



НЕКОТОРЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ РАЗРАБОТКИ ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК ИЗ СУХОГО ЭКСТРАКТА

Аъзамова Гулрух Азимжон қизи

Ташкентский фармацевтический институт

azamovagulrux@gmail.com

<https://doi.org/10.5281/zenodo.6034952>

ИСТОРИЯ СТАТЬИ

Принято: 15-декабрь 2021

Утверждено: 15-январь 2022

Опубликовано: 5-февраль 2022

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

сухой экстракт, прямое прессование, влажное прессование, качество, технологические свойства.

АННОТАЦИЯ

Разработка новых лекарственных средств является одной из главных проблем современной медицины. В этом отношении определенный интерес представляет создание комплексных препаратов. Их применение дает возможность расширить диапазон фармакотерапевтического действия, усилить определенные стороны лечебного эффекта, снизить нежелательные токсические проявления. В данном сообщении приводятся результаты исследования в области разработки технологии таблеток из сухого экстракта. Изучено влияние технологического процесса таблетирования на качество рекомендуемых таблеток. Изучены технологические свойства полученных таблеточных масс и готового продукта.

Актуальность. Лекарственное растение содержит в себе одно или несколько веществ, способных при наличии известных условий проявлять в организме человека и животного те или иные целебные свойства. В сравнении с синтетическими препаратами лекарственные растения как известно, менее токсичны. Поэтому в современной фармации создать лекарственный препарат на основе лекарственных растений является актуальной задачей. Известно, что растительное сырье служит источником получения свыше трети всех лекарственных средств (1). Люди с почечной недостаточности входят в группу риска по состоянию здоровья. В этих условиях поиск и разработка новых мочегонных средств на основе лекарственных растений

приобретает особую актуальность. В последнее время во всем мире значительно повысился лекарственным растениям. Они не воспринимаются как чужеродные и, в отличие от синтетических препаратов, не отторгаются защитными системами организма. Среди растительных препаратов широкое распространение в лечебной практике находят такие лекарственные растения, как тысячелистник обыкновенный, солодка и зизифера лекарственный. Калийсберегающие диуретики оказывают незначительное воздействие на уровень натрия и жидкости в организме, а также на кровяное давление как таковое. Они не имеют самостоятельного значения в лечении гипертонии, но часто используются в



сочетании с другими мочегонными препаратами, чтобы усилить их действие и избежать чрезмерной потери калия организмом пациента. В настоящее время разработка новых, удобных в применении, стабильных лекарственных препаратов из местных лекарственных растений является одной из главных проблем современной фармации (2,4).

Учитывая свойства препаратов растительного происхождения, на кафедре фармакогнозии при Ташкентском фармацевтическом институте проводились научно-исследовательские работы по созданию сбора «Сухой экстракт». Этот сбор состоит из равных частей: Укроп аптечный - *Foeniculum officinalias*, Календула лекарственная - *Calendula officinalis*, Хвощ полевой - *Equisetum arvense*, Руян - *Rubia*, Тысячелистник обыкновенный - *Achillea filipendulin*. В связи с выше изложенным, стал актуальным вопрос о создании удобной в применении, стандартизированной таблетированной лекарственной формы из сухого экстракта отличающейся достаточной биологической доступностью и стабильностью при хранении.

Учитывая вышеизложенное, целью научных исследований явилась изучение фармако-технологических аспектов разработки технологии отдельных отечественных диуретических лекарственных средств и препаратов и внедрение в отечественное производство разрабатываемых лекарственных форм.

Материалы и методы: В качестве объектов исследования использовали сухой экстракт полученный нами рекомендуемым технологии. Сухой

экстракт представляет собой сухой гигроскопичные, мелкодисперсные порошки от красного до темно-бурого цвета со специфическим запахом. Анализ технологических характеристик сухого экстракта и вспомогательных веществ проводили на приборах фирмы «Erweka» (Германия), размер частиц оценивали методом микроскопии с использованием программы видео тест. Для разработки таблеток нами были апробированы составы с различными композициями вспомогательных веществ и их соотношениями. Основными требованиями, предъявляемыми к данной группе вспомогательных веществ, это: стабильность при хранении, хорошая прессуемость, способность быстро и полностью высвободить действующее вещество и образовывать прочные таблетки. Анализ таблеток осуществляли по действующей нормативной документации.

Результаты: Исходя из технологических свойств сухого экстракта первоначально мы изучали возможность получения таблеток методом прямого прессования, который, как известно, имеет ряд преимуществ. Анализ полученных технологических параметров сухого экстракта показал необходимость добавки вспомогательных веществ, улучшающих сыпучесть. Были использованы различные вспомогательные вещества, рекомендуемые ГФ XI как индивидуально, так и в сочетаниях: глюкоза, лактоза, крахмал картофельный, микрокристаллическая целлюлоза, кальция карбонат, магния оксид, кальция стеарат. Прямое прессование позволяет исключить 3-4 технологические операции и, таким



образом имеет преимущество перед таблетированием с предварительным гранулированием порошков. Однако, несмотря на кажущиеся преимущества, прямое прессование данной субстанции не дает требуемого качества готового продукта. Это объясняется тем, что для производительной работы таблеточных машин прессуемый материал должен обладать оптимальными технологическими характеристиками (сыпучестью, прессуемостью, влажностью и др.) (3,5).

Таковыми характеристиками не обладает нами полученный сухой

экстракт. Исследованные составы представлены в табл.1.

Сущность этого метода заключается в том, что необходимое количество сухого экстракта смешивается с вспомогательными веществами до однородной массы. В эту массу в последнем очередь добавляют кальция стеарата при постоянном перемешивании. Полученный таким образом таблеточной массы прессуют в ручном гидропрессе в диапазоне давлений от 100 - 180 МПа. Таблетки, полученные прямым прессованием, не соответствовали требованиям ГФ XI.

Таблица 1

Составы для приготовления таблеток из сухого экстракта методом прямого прессования

Ингредиенты	Количество ингредиентов, г				
	Серии				
	I	II	III	IV	V
Сухой экстракт					
Сахароза	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Лактоза					
МКЦ		0,0975			0,08
Кальций карбонат	0,095		0,08	0,0975	
карбонат					0,095
Крахмал картофельный	0,01	0,0975	0,095	0,0975	
Кальция стеарат			0,020		0,020
	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
Средняя масса	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5

В последующих исследованиях изучали технологические свойства полученных таблеточных масс сухого экстракта, приготовленных для прямого прессования. В табл.2 приведены результаты изучения технологических свойств выше указанных исследованиях.

Из данных таблицы следует, что введение вспомогательных веществ приводит к изменению фракционного состава и соответственно других

технологических показателей. Прессуемость в смеси понизилось от 80 до 41. Полученные данные свидетельствуют об уменьшении степени гигроскопичности от 10,42 до 5,71 и адгезионных свойств порошков. Эти положительные показатели. Отмеченные некоторые различия по коэффициентам уплотнения, насыпной плотности прессуемых масс 95, 32-100, 12% объясняется близкой насыпной





плотностью использованных Таблица
вспомогательных веществ.

2

**Результаты изучения технологических свойств прессуемой массы
приготовленных для прямого прессования (n=5)**

Изучаемые показатели	Значения показателя				
	I	II	III	IV	V
Фракционный состав, мкм, %:					
+2000	15,19	11,10	9,10	12,52	14,05
-2000+1000	22,50	24,05	23,06	21,43	31,34
-1000+500	37,19	39,23	36,85	36,45	27,67
-500+250	19,87	21,57	25,32	24,71	21,79
-250	5,25	3,60	5,67	4,89	5,20
Сыпучесть, 10 ⁻³ кг/с	2,55	2,42	3,45	4,34	2,67
Угол естественного откоса, градус	35,56	40,16	37,96	34,11	39,78
Насыпная плотность, кг/м ³	721,34	754,32	767,04	744,34	765,81
Прессуемость, Н	32,56	37,45	41,23	39,11	40,77
Коэффициент уплотняемости	1,99	1,54	1,78	1,80	1,65
Остаточная влажность	4,98	5,71	4,81	5,07	4,89

В табл.3 приведены результаты изучения качественных показателей таблеток из сухого, полученных методом прямого прессования.

Как видно из представленных в табл.3, таблетки из сухого экстракта полученные по пяти сериям методом прямого прессования, удовлетворяют требованию по внешнему виду,

отношению высоты таблеток к диаметру, по количественному содержанию действующего вещества, растворимости. Но, по другим показателям не отвечают требованию предъявляемым к таблетированным лекарственным формам.

Таблица 3

**Результаты изучения качественных показателей таблеток сухой экстракт
методом прямого прессования**

Исследуемые Свойства	Показатели				
	Серии				
	I	II	III	IV	V





Внешний вид	Таблетки коричневог о цвета, с вкрапления ми	-//-	-//-	-//-	-//-
Отношение высоты таблеток к диаметру, %	40	37	35	40	39
Средняя масса и отклонение от средней массы, %	0,501±3,39	0,511±5,12	0,490±5,56	0,501±6,33	0,502±3,67
Прочность на излом, Н	25	26	35	30	25
Прочность на истирание, %	85,33	87,45	80,78	85,45	84,20
Распадаемость, мин	16	14	15	12	17
Количественное содержание действующего вещества, %	98,94	97,95	99,90	98,92	98,78
Растворимость, %	97,5	90,4	97,8	96,1	97,7

В связи с вышеизложенным в дальнейшем исследованиях нами проводились исследования по разработке технологии таблеток сухой экстракт методом влажного гранулирования.

Необходимое количество связывающих веществ устанавливали опытным путем для каждой таблетуемой массы. Для этого, чтобы порошок вообще гранулировался, он должен быть увлажнен до определенной степени. О достаточности увлажнения судили так: небольшое количество массы (0,5-1г) сжимали между большим и указательным пальцем; образовавшаяся «лепешка» не должна прилипать к пальцам (чрезмерное увлажнение) и рассыпаться при падении с высоты 15 - 20см (недостаточное увлажнение).

Для приготовления таблеточной массы были приготовлены 7 серий прессуемых масс из сухого экстракта по прописям, представленным в табл.4. В исследованиях выбраны вспомогательные вещества, отличающиеся между собой как по виду, так и по количеству использованных вспомогательных веществ. Учитывая физико-химические и технологические свойства сухого экстракта, при разработке состава и технологии изучена возможность использования таких наполнителей, как лактоза, сахароза, крахмал, производные целлюлозы МКЦ, ГМПЦ, кальция карбонат. В качестве разрыхлителей использовали картофельный крахмал, а в качестве антифрикционного вещества-кальция стеарат.

Предварительный отбор наполнителей проводили также на





основании их способности снижать поглощение влаги веществом.

Были приготовлены экспериментальные образцы таблеток из сухого экстракта с добавлением в различных соотношениях и сочетаниях вспомогательных веществ. В табл. 4. приведены составы семи прописей таблеток, которые отличаются между собой как по виду, так и по количеству использованных вспомогательных веществ. Выбор этих количественных наполнителей проводился на основании предыдущих экспериментов.

Сущность влажного гранулирования заключается в следующем: необходимое количество активного вещества и наполнитель смешиваются до получения однородной массы. Полученная однородная масса увлажняется соответствующим количеством увлажняющей жидкости, и влажная масса высушивается в калориферных сушильных шкафах при температуре 40-50°C. Время сушки определяется экспериментальным путем до оптимальной остаточной влажности. Затем масса гранулируется и опудривается смесью из крахмала и

кальция стеарата. Для увлажнения применяли воду очищенную, сахарный сироп, этиловый спирт различной концентрации - 30, 40, 50, 70%, 90% и 2-10% растворы крахмала.

В последующих экспериментах увлажнение производили крахмальным клейстером различной концентрации. По результатам исследования выявлено, что низкие концентрации крахмала удлиняют время распада мост таблеток, и также высокие концентрации крахмального клейстера влияют на уменьшение прочности.

При использовании воды и сахарного сиропа образовались комки, которые ухудшали качества готового продукта. Этиловый спирт разной концентрации тоже не дали желаемого эффекта. Поэтому, после проведенных многочисленных экспериментов увлажнение осуществляли 70% этиловым спиртом, так как он обеспечивал хорошее гранулирование таблеточной массы. При увлажнении массы спиртом гранула после сушки получался крепким, полученные таблетки имели качественный внешний вид.

Таблица 4

Исследуемые составы для получения таблеток приготовленных методом влажного гранулирования

Ингредиенты	Номер прописи и количество ингредиентов, г						
	1	2	3	4	5	6	7
Сухой экстракт	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Лактоза	0,095				0,020		
Сахароза		0,0975					
Крахмал картофельный	0,100	0,0975	0,020	0,1000	0,080	0,090	0,095
МКЦ			0,080		0,095	0,150	0,100
ГМПЦ				0,0975			
Кальция карбонат			0,095				





Кальция стеарат	0,005	0,0050	0,005	0,0050	0,005	0,005	0,005
Средняя масса	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5

Изучая свойства полученных таблеток по семи прописям убедились, что приготовленные таблетки по 7 составу отвечали всем требованиям представленным по ГФ Х1. Показатели распадаемости таблеток по 1 и 5 составу, не отвечали требованиям ГФ Х1. Таблетки полученные по 2 и 3 составу имели время распадаемости около 15 минут. Поэтому эти составы нами не выбраны на следующие эксперименты. Наилучшие показатели по требованию дали таблетки полученные по 7 составу.

Дальнейшее исследование проводилось с таблетками полученных по 7 составу. Таким образом, при подборе состава таблеток было изучено влияние вспомогательных веществ на качество готового продукта.

Изучены технологические свойства прессуемой массы по 7 составу, и полученные результаты приведены в таблице 5.

В качестве технологических показателей прессуемой массы были изучены фракционный состав, насыпная плотность, сыпучесть, угол естественного откоса, пористость, коэффициент уплотняемости, коэффициент прессуемости и

остаточная влажность. Определение вышеуказанных параметров проводили согласно методикам ГФ XI и соответствующей НТД. Используемые вспомогательные вещества улучшали некоторые технологические свойства субстанции - сыпучесть, насыпную плотность.

Также, по данным таблицы 5, можно отметить, что сыпучесть сухого экстракта в гранулах увеличивалась, вдвое возросла насыпная масса. Результаты гранулирования указывают на значительное укрупнение размеров частиц, где основная часть массы соответствует фракции -1000+500 мкм. Такие технологические показатели, как насыпная плотность (625 кг/м^3), сыпучесть ($6,5 \cdot 10^{-3} \text{ кг/с}$), угол естественного откоса (30 градус), коэффициенты прессуемости (1,23), уплотняемости (2,5) и др. имели более позитивные значения у прессуемой массы, чем у экстракта, что свидетельствует о правильном подборе вспомогательных веществ и хода технологического процесса. Оптимальной является остаточная влажность в пределах 3,22 - 3,5 %.

Таблица 5

Результаты изучения технологических свойств прессуемой массы

Исследуемые показатели	Единица измерения	Значения показателя
Внешний вид		Однородные гранулы кремового цвета, сладкого вкуса, без запаха
Фракционный состав: +2000	мкм, %	10,14



-2000+1000		27,55
-1000+500		37,19
-500+250		17,87
-250		7,25
Сыпучесть	10^{-3} кг/с	6,5
Угол естественного откоса	градус	30
Насыпная плотность	кг/м ³	625
Прессуемость	Н	40
Коэффициент прессуемости		1,23
Коэффициент уплотняемости		2,5
Остаточная влажность	%	3,2
Пористость	%	52

Также следует отметить, что давления прессования таблеток в прямую содействует показателям таких важных свойств, как физико-механические свойства, прочность таблеток, распадаемость, прочность на истирание. Поэтому ряд экспериментальные исследование посвящались изучением влияния давления прессования на качество таблеток. При этом использованы лабораторные ручные гидропрессы. В диапазоне от 50 до 350 МПа проводились исследования по подбору оптимального давления прессования таблеток, На рис.3.5 приведены полученные результаты, по которым видно, что от давления прессования зависит качество готового продукта (требуемые показатели меняются зависимо от давления прессования). Также, по данным результатам для прессования таблеток оптимальным являются давления прессования 100-180 МПа.

Для получения таблеток использовали метод влажной грануляции. Технологическая схема получения таблеток методом влажного гранулирования заключается в

следующем: измельченные и просеянные через сито (диаметр отверстий - 0,15мм) и рассчитанное количество субстанции и МКЦ смешивали затем увлажняли раствором связующего вещества 90% этиловым спиртом. Влажную массу сушили при температуре 30-40°C до остаточной влажности 3,5 %.

Далее высушенную массу протирали через гранулятор с отверстиями 1мм, опудривали смесью картофельного крахмала и стеарата кальция, массу таблетировали на таблеточной машине ударного типа по 0,5г диаметром 11мм. Масса прессовалась хорошо, без прилипания и легко выталкивалась из пресс-формы, а полученные таблетки отвечали требованиям ГФ XI. Таблетки вышеуказанных составов были изготовлены на ручных гидропрессах. Удельное давление прессования составило 100-180 МПа.

В последующем были изучены качественные показатели полученных таблеток в соответствии с требованиями ГФ XI, а также другими общепринятыми способами. Оценка их качества



проводилась по следующим показателям: внешний вид, геометрическая форма, соответствие высоты к диаметру, средняя масса, количественное содержание действующего вещества, распадаемость и растворение, прочность на истирание и излом. Таблетки всех прописей по прочности отвечают требованиям ГФ XI. Таблетки, полученные по 1-3, прописи характеризуются большим временем распадаемости, которое составило более 120 минут. Это свидетельствует о недостаточной разрыхляющей способности крахмала.

В составе, где МКЦ смешивали с равным количеством крахмала, время распада мост таблетки уменьшалось, но таблетки не отвечали требованиям ГФ XI по прочности. При этом отмечено, что использование сахарозы вызывало прилипание гранулята к поверхности пресс - инструмента. Наиболее положительные показатели прессуемой массы отмечали при использовании МКЦ, увеличивающей сыпучесть массы и улучшение внешнего вида таблеток, отвечающей требованиям ГФ XI. Например, прочность на излом у таблеток, приготовленных с наполнителем - лактозой составила от 34,4 до 40,8 Н, тогда как у таблеток,

приготовленных с наполнителем - кальция карбонат – более, чем в 2 раза выше и находится в диапазоне от 83,7 до 88,2 Н. Время распада мости таблеток также отличается в зависимости от использованных наполнителей.

Результаты полученного экспериментально приведены в табл.б.

По указанным показателям, таблетки состава № 7 удовлетворяли требованиям ГФ XI. Исходя из вышеизложенных результатов, для дальнейших исследований был выбран 7 состав. Основные показатели качества таблеток приготовленного, по рекомендуемым составам приведены в таблице 3.11. По приведенным результатам таблицы можно определить, что состав 7, отличающийся от предыдущих составов, по всем требованиям, предъявляемым таблеткам по ГФ XI, отвечает полностью.

По данным таблицы 6, полученные нами таблетки имели хороший внешний вид, показатели таблеток по отклонению от средней массы, распадаемости и прочности отвечают требованиям ГФ XI, вып. 2. Прочность таблеток колеблется от 50 до 68 Н. Таблетки распадаются менее чем за 15 минут.

Таблица 6

Результаты определения качественных показателей рекомендуемых таблеток

Показатели качества	Значения показателей
Внешний вид	Таблетки коричневого цвета с вкраплениями, без запаха, круглой формы, двояковыпуклые, с риской на одной стороне
Отношение высоты таблеток к диаметру, %	40



Средняя масса и отклонение от средней массы, %	0,501±3,45
Прочность на излом, Н	58,2
Прочность на истирание, %	99,71
Распадаемость, мин	11
Количественное содержание действующего вещества, %	98,9
Растворимость, %	97,5

Таким образом, по неудовлетворительным результатам исследованных технологических параметров, сухого экстракта предполагает необходимость использования вспомогательных веществ.

Использованные вспомогательные вещества улучшают некоторые технологические свойства субстанции - сыпучесть, насыпную плотность и прессуемость.

Выводы

1. В результате исследований, проведенных с учетом физико-химических и технологических характеристик субстанций, был подобран оптимальный состав и технология нового диуретического препарата на основе сухого экстракта

2. Разработан и выбран технология получения качественного готового препарата.

3. Изучены показатели качества таблеток: распадаемость, стойкость к раздавливанию и истираемость.

Использованная литература:

1. Гуревич К.Г. Дискуссионные вопросы эффективности и безопасности лекарственных средств растительного происхождения. // Фарматека.-2003.- №5.- С. 71-79.
2. Бочарова И. А., Штейнгатт М. В. Влияние технологических свойств компонентов при прямом прессовании таблеток Фармаком. 2003. N 4.
3. Препараты из растительного сырья: отраслевые проблемы / Е.В.Валь//Ремедиум. - 2001.-№1-2.-38-39. 1-4.
4. Кариева Ё.С. Определение некоторых показателей прессуемой массы и субстанции провидина / Сб. матер. XIII Росс. нац. конгресса «Человек и лекарство». – Москва. – 3-7 апреля 2006. - с.533.
5. Шарипова С.Т., Юнусова Х.М., Комилов Х.М., Муллажонова М.Т. Результаты изучения качественных и количественных показателей рекомендуемых таблеток «Мелифлос». Фармацевтический вестник Узбекистана.- Ташкент, 2011. - №4. -С.77-79.