

7universum.com  
**UNIVERSUM:**  
ТЕХНИЧЕСКИЕ НАУКИ

**UNIVERSUM:**  
**ТЕХНИЧЕСКИЕ НАУКИ**

Научный журнал  
Издается ежемесячно с декабря 2013 года  
Является печатной версией сетевого журнала  
Universum: технические науки

Выпуск: 5(98)

Май 2022

Часть 9

Москва  
2022

DOI - 10.32743/UniTech.2022.98.5.13707

**РАЗРАБОТКА ТВЕРДЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ  
НА ОСНОВЕ СУХОГО ЭКСТРАКТА «УРОЛЕКСАН-Ф»****Шарипова Саодат Турсунбаевна**

к.ф.н., доцент кафедры ПТЛС  
Ташкентский фармацевтический институт,  
Республика Узбекистан, г. Ташкент  
E-mail: [ruxsonaz@gmail.com](mailto:ruxsonaz@gmail.com)

**Закирова Рухсона Юнусовна**

к.ф.н., ассистент кафедры ПТЛС  
Ташкентский фармацевтический институт,  
Республика Узбекистан, г. Ташкент

**Мауленбергенова Гулайим**

магистрант кафедры ПТЛС  
Ташкентский фармацевтический институт,  
Республика Узбекистан, г. Ташкент

**Назарова Гулшан Ибрахимовна**

магистрант кафедры ПТЛС  
Ташкентский фармацевтический институт,  
Республика Узбекистан, г. Ташкент

**Акрамова Мехрибон Отажон қизи**

магистрант кафедры ПТЛС  
Ташкентский фармацевтический институт,  
Республика Узбекистан, г. Ташкент

**DEVELOPMENT OF SOLID DRUGS FORMS BASED ON DRY EXTRACT "UROLEXAN-F"****Saodat Sharipova**

Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor  
Tashkent Pharmaceutical Institute,  
Republic of Uzbekistan, Tashkent

**Rukhsona Zakirova**

PhD in the pharmaceutical sciences,  
Tashkent Pharmaceutical Institute,  
Republic of Uzbekistan, Tashkent

**Gulayim Maulenbergеноva**

Master  
of the Tashkent Pharmaceutical Institute,  
Republic of Uzbekistan, Tashkent

**Gulshan Nazarova**

Master  
of the Tashkent Pharmaceutical Institute,  
Republic of Uzbekistan, Tashkent city

**Mehribon Akramova**

Master  
of the Tashkent Pharmaceutical Institute,  
Republic of Uzbekistan, Tashkent

### АННОТАЦИЯ

Разработка новых лекарственных средств является одной из главных проблем современной медицины. В этом отношении определенный интерес представляет создание комплексных препаратов. В данной статье были изучены физические, структурно-механические и технологические показатели субстанции «Уролексан-Ф». При этом проведены исследования по изучению размеров частиц, насыпной плотности, сыпучести, насыпного объема, способности порошка к уплотнению, угла естественного откоса, прессуемости, коэффициента уплотняемости и остаточной влажности. Полученные результаты подтверждают необходимость улучшения неудовлетворительных технологических показателей субстанции для получения твердых лекарственных форм. Изучено влияние технологического процесса таблетирования на качество рекомендуемых таблеток, а также технологические свойства полученных таблеточных масс и готового продукта.

### ABSTRACT

The development of new drugs is one of the main problems of modern medicine. In this regard, the creation of complex preparations is of particular interest. In this article, the physical, structural-mechanical and technological indicators of the substance "Urolexan-F" were studied. At the same time, studies were carried out to study the particle size, bulk density, flowability, bulk volume, the ability of the powder to compact, the angle of repose, compressibility, compaction coefficient and residual moisture. The results obtained confirm the need to improve the unsatisfactory technological parameters of the substance to obtain solid dosage forms. The influence of the technological process of tableting on the quality of the recommended tablets, as well as the technological properties of the obtained tablet masses and the finished product, was studied.

**Ключевые слова:** сухой экстракт, прямое прессование, влажное прессование, качество, технологические свойства.

**Keywords:** dry extract, direct pressing, wet pressing, quality, technological properties.

**ВВЕДЕНИЕ.** Из древней восточной народной медицины известно лечебное и оздоровительное действие пищевых веществ. Рецептуры лечебно-профилактических средств того времени имеют очень сложный, многокомпонентный состав и естественное происхождение. Одним из следствий этого интегративного процесса стало широкое применение биологически активных добавок к пище, являющихся, как правило, производными современных технологий. 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 создание лекарственных препаратов на основе лекарственных растений является актуальной задачей. Известно, что растительное сырье служит источником получения свыше трети всех лекарственных средств [1].

Люди с почечной недостаточностью 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 интерес к 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 – *Achillea millefolium* L., Зизифора цветоножечная – *Herba ziziphorae pedicellatae*., и Солодка голая – *Glycyrrhiza glabra* L. 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, проводились научно-исследовательские работы по созданию сбора «Уролексан-Ф». Этот сбор состоит из равных частей тысячелистника обыкновенного – *Achillea millefolium* L., Зизифора цветоножечная – *Herba ziziphorae pedicellatae*, и Солодка голая – *Glycyrrhiza glabra* L. В связи с вышеизложенным, стал актуальным вопрос о создании удобной в применении, стандартизированной таблетированной лекарственной формы «Уролексан-Ф», отличающейся достаточной биологической доступностью и стабильностью при хранении [5].

**Целью** настоящих исследований являлся выбор вспомогательных веществ и разработка оптимальной технологии изготовления таблеток «Уролексан-Ф» на основании изучения физических, структурно-механических и технологических показателей сухого экстракта.

**Методы:** В качестве объектов исследования был взят сухой экстракт «Уролексан-Ф», полученный нами по рекомендуемой технологии [6]. Были изучены технологические свойства экстракта «Уролексан-Ф» по методам, приведенным в литературе и нормативной документации. В качестве технологических показателей изучены фракционный состав, насыпная плотность, сыпучесть, угол естественного откоса и остаточная влажность. Проверялись такие показатели как,

фракционный состав, сыпучесть, сыпучей плотность, естественный угол отклонения и остаточная влажность. [7]

**Результаты и их обсуждение**  
 Результаты изучения технологических свойств приведены в таблице 1.

Таблица 1.

Результаты изучения технологических свойств сухого экстракта «Уролексан-Ф»

Изученные показатели	Единицы измерения	Полученные результаты
Внешний вид		гигроскопичный порошок, коричневого цвета, сладкого вкуса, со специфическим запахом.
Фракционный состав:		
+2000		1,74
-2000+1000		18,10
-1000+500	мкм, %	26,59
-500+250		21,37
-250+125		30,05
-125		2,05
Сыпучесть	$10^{-3}$ кг/с	0,601
Угол естественного откоса	градус	44
Насыпная плотность	кг/м <sup>3</sup>	241,35
Прессуемость	Н	84
Коэффициент уплотняемости		3,8
Остаточная влажность	%	10,23

Согласно органолептическому анализу, сухой экстракт «Уролексан-Ф» представляет собой гигроскопичный порошок, коричневого цвета, сладкого вкуса, со специфическим запахом.

Независимо от того, каким путем получены лекарственные вещества (химический синтез или вытяжка из ЛРС), они обладают различной степенью дисперсности. Изучен фракционный состав сухого экстракта для оптимального подхода к процессу получения твердых лекарственных форм [8]. Согласно данным эксперимента, большая часть сухого экстракта «Уролексан-Ф» распределена во фракциях: -1000+500 мкм, -500+250 мкм и -250+125 мкм: в них сосредоточено в сумме 78,10% сухого экстракта, а 2,05% приходится на долю частиц менее 125 мкм. И 18,10% сухого экстракта приходится на размерную группу -2000+1000. Как видно, общая доля частиц в диапазоне -2000+125 мкм, можно сделать вывод, что «Уролексан-Ф» состоит из крупных, средне мелких и мелких порошков. Подобное несоответствие дает трудности при получении качественных твердых лекарственных форм.

По результатам приведенных в таблицы 1 можно сделать вывод, что нужно улучшать технологические свойства экстракта, для дальнейшим получить твердые лекарственные формы путем влажной грануляции.

В связи с вышеизложенным в дальнейшем нами проводились исследования по разработке технологии таблеток «Уролексан-Ф» методом влажного гранулирования. Необходимое количество связывающих веществ устанавливали опытным путем для каждой таблетуемой массы. Для того, 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 «Уролексан-Ф» по прописям, представленным в табл. 2. 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 (микрористаллическая целлюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза) 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.

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<sup>0</sup>С. 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 (2 % крахмальным клейстер) концентрации крахмала удлиняют время распадаемости таблеток, а высокие (10% крахмальным клейстер) – концентрации крахмального клейстера влияют на уменьшение прочности.

При использовании воды и крахмального клейстера образовались комки, которые ухудшали качества готового продукта. Этиловый спирт в концентрациях 30, 40, 50 и 70% тоже не дал желаемого эффекта. Поэтому, после проведенных многочисленных экспериментов увлажнение осуществляли 90% этиловым спиртом, так как он обеспечивал хорошее гранулирование таблеточной массы. При увлажнении массы спиртом гранулят после сушки получался крепким, полученные таблетки имели качественный внешний вид. Результаты приведены в таблицы 2.

Таблица 2.

**Исследуемые составы для получения таблеток «Уролексан-Ф»,  
приготовленных методом влажного гранулирования**

Ингредиенты	Номер прописи и количество ингредиентов, г						
	1	2	3	4	5	6	7
Сухой экстракт «Уролексан-Ф»	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	<b>0,3</b>
Лактоза	0,095				0,020		
Сахароза		0,0975					
Крахмал картофельный	0,100	0,0975	0,020	0,1000	0,080	0,090	<b>0,095</b>
МКЦ			0,080		0,095	0,150	<b>0,100</b>
ГМПЦ				0,0975			
Кальция карбонат			0,095				
Кальция стеарат	0,005	0,0050	0,005	0,0050	0,005	0,005	<b>0,005</b>
Средняя масса	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	<b>0,5</b>

Приготовленные все 7 таблетки по вышеуказанному составу были проверены методами приведенные в НД [9]. Показатели распадаемости таблеток по 1 и 5 составу, не отвечали требованиям. 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-му составу.

Дальнейшее исследование проводилось с таблетками, полученными по 7-му составу. Таким образом, при подборе состава таблеток было изучено влияние вспомогательных веществ на качество готового продукта. Изучены технологические свойства прессуемой массы по 7-му составу, и полученные результаты приведены в таблице 3.

Таблица 3.

**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		12,14
-2000+1000	мкм, %	25,55
-1000+500		37,19
-500+250		16,87
-250		8,25
Сыпучесть		10 <sup>-3</sup> кг/с
Угол естественного откоса	градус	30

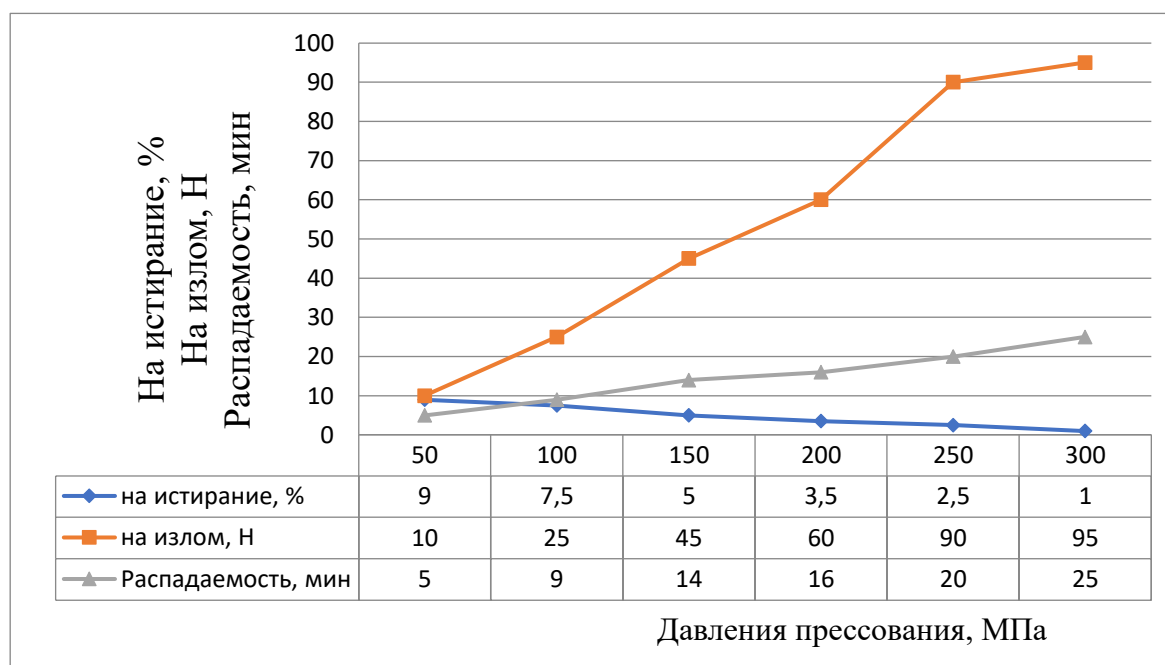
Изучаемые показатели	Единица измерения	Значения показателя
Насыпная плотность	кг/м <sup>3</sup>	625
Прессуемость	Н	40
Коэффициент прессуемости		1,23
Коэффициент уплотняемости		2,5
Остаточная влажность	%	3,2
Пористость	%	52

В качестве технологических показателей прессуемой массы были изучены: фракционный состав, насыпная плотность, сыпучесть, угол естественного откоса, пористость, коэффициент уплотняемости, коэффициент прессуемости и остаточная влажность. Используемые вспомогательные вещества улучшали некоторые технологические свойства субстанции – сыпучесть, насыпную плотность.

Также, по данным таблицы 3, 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<sup>3</sup>), сыпучесть ( $6,5 \cdot 10^{-3}$  кг/с), угол естественного откоса (30 градусов), 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 %.

Также следует отметить, что давление прессования таблеток напрямую влияют на такие важных свойств, как физико-механические свойства, прочность таблеток, распадаемость, прочность на истирание и т.д. Поэтому ряд экспериментальных исследований посвящались изучению 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 «Уролексан-Ф». На рис.1 приведены полученные результаты, по которым видно, что от давления прессования зависит качество готового продукта (т.е. требуемые показатели меняются в зависимости от давления прессования). Также, по данным результатов прессования таблеток «Уролексан-Ф» оптимальными являются давления прессования 100-180 МПа.



**Рисунок 1. Результаты изучения влияния давления прессования на качественные показатели таблеток «Уролексан-Ф»**

Технологическая схема получения таблеток «Уролексан-Ф» методом влажного гранулирования заключается в следующем: измельченные и просеянные через сито (диаметр отверстий - 0,15мм) и рассчитанное количество субстанции и МКЦ (микрористаллическая целлюлоза) 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.

В последующем были изучены качественные показатели полученных таблеток в соответствии с требованиями ГФ XIV, 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.

В составе, где МКЦ смешана с равным количеством крахмала, время распадаемости уменьшалось, но таблетки не отвечали требованиям ГФ XIV 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 XIV. Например, прочность на излом у таблеток, приготовленных с наполнителем «лактоза» 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 распадаемости таблеток также отличается в зависимости от использованных наполнителей. Результаты полученного экспериментально приведены в табл. 4.

По указанным показателям, таблетки состава № 7 удовлетворяли требованиям ГФ XIV. Исходя из вышеизложенных результатов, для дальнейших исследований был выбран 7-й состав. Основные показатели качества таблеток «Уролексан-Ф» приготовленного, по рекомендуемым составам приведены в таблице 4. По приведенным результатам таблицы можно определить, что состав 7, в отличие от предыдущих составов, всем требованиям, предъявляемым таблеткам по ГФ XIV, отвечает полностью.

По данным таблицы 4, полученные нами таблетки имели хороший внешний вид, показатели таблеток «Уролексан-Ф» по отклонению от средней массы, распадаемости и прочности отвечают требованиям ГФ XIV. Прочность таблеток колеблется от 50 до 68 Н. Таблетки распадаются менее чем за 15 минут.

Таблица 4.

#### Результаты определения качественных показателей рекомендуемых таблеток «Уролексан-Ф»

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

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

**Заключение.** В результате исследований, проведенных с учетом физико-химических и технологических характеристик субстанций, был подобран оптимальный состав (сухой экстракт «Уролексан-Ф» -

0,3г; крахмал картофельный - 0,095г; МКЦ - 0,100г; кальций стеарат – 0,005г.) и разработано технология получения нового диуретического таблеток по методу влажной грануляции на основе сухого экстракта «Уролексан-Ф». Исследование таких показателей качества таблеток, как распадаемость, стойкость к раздавливанию и истираемость показало, что полученные таблетки соответствуют требованиям существующих стандартов.

**Список литературы:**

1. Аъзамова Г.А. Некоторые исследования в области разработки технологии таблеток из сухого экстракта // «The best innovator in science -2022» С.368-377.
2. Илхамова Н.Б., Джалилов Х.К. Биофармацевтические исследования таблеток «Ниме-S» методом in vitro // Фармацевтический вестник Узбекистана. -2016. - №2. -С.26-28.
3. Кариева Ё.С., Юнусова Х.М. Comparative study of meloxicam drugs bioequivalence Medical and Health Science Journal (Prague). - 2011.-Vol.5.- P. 112-114.
4. Пилат Т.Л., Иванов А.А. Биологические добавки к пище. - М, 2012. -С. 710 .
5. The study of pharmaco -toxicological effect of «Urolexan-F» SharipovaS.T., Akromova M.O, Maulenberganova G. // V Міжнародна науково-практична Конференція «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармако-терапії та призначення лікарських засобів» Навчально-науковий інститут прикладної фармації 11-12 –апрель 2021 г.г. Харків.С. 126-128.
6. Шарипова С.Т., Рахимова О.Р., Жабборова Д.Н. Исследование влияния некоторых факторов на процесс экстракции биологически активных веществ из сбора “Уролексан-Ф”//“Фармацевтическая наука и практика: проблемы, достижения, перспективы развития”. Материалы III-научно-практичной интернет-конференции с международной участю Харків-2021. С. 127-129.
7. Махкамов С.М. Основы таблеточного производства. - Ташкент.-2004.- 60-63 с, 146 с.
8. ОФС.1.1.0015.15 «Ситовой анализ».
9. ОФС.1.4.1.0015.15 Таблетки