

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: 4(97)

Апрель 2022

Часть 8

Москва  
2022

DOI - 10.32743/UniTech.2022.97.4.13551

**РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК «КАРАРГИНАТ»****Закирова Рухсона Юнусовна**

*PhD по фармацевтическим наукам,  
Ташкентский фармацевтический институт,  
Республика Узбекистан, г. Ташкент  
E-mail: [ruxsonaz@gmail.com](mailto:ruxsonaz@gmail.com)*

**Рахимова Гулнора Рахимовна**

*канд. фармацевт. наук, доцент,  
Ташкентский фармацевтический институт,  
Республика Узбекистан, г. Ташкент  
E-mail: [rakhimova.gulnara@bk.ru](mailto:rakhimova.gulnara@bk.ru)*

**Мирзохидова Ирода Морифжон кизи**

*магистрант,  
Ташкентский фармацевтический институт,  
Республика Узбекистан, г. Ташкент  
E-mail: [ruxsonaz@gmail.com](mailto:ruxsonaz@gmail.com)*

**TECHNOLOGY DEVELOPMENT TABLETS “KARARGINATE”****Rukhsana Zakirova**

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

**Gulnora Rakhimova**

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

**Iroda Mirzokhidova**

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

**АННОТАЦИЯ**

Изучено действие вспомогательных веществ на прессуемую массу для получения таблеток на основе сухого экстракта, выделенного из лекарственного растения *Ajuga Turkistanica* и субстанций L-карнитин, L-аргинин. Были изучены технологические свойства массы. Добавление сухих вспомогательных веществ (МКЦ, сахарозы, картофельного крахмала, талька, кальция карбоната, кальция стеарат) привело к существенному улучшению фармакотехнологических свойств таблеточной смеси «Караргинат».

**ABSTRACT**

There has been studied the effect of the excipients to the pressing mass for obtaining tablets based on the dry extract, received from the medicinal plant *Ajuga Turkistanica* and L-carnitine and L-arginine substances. There have been studied the technological properties of the given mass. There has been determined that the addition of the dry excipients (MCC, sucrose, potato starch, talc, calcium carbonate, calcium stearate) led to the significant improvement of the pharmacotechnological properties of the tablet mixture “Kararginate”.

**Ключевые слова:** L-карнитин, L-аргинин, *Ajuga Turkistanica*, таблетка, фармакотехнологические свойства, вспомогательные вещества.

**Keywords:** L-carnitine, L-arginine, *Ajuga Turkistanica*, pharmaceutical properties, excipients.

**Введение.** Сердечно-сосудистые заболевания — ведущая причина инвалидности и смертности во всем мире, представляющая не только медицинскую, но и социально-экономическую проблему. Каждые 37 с в мире от сердечно-сосудистых заболеваний умирает 1 человек [1]. В Узбекистане в структуре смертности от кардиоваскулярной патологии основное место занимает ишемическая болезнь сердца [2]. Болезни сердца остаются лидирующей причиной смертности во всем мире уже 20 лет. Тем не менее, никогда они не уносили так много жизней, как сегодня. С 2000 г. число случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний возросло более чем на 2 миллиона и в 2019 г. достигло почти 9 миллионов. На долю болезней сердца сегодня приходится 16% всех случаев смерти в мире. При ишемии развивается динамический дисбаланс между потребностью миокарда в кислороде и возможностью его обеспечения. Это приводит к развитию гипоксии миокарда, сопровождающейся снижением продукции аденозинтрифосфата и активацией процессов свободно-радикального окисления, ведущих к угнетению функциональной активности кардиомиоцитов и гибели клеток. Под метаболической терапией в кардиологии подразумевают улучшение энергетического метаболизма в сердечной мышце путем фармакологического управления процессами образования и переноса энергии на уровне кардиомиоцитов без влияния на коронарный кровоток и системную гемодинамику [3].

L-карнитин-аминокислота, родственная витаминам группы В. Карнитин играет важную роль в энергетическом обмене в миокарде: переносит свободные жирные кислоты внутрь митохондрий и тем самым повышает доступность наиболее предпочтительного субстрата для окислительного метаболизма в сердце. L-карнитин оказывает благоприятное воздействие на ремоделирование левого желудочка, способствуя значительному уменьшению его объема после острого инфаркта миокарда (ОИМ) [4].

Еще одним метаболическим препаратом является условно незаменимая аминокислота L-аргинин. Аргинин служит необходимым предшественником для синтеза белков и многих биологически важных молекул, таких как орнитин, пролин, полиамины, креатин и агматин, однако главная роль аргинина в организме человека — являться субстратом для синтеза NO. Появляющийся окись азота-эндотелиальный релаксирующий фактор, блокатор ангиотензин превращающего фермента (АПФ). Снимает спазм сосудов, в том числе коронарных. Улучшает микроциркуляцию во всех органах и тканях. Высвобождения NO, вызванное L-аргиномом, действует как антиоксидант и способствует улучшению эндотелиальной функции у пациентов с гиперхолестеринемией [5].

Сухой экстракт лекарственного растения *Ajuga Turkistanica*. Действующим веществом *Ajuga Turkistanica*, является экдистерон (химическая формула -  $C_{27}H_{44}O_7$ ), массовая доля которого составляет 10%. Экдистерон увеличивает синтез белка; усиливает поступление белка и гликогена в мышцы; стабилизирует уровень сахара в крови, предотвращает

процесс отложения жира путем стабилизации уровня сахара и инсулина в крови; уменьшает уровень холестерина в крови; стабилизирует мембраны клеток миокарда; оказывает благотворное влияние на сердечный ритм; имеет антиоксидантный и антикатаболический эффекты. В *Ajuga Turkistanica* одновременно имеется и Туркестерон, (химическая формула- $C_{27}H_{44}O_8$ ). Туркестерон обладает тонизирующими и адаптогенными свойствами, по анаболическому эффекту не уступает синтетическим препаратам, стимулирует работоспособность, предохраняет от негативного воздействия различных стрессорных факторов. Под действием Туркестерона усиливается биосинтез белка в организме, особенно в мышечной ткани, стимулируется эритропоэз и иммуногенез [6].

**Цель.** Таким образом создание комбинированного препарата для коррекции метаболических процессов в миокарде, поддержании и восстановлении функции миокарда во время гипоксии, атеросклерозе коронарных и периферических сосудов, в периоде восстановления после инфаркта миокарда, а также для поддерживающей терапии кардиомиопатии является актуальным в фармацевтической промышленности Узбекистана. **Караргинат** — это комбинированный препарат L-карнитина и аргинина, экстракта *Ajuga Turkistanica* для коррекции метаболических процессов миокарда, восстановления полноценной работы сердечно-сосудистой системы, для гармонизации обмена белков и жиров, для улучшения состояния нервной системы, сосудистого и мышечного тонуса.

В настоящее время обеспечение населения и медицинских учреждений страны безопасными, эффективными и недорогими, с точки зрения экономики лекарственными препаратами является одной из основных задач правительства Республики Узбекистан. В лекарственной политике Республики Узбекистан одной из приоритетных направлений реформы фармацевтической отрасли страны является обеспечение потребителей необходимыми лекарственными средствами путём увеличения производства лекарственных препаратов, основанных на местном лекарственном сырье с целью развития отечественной фармацевтической промышленности [7]. Известно, что Республика Узбекистан имеет большой запас растительного лекарственного сырья. Следует отметить, что лекарственные растения являются перспективными лекарственными средствами, имеют мягкое действие, малотоксичные и, в отличие от синтетических лекарственных средств, не имеют побочных действий. По этой причине они широко используются для лечения и профилактики хронических заболеваний, в частности, лекарственные средства на основе лекарственных растений дают возможность длительного использования при лечении воспалительных процессов, которые являются основной причиной многочисленных заболеваний [8]. В то же время, спрос на лекарственные средства на основе лекарственных растений все еще

не удовлетворяется полностью, поэтому поиск новых источников растительного сырья приобретает актуальность при производстве данной продукции. Исходя из вышесказанного, следует сказать, что целью данной исследовательской работы является разработка состава комбинированной таблетки на основе сухого экстракта, выделенного из местного лекарственного растения *Ajuga Turkistanica* и субстанций L-карнитин и L-аргинин.

**Экспериментальная часть.** С целью разработки технологии и нейтрального состава таблетки «Караргинат», методами, приведенными в литературе были изучены технологические свойства действующей смеси веществ, полученной из сухого экстракта лекарственного растения *Ajuga Turkistanica* (смесь «Караргинат») и субстанций L-карнитин и L-аргинин. Были изучены следующие технологические свойства смеси «Караргинат»: показатели

фракционного состава, сыпучести, сыпучей плотности, естественного угла отклонения и остаточной влажности. Исследования проводились методами, приведенными в литературе и нормативных документах [9, 10, 11].

Результаты изучения технологических свойств смеси «Караргинат» приведены в таблице 1. При определении фракционного состава смеси была изучена смесь в количестве 100 г при помощи сит с разными диаметрами, то есть 2000, 1000, 500, 250 и 125 мкм. Вещества из каждого сита были взвешены отдельно. Процесс определения был осуществлен методом, приведенным в литературе [12].

Остаточная влажность существенно влияет на технологические свойства смеси, а также, действует на процесс получения таблеток и на качественные показатели. Для определения остаточной влажности смеси «Караргинат» был использован анализатор марки «ОНАУС» MB35 китайского производства.

Таблица 1.

Результаты определения технологических свойств смеси «Караргинат»

| №     | Изученные показатели      | Единицы измерения | Полученные результаты |
|-------|---------------------------|-------------------|-----------------------|
| 1     | Фракционный состав:       | мкм, %            |                       |
|       | + 2000                    |                   | 0                     |
|       | - 2000 + 1000             |                   | 6,10                  |
|       | - 1000 + 500              |                   | 15,22                 |
|       | - 500 + 250               |                   | 23,43                 |
|       | - 250 + 125               |                   | 45,55                 |
| - 125 | 9,8                       |                   |                       |
| 2     | Сыпучесть                 | $10^{-3}$ кг/с    | 5,7                   |
| 3     | Насыпная плотность        | Кг/м <sup>3</sup> | 400                   |
| 4     | Угол естественного откоса | Градус            | 56                    |
| 5     | Прессуемость              | N                 | 30                    |
| 6     | Коэффициент прессуемости  | -                 | 0,44                  |
| 7     | Коэффициент уплотняемости | -                 | 3,12                  |
| 8     | Остаточная влажность      | %                 | 1,58                  |

Таблица показывает, что некоторые технологические свойства смеси «Караргинат», как фракционный состав, сыпучесть, насыпная плотность и остаточной влажности имеют отрицательное значение. Фракционный состав прессуемой массы влияет на такие качественные показатели таблеток как однородность дозирования, средняя масса и отклонения от средней массы таблеток. Как приведено в литературе цитата - «Порошки с размером частиц менее 100 мкм характеризуются низкой сыпучестью, что было доказано экспериментально при изучении технологических свойств субстанции», мелкие фракции приводят к неоднородному дозированию таблеток [13]. Экспериментальные данные показывают большое количество мелкой фракции, что в свою

очередь ведет к возможности получения таблеток неотвечающих требованиям однородности дозирования. Это, в свою очередь, означает, что без добавления вспомогательных веществ невозможно получить таблетированный лекарственный препарат из данной массы. В настоящее время в фармацевтической промышленности широко используются различные виды вспомогательных веществ отдельно и в комбинированном виде (глюкоза, лактоза, сахароза, картофельный крахмал, кукурузный крахмал, микрокристаллическая целлюлоза, карбоксиметилловая целлюлоза, кальций карбонат, магний стеарат, кальций стеарат, стеариновая кислота).

Таблица 2.

Модельные составы для таблеточной массы «Караргинат»  
(получена методом влажного гранулирования)

| Лекарственные вещества и вспомогательные вещества | Номер состава и количество ингредиентов (мг) |              |          |          |          |
|---|--|--------------|----------|----------|----------|
|   | №1   | №2           | №3       | №4       | №5       |
| L-карнитин  | 170,0  | <b>170,0</b> | 170,0    | 170,0    | 170,0    |
| L-аргинин   | 17,0   | <b>17,0</b>  | 17,0     | 17,0     | 17,0     |
| Сухой экстракт <i>Ajuga Turkistanica</i>          | 34,0   | <b>34,0</b>  | 34,0     | 34,0     | 34,0     |
| Сахароза  | 51   | <b>51,0</b>  | 47       |          |          |
| Тальк   |  |              | 3,0      |          |          |
| МКЦ   |  | <b>65,0</b>  |          | 56,0     | 50       |
| Картофельный крахмал                              |  |              | 66,0     | 60,0     | 10,0     |
| Кальций карбонат                                  | 65   |              |          |          | 59       |
| Кальций стеарат                                   | 3,0  | <b>3,0</b>   | 3,0      | 3,0      | 3,0      |
| 70% этиловый спирт                                |  | Дост.кол     | Дост.кол |          | Дост.кол |
| 40% этиловый спирт                                | Дост.кол                                     |              |          | Дост.кол |          |
| Средняя масса таблетки                            | 340,0  | 340,0        | 340,0    | 340,0    | 340,0    |

Оптимальные дозы ингредиентов в рекомендуемых таблетках гранулировали путем увлажнения 40% и 70% раствором спирта в качестве связующего вещества. В таблице 2 приведены 5 составов таблеток «Караргинат».

Были изучены параметры таблеток и гранул, полученных методом влажного гранулирования. Технологический чертёж получения таблеток приведен в рисунке 1. Параметрами оптимизации стали сыпучесть, механическая жесткость против трения и ломкости, время распадаемости и насыпная плотность.

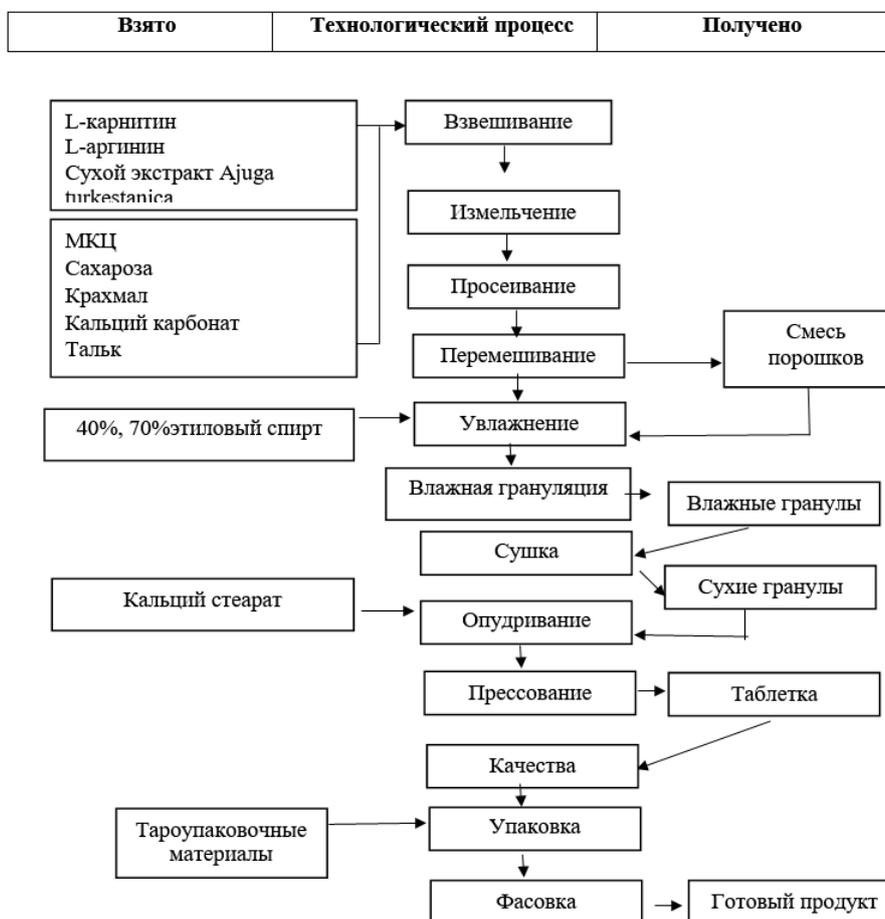


Рисунок 1. Технологическое описание процесса получения стандартной таблетки «Караргинат»

Были изучены технологические свойства таблетированной смеси композиций образцовой модели и

технологические показатели полученных гранул, результаты приведены в таблице 3.

Таблица 3.

#### Результаты изучения технологических свойств прессуемой массы

| № | Изученные показатели                     | Единицы измерения     | Полученные результаты |              |       |       |       |
|---|--|-----------------------|-----------------------|--------------|-------|-------|-------|
|   |  |                       | 1                     | 2            | 3     | 4     | 5     |
| 1 | Фракционный состав                       | мкм, %                |                       |              |       |       |       |
|   | + 2000                                   |                       | 0,18                  | <b>0,20</b>  | 9,05  | 8,28  | 6,18  |
|   | - 2000 + 1000                            |                       | 19,23                 | <b>16,50</b> | 10,50 | 20,50 | 28,50 |
|   | - 1000 + 500                             |                       | 39,48                 | <b>54,75</b> | 25,75 | 29,75 | 29,75 |
|   | - 500 + 250                              |                       | 25,70                 | <b>25,48</b> | 35,10 | 10,13 | 30,40 |
|   | - 250 + 125                              |                       | 8,30                  | <b>14,12</b> | 19,21 | 30,30 | 6,30  |
|   | - 125                                    | 0,55                  | <b>0,34</b>           | 0,39         | 1,04  | 0,40  |       |
| 2 | Сыпучесть                                | 10 <sup>-3</sup> кг/с | 9,8                   | <b>10,2</b>  | 6,4   | 8,4   | 8,8   |
| 3 | Насыпная плотность                       | кг/м <sup>3</sup>     | 780                   | <b>850</b>   | 680   | 730   | 720   |
| 4 | Угол естественного откоса                | Градус                | 33                    | <b>30</b>    | 50    | 55    | 40    |
| 5 | Прессуемость                             | N                     | 88                    | <b>120</b>   | 70    | 85    | 90    |
| 6 | Остаточная влажность (70 <sup>0</sup> C) | %                     | 2,8                   | <b>2,45</b>  | 3,1   | 2,8   | 2,8   |
| 7 | Коэффициент уплотняемости                | K                     | 2,1                   | <b>2,2</b>   | 2,8   | 2,6   | 2,4   |

Составы, полученные в результате экспериментов, то есть физико-механические показатели таблеток «Караргинат» были изучены методами, приведенными в литературе и нормативных документах (таблица 4).

Таблица 4.

#### Результаты изучения физико-механических показателей таблеток «Караргинат»

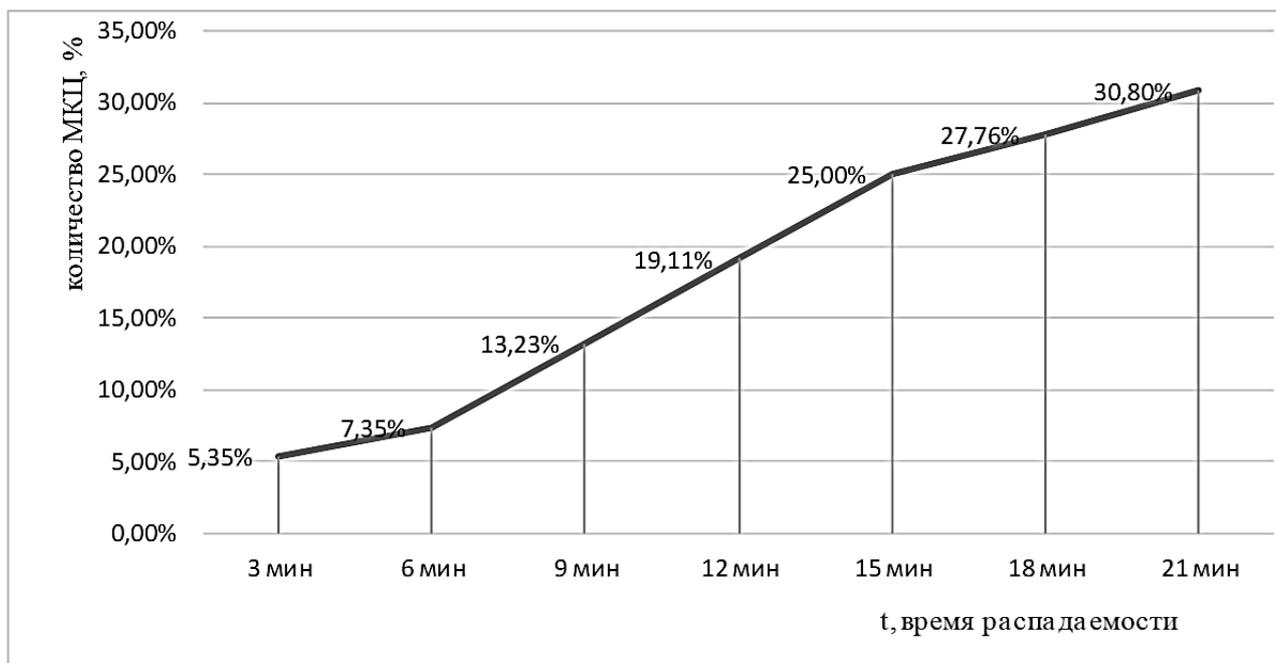
| Изученные показатели      | Составы  |                   |            |            |            |
|---------------------------|--|-------------------|------------|------------|------------|
|                           | 1  | 2                 | 3          | 4          | 5          |
| Внешний вид               | Таблетки овальные, с ровными краями, крапчатые, графленые посередине |                   |            |            |            |
| Прочность, Н              | 90±1,92  | <b>120±1,1</b>    | 80±1,3     | 95±1,0     | 85±1,1     |
| Прочность на истирание, % | 96,3±1,  | <b>99,94±1,3</b>  | 95,8±1,2   | 96,2±1,2   | 98,4±1,3   |
| Распадаемость, мин        | 18,0±1,0   | <b>12,0±1,0</b>   | 16,0±1,0   | 13,0±1,0   | 17,0±1,0   |
| Средний масса, г          | 0,340±0,01   | <b>0,340±0,01</b> | 0,340±0,01 | 0,340±0,01 | 0,340±0,01 |

Результаты показали, что прочность полученных таблеток варьирует между 80 и 120 Н, уровень прочности на истирание 95,8-99,94% и уровень распадаемость между 12 и 18 минутами. Средняя масса таблеток и отклонение от средней массы соответствуют требованиям ГФ и составляют 0,340 г ± 5%.

Исходя из результатов изучения технологических свойств прессуемой массы и качественных

показателей таблеток «Караргинат», изготовленных по рекомендованным композициям, лучшим составом признан состав № 2. Состав №2 имеет наилучшие технологические свойства прессуемой массы, а это в свою очередь гарантирует получение таблеток надлежащего качества. Состав №2 соответствует всем показателям качества для таблеток по ГФ XI.

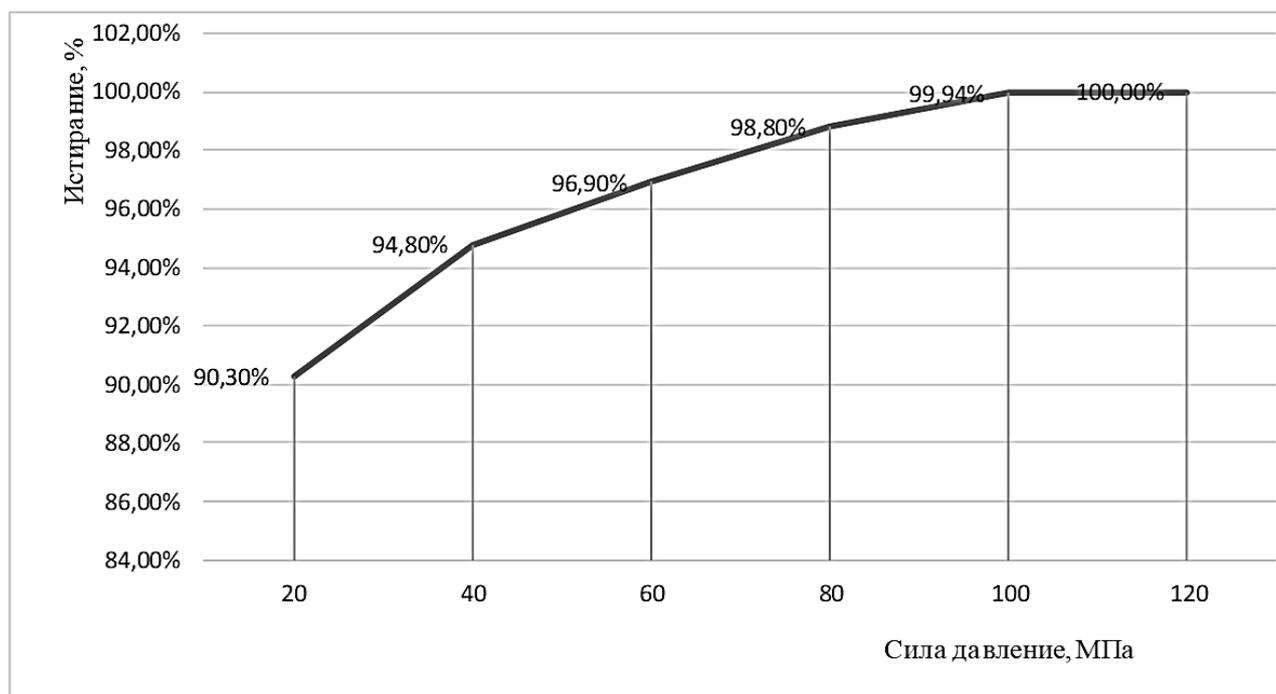
|  |          |
|--|----------|
| L-карнитин                               | 170,0 мг |
| L-аргинин                                | 17,0 мг  |
| Сухой экстракт <i>Ajuga Turkistanica</i> | 34,0 мг  |
| Вспомогательные вещества:                |          |
| Сахароза (ГФ X, ст.589, ОСТ 4963-89)     | 51,0 мг  |
| МКЦ (ТУ 64-233-76, ВР, ЕФ)               | 65,0 мг  |
| Кальций стеарат (ТУ 64-233-76, ВР, ЕФ)   | 3,0 мг   |
| Средняя масса таблетки                   | 340,0 мг |



**Рисунок 2. Действие количества связующего вещества на время распадаемости таблетки**

Для определения оптимального содержания количества связывающего вещества МКЦ, было проведено несколько исследований с разным содержанием МКЦ в таблетках. Из данной диаграммы видно, что чем больше количество связующего вещества удлиняет

время распадаемости таблетки. По результатам проведенного эксперимента самым оптимальным количеством МКЦ в таблетках является 19,11%, при этом время распадаемости таблетки составляет 12 минут. (Рисунок 2.)



**Рисунок 3. Диаграмма действия силы давления на прочность на истирание**

Последующие исследования посвящались определению величины давления прессования на прочности таблеток. Из данной диаграммы видно, что чем больше сила давления (МПа) на прессование таблетки, тем меньше истираемость таблеток.

По результатам проведенного эксперимента самой оптимальной силой давления прессования является 100 МПа и при таком давлении прочность таблеток на истираемость демонстрирует оптимальный показатель.

**Выводы:** 1. Были изучены технологические параметры массы для выбора количества и видов вспомогательных веществ, добавляемых в прессуемую массу таблетки «Караргинат». 2. При выборе состава таблеток было изучено действие вспомогательных веществ на основные физико-механические

параметры таблеток. 3. В ходе экспериментальных опытов, на основе комплексных технологических исследований были выделены показатели физических, химических и технологических свойств оптимального состава таблеток «Караргинат» со средним весом 340 мг.

#### Список литературы:

1. Rosamond W., Flegal K., Furie K. et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee (2008) Heart disease and stroke statistics-2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*, 117(4): e25–e146.
2. Атаходжаева Г.А. и др «Состояние качества жизни и толерантности физической нагрузке больных с хронической сердечной недостаточностью II-III функционального класса при применении антагонистов минералокортикоидных рецепторов» // Молодой ученый №4(138). -с.-235-239; 2017г.
3. DiNicolantonio J.J., Lavie C.J., Fares H. et al. L-carnitine in the secondary prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis // *Mayo Clin. Proc.*, 2013. -88(6): P.544–551.
4. Яковлева Л.В., Безчаснюк Е.М., Улесов А.В. и др. L-карнитин: свойства, препараты, медицинское применение // *Укр. журн. клін. та лаб. мед.*, 2011.— Т. 6, № 2, С. 17—24.
5. Maxwell A.J., Anderson B., Zapien M.P., Cooke J.P. (2000) Endothelial dysfunction in hypercholesterolemia is reversed by a nutritional product designed to enhance nitric oxide activity // *Cardiovasc. Drugs Ther.*, 14(3): 309–316.
6. Хушбактова З.А., Сыров В.Н., Шахмурова Г.А. Иммуномодулирующая и стресс-протективная активность фитоэкидистероидов экидистерона и туркестерона при иммобилизационном стрессе у мышей // *Химико-фармацевтический журнал*, 2010.-№ 1, с. 9-11.
7. Шодиева Н.Б., Юнусова Х.М. Биофармацевтические исследования оценки качества комбинированных таблеток ноотропного действия // *Фармацевтика журналы*.-2016.-№4.-Б.60-63.
8. Юнусова Х.М., Зуфарова З.Х. «АСРУТАС» комбинирланган таблеткалари яратиш борасидаги тадқиқотлар // *Фармацевтика журналы*, № 3, -2020. – Б.65-68.
9. Юнусова Х.М., Равшанова С.Э. Янги қўп компонентли таблетка технологиясини ишлаб чиқиш борасидаги тадқиқотлар // *Фармацевтика журналы*, №1, -2020. – Б. 81-85.
10. Егошина Ю.А., Поцелуева Л.А. Современньe вспомогательньe вещества в таблеточном производстве // *Успехи современного естествознания*. -2009.-№ 10. - С. 30-33.
11. Кугач В.В., Ржеусский С.Э., Бондарёва Е.А. Технология получения лекарств// *Вестник фармации*.- 2014.- №4.-С. 50-57.
12. Махкамов С.М. Основы таблеточного производства. - Ташкент.-2004.- 60-63с, 146с.
13. Рахимова О.Р., Мадрахимова М.И., Адизов Ш.М., Рахимова Г.Р., Хандамов Б.Н. Изучение физико-химических и технологических свойств субстанции пирозалина гидрохлорида // *Universum: технические науки : электрон. научн. журн*. 2021. 9(90). С. 53-60.