

Фармацевтические науки

УДК 615.451

Рахимова Гулнора Рахим кизи

кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры
Промышленной технологии лекарственных средств
Ташкентского фармацевтического института

Рахимова Ойгул Рахим кизи

кандидат фармацевтических наук, и.о. доцента кафедры
Промышленной технологии лекарственных средств
Ташкентского фармацевтического института

Мамасолиева Шахноза Аскаровна

ассистент кафедры
Промышленной технологии лекарственных средств
Ташкентского фармацевтического института

Rakhimova G.R.

candidate of pharmaceutical Sciences, the senior lecturer of the
Department of Industrial technology of drugs
The Tashkent pharmaceutical Institute

Rakhimova O.R.

candidate of pharmaceutical Sciences, acting docent of the
Department of Industrial technology of drugs
The Tashkent pharmaceutical Institute

Mamasolieva Sh.A.

assistant, Department of Industrial technology of drugs
The Tashkent pharmaceutical Institute

**РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК ИЗ
ЭКСТРАКТА СОИ**

DEVELOPMENT OF COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF TABLETS WITH THE EXTRACT OF SOYA

Аннотация: В статье представлены исследования по разработке таблеток из экстракта сои. Подобран и обоснован оптимальный состав вспомогательных веществ для производства таблеток из экстракта сои методом влажного гранулирования.

Ключевые слова: экстракт сои, таблетка, влажная грануляция, фракционный состав, сыпучесть, прессуемость, пористость, насыпная масса, влажность, биосоя.

Summary: the article presents a study on the development of pills from extract of soybean. Selected and justified optimal composition of auxiliary substances for the production of tablets from the extract of soybean with the method of wet granulation.

Key words: soybean extract, tablet, wet granulation, fraction composition, flowability, compressibility, porosity, bulk density, moisture, biosoya.

Рак — это общее обозначение большой группы болезней, которые могут поражать любую часть тела. Используются также такие термины, как злокачественные опухоли и новообразования. Рак молочной железы является самым распространенным раковым заболеванием среди женщин как в развитых, так и в развивающихся странах. Заболеваемость раком молочной железы в развивающихся странах возрастает в связи с ростом продолжительности жизни, дальнейшей урбанизацией и все более широким принятием западного образа жизни [1]. Поиск эффективных препаратов для лечения рака - актуальная проблема фармацевтической науки и практического здравоохранения. Совсем недавно было обнаружено, что соя способствует предупреждению развития некоторых

видов раковых опухолей, современное лечение которых проводится с помощью химиопрепаратов. Бобы сои восстанавливают организм после лечения некоторых видов опухолей, они богаты изофлавонами, это биологически активные соединения, которые поступая в организм, действуют как фитоэстрогены. Эти вещества защищают организм от болезней, связанных с нарушением баланса гормонов в организме. Именно это качество сои и способно снизить риск заболеваний гормонозависимыми видами рака, такими как рак простаты, матки, молочной железы. Ученые из Национального института рака США провели многочисленные исследования, посвященные проблемам рака. В результате исследований и многочисленных дебатов, ученые пришли к заключению, что соя борется с раком молочной железы, раком толстой кишки, раком простаты. Весомым аргументом в пользу сои стал тот факт, что в странах с высоким потреблением соевых продуктов заболевания раком встречаются значительно реже, чем в тех государствах, где соевые продукты употребляют мало. Фитопрепараты обладают более мягким действием на организм больного, не вызывая побочных эффектов, по сравнению с препаратами синтетического происхождения, их можно применять длительно и при комплексном лечении. Одним из новых препаратов такого действия является сухой экстракт из семян сои с условным названием «Биосоя», полученная в институте Биоорганической химии им. академика Садыкова АНРУз. Соя культурная (лат. *Glycine max*) — однолетнее травянистое растение, вид рода Соя (*Glycine*) семейства Бобовые. Семена сои — один из редких продуктов, содержащих изофлавоны. К соевым изофлавонам относятся генистин (1664 мг/кг) генистеин, даидзин (581 мг/кг), даидзеин, глицитеин (338 мг/кг), куместрол (0,4 мг/кг), являющиеся термостабильными гликозидами, и которые не разрушаются при кулинарной обработке. Это биологически активные компоненты сои, которые обладают различной эстрогенной активностью.

Такие элементы предотвращают негативное развитие гормонозависимых форм рака, подавляют рост опухолей, а также приостанавливают развитие сердечно-сосудистых заболеваний [2].

Цель настоящей работы – разработка оптимального состава и технологии таблеток из сухого экстракта сои («Биосоя») с дозировкой 100 мг, установленной по литературным данным [3, с. 18-25; 4, с. 205-208]. Качество таблеток зависит от свойств таблетированной массы. Для правильного выбора технологии таблеток «Биосоя», были изучены физико-химические и технологические свойства субстанции (табл.1). Порошок «Биосоя» представлен мелкой фракцией (доля частиц с размером менее 0,125 мм составляет 20,45%) и обладает очень плохой сыпучестью (0,20 г/с). Следовательно таблетки «Биосоя» нельзя получить прямым прессованием. Поэтому нами был использован метод влажной грануляции [5, с. 75-78].

Таблица 1

**Характеристика технологических свойств
субстанции «Биосоя»**

Показатель	Характеристика
Внешний вид порошка	мелкий кристаллический порошок белого цвета с желтоватым оттенком со специфическим запахом
Форма частиц субстанции	плоские и объемные пластины
Растворимость в воде очищенной	хорошо растворим
Пористость, %	50,7±2,3
Насыпная масса, г/см ³	0,422±0,54
Фракционный состав, мкм, %	
+ 1000	-
- 1000 + 500	3,39±1,23
- 500 + 250	14,94±4,54
- 250 + 125	61,22±4,45
- 125	20,45±5,57
Сыпучесть, г/с	0,20±0,01
Влажность, %	4,00±0,05

При прессовании лекарственных веществ (ЛВ) резко уменьшается пористость и тем самым затрудняется проникновение жидкости внутрь

таблетки. Для улучшения распадаемости или растворения применяют разрыхляющие (набухающие) вещества, обеспечивающие механическое разрушение таблеток в жидкой среде, что необходимо для скорейшего высвобождения действующего вещества. Крахмал картофельный, натрия карбоксиметилцеллюлоза - вещества, разрывающие таблетку после набухания при контакте с жидкостью. Частицы большинства ЛВ имеют небольшую силу сцепления между собой, поэтому их таблетирование требует применения высокого давления, которое отчасти является причиной несвоевременного износа пресс-инструмента таблеточных машин (матриц и пуансонов) и получения некачественных таблеток. Для достижения необходимой силы сцепления при сравнительно небольших давлениях к таблетлируемым веществам прибавляют связующие вещества. Их функция заключается в том, что, заполняя межчастичное пространство, они увеличивают контактную поверхность частиц и когезионную способность. Функции связующих веществ могут выполнять различные вещества. В качестве связующих веществ применяют чистые растворители (вода, этанол), поскольку они частично растворяют таблетлируемый материал; природные камеди (акация, трагакант), желатин, сахар (в виде сиропов с концентрацией 50—67%), крахмальный клейстер, производные целлюлозы, кислоту альгиновую и альгинаты. Воду применяют во всех случаях, когда простое увлажнение обеспечивает нормальную грануляцию порошкообразной массы. Исследования показали, что с увеличением концентрации раствора связующих веществ ухудшается распадаемость таблеток и скорость высвобождения лекарственного вещества. Это относится к таким веществам, как крахмальный клейстер, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы (Na КМЦ), полиэтиленоксид (ПЭО) и желатин. Что касается поливинилпирролидона (ПВП) и альгината натрия, то увеличение их количества улучшает высвобождение лекарственного вещества. Следовательно, для каждого таблетлируемого материала

целесообразно подбирать оптимальный количественный и качественный состав связующих веществ, чтобы, получив наилучшие механические свойства гранулята и таблеток, в то же время обеспечить требуемую их распадаемость и скорость высвобождения лекарственного вещества. Микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ) имеет удлиненную форму частиц (волокон) с размером основной фракции 110-260 мкм, обладает средней сыпучестью и хорошей прессуемостью (180 Н). МКЦ была выбрана нами в качестве сухого связывающего вещества, которое значительно улучшает физико-химические и технологические свойства действующих субстанций, а именно-стойкость к раздавливанию и истираемость таблеток. Скользящие вещества, адсорбируясь на поверхности частиц (гранул), устраняют или уменьшают шероховатость, повышая их текучесть (сыпучесть). Наибольшей эффективностью скольжения обладают частицы, имеющие сферическую форму. Скользящие вещества выполняют еще одну функцию: снятие электростатического заряда с частиц порошка или гранулята, что также улучшает их сыпучесть. Для этой цели используют тальк, стеараты, аэросил. Эти вещества целесообразно вводить в состав таблетлируемых масс в высокодисперсном состоянии. Чем больше степень измельчения, тем большую поверхность таблетлируемой массы при одинаковом количестве они могут покрыть.

В качестве вспомогательных веществ при разработке прописи таблеток «Биосоя» использовались: наполнители – лактоза, мальтодекстрин; связывающие вещества – вода очищенная, этиловый спирт 96%ный, микрокристаллическая целлюлоза, разрыхлители – крахмал картофельный, натрия карбоксиметилцеллюлоза, газообразующие вещества - смесь натрия гидрокарбоната с лимонной кислотой, антифрикционное вещество – кальция стеарат [6, с. 22-28]. Было получено 20 различных серии прессуемых масс «Биосоя», различающиеся природой

и количеством вспомогательных веществ. Каждую серию увлажняли связывающим веществом, влажную массу сушили при 40-50⁰С, гранулировали просеиванием через сито диаметром отверстий 1000 мкм и прессовали модельные таблетки из различных таблеточных масс на ручном гидрокпрессе при 30-40 атм., которые оценивали по внешнему виду, прочности и распадаемости. Распадаемость полученных таблеток определялась на приборе «Качающаяся корзинка». Прочность таблеток исследовалась на тесте твердости ТВН 450TD IC и в фриабилиторе [7, с. 154-155].

Таблица 2

**Механические характеристики экспериментальных составов таблеток
«Биосоя»**

Состав на 1 таблетку, г	Показатели качества для таблеток			
	внешний вид	распада- емость, мин	прочность на излом, Н	прочность на истирание, %
1). Биосоя-0,1 МКЦ-0,404 Крахмал-0,09 Кальция стеарат-0,006 (Вода очищенная- связывающие вещество)	белого цвета, плоскоцилиндри- ческой формы с рисккой, с гладкой поверхностью без сколов	15±0,10	110±1,1	99,30±0,11
2). Биосоя-0,1 МКЦ-0,434 Na КМЦ-0,06 Кальция стеарат-0,006 (Вода очищенная- связывающие вещество)	белого цвета, плоскоцилиндри- ческой формы с рисккой, с гладкой поверхностью без сколов	14±0,10	110±1,1	99,30±0,28
3). Биосоя-0,1 МКЦ-0,494 Кальция стеарат-0,006 (Вода очищенная- связывающие вещество)	белого цвета, плоскоцилиндри- ческой формы с рисккой, с гладкой поверхностью без сколов	16±0,23	115±1,4	98±0,34
4). Биосоя-0,1 МКЦ-0,404 Na КМЦ-0,09 Кальция стеарат-0,006 (Вода очищенная- связывающие вещество)	белого цвета, плоскоцилиндри- ческой формы с рисккой, с царапинами на поверхности со	6,0±0,15	80±1,0	97±0,54

	сколами			
5).Биосоя-0,1 МКЦ-0,404 Крахмал-0,09 Кальция стеарат-0,005 (Вода очищенная- связывающие вещество)	белого цвета, плоскоцилиндри- ческой формы с рисккой, с царапинами на поверхности со сколами	13±0,14	60±1,3	96±0,45
6).Биосоя-0,1 МКЦ-0,236 Na КМЦ-0,06 Кальция стеарат-0,004 (Вода очищенная- связывающие вещество)	белого цвета, плоскоцилиндри- ческой формы с рисккой, с царапинами на поверхности со сколами	6,0±0,43	70±1,2	97±0,60
7).Биосоя-0,1 Кислота лимонная-0,0582 Натрия гидрокарбонат-0,1358 МКЦ-0,3 Кальция стеарат-0,006 (спирт этиловый 96%ный- связывающие вещество)	масса прилипает к пресс-формам, таблетки плоскоцилиндри- ческой формы с рисккой, с мраморной поверхностью без сколов	25±0,53	130±1,0	100±0,38
8).Биосоя-0,1 Лактоза-0,434 Na КМЦ-0,06 Кальция стеарат-0,006 (Вода очищенная- связывающие вещество)	белого цвета, плоскоцилиндри- ческой формы с рисккой, с мраморной поверхностью без сколов	20±0,09	120±1,1	100±0,28
9).Биосоя-0,1 Мальтодекстрин-0,494 Кальция стеарат-0,006 (Вода очищенная- связывающие вещество)	масса прилипает к пресс-формам, края и поверхность таблеток с изъянами, нецельнокрайние	17±0,21	110±1,8	100±0,39
10).Биосоя-0,1 Сахароза-0,2 Мальтодекстрин-0,294 Кальция стеарат-0,006 (Вода очищенная- связывающие вещество)	масса прилипает к пресс-формам, края и поверхность таблеток с изъянами, нецельнокрайние	15±0,22	100±1,4	98±0,18
11).Биосоя-0,1 МКЦ-0,250 Лактоза-0,244 Кальция стеарат-0,006 (Вода очищенная- связывающие вещество)	белого цвета, плоскоцилиндри- ческой формы с рисккой, с гладкой поверхностью без сколов	12±0,20	70±1,3	97±0,15
12).Биосоя-0,1	масса прилипает к	11±0,19	110±1,2	99±0,20

Лактоза-0,250 Мальтодекстрин-0,244 Кальция стеарат-0,006 (Вода очищенная- связывающие вещество)	пресс-формам, края и поверхность таблеток с изъянами, нецельнокрайние			
13). Биосоя-0,1 МКЦ-0,30 Мальтодекстрин-0,194 Кальция стеарат-0,006 (Вода очищенная- связывающие вещество)	мраморность, пятнистый цвет поверхности, слипание таблеток	25±0,17	120±1,4	100±0,50
14). Биосоя-0,1 МКЦ-0,434 Na КМЦ-0,06 Кальция стеарат-0,006 (Вода очищенная- связывающие вещество)	белого цвета, плоскоцилиндри- ческой формы с риской, с гладкой поверхностью без сколов	11±0,15	105±1,8	99±0,38
15). Биосоя-0,1 МКЦ-0,404 Na КМЦ-0,09 Кальция стеарат-0,006 (Вода очищенная- связывающие вещество)	белого цвета, плоскоцилиндри- ческой формы с риской, с гладкой поверхностью без сколов	6,0±0,11	90±1,3	98±0,25

Для составов № 1,2,3 таблеток «Биосоя», МКЦ, Na КМЦ, крахмал перемешивали, увлажняли водой очищенной, после высушивания гранулировали, опудривали кальция стеаратом и прессовали. Составы № 1,2,3 не отвечали требованиям ГФ XI по распадаемости. Поэтому таблетки состава № 4,5,6 были получены опудриванием на поверхность высушенных гранул Na КМЦ, крахмала и кальция стеарата, но таблетки по внешнему виду и прочности не отвечали требованиям. Составы №7,8 имели мраморную поверхность и неравномерный цвет. Составы с мальтодекстрином прилипали к пресс-формам таблеточной машины, края и поверхность таблеток были с изъянами, нецельнокрайние. Полученные данные показали, что самым оптимальным оказались таблетки из состава №15:

Субстанция «Биосоя»	-0,100г
МКЦ	-0,404г
Na КМЦ	-0,090г

Кальция стеарат -0,006г

Средняя масса таблетки – 0,6г

Технологический процесс получения таблеток «Биосоя» состоит из следующих стадий: просеивание по отдельности субстанции «Биосоя», МКЦ, На КМЦ через сито диаметром отверстий 150 мкм, смешивание всех ингредиентов. После массу увлажняют водой очищенной до влажной массы. Сушат прессуемую массу в сушильном шкафу при 40-50⁰С, до оптимальной остаточной влажности 3,5%. Проводят сухую грануляцию, гранулируя массу через сито диаметром отверстия 1000 мкм. Опудривают массу кальция стеаратом предварительно просеянного через сито диаметром отверстий 100 мкм. Прессовали таблетки плоскоцилиндрические с фаской диаметром 11мм, высотой 30-40% от диаметра, массой 0,6 г на таблеточной машине ударного типа. Масса прессовалась удовлетворительно, не прилипла к пресс-форме, средняя масса таблеток на протяжении всего периода прессования оставалась стабильной. Технологические характеристики прессуемой массы определяли согласно методикам, описанным в литературе[5, с. 92-98].

Таблица 3

**Характеристика технологических свойств
прессуемой массы «Биосоя»**

Показатель	Характеристика
Растворимость в воде очищенной	Хорошо растворим
Пористость, %	25,7 \pm 2,3
Насыпная масса, г/см ³	0,750 \pm 0,54
Фракционный состав, мкм, %	
+ 1000	-
- 1000 + 500	65,72 \pm 5,48
- 500 + 250	20,78 \pm 5,34
- 250 + 125	10,40 \pm 3,01
- 125	3,1 \pm 5,57
Сыпучесть, г/с	11,3 \pm 0,01
Влажность, %	3,50 \pm 0,05

Выводы

Разработан оптимальный состав и технология таблетированной лекарственной формы «Биосоя» с использованием влажной грануляции.

Литература:

1. ВОЗ. Рак молочной железы: профилактика и борьба. [Электронный ресурс]. – Режим доступа:
<http://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/ru>
2. Соя против рака. / Здоровье и образ жизни. [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://sostinas.com/narodnaya-medsina/poleznye-rasteniya/soya-protiv-raka>
3. Кузнецова И.В., Успенская Ю.Б. Применение фитоэстрогенов у женщин в период менопаузального перехода и постменопаузе / Эффективная фармакотерапия. – 2013. - № 55. – С. 18 – 25.
4. Куркин, В.А. Основы фитотерапии: Учебное пособие для студентов фармацевтических вузов. – Самара: ООО «Офорт», ГОУ ВПО «СамГМУ Росздрава», 2009. - 963 с.
5. Махкамов С.М. Основы таблеточного производства. –Ташкент.:Изд-во «Фан».2004.-150 с.
6. Воскобойникова И.В., Авакян С.Б., Сокальская Т.А. и др. Современные вспомогательные вещества в производстве таблеток. Использование высокомолекулярных соединений для совершенствования лекарственных форм и оптимизации технологического процесса / Хим.-фарм.журн.-2005.-Т.,39,№1.-С.22-28.
7. Государственная фармакопея СССР: Вып. 2., 11 изд., доп. — М.: Медицина, 1989. — 400 с.