

Фармацевтико-технологическое исследование адсорбированного жидкого растительного экстракта антимикробного действия

А. С. Гуленков¹✉, П. Г. Мизина¹, Е. О. Бахрушина², А. И. Бардаков², А. В. Нюдочкин²

¹ ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), 117216, Россия, г. Москва, ул. Грина, д. 7, стр. 1

² ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

✉ Контактное лицо: Гуленков Александр Сергеевич. E-mail: gulenkov@vilarnii.ru

ORCID: А. С. Гуленков – <https://orcid.org/0000-0002-1532-9330>; П. Г. Мизина – <https://orcid.org/0000-0001-6510-9603>; Е. О. Бахрушина – <https://orcid.org/0000-0001-8695-0346>;
А. И. Бардаков – <https://orcid.org/0000-0002-4749-3231>; А. В. Нюдочкин – <https://orcid.org/0000-0002-8028-1636>.

Статья поступила: 18.03.2022

Статья принята в печать: 27.04.2022

Статья опубликована: 25.05.2022

Резюме

Введение. Использование комбинированного растительного экстракта цветков ромашки, календулы и травы тысячелистника (патент RU 1 561 262 С) может быть эффективно против различных штаммов микроорганизмов, в том числе вызывающих воспалительные заболевания полости рта. В статье представлены результаты сравнительного фармацевтико-технологического исследования адсорбированного жидкого растительного экстракта на сорбентах различной природы, для последующего введения в состав таблеток для рассасывания.

Цель. Выбрать с помощью метода SeDeM expert system оптимальный сорбент для комбинированного жидкого растительного экстракта цветков ромашки, календулы и травы тысячелистника, обеспечивающий его пригодность для прямого прессования.

Материалы и методы. В качестве активной фармацевтической субстанции использовали адсорбированный на органических (микросталлические целлюлозы различных марок) и неорганических (кремния диоксиде коллоидном различных марок) сорбентах жидкий комбинированный растительный экстракт противовоспалительного и антибактериального действия цветков ромашки аптечной, цветков календулы лекарственной и травы тысячелистника обыкновенного. Фармацевтико-технологический анализ включал в себя изучение таких технологических параметров, как: насыпная плотность до уплотнения ($D_a = m/V_a$), насыпная плотность после уплотнения ($D_c = m/V_c$), межчастичная пористость ($I_e = (D_c - D_a)/(D_c \cdot D_a)$), индекс Карра ($I_C = (D_c - D_a)/(D_c \cdot 100)$), прессуемость (I_{cd}), индекс Хауснера ($I_H = D_c/D_a$), угол естественного откоса ($Tga = h/r$), сыпучесть (t), влажность (%LoD), гигроскопичность (%H), содержание частиц менее 50 мкм (%Pf), индекс гомогенности ($I\Theta = Fm/100 + \Delta Fmn^\circ$).

Результаты и обсуждение. Провели комплексное фармацевтико-технологическое исследование сорбентов жидкого растительного экстракта до и после адсорбции, результаты которого обработали и представили методом SeDeM expert system, который позволяет охарактеризовать сыпучие материалы с позиции пригодности для прямого прессования, установить факторы, которые первостепенно требуют корректировки путём введения вспомогательных веществ. Установили, что адсорбция экстракта положительно влияет на объёмный фактор ($D = (V_{da} + V_{dc})/2$) всех изученных сорбентов, что может быть связано с изменением фракционного состава вследствие агрегации мелких частиц при адсорбции и деструкции крупных при просеивании готовых смесей через сито с диаметром ячеек 200 мкм (рекомендованный размер нерастворимых частиц для применения в полости рта). Отрицательное влияние на фактор устойчивости ($S = (V_{\%LoD} + V_{\%H})/2$) зафиксировали также для всех образцов, вне зависимости от их природы, что вероятно объясняется остаточной влажностью после высушивания и высокой гигроскопичностью адсорбированных комплексов растительных биологически активных веществ. Изменения фактора сжимаемости ($C = (V_{ie} + V_{ic} + V_{icd})/3$), фактора сыпучести ($F = (V_{IH} + V_a + V_i)/3$) и фактора дозирования ($Dos = (V_{\%Pf} + V_{\%H})/2$) носят индивидуальный характер.

Заключение. В результате проведенных исследований, для введения комбинированного жидкого растительного экстракта цветков ромашки аптечной, цветков календулы лекарственной и травы тысячелистника обыкновенного в состав таблеток, предназначенных для рассасывания, можно рекомендовать неорганический сорбент Aeroperl 300 и органический сорбент Pharmacel 112.

Ключевые слова: SeDeM expert system, ротокан, сорбция, адсорбция, вспомогательные вещества, прямое прессование, твердые лекарственные формы, ромашка аптечная, календула лекарственная, тысячелистник обыкновенный

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. П. Г. Мизина и А. С. Гуленков составили и разработали эксперимент. А. С. Гуленков, Е. О. Бахрушина, А. И. Бардаков и А. В. Нюдочкин провели эксперименты по фармацевтико-технологическому изучению экспериментальных образцов. П. Г. Мизина, А. С. Гуленков участвовали в обработке данных. Все авторы участвовали в написании текста статьи и в обсуждении результатов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках темы НИР № FNSZ-2019-0010 «Поиск активных фракций природных соединений, разработка способов их получения из растительного сырья, методик стандартизации и создание на их основе современных лекарственных форм».

Благодарность. Авторы выражают благодарность АО «ФПК ФармВИЛАР» – эксклюзивному дистрибьютеру продукции DFE Pharma и Evonik за предоставленные образцы вспомогательных веществ. Авторы выражают благодарность ЗАО «ВИФИТЕХ» за предоставление образцов жидкого растительного экстракта цветков ромашки аптечной, цветков календулы лекарственной и травы тысячелистника обыкновенного (Ротокан).

Для цитирования: Гуленков А. С., Мизина П. Г., Бахрушина Е. О., Бардаков А. И., Нюдочкин А. В. Фармацевтико-технологическое исследование адсорбированного жидкого растительного экстракта антимикробного действия. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2022;11(2):94–101. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-2-94-101>

Pharmaceutical-technological Study of Adsorbed Liquid Plant Extract of Antimicrobial Activity

Alexander S. Gulenkov¹✉, Praskovya G. Mizina¹, Elena O. Bakhrushina²,
Alexander I. Bardakov², Arseniy V. Nyudochkin²

¹ All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants, 7/1, Grin str., Moscow, 117216, Russia

² I. M. Sechenov First MSMU of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

✉ Corresponding author: Alexander S. Gulenkov. E-mail: gulenkov@vilarnii.ru

ORCID: Alexander S. Gulenkov – <https://orcid.org/0000-0002-1532-9330>; Praskovya G. Mizina – <https://orcid.org/0000-0001-6510-9603>;
Elena O. Bakhrushina – <https://orcid.org/0000-0001-8695-0346>; Alexander I. Bardakov – <https://orcid.org/0000-0002-4749-3231>;
Arseniy V. Nyudochkin – <https://orcid.org/0000-0002-8028-1636>.

Received: 18.03.2022 Revised: 27.04.2022 Published: 25.05.2022

Abstract

Introduction. The use of a combined herbal extract of chamomile flowers, calendula flowers and yarrow herb (patent RU 1 561 262 C) can be effective against various microbial strains, including those causing inflammatory diseases of the oral cavity. The article presents the results of a comparative pharmaceutical and technological study of an adsorbed liquid plant extract on sorbents of various nature for subsequent introduction into the composition of orodispersible tablets.

Aim. To select the optimal sorbent of liquid plant extract of chamomile flowers, calendula and yarrow herb ensuring the suitability of the active pharmaceutical ingredient for direct compression, by analyzing using the SeDeM expert system method.

Materials and methods. Active pharmaceutical ingredient was adsorbed on organic (microcrystalline celluloses of various brands) and inorganic (colloidal silicon dioxide of various brands) sorbents, a liquid combined plant extract of anti-inflammatory and antibacterial action of chamomile flowers, calendula flowers and yarrow herb. Pharmaceutical-technological analysis included the study of such technological parameters as: Bulk Density ($Da = m/Va$), Tapped Density ($Dc = m/Vc$), Inter-particle Porosity ($Ie = (Dc - Da)/(Dc \cdot Da)$), Carr index ($IC = (Dc - Da)/(Dc \cdot 100)$), Cohesion Index (Icd), Hausner Index ratio ($IH = Dc/Da$), Angle of Repose ($Tga = h/r$), Powder Flow (t), Loss of Drying ($\%LoD$), Hygroscopicity ($\%H$), Particles $<50 \mu m$ ($\%Pf$), Homogeneity Index ($I\Theta = Fm/100 + \Delta Fmna$).

Results and discussion. A comprehensive pharmaceutical-technological study of sorbents of liquid plant extract before and after adsorption was carried out, the results of which were processed and presented by the SeDeM expert system method. It was found that the adsorption of the extract has a positive effect on the Dimension ($ID = (Da \cdot Dc)/2$) of all studied sorbents which may be related to change in the fractional composition due to the aggregation of small particles during adsorption and destruction of large ones when sifting the finished mixtures through a sieve with a mesh diameter of $200 \mu m$ (recommended insoluble particle size for use in the oral cavity). A negative effect on the Stability ($IS = (\%LoD \cdot \%H)/2$) was also recorded for all samples, regardless of their nature, which is probably explained by residual moisture after drying and high hygroscopicity of adsorbed plant bioactive substances. Changes in the Compressibility ($IC = (Ie \cdot IC \cdot Icd)/3$), Flowability ($IF = (IH \cdot \alpha \cdot t)/3$) and Dosage ($IDos = (\%Pf \cdot I\Theta)/2$) are individual.

Conclusion. The SeDeM expert system method makes it possible to characterize bulk materials from the point of view of suitability for direct compression, to establish the factors that need to be primarily corrected by the introduction of auxiliary substances. As a result of the conducted studies, Aeroperl 300 (inorganic sorbent) and Pharmacel 112 (organic sorbent) can be recommended for the introduction of liquid plant extract of chamomile flowers, calendula flowers and yarrow herb into the composition of orodispersible tablets.

Keywords: SeDeM expert system, sorption, adsorption, excipients, direct compression, solid dosage forms, *Matricaria chamomilla*, *Calendula officinalis*, *Achillea millefolium*

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Praskovya G. Mizina and Alexander S. Gulenkov compiled and developed an experiment. Alexander S. Gulenkov, Elena O. Bakhrushina, Alexander I. Bardakov and Arseniy V. Nyudochkin conducted experiments on the pharmaceutical-technological study of experimental samples. Praskovya G. Mizina, Alexander S. Gulenkov participated in data processing. All authors participated in writing the text of the article and in discussing the results.

Funding. The work was carried out within the framework of the research project № FNSZ-2019-0010 "Search for active fractions of natural compounds, development of methods for their production from plant materials, standardization methods and the creation of modern dosage forms based on them."

Acknowledgment. The authors express their gratitude to FPC PharmVILAR JSC, the exclusive distributor of DFE Pharma and Evonik products, for providing samples of excipients. The authors express their gratitude to CJSC VIFITECH for providing samples of the liquid plant extract of chamomile flowers, calendula officinalis flowers and common yarrow herb (Rotokan).

For citation: Gulenkov A. S., Mizina P. G., Bakhrushina E. O., Bardakov A. I., Nyudochkin A. V. Pharmaceutical-technological study of adsorbed liquid plant extract of antimicrobial activity. *Drug development & registration*. 2022;11(2):94–101. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-2-94-101>

ВВЕДЕНИЕ

Разработка и обоснование состава твердых лекарственных форм, может осуществляться эмпирическим путем, что может оказывать негативное влияние на качество разработки, приводить к усложнению и увеличению технологических стадий, которые, следуя

концепции «quality by design» не были бы включены в технологический процесс [1].

Наиболее технологичным способом получения таблетированных форм является прямое прессование, использование которого позволяет снизить расходы на производственные площади (за счет минимализации оборудования), электроэнергию (из-за

отсутствия стадии гранулирования и сушки), рабочую силу [2], при этом отсутствие жидкостей в технологическом процессе особенно важно при разработке лекарственных препаратов с гигроскопичными активными фармацевтическими ингредиентами (АФИ), такими как лекарственные растительные экстракты и др. [3]. Однако одним из важнейших элементов разработки технологии получения таблеток методом прямого прессования является выбор вспомогательных веществ, которому посвящена данная статья [4].

Для оптимизации состава исследователи применяют функцию желательности Харрингтона, заключающуюся в преобразовании натуральных значений экспериментальных данных в безразмерную шкалу желательности или предпочтительности. Несмотря на возможность ранжирования значимости исследуемых параметров, важной особенностью данного метода является субъективная оценка экспериментатора в отношении желательности того или иного параметра [5].

Для сыпучих материалов, подлежащих прессованию, альтернативой выступает разработанный в университете Барселоны метод SeDeM [6] (System Expert for Development of Medicines), который не стоит путать с «Sediment Delivery Model» [7], моделью, используемой при анализе водной эрозии в землепользовании [8].

SeDeM expert system заключается в оценке 12 технологических параметров сыпучего материала (насыпная плотность до уплотнения, насыпная плотность после уплотнения, межчастичная пористость, прессуемость, индекс Хауснера, индекс Карра, сыпучесть, угол естественного откоса, влажность, гигроскопичность, содержание частиц менее 50 мкм и индекс однородности) по которым рассчитываются 5 факторов (объемный фактор, сжимаемость, сыпучесть, устойчивость и дозирование). Каждое экспериментальное значение преобразуется в радиус SeDeM диаграмм со значением от 0 до 10 (при рекомендуемом не менее 5), по которым рассчитывают индекс хорошего прессования, характеризующий пригодность состава для прямого прессования [9-11].

Таким образом **цель нашего исследования** – выбрать оптимальный сорбент жидкого растительного экстракта цветков ромашки, календулы и травы тысячелистника, обеспечивающий пригодность АФИ для прямого прессования, путем анализа методом SeDeM expert system.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы

АФИ – адсорбированный на органических (микрокристаллические целлюлозы различных марок) и неорганических (кремния диоксиде коллоидном различных марок) сорбентах жидкий комбинированный растительный экстракт противовоспалительного и антибактериального действия цветков ромашки ап-

течной, цветков календулы лекарственной и травы тысячелистника (ЗАО «ВИФИТЕХ») [12]. Выбор адсорбентов был представлен ранее [13]. Адсорбированный растительный экстракт измельчали до прохождения через сито с размером ячеек 200 мкм, в соответствии с рекомендациями по применению нерастворимых частиц в полости рта [14, 15].

В качестве адсорбентов органической природы использовали **микрокристаллическую целлюлозу** [Pharmacel 102 (далее MCC102) и Pharmacel 112 (далее MCC112), DRE Pharma, Германия] и **силицированную микрокристаллическую целлюлозу** [PROSOLV® SMCC 90 (далее SMCC), JRS PHARMA GmbH & Co. KG, Германия].

В качестве адсорбентов неорганической природы использовали **кремния диоксид коллоидный** [Aerosil® 200 Pharma (далее A200), Aeroperl® 300 Pharma (далее A300) и Aerosil-380 (далее A380), Evonik, Германия, Ph. Eur. 5.0, USP29/NF24, JPE].

Образцы адсорбированного экстракта на различных сорбентах обозначали добавлением R (MCC102-R, MCC112-R, SNCC-R, A200-R, A300-R и A380-R).

Методы

Для расчета **объемного фактора** [(Dimension Incidence) – далее D, по формуле 1] SeDeM диаграмм проводили оценку **насыпной плотности** [до уплотнения (Bulk Density) – далее Da, и после уплотнения (Tapped Density) – далее Dc] по ОФС 1.4.2.0016.15 «Степень сыпучести порошков» на тестере насыпной плотности SWM 102 (ERWEKA GmbH, Германия).

$$D = \frac{10V_{Da} + 10V_{Dc}}{2} = \frac{r_{Da} + r_{Dc}}{2}, \quad (1)$$

где V – значение технологического параметра; r – радиус SeDeM.

Для расчета **фактора сжимаемость** [(Compressibility Incidence) – далее C, по формуле 2] рассчитывали межчастичную пористость (Inter-particle Porosity – далее Ie), индекс Карра (Carr Index – далее IC), а также определяли **прочности таблеток на раздавливание** (далее – Icd) по ОФС.1.4.2.0011.15 «Прочность таблеток на раздавливание» на тестере прочности ТВН 325 (ERWEKA GmbH, Германия). **Прессование таблеток** проводили на однопуансонном эксцентриковом таблеточном прессе (KORSCH AG, Германия) при максимальном усилии сжатия [9].

$$C = \frac{10 \cdot \frac{Dc - Da}{Dc \cdot Da} + \frac{Dc - Da}{Dc \cdot 100} + \frac{V_{Icd}}{20}}{3} = \frac{r_{Ie} + r_{IC} + r_{Icd}}{3}. \quad (2)$$

Для расчета **фактора сыпучести** [(Flowability/Powder Flow) – далее F, по формуле 3] рассчитывали **индексы Хауснера** (Hausner Index ratio – далее IH), определяли **сыпучесть** (Powder Flow – далее t)

по ОФС 1.4.2.0016.15 «Степень сыпучести порошков» и **угол естественного откоса** (Angle of Repose – далее α) в соответствии с 2.9.36. Powder Flow (European Pharmacopoeia – 8th edition) на электронном тестере для измерения сыпучести GTB (ERWEKA GmbH, Германия).

$$F = \frac{\frac{30 - 10 \frac{Dc}{Da}}{2} + \left(10 - \frac{\alpha}{4}\right) + \left(10 - \frac{t}{2}\right)}{3} = \frac{r_{IH} + r_{\alpha} + r_t}{3}. \quad (3)$$

Для расчета **фактора устойчивости** [(Lubricity/Stability) – далее S , по формуле 4] **определяли влажность** (%LoD) на влагомере весовом ML-50 (A&D, Япония) и **гигроскопичность** (%H) в эксикаторе при температуре $(20 \pm 2)^\circ\text{C}$ и относительной влажности $(75 \pm 1)\%$ (термогигрометр ИВА-6Н, НПК «Микрофор», Россия) создаваемой насыщенным раствором натрия хлорида в течение 24 часов [ГОСТ 29244-91 (ISO 483-88)] [9].

$$S = \frac{10 - \frac{10 \cdot \%LoD}{2,5} + \left(10 - \frac{\%H}{2}\right)}{2} = \frac{r_{\%LoD} + r_{\%H}}{2}. \quad (4)$$

Для расчета **фактора дозирования** [(Lubricity/Dosage) – далее Dos , по формуле 5) анализировали **фракционный состав** по ОФС 1.1.0015.15 «Ситовой анализ» на установке для ситового анализа PSS (ERWEKA GmbH, Германия) с комплектом фармакопейных сит (размер ячеек 500 мкм, 315 мкм, 200 мкм, 100 мкм, 50 мкм) (ООО «Крафт», Россия) и определяли

количество частиц <50 мкм (далее – %Pf) и индекс гомогенности (далее – $I\theta$) [6].

$$Dos = \frac{10 - \frac{\%Pf}{5} + 500 \cdot I\theta}{2} = \frac{r_{\%Pf} + r_{I\theta}}{2}. \quad (5)$$

Для оценки пригодности порошка для прямого прессования рассчитывают параметрический индекс (Parameter Index, IP), Параметрический индекс профиля (Parameter Profile Index, IPP), Индекс хорошего прессования (Good Compression Index, GCI) [6].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты комплексного фармацевтико-технологического исследования неорганических адсорбентов до и после адсорбции жидкого комбинированного экстракта цветков ромашки, календулы и травы тысячелистника представлены в таблице 1, органических адсорбентов в таблице 2.

SeDeM диаграммы сорбентов до и после адсорбции представлены на рисунке 1, значения факторов и индексов оценки пригодности сыпучего материала для прямого прессования неорганических адсорбентов представлены на рисунке 2, органических на рисунке 3.

В результате адсорбции жидкого комбинированного растительного экстракта у всех адсорбентов зафиксировали увеличение объемного фактора (в 7,6 раз для A200; в 2,13 раз для A300; в 7,02 раз для A380; в 1,01 раз для MCC102 и MCC112; в 1,29 раз для SMCC), однако только у A300-R он достигает целевого показателя.

Таблица 1. Технологические характеристики неорганических адсорбентов до и после адсорбции экстракта

Table 1. Parameters of inorganic adsorbents before and after adsorption of the extract

Технологический параметр Parameter	A200	A200-R	A300	A300-R	A380	A380-R
$Da, \text{г/см}^3$	$0,035 \pm 0,001$	$0,266 \pm 0,014$	$0,213 \pm 0,011$	$0,468 \pm 0,017$	$0,039 \pm 0,002$	$0,263 \pm 0,009$
$Dc, \text{г/см}^3$	$0,046 \pm 0,002$	$0,359 \pm 0,015$	$0,275 \pm 0,012$	$0,592 \pm 0,027$	$0,051 \pm 0,002$	$0,369 \pm 0,014$
Ie	$7,000 \pm 0,350$	$0,979 \pm 0,046$	$1,071 \pm 0,043$	$0,450 \pm 0,017$	$5,930 \pm 0,17$	$1,085 \pm 0,052$
$IC, \%$	$24,42 \pm 0,73$	$26,00 \pm 0,68$	$22,78 \pm 1,05$	$21,05 \pm 0,92$	$23,16 \pm 0,79$	$28,57 \pm 1,19$
Icd	–*	$72,0 \pm 3,1$	–*	$60,0 \pm 2,6$	–*	$67,0 \pm 2,5$
IH	$1,32 \pm 0,03$	$1,35 \pm 0,06$	$1,30 \pm 0,04$	$1,27 \pm 0,05$	$1,30 \pm 0,05$	$1,40 \pm 0,07$
$t, \text{с/100г}$	–*	$39,9 \pm 1,9$	$19,4 \pm 0,7$	$12,6 \pm 0,4$	–*	$36,4 \pm 1,4$
$\alpha, ^\circ$	–*	$34,0 \pm 1,1$	$25,0 \pm 0,8$	$25,9 \pm 1,0$	–*	$35,0 \pm 1,0$
%LoD	$0,0 \pm 0,0$	$2,3 \pm 0,1$	$1,0 \pm 0,0$	$1,8 \pm 0,1$	$0,7 \pm 0,0$	$3,0 \pm 0,1$
%H	$3,2 \pm 0,0$	$11,3 \pm 0,4$	$10,0 \pm 0,3$	$17,0 \pm 0,5$	$13,0 \pm 0,4$	$24,2 \pm 0,9$
%Pf	–*	$14,16 \pm 0,69$	$17,40 \pm 0,67$	$24,56 \pm 0,71$	–*	$16,97 \pm 0,73$
$I\theta$	–*	$0,012 \pm 0,000$	$0,027 \pm 0,001$	$0,012 \pm 0,000$	–*	$0,009 \pm 0,000$

Примечание. * Показатель отсутствует или его невозможно измерить. Насыпная плотность до уплотнения (Da); насыпная плотность после уплотнения (Dc); межчастичная пористость (Ie); индекс Карра (IC); прессуемость (Icd); индекс Хауснера (IH); угол естественного откоса (α); сыпучесть (t); влажность (%LoD); гигроскопичность (%H); содержание частиц менее 50 мкм (%Pf); индекс гомогенности ($I\theta$).

Note. * Indicator is missing or impossible to measure. Bulk density (Da); Tapped density (Dc); inter-particle porosity (Ie); Carr index (IC); Cohesion index (Icd); Hausner ratio (IH); angle of repose (α); powder flow (t); loss on drying (%LoD); hygroscopticity (%H); particles $<50 \mu\text{m}$ (%Pf); homogeneity index ($I\theta$).

Таблица 2. Технологические характеристики органических адсорбентов до и после адсорбции экстракта

Table 2. Parameters of organic adsorbents before and after adsorption of the extract

Технологический параметр Parameter	MCC102	MCC102-R	MCC112	MCC112-R	SCMM	SCMM-R
$D_a, \text{г/см}^3$	$0,340 \pm 0,009$	$0,320 \pm 0,009$	$0,365 \pm 0,008$	$0,365 \pm 0,008$	$0,292 \pm 0,007$	$0,339 \pm 0,008$
$D_c, \text{г/см}^3$	$0,450 \pm 0,016$	$0,480 \pm 0,011$	$0,471 \pm 0,016$	$0,479 \pm 0,007$	$0,367 \pm 0,015$	$0,512 \pm 0,017$
Ie	$0,719 \pm 0,022$	$1,041 \pm 0,033$	$0,619 \pm 0,020$	$0,653 \pm 0,022$	$0,692 \pm 0,027$	$0,998 \pm 0,031$
IC, %	$24,44 \pm 0,76$	$33,33 \pm 1,13$	$22,58 \pm 0,61$	$23,81 \pm 0,43$	$20,25 \pm 0,48$	$33,82 \pm 0,81$
Icd	$>200,0$	$>200,0$	$>200,0$	$>200,0$	$>200,0$	$>200,0$
IH	$1,32 \pm 0,03$	$1,50 \pm 0,3$	$1,29 \pm 0,02$	$1,31 \pm 0,03$	$1,25 \pm 0,03$	$1,51 \pm 0,03$
$t, \text{с/100г}$	$15,0 \pm 0,4$	—*	$12,2 \pm 0,3$	$11,1 \pm 0,3$	$14,9 \pm 0,4$	$20,3 \pm 0,3$
$\alpha, ^\circ$	$40,0 \pm 1,7$	—*	$45,0 \pm 1,5$	$43,8 \pm 2,1$	$31,0 \pm 1,2$	$30,7 \pm 1,0$
%LoD	$4,5 \pm 0,2$	$5,4 \pm 0,3$	$1,0 \pm 0,2$	$1,3 \pm 0,2$	$0,8 \pm 0,1$	$3,5 \pm 0,3$
%H	$6,2 \pm 0,3$	$8,9 \pm 0,4$	$7,3 \pm 0,4$	$11,7 \pm 0,5$	$6,4 \pm 0,4$	$7,4 \pm 0,3$
%Pf	$28,76 \pm 0,67$	$35,81 \pm 0,75$	$18,21 \pm 0,42$	$9,63 \pm 0,38$	$16,85 \pm 0,47$	$39,01 \pm 0,69$
I θ	$0,011 \pm 0,000$	$0,004 \pm 0,000$	$0,011 \pm 0,000$	$0,015 \pm 0,000$	$0,006 \pm 0,000$	$0,005 \pm 0,000$

Примечание. * Показатель отсутствует или его невозможно измерить. Насыпная плотность до уплотнения (D_a); насыпная плотность после уплотнения (D_c); межчастичная пористость (Ie); индекс Карра (IC); прессируемость (Icd); индекс Хауснера (IH); угол естественного откоса (α); сыпучесть (t); влажность (%LoD); гигроскопичность (%H); содержание частиц менее 50 мкм (%Pf); индекс гомогенности (I θ).

Note. * Indicator is missing or impossible to measure. Bulk density (D_a); Tapped density (D_c); inter-particle porosity (Ie); Carr index (IC); Cohesion index (Icd); Hausner ratio (IH); angle of repose (α); powder flow (t); loss on drying (%LoD); hygroscopicity (%H); particles <50 μm (%Pf); homogeneity index (I θ).

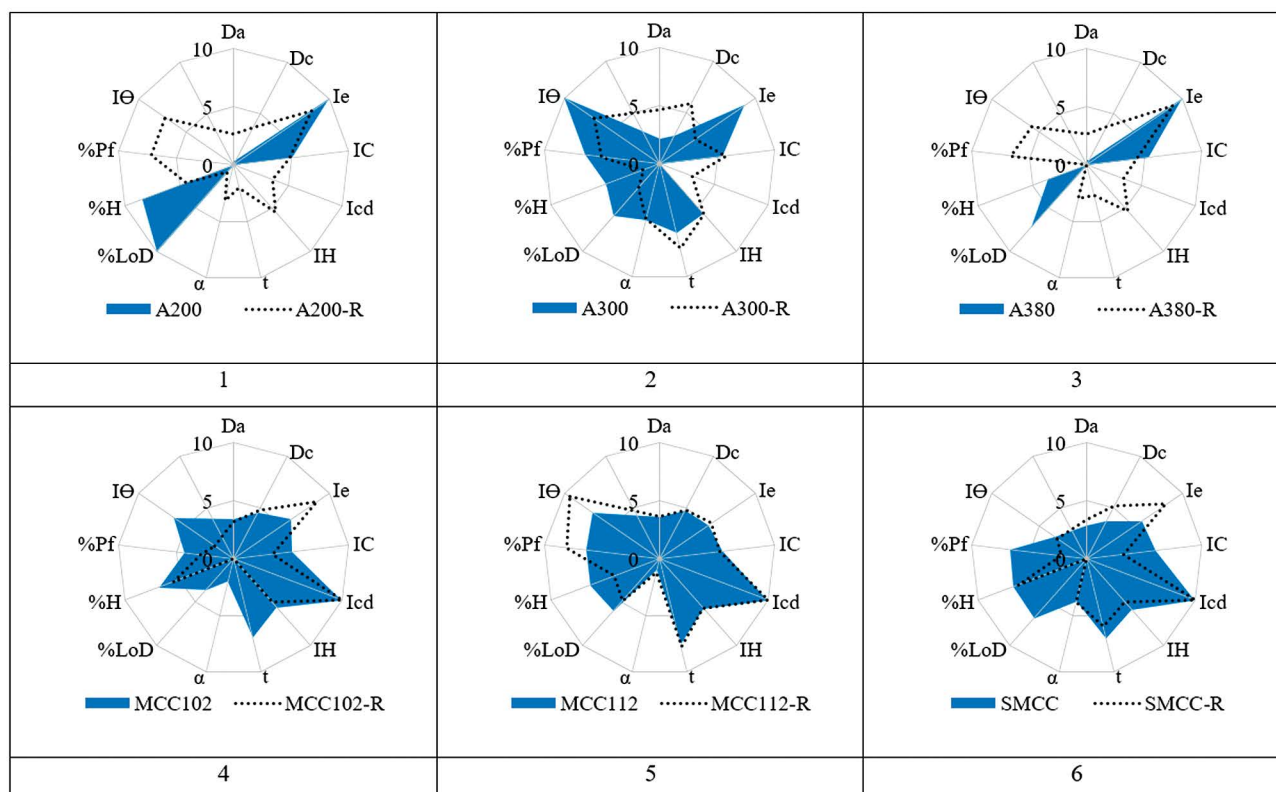


Рисунок 1. SeDeM диаграммы сорбентов до и после адсорбции жидкого растительного экстракта цветков ромашки, календулы и травы тысячелистника:

1 – A200; 2 – A300; 3 – A380; 4 – MCC102; 5 – MCC112; 6 – SMCC

Figure 1. SeDeM diagrams of sorbents before and after adsorption of liquid plant extract of chamomile flowers, calendula flowers and yarrow herb

1 – A200; 2 – A300; 3 – A380; 4 – MCC102; 5 – MCC112; 6 – SMCC



Рисунок 2. Значения факторов и индексов SeDeM неорганических сорбентов до и после адсорбции жидкого растительного экстракта цветков ромашки, календулы и травы тысячелистника

Figure 2. Values of incidences and SeDeM index of inorganic sorbents before and after adsorption of liquid plant extract of chamomile flowers, calendula flowers and yarrow herb

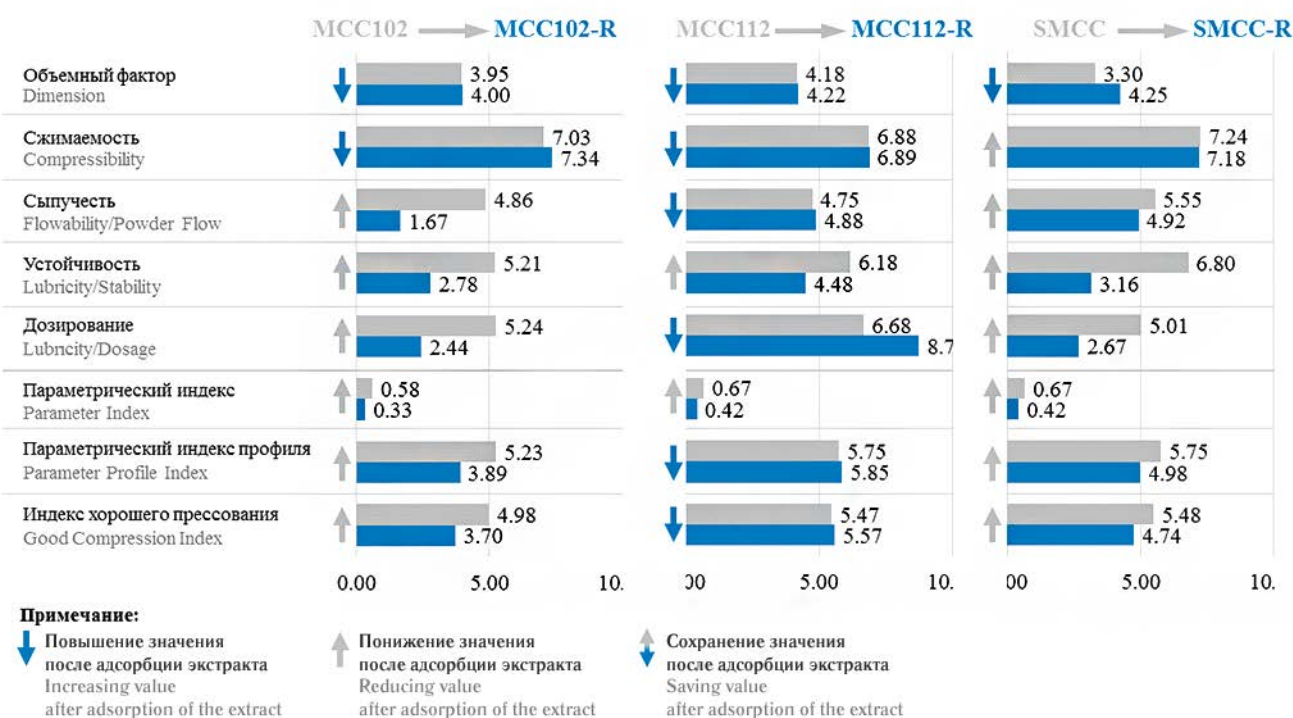


Рисунок 3. Значения факторов и индексов SeDeM органических сорбентов до и после адсорбции жидкого растительного экстракта цветков ромашки, календулы и травы тысячелистника

Figure 3. Values of incidences and SeDeM index of organic sorbents before and after adsorption of liquid plant extract of chamomile flowers, calendula flowers and yarrow herb

Фактор сжимаемость исходных ВВ практически у всех выбранных сорбентов имеет значения выше 5 (A300 = 4,79), в результате сорбции улучшается у A200 (в 1,10 раз), A380 (в 1,09 раз), MCC102 (в 1,04 раз), для MCC112 и SMCC влияние не значительно, а у A300 значения ухудшаются (в 1,15 раза).

Фактор сыпучесть улучшается у всех неорганических адсорбентов (A200 в 1,92 раз; A300 в 1,08 раз; A380 в 1,95 раз) и MCC112 (в 1,03 раз), и ухудшается у MCC102 и SMCC (в 2,91 и 1,13 раз соответственно).

Фактор устойчивость ухудшается для всех выбранных сорбентов (A200 в 3,57 раз; A300 в 2,56 раз; A380 в 5,36 раз; MCC102 в 1,87 раз; MCC112 в 1,38 раз; SMCC в 2,15 раз), за счет повышения влажности и гигроскопичности образцов.

Фактор дозирование улучшается для A200, A380 (до адсорбции экстракта определение фактора невозможно) и MCC112 (в 1,30 раз), и ухудшается у A300 (в 1,38 раз), MCC102 (в 2,15 раз) и SMCC (в 1,88 раз).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метод SeDeM позволил охарактеризовать сыпучие материалы с позиции пригодности для прямого прессования, установить факторы, которые первоначально требуют корректировки путём введения вспомогательных веществ.

Среди изученных сорбентов жидкого растительного экстракта неорганической природы, наибольшим индексом хорошего прессования обладает Aeroperl 300 ($CGI_{A300} = 5,04$), который является единственным из изученных веществ, для которого показатель достигает целевых значений (≥ 5). Даже учитывая тот факт, что адсорбция экстракта на A300 негативно влияет на его пригодность к прямому прессованию ($CGI_{A300-R} = 4,56$), его значение превышает подобные для других исследованных сорбентов ($CGI_{A200-R} = 3,63$ и $CGI_{A380-R} = 3,60$).

Среди изученных сорбентов жидкого растительного экстракта органической природы, сопоставимыми значениями индекса хорошего прессования обладают Pharmacel 112 и PROSOLV® SMCC 90 ($CGI_{MCC112} = 5,47$ и $CGI_{SMCC} = 5,48$), однако в результате адсорбции экстракта его значение падает для MCC102 и SMCC.

В результате проведенных исследований, для введения в состав таблеток для рассасывания жидкого растительного экстракта цветков ромашки, цветков календулы и травы тысячелистника можно рекомендовать Aeroperl 300 (неорганический сорбент) и Pharmacel 112 (органический сорбент).

ЛИТЕРАТУРА

1. Yu L. X., Amidon G., Khan M. A., Hoag S. W., Polli J., Raju G. K., Woodcock J. Understanding pharmaceutical quality by design. *The AAPS journal*. 2014;16(4):771–783. DOI: 10.1208/s12248-014-9598-3.

2. Chatteraj S., Sun C. C. Crystal and particle engineering strategies for improving powder compression and flow properties to enable continuous tablet manufacturing by direct compression. *Journal of pharmaceutical sciences*. 2018;107(4):968–974. DOI: 10.1016/j.xphs.2017.11.023.
3. Gallo L., Ramírez-Rigo M. V., Piña J., Palma S., Allemandi D., Bucalá V. Valeriana officinalis dry plant extract for direct compression: preparation and characterization. *Scientia pharmaceutica*. 2012;80(4):1013–1026. DOI: 10.3797/scipharm.1206-05.
4. Mura P., Valleri M., Baldanzi S., Mennini N. Characterization and evaluation of the performance of different calcium and magnesium salts as excipients for direct compression. *International journal of pharmaceutics*. 2019;567:118454. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2019.118454.
5. Юдина Д. В., Блинская Е. В., Алексеев К. В., Минаев С. В., Марахова А. И. Разработка состава таблеток ГМЛ-1, полученных методом влажного гранулирования: выбор наполнителя и связующего. *Фармация*. 2018;67(3):35–40. DOI: 10.29296/25419218-2018-03-07.
6. Suñe Negre J., Roig Carreras M., Fuster García R., Hernández Pérez C., Ruhi Roura R., García Montoya E., Tico Grau J. R. Nueva metodología de preformulación galénica para la caracterización de sustancias en relación a su viabilidad para la compresión: Diagrama SeDeM. *Pharmaceutical Science and Technology*. 2005;15(3):125–136.
7. Коцур Ю. М., Флисюк Е. В. Применение метода SeDeM для оптимизации состава таблеток (обзор). *Химико-фармацевтический журнал*. 2021;55(3):38–42. DOI: 10.30906/0023-1134-2021-55-3-38-42.
8. Imad F., Anis Z., Mohamed M. Assessment of the effects of land use/land cover changes on soil loss and sediment yield using WaTEM/SEDEM model: case study of ziz upper watershed in SE-Morocco. *Current Applied Science and Technology*. 2021:337–350.
9. Dai S., Xu B., Shi G., Liu J., Zhang Z., Shi X., Qiao Y. SeDeM expert system for directly compressed tablet formulation: A review and new perspectives. *Powder Technology*. 2018;342:517–527. DOI: 10.1016/j.powtec.2018.10.027.
10. Zhang Y., Li Y., Wu F., Hong Y., Shen L., Lin X., Feng Y. Texture and surface feature-mediated striking improvements on multiple direct compaction properties of Zingiberis Rhizoma extracted powder by coprocessing with nano-silica. *International Journal of Pharmaceutics*. 2021;603:120703. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2021.120703.
11. Mamidi H. K., Mishra S. M., Rohera B. D. Application of modified SeDeM expert diagram system for selection of direct compression excipient for liquisolid formulation of Neusilin® US2. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2021;64:102506. DOI: 10.1016/j.jddst.2021.102506.
12. Соколов С. Я., Багинская А. И., Сакович Г. С., Белова Л. Ф., Лескова Т. Е., Колхир В. К., Городнюк Т. И., Рыбалко К. С., Коновалова О. А., Мартынова Р. Г. Состав, обладающий противовоспалительной активностью «Ротокан». Патент РФ на изобретение RU 1 561 262 C. 13.10.1980. Доступно по: <https://patents.google.com/patent/RU1561262C/ru/> Ссылка активна на 14.04.2022.
13. Гуленков А. С., Мизина П. Г. Сорбция и десорбция жидкого растительного экстракта. *Фармация*. 2019;68(4):27–31. DOI: 10.29296/25419218-2019-04-04.
14. Bowles B. J., Dziemidowicz K., Lopez F. L., Orlu M., Tuleu C., Edwards A. J., Ernest T. B. Co-processed excipients for dispersible tablets—part 1: Manufacturability. *AAPS PharmSciTech*. 2018;19(6):2598–2609. DOI: 10.1208/s12249-018-1090-4.
15. Dziemidowicz K., Lopez F. L., Bowles B. J., Edwards A. J., Ernest T. B., Orlu M., Tuleu C. Co-Processed Excipients for Dispersible Tablets—Part 2: Patient Acceptability. *AAPS PharmSciTech*. 2018;19(6):2646–2657. DOI: 10.1208/s12249-018-1104-2.

REFERENCES

1. Yu L. X., Amidon G., Khan M. A., Hoag S. W., Polli J., Raju G. K., Woodcock J. Understanding pharmaceutical quality by design. *The AAPS journal*. 2014;16(4):771–783. DOI: 10.1208/s12248-014-9598-3.

2. Chatteraj S., Sun C. C. Crystal and particle engineering strategies for improving powder compression and flow properties to enable continuous tablet manufacturing by direct compression. *Journal of pharmaceutical sciences*. 2018;107(4):968–974. DOI: 10.1016/j.xphs.2017.11.023.
3. Gallo L., Ramírez-Rigo M. V., Piña J., Palma S., Allemandi D., Bucalá V. Valeriana officinalis dry plant extract for direct compression: preparation and characterization. *Scientia pharmaceutica*. 2012;80(4):1013–1026. DOI: 10.3797/scipfarm.1206-05.
4. Mura P., Valleri M., Baldanzi S., Mennini N. Characterization and evaluation of the performance of different calcium and magnesium salts as excipients for direct compression. *International journal of pharmaceutics*. 2019;567:118454. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2019.118454.
5. Yudina D. V., Blynskaya E. V., Alekseev K. V., Minaev S. V., Marakhova A. I. Development of the composition of GML-1 tablets obtained by wet granulation: the choice of filler and binder. *Pharmacy*. 2018;67(3):35–40. (In Russ.) DOI: 10.29296/25419218-2018-03-07.
6. Suñe Negre J., Roig Carreras M., Fuster García R., Hernández Pérez C., Ruhí Roura R., García Montoya E., Ticó Grau J. R. Nueva metodología de preformulación galénica para la caracterización de sustancias en relación a su viabilidad para la compresión: Diagrama SeDeM. *Pharmaceutical Science and Technology*. 2005;15(3):125–136.
7. Kotsur Yu. M., Flisjuk E. V. Application of SeDeM method for optimization of the formulation of tablets (a review). *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal*. 2021;55(3):38–42. (In Russ.) DOI: 10.30906/0023-1134-2021-55-3-38-42.
8. Imad F., Anis Z., Mohamed M. Assessment of the effects of land use/land cover changes on soil loss and sediment yield using WaTEM/SEDEM model: case study of ziz upper watershed in SE-Morocco. *Current Applied Science and Technology*. 2021:337–350.
9. Dai S., Xu B., Shi G., Liu J., Zhang Z., Shi X., Qiao Y. SeDeM expert system for directly compressed tablet formulation: A review and new perspectives. *Powder Technology*. 2018;342:517–527. DOI: 10.1016/j.powtec.2018.10.027.
10. Zhang Y., Li Y., Wu F., Hong Y., Shen L., Lin X., Feng Y. Texture and surface feature-mediated striking improvements on multiple direct compaction properties of Zingiberis Rhizoma extracted powder by coprocessing with nano-silica. *International Journal of Pharmaceutics*. 2021;603:120703. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2021.120703.
11. Mamidi H. K., Mishra S. M., Rohera B. D. Application of modified SeDeM expert diagram system for selection of direct compression excipient for liquisolid formulation of Neusilin® US2. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2021;64:102506. DOI: 10.1016/j.jddst.2021.102506.
12. Sokolov S. Ya., Baginskaya A. I., Sakovich G. S., Belova L. F., Leskova T. E., Kolhir V. K., Gorodnuk T. I., Rybalko K. S., Konovalova O. A., Martynova R. G. The composition with anti-inflammatory activity "Rotokan". Patent RUS № 1 561 262 C. 13.10.1980. Available at: <https://patents.google.com/patent/RU1561262C/ru/> Accessed: 14.04.2022. (In Russ.)
13. Gulenkov A. S., Mizina P. G. Sorption and desorption of liquid plant extract. *Pharmacy*. 2019;68(4):27–31. (In Russ.) DOI: 10.29296/25419218-2019-04-04.
14. Bowles B. J., Dziemidowicz K., Lopez F. L., Orlu M., Tuleu C., Edwards A. J., Ernest T. B. Co-processed excipients for dispersible tablets—part 1: Manufacturability. *AAPS PharmSciTech*. 2018;19(6):2598–2609. DOI: 10.1208/s12249-018-1090-4.
15. Dziemidowicz K., Lopez F. L., Bowles B. J., Edwards A. J., Ernest T. B., Orlu M., Tuleu C. Co-Processed Excipients for Dispersible Tablets—Part 2: Patient Acceptability. *AAPS PharmSciTech*. 2018;19(6):2646–2657. DOI: 10.1208/s12249-018-1104-2.