



УДК 615.071

<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2024-13-3-1826>

## Исследование субстанции с анизодиаметрической формой кристаллов

Г. В. Трусов<sup>1,2</sup>✉, Б. В. Бровченко<sup>1</sup>, Ж. М. Козлова<sup>2</sup>, И. И. Краснюк<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Общество с ограниченной ответственностью «АЗТ ФАРМА К.Б.». 123458, Россия, г. Москва, ул. Твардовского, д. 8, стр. 1, Технопарк «СТРОГИНО»

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

✉ Контактное лицо: Трусов Герман Владимирович. E-mail: [gtrusov@azt.group](mailto:gtrusov@azt.group)

ORCID: Г. В. Трусов – <https://orcid.org/0009-0004-9285-2362>;

Б. В. Бровченко – <https://orcid.org/0009-0005-4904-8253>;

Ж. М. Козлова – <https://orcid.org/0000-0003-1525-732X>;

И. И. Краснюк – <https://orcid.org/0000-0002-7242-2988>.

Статья поступила: 16.05.2024

Статья принята в печать: 28.06.2024

Статья опубликована: 28.06.2024

### Резюме

**Введение.** В современном мире существует множество фармацевтических субстанций, отличающихся по структуре. При разработке готовых лекарственных форм (ГЛФ) необходимо учитывать множество факторов, таких как физико-химические и технологические свойства субстанций и вспомогательных компонентов, технология производства и др. Данная работа посвящена изучению этих факторов на примере субстанции, имеющей анизодиаметрическую форму кристаллов. Ребамипид был выбран как пример такой субстанции с плохими технологическими характеристиками для исследования и подбора технологии.

**Цель.** Исследование подходов к изучению субстанции с анизодиаметрической формой кристаллов на примере ребамипида для установления его физико-химических и технологических свойств с целью теоретического обоснования наилучшего способа получения массы для таблетирования.

**Материалы и методы.** В качестве материалов использовался ребамипид (N-(4-хлорбензоил)-3-(2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-ил)аланин) (экспериментальный образец). В качестве оборудования использовался тестер сыпучести ERWEKA GT (ERWEKA GmbH, Германия), тестер насыпной плотности SVM 122 (ERWEKA GmbH, Германия), вибросито CISA RP 200N (CISA Cedaceria Industrial S.L., Испания), порошковый дифрактометр D8 ADVANCE (Bruker Corporation, США), калориметр DSC 204 F1 (NETZSCH, Германия), электронный микроскоп Hitachi TM-100 (Hitachi, Япония).

**Результаты и обсуждение.** Была проведена оценка свойств субстанции ребамипида. Исследован полиморфизм субстанции, температура плавления, микроскопия и оценка технологических характеристик субстанции. Применение метода SeDeM позволило определить критические показатели субстанции, которые необходимо скорректировать.

**Заключение.** При исследовании субстанции ребамипида экспериментальным путем выяснено, что данное вещество обладает полиморфизмом, имеет высокую температуру плавления, иглообразную форму кристаллов, плохую сыпучесть и уплотняемость, что подтверждено применением метода SeDeM.

**Ключевые слова:** ребамипид, технологические свойства, SeDeM-метод, физико-химические свойства

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

**Вклад авторов.** Б. В. Бровченко и Г. В. Трусов спланировали и разработали ход экспериментов. Г. В. Трусов проводил экспериментальные работы и анализировал полученные данные. Б. В. Бровченко и Г. В. Трусов участвовали в написании текста статьи. Ж. М. Козлова и И. И. Краснюк принимали участие в рецензировании статьи. Все авторы участвовали в обсуждении результатов и написании статьи.

**Для цитирования:** Трусов Г. В., Бровченко Б. В., Козлова Ж. М., Краснюк И. И. Исследование субстанции с анизодиаметрической формой кристаллов. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2024;13(3):66–73. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2024-13-3-1826>

© Трусов Г. В., Бровченко Б. В., Козлова Ж. М., Краснюк И. И., 2024

© Trusov G. V., Brovchenko B. V., Kozlova Z. M., Krasnyuk I. I., 2024

## Technology criteria for the manufacturing of Rebamipide film-coated tablets

German V. Trusov<sup>1,2</sup>✉, Bogdan V. Brovchenko<sup>1</sup>, Zhanna M. Kozlova<sup>2</sup>, Ivan I. Krasnyuk<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Limited Liability Company "AZT PHARMA K.B.". Technopark "Strogino", 8/1, Tvardovskogo str., Moscow, 123458, Russia

<sup>2</sup> 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:** German V. Trusov. **E-mail:** gtrusov@azt.group

**ORCID:** German V. Trusov – <https://orcid.org/0009-0004-9285-2362>;

Bogdan V. Brovchenko – <https://orcid.org/0009-0005-4904-8253>;

Zhanna M. Kozlova – <https://orcid.org/0000-0003-1525-732X>;

Ivan I. Krasnyuk – <https://orcid.org/0000-0002-7242-2988>.

**Received:** 16.05.2024

**Accepted:** 28.06.2024

**Published:** 28.06.2024

### Abstract

**Introduction.** In the modern world, there are many pharmaceutical substances that have various structure. During the development of finished dosage forms (FDPs) it is necessary to take into account many factors, such as physicochemical and technological properties of substances and excipients, manufacturing technology and others. This work is focused on the application of these approaches in practice in relation to a substance with anisodiametric crystal shape. Rebamipide was chosen as an example of such substance with poor technological characteristics for investigation and manufacturing technology selection.

**Aim.** Research of approaches to examine a substance with anisodiametric crystal shape (Rebamipide in this case) to determine its physicochemical and technological properties in purpose of theoretical substantiation of the best method of manufacturing mass for tableting.

**Materials and methods.** In this study were used such materials as Rebamipide substance ( $\alpha$ -[(4-chlorobenzoyl)amino]-1,2-dihydro-2-oxo-4-quinolinepropanoic acid) (experimental sample). Also were used such equipment as flowability tester ERWEKA GT (Erweka GmbH, Germany), powder density tester ERWEKA SVM 122 (ERWEKA GmbH, Germany), vibrating sieve CISA RP 200N (CISA Cedacera Industrial S.L., Spain), powder diffractometer D8 ADVANCE (Bruker Corporation, USA), calorimeter DSC 204 F1 (NETZSCH, Germany), Hitachi TM-100 electron microscope (Hitachi, Japan).

**Results and discussion.** The properties of Rebamipide substance were evaluated, such as polymorphism, melting point, microscopy and evaluation of technological characteristics. Application of the SeDeM method allowed to determine the critical parameters of the substance that need to be corrected.

**Conclusion.** It was found out experimentally that Rebamipide substance has polymorphism, high melting point, needle-shaped crystals, poor bulkiness and compactability, which was confirmed by the use of SeDeM method.

**Keywords:** rebamipide, technological properties, SeDeM method, physico-chemical properties

**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.** Bogdan V. Brovchenko and German V. Trusov planned and developed the design of the experiments. German V. Trusov performed experimental work and reviewed the data obtained. Bogdan V. Brovchenko and German V. Trusov participated in the text writing of the article. Zhanna M. Kozlova and Ivan I. Krasnyuk participated in the article reviewing. All authors participated in the discussion of the results and writing of the article.

**For citation:** Trusov G. V., Brovchenko B. V., Kozlova Z. M., Krasnyuk I. I. Technology criteria for the manufacturing of Rebamipide film-coated tablets. *Drug development & registration*. 2024;13(3):66–73. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2024-13-3-1826>

## ВВЕДЕНИЕ

Для создания лекарственных препаратов надлежащего качества и определения наиболее подходящей технологии получения готовых лекарственных форм необходимо изучать физико-химические (кристаллическая структура, температура плавления, гигроскопичность и прочее) и технологические (насыпная плотность, фракционный состав, сыпучесть, пористость и прочее) свойства активных фармацевти-

ческих субстанций. Данные свойства помогают определить оптимальные условия производства лекарственных препаратов, подобрать оборудование и выявить критические контрольные точки производственного процесса.

Получивший широкое распространение метод SeDeM (Sediment Delivery Model) используется как один из инструментов для определения возможности применения технологии прямого прессования к

различным фармацевтическим субстанциям, выявления их негативных сторон и недостатков, которые потребуются компенсировать с помощью определенных типов вспомогательных веществ [1]. Несмотря на относительную новизну, данный метод находит широкое применение [2–7], позволяя исследовать вплоть до 12 (или 15 в случае ODT) технологических показателей.

Настоящая работа посвящена определению оптимальной технологии получения ГЛФ на примере ребамипида с анизодиаметрической формой кристаллов. Считается, что наилучшими технологическими характеристиками обладают субстанции с изодиаметрической формой кристаллов (кубические, шаровидные, многогранные и т. д.). Данные порошки хорошо сыплются, обладают малой пористостью, наибольшей площадью поверхности, небольшой уплотняемостью, а также могут быть пригодны для прямого прессования. Кристаллы с анизодиаметрической формой кристаллов (призмы, иглы, пластинки и т. д.), в свою очередь, обладают неудовлетворительными технологическими характеристиками и считаются непригодными в большинстве случаев к прямому прессованию.

### Цель работы

Изучить физическо-химические и технологические свойства субстанции, а также исследовать подходы к установлению возможности использования технологии непосредственного прессования с целью получения необходимой лекарственной формы – таблетки, содержащей субстанцию с анизодиаметрическими кристаллами, на примере ребамипида.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве изучаемого объекта была выбрана субстанция ребамипида, производное аминокислоты 2-хинолинона, которая используется для защиты слизистой оболочки желудка, заживления гастродуоденальных язв и лечения гастрита<sup>1</sup>. Это вещество – белые или почти белые кристаллы, плохо растворяющиеся в воде, растворимые в N,N-диметилформамиде и почти не растворяющиеся в метаноле и этаноле.

В ходе исследования активной фармацевтической субстанции (АФС) ее физико-химические и технологические свойства изучались согласно регламентирующим требованиям Государственной фармакопеи (ГФ) РФ XV издания:

- ✓ Оценка показателя внешнего вида производилась органолептическим путем на аппарате Hitachi TM-100 (Hitachi, Япония). Процесс осуществлялся с использованием микроскопии (сканирующей электронной).

<sup>1</sup> National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary for CID 5042, Rebamipide. Retrieved June 6, 2024. Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Rebamipide>. Accessed: 16.05.2024.

- ✓ Растворимость изучалась в соответствии с методикой, приведенной в пятнадцатом издании ГФ РФ.
- ✓ Температуру плавления определяли методом дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) с помощью калориметра DSC 204 F1 (NETZSCH, Германия). Небольшое количество (<10 мг) образца помещали при комнатной температуре в стандартный алюминиевый тигель. Запечатанный тигель помещали в ячейку калориметра DSC 204 F1 (NETZSCH, Германия). Эксперименты проводились в температурном интервале от +20 °С до плавления образцов при нагревании со скоростью 3 К/мин в токе Ar (25 мл/мин) высокой чистоты.
- ✓ Структурные характеристики субстанции и таблеток определяли методом рентгеновской дифракции с помощью порошкового дифрактометра D8 ADVANCE (Bruker Corporation, США). Исследование субстанции проводили с использованием дифрактометра Bruker D8 ADVANCE ( $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$ ). Образец ребамипида помещали в кювету дифрактометра. Дифрактограммы порошков регистрировали в режиме 2 $\theta$ -сканирования в интервале от 3 до 42 градусов с шагом 0,02 градуса при температуре +20 °С.
- ✓ Степень сыпучести определяли с помощью прибора ERWEKA GT (ERWEKA GmbH, Германия).
- ✓ Фракционный состав определялся с помощью вибросита CISA RP 200N (CISA Cedaceria Industrial S.L., Испания). Использовались сита с размером ячеек 1,0, 0,5, 0,2 мм и емкость для сбора мелкой фракции.
- ✓ Насыпная масса определялась с помощью прибора ERWEKA SVM 122 (ERWEKA GmbH, Германия).
- ✓ Гигроскопичность определяли в соответствии с ОФС «Гигроскопичность», используя климатическую камеру Binder KBF 115 (BINDER GmbH, Германия).

Исходя из полученных в ходе экспериментальных работ значений истинной и насыпной плотности производили вычисление индекса прессуемости (Карра) и коэффициента Хауснера.

Для преобразования значений в радиусы на диаграмме использовались специальные формулы из таблицы 1 [1].

Чтобы определить по получаемым цифровым значениям, подходит ли субстанция ребамипида для прямого прессования, рассчитывали следующие индексы: (IP) – параметрический индекс; (IPP) – параметрический индекс профиля; (IGC) – индекс хорошей прессуемости [1].

$$IP = \frac{N^{\circ} P \geq 5}{N^{\circ} Pt}$$

где  $N^{\circ} P \geq 5$  – суммарное количество параметров, радиус которых больше или равен 5;  $N^{\circ} Pt$  – суммарное количество всех параметров, которые изучались в ходе исследования.

Таблица 1. Параметры SeDeM / перевод в радиус

Table 1. Parameters of SeDeM / conversion of values to radius

Параметр Parameter	Обозначение Symbol	Предельное значение (v) Limit value (v)	Радиус (r) Radius (r)	Перевод значения v в радиус r Factor applied to v within radius r
Насыпной объем порошка Bulk density	Da	0–1	0–10	10v
Объем порошка после уплотнения Tapped density	Dc	0–1	0–10	10v
Внутренняя пористость Inter-particle Porosity	Ie	0–1,2	0–10	10v/1,2
Индекс Карра Carr's index	IC	0–50	0–10	v/5
Число Хауснера Hausner's ratio	IH	3–1	0–10	(30–10v)/2
Сыпучесть Flowability	t''	20–0	0–10	10–(v/2)
Гигроскопичность Higroscopicity	%H	20–0	0–10	10–(v/2)
Гомогенность Homogeneity index	Iθ	(0–2) · 10 <sup>-2</sup>	0–10	500v

$$IPP = \frac{\Sigma r}{\text{№ Pt}}$$

где  $\Sigma r$  – обозначение суммы радиусов всех параметров, которые были исследованы.

$$IGC = IPP \cdot f,$$

где  $f$  – обозначение фактора надежности, вычисляемого по формуле, приведенной ниже:

$$f = \frac{\text{Площадь многоугольника}}{\text{Площадь окружности}}$$

В том случае, если мы имеем бесконечное число параметров, то значение такого числа параметров  $f = 1$ , для пятнадцати параметров  $f = 0,971$ , для двенадцати  $f = 0,952$ , а для восьми  $f = 0,900$ .

В случае, если значения параметрического индекса профиля (IPP), индекса хорошей прессуемости (IGC) больше 5,0, а параметрического индекса (IP) больше 0,5, то можно сделать заключение, что субстанция пригодна для прямого прессования.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Общеизвестным фактом является то, что физико-механические свойства той или иной субстанции определяются ее микроструктурой, которая, в свою очередь, зависит от химического состава, реологии и метода производства. С помощью метода сканирующей электронной микроскопии можно получить увеличенное в различных диапазонах изображение объектов, их форму и размер.

Ребамипид представляет из себя негигроскопичное вещество (кристаллическое). Его цвет белый или почти белый. При изучении под микроскопом отчетливо видна иглоподобная форма кристаллов. Полученные снимки позволяют сделать вывод, что форма и размеры частиц исследуемой субстанции соответствуют описанной в литературе, коммерчески доступной I форме ребамипида [8]. Было отмечено, что субстанция обладает электростатическими свойствами. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2. Внешний вид субстанции

Table 2. Substance appearance

Общий вид субстанции Substance overview	Вид субстанции под микроскопом Hitachi при увеличении x4000, масштабный отрезок 20 мкм Substance view under a Hitachi microscope at x4000 magnification, 20 μm scale section	Вид субстанции под микроскопом Hitachi при увеличении x5000, масштабный отрезок 20 мкм Substance view under a Hitachi microscope at x5000 magnification, 20 μm scale section
		

При изучении фракционного состава было отмечено, что субстанция чрезвычайно пористая и занимает большой объем с преобладанием фракции >0,2 мм. Полученные результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3. Фракционный состав

Table 3. Sieve test result

Диаметр ячеек сита, мм Sieve mesh diameter, mm	1,0 мм 1,0 mm	0,5 мм 0,5 mm	0,2 мм 0,2 mm	Емкость для сбора мелкой фракции Fine fraction container
Среднее значение содержания частиц, % Average particle content, %	6,33	36,00	50,00	7,67

Как показал литературный поиск, существует 6 полиморфных форм ребамипида:

1. I форма, которая является коммерчески доступной [8].
2. II форма, которую получают перекристаллизацией формы I из метанольно-водного раствора [9].
3. III и IV формы, которые получают разложением сольвата с хлористым метиленом [10].
4. V форма, которую получают разложением моногидрата (субстанция переходит в моногидрат при повышении влажности) [10].
5. Форма А, которую получают нагреванием ребамипида, полученного распылительной сушкой [8].

С целью изучения структурных характеристик субстанции ребамипида использовали рентгенофазовый анализ. Это анализ, сутью которого является установление различных фаз в смеси на основе идентификации дифракционной картины, даваемой изучаемым образцом.

Для установления полиморфной формы субстанции ребамипида изучалась в двух видах:

- 1) в неизмельченном виде;
- 2) в измельченном виде.

Сравнение порошковых дифрактограмм образца субстанции ребамипида неизмельченной и образца субстанции ребамипида после 10 минут тщательного растирания в ступке (рисунок 1) показало, что ребамипид не меняет фазового состояния при растирании. Сравнение порошковых дифрактограмм образцов субстанции ребамипида (рисунок 2) и порошковой дифрактограммы формы I ребамипида, опубликованной в статье [9], показало, что субстанция представляет собой полиморфную форму I ребамипида.

Сравнение полученных данных (рисунки 1, 2) позволяет сделать вывод о том, что исследуемая субстанция ребамипида представлена формой I ребамипида.

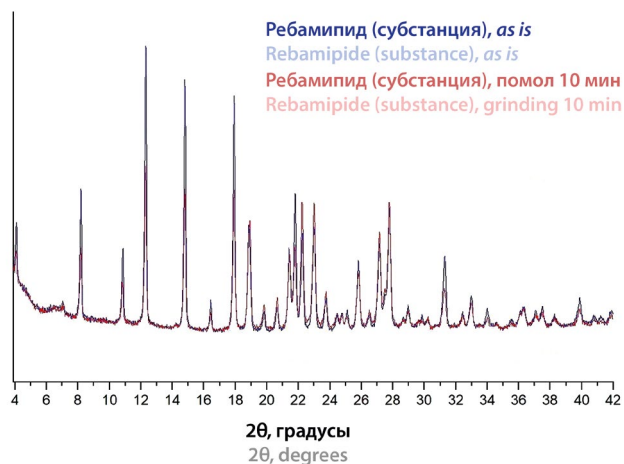


Рисунок 1. Сравнение порошковых дифрактограмм образца субстанции ребамипида неизмельченной и образца субстанции ребамипида после 10 минут тщательного растирания в ступке

Figure 1. Comparison of two samples of powder diffractograms: not milled and after 10 minutes milling in mortar

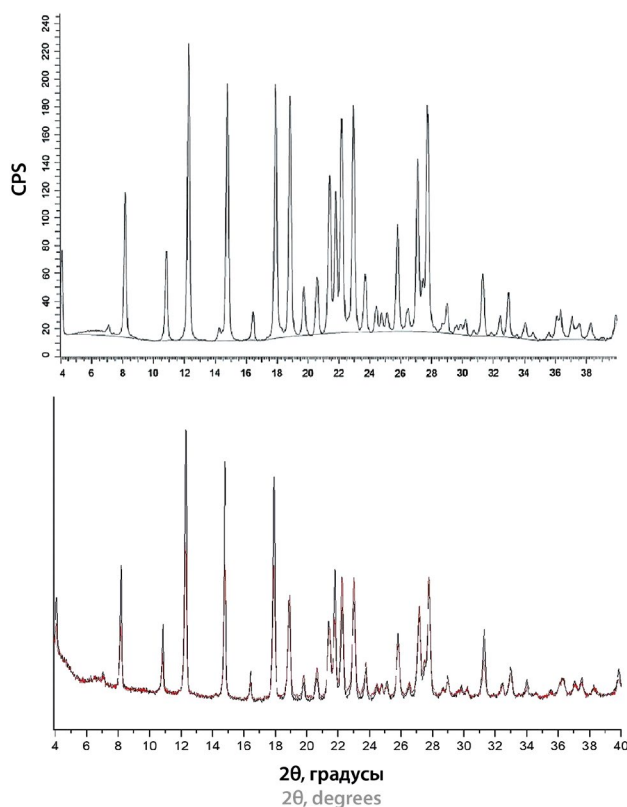


Рисунок 2. Сравнение порошковой дифрактограммы образца субстанции ребамипида (снизу) и порошковой дифрактограммы формы I ребамипида (сверху), опубликованной в статье [9]

Figure 2. Comparison of powder diffractogram of a sample of Rebamipide substance (lower) and powder diffractogram of form I of Rebamipide (upper) published in the article [9]

Подтверждением полиморфной формы I субстанции ребамипида также является и температура плавления, которая, согласно литературным данным, составляет около 300 градусов [9, 11, 12].

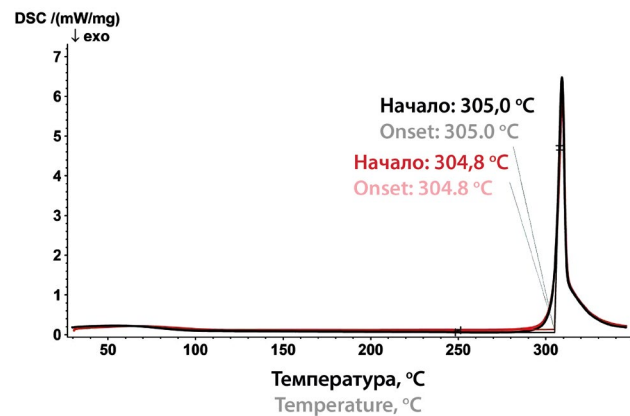
Термический анализ – группа подходов к исследованию физико-химических и химических процессов, происходящих в отдельной субстанции или в имеющих сложный состав смесях при нагревании или охлаждении.

Дифференциальная сканирующая калориметрия – это метод, который основан на постоянном улавливании и регистрации разницы теплового потока образца и эталона как функции температуры.

Температура плавления образцов субстанции ребамипида неизмельченной составила 305 °С (рисунок 3).

Технологические характеристики субстанции определяли в соответствии с требованиями ГФ. Полученные данные представлены в таблице 4.

Микроскопическое исследование показало, что субстанция представлена игольчатыми кристаллами, имеющими в среднем размер 20–30 мкм. Игольчатая форма частиц свидетельствует в пользу неудовлетворительных технологических свойств, что объясняется большой поверхностью контакта и силой когезии. Такие субстанции зачастую легко электризуются, что приводит к трудностям в процессе производства. На плохие технологические свойства указывают такие показатели, как отсутствие сыпучести и низкая уплотняемость.



**Рисунок 3.** Кривая ДСК нагревания образца субстанции ребамипида неизмельченной

**Figure 3.** DSC heating waveform of a sample of Rebamipide substance not milled

С целью всесторонней оценки технологических свойств субстанции на основании всех полученных данных был проведен SeDeM-анализ.

Результаты расчетов параметров, а также перевод их в радиус круговой диаграммы представлены в таблице 5. Диаграмма показана на рисунке 4.

По итогу проведенных исследований были рассчитаны математические индексы, значения которых составляют:

$$IPP = 4,17; IP = 0,38; IGC = 3,75.$$

**Таблица 4.** Технологические характеристики АФС

**Table 4.** Technological characteristics of APS

	<b>АФС ребамипид</b>
Описание Description	Белый кристаллический порошок White crystalline powder
Растворимость Solubility	Является хорошо растворимым в N,N-диметилформамиде, в то же время очень мало растворимым или же почти нерастворимым непосредственно в метаноле и, кроме того, почти нерастворимым в воде It is highly soluble in N,N-dimethylformamide, but at the same time very slightly soluble or almost insoluble directly in methanol and, in addition, almost insoluble wash in water
Насыпная плотность, г/мл (до уплотнения/после) Bulk and tapped density, g/ml	0,12 ± 0,06 / 0,17 ± 0,08
Сыпучесть (г/с) Flowability (g/s)	Ø 10 – 0 Ø 15 – 0
Индекс Карра Carr's index	1,42 ± 0,07
Число Хауснера Hausner's ratio	29,0 ± 0,92
Гигроскопичность, % Higroscopicity, %	0,69 ± 0,14

Таблица 5. Результаты расчета параметров SeDeM

Table 5. Calculation SeDeM parameters results

Параметр Parameter	Значение (v) Value (v)	Радиус (r) Radius (r)
Насыпной объем порошка (Da) Bulk density (Da)	0,12	1,2
Объем порошка после уплотнения (Dc) Tapped density (Dc)	0,17	1,7
Внутренняя пористость (Ie) Inter-particle Porosity (Ie)	2,45	20,42
Индекс Карра (IC) Carr's index (IC)	29	4,2
Число Хауснера (IH) Hausner's ratio (IH)	1,42	5,3
Сыпучесть (t'') Flowability (t'')	0	0
Гигроскопичность (%H) Higroscopicity (%H)	0,69	9,7
Гомогенность Homogeneity index (Iθ)	0,00227	1,14

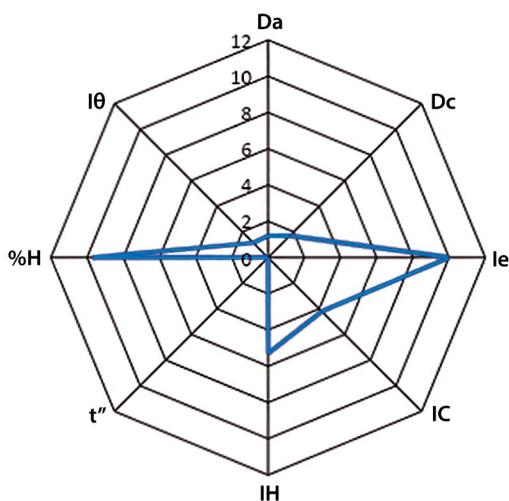


Рисунок 4. Диаграмма SeDeM

Figure 4. SeDeM diagram

Индексы показывают, что данное вещество не подходит для прямого прессования и для улучшения его характеристик необходимо использование большого количества определенных типов вспомогательных веществ:

1) наполнителей (к примеру, микрокристаллическая целлюлоза марки 102, которая обладает хорошей уплотняемостью и сыпучестью, а также зачастую применяется при прямом прессовании);

2) связующих (к примеру, крахмал прежелатинизированный, который обладает хорошими связывающими свойствами, а также отлично сыплется);

3) глидантов (к примеру, кремния диоксид коллоидный, который благодаря небольшому размеру частиц и большой площади поверхности может значительно повысить сыпучесть массы).

Данные классы веществ помогут улучшить гомогенность смеси, уплотняемость и, соответственно, ее сыпучесть. Улучшение данных параметров позволит избежать проблем при таблетировании (нарушение однородности дозирования, трудности с формированием ядра, низкая прочность готового продукта).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе была изучена используемая для разработки ГЛФ субстанция ребамипида. Установлена ее полиморфная форма I (с клинически доказанной эффективностью [10]), изучена кристаллическая структура (кристаллы имеют игольчатую структуру), температура плавления, а также получена картина рентгенофазного анализа, что соотносится с литературными данными.

В ходе исследований было установлено, что субстанция ребамипида обладает крайне низкими технологическими свойствами, и подтверждено при помощи метода SeDeM, что для создания лекарственной формы «таблетки», которую можно получить методом прямого прессования, необходимо большое количество вспомогательных веществ, а этократно увеличивает массу готовой лекарственной формы, что противоречит принципам бережливого производства. В свою очередь, физико-химические показатели, такие как температура плавления и гигроскопичность, указывают на то, что получение готовой лекарственной формы возможно методами как сухой, так и влажной грануляции.

## ЛИТЕРАТУРА

- Pérez P., Suñé-Negre J. M., Miñarro M., Roig M., Fuster R., García-Montoya E., Hernández C., Ruhí R., Tico J. R. A new expert systems (SeDeM diagram) for control batch powder formulation and preformulation drug products. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2006;64(3):351–359. DOI: 10.1016/j.ejpb.2006.06.008.
- Коцур Ю. М., Ладутько Ю. М., Наркевич И. А., Флисюк Е. В. Прогнозирование состава таблеток с пролонгированным высвобождением на основе 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия с применением метода SeDeM. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021;10(4):54–62. DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-54-62.
- Тишков С. В., Блынская Е. В., Алексеев К. В., Буева В. В. Использование метода SeDeM-ODT для разработки таблеток ГК-2, диспергируемых в полости рта. *Российский биотерапевтический журнал*. 2021;20(3):34–46. DOI: 10.17650/1726-9784-2021-20-3-34-46.
- Sipos E., Oltean A. R., Szabó Z.-I., Rédei E.-M., Nagy G. D. Application of SeDeM expert systems in preformulation studies of pediatric ibuprofen ODT tablets. *Acta Pharmaceutica*. 2017;67(2):237–246. DOI: 10.1515/acph-2017-0017.

5. Trisopon K., Kittipongpatana N., Wattanaarsakit P., Kittipongpatana O. S. Formulation Study of a Co-Processed, Rice Starch-Based, All-in-One Excipient for Direct Compression Using the SeDeM-ODT Expert System. *Pharmaceuticals*. 2021;14(10):1047. DOI: 10.3390/ph14101047.
6. Hamman H., Hamman J., Wessels A., Scholtz J., Steenkamp J. H. Development of multiple-unit pellet system tablets by employing the SeDeM expert diagram system I: pellets with different sizes. *Pharmaceutical Development and Technology*. 2018;23(7):706–714. DOI: 10.1080/10837450.2017.1342657.
7. Zieschang L., Klein M., Jung N., Krämer J., Windbergs M. Formulation development of medicated chewing gum tablets by direct compression using the SeDeM-Diagram-Expert-System. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2019;144:68–78. DOI: 10.1016/j.ejpb.2019.09.003.
8. Xiong X., Xu K., Li S., Tang P., Xiao Y., & Li H. Solid-state amorphization of rebamipide and investigation on solubility and stability of the amorphous form. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2017;43(2):283–292. DOI: 10.1080/03639045.2016.1239627.
9. Jeon S.H., Sohn Y.T. The solid state of rebamipide: Preparation, characterization, and dissolution. *Archives of Pharmacal Research*. 2016;39(4):508–515. DOI: 10.1007/s12272-016-0723-y.
10. Xiong X., Du Q., Zeng X., He J., Yang H., Li H. Solvates and polymorphs of rebamipide: preparation, characterization, and physicochemical analysis. *RSC Advances*. 2017;7(38):23279–23286. DOI: 10.1039/C7RA02895D.
11. Park C.-W., Tung N.-T., Rhee Y.-S., Kim J.-Y., Oh T.-O., Ha J.-M., Chi S.-C., Park E.-S. Physicochemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluations of novel ternary solid dispersion of rebamipide with poloxamer 407. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2013;39(6):836–844. DOI: 10.3109/03639045.2012.674138.
12. Guo Y., Wang Y., Xu L. Enhanced bioavailability of rebamipide nanocrystal tablets: Formulation and in vitro/in vivo evaluation. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2015;10(3):223–229. DOI: 10.1016/j.ajps.2014.09.006.
5. Trisopon K., Kittipongpatana N., Wattanaarsakit P., Kittipongpatana O. S. Formulation Study of a Co-Processed, Rice Starch-Based, All-in-One Excipient for Direct Compression Using the SeDeM-ODT Expert System. *Pharmaceuticals*. 2021;14(10):1047. DOI: 10.3390/ph14101047.
6. Hamman H., Hamman J., Wessels A., Scholtz J., Steenkamp J. H. Development of multiple-unit pellet system tablets by employing the SeDeM expert diagram system I: pellets with different sizes. *Pharmaceutical Development and Technology*. 2018;23(7):706–714. DOI: 10.1080/10837450.2017.1342657.
7. Zieschang L., Klein M., Jung N., Krämer J., Windbergs M. Formulation development of medicated chewing gum tablets by direct compression using the SeDeM-Diagram-Expert-System. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2019;144:68–78. DOI: 10.1016/j.ejpb.2019.09.003.
8. Xiong X., Xu K., Li S., Tang P., Xiao Y., & Li H. Solid-state amorphization of rebamipide and investigation on solubility and stability of the amorphous form. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2017;43(2):283–292. DOI: 10.1080/03639045.2016.1239627.
9. Jeon S.H., Sohn Y.T. The solid state of rebamipide: Preparation, characterization, and dissolution. *Archives of Pharmacal Research*. 2016;39(4):508–515. DOI: 10.1007/s12272-016-0723-y.
10. Xiong X., Du Q., Zeng X., He J., Yang H., Li H. Solvates and polymorphs of rebamipide: preparation, characterization, and physicochemical analysis. *RSC Advances*. 2017;7(38):23279–23286. DOI: 10.1039/C7RA02895D.
11. Park C.-W., Tung N.-T., Rhee Y.-S., Kim J.-Y., Oh T.-O., Ha J.-M., Chi S.-C., Park E.-S. Physicochemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluations of novel ternary solid dispersion of rebamipide with poloxamer 407. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2013;39(6):836–844. DOI: 10.3109/03639045.2012.674138.
12. Guo Y., Wang Y., Xu L. Enhanced bioavailability of rebamipide nanocrystal tablets: Formulation and in vitro/in vivo evaluation. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2015;10(3):223–229. DOI: 10.1016/j.ajps.2014.09.006.

## REFERENCES

1. Pérez P., Suñé-Negre J. M., Miñarro M., Roig M., Fuster R., García-Montoya E., Hernández C., Ruhí R., Ticó J.R. A new expert systems (SeDeM diagram) for control batch powder formulation and preformulation drug products. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2006;64(3):351–359. DOI: 10.1016/j.ejpb.2006.06.008.
2. Kotsur J. M., Ladytko J. M., Narkevich I. A., Flisyuk E. V. Prediction of the composition of prolonged release tablets based on 4,4'-(propandiamido) sodium dibenzoate using the SeDeM method. *Drug development & registration*. 2021;10(4):54–62. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-54-62.
3. Tishkov S.V., Blynskaya E.V., Alekseev K.V., Buyeva V.V. Using the sedem-odt method for the development of gk-2 tablets dispersed in the oral cavity. *Russian Journal of Biotherapy*. 2021;20(3):34–46. (In Russ.) DOI: 10.17650/1726-9784-2021-20-3-34-46.
4. Sipos E., Oltean A. R., Szabó Z.-I., Rédei E.-M., Nagy G. D. Application of SeDeM expert systems in preformulation studies of pediatric ibuprofen ODT tablets. *Acta Pharmaceutica*. 2017;67(2):237–246. DOI: 10.1515/acph-2017-0017.