

<https://doi.org/10.29296/25419218-2019-04-04>

© А.С. Гуленков, П.Г. Мизина, 2019
УДК 615.322:615.451.16].014.21

Сорбция и десорбция жидкого растительного экстракта

А.С. Гуленков, П.Г. Мизина

Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений;
Российская Федерация, 117216, Москва, ул. Грина, д. 7

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гуленков Александр Сергеевич – младший научный сотрудник отдела стандартизации Центра химии и фармацевтической технологии, Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений, аспирант. Тел.: +7 (916) 461-16-57. E-mail: gulenkovas@gmail.com

Мизина Прасковья Георгиевна – заместитель директора по научной работе, Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений, доктор фармацевтических наук, профессор. Тел.: +7 (903) 503-32-01. E-mail: mizina-pg@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Введение. Растительные спиртовые экстракты широко используются в терапии многих заболеваний. Однако эта лекарственная форма имеет ряд недостатков, устранить которые можно переводом жидкого экстракта в твердое состояние. В этом случае способ адсорбции позволяет сохранить весь комплекс биологически активных веществ экстракта и не влияет на терапевтическую эффективность.

Цель работы – выбор оптимального адсорбента для перевода жидкого растительного экстракта в твердое состояние на примере препарата «Ротокан».

Материал и методы. Объект исследования – комбинированный растительный препарат «Ротокан» – представляет смесь жидких экстрактов цветков ромашки аптечной, цветков календулы и травы тысячелистника (далее – экстракт). Использовали твердые носители, обладающие сорбционной активностью: микрокристаллическую целлюлозу (МКЦ), кремния диоксид коллоидный (КДК), микрокапсулы (МК) фатерита, которые готовили *ex tempore*. Адсорбцию проводили при комнатной температуре в планерном миксере при различных соотношениях экстракта и твердых носителей. Технологические характеристики адсорбентов до и после адсорбции устанавливали, согласно требованиям Государственной фармакопеи XIII издания (ГФ РФ XIII) на электронном тестере для измерения сыпучести GTB и тестере насыпной плотности SWM 102. Определение флавоноидов в пересчете на лютеолин проводили спектрофотометрически на УВИ-спектрофотометре Cary-100.

Результаты. Установлено, что технологические характеристики микрокапсул фатерита до и после адсорбции экстракта не соответствуют требованиям ГФ РФ XIII. При десорбции из порошков МКЦ и КДК биологически активные вещества экстракта переходят в десорбат, в отличие от МК, десорбат с которых не дает реакцию на флавоноиды, и не позволяет провести их количественную оценку.

Заключение. Для перевода суммы растительных экстрактов из цветков ромашки аптечной, ноготков и травы тысячелистника из жидкой лекарственной формы в твердую фазу путем адсорбции перспективно использовать микроцеллюлозу и кремния диоксид коллоидный.

Ключевые слова: комбинированный растительный экстракт, сорбция, десорбция, микрокристаллическая целлюлоза, кремния диоксид коллоидный, фатерит, микрокапсулы.

Для цитирования: Гуленков А.С., Мизина П.Г. Сорбция и десорбция жидкого растительного экстракта. Фармация, 2019; 68 (4): 27–31. <https://doi.org/10.29296/25419218-2019-04>

SORPTION AND DESORPTION OF LIQUID PLANT EXTRACT

A.S. Gulenkov, P.G. Mizina

All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants, 7, Grin St., Moscow 117216, Russian Federation

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Alexander S. Gulenkov – Junior Researcher at the Department of Standardization of the Center for Chemistry and pharmaceutical technology, All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants, graduate student. Tel.: +7 (916) 461-16-57. E-mail: gulenkovas@gmail.com

Praskovya G. Mizina – Deputy Director for Research, All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor. Tel.: +7 (903) 503-32-01. E-mail: mizina-pg@yandex.ru

SUMMARY

Introduction. Alcoholic plant extracts are widely used in the therapy of many diseases. However, this formulation has a number of disadvantages that can be eliminated by transferring the liquid extract to the solid state. In this case, the adsorption technique allows one to preserve the entire complex of biologically active substances of the extract and does not affect its therapeutic efficacy.

Objective: to select the optimal adsorbent for converting a liquid plant extract to the solid state, by using the drug Rotocan as an example.

Materials and methods. The investigation object was the combined plant remedy Rotocan that is a mixture of liquid extracts from wild chamomile (*Matricaria chamomilla*) flowers, marigold (*Calendula*) flowers, and milfoil (*Achillea*) herb (hereinafter referred to as the extract). The investigators used solid carriers having sorption activity, such as microcrystalline cellulose (MCC), colloidal silicon dioxide (CSD), and microcapsules (MC) of vaterite, which were prepared extempore. Adsorption was carried out at room temperature in a glider mixer at different ratios of the extract and solid carriers. The technological characteristics of the adsorbents before and after adsorption were established according to the requirements of the Russian Federation State Pharmacopoeia, 13th edition (RF SP, 13th Edition) by using an electronic GTB flow tester and a SWM 102 bulk density tester. A Cary-100 UV spectrophotometer was used to spectrophotometrically determine flavonoids calculated with reference to luteolin.

Results. It was established that the technological characteristics of the microcapsules of vaterite before and after the adsorption of the extract did not meet the requirements of the RF SP, 13th Edition. When desorbed from MCC and CSD powders, the biologically active substances of the extract were transferred to a desorbate, unlike MC, the desorbate from which failed to react to flavonoids and to quantify the latter.

Conclusion. To convert the amount of plant extracts from wild chamomile flowers, marigold flowers, and milfoil herb from a liquid formulation to the solid phase by adsorption, it is promising to use microcellulose and colloidal silicon dioxide.

Key words: combined plant extract, sorption, desorption, microcrystalline cellulose, colloidal silicon dioxide, vaterite, microcapsules.

For citation: Gulenkov A.S., Mizina P.G. Sorption and desorption of liquid plant extract. *Farmatsiya (Pharmacy)*, 2019; 68 (4): 27–31. <https://doi.org/10.29296/25419218-2019-04>

Введение

Растительные спиртовые экстракты издавна применяют в терапии многих заболеваний. Однако они имеют ряд недостатков: спиртовые экстракты сложно точно дозировать в домашних условиях; они не оказывают пролонгированного действия; применение их ограничено в детской практике; эта лекарственная форма трудно транспортируется; ее нельзя применять в транспорте [1]. Одним из способов решения перечисленных проблем является перевод жидкого экстракта в твердое состояние. Эти подходы могут быть реализованы термической или лиофильной сушкой с удалением экстрагента, либо адсорбцией. Учитывая, что растительные биологически активные вещества (БАВ) являются термолabileльными и температурное воздействие для них нежелательно, целесообразнее использовать способ адсорбции. Такой способ перевода из жидкого состояния в твердое позволяет сохранить весь комплекс БАВ экстракта, не изменяя его терапевтической эффективности.

Цель работы – выбор оптимального адсорбента для перевода жидкого растительного экстракта в твердое состояние на примере препарата «Ротокан».

Материал и методы

Комбинированный препарат «Ротокан» представляет собой смесь жидких экстрактов цветков ромашки аптечной - *Matricaria chamomilla* L., цветков ноготков – *Calendula officinalis* L. и травы ты-

сячелистника обыкновенного – *Achillea millefolium* L. (далее – экстракт). Препарат оказывает при внутреннем и наружном применении противовоспалительное, антимикробное, иммуномодулирующее действие за счет комплекса БАВ, преимущественно терпенов и флавоноидов.

В работе были использованы: кальций хлористый б/в «Ч», партия: 21 (ТУ 6-09-4711-81 изм. 1, 2) («Химмед», Россия); натрий углекислый б/в «ХЧ», партия 27 (ГОСТ 83-79 изм. 1, 2) («Химмед», Россия); кремния диоксид коллоидный (КДК) (Evonik, Германия) (PhEur); микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ) (DREPharma, Германия) (PhEur); микрокапсулы фатерита, приготовленные *ex tempore*. Доступность реактивов для их получения, высокая удельная площадь поверхности и пористость частиц открывают широкие перспективы в изучении микрочастиц карбоната кальция как носителя БАВ из жидких лекарственных форм [2–5].

Формирование микрокапсул (МК) осуществляли смешиванием растворов карбоната натрия и хлорида кальция на магнитной мешалке (Intelli-Stirrer MSH-300i, BioSan, Латвия) при скорости 450 об/мин в течение 30 мин, после чего фильтровали под вакуумом через фильтр «синяя лента» с диаметром пор 2–3 мкм (ТУ 2642-001-68085491-2011) (ООО «Мелиор XXI», Россия). МК высушивали на фильтре при комнатной температуре. Выход составил 81±2%. Порошки МКЦ и КДК дополнительным технологическим операциям не подвергали.

Процесс адсорбции экстракта (Э) проводили при комнатной температуре в планерном миксе-

ре (Santos, Франция) в течение 30 мин при следующих соотношениях: Э1масс.ч : МК 1 масс.ч.; Э 1,8 масс.ч. : МКЦ 1 масс.ч.; Э 3,2 масс.ч.: КДК 1 масс.ч.

Технологические характеристики адсорбентов до и после адсорбции определяли в соответствии с требованиями ОФС 1.4.2.0016.15 «Степень сыпучести порошков» ГФ РФ XIII [6] на электронном тестере для измерения сыпучести GTB (ERWEKA, Германия) и тестере насыпной плотности (НП) SWM 102 (ERWEKA, Германия). Угол естественного откоса (УЕО) микрочастиц устанавливали с помощью приложения «Protractor» разработки Android Pandaz; рассчитывали индексы Хауснера и Карра. Пористость адсорбентов подтверждали микроскопически на сканирующих электронных микроскопах LEO-1430 VP, CarlZeiss, (Германия) – для КДК и МКЦ и JEOL JSM – 6490 LV, (Япония) – для МК.

Десорбцию БАВ осуществляли 40% этиловым спиртом на лабораторном шейкере OrbitalShakerPSU-10i (BioSap, Латвия) при перемешивании со скоростью 200 об/мин. Полученный раствор центрифугировали в центрифуге ОПН-8 с ротором РУ 8•10 (ОАО ТНК «Дастан» Россия) при 5000 об/мин в течение 15 мин.

Количественное определение суммы флавоноидов в пересчете на лютеолин (X) выполняли спектрофотометрически при длине волны 400 ± 2 нм (после реакции с алюминия хлоридом) на УВИ-

спектрофотометре Cary-100 (Agilent Technologies, США). В качестве стандарта использовали ГСО лютеолин (Sigma). Расчет вели по формуле:

$$X = \frac{A \cdot m \cdot 30 \cdot 1 \cdot 25 \cdot 100}{A_1 \cdot a \cdot 50 \cdot 10 \cdot 25},$$

где X – сумма флавоноидов в пересчете на лютеолин, %; A – оптическая плотность изучаемого образца; A_0 – оптическая плотность стандарта лютеолина; m – навеска стандарта, г; a – масса навески образца, г.

Результаты и обсуждение

Использование МКЦ, КДК и микрокапсул фатерита в качестве адсорбентов обусловлено их пористостью (рис. 1). Полученные технологические характеристики адсорбентов (см. таблицу) свидетельствуют о неудовлетворительных характеристиках МК фатерита. Порошки МКЦ и КДК соответствовали требованиям ГФ РФ XIII.

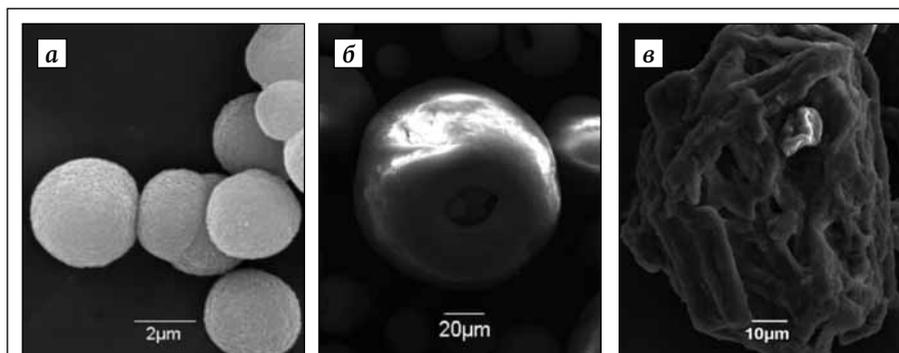


Рис. 1. Сорбенты до сорбции: а – микрокапсулы фатерита ($\times 5180$); б – частицы кремния диоксида коллоидного ($\times 319$); в – частица микрокристаллической целлюлозы ($\times 1000$)

Fig. 1. Sorbents before sorption: a – vaterite microcapsules ($\times 5180$); b – colloidal silica particles ($\times 319$); c – microcrystalline cellulose particle ($\times 1000$)

Технологические характеристики адсорбентов и адсорбентов с экстрактом

Technological characteristics of adsorbents and adsorbents with extract

Объекты исследования	НП до утряски, г/мл	НП после утряски, г/мл	Индекс Хауснера (H)	Индекс Карра (J)	Влажность, %	УЕО, о
МК	0,445 \pm 0,005	0,807 \pm 0,032	1,81 \pm 0,06	44,71 \pm 1,80	1	56,4 \pm 2,4
МК+Э*	0,464 (\uparrow 0,019)	0,840 (\uparrow 0,033)	1,81 (\uparrow 0,00)	44,74 (\uparrow 0,03)	1,8 \pm 0,2	62,1 \pm 4,1
КДК	0,214 \pm 0,005	0,272 \pm 0,004	1,27 \pm 0,02	21,36 \pm 0,28	1	23 \pm 0,3
КДК+Э	0,345 (\uparrow 0,131)	0,410 (\uparrow 0,138)	1,19 (\downarrow 0,08)	15,79 (\downarrow 5,57)	3,1 \pm 0,2	25,6 \pm 0,4
МКЦ	0,353 \pm 0,006	0,441 \pm 0,005	1,25 \pm 0,01	19,97 \pm 0,37	1	29,2 \pm 0,5
МКЦ+Э	0,368 (\uparrow 0,015)	0,466 (\uparrow 0,025)	1,27 (\uparrow 0,02)	21,05 (\uparrow 1,08)	2,4 \pm 0,1	33,5 \pm 0,6

Примечание. * – при добавлении экстракта к микрокапсулам фатерита визуально отмечали изменение окраски смеси от темно-коричневой к желтой.

После нанесения экстракта на адсорбенты все полученные массы высушивали и перемешивали при комнатной температуре, затем опре-

деляли технологические характеристики экспериментальных образцов. Согласно полученным результатам (см. таблицу), во всех экспериментальных образцах насыпная плотность до и после утряски, а также угол естественного откоса ухудшились. Коэффициент сжимаемости для МК+Э и МКЦ+Э ухудшился, а для КДК+Э улучшился. Технологические характеристики МКЦ+Э и КДК+Э соответствовали требованиям ГФ РФ XIII, в отличие от образцов МК+Э. Очевидно, это связано с тем, что микрокапсулы фатерита переходят в другие полиморфные формы (рис. 2, а).

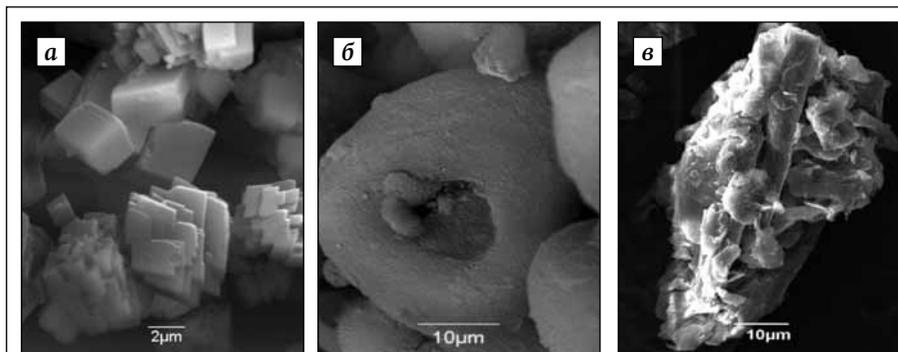


Рис. 2. Сорбенты после адсорбции экстракта: а – микрокапсулы фатерита ($\times 3010$); б – частицы кремния диоксида коллоидного ($\times 1210$); в – частица микрокристаллической целлюлозы ($\times 1500$)
Fig. 2. Sorbents after extract adsorption: а – vaterite microcapsules ($\times 3010$); б – colloidal silica particles ($\times 1210$); в – microcrystalline cellulose particle ($\times 1500$)

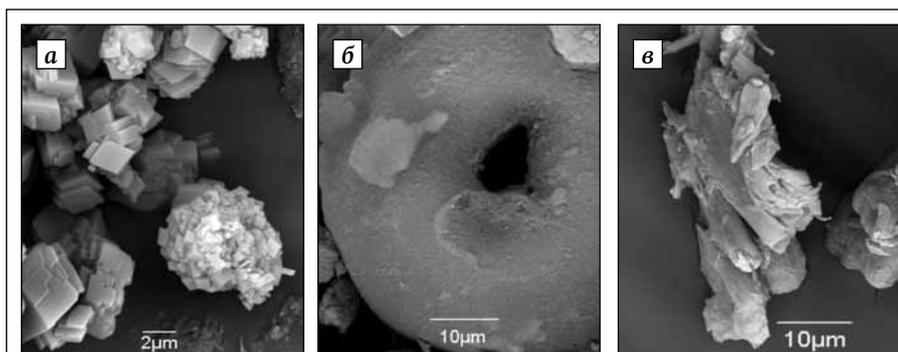


Рис. 3. Сорбенты после десорбции: а – микрокапсулы фатерита ($\times 2420$); б – частицы кремния диоксида коллоидного ($\times 1010$); в – частица микрокристаллической целлюлозы ($\times 979$)
Fig. 3. Sorbents after desorption: а – vaterite microcapsules ($\times 2420$); б – colloidal silica particles ($\times 1010$); в – microcrystalline cellulose particle ($\times 979$)

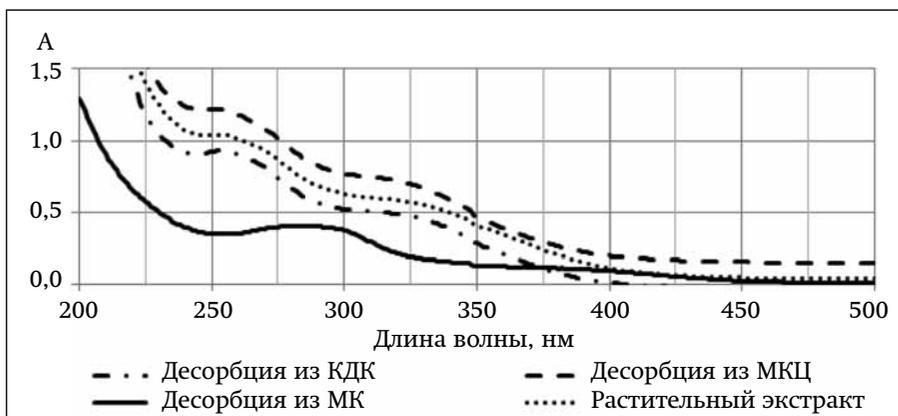


Рис. 4. Спектры поглощения экспериментальных образцов
Fig. 4. Absorption spectra for experimental samples

После десорбции макропоры МКЦ и КДК освобождаются от экстракта, а МК остаются в других полиморфных формах (рис. 3). Качественную оценку комбинированного растительного экстракта и десорбата проводили спектрофотометрически, сравнивая спектры поглощения, имеющие характерные для флавоноидов полосы поглощения: 1-я – при 320–380 нм и 2-я – при 240–270 нм (рис. 4). Экстракт дает 2 характерные полосы поглощения в длинноволновом и коротковолновом диапазонах. Полосы поглощения десорбатов с КДК и МКЦ совпадают с экстрактом, в то время как десорбат с МК дает 1 полосу поглощения с максимумом при длине волны 282 нм, что не соответствует ни одной из полос поглощения экстракта.

Анализ спектров поглощения комплекса БАВ экстракта с алюминия хло-

ридом, ГСО лютеолина с алюминия хлоридом и десорбатам (рис. 5) показал, что максимумы поглощения при 400 ± 2 нм экстракта и ГСО лютеолина с алюминия хлоридом совпадают. Для десорбата с МКЦ и КДК также наблюдалось поглощение в рассматриваемой зоне, в отличие от десорбата с МК, для которого в целевом диапазоне не было зафиксировано поглощения. Учитывая, что карбонат кальция легко растворим в кислотах, проверяли высвобождение флавоноидов при растворении МК фатерита в растворе кислоты хлористоводородной с $\text{pH} = 1,00 \pm 1$. Однако даже после полного разрушения микрокапсул, сопровождающегося выделением газа (CO_2), в растворе флавоноиды не были обнаружены, что свидетельствует, вероятно, о химической несовместимости адсорбента и основного комплекса БАВ экстракта. Поэтому для дальнейших исследований необходимо использовать только МКЦ и КДК.

Заключение

Установлено, что для перевода суммы растительных экстрактов из цветков ромашки аптечной, ноготков и травы тысячелистника из жидкой лекарственной формы в твердую путем адсорбции перспективно использовать микроцеллюлозу и кремния диоксид коллоидный.

Авторы выражают благодарность ЗАО «ФПК ФармВИЛАР» – эксклюзивному дистрибьютеру продукции DFEPharma и Evonik за предоставленные образцы вспомогательных веществ.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература

1. Исмаилов И. З. Разработка технологии получения таблеток из сухого экстракта *Padus Grayanae* Maxim. Наука, новые технологии и инновации. 2017; 7: 119–22.

2. Pujana M. A. et al. Water soluble folate-chitosan nanogels crosslinked by genipin. Carbohydrate polymers, 2014; 101: 113–20.

3. Автина Н. В. и др. Разработка состава и технологии микрокапсул с экстрактом черемухи поздней. Современные проблемы науки и образования, 2012; 4: 304–4.

4. Бородина Т. Н. и др. Включение экстрактов лекарственных растений в биodeградируемые микрокапсулы. Биомедицинская химия, 2007; 53 (6): 662–71.

5. Степанова Э. Ф. и др. Микрокапсулы: перспективы использования в современной фармацевтической практике. Современные проблемы науки и образования, 2014; 5.

6. Государственная фармакопея РФ XIII изд. [Электронное издание]. Режим доступа: <http://femb.ru/feml>

References

1. Ismailov I.Z. The development of technology for production of tablets from dry extract *Padus Grayanae* Maxim. Nauka, novyye tehnologii i innovatsii, 2017; 7: 119–22 (in Russian).

2. Pujana M. A. et al. Water soluble folate-chitosan nanogels crosslinked by genipin. Carbohydrate polymers, 2014; tom 101: 113–20.

3. Avtina N.V. et al. Development of technology microcapsules with an extract of padusserotina. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya, 2012; 4: 304–4 (in Russian).

4. Borodina T.N. et al. Entrapment of herbal extracts into biodegradable microcapsules. Biomeditsinskaya himiya, 2007; 53 (6): 662–71 (in Russian).

5. Stepanova E.F. et. al. Microcapsules: use prospects in modern pharmaceutical practice. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya, 2014; 5 (in Russian).

6. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation, XIII-ed. [Electronic resource]. Access mode: <http://femb.ru/feml> (in Russian).

Поступила 07 июля 2018 г.

Received 7 July 2018

Принята к публикации 2 сентября 2018 г.

Accepted 2 September 2018

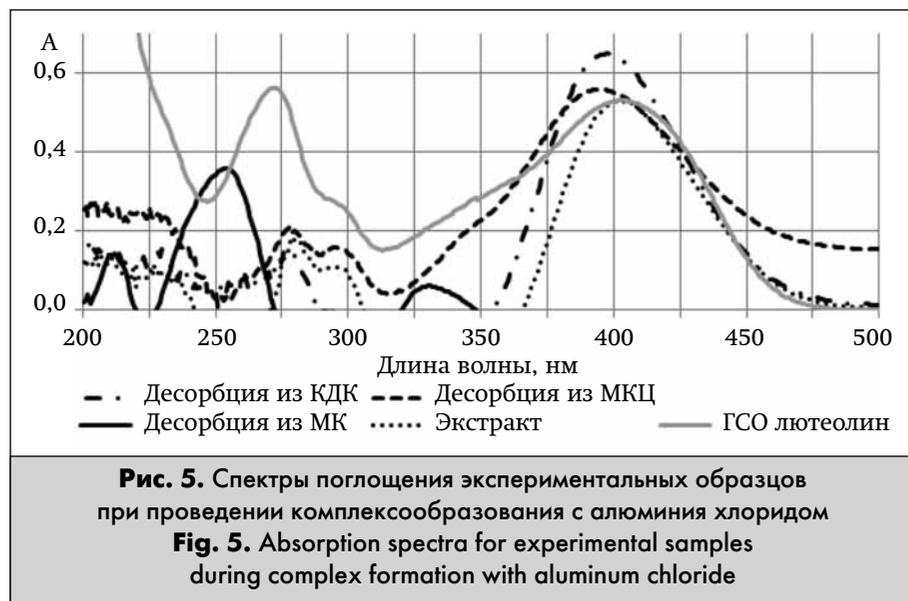


Рис. 5. Спектры поглощения экспериментальных образцов при проведении комплексообразования с алюминия хлоридом
Fig. 5. Absorption spectra for experimental samples during complex formation with aluminum chloride