https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-2-109-117
УДК 615.012

Check for updates

CC BY 4.0

Оригинальная статья / Research article

Разработка таблеток 4,4'-(пропандиамидо)дибензоата натрия, покрытых кишечнорастворимой оболочкой

Ю. М. Коцур✉, **Е. В. Флисюк, И. А. Наркевич**

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России), 197376, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, лит. А

✉ **Контактное лицо:** Коцур Юлия Михайловна. **E-mail:** uliya.kocur@spcpu.ru

ORCID: Ю. М. Коцур – http://orcid.org/0000-0001-9292-4240; Е. В. Флисюк – https://orcid.org/0000-0001-8077-2462; И. А. Наркевич – https://orcid.org/0000-0002-5483-6626.

Статья поступила: 09.03.2022 **Статья принята в печать:** 12.05.2022 **Статья опубликована:** 25.05.2022

Резюме

Введение. Кишечнорастворимые покрытия обладают широким спектром функций: от защиты АФИ от неблагоприятного воздействия кислой среды желудка до направленной доставки в определенные отделы кишечника с целью увеличения эффективности ЛП. При разработке таких ЛФ особое внимание уделяют типу пленкообразующего полимера в составе покрытия, его растворимости и способности выдерживать прохождение через желудок.

Цель. Разработка таблеток на основе 4,4'-(пропандиамидо)дибензоата натрия, покрытых кишечнорастворимой оболочкой.

Материалы и методы. Объектами исследования являлись таблетки-ядра 4,4'-(пропандиамидо)дибензоата натрия 60 мг и композиции для кишечнорастворимых покрытий. Равномерность распределения покрытий по таблеткам определяли по методике, разработанной на кафедре технологии ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России, на основании уравнения Фоккера – Планка. Кинетику растворения таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, изучали с использованием тестера растворения таблеток ERWEKA DT 626 (ERWEKA GmbH, Германия). Количество перешедшего в среду растворения вещества определяли при помощи спектрофотометра СФ-2000 (ООО «ОКБ Спектр», Россия).

Результаты и обсуждение. Установлено, что все исследуемые покрытия распределяются по таблеткам равномерно. При изучении кинетики растворения таблеток установлено, что все покрытия обладают устойчивостью к воздействию кислой среды (0,1 М раствор хлористоводородной кислоты), однако в фосфатном буферном растворе наиболее высокая скорость высвобождения вещества из таблеток достигается с применением покрытия на основе сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата типа В.

Заключение. Разработаны таблетки на основе 4,4'-(пропандиамидо)дибензоата натрия, покрытые кишечнорастворимой оболочкой AquaPolish® P white 712.06E.

Ключевые слова: кишечнорастворимое покрытие, пленочная оболочка, 4,4'-(пропандиамидо)дибензоат натрия, кинетика высвобождения, биофармацевтическая растворимость

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

Вклад авторов. Ю. М. Коцур и Е. В. Флисюк спланировали эксперимент. Ю. М. Коцур проводила запланированные исследования. Все авторы участвовали в обработке данных, обсуждении результатов и написании статьи.

Финансирование. Результаты работы получены с использованием оборудования ЦКП «Аналитический центр ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России» в рамках соглашения № 075-2021-685 от 26 июля 2021 года при финансовой поддержке Минобрнауки России.

Для цитирования: Коцур Ю. М., Флисюк Е. В., Наркевич И. А. Разработка таблеток 4,4'-(пропандиамидо)дибензоата натрия, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2022;11(2):109–117. https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-2-109-117

Development of Enteric-coated Tablets of Sodium 4,4'-(propnadiamido)dibenzoate

Julia M. Kotsur✉, **Elena V. Flisyuk, Igor A. Narcevich**

Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University, 14A, Prof. Popov str., Saint-Petersburg, 197376, Russia

✉ **Corresponding author:** Julia M. Kotsur. **E-mail:** uliya.kocur@spcpu.ru

ORCID: Julia M. Kotsur – http://orcid.org/0000-0001-9292-4240; Elena V. Flisyuk – https://orcid.org/0000-0001-8077-2462; Igor A. Narcevich – https://orcid.org/0000-0002-5483-6626.

Received: 09.03.2022 **Revised:** 12.05.2022 **Published:** 25.05.2022

Abstract

Introduction. Enteric coat have a wide range of functions: from protecting the API from the adverse effects of the acidic environment of the stomach to targeted delivery to certain parts of the intestine in order to increase the effectiveness of the drug. When developing such dosage forms, special attention is paid to the type of film-forming polymer in the coating composition, its solubility and ability to withstand passage through the stomach.

Aim. Development of enteric-coated tablets based on sodium 4,4'-(prpoandiamido)dibenzoate.

© Коцур Ю. М., Флисюк Е. В., Наркевич И. А., 2022
© Kotsur Ju. M., Flisyuk E. V., Narcevich I. A., 2022

Materials and methods. The objects of the study were sodium 4,4'-(propanediamido)dibenzoate 60 mg core tablets and compositions for enteric coatings. The uniformity of distribution of coatings over tablets was determined by the method developed at the Department of Technology of Medicinal Forms of SPCPU on the basis of the Fokker–Planck equation. The dissolution kinetics of enteric-coated tablets was studied using an ERWEKA DT 626 tablet dissolution tester (ERWEKA GmbH, Germany). The amount of the substance that passed into the dissolution medium was determined using an SF-2000 spectrophotometer (LLC "OKB Spektr", Russia).
Results and discussion. It has been established that all the studied coatings are evenly distributed over the tablets. When studying the kinetics of tablet dissolution, it was found that all coatings are resistant to acidic environments (0.1 M hydrochloric acid solution), however, in a phosphate buffer solution, the highest rate of release of the substance from tablets is achieved using a coating based on a copolymer of methacrylic acid and ethyl acrylate of the type B.
Conclusion. Tablets based on sodium 4,4'-(propanediamido)dibenzoate, enteric-coated AquaPolish® P white 712.06E were developed.

Keywords: enteric coating, film coating, sodium 4,4'-(propanediamido)dibenzoate, release kinetics, biopharmaceutical solubility

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. Julia M. Kotsur and Elena V. Flisyuk developed an experiment. Julia M. Kotsur conducted the planned studies. All authors participated in data processing, text writing and discussion of the results.

Funding. The results of the work were obtained using the equipment of the Center for Collective Use "Analytical Center of Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University" within the framework of agreement No. 075-15-2021-685 dated July 26, 2021 with the financial support of the Ministry of Education and Science of Russia.

For citation: Kotsur Ju. M., Flisyuk E. V., Narcevich I. A. Development of enteric-coated tablets of sodium 4,4'-(propnadiamido)dibenzoate. *Drug development & registration*. 2022;11(2):109–117. (In Russ.) https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-2-109-117

ВВЕДЕНИЕ

Кишечнорастворимые покрытия обладают широким спектром функций: от защиты активного фармацевтического ингредиента (АФИ) от неблагоприятного воздействия кислой среды желудка [1–3] до направленной доставки в определенные отделы кишечника с целью увеличения эффективности лекарственного препарата (ЛП) [4–6].

4,4′-(пропандиамидо)дибензоат натрия, обладающий антистеатозным действием, обладает высокой биофармацевтической растворимостью в среде с pH 6,8 [7, 8], в связи с чем его доставка в тонкий отдел кишечника представляет интерес для фармацевтической разработки.

При разработке таких лекарственных форм (ЛФ) особое внимание уделяют типу пленкообразующего полимера в составе покрытия, его растворимости и способности выдерживать прохождение через желудок.

Перспективными и широко распространенными полимерами для создания кишечнорастворимых покрытий являются различные сополимеры метакриловой кислоты и этилакрилата, производные гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ) и др. [2, 9–11]. Преимуществом таких полимеров является возможность их диспергирования в воде с добавлением стабилизаторующих гетерогенную систему ПАВ: триэтилцитрата (ТЭЦ), пропиленгликоля (ПГ) и др.

Целью настоящего исследования являлась разработка таблеток на основе 4,4′-(пропандиамидо)дибензоата натрия, покрытых кишечнорастворимой оболочкой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы

Объектами исследования являлись таблетки-ядра 4,4′-(пропандиамидо)дибензоата натрия, а также композиции для кишечнорастворимых покрытий.

АФИ 4,4′-(пропандиамидо)дибензоат натрия представляет собой оригинальную субстанцию, синтезированную на кафедре ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России. В работе была использована серия субстанции 010321. В состав таблеток-ядер были включены вспомогательные вещества (ВВ): лактозы моногидрат (DFE Pharma, Германия), крахмал (Roquette , Франция), натрия кроскармеллоза (Mingtai Chemical Co., Ltd., Тайвань), поливинилпирролидон К-29/32 (BASF, Германия), твин-80 (BASF, Германия), магния стеарат фармакопейный (ООО «ТПК «Леко Стайл», Россия). Количественное содержание АФИ в одной таблетке – 60 мг.

В работе были использованы композиции для кишечнорастворимых покрытий компании Biogrund GmbH (Германия), растворимые в щелочных средах с различными значениями pH:

- AquaPolish® P white 010.223E.
- AquaPolish® P white 010.222E.
- AquaPolish® P white 010.201E.

В качестве пленкообразующего полимера в данных составах использована гидроксипропилметилцеллюлоза ацетат-сукцинат (ГПМЦ-АС) с различным числом заместителей для растворения в разных значениях pH.

Альтернативной являлась композиция AquaPolish® P white 712.06E. Пленкообразователем в данной

композиции выступает сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата типа В.

В качестве стабилизатора при приготовлении пленкообразующих суспензий во всех случаях был использован ТЭЦ (Biogrund GmbH, Германия).

При приготовлении сред растворения для изучения кинетики высвобождения АФИ из таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, были использованы реактивы:

- Вода очищенная.
- Кислота хлористоводородная, ос.ч. (АО «ВЕКТОН», Россия).
- Кислота лимонная, ИМП (АО «ВЕКТОН», Россия).
- Динатрия гидрофосфат. С. A0391772, Cat № 44814 (Acros Organics, США).

На момент проведения исследования все материалы и реактивы обладали не истекшим сроком годности.

Методы

Таблетки 4,4′-(пропандиамидо)дибензоата натрия получали в соответствии с технологией, разработанной в рамках Государственного контракта от 28.04.2017 г. № 14.N08.11.0131 на тему «Доклинические исследования лекарственного средства на основе 4,4′-(пропандиамидо)дибензоата натрия, обладающего антистеатозным действием». Для прессования таблеток массой 0,300 г и диаметром 9 мм использовали однопуансонный таблеточный пресс ERWEKA EP-1 (ERWEKA GmbH, Германия). Таблетки анализировали по показателям: прочность на раздавливание и истираемость в соответствии с требованиями ГФ РФ XIV изд.[1]. Для определения прочности таблеток на раздавливание использовали тестер твердости таблеток ERWEKA TBH 125 TDP (ERWEKA GmbH, Германия). Определение истираемости таблеток проводили в барабане с 12 лопастями в тестере ERWEKA TAR 220 (ERWEKA GmbH, Германия).

Для проведения исследования готовили суспензии из композиций в следующих концентрациях:

- AquaPolish® P white 010.223E; AquaPolish® P white 010.222E; AquaPolish® P white 010.201E – 13,2 %:
- AquaPolish® P white 712.06E – 20,0 %.

Указанные концентрации были выбраны в соответствии с рекомендациями производителя.

Рассчитанное количество воды очищенной помещали в емкость с установленной верхнеприводной мешалкой, в воду добавляли рассчитанное количество ТЭЦ и перемешивали со скоростью вращения мешалки 200 об/мин. При включенной мешалке в образующуюся воронку небольшими порциями вносили пленкообразующую композицию в соответствии с составом и перемешивали в течение 40–50 мин до образования однородной суспензии. Полученную суспензию фильтровали через сито с размером отверстий 0,1 мм для предотвращения забивания сопла форсунки.

Покрытие таблеток-ядер оболочками осуществляли на лабораторной установке для нанесения покрытий барабанного типа BGB-1 (Chongqing Jinggong Pharmaceutical Machinery Co., Ltd., Китай).

Исходя из конструкционных особенной использованной в работе лабораторной установки для нанесения покрытий, а также в связи с отсутствием термолабильных веществ в составах таблеток и пленкообразующих суспензий, были выбраны следующие постоянные технологические параметры:

- частота работы вентилятора на подачу воздуха – 40 Гц;
- частота работы вентилятора на отведение воздуха – 45 Гц;
- температура входящего воздуха – 75 °С;
- температура выходящего воздуха – 35 °С;
- скорость подачи пленкообразующей суспензии – 10 мл/мин;
- давление сжатого воздуха на распыл – 1,0 мбар.

Наносили оболочку до достижения массовой доли:

- 6, 8, 10 % для покрытий на основе ГПМЦ-АС;
- 12, 16, 20 % для покрытия на основе сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата типа В.

При покрытии таблеток оболочками определяли равномерность распределения покрытия по таблеткам по методике, разработанной на кафедре технологии лекарственных форм ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России, на основе уравнения Фоккера – Планка, путем оценки нормальности распределения значения массы покрытия и массы таблеток, покрытых пленочной оболочкой. Уравнение Фоккера – Планка для аппарата периодического действия идеального смешения имеет вид:

$$\frac{\partial}{\partial t}\varphi(z,t;x,t)+\frac{\partial}{\partial z}u(z,t;x,t_0)=\frac{1}{2}\frac{\partial^2}{\partial z^2}b(z,t)\varphi(z,t;x,t_0), \quad (1)$$

где x – масса исходной таблетки; z – масса покрытой таблетки; $t - t_0$ – время процесса; $\varphi(z, t; x, t_0)$ – плотность вероятности перехода системы (монодисперсных частиц) из состояния x в состояние z за время $t - t_0 = \tau > 0$; $u(z, t)$ – массовая скорость роста таблеток; $\frac{1}{2}b(z,t)$ – коэффициент диффузии в пространстве масс.

Для этого перед началом опыта отбирали пробу таблеток (150 шт) и отмечали их. Проба в 150 таблеток выбиралась из соображений ее большей представительности, что соответствует доверительной оценке с надежностью 0,95. Отобранные таблетки предварительно высушивали до постоянной массы в сушильном шкафу при температуре (102,5 ± 2,5) °С в течение 2 часов и измеряли массу таблеток. Проводили нанесение пленочного покрытия в количестве 8 % от массы покрытой таблетки для всех составов. После нанесения оболочки помеченные таблетки отбирали из слоя и вновь высушивали и измеряли массу.

[1] Государственная Фармакопея Российской Федерации. XIV издания. Т. 2. Режим доступа на: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php. Ссылка активна на 28.04.2022.

После измерения 150 таблеток были рассчитаны: средняя масса (M), среднее квадратичное отклонение, медиана (Me), мода (Mo) и асимметрия (AS) функций распределения. Расчет данных параметров проводился с использованием встроенных функций программы Microsoft Excel. Оценку равномерности определяли по критериям нормального распределения:

- M = Me = Mo.
- AS < 0,5.

В том случае, если полученные данные соответствовали представленным критериям, считали функцию распределения массы таблеток нормальной и определяли нанесение пленочного покрытия по таблеткам как равномерное.

После нанесения оболочек проводили выбор композиции и необходимую массовую долю покрытия для доставки в кишечник по изучению кинетики растворения таблеток в соответствии с требованиями ГФ РФ XIV изд., ОФС.1.4.2.0014.15 «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм»[1]. Растворение проводили в две стадии: первая – кислотная стадия, вторая – щелочная в фосфатном буферном растворе pH 6,8.

Для изучения кинетики растворения использовали тестер растворения ERWEKA DT 626 (ERWEKA GmbH, Германия). Применяли прибор I «Вращающаяся корзинка» со скорость вращения 100 об/мин. В качестве сред растворения использовали: 0,1 М раствор кислоты хлористоводородной в течение первых двух часов, фосфатный буферный раствор с pH 6,8 – в течение следующего часа. Объем среды растворения составлял 1000 мл при температуре (37 ± 0,5) °C.

Приготовление 1 М раствора хлористоводородной кислоты: 87,0 мл хлористоводородной кислоты концентрированной доводили водой до объема 1000,0 мл (1 М раствор).

Приготовление 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты: 100,0 мл полученного 1 М раствора хлористоводородной кислоты доводили водой до объема 1000,0 мл. При необходимости доводят pH до 1,2.

Приготовление фосфатного буферного раствора pH 6,8: 77,3 мл 71,5 г/л раствора динатрия гидрофосфата смешивали с 22,7 мл 21 г/л раствора лимонной кислоты.

Каждый из 6 сосудов наполняли соответствующей средой растворения. 6 таблеток по одной помещали в каждый аппарат «Вращающаяся корзинка» и проводили испытание. По прошествии кислотной стадии отбирали пробу раствора (точка «0»), а затем производили полную замену среды растворения. Отбирали пробы по 10 мл по истечении 15, 30, 45, 60 мин с момента замены растворителя с восполнением среды растворения. Отобранную пробу фильтровали через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм. Из отобранных проб брали аликвоту 5 мл и помещали в мерную колбу на 50 мл, объем раствора доводили до метки водой очищенной.

Количество вещества, перешедшего в среду растворения, определяли методом УФ-спектрофотометрии при длине волны 268 ± 2 нм в кювете кварцевого стекла с толщиной поглощающего слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения использовали воду очищенную.

В качестве раствора стандартного образца (РСО) использовали раствор субстанции 4,4′-(пропандиамидо)дибензоат натрия (СПХФУ, Россия) с содержанием основного вещества не менее 99,7 %.

Количество высвободившегося вещества (X, %) рассчитывали по формуле (2):

$$X = \frac{A \cdot a_0 \cdot P \cdot V \cdot N \cdot 100}{A_0 \cdot L}, \quad (2)$$

где A – оптическая плотность испытуемого раствора; A_0 – оптическая плотность стандартного раствора; a_0 – навеска вещества в стандартном растворе, г; N – коэффициент, учитывающий разведение; V – объем среды растворения, мл; P – содержание основного вещества в АФИ, использованном для приготовления стандартного раствора, %; L – заявленное содержание вещества в таблетке, г.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Были получены таблетки 4,4′-(пропандиамидо)дибензоата натрия с дозировкой 60 мг, которые соответствовали фармакопейным требованиям по показателям: прочность на раздавливание и истираемость. Таблетки обладали удовлетворительным внешним видом: на поверхности не наблюдалось расслаивания смеси, сколов, трещин и других дефектов.

Результаты определения однородности распределения покрытия по таблеткам представлены в таблице 1 и на рисунках 1–4.

Анализ полученных данных показал, по всей функции плотности распределения масс таблеток после покрытия оболочками соответствовали нормальному распределению. Однако после покрытия оболочкой AquaPolish® P white 010.201E плотность распределения масс сужается, что, вероятно, может быть связано с тем, что оболочки было нанесено больше запланированного количества на 1,5 %. Аналогичный эффект наблюдается также после покрытия таблеток оболочкой AquaPolish® P white 010.223E.

Результаты изучения кинетики растворения в щелочной среде представлены на рисунках 5–8.

Анализ полученных данных показал, что все исследуемые покрытия выдерживают растворение в кислой среде и обеспечивают доставку ДВ в кишечник. Данное свойство характерно для покрытий подобных составов и при более низкой массовой доле оболочки [2, 9].

Кишечнорастворимые покрытия на основе ГПМЦ-АС показывают низкую скорость высвобождения вещества из таблеток. Известны случаи, когда покрытия на основе ГПМЦ-АС с добавлением нераство-

[1] Государственная Фармакопея Российской Федерации. XIV издания. Т. 2. Режим доступа на: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php. Ссылка активна на 28.04.2022.

Таблица 1. Результаты определения показателей нормального распределения для таблеток, покрытых кишечнорастворимыми оболочками

Table 1. The results of the determination of indicators of normal distribution for enteric-coated tablets

	AquaPolish® P white 010.223E	AquaPolish® P white 010.222E	AquaPolish® P white 010.201E	AquaPolish® P white 712.06E
Средняя масса таблеток-ядер, г Average weight of core tablets, g	0,298	0,295	0,293	0,292
Средняя масса таблеток после покрытия оболочкой, г Average weight of tablets after coating, g	0,327	0,323	0,325	0,319
Массовая доля оболочки, % Mass fraction of the shell, %	8,87	8,67	9,85	8,46
Среднее квадратичное отклонение (σ) Standard deviation (σ)	0,0047	0,0072	0,0046	0,0080
Медиана (ME) Median (ME)	0,327	0,323	0,325	0,320
Мода (MO) Mode (MO)	0,328	0,323	0,324	0,320
Асимметрия (AS) Asymmetry (AS)	–0,43 (<0,5)	–1,12 (<0,5)	–0,33 (<0,5)	–0,34 (<0,5)

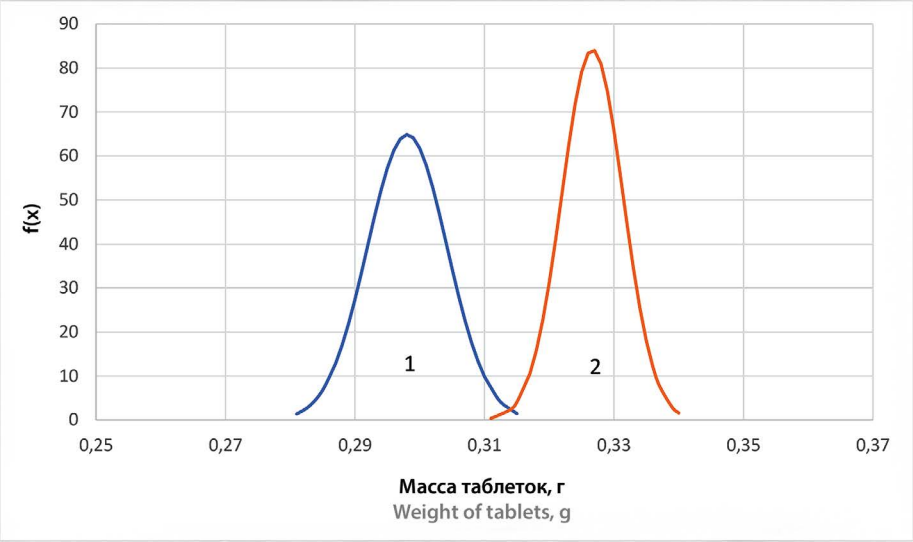

Рисунок 1. Кривые функции плотности распределения масс таблеток до (1) и после (2) покрытия оболочкой AquaPolish® P white 010.223E

Figure 1. Weight distribution function curves of tablets before (1) and after (2) coating with AquaPolish® P white 010.223E

римых полимеров применялись для создания ЛФ с пролонгированным высвобождением [10]. Однако таблетки, покрытые AquaPolish® P white 010.222E, в сравнении с другими покрытиями данного исследования на основе ГПМЦ-АС показывает значительно более высокую скорость высвобождения АФИ, данный эффект, вероятно, может быть связан с меньшим количеством заместителей в полимерной цепи.

Наибольшую скорость высвобождения вещества в среду с pH 6,8 показывают покрытия AquaPolish® P white 712.06E. При нанесении последнего в количестве 12 % высвобождение ДВ из таблетки достигает 100 % через 45 мин от замены среды растворения. Таким образом, с использованием данного покрытия может быть достигнута максимальная эффективность препарата при трехкратном пероральном применении в течение дня таблеток с дозировкой 60 мг.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработаны таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой на основе 4,4′-(пропандиамидо)дибензоата натрия. AquaPolish® P white 712.06E (концентрация в суспензии 20 %) на основании полученных данных выбрано в качестве композиции для покрытия. Данное покрытие позволяет высвобождать до 100 % АФИ через 45 мин в фосфатном буферном растворе pH 6,8, что может обеспечить высокую эффективность полученного препарата.

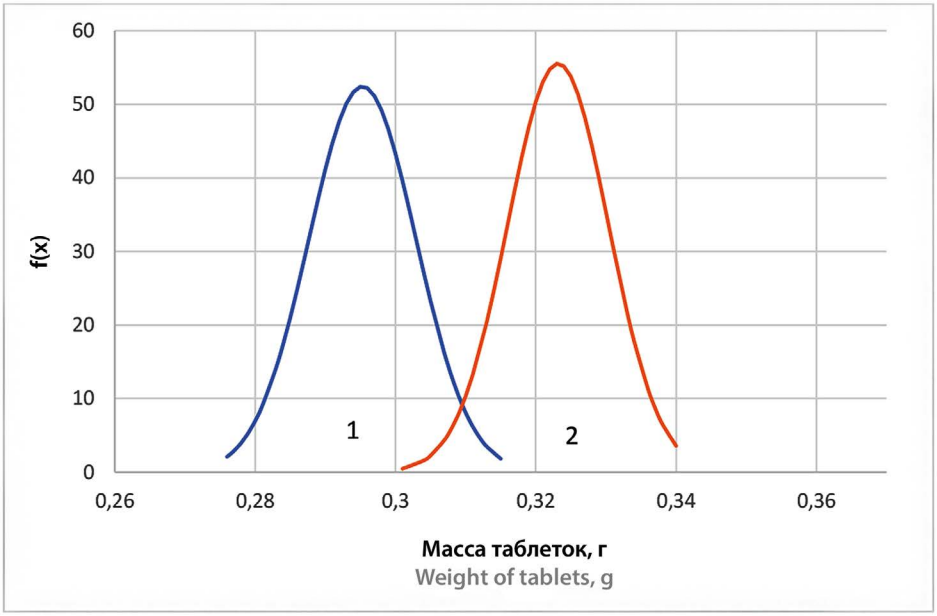

Рисунок 2. Кривые функции плотности распределения масс таблеток до (1) и после (2) покрытия оболочкой AquaPolish® P white 010.222E

Figure 2. Weight distribution function curves of tablets before (1) and after (2) coating with AquaPolish® P white 010.222E

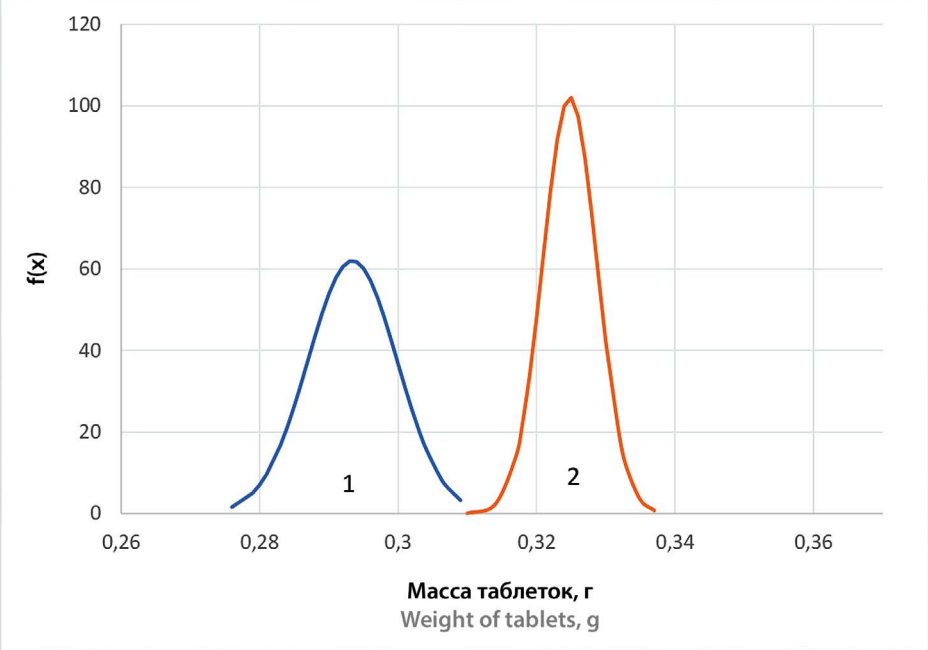

Рисунок 3. Кривые функции плотности распределения масс таблеток до (1) и после (2) покрытия оболочкой AquaPolish® P white 010.201E

Figure 3. Weight distribution function curves of tablets before (1) and after (2) coating with AquaPolish® P white 010.201E

ЛИТЕРАТУРА

1. Мазова Н. В., Марченко А. Л., Смехова И. Е. Разработка состава и технологии получения гранул омепразола в аппарате псевдоожиженного слоя. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2019;8(2):74–79. DOI: 10.33380/2305-2066-2019-8-2-74-79.
2. Mohapatra S. K., Sahoo R. N., Mallick S., Mohapatra R. Enteric Dissolution Enhancement of Engineered Gastro Resistant Omeprazole Tablets using Hydroxypropyl Methylcellulose Acetate Succinate. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*. 2021;55(3):677-684. DOI: 10.5530/ijper.55.3.139.
3. Zhang X., Cheng Y., Li X., Tan X., Shi L., Shi X., Xie C., Li J. Efficacy and safety of the Chinese herbal formula Hewei Jiangni recipe

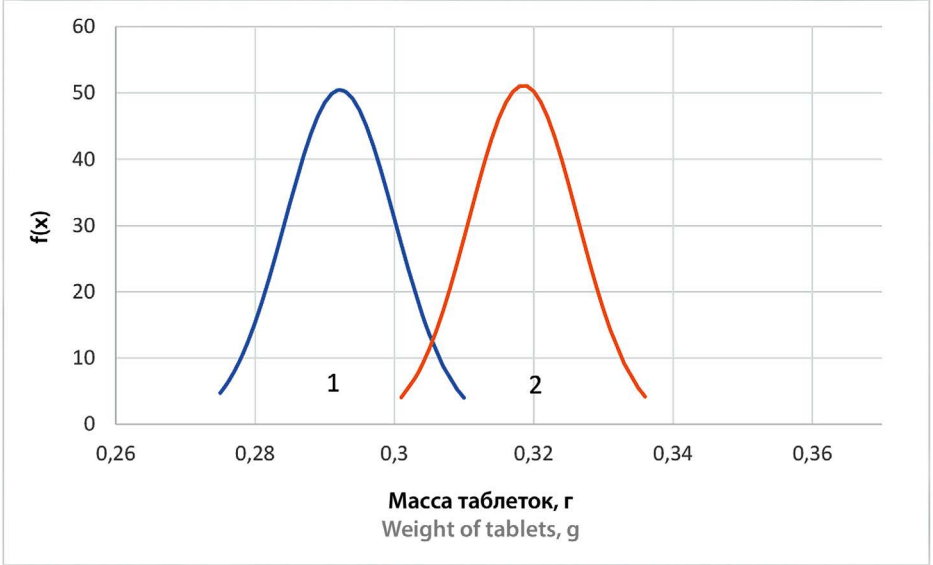

Рисунок 4. **Кривые функции плотности распределения масс таблеток до (1) и после (2) покрытия оболочкой AquaPolish® P white 712.06E**

Figure 4. **Weight distribution function curves of tablets before (1) and after (2) coating with AquaPolish® P white 712.06E**

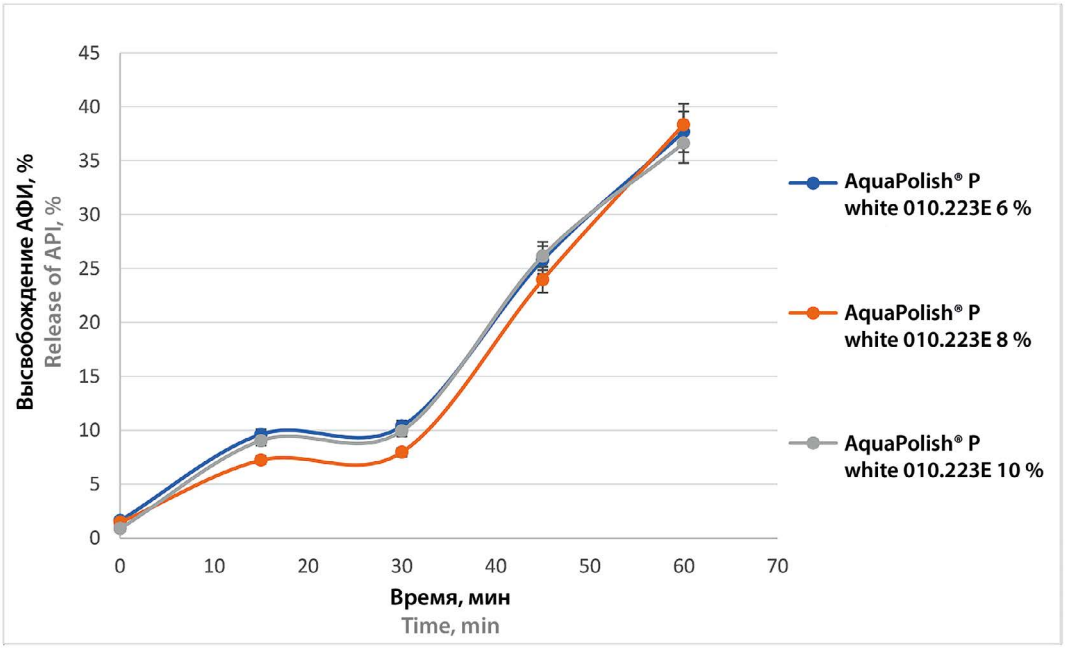

Рисунок 5. **Кривая кинетики высвобождения АФИ из таблеток, покрытых оболочкой AquaPolish® P white 010.223E**

Figure 5. **API release kinetic curve from AquaPolish® P white 010.223E coated tablets**

for NERD with cold-heat complex syndrome: study protocol for a double-blinded randomized controlled trial. *Trials*. 2021;22(1):545. DOI: 10.1186/s13063-021-05471-7.

4. Moutaharrik S., Maroni A., Melocchi A., Zema L., Foppoli A., Cerea M., Palugan L., Neut C., Siepmann F., Siepmann J., Gazzaniga A. Oral colon delivery platform based on a novel combination approach: Design concept and preliminary evaluation. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2021;66:102919. DOI: 10.1016/j.jddst.2021.102919.
5. Nandhakumar S., Sugreevudu G., Harikrishnan N. Formulation design and Evaluation of Extended-Release Tablets of Oxybutynin for Effective Management of Overactive Bladder Syndrome. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2021;14(12):6558–6564. DOI: 10.52711/0974-360X.2021.01135.
6. Khannal D., Chang R. Y. K., Hick C., Morales S., Chan H.-K. Enteric-coated bacterioohage tablets for oral administration against gastrointestinal infections. *International Journal of Pharmaceutics*. 2021;609:121206. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2021.121206.

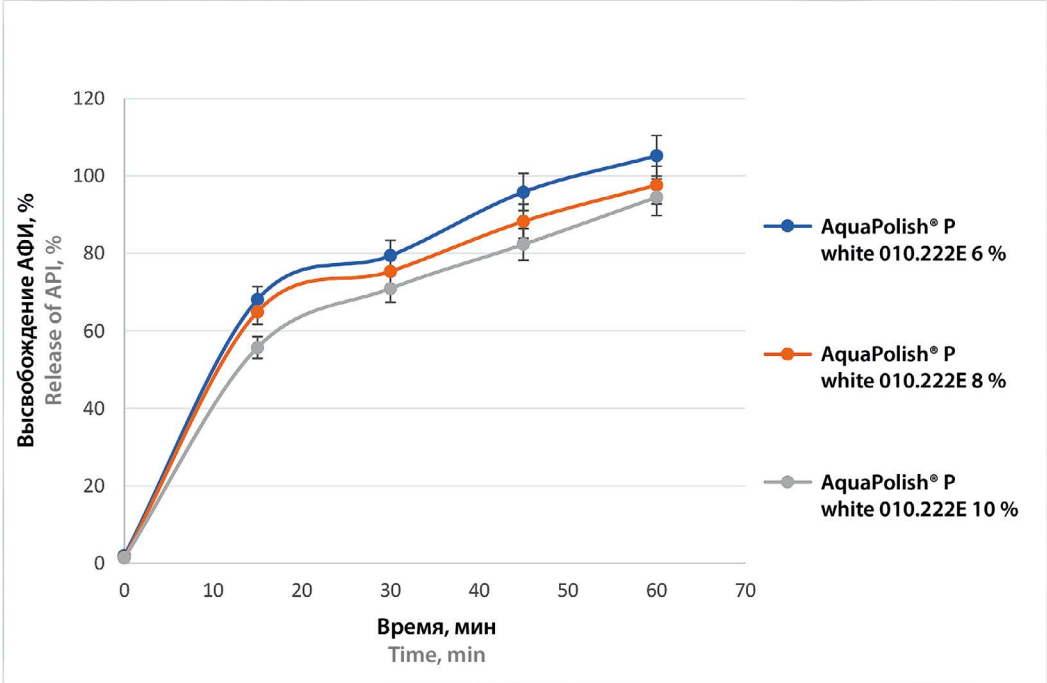

Рисунок 6. **Кривая кинетики высвобождения АФИ из таблеток, покрытых оболочкой AquaPolish® P white 010.222E**

Figure 6. **API release kinetic curve from AquaPolish® P white 010.222E coated tablets**

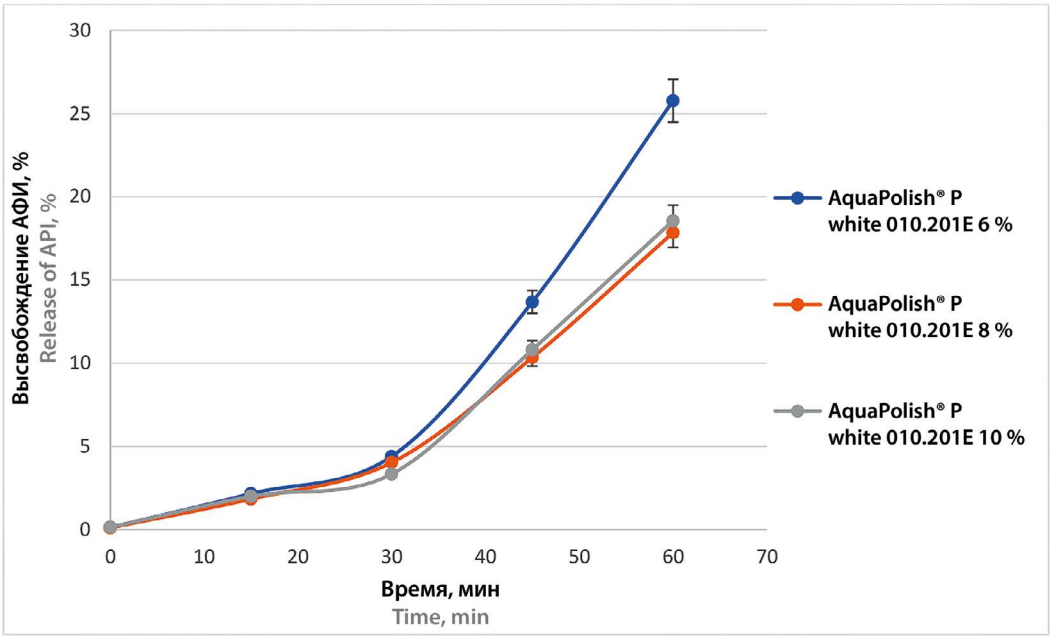

Рисунок 7. **Кривая кинетики высвобождения АФИ из таблеток, покрытых оболочкой AquaPolish® P white 010.201E**

Figure 7. **API release kinetic curve from AquaPolish® P white 010.201E coated tablets**

7. Коцур Ю. М., Ладутько Ю. М., Наркевич И. А., Флисюк Е. В. Прогнозирование состава таблеток с пролонгированным высвобождением на основе 4,4′-(пропандиамидо)дибензоата 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.

8. Флисюк Е. В., Коцур Ю. М., Наркевич И. А., Смехова И. Е., Ивкин Д. Ю. Разработка методики проведения теста «Растворение» для таблеток 4,4′-(пропандиамидо)дибензоата натрия с пролонгированным высвобождением. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021;10(4):146–154. DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-146-154.

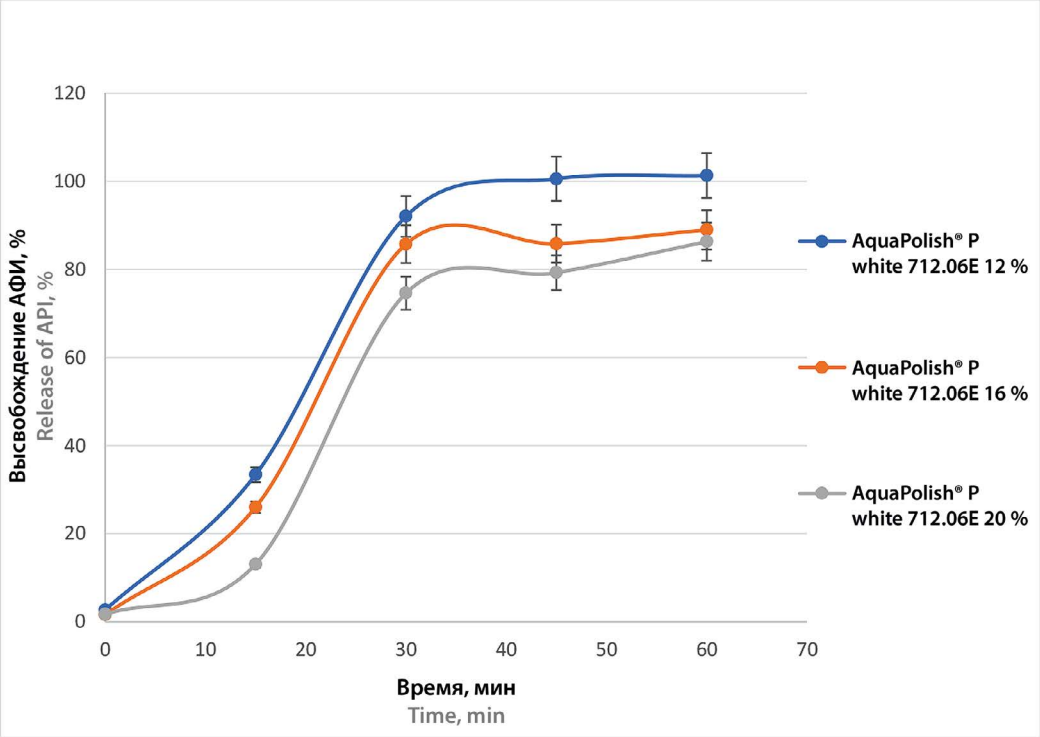

Рисунок 8. Кривая кинетики высвобождения АФИ из таблеток, покрытых оболочкой AquaPolish® P white 712.06E

Figure 8. API release kinetic curve from AquaPolish® P white 712.06E coated tablets

9. Katona M. T., Kakuk M., Szabo R., Tonka-Nagy P., Takacs-Novak K., Borbas E. Towards a Better Understanding of the Post-Gastric Behavior of Enteric-Coated Formulations. *Pharmaceutical Research.* 2022;39(1):201–211. DOI: 10.1007/s11095-021-03163-0.
10. Yang Q., Yuan F., Chen J., Zhou H., Yang G., Zhu J. Delayed sustained drug release from electrostatic powder coated tablets with ultrafine polymer blend. *Powder Technology.* 2021;394:496–503. DOI: 10.1016/j.powtec.2021.08.088.
11. Trinada Rao M., Parimala Y., Yamini M., Phanindra C., Srinivasa Rao Y. Formulation and in vitro evaluation of ramelteon tablets for colon drug delivery system by compression coating. *International Journal of Applied Pharmaceutics.* 2021;13(2):249–253. DOI: 10.22159/ijap.2021v13i2.40396.

REFERENCES

1. Mazova N. V., Marchenko A. L., Smehova I. E. Research and Development of the Composition and Technology Receving of Granules of Omeprazol in the Fluid Bed Apparatus. *Drug development & registration*. 2019;8(2):74–79. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2019-8-2-74-79.
2. Mohapatra S. K., Sahoo R. N., Mallick S., Mohapatra R. Enteric Dissolution Enhancement of Engineered Gastro Resistant Omeprazole Tablets using Hydroxypropyl Methylcellulose Acetate Succinate. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research.* 2021;55(3):677-684. DOI: 10.5530/ijper.55.3.139.
3. Zhang X., Cheng Y., Li X., Tan X., Shi L., Shi X., Xie C., Li J. Efficacy and safety of the Chinese herbal formula Hewei Jiangni recipe for NERD with cold-heat complex syndrome: study protocol for a double-blinded randomized controlled trial. *Trials.* 2021;22(1):545. DOI: 10.1186/s13063-021-05471-7.
4. Moutaharrik S., Maroni A., Melocchi A., Zema L., Foppoli A., Cerea M., Palugan L., Neut C., Siepmann F., Siepmann J., Gazzaniga A. Oral colon delivery platform based on a novel combination approach: Design concept and preliminary evaluation. *Journal of Drug Delivery Science and Technology.* 2021;66:102919. DOI: 10.1016/j.jddst.2021.102919.
5. Nandhakumar S., Sugreevudu G., Harikrishnan N. Formulation design and Evaluation of Extended-Release Tablets of Oxybutynin for Effective Management of Overactive Bladder Syndrome. *Research Journal of Pharmacy and Technology.* 2021;14(12):6558–6564. DOI: 10.52711/0974-360X.2021.01135.
6. Khannal D., Chang R. Y. K., Hick C., Morales S., Chan H.-K. Enteric-coated bacterioohage tablets for oral administration against gastrointestinal infections. *International Journal of Pharmaceutics.* 2021;609:121206. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2021.121206.
7. 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.
8. Flisyuk E. V., Kotsur J. M., Narkevich I. A., Smekhova I. E., Ivkin D. Yu. Development of the "Dissolution" Test Method for Tablets of Sodium 4,4′-(propanediamido)dibenzoate with Sustained Release. *Drug development & registration*. 2021;10(4):146–154. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-146-154.
9. Katona M. T., Kakuk M., Szabo R., Tonka-Nagy P., Takacs-Novak K., Borbas E. Towards a Better Understanding of the Post-Gastric Behavior of Enteric-Coated Formulations. *Pharmaceutical Research.* 2022;39(1):201–211. DOI: 10.1007/s11095-021-03163-0.
10. Yang Q., Yuan F., Chen J., Zhou H., Yang G., Zhu J. Delayed sustained drug release from electrostatic powder coated tablets with ultrafine polymer blend. *Powder Technology.* 2021;394:496–503. DOI: 10.1016/j.powtec.2021.08.088.
11. Trinada Rao M., Parimala Y., Yamini M., Phanindra C., Srinivasa Rao Y. Formulation and in vitro evaluation of ramelteon tablets for colon drug delivery system by compression coating. *International Journal of Applied Pharmaceutics.* 2021;13(2):249–253. DOI: 10.22159/ijap.2021v13i2.40396.