



Применение напрессованных покрытий для создания таблеток пролонгированного действия на основе гигроскопичных субстанций

Ю. М. Коцур[✉], О. А. Терентьева, Е. В. Флисюк, И. А. Наркевич

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России). 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14, литера А

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

ORCID: Ю. М. Коцур – <https://orcid.org/0000-0001-9292-4240>;

О. А. Терентьева – <https://orcid.org/0000-0001-6391-2689>;

Е. В. Флисюк – <https://orcid.org/0000-0001-8077-2462>;

И. А. Наркевич – <https://orcid.org/0000-0002-5483-6626>.

Статья поступила: 22.10.2024

Статья принята в печать: 25.11.2024

Статья опубликована: 26.11.2024

Резюме

Введение. Разработка универсальных подходов к работе с гигроскопичными субстанциями является актуальной задачей фармацевтической технологии. Особого внимания заслуживает нанесение покрытий на таблетки с гигроскопичными субстанциями. Напрессованные покрытия представляют собой перспективный способ нанесения оболочек на таблетки гигроскопичных субстанций. Такое покрытие может способствовать как приданию заданных характеристик высвобождения действующего вещества в таблетке, так и защите его от факторов окружающей среды, а также может быть альтернативой получению матричных таблеток пролонгированного действия с гигроскопичными субстанциями в тех случаях, когда прямой контакт АФС с полимерным носителем нежелателен.

Цель. Изучение возможности применения напрессованных покрытий для управления кинетикой высвобождения гигроскопичных субстанций из таблеток на примере ДЭАЭ.

Материалы и методы. Объектом настоящего исследования являлась субстанция бис[2-[(2Z)-4-гидрокси-4-оксобут-2-еноилокси]-N,N-диэтилэтанаминия} бутандионат (ДЭАЭ), шеллак (BonuLac®, Bioground GmbH, Германия); сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата (AquaPolish® 712, Bioground GmbH, Германия); сополимер поливинилпирролидона и поливинилацетата (Kollidon® SR, BASF, Германия), этилцеллюлоза (Acros Organics, США). В качестве наполнителя в составы добавляли лактозы моногидрат (Tablettose® 80, Meggle AG, Германия). Для улучшения распадаемости использовали супердезинтегрант кросповидон XL, а также лубрикант стеарилфумарат натрия (JRS, Германия).

Результаты и обсуждение. Изучены свойства напрессованных покрытий. Смесь для покрытия на основе шеллака может быть пригодна для получения кишечнорастворимого покрытия для растворения в среде с pH 4,5. Соплимер ПВП и ПВА не обеспечивает устойчивости покрытий в кислой среде, однако его введение в составы с этилцеллюлозой, а также в составы с сополимером метакриловой кислоты и этилакрилата позволяет добиться равномерного высвобождения во всех средах в течение 5 часов.

Заключение. Проведенное исследование показало возможность применения напрессованных покрытий для управления кинетикой высвобождения АФС. Покрытие, полученное при помощи такой технологии, может быть использовано для гигроскопичных субстанций. Данный метод является полезной альтернативой в случае необходимости разделения матрицеобразующего полимера и АФС, обладающих синергетическими гигроскопичными свойствами.

Ключевые слова: гигроскопичная субстанция, напрессованное покрытие, управление кинетикой высвобождения, пролонгированное высвобождение, кишечнорастворимое покрытие

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

Вклад авторов. Ю. М. Коцур и О. А. Терентьева планировали и проводили экспериментальные работы. Ю. М. Коцур, О. А. Терентьева, Е. В. Флисюк и И. А. Наркевич участвовали в обработке и интерпретации результатов, а также в подготовке статьи.

Для цитирования: Коцур Ю. М., Терентьева О. А., Флисюк Е. В., Наркевич И. А. Применение напрессованных покрытий для создания таблеток пролонгированного действия на основе гигроскопичных субстанций. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2024;13(4):113–120. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2024-13-4-1952>

Application of press-coatings for the development of prolonged release tablets based on hygroscopic substances

Yuliya M. Kotsur✉, Oksana A. Terenteva, Elena V. Flisyuk, Igor A. Narkevich

Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University. 14A, Prof. Popova str., Saint-Petersburg, 197022, Russia

✉ **Corresponding author:** Yuliya M. Kotsur. **E-mail:** uliya.kocur@spcpcu.ru

ORCID: Yuliya M. Kotsur – <https://orcid.org/0000-0001-9292-4240>;
Oksana A. Terenteva – <https://orcid.org/0000-0001-6391-2689>;
Elena V. Flisyuk – <https://orcid.org/0000-0001-8077-2462>;
Igor A. Narkevich – <https://orcid.org/0000-0002-5483-6626>.

Received: 22.10.2024

Accepted: 25.11.2024

Published: 26.11.2024

Abstract

Introduction. The development of universal approaches to work with hygroscopic substances is an urgent task of pharmaceutical technology. Coating of tablets with hygroscopic substances deserves special attention. Pressed coatings represent a promising method for coating hygroscopic tablets. Such coating can contribute both to imparting the specified release characteristics to the tablet, and to the protection of APS from environmental factors, as well as can be an alternative to obtaining matrix tablets of prolonged action with hygroscopic substances in those cases when direct contact of APS with the polymeric carrier is undesirable.

Aim. Study of the possibility of using pressed coatings to control the kinetics and release site of hygroscopic substances from tablets using DEAE as an example.

Materials and methods. The object of the present study was the substance bis[2-[(2Z)-4-hydroxy-4-oxobut-2-enoyloxy]-N,N-diethylethanaminium] butanedioneate (DEAE), shellac (BonuLac®, Bioground GmbH, Germany); copolymer of methacrylic acid and ethyl acrylate (AquaPolish® 712, Bioground GmbH, Germany); copolymer of polyvinylpyrrolidone and polyvinyl acetate (Kollidon® SR, BASF, Germany), ethyl cellulose (Acros Organics, USA). Lactose monohydrate (Tablettose® 80, Meggle AG, Germany) was added to the formulations as an excipient. The superdisintegrant crospovidone XL and the lubricant sodium stearyl fumarate (JRS, Germany) were used to improve disintegration.

Results and discussion. The properties of the pressed coatings were studied. Shellac-based coating mixture may be suitable for obtaining enteric soluble coating for dissolution in medium with pH 4.5. PVP and PVA copolymer does not provide stability of coatings in acidic medium, but its introduction into formulations with ethyl cellulose, as well as into formulations with copolymer of methacrylic acid and ethyl acrylate allows to achieve uniform release in all media within 5 hours.

Conclusion. The study showed the possibility of using pressed coatings to control the kinetics of API release. The coating obtained using this technology can be used for hygroscopic substances. This method is a useful alternative when it is necessary to separate the matrix-forming polymer and the API, which have synergistic hygroscopic properties.

Keywords: hygroscopic substance, pressed coating, release kinetics control, prolonged release, enteric coating

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. Yuliya M. Kotsur and Oksana A. Terenteva planned and carried out the experimental work. Yuliya M. Kotsur, Oksana A. Terentyeva, Elena V. Flisyuk and Igor A. Narkevich participated in the processing and interpretation of the results and in the preparation of the article.

For citation: Kotsur Yu. M., Terenteva O. A., Flisyuk E. V., Narkevich I. A. Application of press-coatings for the development of prolonged release tablets based on hygroscopic substances. *Drug development & registration*. 2024;13(4):113–120. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2024-13-4-1952>

ВВЕДЕНИЕ

Гигроскопичность фармацевтических субстанций является критичной физико-химической характеристикой, которая влияет на выбор лекарственной формы, технологию производства, качественный состав вспомогательных веществ в лекарственном препарате, а также на требования к производственным по-

мещениям, в частности к контролю температуры и влажности [1].

При разработке твердых пероральных лекарственных форм (например, таблеток) с гигроскопичными субстанциями, как правило, сталкиваются со следующими проблемами: низкой сыпучестью компонента, которая препятствует его равномерному рас-

пределению и однородности дозирования; склонностью к растеканию, что приводит к липкости таблеточных масс и затруднению технологического процесса; деградацией вещества и увеличением количества примесей, что может приводить как к снижению терапевтического эффекта, так и к проявлению нежелательных реакций, а также в целом ухудшать качество получаемого продукта [2, 3].

Разработка универсальных подходов к работе с гигроскопичными субстанциями является актуальной задачей фармацевтической технологии.

Особого внимания заслуживает нанесение покрытий на таблетки с гигроскопичными субстанциями. Среди технологий покрытия таблеток, при которых контакт действующего вещества интерес представляет технология напрессованных покрытий. Такое покрытие может способствовать как приданию заданных характеристик высвобождения таблетке, так и защите активных фармацевтических субстанций (АФС) от факторов окружающей среды. Кроме того, данное покрытие может быть альтернативой получению матриксных таблеток пролонгированного действия с гигроскопичными субстанциями в тех случаях, когда прямой контакт АФС с полимерным носителем нежелателен [3, 4].

Так, например, при получении матриксных каркасов из сополимера ПВП и ПВА, а также из сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата с включенным в них ДЭАЭ гигроскопичность таблеток увеличивалась по сравнению с АФС. С течением времени полученные таблетки поглощали влагу и становились влажными.

Таблетки с напрессованным покрытием имеют структуру многослойную структуру «ядро – оболочка», обеспечивающую последовательное высвобождение: сначала слои оболочки контактируют со средой, а затем происходит воздействие среды растворения на ядро таблетки [5]. Таким образом, можно добиться различных режимов высвобождения, регулируя состав таблеток ядра и слоя оболочки [6]. Однако особая структура «ядро – оболочка» создает трудности в производстве. Такие таблетки имеют высокий риск расслоения из-за неравномерной прочности многослойных таблеток [7, 8].

Целью настоящего исследования являлось изучение возможности применения напрессованных покрытий для управления кинетикой и местом высвобождения гигроскопичных субстанций из таблеток на примере ДЭАЭ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом настоящего исследования являлась субстанция бис[2-[(2Z)-4-гидрокси-4-оксобут-2-еноилокси]-N,N-диэтилэтанамина] бутандионат (ДЭАЭ) ФГУП «СКТБ «Технолог» (Россия), представляющая собой гигроскопичный, комкующийся белый порошок [9–11].

В качестве полимеров, способствующих длительному высвобождению АФС из таблетки, использовали: шеллак (BonuLac®, Bioground GmbH, Германия); сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата (Aqua-Polish® 712, Bioground GmbH, Германия); сополимер поливинилпирролидона (ПВП) и поливинилацетата (ПВА) (Kollidon® SR, BASF, Германия), этилцеллюлозу (Acros Organics, США). В качестве наполнителя в составы добавляли лактозы моногидрат (Tabletose® 80, Meggle AG, Германия). Для улучшения распадаемости использовали супердезинтегрант кросповидон XL, а также лубрикант стеарилфумарат натрия (JRS, Германия).

Для приготовления сред растворения использовали реактивы: хлористоводородную кислоту ос.ч. (ООО «Октант», Россия), калий фосфорнокислый однозамещенный (АО «ЛенРеактив», Россия), натрий фосфорнокислый двузамещенный, 12-водный (АО «ЛенРеактив», Россия).

Приготовление таблеточных смесей для таблеток-ядер, а также смесей для покрытия осуществляли методом смешения компонентов в биновом смесителе со скоростью вращения 13 об/мин в течение 10 мин. Опыливание осуществляли в том же смесителе при той же скорости вращения в течение 5 мин.

Получение таблеток-ядер ДЭАЭ, а также получение напрессованных покрытий осуществляли в однопуансонном лабораторном таблеточном прессе C&C600A (Beijing C&C Cambcavi Co., Ltd., Китай). Для получения ядер использовали пресс-инструмент плоскоцилиндрический диаметром 7 мм, масса таблеток-ядер – 100 мг (таблица 1) [12]. Для получения покрытий использовали пресс-инструмент плоскоцилиндрический диаметром 9 мм.

Таблица 1. Составы таблеток-ядер

Table 1. Compositions of core tablets

Компонент Component	Содержание в 1 таблетке Content in 1 tablet		Функциональное назначение вещества Functional purpose of the substance
	мг mg	%	
АФС API	25,0	25,0	Действующее вещество Active ingredient
Кальция гидрофосфат Calcium hydrophosphate	47,8	47,8	Наполнитель Excipient
Лактозы моногидрат Lactose monohydrate	50,5	11,2	Наполнитель Excipient
Крахмал картофельный Potato starch	15,0	15,0	Дезинтегрант, связующее, наполнитель Desintegrant, binder, excipient
Магния стеарат Magnesium stearate	1,0	1,0	Лубрикант Lubricant
Итого Total	100,0	100,0	

В работе определяли сыпучесть получаемых составов для напрессованных покрытий в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Российской Федерации XV издания, ОФС.1.4.2.0016 «Сыпучесть порошков».

С целью определения наиболее подходящих составов и их доработки предварительно изучали распадаемость таблеток с напрессованными покрытиями в соответствии с ОФС.1.4.2.0013 «Распадаемость твердых лекарственных форм». В течение 60 мин определяли устойчивость покрытий к воздействию кислой среды, после чего среду заменяли на фосфатный буферный раствор с pH 4,5, а по истечении 15 мин меняли на фосфатный буферный раствор с pH 6,8. Таким образом устанавливали устойчивость покрытий в различных отделах ЖКТ.

Изучение кинетики высвобождения осуществляли в соответствии с требованиями ОФС.1.4.2.0014 «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм», а именно для таблеток с пролонгированным высвобождением. Устанавливали следующие временные интервалы: через 1 ч проведения теста в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты отбирали пробу объемом 10 мл, после чего заменяли среду растворения на фосфатный буферный раствор с pH 4,5, проводили растворение в течение 1 ч и отбирали пробу объемом 10 мл, заменяли среду на фосфатный буферный раствор с pH 6,8 и отбирали пробу объемом 10 мл через 1, 2 и 3 ч (суммарное время растворения составило 5 ч). Отбираемый объем восполняли средой растворения. Отобранные пробы фильтровали через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата. Испытуемые растворы готовили следующим образом: 5 мл фильтрата помещали в колбу вместимостью 25 мл, доводили раствор до метки соответствующей средой растворения.

Стандартный раствор. Навески 0,040 г (точная навеска) стандартного образца 2-(N,N-диэтиламино)-этилового эфира бутендиовой кислоты, 0,010 г (точная навеска) стандартного образца янтарной кислоты и 1,25 мл раствора maleиновой кислоты помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяли в 20 мл соответствующей среды растворения, доводили объем раствора тем же растворителем до метки, перемешивали и фильтровали через фильтр с диаметром пор 0,45 мкм.

Количественное содержание вещества, перешедшего в среду растворения, определяли методом ВЭЖХ на колонке Phenomenex Luna 5 мкм Phenyl-Hexyl, 250 × 4,6 мм, 5 мкм. В качестве подвижной фазы использовали буферный раствор с pH 3 и метанол в соотношении 9:1, скорость потока – 1,0 мл/мин, температура колонки – 35 °C, длина волны детектора – 280 нм для 2-(4-гидрокси-4-оксобутеноилокси)-N,N-диэтилэтанаминия-иона.

Для испытуемых образцов и стандартного раствора получали не менее 5 хроматограмм в заданных условиях.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для предварительного определения типов полимеров, которые могли бы быть использованы для получения напрессованных покрытий для пролонгированного высвобождения, получали составы 1–4 (см. таблицу 1) по методике, описанной выше. В составы добавляли гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ) K4M для обеспечения лучшей прессуемости, а также опудривающий агент натрия стеарилфумарат. Результаты определения сыпучести приведены в таблице 2. Составы 1–3 обладали удовлетворительной сыпучестью, в то время как состав 4 требовал доработки для повышения сыпучести.

Для всех составов получали напрессованные покрытия в соотношении 1:1 (масса таблетки-ядра: масса покрытия). Усилие прессования в момент получения покрытий для составов 1, 2 и 4 находилось в интервале от 8 до 12 кН, что свидетельствует о хорошей прессуемости полученных порошков. Покрытие состава 3, полученное при том же усилии прессования, обладало низкой прочностью (менее 30 Н).

В результате изучения распадаемости полученных таблеток с покрытием было определено, что состав 3 не выдерживает испытание в кислой среде, что, вероятно, связано с низкой прочностью полученной таблетки. Составы 2 и 4 демонстрировали устойчивость во всех средах растворения, а состав под номером 1 выдерживал испытание в кислой среде и распадался за 15 мин в среде с pH 4,5.

Таким образом, смесь для покрытия на основе шеллака может быть пригодна для получения кишечнорастворимого покрытия.

Также были получены дополнительные составы 5–8 (см. таблицу 1). Для повышения распадаемости в составы 5 и 6 был введен супердезинтегрант кросповидон и для улучшения сыпучести – лактозы моногидрат *Tablettose*® 80. В составах 7 и 8 дополнительно были скомбинированы полимеры для обеспечения оптимальной кинетики высвобождения ДЭАЭ. Результаты определения сыпучести приведены в таблице 2.

Из составов 5–8 получали напрессованные покрытия в соотношении 1:1 и 1:2 от массы ядра. Для составов удалось незначительно снизить усилие прессования, которое находилось в интервале от 7 до 10 кН, при этом прочность таблеток была увеличена.

Проводили изучение кинетики высвобождения ДЭАЭ для полученных таблеток в соответствии с условиями, описанными выше. Результаты представлены на рисунках 1 и 2.

Анализ полученных данных показал, что применение сополимера метакриловой кислоты и этилакри-

Таблица 2. Составы и свойства покрытий
Table 2. Coating formulations and properties

	Состав 1 Composition 1	Состав 2 Composition 2	Состав 3 Composition 3	Состав 4 Composition 4	Состав 5 Composition 5	Состав 6 Composition 6	Состав 7 Composition 7	Состав 8 Composition 8
BonuLac®	69,0							
AquaPolish® 712		69,0				40,0	41,7	
Kollidon SR®			99,0				13,3	13,3
Этилцеллюлоза Ethylcellulose				69,0	40,0			41,7
ГПМЦ К4М HPMC K4M	30,0	30,0		30,0	15,0	15,0	10,0	10,0
Лактозы моногидрат Tablettose® 80 Lactose Monohydrate Tablettose® 80					34,0	34,0	24,0	24,0
Кросповидон Crospovidone					10,0	10,0	10,0	10,0
Стеарат магния Magnesium Stearate	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Сыпучесть, с/100 г Flowability, s/100 g	12,8 ± 2,2	11,4 ± 1,3	15,2 ± 1,8	8,6 ± 1,8	15,1 ± 0,7	14,3 ± 1,2	16,8 ± 2,0	17,2 ± 0,7
Прочность на раздавливание, Н Crushing strength, N	50,7 ± 2,8	44,1 ± 2,5	28,3 ± 1,5	52,7 ± 1,2	65,3 ± 1,9	71,1 ± 2,3	64,5 ± 3,1	70,2 ± 0,9

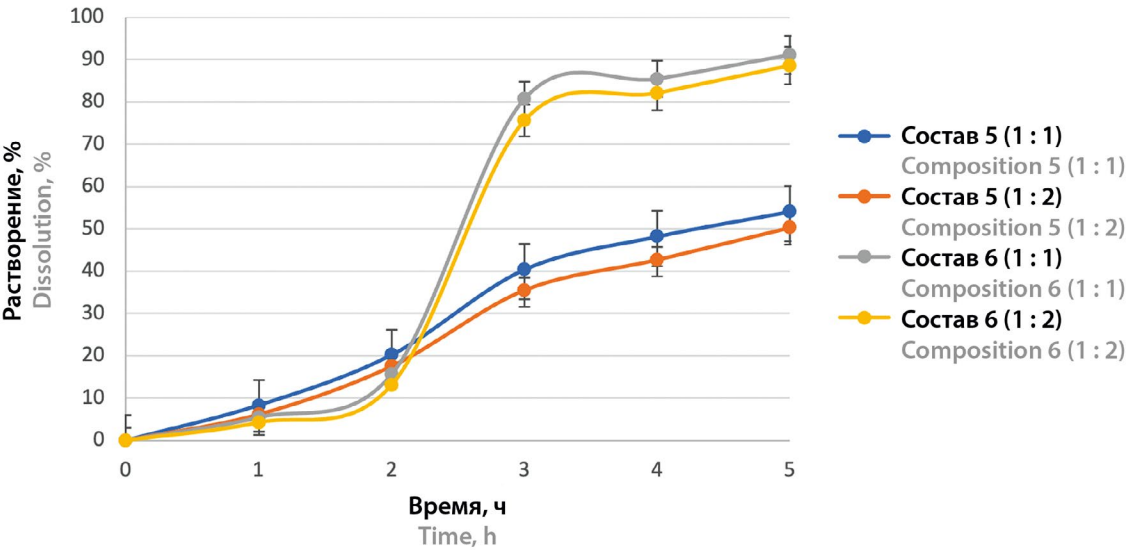


Рисунок 1. Кривая высвобождения ДЭАЭ из таблеток состава 5 и состава 6
Figure 1. Release curve of DEAE from tablets formulation 5 and formulation 6

лата в комбинации с супердезинтегрантом (состав 6) позволяет получить напрессованное покрытие, обеспечивающее высвобождение ДЭАЭ практически полностью в среде с рН 6,8, независимо от толщины покрытия.

В аналогичных исследованиях было установлено, что комбинация сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата с ГПМЦ высокой вязкости позволяет существенно замедлить высвобождение. Замедленного высвобождения (5–6 ч) также можно

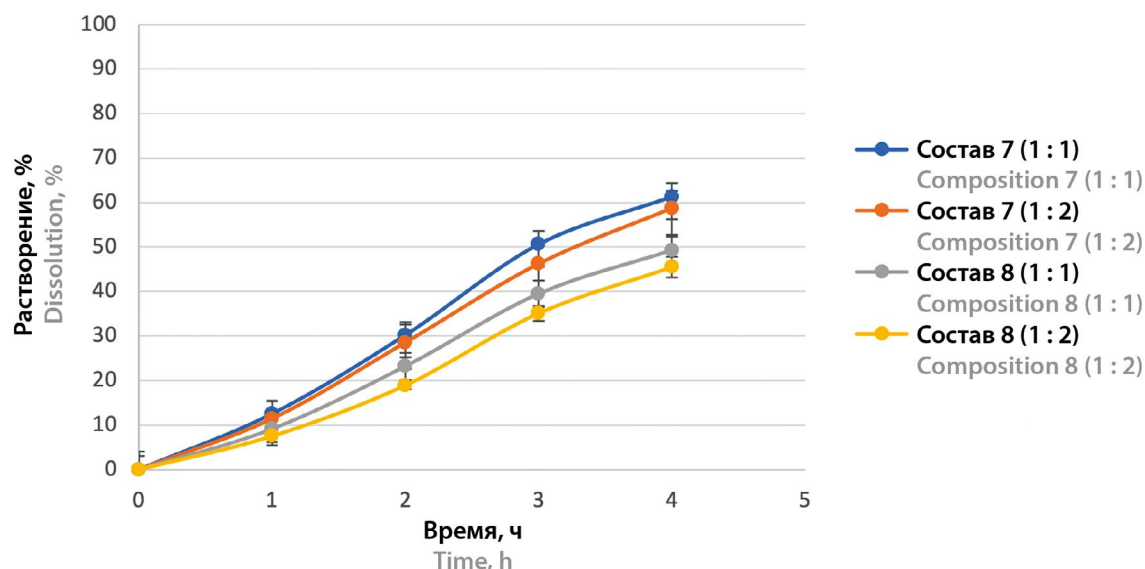


Рисунок 2. Кривая высвобождения ДЭАЭ из таблеток состава 7 и состава 8

Figure 2. Release curve of DEAE from tablets formulation 7 and formulation 8

достигнуть, используя в составах лишь ГПМЦ высокой вязкости [7]. Также высвобождение удастся замедлить до 10 ч при комбинировании сополимеров метакриловой кислоты и этилакрилата с различной степенью полимеризации и отличным количеством свободных гидроксильных групп. Так, например, в исследовании Sri Lekha et al. удалось достичь линейной кинетики высвобождения и замедления от 5 до 10 ч при использовании Eudragit® L100 и Eudragit® S100 (1:2).

Комбинация этилцеллюлозы с супердезинтегрантом (состав 5) обеспечивает пролонгированное высвобождение ДЭАЭ в течение 5 ч. При этом увеличение массы и толщины покрытия способствует более длительному высвобождению ДЭАЭ. В подобных исследованиях были получены такие же результаты для ацеклофенака с использованием в качестве матрицеобразующего полимера комбинации ГПМЦ высокой вязкости и низкой вязкости (от 12 до 18 %) [7].

Покрытия, содержащие в себе сополимер ПВП и ПВА в комбинации с этилцеллюлозой (состав 8), также способны обеспечивать пролонгированное высвобождение ДЭАЭ, несмотря на низкую устойчивость сополимера ПВП и ПВА в кислой среде. Данный эффект может быть обусловлен повышением прочности покрытия за счет введения связующих компонентов.

Состав 7, содержащий сополимер ПВП и ПВА в комбинации с сополимером метакриловой кислоты и этилакрилата, позволял пролонгировать высвобождение ДЭАЭ в среде с pH 6,8, однако при этом в

среде с pH 1,2 высвобождалось большее количество действующего вещества, чем при использовании только сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата [13, 14].

В ряде исследований в качестве основного полимера в составе используют ГПМЦ различной вязкости, а также другие производные целлюлозы [13, 14]. Исследователи отмечают, что характеристики высвобождения зависят не только от состава, но и от технологических параметров в процессе получения напессованного покрытия, отмечается связь усилия прессования и скорости высвобождения действующих веществ [6, 8, 13]. Однако чрезмерно высокое усилие сжатия может привести к деградации ядра таблетки, в связи с чем данный аспект требует дополнительного изучения. В представленной работе все покрытия были получены при одинаковом усилии прессования, что позволило оценить влияние непосредственно состава на скорость высвобождения ДЭАЭ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало возможность применения напессованных покрытий для управления кинетикой высвобождения и местом высвобождения АФС. Покрытие, полученное при помощи такой технологии, может быть использовано для гигроскопичных субстанций. Данный метод является полезной альтернативой в случае необходимости разделения матрицеобразующего полимера и АФС, обладающих синергетическими гигроскопичными свойствами.

ЛИТЕРАТУРА

- Rajabi-Siahboomi A. R., Levina M., Upadhye S. B., Teckoe J. Excipient Selection in Oral Solid Dosage Formulations Containing Moisture Sensitive Drugs. *Excipient Applications in Formulation Design and Drug Delivery*. 2015:385–421. DOI: 10.1007/978-3-319-20206-8_13.
- Newman A. W., Reutzel-Edens S. M., Zografi G. Characterization of the "hygroscopic" properties of active pharmaceutical ingredients. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2008;97(3):1047–1059. DOI: 10.1002/jps.21033.
- Mabrouki H. E., Kaukhova I. E. Formulation and Development of Aqueous Film Coating for Moisture Protection of Hygroscopic *Herniaria glabra* L. Tablets. *Turkish Journal of Pharmaceutical Science*. 2022;19(2):153–160. DOI: 10.4274/tjps.galenos.2021.99248.
- Ng L. H., Ling J. K. U., Hadinoto K. Formulation Strategies to Improve the Stability and Handling of Oral Solid Dosage Forms of Highly Hygroscopic Pharmaceuticals and Nutraceuticals. *Pharmaceutics*. 2022;14(10):2015. DOI: 10.3390/pharmaceutics14102015.
- Guo Y., Xiao P., Dong H., Guo X., Yin T., Zhang Y., He H., Wang Y., Gou J., Tang X. Effect of compression process parameters on the physical properties and in vitro release mechanism of the press-coated nifedipine matrix sustained-release tablets. *Powder Technology*. 2023;429:118884. DOI: 10.1016/j.powtec.2023.118884.
- Ascani S., Berardi A., Bisharat L., Bonacucina G., Cespi M., Palmeri G. F. The influence of core tablets rheology on the mechanical properties of press-coated tablets. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2019;135:68–76. DOI: 10.1016/j.ejps.2019.05.011.
- Rashid R., Zaman M., Ahmad M., Khan M. A., Butt M. H., Salawi A., Almoshari Y., Alshamrani M., Sarfraz R. M. Press-Coated Aceclofenac Tablets for Pulsatile Drug Delivery: Formulation and In Vitro Evaluations. *Pharmaceutics*. 2022;15(3):326. DOI: 10.3390/ph15030326.
- Nguyen T.-T., Park H.-R., Cho C.-H., Hwang K.-M., Park E.-S. Investigation of critical factors affecting mechanical characteristics of press-coated tablets using a compaction simulator. *International Journal of Pharmaceutics*. 2020;582:119308. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2020.119308.
- Терентьева О. А., Флисюк Е. В., Ивкин Д. Ю., Наркевич И. А. Разработка состава и технологии таблеток нового нейрорепродукторного средства с использованием дробного факторного эксперимента. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2020;9(1):18–22. DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-1-18-22.
- Терентьева О. А., Вайнштейн В. А., Флисюк Е. В., Генералова Ю. Э. Разработка таблеток, содержащих гигроскопичное активное вещество, с применением твердых дисперсий. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2020;9(1):23–28. DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-1-23-28.
- Терентьева О. А., Белоусова И. С., Ефремов И. В., Флисюк Е. В. Изучение физико-химических и технологических свойств фармацевтической субстанции на основе бис[2-[(2E)-4-гидроски-4-оксо-бут-2-еноилокси]-N,N-диэтилэтанамина] бутандиоата. Сборник материалов VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации». Санкт-Петербург, 14–15 ноября. СПб.: Изд-во СПХФУ; 2018. С. 369–372.
- Коцур Ю. М., Церковная К. М., Флисюк Е. В., Титович И. А., Сидоров К. О., Наркевич И. А. Роль геометрической конфигурации производного диэтиламиноэтанола в фармацевтической разработке готовой лекарственной формы на его основе. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2023;12(4):96–100. DOI: 10.33380/2305-2066-2023-12-4-1583.
- Picart L., Mazel V., Moulin A., Bourgeaux V., Tchoreloff P. Controlling the lag-time and release kinetics of press-coated tablets using process parameters and tablet geometry. *International Journal of Pharmaceutics*. 2022;627:122252. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2022.122252.
- Sri Lekha G. S., Sunitha Reddy M., Nagarjuna M. Formulation and evaluation of time-controlled pulsatile release rosuvastatin press-coated tablets. *Saudi Journal of Medical and Pharmaceutical Sciences*. 2022;8(9):444–454. DOI: 10.36348/sjmps.2022.v08i09.003.

REFERENCES

- Rajabi-Siahboomi A. R., Levina M., Upadhye S. B., Teckoe J. Excipient Selection in Oral Solid Dosage Formulations Containing Moisture Sensitive Drugs. *Excipient Applications in Formulation Design and Drug Delivery*. 2015:385–421. DOI: 10.1007/978-3-319-20206-8_13.
- Newman A. W., Reutzel-Edens S. M., Zografi G. Characterization of the "hygroscopic" properties of active pharmaceutical ingredients. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2008;97(3):1047–1059. DOI: 10.1002/jps.21033.
- Mabrouki H. E., Kaukhova I. E. Formulation and Development of Aqueous Film Coating for Moisture Protection of Hygroscopic *Herniaria glabra* L. Tablets. *Turkish Journal of Pharmaceutical Science*. 2022;19(2):153–160. DOI: 10.4274/tjps.galenos.2021.99248.
- Ng L. H., Ling J. K. U., Hadinoto K. Formulation Strategies to Improve the Stability and Handling of Oral Solid Dosage Forms of Highly Hygroscopic Pharmaceuticals and Nutraceuticals. *Pharmaceutics*. 2022;14(10):2015. DOI: 10.3390/pharmaceutics14102015.
- Guo Y., Xiao P., Dong H., Guo X., Yin T., Zhang Y., He H., Wang Y., Gou J., Tang X. Effect of compression process parameters on the physical properties and in vitro release mechanism of the press-coated nifedipine matrix sustained-release tablets. *Powder Technology*. 2023;429:118884. DOI: 10.1016/j.powtec.2023.118884.
- Ascani S., Berardi A., Bisharat L., Bonacucina G., Cespi M., Palmeri G. F. The influence of core tablets rheology on the mechanical properties of press-coated tablets. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2019;135:68–76. DOI: 10.1016/j.ejps.2019.05.011.
- Rashid R., Zaman M., Ahmad M., Khan M. A., Butt M. H., Salawi A., Almoshari Y., Alshamrani M., Sarfraz R. M. Press-Coated Aceclofenac Tablets for Pulsatile Drug Delivery: Formulation and In Vitro Evaluations. *Pharmaceutics*. 2022;15(3):326. DOI: 10.3390/ph15030326.
- Nguyen T.-T., Park H.-R., Cho C.-H., Hwang K.-M., Park E.-S. Investigation of critical factors affecting mechanical characteristics of press-coated tablets using a compaction simulator. *International Journal of Pharmaceutics*. 2020;582:119308. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2020.119308.

- tion simulator. *International Journal of Pharmaceutics*. 2020;582:119308. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2020.119308.
9. Terenteva O. A., Flisyuk E. V., Ivkin D. Yu., Narkevich I. A. Development of the Composition and Technology of New Neuroprotective Drug Tablets Using Fractional Factorial Design. *Drug development & registration*. 2020;9(1):18–22. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-1-18-22.
 10. Terenteva O. A., Vainshtein V. A., Flisyuk E. V., Generalova Yu. E. Tablet Development for a Hydroscopic Drug Using Solid Dispersion. *Drug development & registration*. 2020;9(1):23–28. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-1-23-28.
 11. Terenteva O. A., Belousova I. S., Efremov I. V., Flisyuk E. V. Study of the physicochemical and technological properties of a pharmaceutical substance based on bis{2-[(2E)-4-hydroxy-4-oxobut-2-enoyloxy]-N,N-diethylethanamium} butanedioate. The materials of the VI All-Russian Scientific and Practical Conference with international participation «Innovations in the health of the nation». St. Petersburg, November 14–15. SPb.: Publishing house SPHFU; 2018. P. 369–372. (In Russ.)
 12. Kotsur Yu. M., Tserkovnaya K. M., Flisyuk E. V., Titovich I. A., Sidorov K. O., Narkevich I. A. The Role of the Geometric Configuration of Diethylaminoethanol Derivative in the Pharmaceutical Development of a Dosage Form Based on It. *Drug development & registration*. 2023;12(4):96–100. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2023-12-4-1583.
 13. Picart L., Mazel V., Moulin A., Bourgeaux V., Tchoreloff P. Controlling the lag-time and release kinetics of press-coated tablets using process parameters and tablet geometry. *International Journal of Pharmaceutics*. 2022;627:122252. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2022.122252.
 14. Sri Lekha G. S., Sunitha Reddy M., Nagarjuna M. Formulation and evaluation of time-controlled pulsatile release rosuvastatin press-coated tablets. *Saudi Journal of Medical and Pharmaceutical Sciences*. 2022;8(9):444–454. DOI: 10.36348/sjmps.2022.v08i09.003.