








Н.Е. Кузьмина   
С.В. Моисеев   
Е.Ю. Северинова   
В.А. Евтеев   
В.В. Косенко 

## Изучение методами спектроскопии ЯМР строения гипромеллозы фталата – компонента кишечнорастворимых оболочек лекарственных препаратов

*Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация*

✉ **Моисеев Сергей Владимирович**; [MoiseevSV@expmed.ru](mailto:MoiseevSV@expmed.ru)

### РЕЗЮМЕ

**Актуальность.** Гипромеллозы фталат, входящий в состав кишечнорастворимых оболочек лекарственных препаратов, обеспечивает регулируемое высвобождение действующего вещества перорально принимаемых препаратов в тонком кишечнике. Скорость высвобождения действующего вещества находится в прямой зависимости от нестехиометрического состава полимера, в первую очередь от доли фталатных групп в макромолекуле. Таким образом, для оценки скорости растворения лекарственного препарата, содержащего гипромеллозы фталат, необходимо наличие надежных методик определения строения этого полимера.

**Цель.** Разработка методики определения методом ЯМР-спектроскопии доли фталатных групп в образцах гипромеллозы фталата с последующим установлением зависимости скорости растворения полимера в водных буферных растворах от его строения (степени молярного замещения фталатными группами и молекулярной массы).

**Материалы и методы.** В качестве объектов исследования использовали гипромеллозы фталат, выделенный из кишечнорастворимых оболочек препаратов группы ингибиторов протонной помпы, и его стандартный образец. Нестехиометрический состав полимера определяли методом  $^{13}\text{C}$  ЯМР.

**Результаты.** Определены условия отделения гипромеллозы фталата от других компонентов кишечнорастворимых оболочек препаратов ингибиторов протонной помпы. Выявлены характеристические сигналы в спектре  $^{13}\text{C}$  ЯМР всех структурных фрагментов гипромеллозы фталата. Доказана связь между скоростью его растворения и особенностями строения. Обнаружено, что образцам гипромеллозы фталата разных коммерческих марок отвечает разный состав полимера, что приводит к изменению кинетики растворения (в частности, изменению порогового значения pH начала растворения образцов (5,0–5,5), а также различным скоростям растворения при одном pH).






**Выводы.** Разработаны ЯМР-методики определения доли фталатных групп как весового содержания в навеске гипромеллозы фталата и доли фталатных групп как молярного замещения полимера. Показано, что данные методики могут быть использованы при охарактеризовании состава образцов в исследовании скорости растворения полимера. Заявлена принципиальная возможность вывода уравнения множественной линейной регрессии скорости растворения гипромеллозы фталата как функции от молекулярной массы и молярного замещения фталатными группами. Установлено, что для улучшения регрессионной модели и признания ее статистически значимой необходимо проведение дополнительных экспериментальных исследований с использованием большей выборки образцов полимера различного состава. Сделан вывод о необходимости при проведении фармакопейного анализа гипромеллозы фталата контролировать не только долю фталатных групп, но и молекулярную массу полимера.

**Ключевые слова:** гипромеллозы фталат; доля фталатных групп; молярное замещение; средняя молекулярная масса; скорость растворения; ЯМР;  $^{13}\text{C}$  ЯМР

**Для цитирования:** Кузьмина Н.Е., Моисеев С.В., Северинова Е.Ю., Евтеев В.А., Косенко В.В. Изучение методами спектроскопии ЯМР строения гипромеллозы фталата — компонента кишечнорастворимых оболочек лекарственных препаратов. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2023. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-548>

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00052-23-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121022400083-1).

**Конфликт интересов.** В.В. Косенко — главный редактор с 2021 г., Н.Е. Кузьмина — член редакционной коллегии журнала «Ведомости НЦЭСМП. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств» с 2021 г. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Natalia E. Kuz'mina   
Sergey V. Moiseev   
Elena Yu. Severinova   
Vladimir A. Evteev   
Valentina V. Kosenko 

## NMR Spectroscopy Study of the Structure of Hypromellose Phthalate, a Component of Enteric Coatings of Medicinal Products

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,  
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

✉ **Sergey V. Moiseev;** [MoiseevSV@expmed.ru](mailto:MoiseevSV@expmed.ru)

### ABSTRACT

**Scientific relevance.** Hypromellose phthalate is a component of enteric coatings used to modify active substance release from oral medicinal products in the small intestine. The release rate directly depends on the non-stoichiometric composition of the polymer, first of all, on the proportion of phthalate groups in the macromolecule. It is therefore necessary to develop reliable analytical procedures for determining the structure of hypromellose phthalate to evaluate the dissolution rate of medicinal products containing the polymer.

**Aim.** The study aimed to develop an analytical procedure for quantifying the proportion of phthalate groups in hypromellose phthalate samples using NMR spectroscopy and to determine the relationship between the polymer dissolution rate in aqueous buffer solutions and its structural features (degree of molar substitution and molecular mass).

**Materials and methods.** The study examined hypromellose phthalate samples isolated from enteric coatings of proton-pump inhibitors and used the reference standard for hypromellose phthalate. The non-stoichiometric composition of the polymer was determined by  $^{13}\text{C}$  NMR spectroscopy.

**Results.** The authors established the conditions required to separate hypromellose phthalate from the other coating components and identified the characteristic  $^{13}\text{C}$  NMR signals that may be used to differentiate between the structural fragments of hypromellose phthalate. The study demonstrated the relationship between the dissolution rate and the structure of the polymer. Commercial grades of hypromellose phthalate were shown to differ in composition and, as a result, in their dissolution kinetics (in particular, the threshold pH for the onset of dissolution (5.0–5.5), as well as the dissolution rates at the same pH).

**Conclusions.** The authors developed NMR-based procedures to determine the proportion of phthalate groups on the basis of their mass fraction in a weighted hypromellose phthalate sample and the degree of molar substitution of the polymer. The results support the applicability of these analytical procedures to the characterisation of sample composition in polymer dissolution rate studies. In principle, it is possible to derive a multiple linear regression equation that describes the dissolution rate of hypromellose phthalate as a function of the molecular mass and the molar substitution with phthalate groups. Further investigation of a larger number of polymer samples with different compositions is needed to improve the regression model and demonstrate its statistical significance. In addition to the proportion of phthalate groups, the pharmacopoeial analysis of hypromellose phthalate should also control the molecular mass of the polymer.

**Key words:** hypromellose phthalate; proportion of phthalate groups; molar substitution; average molecular mass; dissolution rate; NMR;  $^{13}\text{C}$  NMR

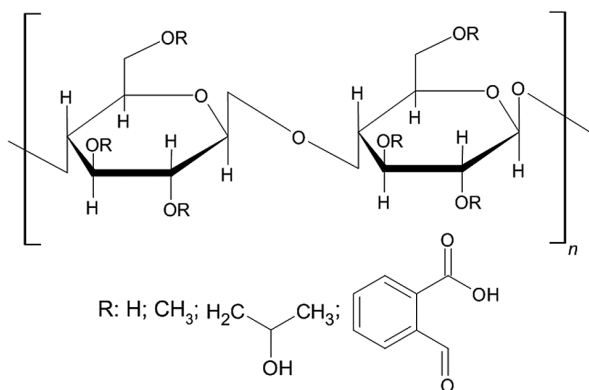
**For citation:** Kuz'mina N.E., Moiseev S.V., Severinova E.Yu., Evteev V.A., Kosenko V.V. NMR spectroscopy study of the structure of hypromellose phthalate, a component of enteric coatings of medicinal products. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2023;13(3):148–153. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-548>

**Funding.** The study reported in this publication was carried out as part of publicly funded research project No. 056-00052-23-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121022400083-1).

**Conflict of interest.** Valentina V. Kosenko has been the Editor-in-Chief of *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation* since 2021. Natalia E. Kuz'mina has been a member of the Editorial Board of the journal since 2021. The other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

## Введение

Гипромеллозы фталат представляет собой сложный эфир монофталевой кислоты и гидроксипропилметилцеллюлозы и широко используется при производстве материала для покрытия перорально применяемых фармацевтических препаратов, обеспечивающего контролируемое высвобождение активного вещества в тонком кишечнике [1–3]:



Ранее мы на примере гипромеллозы фталата, выделенного из кишечнорастворимых оболочек препаратов протонной помпы, показали, что профиль растворения полимера в водном буферном растворе в течение первого часа можно описать линейной функцией, при этом угол наклона прямой, характеризующий скорость растворения, зависит от молекулярной массы гипромеллозы фталата [4]. Структура полимера, в частности доля фталатных групп (ДФГ), также влияет на кинетику его растворения, например на пороговое значение pH, при котором гипромеллозы фталат начинает растворяться в водных буферных растворах. Так, гипромеллозы фталат коммерческой марки HP-50 (ДФГ 21–27%)

растворяется при pH 5,0, а коммерческих марок HP-55 и HP-55S (ДФГ 27–35%) – при pH 5,5<sup>1</sup>.

В фармакопейном анализе ДФГ определяют как абсолютное весовое содержание данного заместителя в образце полимера, основываясь на числе карбоксильных групп монофталевого эфира (определяется титрованием), молекулярной массе фталевой кислоты и массе навески образца. На наш взгляд, более информативно оценивать величину ДФГ по степени молярного замещения (МЗ) гипромеллозы фталатными группами, то есть по числу фталатных фрагментов на один глюкопиранозный цикл в полимере. Такой подход (отношение числа замещающих фрагментов к общему числу глюкопиранозных циклов либо отношение числа модифицированных глюкопиранозных циклов к их общему числу) принят при определении нестехиометрического состава модифицированных полисахаридов (например, гидроксипропилкрахмалов хитозанов,  $\beta$ -глюканов, гидроксипропилбетадексов<sup>2</sup> [5]). Переход от абсолютного содержания фталатных групп в навеске образца полимера к величине МЗ позволяет исключить из величины показателя ДФГ фактор наличия метильных (Me) и 2-гидроксипропильных (2-OH-Pr) групп, входящих в состав макромолекулы гипромеллозы фталата.

Оценку МЗ в гипромеллозы фталате целесообразно проводить методом спектроскопии ядерного магнитного резонанса, который является абсолютным и прямым методом измерения мольного соотношения структурных компонентов макромолекул. Интенсивность сигналов является истинной мерой количества ядер, принадлежащих различным структурным фрагментам молекулы<sup>3</sup>, поэтому отношение

<sup>1</sup> Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. USP Hypromellose Phthalate. <http://www.metolose.ru/files/hpmcp.pdf>

<sup>2</sup> Hydroxypropyl potato starch; Hydroxypropyl pea starch; Hydroxypropyl corn starch; Pregelatinized hydroxypropyl potato starch; Pregelatinized hydroxypropyl pea starch; Pregelatinized hydroxypropyl corn starch; Chitosan; Beta glucan; Hydroxypropyl beta-dex. United States Pharmacopeia. 43rd ed. USP43–NF38. Rockville, MD; 2020. Monograph 01/2017:1804 Hydroxypropylbetadex. European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg; 2020.

<sup>3</sup> General Monograph 2.2.33 Nuclear magnetic resonance spectrometry. European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg; 2020.

приведенных интенсивностей сигналов структурных фрагментов в спектре равно отношению их количества (в молях).

Цель работы – разработка методики определения методом ЯМР-спектроскопии доли фталатных групп в образцах гипромеллозы фталата с последующим установлением зависимости скорости растворения полимера в водных буферных растворах от его строения (степени молярного замещения фталатными группами и молекулярной массы).

### Материалы и методы

В качестве объектов исследования использовали стандартный образец гипромеллозы фталата Европейской фармакопеи (I) и образцы гипромеллозы фталата, выделенные из кишечнорастворимых оболочек препаратов группы ингибиторов протонной помпы различных производителей: таблеток рабепразола (образцы II–IV) и капсул омепразола (образец V) различных производителей.

В ходе исследования были использованы следующие реактивы: соляная кислота 37% (ч.д.а., PanReas AppliChem, кат. № 131020.1611), хлороформ-D (99,8%, Cambridge Isotope Laboratories, кат. № DLM-7-PK), метанол-D (99,8%, Acros Organics, кат. № A0318541), хлороформ 99,3% (ч.д.а., ЭКОС-1), вода деионизованная, очищенная на установке Milli-Q Integral 3 (Millipore, Франция).

Пробоподготовку при определении нестехиометрического состава гипромеллозы фталата проводили следующим способом. К отделенной от активного вещества оболочке двух таблеток (капсул) добавляли 20 мл 0,1 М HCl. Смесь перемешивали на мешалке Vortex 1 S000 (IKA® Werke GmbH & Co.KG, Германия) в течение 1 мин и оставляли на 1 ч. Надосадочный слой, представляющий собой взвесь с другими компонентами оболочки, осторожно декантировали, осадок, содержащий гипромеллозы фталат, дважды промывали 15 мл 0,1 М HCl, затем высушивали в сушильном шкафу (BD115, Binder GmbH, Германия) при 37 °С до постоянной массы. Навеску осадка в количестве 10 мг (точная навеска необязательна) растворяли в 0,5 мл смеси CDCl<sub>3</sub> и CD<sub>3</sub>OD в соотношении 1:1 (об./об.). При пробоподготовке образца II предварительно удаляли входящий в состав оболочки воск, растворяя его в хлороформе.

Регистрацию спектров ЯМР проводили на ЯМР-спектрометре Agilent DD2 NMR System 600 (США) с 5-мм мультядерным датчиком, используя программное обеспечение VNMRJ, версия 4.2.

Величины T1 ядер <sup>13</sup>C гипромеллозы фталата были измерены с помощью импульсной последовательности «инверсия – восстановление спинового эха» с применением стандартных параметров.

Параметры <sup>13</sup>C ЯМР экспериментов: температура – 27 °С, ширина спектра – 37878,8 Гц, угол поворота намагниченности – 45°, время задержки между импульсными последовательностями – 3 с, количество накоплений спада свободной индукции – 10000, число точек аналого-цифрового преобразования – 64К, экспоненциальный коэффициент аподизации по Лоренцу – 7 Гц, дополнение нулями 128К, ручная настройка фазы и ручное интегрирование, калибровка шкалы химических сдвигов (δ) под сигнал дейтерированного метанола (δ = 49,0 м.д.). Спектры <sup>13</sup>C регистрировали без использования эффекта Оверхаузера. Регистрацию двумерных спектров <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C gHSQC, <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C gHMBC проводили с применением стандартных параметров.

Величину ДФГ как весовую долю в образце полимера определяли по формуле (1).

$$\text{ДФГ} = [149n_{\text{Ft}} / (149n_{\text{Ft}} + 15n_{\text{Me}} + 59n_{2\text{-OH-Pr}} + 159n_{\text{GPyr}})] \times 100\% \quad (1)$$

где 149, 15, 59, 159 – молекулярные массы структурных фрагментов гипромеллозы фталата (фталатной (Ft), метильной (Me), 2-гидроксипропильной групп (2-OH-Pr) и глюкопиранозного остатка (GPyr) соответственно);  $n_{\text{Ft}}$ ,  $n_{\text{Me}}$ ,  $n_{2\text{-OH-Pr}}$ ,  $n_{\text{GPyr}}$  – мольные доли структурного фрагмента в молекуле полимера.

Мольные доли фталатной, метильной, 2-гидроксипропильной групп определяли как приведенные интегральные интенсивности сигналов этих заместителей в спектре <sup>13</sup>C ЯМР относительно интегральной интенсивности сигнала аномерного углеродного атома α-D-глюкопиранозного цикла, который принимали за 100. Интегральные интенсивности измеряли в пяти повторностях. Результаты измерений усредняли.

Значение МЗ определяли по формуле (2).

$$\text{МЗ} = I_{\text{Ft}} / I_{\text{GPyr}} \quad (2)$$

где  $I_{\text{Ft}}$  – интегральная интенсивность сигнала ароматического углеродного атома фталатного заместителя;  $I_{\text{GPyr}}$  – интегральная интенсивность сигнала аномерного углеродного атома α-D-глюкопиранозного цикла.

При статистической обработке результатов использовали программное обеспечение MS Excel 2007.

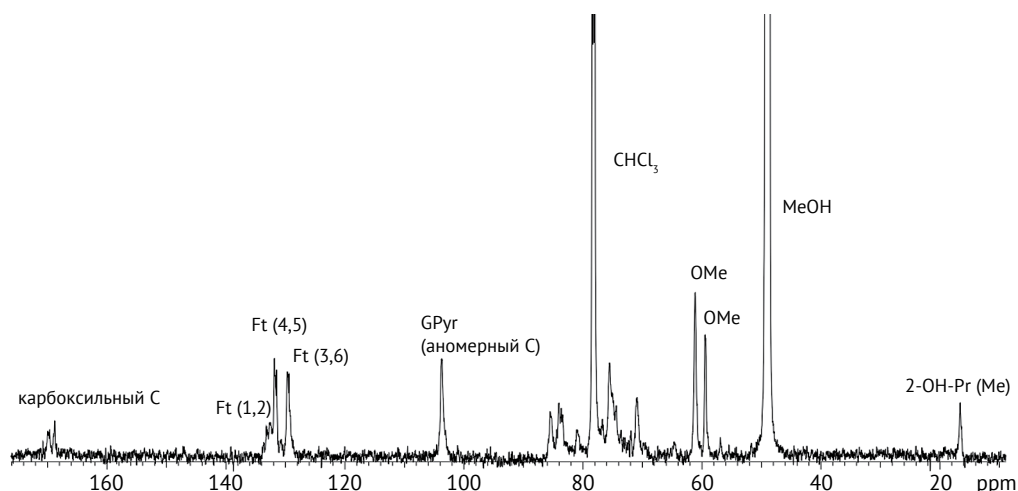


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / Figure is prepared by the authors using their own data

**Рис. 1.** Характеристические сигналы гипромеллозы фталата в спектре  $^{13}\text{C}$  ЯМР. Ft – фталатная группа, Me – метильная группа, 2-OH-Pr – 2-гидроксипропильная группа.

**Fig. 1.** Characteristic signals of hypromellose phthalate in the  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum. Ft – phthalat, Me – methyl, 2-OH-Pr – 2-hydroxipropyl.

## Результаты и обсуждение

В состав кишечнорастворимых оболочек препаратов – ингибиторов протонной помпы помимо гипромеллозы фталата входят и другие компоненты, включая незамещенную гипромеллозу. Отделение ее имеет принципиальное значение, так как сигналы аномерной СН-группы  $\alpha$ -D-глюкопиранозного цикла этих двух полимеров совпадают в спектрах  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР. Поэтому на первом этапе исследования мы выделяли гипромеллозу фталат из образцов, используя 0,1 М HCl.

Нестехиометрический состав полимера определяли, анализируя спектры  $^{13}\text{C}$  ЯМР, в которых, в отличие от спектров  $^1\text{H}$  ЯМР, наблюдаются характеристические сигналы структурных фрагментов макромолекулы гипромеллозы фталата, не пересекающиеся друг с другом, а также с сигналами растворителя и вспомогательных веществ.

Характеристические сигналы выявляли, проводя структурную интерпретацию спектров  $^{13}\text{C}$  ЯМР с помощью спектральных данных 2D экспериментов ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  gHSQC,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  gHMBC). Это сигналы углеродных ядер в положениях 3 и 6 ароматического цикла (130,4–127,3 м.д.), аномерного углеродного ядра  $\alpha$ -D-глюкопиранозного цикла (105,8–101,7 м.д.), заместителей атомов H  $\alpha$ -D-глюкопиранозного цикла: метильного (63,0–58,0 м.д.) и 2-гидроксипропильного (17,5–15,9 м.д.) (рис. 1).

Следует отметить, что в область 130,4–127,3 м.д. попадают сигналы углеродных ядер в положениях 3 и 6 ароматического цикла, поэтому при определении значений  $n_{\text{Ft}}$  и МЗ интегральную интенсивность сигнала делили на 2.

Известно, что интенсивности сигналов в спектрах  $^{13}\text{C}$  ЯМР существенно зависят от времени продольной спин-решеточной релаксации ядер

**Таблица 1.** Нестехиометрический состав образцов гипромеллозы фталата различных производителей

**Table 1.** Non-stoichiometric composition of hypromellose phthalate samples obtained from different manufacturers

Образец	$n_{\text{Ft}}$ (RSD, %)	$n_{\text{Me}}$ (RSD, %)	$n_{2\text{-OH-Pr}}$ (RSD, %)	ДФГ, % (RSD, %)
I	44,9±0,2 (0,2)	203,4±0,1 (0,1)	34,2±0,3 (0,8)	24,3±0,1 (0,4)
II	75,3±1,6 (1,7)	201±2 (0,7)	25,0±1,3 (4,2)	35,6±0,5 (0,2)
III	81,4±0,7 (0,7)	192±2 (0,9)	19,1±0,3 (1,2)	38,0±0,2 (0,3)
IV	82,2±0,7 (0,7)	188±1 (0,5)	28,7±0,2 (0,5)	37,6±0,2 (0,4)
V	48,1±0,5 (0,8)	229±4 (1,5)	19,6±0,5 (2,1)	25,5±0,2 (0,5)

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

**Примечание.**  $n$  – мольная доля структурного фрагмента в молекуле, ДФГ – доля фталатных групп как относительное весовое содержание в навеске полимера. Ft – фталатная группа, Me – метильная группа, 2-OH-Pr – 2-гидроксипропильная группа, RSD – относительное стандартное отклонение.

(T1), которое может варьировать в широком диапазоне<sup>4</sup> (1–100 с). Поэтому на следующем этапе были определены значения T1 для ядер, образующих характеристические сигналы: 0,45 (Ft), 0,47 (GPyр), 1,54 (Me), 0,84 (2-OH-Pr) с. Исходя из значений T1 было установлено время задержки между импульсными последовательностями, обеспечивающее корректность количественных измерений значений интегральных интенсивностей сигналов в спектре <sup>13</sup>C ЯМР (3 с). Нестехиометрический состав анализируемых образцов гипромеллозы фталата представлен в таблице 1.

Следует отметить, что значения ДФГ как весовые доли в навеске образца носят оценочный характер, так как все 2-гидроксипропильные группы рассматривались как концевые, в то время как в макромолекуле гипромеллозы фталата они могут выступать в качестве мостика, соединяющего α-D-глюкопиранозный и фталатный фрагменты. Кроме того, не учитывалась доля незамещенных атомов Н в целлюлозном остове. Несмотря на предварительный характер оценки, можно сделать вывод, что гипромеллозы фталат, выделенный из оболочек препаратов ингибиторов протонной помпы различных производителей, принадлежит к различным коммерческим маркам. Например, фармакопейный стандартный образец гипромеллозы фталата (I) и гипромеллозы фталат из оболочки воспроизведенного препарата (V) содержат в своем составе НР-50, в то время как оболочки оригинального препарата (II) и воспроизведенных препаратов (III) и (IV) – НР-55. Следовательно, начало растворения кишечнорастворимых оболочек препаратов ингибиторов протонной помпы различных производителей будет соответствовать разным пороговым значениям рН (5,0 и 5,5 для НР-50 и НР-55 соответственно). Кроме того, скорость

растворения НР-50 и НР-55 при рН > 5,5 существенно различается.

На следующем этапе оценивали зависимость скорости растворения гипромеллозы фталата от двух переменных – ММ и МЗ (табл. 2). Скорость растворения характеризовали углом наклона прямой (L°), описывающей профиль растворения данного полимера в течение первого часа в водных буферных растворах при значениях рН, близких к пороговому (5,5) [4]. Переход от содержания фталатных групп в навеске гипромеллозы фталата к степени молярного замещения полимера позволяет конкретизировать число фталатных групп в одном мономерном звене гипромеллозы фталата различных коммерческих марок. Так, в НР-50 на одно мономерное звено (два α-D-глюкопиранозных цикла) приходится ориентировочно одна фталатная группа, а в НР-55 – три фталатных группы на два мономерных звена.

Известно, что при моделировании процесса с двумя независимыми переменными, а также при небольшом количестве данных целесообразно использовать множественную линейную регрессию. Основанием для создания таких моделей служит тот факт, что любую непрерывную зависимость в достаточно малой области можно представить в виде линейной функции [6]. Так, зависимость скорости растворения гипромеллозы фталата от строения полимера описывается уравнением множественной линейной регрессии (3).

$$L = -1,85MM - 0,19MЗ + 66,49. \quad (3)$$

Коэффициент детерминации данной модели (0,78) свидетельствует о ее приемлемости. Для улучшения регрессионной модели и признания ее статистически значимой необходимо проведение дополнительных

Таблица 2. Влияние строения гипромеллозы фталата на скорость его растворения в водных буферных растворах (рН 5,59)

Table 2. Influence of the structure of hypromellose phthalate on its dissolution rate in aqueous buffer solutions (pH 5.59)

Образец	Марка	Степень молярного замещения, МЗ	Молекулярная масса, кДа [4]	L° [4]
I	НР-50	0,449	20,05	16
II	НР-55	0,753	19,56	16
III	НР-55	0,814	17,06	15
IV	НР-55	0,822	24,23	10
V	НР-50	0,481	14,41	36

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

**Примечание.** L° – величина угла наклона прямой, описывающей профиль растворения гипромеллозы фталата.

<sup>4</sup> Гюнтер Х. Введение в курс спектроскопии ЯМР. М.: Мир; 1984. С. 412.

экспериментальных исследований с использованием большей выборки образцов полимера различного состава.

### Заключение

Разработаны методики определения доли фталатных групп как весового содержания в навеске гипромеллозы фталата и доли фталатных групп как степени молярного замещения полимера. С их помощью установлено, что в состав кишечнорастворимых оболочек препаратов ингибиторов протонной помпы различных производителей входит гипромеллозы фталат разных коммерческих марок, которые начинают растворяться при различных значениях рН. В гипромеллозы фталате коммерческой

марки НР-50 на одно мономерное звено полимера ориентировочно приходится одна фталатная группа, а в полимере коммерческой марки НР-55 — 1,5 фталатной группы. Число фталатных заместителей в мономерном звене полисахарида и молекулярная масса полимера влияют на кинетику растворения гипромеллозы фталата. Показано, что зависимость скорости растворения гипромеллозы фталата от молекулярной массы и степени молярного замещения фталатными группами полимера описывается моделью множественной линейной регрессии, поэтому рекомендуется при проведении фармакопейного анализа гипромеллозы фталата контролировать не только долю фталатных групп, но и молекулярную массу полимера.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kalmer RR, Haddadan MM, Azizi M, Ghanbari M, Samandarian B, Sadjadinia A, et al. Industrial manufacture of enteric hard capsules using novel formulations based on hypromellose phthalate/gelatin and investigation of pantoprazole release. *ACS Omega*. 2023;8(12):11293–303. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c08290>
2. Chung JH, Lee SJ, Chung JO, Oh YJ, Hwang JA, Kim YK, et al. Effect of hydroxypropyl methyl cellulose phthalate coating on digestive stability and intestinal transport of green tea catechins. *Integr Med Res*. 2014;3(1):34–7. <https://doi.org/10.1016/j.imr.2013.11.001>
3. Fu M, Blechar JA, Sauer A, Al-Gousous J, Langguth P. In vitro evaluation of enteric-coated HPMC capsules—effect of formulation factors on product performance. *Pharmaceutics*. 2020;12(8):696–712. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12080696>
4. Моисеев СВ, Кузьмина НЕ, Северинова ЕЮ, Буянтян НД, Евтеев ВА. Изучение методами спектроскопии ЯМР влияния молекулярной массы гипромеллозы фталата на его растворимость. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2023;13(3):385–93. Moiseev SV, Kuz'mina NE, Severinova EYu, Bunyatyanyan ND, Evteev VA. NMR spectroscopy study of the effect of the molecular mass of hypromellose phthalate on its solubility. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2023;13(3):385–93 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-541>
5. Моисеев СВ, Кузьмина НЕ, Лутцева АИ. Метод ЯМР в отечественной и зарубежных фармакопеях для оценки качества лекарственных средств. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2022;12(1):8–24. Moiseev SV, Kuz'mina NE, Lutseva AI. NMR as used in the Russian and foreign pharmacopoeias for quality control of medicinal products. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2022;12(1):8–24 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-1-8-23>
6. Родионова ОЕ, Померанцев АЛ. Хемометрия: достижения и перспективы. *Успехи химии*. 2006;75(4):302–21. Rodionova OY, Pomerantsev AL. Chemometrics: achievements and prospects. *Russian Chemical Reviews*. 2006;75(4):302–21 (In Russ.). <https://doi.org/10.1070/RC2006v075n04ABEH003599>

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *Н.Е. Кузьмина* – идея, планирование исследования, анализ, систематизация и обобщение экспериментальных данных, интерпретация результатов исследования, подготовка и оформление рукописи; *С.В. Моисеев* – идея, подбор и анализ литературы, проведение экспериментальных исследований методом ЯМР, анализ, систематизация и обобщение экспериментальных данных, интерпретация результатов исследования, редактирование текста; *Е.Ю. Северинова* и *В.А. Евтеев* – пробоподготовка образцов, поиск литературы; *В.В. Косенко* – ответственность за все аспекты работы, включая надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с достоверностью данных и целостностью всех частей статьи, утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

**Authors' contributions.** All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Natalia E. Kuz'mina* elaborated the study idea; planned the study; analysed, collated, and consolidated the experimental data; interpreted the study results; drafted and formatted the manuscript. *Sergey V. Moiseev* elaborated the study idea; selected and analysed literature; conducted NMR experiments; analysed, collated, and consolidated the experimental data; interpreted the study results; and edited the manuscript. *Elena Yu. Severinova* and *Vladimir A. Evteev* prepared samples and searched for literature. *Valentina V. Kosenko* agreed to be accountable for all aspects of the work, including ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any of its parts are appropriately investigated and resolved; and approved the final version of the article.

#### ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

**Кузьмина Наталия Евгеньевна**, д-р хим. наук  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9133-0835>  
[KuzminaN@expmed.ru](mailto:KuzminaN@expmed.ru)

**Моисеев Сергей Владимирович**, канд. хим. наук, доцент  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1310-4477>  
[MoiseevSV@expmed.ru](mailto:MoiseevSV@expmed.ru)

**Северинова Елена Юрьевна**  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5695-8048>  
[Severinova@expmed.ru](mailto:Severinova@expmed.ru)

**Евтеев Владимир Александрович**  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6150-5796>  
[Evteev@expmed.ru](mailto:Evteev@expmed.ru)

**Косенко Валентина Владимировна**, канд. фарм. наук  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8353-7863>  
[kosenko@expmed.ru](mailto:kosenko@expmed.ru)

Поступила 02.05.2023

После доработки 14.06.2023

Принята к публикации 06.09.2023

Online first 09.10.2023

**Natalia E. Kuz'mina**, Dr. Sci. (Chem.)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9133-0835>  
[KuzminaN@expmed.ru](mailto:KuzminaN@expmed.ru)

**Sergey V. Moiseev**, Cand. Sci. (Chem.), Associate Professor  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1310-4477>  
[MoiseevSV@expmed.ru](mailto:MoiseevSV@expmed.ru)

**Elena Yu. Severinova**  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5695-8048>  
[Severinova@expmed.ru](mailto:Severinova@expmed.ru)

**Vladimir A. Evteev**  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6150-5796>  
[Evteev@expmed.ru](mailto:Evteev@expmed.ru)

**Valentina V. Kosenko**, Cand. Sci. (Pharm.)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8353-7863>  
[kosenko@expmed.ru](mailto:kosenko@expmed.ru)

Received 2 May 2023

Revised 14 June 2023

Accepted 6 September 2023

Online first 9 October 2023