



И.Д. Касымов 
А.Л. Марченко 
А.В. Басевич 

Разработка состава и технологии матричных таблеток этилтиобензимидазола фумарата в соответствии с заданным профилем высвобождения

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Санкт-Петербургский государственный
химико-фармацевтический университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. Проф. Попова, д. 14, лит. А, Санкт-Петербург, 197376,
Российская Федерация*

✉ Касымов Илья Данисович; kasymov.ilya@pharminnotech.com

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Этилтиобензимидазола фумарат (ЭТБИФ) — актопротекторная и адаптогенная активная фармацевтическая субстанция. Установлено, что эффективность терапии ЭТБИФ достигается при курсовом введении с высокой частотой приема, также отмечены нежелательные действия, связанные с растворением ЭТБИФ в среде желудка. В связи с этим актуальной является разработка матричной лекарственной формы с профилем высвобождения, который позволит нивелировать описанный побочный эффект, снизить частоту приема и тем самым повысить комплаентность к терапии.

ЦЕЛЬ. Разработка состава и технологии матричных таблеток этилтиобензимидазола фумарата в соответствии с заданным профилем высвобождения (полное высвобождение в течение 12 ч, не более 50% ЭТБИФ высвобождается в кислой среде в течение первых 2 ч, оставшееся количество равномерно высвобождается за последующие 10 ч в среде, моделирующей условия кишечника).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Объектом исследования является субстанция этилтиобензимидазола фумарата, а также матричные таблетки с гидроксипропилметилцеллюлозой и этилцеллюлозой на ее основе. Изучены механические свойства таблеток, определены показатели «прочность на раздавливание» и «истираемость». Изучение профилей высвобождения ЭТБИФ проводили в фосфатных буферных средах (рН 1,2; 4,5 и 6,8) с использованием тестера растворения и УФ-спектрометрии.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Изучена кинетика высвобождения ЭТБИФ из матричных систем, содержащих матрицеобразующие агенты с разными принципами образования матрицы. Для составов на основе гидроксипропилметилцеллюлозы удалось достичь пролонгированного высвобождения субстанции ЭТБИФ с 90%-ным высвобождением активной фармацевтической субстанции из таблеток через 12 ч. Для составов с этилцеллюлозой высвобождение субстанции составило от 60 до 90%, при этом в кислой среде высвобождается большая часть ЭТБИФ. Установлено, что введение кислотного агента не влияет на профиль высвобождения ЭТБИФ из матричных таблеток.

ВЫВОДЫ. В ходе исследования разработан состав матричных таблеток, удовлетворяющий заданному профилю высвобождения. Наиболее полное и равномерное высвобождение субстанции в среде, моделирующей условия желудочно-кишечного тракта, достигнуто из матричных таблеток на основе гидроксипропилметилцеллюлозы. Показано, что введение кислотного агента не оказывает влияния на высвобождение ЭТБИФ, несмотря на повышенную растворимость субстанции в кислой среде.

Ключевые слова: матричные таблетки; матрицеобразующие компоненты; этилтиобензимидазола фумарат; кинетика высвобождения; технология; состав; микрокристаллическая целлюлоза; МКЦ; гидроксипропилметил-целлюлоза; гипромеллоза; этилцеллюлоза; разработка лекарственных препаратов; лекарственный препарат

Для цитирования: Касымов И.Д., Марченко А.Л., Басевич А.В. Разработка состава и технологии матричных таблеток этилтиобензимидазола фумарата в соответствии с заданным профилем высвобождения. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2025;15(5):533–540. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-763>

Финансирование. Результаты работы получены с использованием оборудования ЦКП «Аналитический центр ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России» в рамках соглашения № 075-15-2021-685 от 26.07.2021 при финансовой поддержке Минобрнауки России.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ilya D. Kasymov 
Alexei L. Marchenko 
Anna V. Basevich 

Developing Composition and Technology of Ethylthiobenzimidazole Fumarate Matrix Tablets According to Specified Release Profile

*Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University,
14A Professor Popov Str., St. Petersburg 197376, Russian Federation*

✉ Ilya D. Kasymov; kasymov.ilya@pharminnotech.com

ABSTRACT

INTRODUCTION. Ethylthiobenzimidazole fumarate (ETBIF) is a new actoprotector and adaptogenic active pharmaceutical ingredient (API). ETBIF was found to be effective given in short intervals; side effects related to ETBIF stomach solubility are well-known. Therefore, it is essential to develop a matrix dosage form with a specific release profile that can neutralise these side effects, prolong dosing intervals, and increase treatment compliance.

AIM. This study aimed to develop composition and production technology of ETBIF matrix tablets in accordance with a specified release profile (total release within 12 hours; not more than 50% of ETBIF released in acidic environment within the first two hours; the rest evenly released over the next 10 hours in the intestine-simulating environment).

MATERIALS AND METHODS. The study examined ETBIF (API) as well as hydroxypropylmethylcellulose (hypromellose) and ethyl cellulose-based matrix ETBIF tablets. Mechanical properties of the tablets were examined, in particular hardness and friability. ETBIF release profiles were studied in different phosphate buffer solutions (pH 1.2, 4.5, and 6.8) using a dissolution tester and UV spectrometry.

RESULTS. The authors studied ETBIF release kinetics from matrix systems with various matrix-forming components of different origin. Hypromellose-based compounds enabled prolonged ETBIF release (90% after 12 h). Ethyl cellulose compounds showed 60 to 90% release, with API mostly releasing in acidic environment. Adding an acid does not affect ETBIF release from matrix tablets.

CONCLUSIONS. A composition of matrix tablets has been developed that meets the specified release profile. Hypromellose-based tablets showed the most complete and uniform release of the substance in an environment simulating gastrointestinal tract. Adding an acid does not affect ETBIF release from matrix tablets, despite its increased solubility in the acidic environment.

Keywords: matrix tablets; matrix-forming components; ethylthiobenzimidazole fumarate; release profile; technology; composition; microcrystalline cellulose; MCC; hydroxypropylmethyl cellulose; hypromellose; ethyl cellulose; drug development; medicinal product

For citation: Kasymov I.D., Marchenko A.L., Basevich A.V. Developing composition and technology of ethylthiobenzimidazole fumarate matrix tablets according to specified release profile. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2025;15(5):533–540. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-763>

Funding. The study was carried out using the equipment of Analytical Center, Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, and funded under agreement No. 075-15-2021-685 as of 26 July 2021, with the financial support of the Ministry of Education and Science of Russia.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Этилтиобензимидазола фумарат (ЭТБИФ) — активная фармацевтическая субстанция (АФС), относится к группе А13А «Общетонизирующие препараты и адаптогены» по АТХ-классификации. Повышает работоспособность и способствует ускоренному восстановлению организма после длительных экстремальных физических нагрузок, что актуально, в частности, для профессиональных спортсменов, спасателей, военных и других представителей физически тяжелых профессий. Ближайшим аналогом является этилтиобензимидазола гидробромид (Бемитил и Метапрот®), однако у субстанции ЭТБИФ более выражено антигипоксическое действие [1–4].

Отмечено, что наибольший терапевтический эффект достигается при курсовом приеме не менее двух раз в сутки [2–4], что снижает приверженность терапии. Для повышения приверженности интерес представляют пролонгированные лекарственные формы, позволяющие снизить частоту приема и повысить удобство применения. Ранее были изучены технологические аспекты микрокапсулирования субстанции ЭТБИФ в пролонгирующий полимер [5]. Другой пролонгированной формой являются матричные таблетки, преимуществом которых перед микрокапсулами является доступность и простота технологии.

В ходе предварительных исследований установлено, что АФС мало растворима в нейтральной водной среде, легко растворима в кислой среде (рН 1–2) и плохо в щелочной, причем растворимость линейно уменьшается с повышением рН. При этом отмечается, что при высокой концентрации ЭТБИФ в кислой среде желудка у пациента возникают болезненные ощущения в области живота [6]. Разработка лекарственного препарата с пролонгированным высвобождением позволит снизить дискомфорт у пациента при приеме таблетки за счет постепенного высвобождения субстанции в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и исключения создания локальной избыточной концентрации. При этом матричные таблетки как лекарственная форма не должны препятствовать полному растворению субстанции в нейтральной и щелочной средах.

Цель работы — разработка состава и технологии матричных таблеток этилтиобензимидазола фумарата в соответствии с заданным профилем высвобождения (полное высвобождение в течение 12 ч, не более 50% АФС высвобождается в кислой среде в течение первых 2 ч, оставшееся количество равномерно высвобождается

за последующие 10 ч в среде, моделирующей условия кишечника).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования является субстанция ЭТБИФ. В качестве матрицеобразующих компонентов использовали гидроксипропилметилцеллюлозу марки 60HD6 (вязкость 2% раствора 6 мПа·с) и марки 60HD15 (вязкость 2% раствора 15 мПа·с) — оба реагента производства Shandong Head, Китай, а также этилцеллюлозу Е7 (Colorcon, Великобритания). Выбор данных веществ позволяет сравнить разные по принципу действия типы замедляющей высвобождение матрицы. В качестве наполнителя были выбраны лактоза (DFE Pharma, Германия) и микрокристаллическая целлюлоза (JRS Pharma, Германия), поливинилпирролидон (Plasdone K-25, Ashland Inc., США) — связующее, стеарат кальция (Nitika, Индия) в качестве лубриканта. Также в состав таблеток вводили винную кислоту (х.ч., ООО «Вектон», Россия) как кислотный агент, предположительно локально повышающий растворимость ЭТБИФ. Сырье для получения таблеток предварительно было просеяно (размер отверстий сита 0,5 мм). Количества компонентов в составах представлены в *таблице 1*.

Массу для таблетирования в случае прямого прессования получали путем сухого смешивания. В случае влажной грануляции смесь увлажняли водой очищенной, протирали через сито с диаметром отверстий 3 мм, сушили в сушильном шкафу при температуре 60 °С не менее 30 мин до остаточной влажности 2%, протирали через сито с диаметром отверстий 1 мм, полученный гранулят опудривали кальция стеаратом. Прессование таблеток осуществляли на лабораторном таблетпрессе ПГР-10 (ООО «ЛабТулс», Россия), масса таблеток составила 400 мг, диаметр — 12 мм.

Для изучения профилей высвобождения был использован прибор для теста «Растворение» DT620 (ERWEKA, Германия) с лопастной мешалкой (100 об./мин), шприцевые фильтры (диаметр пор 0,22 мкм, материал PTFE), рН-метр FiveEasy F20-Standard (Mettler-Toledo, Швейцария), спектрофотометр СФ-2000 (ОКБ «Спектр», Россия). В качестве среды растворения были использованы фосфатные буферы с рН 1,2; 4,5 и 6,8, приготовленные в соответствии с Государственной фармакопеей Российской Федерации XV изд. (далее — ГФ РФ)¹. В тесте с имитацией условий ЖКТ изменение рН среды растворения с 1,2 на 6,8 осуществляли добавлением 10%

¹ ОФС.1.3.0003 Буферные растворы. Государственная фармакопея Российской Федерации XV изд. М.; 2023.

Таблица 1. Модельные составы матричных таблеток, содержащих этилтиобензимидазола фумарат

Table 1. Model compounds of matrix tablets containing ethylthiobenzimidazole fumarate

№ состава Compound No.	Компоненты Components										Прочностные показатели Strength indicators	
	Этилтиобензимидазола фумарат, мг Ethylthiobenzimidazole fumarate, mg	Этилцеллюлоза, мг Ethyl cellulose, mg	Гидроксипропилметилцеллюлоза (60HD6), мг Hydroxypropylmethylcellulose (60HD6), mg	Гидроксипропилметилцеллюлоза (60HD15), мг Hydroxypropylmethylcellulose (60HD15), mg	Винная кислота, мг Tartaric acid, mg	Стеарат кальция, мг Calcium Stearate, mg	Микрокристаллическая целлюлоза, мг Microcrystalline cellulose, mg	Лактоза, мг Lactose, mg	Поливинилпирролидон, мг Polyvinylpyrrolidone, mg	Итого, мг Total, mg	Истираемость, % Friability, %	Прочность на раздавливание, Н Hardness, N
Прямое прессование / Direct pressing												
1	200	–	80	–	28	4	48	40	–	400	0,19±0,05	99,8±6
2	200	–	140	–	28	4	16	12	–	400	0,18±0,06	90,9±7
3	200	–	140	–	–	4	32	24	–	400	0,14±0,05	109,3±8
4	200	80	–	–	28	4	60	–	28	400	0,08±0,05	130,4±7
5	200	140	–	–	28	4	–	–	28	400	0,05±0,04	124,9±4
6	200	140	–	–	–	4	28	–	28	400	0,07±0,04	160,6±7
7	200	–	–	80	–	4	108	–	8	400	0,12±0,05	102,3±4
8	200	–	–	120	–	4	68	–	8	400	0,21±0,04	95,6±5
9	200	–	–	160	–	4	28	–	8	400	0,16±0,03	90,8±6
10	200	40	–	–	–	4	148	–	8	400	0,09±0,04	100,5±6
11	200	80	–	–	–	4	108	–	8	400	0,07±0,03	104,6±7
12	200	120	–	–	–	4	68	–	8	400	0,11±0,04	112,7±4
Влажная грануляция / Wet granulation												
13	200	–	–	120	–	4	68	–	8	400	0,20±0,06	98,5±5
14	200	–	–	160	–	4	28	–	8	400	0,15±0,05	92,4±7
15	200	40	–	–	–	4	148	–	8	400	0,09±0,03	108,4±7
16	200	80	–	–	–	4	108	–	8	400	0,07±0,04	105,6±5

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

Примечание. «–» – отсутствует.

Note. –, not found.

раствора Na_2HPO_4 (х.ч., ЗАО «Вектон», Россия), необходимый объем которого (100 мл) был установлен заранее, увеличение объема среды учитывали при измерении концентраций. Для проведения теста использовали 3 стакана тестера растворения, каждый стакан наполняли 1000 мл буфера при температуре $37,0 \pm 0,1$ °C, в каждый стакан помещали одну таблетку с содержанием ЭТБИФ 200 мг. После начала теста отбирали

пробы объемом 5 мл с восполнением среды растворения в указанные в результатах промежуток времени и фильтровали их.

Отфильтрованные пробы в объеме 2,5 мл переносили в колбу на 50 мл, добавляли 1 мл спирта этилового 96%, добавляли 1 мл раствора 0,5 М NaOH (х.ч., ЗАО «Вектон», Россия), доводили раствор до метки водой очищенной, после чего

определяли содержание перешедшего в раствор ЭТБИФ методом УФ-спектрофотометрии при длине волны 289 ± 2 нм. Раствор стандарта готовили следующим образом. Точную навеску ЭТБИФ (100 мг) растворяли в 100 мл спирта этилового 96%, 1 мл полученного раствора переносили в мерную колбу на 100 мл, добавляли 0,5 мл раствора 2М NaOH и доводили водой очищенной до метки. Раствором сравнения был выбран раствор 0,01 М NaOH в воде очищенной. Описанная методика количественного определения ЭТБИФ основана на методике определения Метапрота (этилтиобензимидазола гидробромид) [7, 8], ее пригодность обоснована предварительной оценкой авторами по показателям «специфичность» и «линейность».

Статистическую обработку полученных результатов проводили в соответствии с ГФ РФ².

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что в составах матричных таблеток гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ) и этилцеллюлоза (ЭЦ) создают разный тип замедляющей матрицы: ГПМЦ образует гидрогелевый барьер на поверхности таблетки, а ЭЦ создает нерастворимый гидрофобный каркас [9–11]. Для сравнения влияния матрицеобразующих компонентов и их количеств на высвобождение ЭТБИФ были изготовлены и проанализированы 16 составов таблеток. Результаты контроля качества таблеток по показателям «истираемость» и «прочность на раздавливание» представлены в *таблице 1*, все таблетки обладают удовлетворительными прочностными характеристиками.

Составы № 1–12 были получены методом прямого прессования, № 13–16 — методом влажного гранулирования. Лактозу вводили для повышения прочности и как порообразователь, поливинилпирролидон — для повышения прочности таблеток с ЭЦ, винная кислота введена в составы № 1, 2, 4, 5 для предполагаемого повышения растворимости субстанции ЭТБИФ и отсутствует в составах № 3 и 6 для сравнения. Чтобы не ограничивать высвобождение растворимостью субстанции и оценивать именно влияние матриц, средой растворения на первом этапе (составы № 1–6) был выбран фосфатный буфер с pH 4,5.

В случае таблеток, содержащих этилцеллюлозу, не удалось достичь высвобождения ЭТБИФ более 15% (*рис. 1а*), что может быть связано с избыточным количеством ЭЦ и гидрофобными

свойствами матрицы. Составы с ГПМЦ, наоборот, высвобождали более 60% АФС в течение первого часа, что говорит о недостаточной вязкости образующегося на поверхности таблетки гидрогелевого слоя. Таким образом, ни один состав не соответствует заданному профилю высвобождения. Также установлено, что, несмотря на зависимость растворимости субстанции ЭТБИФ от значения pH среды, наличие винной кислоты в составе таблеток в выбранном количестве не оказывает значимого влияния на скорость или степень высвобождения субстанции в выбранных количествах.

С учетом полученных результатов были сформированы составы № 7–12 (*табл. 1*). Была выбрана более вязкая ГПМЦ марки 60HD15, этилцеллюлоза добавлена в меньших количествах, а винная кислота и лактоза удалены из составов.

Введение ГПМЦ марки 60HD15 в количестве 30–40% замедляет высвобождение ЭТБИФ: с увеличением концентрации ГПМЦ снижается скорость высвобождения субстанции (*рис. 1б*). Аналогичная зависимость установлена и для ЭЦ в количестве 10–20%. Вероятно, с увеличением содержания МКЦ увеличивается количество пор в матрице таблетки, через которые среда растворения попадает внутрь и способствует растворению АФС.

Таблетки составов № 13–16 были получены путем влажной грануляции. Выбор влажной грануляции обоснован неудовлетворительными технологическими свойствами субстанции ЭТБИФ при ее высоком содержании, что не позволяет обеспечить однородность дозирования при сухом смешении в условиях производства. В качестве среды растворения были выбраны буферные растворы, моделирующие условия ЖКТ: первые 2 ч в среде с pH 1,2; последующие 10 ч — в среде 6,8.

Наиболее полно заданному профилю высвобождения соответствует состав № 13 (*рис. 2*). Из него высвобождается более 90% ЭТБИФ в течение 12 ч, при этом в первые 2 ч в среду растворения переходит не более 50% АФС. Состав № 14, несмотря на большее содержание матрицеобразующего компонента, высвобождает АФС уже через 8 ч. Такие результаты предположительно связаны с более высоким содержанием МКЦ в составе № 13 — данное вещество оказывает порообразующий эффект и проводит жидкость среды растворения вглубь таблетки. При большем количестве пор на поверхности

² ОФС.1.1.0013 Статистическая обработка результатов физических, физико-химических и химических испытаний. Государственная фармакопея Российской Федерации XV изд. М.; 2023.

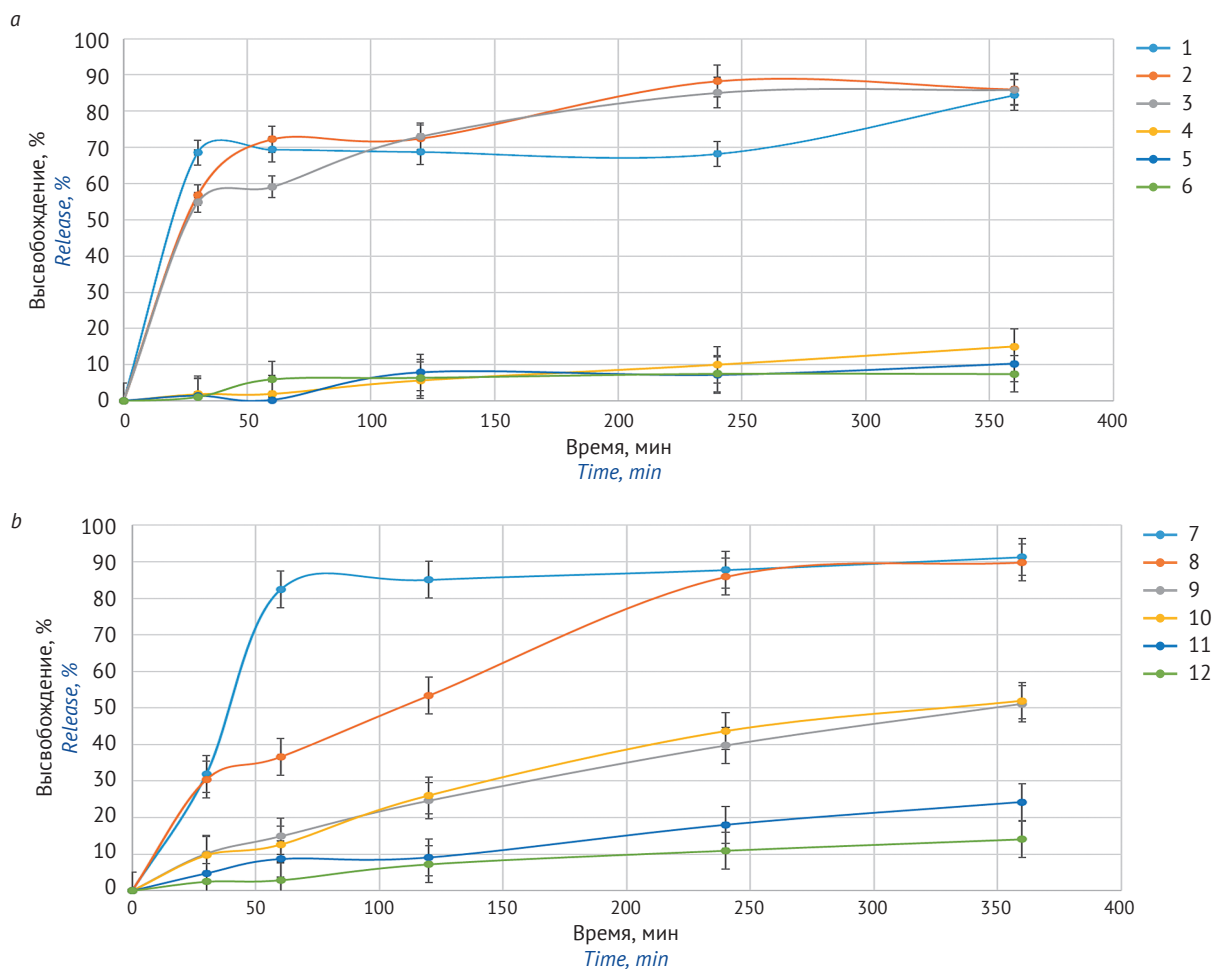


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / Figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 1. Профили высвобождения этилтиобензимидазола фумарата в среде объемом 1000 мл с pH 4,5 из матричных таблеток составов: а – № 1–6; б – № 7–12

Fig. 1. Release profiles of ethylthiobenzimidazole fumarate from matrix tablets of compounds No. 1–6 in a 1,000 mL medium, with a pH of 4.5; No. 7–12 in a–b

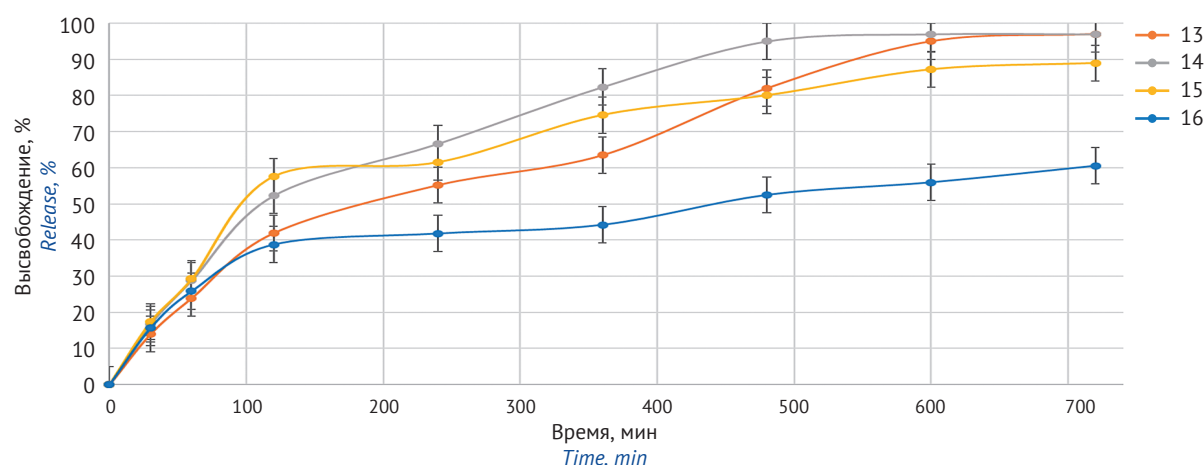


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 2. Профили высвобождения этилтиобензимидазола фумарата из матричных таблеток составов № 13–16 в среде объемом 1000 мл, моделирующей условия желудочно-кишечного тракта

Fig. 2. Release profiles of ethylthiobenzimidazole fumarate from matrix tablets of compounds No. 13–16 in a 1,000 mL medium simulating gastrointestinal conditions

таблетки образуется более толстый гидрогелевый слой ГПМЦ за счет более глубокого проникновения среды растворения в таблетку, что и препятствует диффузии ЭТБИФ.

Из состава № 15 высвободилось около 90% ЭТБИФ за 12 ч. Однако в среде, моделирующей условия желудка, из этого состава высвобождалось ~60% субстанции, что не соответствует заданному профилю высвобождения. Увеличение содержания матрицеобразующего агента ЭЦ в составе № 16 приводит к значительному ухудшению растворения активной фармацевтической субстанции в среде, моделирующей условия кишечника.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе работы разработаны состав и технология матричных таблеток ЭТБИФ на основе ГПМЦ — состав № 13, обладающий необходимыми прочностными характеристиками и удовлетворяющий заданному профилю высвобождения (этилтиобензимидазола фумарат 200 мг, гидроксипропилметилцеллюлоза

(60HD15) 120 мг, стеарат кальция 4 мг, микрокристаллическая целлюлоза 68 мг, поливинилпирролидон 8 мг).

Изучено влияние матрицеобразователей с разными типами образования матрицы на высвобождение ЭТБИФ. Показано, что гидрогелевая матрица ГПМЦ обеспечивает более равномерное высвобождение АФС, растворимость которой зависит от pH среды растворения, чем гидрофобная матрица из ЭЦ.

Установлено, что, несмотря на лучшую растворимость ЭТБИФ в кислой среде, введение в состав кислотного агента в виде винной кислоты не оказывает значимого влияния на высвобождение ЭТБИФ из матричных таблеток.

Показано влияние МКЦ как порообразователя на кинетику высвобождения АФС. Таким образом, желаемый профиль высвобождения АФС из матричной таблетки может быть достигнут не только за счет матрицеобразующего агента, но и путем подбора порообразователя.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Оковитый СВ, Радько СВ, Дулепов АД, Юсковец ВН. Антигипоксическое и актопротекторное средство на основе 2-(этилсульфанил)-1Н-бензимидазол-3-ия (2Е)-3-карбоксипроп-2-еноата. Патент Российской Федерации № 2673338; 2017. Okovityj SV, Radko SV, Dulepov AD, Yuskovets VN. Antihypoxic and act-protective agent based on 2-(ethylsulfonyl)-1h-Benzimidazol-3-y (2e)-3-carboxyprop-2-enoate. Patent of the Russian Federation № 2673338; 2017 (In Russ.). EDN: [LVGMNC](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4-1574)
- Болотина ЮД, Болотова ВЦ. Изучение антигипоксической активности нового производного бензимидазола с дикарбоновой кислотой в условиях гистотоксической гипоксии. *Биомедицина*. 2020;16(3):102–5. Bolotina YuD, Bolotova VTs. Study of the antihypoxic activity of a new benzimidazole derivative with dicarboxylic acid under histotoxic hypoxia. *Journal Biomed*. 2020;16(3):102–5 (In Russ.). <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-3-102-105>
- Болотова ВЦ, Болотина ЮД, Шустов ЕБ. Влияние этилтиобензимидазола фумарата на физическую работоспособность мышей в условиях одновременного гипоксического и гипертермического воздействия. *Биомедицина*. 2021;17(3Е):139–43. Bolotova VTs, Bolotina YuD, Shustov EB. Effect of ethylthiobenzimidazole fumarate on the physical performance of mice under conditions of simultaneous hypoxic and hyperthermal exposure. *Journal Biomed*. 2021;17(3Е):139–43 (In Russ.). <https://doi.org/10.33647/2713-0428-17-3Е-139-143>
- Дулепов АД, Радько СВ. Острая токсичность и влияние на физическую работоспособность нового производного этилтиобензимидазола при однократном и курсовом введении. В кн.: *Фундаментальная наука в современной медицине — 2018*. Сборник материалов сателлитной дистанционной научно-практической конференции студентов и молодых ученых. Минск; 2018. С. 109–13. Dulepov AD, Radko SV. Acute toxicity and effect on physical performance of a new derivative of ethylthiobenzimidazole with a single and course administration. *Fundamental science in modern medicine — 2018*. Collection of materials of the satellite remote scientific and practical conference of students and young scientists. Minsk; 2018. P. 109–13 (In Russ.).
- Касымов ИД, Марченко АЛ, Басевич АВ, Валева МЕ. Влияние параметров технологического процесса на микрокапсулирование субстанций с неудовлетворительными технологическими свойствами. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2023;12(4):146–54. Kasymov ID, Marchenko AL, Basevich AV, Valeeva ME. Influence of technological process parameters on microcapsulation of substances with unsatisfactory technological properties. *Drug Development & Registration*. 2023;12(4):146–54 (In Russ.). <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4-1574>
- Лычиков АН, Питкевич ЭС, Мельник СН. Перспективы клинического применения антигипоксанта «Бемитил» (обзор литературы). *Проблемы здоровья и экологии*. 2011;1(1):7–14. Lyzikov AN, Pitkevich ES, Melnik SN. Prospects for clinical application of antihypoxant “Bemithyl” (literature review). *Health and Ecology Issues*. 2011;1(1):7–14 (In Russ.). <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2011-8-1-1>
- Вергейчик ТХ, Линникова ВА, Гуськова ГБ. Использование УФ-спектрофотометрии для выявления условий экстракции метапрота из водных растворов. *Фармация и фармакология*. 2014;2(5(6)):11–6. Vergeichik TH, Linnikova VA, Guskova GB. UV spectrophotometry application for identification of conditions for metaprote extraction from water solutions. *Pharmacy and Pharmacology*. 2014;2(5(6)):11–6 (In Russ.). [https://doi.org/10.19163/2307-9266-2014-2-5\(6\)-11-16](https://doi.org/10.19163/2307-9266-2014-2-5(6)-11-16)
- Вергейчик ТХ, Линникова ВА, Гуськова ГБ, Саркисян МС. Обнаружение и определение метапрота в печени и почках. *Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке*. 2017;19(8):210–4. Vergeichik TH, Linnikova VA, Guskova GB, Sargsyan MS. Detection and identification metaprote in the liver and kidneys. *Journal of Scientific Articles «Health & Education Millennium»*. 2017;19(8):210–4 (In Russ.). EDN: [YORPEI](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4-1574)

9. Демина НБ. Современные тенденции развития технологии матричных лекарственных форм с модифицированным высвобождением (обзор). *Химико-фармацевтический журнал*. 2016;50(7):44–50. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2016-50-7-44-50>. Demina NB. Current trends in the development of technologies for matrix formulations with modified release (review). *Pharm Chem J*. 2016;50(7):475–80. <https://doi.org/10.1007/s11094-016-1472-4>
10. Анурова МН, Бахрушина ЕО, Демина НБ. Обзор современных гелеобразователей в технологии лекарственных форм. *Химико-фармацевтический журнал*. 2015;49(9):39–46. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2015-49-9-39-46>. Anurova MN, Bakhrushina EO, Demina NB. Review of contemporary gel-forming agents in the technology of dosage forms. *Pharm Chem J*. 2015;49(9):627–34. <https://doi.org/10.1007/s11094-015-1342-5>
11. Agarwal P, Semimul A. A comprehensive review on sustained release matrix tablets: a promising dosage form. *Univ J Pharm Res*. 2018;3(6):49–54. <https://doi.org/10.22270/ujpr.v3i6.222>
12. Nandhakumar S, Sugreevudu G, Harikrishnan N. Formulation design and evaluation of extended-release tablets of oxybutynin for effective management of overactive bladder syndrome. *Research J Pharm Tech*. 2021;14(12):6558–64. <https://doi.org/10.52711/0974-360X.2021.01135>
13. Алходри А, Суслина СН. Разработка гранул целекоксиба для получения капсул и таблеток пролонгированного высвобождения. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2022;11(1):68–73. Alkhodri A, Suslina SN. Development of celecoxib granules for manufacturing of prolonged release celecoxib capsules and tablets. *Drug Development & Registration*. 2022;11(1):68–73. (In Russ.). <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-1-68-73>
14. Коцур ЮМ, Флисюк ЕВ, Сидоров КО и др. Изучение влияния матрицеобразующих полимеров на скорость высвобождения 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия из таблеток. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2023;12(4):91–5. Kotsur YuM, Flisyuk EV, Sidorov KO, et al. Study of the effect of matrix-forming polymers on the release rate of sodium 4,4'-(propanediamido) dibenzoate from tablets. *Drug Development & Registration*. 2023;12(4):91–5 (In Russ.). <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4-1579>
15. Филиппова НИ, Вайнштейн ВА, Сон АВ, Минина СА. Регулирование высвобождения ибупрофена из матричных таблеток на основе карбопола. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2017;(1):58–64. Filippova NI, Vainshtein VA, Son AV, Minina SA. Regulation of ibuprofen release rate from matrix tablets. *Drug Development & Registration*. 2017;(1):58–64 (In Russ.). EDN: [YKPHCB](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-46-53)
16. Касымов ИД, Басевич АВ. Изучение технологических свойств вспомогательных веществ при разработке состава орально диспергируемых таблеток. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021;10(4):46–53. Kasymov ID, Basevich AV. Study of the technological properties of excipients in the development of the composition of orally dispersible tablets. *Drug Development & Registration*. 2021;10(4):46–53 (In Russ.). [https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4\(1\)-46-53](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-46-53)

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: И.Д. Касымов — проведение экспериментов; И.Д. Касымов, А.Л. Марченко, А.В. Басевич — написание текста рукописи, обработка полученных данных.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Ilya D. Kasymov conducted experiments and processed the obtained data. Ilya D. Kasymov, Alexei L. Marchenko, Anna V. Basevich wrote the manuscript and discussed the results.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Касымов Илья Данисович / Ilya D. Kasymov

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6954-3810>

Марченко Алексей Леонидович, канд. фарм. наук, доцент / **Alexei L. Marchenko**, Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8049-6207>

Басевич Анна Викторовна, канд. фарм. наук, доцент / **Anna V. Basevich**, Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6864-6794>

Поступила 23.04.2025

После доработки 21.05.2025

Принята к публикации 06.06.2025

Online first 06.08.2025

Received 23 April 2025

Revised 21 May 2025

Accepted 6 June 2025

Online first 6 August 2025