

<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-4-134-140>  
УДК 61:615.1



Оригинальная статья / Research article

## Разработка состава и технологии орально диспергируемых таблеток на основе этилтиобензимидазола фумарата

И. Д. Касымов✉, А. В. Басевич, А. Л. Марченко, В. А. Вайнштейн

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

✉ Контактное лицо: Касымов Илья Данисович. E-mail: [kasymov.ilya@pharminnotech.com](mailto:kasymov.ilya@pharminnotech.com)

ORCID: И. Д. Касымов – <https://orcid.org/0000-0001-6954-3810>; А. В. Басевич – <https://orcid.org/0000-0002-6864-6794>;  
А. Л. Марченко – <https://orcid.org/0000-0002-8049-6207>; В. А. Вайнштейн – <https://orcid.org/0000-0003-2304-7605>.

Статья поступила: 06.09.2022

Статья принята в печать: 28.10.2022

Статья опубликована: 25.11.2022

### Резюме

**Введение.** В статье представлены результаты разработки состава и технологии орально диспергируемых таблеток (ОДТ) этилтиобензимидазола фумарата (ЭТБИФ) – нового актопротекторного и адаптогенного средства.

**Цель.** Разработка и обоснование состава и технологии орально диспергируемых таблеток на основе этилтиобензимидазола фумарата.

**Материалы и методы.** Изучение технологических свойств образцов таблеток проводили по методикам Государственной Фармакопеи XIV издания с помощью таблетпресса ПГР-10 (ООО «ЛабТулс», Россия), тестера твердости таблеток TBH 125 TDP (ERWEKA GmbH, Германия), тестера распадаемости таблеток ZT 322 m (ERWEKA GmbH, Германия), тестера истираемости TAR 220 (ERWEKA GmbH, Германия).

**Результаты и обсуждение.** В результате исследования был разработан и обоснован состав орально диспергируемых таблеток на основе новой субстанции – этилтиобензимидазола фумарата. В качестве обоснования приводятся данные анализа технологических свойств субстанции и вспомогательных веществ, результаты многофакторного эксперимента, спланированного с использованием программы Minitab 17, а также данные о прочностных характеристиках полученных таблеток и зависимости времени распадаемости таблеток и их прочностных характеристик от давления прессования.

**Заключение.** На основании результатов исследования предложен оптимальный состав орально диспергируемых таблеток на основе этилтиобензимидазола фумарата.

**Ключевые слова:** орально диспергируемые таблетки, этилтиобензимидазола фумарат, разработка состава, модифицированное высвобождение

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

**Вклад авторов.** И. Д. Касымов осуществил проведение экспериментов. И. Д. Касымов, А. В. Басевич осуществили обработку полученных данных. Все авторы участвовали в обсуждении результатов и написании текста статьи.

**Финансирование.** Результаты работы получены с использованием оборудования ЦКП «Аналитический центр ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России» в рамках соглашения № 075-15-2021-685 от 26 июля 2021 года при финансовой поддержке Минобрнауки России.

**Для цитирования:** Касымов И. Д., Басевич А. В., Марченко А. Л., Вайнштейн В. А. Разработка состава и технологии орально диспергируемых таблеток на основе этилтиобензимидазола фумарата. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2022;11(4):134–140. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-4-134-140>

## Development of the Composition and Technology of Orally Dispersed Tablets Based on Ethylthiobenzimidazole Fumarate

Ilya D. Kasymov✉, Anna V. Basevich, Alexei L. Marchenko, Victor A. Vainshtein

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

✉ Corresponding author: Ilya D. Kasymov. E-mail: [kasymov.ilya@pharminnotech.com](mailto:kasymov.ilya@pharminnotech.com)

ORCID: Ilya D. Kasymov – <https://orcid.org/0000-0001-6954-3810>; Anna V. Basevich – <https://orcid.org/0000-0002-6864-6794>;  
Alexei L. Marchenko – <https://orcid.org/0000-0002-8049-6207>; V. A. Vainshtein – <https://orcid.org/0000-0003-2304-7605>.

Received: 06.09.2022

Revised: 28.10.2022

Published: 25.11.2022

### Abstract

**Introduction.** The article presents the results of the development of the composition and technology of orally dispersed tablets of ethylthiobenzimidazole fumarate – a new actoprotective and adaptogenic agent.

**Aim.** Development and substantiation of the composition and technology of orally dispersed tablets based on ethylthiobenzimidazole fumarate.

**Materials and methods.** The technological properties of tablet samples were studied according to the methods of the State Pharmacopoeia of the XIV edition using the PGR-10 tablet press (LLC "LabTools", Russia), TBH 125 TDP tablet hardness tester (ERWEKA GmbH, Germany), ZT 322 m tablet disintegration tester (ERWEKA GmbH, Germany), TAR 220 abrasion tester (ERWEKA GmbH, Germany).

© Касымов И. Д., Басевич А. В., Марченко А. Л., Вайнштейн В. А., 2022

© Kasymov I. D., Basevich A. V., Marchenko A. L., Vainshtein V. A., 2022

**Results and discussion.** As a result of the study, the composition of orally dispersed tablets based on a new substance – ethylthiobenzimidazole fumarate was developed and justified. As a justification, the data of the analysis of the technological properties of the substance and excipients, the results of a multifactorial experiment planned using the Minitab 17 program, as well as data on the strength characteristics of the tablets obtained and the dependence of the disintegration time of the tablets and their strength characteristics on the pressing pressure are given.

**Conclusion.** Based on the results of the study, the optimal composition of orally dispersed tablets based on ethylthiobenzimidazole fumarate is proposed.

**Keywords:** orally dispersed tablets; ethylthiobenzimidazole fumarate; formulation development; modified release

**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.** Ilya D. Kasymov carried out the experiments. Ilya D. Kasymov, Anna V. Basevich processed the received data. All the authors participated in the discussion of the results and writing the text of the article.

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

**For citation:** Kasymov I. D., Basevich A. V., Marchenko A. L., Vainshtein V. A. Development of the composition and technology of orally dispersed tablets based on ethylthiobenzimidazole fumarate. *Drug development & registration*. 2022;11(4):134–140. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-4-134-140>

## ВВЕДЕНИЕ

Орально диспергируемые таблетки – это таблетки, распадающиеся в течение нескольких секунд после помещения их в ротовую полость. Это инновационная лекарственная форма, обладающая достоинствами классических таблеток, такими как удобство приема и повышенная комплаентность, и лишенная их недостатков, таких как трудности при проглатывании.

Для производства орально диспергируемых таблеток применяются такие подходы как лиофилизация, гранулирование массы для таблетирования и прямое прессование [1–4]. Получение таблеток методом прямого прессования – это наиболее простой и экономичный метод [5], при его реализации требуется наименьшее количество технологических операций за счет исключения стадии грануляции. Сокращаются затраты на оборудование, электроэнергию, производственную площадь. Ограничивающий фактор использования прямого прессования заключается в том, что ему, как правило, поддаются только крупнодисперсные порошки с хорошей сыпучестью.

**Целью данной работы** является разработка и обоснование состава и технологии орально диспергируемых таблеток на основе этилтиобензимидазола фумарата. Для обоснования состава и оценки влияния вспомогательных веществ на характеристики готовой лекарственной формы был проведен многофакторный эксперимент.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Определение технологических свойств таблеток проводили в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи РФ XIV издания по следующим показателям:

- Описание проводилось в соответствии с требованиями ОФС.1.4.1.0015.15 «Таблетки».
- Прессуемость вспомогательных веществ проверяли с использованием таблетпрессы ПГР-10 (ООО «ЛабТулс», Россия) путем прессования из них модельных таблеток с одинаковой массой при одинаковом давлении прессования. Полученные таблетки оценивались визуально и на прочность на раздавливание с применением тестера твердости таблеток ТВН 125 TDP (ERWEKA GmbH, Германия).
- Анализ распадаемости орально диспергируемых таблеток проводился в соответствии с требованиями ОФС.1.4.2.0013.15 «Распадаемость таблеток и капсул» с использованием прибора ZT 322 m (ERWEKA GmbH, Германия).
- Прочность таблеток на раздавливание оценивалась в соответствии с требованиями ОФС.1.4.2.0011.15 «Прочность таблеток на раздавливание» с применением тестера твердости таблеток ТВН 125 TDP (ERWEKA GmbH, Германия).
- Прочность таблеток на истираемость оценивалась по методике ОФС.1.4.2.0004.15 «Истираемость таблеток», с применением тестера истираемости таблеток TAR (ERWEKA GmbH, Германия) с 12-ти лопастным барабаном.
- Создание матрицы многофакторного эксперимента и статистическая обработка полученных экспериментальных данных проводили с помощью программного обеспечения Minitab 17 [6].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На основании результатов анализа технологических свойств вспомогательных веществ [7] в состав ОДТ ЭТБИФ были введены следующие вещества: ман-

нитол – в качестве наполнителя; кроскармеллоза и кросповидон – для увеличения скорости распадаемости таблеток; натрия стеарил фумарат – для обеспечения антифрикционных свойств.

Для оптимизации количеств введения вспомогательных веществ и оценки влияния количеств ВВ на скорость распадаемости и прочность таблеток был спланирован многофакторный эксперимент и наработаны модельные составы таблеток. Для проведения эксперимента были выбраны следующие параметры: Массу таблетки для модельных составов было решено принять равной  $200 \pm 0,15$  мг, диаметр пресс-инструмента – 9 мм. При таких параметрах таблетка имеет оптимальную площадь поверхности и хороший товарный вид. Давление прессования модельных составов составило  $P = 37 \pm 2$  бар и было подобрано предварительно на основании свойств прессируемости наполнителя (маннитола). Получение таблеток проводили методом прямого прессования. Получение массы для таблетирования осуществляли путем сухого смешения необходимых количеств компонентов.

Схема эксперимента – двухуровневый полный факторный эксперимент с центральной точкой, независимыми переменными были выбраны: содержание кросповидона (X1), содержание кроскармеллозы натрия (X2), содержание натрия стеарилфумарата (X3). Верхний и нижний уровни факторов эксперимента соответствуют верхней и нижней границе рекомендуемых содержаний соответствующих вспомогательных веществ (таблица 1) [8–11]. Содержание субстанции ЭТБИФ в каждом составе составляет 50 мг. Количество наполнителя (маннитола) меняется в зависимости от содержания остальных вспомогательных веществ таким образом, чтобы масса таблетки оставалась равной 200 мг. Зависимыми переменными, соответственно, являются время распадаемости (Y1) и прочность таблеток на раздавливание (Y2).

**Таблица 1. Пределы содержаний вспомогательных веществ в эксперименте**

**Table 1. Limits of the contents of excipients in the experiment**

Рекомендуемое содержание, % Recommended content, %	Кросповидон (X1) Crospovidone (X1)	Кроскармеллоза натрия (X2) Sodium Croscarmellose (X2)	Натрия стеарил фумарат (X3) Sodium Stearyl Fumarate (X3)
	2–5	5–15	0,25–4

Создание матрицы и обработка данных производилась с помощью программного обеспечения Minitab 17 [6]. По итогам планирования эксперимента была составлена матрица модельных составов, представленная в таблице 2.

Каждый состав оценивался по показателям распадаемости и прочности таблеток на раздавливание, полученные результаты представлены в таблице 3:

**Таблица 2. Матрица составов с указанием масс компонентов, мг**

**Table 2. Matrix of compositions with indication of component weights, mg**

№ состава № of composition	ЭТБИФ ETBIF	Маннитол Mannitol	Кросповидон (X1) Crospovidone (X1)	Кроскармеллоза натрия (X2) Sodium Croscarmellose (X2)	Натрия стеарил фумарат (X3) Sodium Stearyl Fumarate (X3)
1	50,00	106,00	10,00	30,00	4,00
2	50,00	129,50	10,00	10,00	0,50
3	50,00	115,50	4,00	30,00	0,50
4	50,00	109,50	10,00	30,00	0,50
5	50,00	132,00	4,00	10,00	4,00
6	50,00	126,00	10,00	10,00	4,00
7	50,00	112,00	4,00	30,00	4,00
8	50,00	120,75	7,00	20,00	2,25
9	50,00	135,50	4,00	10,00	0,50

**Таблица 3. Результаты эксперимента (отклики)**

**Table 3. Experimental results (responses)**

№ состава № of composition	Время распадаемости, с (Y1) Disintegration time, s (Y1)	Прочность на раздавливание, Н (Y2) Crushing strength, N (Y2)
1	26,44 ± 0,84	64,69 ± 3,89
2	24,41 ± 2,31	78,95 ± 6,60
3	24,47 ± 1,56	88,78 ± 10,42
4	25,60 ± 2,91	74,81 ± 9,81
5	21,07 ± 2,05	79,87 ± 12,48
6	17,05 ± 0,78	85,82 ± 5,97
7	30,55 ± 1,73	71,95 ± 5,51
8	17,43 ± 1,53	83,74 ± 8,44
9	15,17 ± 0,18	88,22 ± 7,50

На основании полученных результатов с помощью программного обеспечения Minitab 17 была проведена статистическая обработка результатов. На рисунках 1 и 2 представлены полученные в ходе обработки результатов диаграммы Парето для каждой из зависимых переменных. Эти диаграммы показывают степень влияния каждого их независимых факторов (А, В и С на диаграмме – это факторы X1, X2 и X3 соответственно) эксперимента на зависимые величины – распадаемость таблеток (Y1) и их прочность на раздавливание (Y2).

На диаграммах Парето видно, что ни один из столбцов диаграмм не достигает красной линии, что говорит о том, что ни один из факторов эксперимента не оказывает существенного влияния на зависимые переменные. Таким образом, можно сделать вывод, что в выбранных диапазонах количеств вспо-

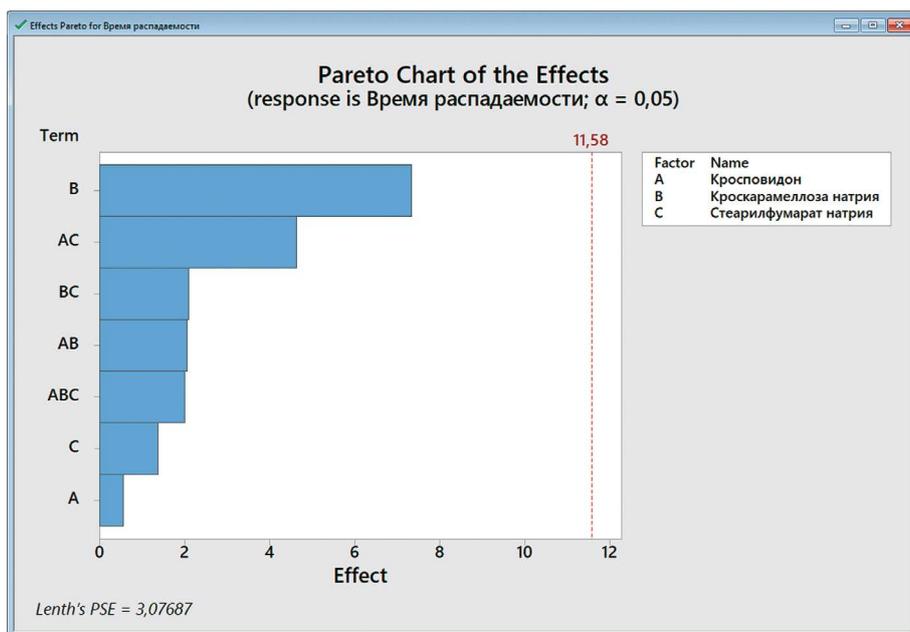


Рисунок 1. Диаграмма Парето для фактора Y1 (времени распадаемости таблеток)

Figure 1. Pareto diagram for factor Y1 (time of disintegration of tablets)

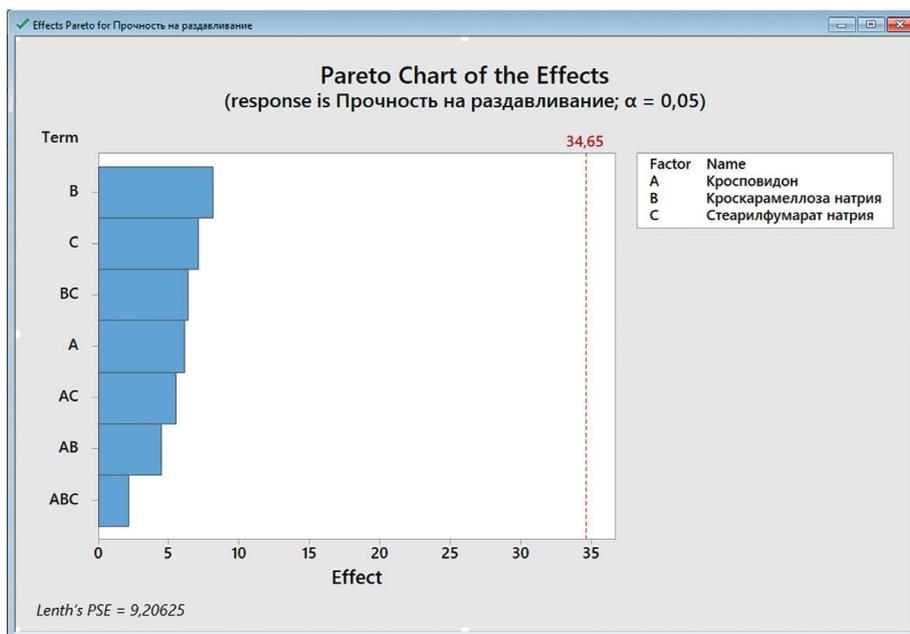


Рисунок 2. Диаграмма Парето для фактора Y2 (прочности таблеток на раздавливание)

Figure 2. Pareto diagram for factor Y2 (crushing strength of tablets)

могательных веществ между зависимыми переменными (скорость распадаемости и прочность таблеток на раздавливание) и количественным содержанием выбранных вспомогательных веществ в таблетке отсутствуют зависимости. Можно утверждать, что в диапазоне исследования содержания количеств вспомогательных веществ не значимы. Однако, следует отметить, что все составы имеют удовлетворительные значения показателей качества: распада-

емость таблеток составляет не более 30 секунд, а значение показателей прочности на раздавливание позволяет характеризовать таблетки как прочные и способные выдержать механическое воздействие при упаковке и транспортировке.

На примере центральной точки (состав № 8) с промежутком в несколько дней было дополнительно изготовлено и проанализировано 2 серии, результаты оценки серий представлены в таблице 4.

Таблица 4. Результаты исследования трех серий состава № 8

Table 4. Results of the study of three series of composition № 8

№ состава № of composition	Время распадаемости, с (Y1) Disintegration time, s (Y1)	Прочность на раздавливание, Н (Y2) Crushing strength, N (Y2)
8 (1 серия) 8 (1 episode)	17,43 ± 1,53	83,74 ± 8,44
8 (2 серия) 8 (2 episode)	17,62 ± 1,82	68,68 ± 10,80
8 (3 серия) 8 (3 episode)	18,57 ± 1,06	65,37 ± 7,42

В соответствии с результатами, представленными в таблице 4, можно сделать вывод, что результаты времени распадаемости можно считать воспроизводимыми и удовлетворительными, а значения показателя прочности на раздавливание у разных серий различаются не значительно.

Таким образом, для дальнейшей работы было решено выбрать состав № 8 как обладающий удовлетворительными характеристиками распадаемости и прочности на раздавливание.

**Изучение влияния давления прессования на распадаемость и прочность ОДТ ЭТБИФ.** Давление прессования, как правило, влияет на характеристики таблеток следующим образом: при повышении давления прессования увеличиваются механическая прочность таблеток и время их распадаемости. С целью оценки влияния давления прессования на свойства таблеток ЭТБИФ и выбора оптимального давления был проведен следующий эксперимент. Таблетки массой 200 мг выбранного ранее состава № 8 прессовали при разных давлениях (20, 40 и 60 бар) в матрице диаметром 9 мм. Полученные таблетки оценивали по прочности на раздавливание и времени распадаемости. Результаты исследования в виде диаграмм представлены на рисунках 3 и 4.

Данные, представленные на рисунках 3 и 4, подтверждают, что с увеличением давления прессования возрастает время распадаемости и прочность таблеток. В соответствии с полученными результатами оптимальным давлением прессования было принято значение в 40 бар.

Прочность таблеток на истираемость является дополнительным методом оценки механической прочности готовой лекарственной формы. Для более полной оценки прочности таблеток с помощью барабана на 12 лопастей был проведен тест прочности на истираемость состава № 8, изготовленного при давлении прессования 40 бар. В результате испытания значение потери в массе составило  $0,509 \pm 0,09\%$  (при критерии приемлемости не более 3%), таким образом, состав № 8 выдерживает требования испытания на истираемость. Таблетки не имели явно выраженных сколов, трещин, отслоений, и в целом сохранили свой товарный внешний вид после испытания.

В результате проведенных исследований по разработке состава и технологии ОДТ ЭТБИФ для производства методом прямого прессования может быть рекомендован следующий состав (таблица 5).

Таким образом, на основании литературных данных и проведенного исследования был разработан состав орально диспергируемых таблеток этилтиобензимидазола фумарата для производства методом прямого прессования.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате выполнения исследования был разработан оптимальный состав лекарственного препарата на основе этилтиобензимидазола фумарата, на основании анализа технологических свойств субстанции, вспомогательных веществ, а также данных многофакторного эксперимента обосновано ка-

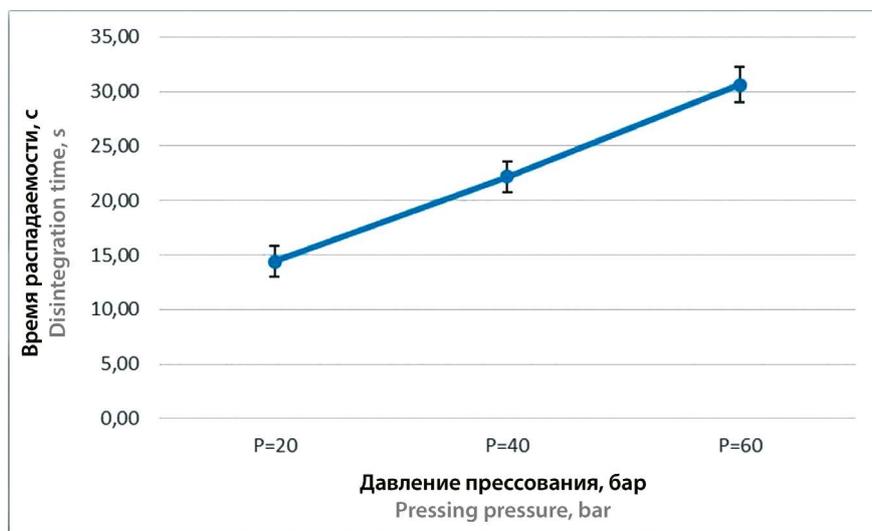
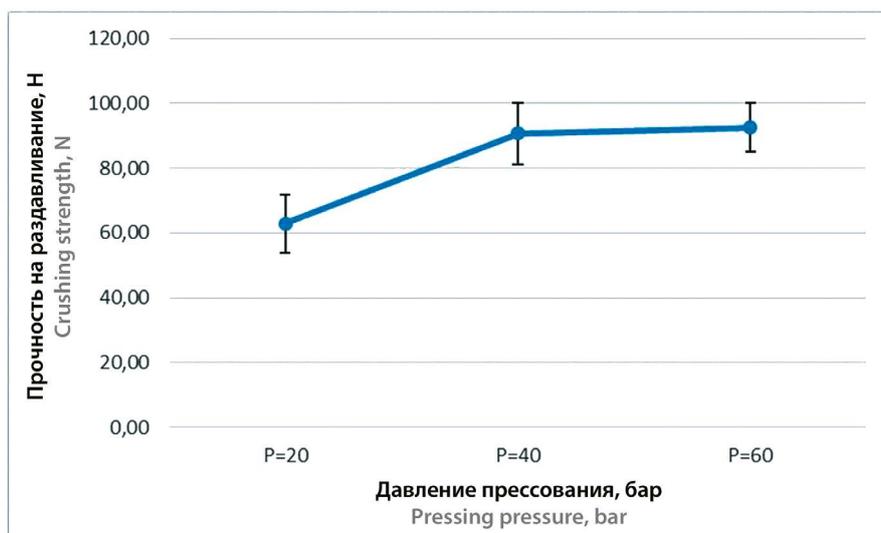


Рисунок 3. Зависимость времени распадаемости модельных таблеток от давления прессования

Figure 3. Dependence of the decay time of model tablets on the pressing pressure



**Рисунок 4.** Зависимость прочности модельных таблеток от давления прессования

**Figure 4.** Dependence of the strength of model tablets on the pressing pressure

чественное и количественное содержание каждого компонента.

Подобраны оптимальные технологические параметры изготовления таблеток. Изучено влияние давления прессования на время распадаемости и механическую прочность таблеток, и на основании полученных результатов выбрана величина давления прессования.

## ЛИТЕРАТУРА

- Arvapalli S., Swamy D., Oral disintegration tablets – an updated review. *Indo american journal of pharmaceutical sciences*. 2019;06(03):6929–6934. DOI: 10.5281/zenodo.2617331.
- Şenel S., Comoglu T. Orally disintegrating tablets, fast-dissolving, buccal and sublingual formulations. *Pharmaceutical Development and Technology*. 2018;23(5):431. DOI: 10.1080/10837450.2018.1462471.
- Comoglu T., Dilek Ozyilmaz E. Orally disintegrating tablets and orally disintegrating mini tablets – novel dosage forms for pediatric use. *Pharmaceutical Development and Technology*. 2019;24(7):902–914. DOI: 10.1080/10837450.2019.1615090.
- Yu J., Shan X., Chen S., Sun X., Song P., Zhao R., Hu L. Preparation and evaluation of novel multi-channel orally disintegrating tablets. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2020;142:105108. DOI: 10.1016/j.ejps.2019.105108.
- Lin Z., Xuan J. Cost-effectiveness of aripiprazole orally disintegrating tablets in the treatment of schizophrenia in China. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*. 2020;20(5):549–557. DOI: 10.1080/14737167.2020.1807331.
- Голубев А. Н., Нгуен Т. Ш., Басевич А. В., Сорокин В. В., Каухова И. Е., Марченко А. Л., Смирнова Е. М. Подходы к разработке состава таблеток с использованием современного статистического программного обеспечения и концепции Quality-by-Design. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2019;8(3):45–48. DOI: 10.33380/2305-2066-2019-8-3-45-48.

**Таблица 5.** Состав орально диспергируемых таблеток ЭТБИФ

**Table 5.** Composition of orally dispersed ETBIF tablets

Компонент Component	Назначение Appointment	Содержание в одной таблетке, мг Content in one tablet, mg
Этилтиобензимидазола фумарат Ethylthiobenzimidazole Fumarate	Активная фармацевтическая субстанция Active pharmaceutical substance	50
Маннитол Mannitol	Наполнитель. Обеспечивает прессуемость массы для таблетирования, товарный вид таблетки и её сладкий вкус Filler. Provides the compressibility of the mass for tableting, the presentation of the tablet and its sweet taste	120,75
Кросповидон Crospovidon	Дезинтегранты Disintegrants	7,00
Кроскармеллоза натрия Sodium Croscarmellose		20,00
Натрия стеарил фумарат Sodium Stearyl fumarate	Антифрикционный компонент. Облегчает выталкивание таблеток из матрицы в процессе прессования Antifriction component. Facilitates the ejection of tablets from the matrix during the pressing process	2,25
Итоговая масса таблетки The final weight of the tablet		200

7. Касымов И. Д., Басевич А. В. Изучение технологических свойств вспомогательных веществ при разработке состава орально диспергируемых таблеток. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021;10(4-1):46-53. DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-46-53.
8. Смехова И. Е., Вайнштейн В. А., Ладутько Ю. М., Дружининская О. В., Турецкова Н. Н. Дезинтегранты и их влияние на растворение субстанций разных классов по биофармацевтической классификационной системе. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2018;(4):62-72.
9. Van der Merwe J., Steenekamp J., Steyn D., Hamman J. The Role of Functional Excipients in Solid Oral Dosage Forms to Overcome Poor Drug Dissolution and Bioavailability. *Pharmaceutics*. 2020;12(5):393. DOI: 10.3390/pharmaceutics12050393.
10. Mahrous G. M., Ibrahim M. A., Mostafa H. F., Elzayat E. M. Application of a quality-by-design approach for utilizing sodium stearyl fumarate as a taste-masking agent in dextromethorphan hydrobromide orally disintegrating tablets. *Pharmaceutical Development and Technology*. 2019;24(6):711-719. DOI: 10.1080/10837450.2019.1579228.
11. Bowles B. J., Dziemidowicz K., Lopez F. L., Orlu M., Tuleu C., Edwards A. J., Ernest T. B. Co-Processed Excipients for Dispersible Tablets-Part 1: Manufacturability. *AAPS PharmSciTech*. 2018;19(6):2598-2609. DOI: 10.1208/s12249-018-1090-4.
4. Yu J., Shan X., Chen S., Sun X., Song P., Zhao R., Hu L. Preparation and evaluation of novel multi-channel orally disintegrating tablets. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2020;142:105108. DOI: 10.1016/j.ejps.2019.105108.
5. Lin Z., Xuan J. Cost-effectiveness of aripiprazole orally disintegrating tablets in the treatment of schizophrenia in China. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*. 2020;20(5):549-557. DOI: 10.1080/14737167.2020.1807331.
6. Golubev A. N., Nguyen T. S., Basevich A. V., Sorokin V. V., Kaukhova I. E., Marchenko A. L., Smirnova E. M. Approaches to the Development of Drugs with the Use of Modern Statistical Software Concepts and Quality-by-Design. *Drug development & registration*. 2019;8(3):45-48. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2019-8-3-45-48.
7. Kasymov I. D., Basevich A. V. Study of the technological properties of excipients in the development of the composition of orally dispersible tablets. *Drug development & registration*. 2021;10(4-1):46-53. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-46-53.
8. Smekhova I. E., Vainshtein V. A., Ladutko Y. M., Druzhininskaya O. V., Tureckova N. N. Disintegrants and their influence on the dissolution of substances of biopharmaceutical classification system classes. *Drug development & registration*. 2018;(4):62-72. (In Russ.)
9. Van der Merwe J., Steenekamp J., Steyn D., Hamman J. The Role of Functional Excipients in Solid Oral Dosage Forms to Overcome Poor Drug Dissolution and Bioavailability. *Pharmaceutics*. 2020;12(5):393. DOI: 10.3390/pharmaceutics12050393.
10. Mahrous G. M., Ibrahim M. A., Mostafa H. F., Elzayat E. M. Application of a quality-by-design approach for utilizing sodium stearyl fumarate as a taste-masking agent in dextromethorphan hydrobromide orally disintegrating tablets. *Pharmaceutical Development and Technology*. 2019;24(6):711-719. DOI: 10.1080/10837450.2019.1579228.
11. Bowles B. J., Dziemidowicz K., Lopez F. L., Orlu M., Tuleu C., Edwards A. J., Ernest T. B. Co-Processed Excipients for Dispersible Tablets-Part 1: Manufacturability. *AAPS PharmSciTech*. 2018;19(6):2598-2609. DOI: 10.1208/s12249-018-1090-4.

## REFERENCES

1. Arvapalli S., Swamy D., Oral disintegration tablets – an updated review. *Indo american journal of pharmaceutical sciences*. 2019;06(03):6929-6934. DOI: 10.5281/zenodo.2617331.
2. Şenel S., Comoglu T. Orally disintegrating tablets, fast-dissolving, buccal and sublingual formulations. *Pharmaceutical Development and Technology*. 2018;23(5):431. DOI: 10.1080/10837450.2018.1462471.
3. Comoglu T., Dilek Ozyilmaz E. Orally disintegrating tablets and orally disintegrating mini tablets – novel dosage forms for pediatric use. *Pharmaceutical Development and Technology*. 2019;24(7):902-914. DOI: 10.1080/10837450.2019.1615090.
10. Mahrous G. M., Ibrahim M. A., Mostafa H. F., Elzayat E. M. Application of a quality-by-design approach for utilizing sodium stearyl fumarate as a taste-masking agent in dextromethorphan hydrobromide orally disintegrating tablets. *Pharmaceutical Development and Technology*. 2019;24(6):711-719. DOI: 10.1080/10837450.2019.1579228.
11. Bowles B. J., Dziemidowicz K., Lopez F. L., Orlu M., Tuleu C., Edwards A. J., Ernest T. B. Co-Processed Excipients for Dispersible Tablets-Part 1: Manufacturability. *AAPS PharmSciTech*. 2018;19(6):2598-2609. DOI: 10.1208/s12249-018-1090-4.