



Биорелевантный тест для таблеток подъязычных с глицином в среде растворения «искусственная слюна»

С. Д. Куликова^{1, 2✉}, М. Б. Сокол³, Ж. М. Козлова², П. А. Лосенкова^{2, 4},
П. Я. Паршинова¹, А. М. Полуянов^{2, 4}

¹ Общество с ограниченной ответственностью «Центр фармацевтической аналитики» (ООО «ЦФА»). 117638, Россия, г. Москва, Симферопольский бульвар, д. 8

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биохимической физики им. Н. М. Эмануэля Российской академии наук (ИБХФ РАН). 119334, Россия, г. Москва, ул. Косыгина, д. 4

⁴ Общество с ограниченной ответственностью «Сайнтифик Комплайнс». 117638, Россия, г. Москва, Симферопольский бульвар, д. 8., помещ. 1/2

✉ Контактное лицо: Куликова Софья Дмитриевна. E-mail: s.kulikova@cpha.ru

ORCID: С. Д. Куликова – <https://orcid.org/0009-0001-7712-3418>;

М. Б. Сокол – <https://orcid.org/0000-0002-1976-1972>;

Ж. М. Козлова – <https://orcid.org/0000-0003-1525-732X>;

П. А. Лосенкова – <https://orcid.org/0009-0005-2391-5267>;

П. Я. Паршинова – <https://orcid.org/0009-0005-7643-4192>;

А. М. Полуянов – <https://orcid.org/0000-0002-9960-6699>.

Статья поступила: 30.04.2024

Статья принята в печать: 05.06.2024

Статья опубликована: 06.06.2024

Резюме

Введение. Биорелевантные среды растворения воссоздают состав содержимого желудочно-кишечного тракта. Они используются в качестве среды растворения при оценке профилей растворения различных лекарственных форм. Имитированные биологические жидкости позволяют прогнозировать результаты испытаний *in vivo*. Разработка состава имитированной слюнной жидкости позволяет оценить свойства лекарственного препарата в физиологически релевантных условиях.

Цель. Оценка высвобождения лекарственного препарата «глицин, таблетки подъязычные, 100 мг» отечественного производства в среду растворения Simulated Saliva 5, pH 6,8.

Материалы и методы. Для анализа использовались препараты: «Глицин, таблетки подъязычные, 100 мг» отечественного производства с действующим сроком годности. Тест сравнительной кинетики растворения проводили на приборе для теста «Растворение» DT 6 (ERWEKA GmbH, Германия). Хроматографическое разделение и детектирование проводили на высокоэффективном жидкостном хроматографе Waters W1525 Binary HPLC Pump (Waters Corporation, США), оснащенный термостатом колонок и образцов, дегазатором, автосамплером и ультрафиолетовым детектором Waters 2487 Dual Absorbance Detector (Waters Corporation, США). Детектирование проводилось при длине волны 254 ± 2 нм после дериватизации молекулы глицина 4-толуолсульфонилхлоридом. Использовали колонку Grace Platinum C18-EPS, $4,6 \times 250$ мм, 5 мкм (Grace, США) и предколонку Grace Platinum C18-EPS, $4,6 \times 250$ мм, 5 мкм (Grace, США). Для исследования использовалось следующее программное обеспечение: валидированная автоматическая таблица Microsoft Excel для расчета значений высвобождения глицина.

Результаты и обсуждение. Разработана и валидирована методика количественного определения глицина в рамках ТСРП в среде воды очищенной и среде, имитирующей слюну человека, Simulated Saliva 5, pH 6,8. Подтвержденный аналитический диапазон методики составил 10–110 % от номинальной концентрации лекарственной формы в объеме среды 300 мл. Разработанная аналитическая методика была апробирована в ходе проведения биопредиктивного *in vitro* теста препаратов глицина. При проведении исследования в среде Simulated Saliva для лекарственных препаратов были получены более дискриминативные данные по сравнению со средой растворения «вода очищенная», что выражалось в разной скорости растворения, кривизне наклона профиля растворения и времени выхода на плато.

Заключение. Разработана и валидирована методика количественного определения для проведения биопредиктивных тестов таблеток «Глицин, таблетки подъязычные, 100 мг». Аналитический диапазон методики составил 10–110 % от номинальной концентрации лекарственной формы в объеме среды 300 мл. Результаты проведения теста в среде искусственной слюны обладали большей дискриминативностью в сравнении с водой очищенной и позволили обнаружить различия в полноте высвобождения лекарственных препаратов, времени достижения плато и угла наклона кривой профиля растворения.

Ключевые слова: тест сравнительной кинетики растворения, глицин, Simulated Saliva

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

Вклад авторов. С. Д. Куликова, Ж. М. Козлова, А. М. Полуянов придумали и разработали эксперимент. С. Д. Куликова, П. А. Лосенкова и М. Б. Сокол провели исследование методом ВЭЖХ-УФ и тест сравнительной кинетики растворения. С. Д. Куликова, и П. Я. Паршинова участвовали в обработке данных. С. Д. Куликова, Ж. М. Козлова, А. М. Полуянов участвовали в написании текста статьи. А. М. Полуянов был руководителем данного исследования. В обсуждении результатов участвовали все авторы.

Для цитирования: Куликова С. Д., Сокол М. Б., Козлова Ж. М., Лосенкова П. А., Паршинова П. Я., Полуянов А. М. Биорелевантный тест для таблеток подъязычных с глицином в среде растворения «искусственная слюна». *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2024;13(3):146–155. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2024-13-3-1823>

A biorelevant test for tablets glycine sublingual in the "simulated saliva" dissolution medium

Sofya D. Kulikova^{1,2✉}, Maria B. Sokol³, Zhanna M. Kozlova², Polina A. Losenkova^{2,4},
Polina Ya. Parshinova¹, Andrey M. Poluyanov^{2,4}

¹ Limited Liability Company "Center of Pharmaceutical Analytics" (LLC "CPHA"). 8, Simferopolsky bulvar, Moscow, 117246, Russia

² I. M. Sechenov First MSMU of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

³ N. M. Emanuel Institute of Biochemical Physics RAS (IBCP RAS). 4, Kosygina str., Moscow, 119334, Russia

⁴ Limited Liability Company "Scientific Compliance". 1/2, 8, Simferopolsky bulvar, Moscow, 117246, Russia

✉ **Corresponding author:** Sofya D. Kulikova. **E-mail:** s.kulikova@cpha.ru

ORCID: Sofya D. Kulikova – <https://orcid.org/0009-0001-7712-3418>;

Maria B. Sokol – <https://orcid.org/0000-0002-1976-1972>;

Zhanna M. Kozlova – <https://orcid.org/0000-0003-1525-732X>;

Polina A. Losenkova – <https://orcid.org/0009-0005-2391-5267>;

Polina Ya. Parshinova – <https://orcid.org/0009-0005-7643-4192>;

Andrey M. Poluyanov – <https://orcid.org/0000-0002-9960-6699>.

Received: 30.04.2024

Accepted: 05.06.2024

Published: 06.06.2024

Abstract

Introduction. Biorelevant dissolution media reconstitute the composition of the contents of the gastrointestinal tract. They are used as dissolution media in the evaluation of dissolution profiles of different dosage forms. Simulated biological fluids allow prediction of *in vivo* test results. The development of the composition of simulated salivary fluid allows the evaluation of drug properties under physiologically relevant conditions.

Aim. Evaluation of the release of the drug product "glycine, sublingual tablets, 100 mg", domestically produced in Simulated Saliva 5 pH 6.8.

Materials and methods. The preparations used for analysis were: «Glycine, sublingual tablets, 100 mg», domestically produced with valid expiration date. Comparative dissolution kinetics test was carried out on the dissolution test apparatus DT 6 (ERWEKA GmbH, Germany). Chromatographic separation and detection were performed on a Waters W1525 Binary HPLC Pump high-performance liquid chromatograph (Waters Corporation, USA) equipped with column and sample thermostat, degasser, autosampler and Waters 2487 Dual Absorbance Detector (Waters Corporation, USA). Detection was performed at a wavelength of 254 ± 2 nm after derivatization of the glycine molecule with 4-toluenesulfonyl chloride. A Grace Platinum C18-EPS 5 μ m 4.6 $\times$ 250 mm Grace Platinum C18-EPS 5 μ m 4.6 $\times$ 250 mm column (Grace, USA) and a Grace Platinum C18-EPS 5 μ m 4.6 $\times$ 250 mm pre-column (Grace, USA) were used. The following software was used for the study: validated Microsoft Excel spreadsheet for calculating glycine release values.

Results and discussion. The technique for quantitative determination of glycine was developed and validated under CDKT in purified water medium and Simulated Saliva 5 pH 6.8. The validated analytical range of the methodology was 10–110 % of the nominal concentration of the dosage form in 300 mL volume of medium. The developed analytical technique was validated in the biopredictive *in vitro* test of glycine preparations. During the study in Simulated Saliva medium for drug formulations, more discriminative data were obtained, which were expressed as: different dissolution rate, curvature of the slope of the dissolution profile and time to reach the plateau in contrast to the dissolution medium purified water.

Conclusion. The quantification technique was developed and validated for biopredictive tests of tablets "Glycine, sublingual tablets, 100 mg". The analytical range of the technique was 10–110 % of the nominal concentration of the dosage form in 300 mL volume of medium. The results of the test in artificial saliva medium were more discriminatory.

Keywords: test comparative dissolution kinetics, glycine, Simulated Saliva

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. Sofya D. Kulikova, Zhanna M. Kozlova, Andrey M. Poluyanov invented and designed the experiment. Sofya D. Kulikova, Polina A. Losenkova and Maria B. Sokol analyze on HPLC-UV. Sofya D. Kulikova and Polina A. Losenkova and Maria B. Sokol performed a comparative dissolution kinetics test. Sofya D. Kulikova and Polina Ya. Parshinova participated in data processing. Sofya D. Kulikova, Zhanna M. Kozlova, Andrey M. Poluyanov participated in writing the text of the article. Andrey M. Poluyanov was the leader of this study. All authors participated in discussion of the results.

For citation: Kulikova S. D., Sokol M. B., Kozlova Z. M., Losenkova P. A., Parshinova P. Ya., Poluyanov A. M. A biorelevant test for tablets glycine sublingual in the «simulated saliva» dissolution medium. *Drug development & registration*. 2024;13(3):146–155. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2024-13-3-1823>

ВВЕДЕНИЕ

Биорелевантные среды растворения (БРС) – это искусственно созданные среды, воспроизводящие состав содержимого желудочно-кишечного тракта человека, релевантные по таким свойствам, как pH, осмолярность, вязкость, буферная емкость и поверхностное натяжение [1–3]. БРС позволяют в условиях *in vitro* прогнозировать результаты испытаний *in vivo* [4].

В рамках фармацевтической разработки существует отдельная методология, посвященная средам растворения, имитирующим ротовую полость [5]. Для лучшей имитации слюны человека среды должны иметь значение pH, приближенное к физиологическому [6]. Диапазон pH человеческой слюны варьируется в интервале 6,4–7,4, поскольку зависит от таких факторов, как особенности питания, скорость секреции и гигиенического состояния полости рта [7, 8]. При этом отдельно стоит отметить, что на величину pH может также оказывать влияние употребление напитков с pH, отличным от нейтрального, например кофе, который снижает значение pH [9].

Данные среды отличаются между собой буферной емкостью, а также кислотностью и используются для различных целей [10, 11]. Виды и особенности оральных биорелевантных сред указаны в таблице 1. Для изучения твердых лекарственных форм подходит состав 5, поскольку он разрабатывался для прогнозирования высвобождения пероральных лекарственных препаратов.

Наиболее распространенными компонентами при создании среды, имитирующей слюну человека, являются: соли, например хлориды, карбонаты и фосфаты, которые нужны для поддержания оптимального уровня pH, осмотической активности и ионной силы; белки, такие как амилаза и муцин, необходимые для воссоздания условий ротовой полости человека [10]. Физиологичный объем выделяемой слюны у человека находится в диапазоне 1–2 литра в сутки [12]. В рамках теста объем был уменьшен до физиологи-

чески релевантного – 300 мл, который, кроме того, является минимально возможным объемом для тестера «Растворение» DT 6 (ERWEKA GmbH, Германия).

Особое значение данные среды играют в рамках испытаний для сублингвальных и трансбукальных лекарственных препаратов [13, 14]. Подъязычное или защечное применение препарата используется с целью получения систематического эффекта и является альтернативой системной доставке лекарственных средств [15]. Среди преимуществ этих лекарственных форм можно выделить быстроту действия и отсутствие эффекта первого прохождения через печень [16].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Реактивы и растворы

В процессе исследования были использованы следующие реактивы: вода очищенная, тип 1; хлористоводородная кислота (HCl) концентрированная, класс «х.ч.» (ООО «Сигма Тек», Россия); уксусная кислота (CH₃COOH) ледяная, класс «RFE, USP, BP, Ph. Eur.» (PanReas AppliChem, США); ортофосфорная кислота (H₃PO₄) концентрированная, класс «for HPLC» (Scharlau, Испания); натрия гидроксид (NaOH), класс «ч.д.а.» (ООО «Компонент-Реактив», Россия); калий фосфорнокислый 2-зам. (K₂HPO₄), б/в, класс «ч.д.а.» (АО «ЛенРеактив», Россия); динатрий фосфорнокислый 2-зам (NaH₂PO₄), 2-вод., класс «ч.д.а.» (АО «ЛенРеактив», Россия); натрий фосфорнокислый 2-зам. (Na₂HPO₄), 12-вод., класс «pure EP» (NeoFroxx GmbH, Германия); ацетонитрил (ACN), класс «for UHPLC» (PanReas AppliChem, США); тозилхлорид (TsCl) (Merck KGaA, Германия); борная кислота, класс «х.ч.» (АО «ЛенРеактив», Россия).

Объектами анализа выступали три серии препарата «Глицин, таблетки подъязычные, 100 мг» отечественного производства, производитель с действующим сроком годности. Вспомогательные вещества для приготовления раствора были предоставлены производителем таблеток.

Таблица 1. Виды и характеристики биорелевантных сред растворения ротовой полости

Table 1. Types and characteristics of biorelevant oral dissolution media

Биорелевантная среда растворения, имитирующая слюнную жидкость Simulated Saliva (SS) Biorelevant dissolution medium Simulated Saliva (SS)	Характеристика Characteristics	Состав, г Composition, g
SS 1	Был разработан для изучения коррозионного поведения всех металлических материалов в стоматологии Was developed to study the corrosion behavior of all metallic materials in dentistry	хлорид калия – 0,720 дигидрат хлорида кальция – 0,220 хлорид натрия – 0,600 фосфат калия – 0,680 фосфат натрия – 0,866 гидрокарбонат калия – 1,500 тиоцианат калия – 0,060 лимонная кислота – 0,030 pH 6,5 potassium chloride – 0.720 calcium chloride dihydrate – 0.220 sodium chloride – 0.600 potassium phosphate – 0.680 sodium phosphate – 0.866 potassium bicarbonate – 1.500 potassium thiocyanate – 0.060 citric acid – 0.030 pH 6.5
SS 2	Был разработан для прогнозирования локального воздействия канцерогенных соединений, содержащихся в табачном дыме, на полость рта Was developed to predict localized oral exposure to carcinogenic compounds in tobacco smoke	хлорид калия – 0,720 дигидрат хлорида кальция – 0,220 хлорид натрия – 0,600 фосфат калия – 0,680 фосфат натрия – 0,866 гидрокарбонат калия – 1,500 тиоцианат калия – 0,060 лимонная кислота – 0,030 pH 7,4 potassium chloride – 0.720 calcium chloride dihydrate – 0.220 sodium chloride – 0.600 potassium phosphate – 0.680 sodium phosphate – 0.866 potassium bicarbonate – 1.500 potassium thiocyanate – 0.060 citric acid – 0.030 pH 7.4
SS 3	Был использован для прогнозирования результатов при изучении ополаскивателей для полости рта Was used to predict outcomes in a study of mouthwashes	дигидрат хлорида кальция – 0,228 хлорид натрия – 1,017 фосфат натрия – 0,204 магния хлорида гексагидрат – 0,061 карбоната калия гемигидрат – 0,603 моногидрат – 0,273 подчелюстной муцин – 1,000 альфа-амилаза – 2,000 calcium chloride dihydrate – 0.228 sodium chloride – 1.017 sodium phosphate – 0.204 magnesium chloride hexahydrate – 0.061 potassium carbonate hemihydrate – 0.603 sodium phosphate monohydrate – 0.273 submandibular mucin – 1.000 alpha-amylase – 2.000

Окончание таблицы 1

Биорелевантная среда растворения, имитирующая слюнную жидкость Simulated Saliva (SS) Biorelevant dissolution medium Simulated Saliva (SS)	Характеристика Characteristics	Состав, г Composition, g
SS 4	Был разработан для изучения взаимодействий между молекулами лекарств и слизистой оболочки полости рта Was developed to study interactions between drug molecules and the oral mucosa	хлорид калия – 0,149 хлорид натрия – 0,117 гидрокарбонат натрия – 2,100 альфа-амилаза – 2,000 желудочный муцин – 1,000 potassium chloride – 0.149 sodium chloride – 0.117 sodium bicarbonate – 2.100 alpha-amylase – 2.000 gastric mucin – 1.000
SS 5	Был разработан для мониторинга высвобождения пероральных быстрорастворимых лекарственных препаратов Was developed to monitor the release of oral fast-dissolving drugs	хлорид натрия – 8,00 фосфат калия – 0,19 фосфат натрия – 2,38 pH 6,8 sodium chloride – 8.00 potassium phosphate – 0.19 sodium phosphate – 2.38 pH 6.8

В качестве стандартного образца использовалась субстанция-порошок с чистотой 98,5 % (Россия), серия 016022023, с действующим сроком годности.

В качестве среды контроля качества использовалась вода очищенная.

Методика приготовления среды, имитирующей слюну человека, Simulated Saliva 5, pH 6,8

В мерную колбу вместимостью 1000 мл вносили 8,0 г натрия хлорида и растворяли в 200 мл воды очищенной. К полученному раствору прибавляли 0,19 г гидроортофосфата калия и 2,38 г дигидрофосфата натрия, доводили объем раствора до метки водой очищенной и тщательно перемешивали. Измеряли pH раствора на pH-метре, при необходимости доводили pH до значения 6,8 1 М раствором натрия гидроксида или 42,5%-й ортофосфорной кислотой [10].

Все полученные среды растворения фильтровали с помощью системы вакуумной фильтрации жидкостей и дегазировали с помощью вакуумного насоса.

Оборудование

Тест сравнительной кинетики растворения проводили на аппарате «лопастная мешалка» для теста «Растворение» DT 6 (ERWEKA GmbH, Германия) при скорости вращения 50 об/мин при температуре $37 \pm 0,5$ °C. Объем среды растворения воды очищенной составил 1000 мл. Объем среды растворения

Simulated Saliva 5, pH 6,8, составил 300 мл. Временные точки отбора проб: 5, 10, 15, 20, 30 мин. Количественное определение высвободившегося глицина проводили методом ВЭЖХ-УФ.

Хроматографическое разделение и детектирование проводили на высокоэффективном жидкостном хроматографе Waters W1525 Binary HPLC pump (Waters Corporation, США), оснащенном ультрафиолетовым детектором Waters 2487 Dual Absorbance Detector (Waters Corporation, США). Использовали хроматографическую колонку Grace Platinum C18-EPS, 4,6 × 250 мм, 5 мкм (Grace, США).

Расчет полученных данных проводили при помощи валидированного программного обеспечения для работы на высокоэффективном жидкостном хроматографе Waters W1525 Binary HPLC pump с УФ-детектором (Waters Corporation, США).

Методики хроматографического разделения и детектирования были взяты из научных источников и доработаны под требования эксперимента [17].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Валидация методики количественного определения

Для целей исследования была разработана и валидирована методика количественного определения глицина, позволяющая оценить процент высвобождения из твердой лекарственной формы в среду, имитирующую слюну человека; полученные результаты валидационных испытаний содержатся в таблице 2 [17–19].

Таблица 2. Основные валидационные характеристики
Table 2. Major validation characteristics

Валидационная характеристика Validation characteristics	Описание Description	Критерий приемлемости Acceptability criterion	Полученные результаты The results
Селективность Selectivity	Готовили 5 калибровочных растворов СО с известной концентрацией; растворы плацебо в среде растворения, растворы среды растворения с добавлением дериватизатора 5 calibration solutions were prepared of standard sample with known concentration; placebo solutions in dissolution medium, dissolution medium solutions with derivatizing agent added	На хроматограммах раствора для проверки специфичности должны отсутствовать пики с временами удерживания пика вещества глицина The chromatograms of the solution for the specificity test should show no peaks with retention times of the substance glycine peak	Соответствует Relevant
Градуировочная кривая (линейность) Graduation curve (linearity)	Калибровочные растворы готовили в диапазоне концентраций 10–110 % от номинальной для дозирования 100 мг Calibration solutions were prepared in the concentration range of 10–110 % of the nominal concentration for the dosage 100 mg	Коэффициент корреляции $r \geq 0,98$; –15 % $\leq E$, % ≤ 15 % – для концентрации на уровне НПКО, –10 % $\leq E$, % ≤ 10 % – для концентраций остальных точек Correlation coefficient $r \geq 0,98$; –15 % $\leq E$, % ≤ 15 % – for concentrations at the lower limit of quantification, –10 % $\leq E$, % ≤ 10 % – for concentrations of other points	Соответствует, аналитический диапазон составил от 10 до 110 % от номинальной концентрации глицина в таблетках 100 мг Relevant, the analytical range was 10 to 110 % of the nominal concentration of tablets glycine in 100 mg
Правильность Rightness	Готовили пять серий тест-растворов, последовательно используя в качестве растворителя среду растворения. Полученные растворы анализировали согласно условиям анализа Five series of test solutions were prepared, successively using the dissolution medium as a solvent. The obtained solutions were analyzed according to the conditions of analysis	–15 % $\leq E$, % ≤ 15 % – для концентрации на уровне НПКО, –10 % $\leq E$, % ≤ 10 % – для концентраций остальных точек –15 % $\leq E$, % ≤ 15 % – for concentrations at the lower limit of quantification, –10 % $\leq E$, % ≤ 10 % – for concentrations of other points	Соответствует, средний % открываемости лежит в границах доверительного интервала от 95,26 до 104,84 % Relevant, average % openability lies within the confidence interval from 95.26 to 104.84 %

Окончание таблицы 2

Валидационная характеристика Validation characteristics	Описание Description	Критерий приемлемости Acceptability criterion	Полученные результаты The results
Прецизионность Precision	Готовили пять серий тест-растворов, последовательно используя в качестве растворителя среду растворения. Полученные растворы анализировали согласно условиям анализа Five series of test solutions were prepared, successively using the dissolution medium as a solvent. The obtained solutions were analyzed according to the conditions of analysis	RSD ≤ 10 % – для концентрации на уровне НПКО, RSD ≤ 15 % – для концентраций остальных точек RSD ≤ 10 % – for concentrations at the lower limit of quantification, RSD ≤ 15 % – for concentrations of other points	Соответствует, относительное стандартное отклонение глицина не превышает установленного значения 4 % Relevant, the relative standard deviation of glycine does not exceed the set value of 4 %
Стабильность образцов при температуре 37 °C в течение 24 часов Stability of samples at 37 °C for 24 hours	Оценивали по изменению концентраций анализируемых растворов, используя для сравнения образцы 100 % уровня концентрации от номинала для дозировки 100 мг через 24 часа после их приготовления при комнатной температуре и при нагревании при 37 °C в сушильном шкафу (моделирование условий проведения ТСРР) It was evaluated by the change in concentrations of the analyzed solutions, using for comparison samples of 100 % concentration level from the nominal for 100 mg dosage 24 hours after their preparation at room temperature and when heated at 37 °C in a desiccator (simulation of CDKT conditions)	–10 % ≤ E, % ≤ 10 % – для концентраций анализируемого вещества –10 % ≤ E, % ≤ 10 % – for analyte concentrations	Соответствует, тест-растворы стабильны в течение 24 часов после их приготовления в условиях комнатной температуры и при температуре 37 °C в сушильном шкафу Relevant, test solutions are stable for 24 hours after preparation at room temperature and at 37 °C in a desiccator

Аналитический этап исследования

В рамках научной работы для одного из составов лекарственного препарата «Глицин, таблетки подъязычные, 100 мг» отечественного производства была проведена оценка высвобождения в среде, имитирующей слюну человека, в сравнении с аналогами, представленными на рынке. Полученные профили представлены в таблице 3.

При проведении исследования лекарственные препараты показали разную скорость растворения, угол наклона и время выхода на плато. Для препарата X и Y наблюдается достижение высвобождения к 30-й минуте проведения испытания. Скорость высвобождения препарата Y выше по сравнению с другими препаратами. Подъем профилей кривой X и Z происходит значительно медленнее, чем Y. Для всех лекарственных препаратов отмечено схожее относительное стандартное отклонение в конечной временной точке.

Отдельно стоит отметить результаты, полученные в среде искусственной слюны, которые представлены в таблице 4.

Данная среда растворения является дискриминативной и позволяет оценить различия в технологии получения готовой лекарственной формы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработана и валидирована методика количественного определения для проведения биопредиктивных тестов таблеток «Глицин, таблетки подъязычные, 100 мг». Аналитический диапазон методики составил 10–110 % от номинальной концентрации лекарственной формы в объеме среды 300 мл. Результаты проведения теста в среде искусственной слюны обладали большей дискриминативностью в сравнении с водой очищенной и позволили обнаружить различия в полноте высвобождения лекарственных препаратов, времени достижения плато и угла наклона кривой профиля растворения.

Изучение сред растворения, которые имитируют ротовую полость, является важным аспектом в рамках проведения биорелевантных тестов для сублингвальных и трансбуккальных лекарственных форм.

Таблица 3. Результаты проведенных испытаний ТСКР

Table 3. Results of the CDKT

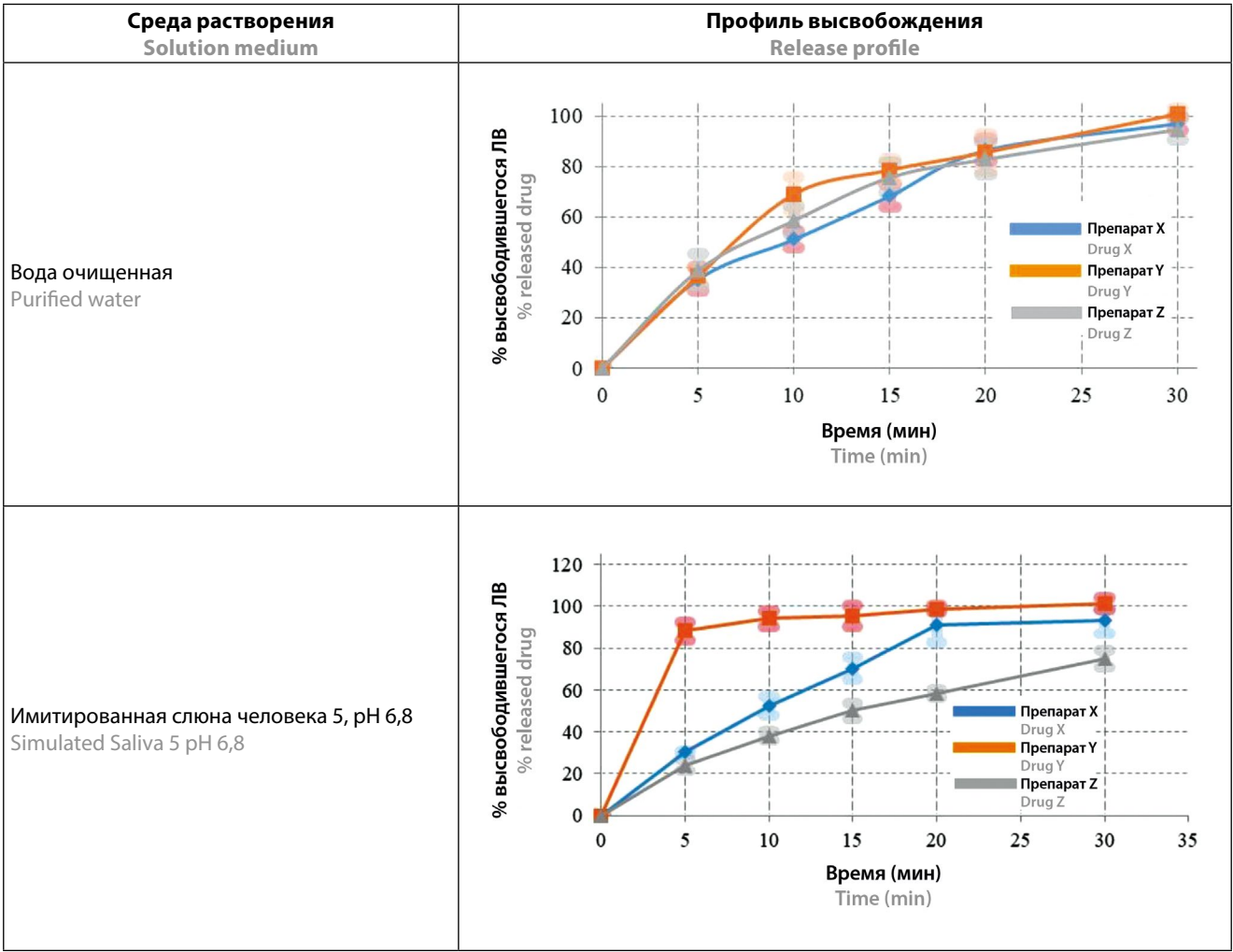


Таблица 4. Среднее значение количества глицина, высвободившегося в среду растворения Simulated Saliva 5, pH 6,8

Table 4. Average amount of glycine released into Simulated Saliva 5 pH 6.8

Препарат Drug	Полнота высвобождения, % Complete release, in %	Время выхода на плато, мин Time to reach the plateau, min	Значение RSD к 30-й минуте, % RSD value by 30 min, in %
X	к 15-й минуте – 71,55 к 30-й минуте – 97,80 by 15 minutes – 71.55 by 30 minutes – 97.80	20	4,32
Y	к 15-й минуте – 95,43 к 30-й минуте – 101,33 by 15 minutes – 95.43 by 30 minutes – 101.33	5	2,84
Z	к 15-й минуте – 50,01 к 30-й минуте – 75,04 by 15 minutes – 50.01 by 30 minutes – 75.04	Не наблюдается выход на плато Doesn't reach the plateau	5,31

ЛИТЕРАТУРА

1. Раменская Г. В., Шохин И. Е., Савченко А. Ю., Кулинич Ю. И., Давыдова К. Ц. Биофармацевтическая модель оценки взаимозаменяемости воспроизведенных ЛС по их растворимости, метаболизму и элиминации (BDDCS). *Биомедицина*. 2011;1(2):50–57.
2. Дружининская О. В., Смехова И. Е. Среды растворения, применяемые в разработке и контроле качества лекарственных средств. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2017;(3):144–150.
3. Slipchenko G. D., Hrudko V. O., Ruban O. A. Development of the methods for spectrophotometric determination of the flavonoid concentration in solution to study bioavailability of the amount of bioactive substances in capsules containing the powder of *Scutellaria baicalensis* roots and rhizomes. *News of Pharmacy*. 2017;2(30):31–36.
4. Раменская Г. В., Шохин И. Е., Савченко А. Ю., Волкова Е. А. Испытание «Растворение» в средах, моделирующих физиологические условия, как способ оценки поведения лекарственных средств *in vivo*. *Биомедицина*. 2011;57(5):482–489. DOI: 10.18097/PBMC20115705482.
5. Ali J., Lee J. B., Gittings S., Iachellini A., Bennett J., Cram A., Garnett M., Roberts C. J., Gershkovich P. Development and optimisation of simulated salivary fluid for biorelevant oral cavity dissolution. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2021;160:125–133. DOI: 10.1016/j.ejpb.2021.01.017.
6. Викторова А. С., Елизарова Е. С., Романова Р. С., Тимергалиева В. Р., Хуторянский В. В., Мустафин Р. И. Интерполимерные комплексы на основе Carbopol® и поли(2-этил-2-оксазолина) как носители для трансбуккальной доставки метформина. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021;10(1):48–55. DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-1-48-55.
7. Лихорад Е. В., Шаковец Н. В. Слюна: значение для органов и тканей в полости рта в норме и при патологии. *Медицинский журнал*. 2013;3:7–11.
8. Nadia F. H., Ismail A. Effect of 10 Gram Cheddar Cheese Consumption on Salivary pH – A Study of Dentistry Students of Sultan Agung Islamic University Semarang. *Odonto: Dental Jurnal*. 2014;1(1):34–38.
9. Oktanuli P., Zikir A. P., Taher P., Herawati M., Sean M. Effect of Robusta Coffee (*Coffea Canephora*) on the Degree of Acidity (pH) of Saliva. *International Journal of Clinical Science and Medical Research*. 2023;3(5):97–101. DOI: 10.55677/IJCSMR/V3I5-02/2023.
10. Marques M. R. C., Loebenberg R., Almukainzi M. Simulated Biological Fluids with Possible Application in Dissolution Testing. *Dissolution Technologies*. 2011;18(3):15–28. DOI: 10.14227/DT180311P15.
11. Wang Q., Gao C., Yang N., Nishinari K. Effect of simulated saliva components on the *in vitro* digestion of peanut oil body emulsion. *RSC Advances*. 2021;11(49):30520–30531. DOI: 10.1039/d1ra03274g.
12. Саркисян Н. Г., Катаева Н. Н., Хохрякова Д. А., Меликян С. Г. Оценка взаимосвязи физико-химических показателей слюны, типа питания и качества питьевой воды. *Врач*. 2022;33(7):68–71. DOI: 10.29296/25877305-2022-07-14.
13. Garipova V. R., Gennari C. G. M., Selmin F., Cilurzo F., Moustafine R. I. Mucoadhesive Interpolyelectrolyte Complexes for the Buccal Delivery of Clobetasol. *Polymers*. 2018;10(1):85. DOI: 10.3390/polym10010085.
14. Харенко Е. А., Ларионова Н. И., Демина Н. Б. Мукоадгезивные лекарственные формы. *Химико-фармацевтический журнал*. 2009;43(4):21–29. DOI: 10.30906/0023-1134-2009-43-4-21-29.
15. Исаева Н. В., Тулайкин А. И., Шешегова Е. В. Таблетки. Нормативные требования государственной фармакопеи XIII издания. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2017;(3):178–183.
16. Опрышко В. И., Носивец Д. С. Инновации, меняющие стереотипы фармакологии будущего. *Медицинские аспекты здоровья женщины*. 2016;2(98):43–47.
17. Полуянов А. М., Кочуг А., Митрофанова Л. С., Никитин И. Д., Вергасов О. Ю., Шохин И. Е., Фишер Е. Н. Разработка, валидация и апробация аналитической методики количественного определения таурина методом ВЭЖХ-УФ в рамках проведения теста сравнительной кинетики растворения. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2023;12(2):62–72. DOI: 10.33380/2305-2066-2023-12-2-62-72.
18. Калмыков П. А., Кустова Т. П., Кустов С. О., Шестаковская П. С., Азметов Т. Р., Калмыкова А. А. *One-pot* определение аминокислот в лекарственных препаратах мето-

дом предколоночной дериватизации с фенилизотиоцианатом. *Тонкие химические технологии*. 2024;19(2):127–138. DOI: 10.32362/2410-6593-2024-19-2-127-138.

19. Аскретков А. Д., Клишин А. А., Зыбин Д. И., Орлова Н. В., Холодова А. В., Лобанова Н. В., Серегин Ю. А. Определение двадцати протеиногенных аминокислот и добавок в культуральной жидкости методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. *Журнал аналитической химии*. 2020;75(8):721–729. DOI: 10.31857/S0044450220080034.

REFERENCES

1. Ramenskaya G. V., Shohin I. E., Savchenko A. U., Kulnich U. I., Davidova K. C. Biopharmaceutical model for the assessment of generic interchangeability (their solubility, metabolism and elimination) (BDDCS). *Biomedicine*. 2011;1(2):50–57. (In Russ.)
2. Druzhininskaya O. V., Smekhova I. E. Dissolution media used in development and quality control of drugs. *Drug development & registration*. 2017;3(3):144–150. (In Russ.)
3. Slipchenko G. D., Hrudko V. O., Ruban O. A. Development of the methods for spectrophotometric determination of the flavonoid concentration in solution to study bioavailability of the amount of bioactive substances in capsules containing the powder of *Scutellaria baicalensis* roots and rhizomes. *News of Pharmacy*. 2017;2(30):31–36.
4. Ramenskaya G. V., Shohin I. E., Savchenko A. Y., Volkova E. A. The dissolution test in biorelevant media as a prognostic tool for modeling of drug behavior *in vivo*. *Biomedicine*. 2011;57(5):482–489. (In Russ.) DOI: 10.18097/PBMC20115705482.
5. Ali J., Lee J. B., Gittings S., Iachelini A., Bennett J., Cram A., Garnett M., Roberts C. J., Gershtovich P. Development and optimisation of simulated salivary fluid for biorelevant oral cavity dissolution. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2021;160:125–133. DOI: 10.1016/j.ejpb.2021.01.017.
6. Viktorova A. S., Elizandrova E. S., Romanova R. S., Timergaliev V. R., Khutoryanskiy V. V., Moustafine R. I. Interpolymer Complexes Based on Carbopol® and Poly(2-ethyl-2-oxazoline) as Carriers for Buccal Delivery of Metformin. *Drug development & registration*. 2021;10(1):48–55. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-1-48-55
7. Likhovod E. V., Shakovets N. V. Saliva: the significance for the organs and tissues in the oral cavity in health and disease. *Meditsinskiy zhurnal*. 2013;3:7–11. (In Russ.)
8. Nadia F. H., Ismail A. Effect of 10 Gram Cheddar Cheese Consumption on Salivary pH – A Study of Dentistry Students of Sultan Agung Islamic University Semarang. *Odonto: Dental Jurnal*. 2014;1(1):34–38.
9. Oktanali P., Zikir A. P., Taher P., Herawati M., Sean M. Effect of Robusta Coffee (*Coffea Canephora*) on the Degree of Acidity (pH) of Saliva. *International Journal of Clinical Science and Medical Research*. 2023;3(5):97–101. DOI: 10.55677/IJCSMR/V3I5-02/2023.
10. Marques M. R. C., Loebeberg R., Almukainzi M. Simulated Biological Fluids with Possible Application in Dissolution Testing. *Dissolution Technologies*. 2011;18(3):15–28. DOI: 10.14227/DT180311P15.
11. Wang Q., Gao C., Yang N., Nishinari K. Effect of simulated saliva components on the *in vitro* digestion of peanut oil body emulsion. *RSC Advances*. 2021;11(49):30520–30531. DOI: 10.1039/d1ra03274g.
12. Sarkisyan N. G., Kataeva N. N., Khokhryakova D. A., Melikyan S. G. Assessment of the relationship between the physicochemical parameters of saliva, the type of nutrition, and the quality of drinking water. *Vrach*. 2022;33(7):68–71. (In Russ.) DOI: 10.29296/25877305-2022-07-14.
13. Garipova V. R., Gennari C. G. M., Selmin F., Cilurzo F., Moustafine R. I. Mucoadhesive Interpolyelectrolyte Complexes for the Buccal Delivery of Clobetasol. *Polymers*. 2018;10(1):85. DOI: 10.3390/polym10010085.
14. Kharenko E. A., Larionova N. I., Demina N. B. Mucoadhesive drug delivery systems (a review). *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal*. 2009;43(4):21–29. (In Russ.) DOI: 10.30906/0023-1134-2009-43-4-21-29.
15. Isaeva N. V., Tulaykin A. I., Sheshhegova E. V. Tablets. Regulatory requirements of the state pharmacopoeia XIII edition. *Drug development & registration*. 2017;3(3):178–183. (In Russ.)
16. Opryshko V. I. Nosivets D. S. Innovations that change stereotypes of future pharmacology. *Meditsinskie aspekty zdorovia zhenshchiny*. 2016;2(98):43–47. (In Russ.)
17. Poluyanov A. M., Kochug A., Mitrofanova L. S., Nikitin I. D., Vergasov O. Yu., Shohin I. E., Fisher E. N. Development, Validation and Approbation Analytical Method for the Quantitative Determination of Taurine by HPLC-UV Method in the Test of Comparative Dissolution Kinetics. *Drug development & registration*. 2023;12(2):62–72. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2023-12-2-62-72.
18. Kalmykov P. A., Kustova T. P., Kustov S. O., Shestakovskaya P. S., Azmetov T. R., Kalmykova A. A. One-pot determination of amino acids in drugs by pre-column derivatization with phenyl isothiocyanate. *Fine Chemical Technologies*. 2024;19(2):127–138. (In Russ.) DOI: 10.32362/2410-6593-2024-19-2-127-138.
19. Askretkov A. D., Klislin A. A., Zybin D. I., Orlova N. V., Kholodova A. V., Lobanova N. V., Seregin Yu. A. Determination of twenty proteinogenic amino acids and additives in cultural liquid by high-performance liquid chromatography. *Journal of Analytical Chemistry*. 2020;75(8):721–729. DOI: 10.31857/S0044450220080034.