



Проведение физиологически релевантного теста для таблеток кладрибина

П. А. Лосенкова^{1, 2✉}, Д. Д. Гвоздев^{1, 2}, А. В. Суворова², Ю. В. Медведев^{1, 2}, В. С. Щербакова⁴, Ю. Г. Казаишвили⁴, К. Я. Заславская⁵, А. М. Полуянов^{1, 2}, И. Е. Шохин³

¹ 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

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

³ Общество с ограниченной ответственностью «Центр фармацевтической аналитики» (ООО «ЦФА»). 117638, Россия, г. Москва, Симферопольский бульвар, д. 8

⁴ Общество с ограниченной ответственностью «ПРОМОМЕД РУС». 129090, Россия, г. Москва, проспект Мира, д. 13, стр. 1, офис 13

⁵ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарёва». 430005, Россия, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68

✉ Контактное лицо: Лосенкова Полина Антоновна. E-mail: info@scientific-compliance.ru

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

Д. Д. Гвоздев – <https://orcid.org/0009-0003-6024-6678>;

А. В. Суворова – <https://orcid.org/0000-0003-2611-501X>;

Ю. В. Медведев – <https://orcid.org/0000-0001-6720-4954>;

В. С. Щербакова – <https://orcid.org/0000-0002-7251-8744>;

Ю. Г. Казаишвили – <https://orcid.org/0000-0003-0826-4177>;

К. Я. Заславская – <https://orcid.org/0000-0002-7348-9412>;

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

И. Е. Шохин – <https://orcid.org/0000-0002-1185-8630>.

Статья поступила: 08.07.2024

Статья принята в печать: 14.08.2024

Статья опубликована: 14.08.2024

Резюме

Введение. Внедрение аппаратов – аналогов GIS (далее – Gastro-intestinal simulator) является одним из актуальных путей развития *in-vitro*-оценки качества твердых лекарственных форм. Испытания на приборе для физиологически релевантных тестов (далее – ФРТ) позволяют предсказать фармакокинетические профили за счет более релевантных условий, среди которых использование биорелевантных сред растворения, физиологичные объемы отделов ЖКТ, а также транзит между ними.

Цель. Провести исследование таблеток кладрибина на физиологически релевантном тестере с целью предсказания поведения препарата в ЖКТ человека.

Материалы и методы. Объектами исследования являются «Мавенклад[®], таблетки, 10 мг» (серия 2200754, срок годности до 04.2025, NERPHARMA, S.r.L., Италия) и «Кладрибин, таблетки, 10 мг» отечественного производства с действующим сроком годности. Во время исследования использовались реактивы, необходимые для приготовления биорелевантных сред растворения и проведения количественного определения методом ВЭЖХ. Физиологически релевантный тест проводили на аппарате собственного производства, состоящем из тестера растворения DT-6 (ERWEKA GmbH, Германия), водяной бани, оснащенной нагревательным элементом Thermomix WB-4 (B. Braun, Германия), насосов перистальтических (Катюг, Китай). Количественное содержание высвободившегося кладрибина оценивали на высокоэффективном жидкостном хроматографе «Хроматэк-Кристалл ВЭЖХ 2014» (ЗАО СКБ «Хроматэк», Россия) по валидированной методике при длине волны 252 нм, время анализа – 7 мин, колонка – Grace HPLC Column Platinum C18-EPS, 250 × 4.6 мм, 5 мкм (Grace, США), температура – 35 °C, режим элюирования – изократический (A:B 80:20), подвижная фаза А – 0,1%-й раствор H₃PO₄, фаза В – ацетонитрил.

Результаты и обсуждение. Были получены профили, позволяющие оценить динамику и степень высвобождения исследуемых ЛС в различных отделах ЖКТ человека. Несмотря на ожидаемую деградацию кладрибина в кислой среде (рН 1,2), в физиологически релевантных условиях препарат достиг третьего отдела (модель тонкого кишечника) без

© Лосенкова П. А., Гвоздев Д. Д., Суворова А. В., Медведев Ю. В., Щербакова В. С., Казаишвили Ю. Г., Заславская К. Я., Полуянов А. М., Шохин И. Е., 2024

© Losenkova P. A., Gvozdev D. D., Suvorova A. V., Medvedev Yu. V., Shcherbakova V. S., Kazaishvili Yu. G., Zaslavskaya K. Ya, Poluyanov A. M., Shohin I. E., 2024

деградации. Наблюдалось полное высвобождение кладрибина из лекарственной формы для тестового и референтного лекарственных препаратов. Также в дальнейшем, исходя из полученных данных, можно предсказать фармакокинетические профили при помощи подходов физиологически обоснованного фармакокинетического моделирования.

Заключение. Проведено исследование ФРТ для препаратов «Мавенклад[®], таблетки, 10 мг» и «Кладрибин, таблетки, 10 мг». Количественное определение проводилось методом ВЭЖХ-УФ. По результатам испытания было отмечено полное высвобождение обоих препаратов и достижение отдела, имитирующего кишечник, что указывает на отсутствие деградации кладрибина в отделе, имитирующем желудок.

Ключевые слова: кладрибин, физиологически релевантный тест, биорелевантные среды, ВЭЖХ-УФ, FaSSIF, FaSSGF

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

Вклад авторов. А. М. Полуянов и И. Е. Шохин придумали и разработали эксперимент. П. А. Лосенкова, Д. Д. Гвоздев, А. В. Суворова провели физиологически релевантный тест. П. А. Лосенкова проводила количественную оценку высвобождения методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. П. А. Лосенкова и Ю. В. Медведев участвовали в обработке данных. Ю. Г. Казаишвили, К. Я. Заславская, В. С. Щербакова, П. А. Лосенкова участвовали в написании текста статьи. Все авторы участвовали в обсуждении результатов.

Финансирование. Исследование проведено в рамках коммерческой работы ООО «ПРОМОМЕД РУС».

Для цитирования: Лосенкова П. А., Гвоздев Д. Д., Суворова А. В., Медведев Ю. В., Щербакова В. С., Казаишвили Ю. Г., Заславская К. Я., Полуянов А. М., Шохин И. Е. Проведение физиологически релевантного теста для таблеток кладрибина. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2024;13(3):156–164. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2024-13-3-1890>

Performing a physiologically relevant test for cladribine tablets

Polina A. Losenkova^{1,2}✉, Danila D. Gvozdev^{1,2}, Alexandra V. Suvorova²,
Yuri V. Medvedev^{1,2}, Victoria S. Shcherbakova⁴, Yuri G. Kazaishvili⁴,
Kira Ya. Zaslavskaya, Andrey M. Poluyanov^{1,2}, Igor E. Shohin³

¹ I. M. Sechenov First MSMU of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

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

³ Limited Liability Company "Center of Pharmaceutical Analytics" (LLC "CPHA"). 8, Simferopolsky bulvar, Moscow, 117246, Russia

⁴ Limited Liability Company "PROMOMED RUS". Office 13, 13/11, Prospekt Mira, Moscow, 129090, Russia

⁵ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "National Research Ogarev Mordovia State University". 68, Bolshevistskaya str., Saransk, Republic of Mordovia, 430005, Russia

✉ **Corresponding author:** Polina A. Losenkova. **E-mail:** info@scientific-compliance.ru

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

Danila D. Gvozdev – <https://orcid.org/0009-0003-6024-6678>;

Alexandra V. Suvorova – <https://orcid.org/0000-0003-2611-501X>;

Yuri V. Medvedev – <https://orcid.org/0000-0001-6720-4954>;

Victoria S. Shcherbakova – <https://orcid.org/0000-0002-7251-8744>;

Yuri G. Kazaishvili – <https://orcid.org/0000-0003-0826-4177>;

Kira Ya. Zaslavskaya – <https://orcid.org/0000-0002-7348-9412>;

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

Igor E. Shohin – <https://orcid.org/0000-0002-1185-8630>.

Received: 08.07.2024

Accepted: 14.08.2024

Published: 14.08.2024

Abstract

Introduction. The introduction of devices – analogues of GIS (hereinafter-- Gastro-intestinal simulator) is one of the current ways to develop in-vitro assessment of the quality of solid dosage forms. Testing on a physiologically relevant test device (hereinafter referred to as PRT) makes it possible to predict pharmacokinetic profiles due to more relevant conditions, including the use of biorelevant dissolution media, physiological volumes of the gastrointestinal tract, as well as transit between them.

Aim. Conduct a study of cladribine tablets on a physiologically relevant tester in order to predict the behavior of the drug in the human gastrointestinal tract.

Materials and methods. The objects of the study are "Mavenclad[®], tablets, 10 mg" (series 2200754, expiration date until 04.2025, NERPHARMA, S.r.L., Italy) and "Cladribine, tablets, 10 mg" of domestic production with valid expiration date. During the study, the reagents necessary for the preparation of biorelevant dissolution media and quantitative determination by HPLC. Physiologically relevant test were carried out using an apparatus of our own production, consisting of a DT-6 dissolution tester (ERWEKA GmbH, Germany), a water bath equipped with a Thermomix WB-4 heating element (B. Braun, Germany), and peristaltic pumps (Kamoer, China). The quantitative content of released cladribine was assessed using a highly efficient liquid chromatograph "Khromatek-Kristall HPLC 2014" (ZAO SKB "Khromatek", Russia) using a validated method at a wavelength

of 252 nm, analysis time – 7 min, column – Grace HPLC Column Platinum C18-EPS, 250 × 4.6 mm, 5 mm (Grace, USA), temperature – 35 °C, elution mode – isocratic (A : B 80 : 20), mobile phase A – 0.1 % H₃PO₄ solution, phase B – acetonitrile.

Results and discussion. Profiles were obtained to assess the dynamics and degree of release of the studied drugs in various parts of the human gastrointestinal tract. Despite the expected degradation of cladribine in an acidic environment (pH1.2), under physiologically relevant conditions, the drug reached the third section (small intestine model) without degradation. Complete release of cladribine from the test and reference dosage forms was observed. Also, in the future, based on the data obtained, it is possible to predict pharmacokinetic profiles using physiologically based pharmacokinetic modeling approaches.

Conclusion. A PSF study was conducted for the drugs "Mavenclad[®], tablets, 10 mg" and "Cladribine, tablets, 10 mg". Quantitative determination was carried out by HPLC-UV method. The test results showed complete release of both drugs and reaching the intestinal tract, indicating the absence of degradation of cladribine in the region simulating the stomach.

Keywords: cladribine, physiologically relevant test, biorelevant media, HPLC-UV, FaSSIF, FaSSGF

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. Andrey M. Poluyanov and Igor E. Shokhin invented and developed the experiment. Polina A. Losenkova, Danila D. Gvozdev, Alexandra V. Suvorova conducted a physiologically relevant test. Polina A. Losenkova quantitatively assessed the release using high-performance liquid chromatography. Polina A. Losenkova and Yuri V. Medvedev participated in data processing. Yuri G. Kazaishvili, Kira Ya. Zaslavskaya, Victoria S. Shcherbakova, Polina A. Losenkova. All authors participated in the discussion of the results.

Funding. The study was conducted as part of the commercial work of LLC "PROMOMED RUS".

For citation: Losenkova P. A., Gvozdev D. D., Suvorova A. V., Medvedev Yu. V., Shcherbakova V. S., Kazaishvili Yu. G., Zaslavskaya K. Ya, Poluyanov A. M., Shohin I. E. Performing a physiologically relevant test for cladribine tablets. *Drug development & registration*. 2024;13(3):156–164. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2024-13-3-1890>

ВВЕДЕНИЕ

Внедрение аппаратов – аналогов GIS является одним из актуальных путей развития современных *in-vitro*-исследований твердых лекарственных форм [1]. Проведение физиологически релевантного теста позволяет с высоким уровнем дискриминаторности проводить оценку степени высвобождения лекарственных препаратов. Преимуществом данного метода является использование биорелевантных сред растворения, имитирующих состав различных отделов желудочно-кишечного тракта. Такими средами являются Fasted State Simulated Intestinal Fluid (далее – FaSSIF) и Fasted State Simulated Gastric Fluid (далее – FaSSGF) [2, 3].

Данное испытание важно проводить при фармацевтической разработке новых лекарственных препаратов, особенно при последующем проведении биовейвера, который возможен для препаратов I и III классов БКС (биофармацевтическая классификационная система).

Одним из лекарственных препаратов, для которого возможно проведение процедуры, является кладрибин, относящийся к III классу БКС. Отдельно хочется отметить, что для данной молекулы оправданно проведение ФРТ из-за большого значения

pH отдела, имитирующего желудок (pH 2,84), так как, согласно литературным данным, в кислой среде кладрибин разрушается с образованием 2-хлоро-6-аминопурина (схема гидролиза приведена на рисунке 1).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объекты исследования

Объектами исследования являлись: «Мавенклад[®], таблетки, 10 мг» (серия 2200754, срок годности до 04.2025, NERPHARMA, S.r.L., Италия) и «Кладрибин, таблетки, 10 мг» отечественного производства с действующим сроком годности.

Реактивы и растворы

В процессе исследования были использованы следующие реактивы: вода очищенная, тип I; хлористоводородная кислота (HCl) концентрированная (класс «х.ч.», ООО «Сигма Тек», Россия); ортофосфорная кислота (H₃PO₄) концентрированная (класс «for HPLC», Scharlau, Испания); натрия гидроксид (NaOH) (класс «ч.д.а.», ООО «Компонент-Реактив», Россия); натрий фосфорнокислый 2-зам. (Na₂HPO₄), безводный (класс «х.ч.», ООО «Компонент-Реактив»,

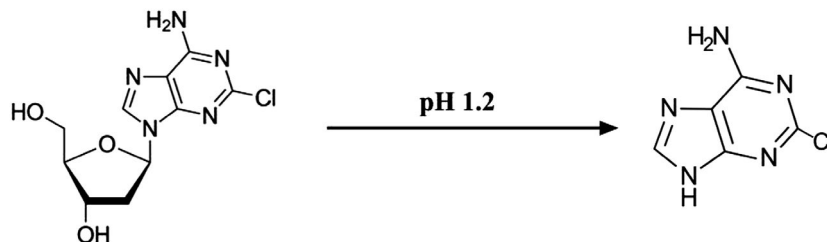


Рисунок 1. Схема гидролиза вещества кладрибин

Figure 1. Scheme of hydrolysis of the substance cladribine

Россия); натрия хлорид (NaCl) (класс «х.ч.», ООО «Компонент-Реактив», Россия); 3F Powder (Biorelevant, Великобритания); ацетонитрил (ACN) (класс «HPLC gradient grade», Biosolve, Франция).

Физиологически релевантный тест проводили на аппарате собственного производства, состоящем из тестера растворения DT-6 (ERWEKA GmbH, Германия), водяной бани, оснащенной нагревательным элементом Thermomix WB-4 (B. Braun, Германия), насосов перистальтических (Катюер, Китай). Хроматографическое разделение и оценку количественного содержания кладрибина проводили на высокоэффективном жидкостном хроматографе «Хроматэк-Кристалл ВЭЖХ 2014» (ЗАО СКБ «Хроматэк», Россия) при длине волны 252 нм. Время хроматографирования составило 7 мин. Использовали колонку Grace HPLC Column Platinum C18-EPS, 250 × 4,6 мм, 5 мм (Grace, США), помещенную в колоночный термостат, поддерживающий температуру 35 °C на протяжении всего аналитического цикла. Режим элюирования – изократический (А:В 80:20), в качестве подвижной фазы А выступал 0,1%-й раствор H_3PO_4 , фазы В – ацетонитрил. Перед анализом методика была валидирована по параметрам: «специфичность», «градуировочная кривая (линейность)», «правильность и повторяемость», «правильность и прецизионность в разные дни», «стабильность». Аналитический диапазон методики составил от 0,0025 мг/мл до 2,0000 мг/мл.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В процессе выполнения исследования были проанализированы образцы, полученные в ходе проведения ФРТ для препаратов кладрибина, количественное определение проводилось методом ВЭЖХ.

Методология проведения испытания ФРТ

При проведении эксперимента оценивалось высвобождение лекарственного препарата с учетом физиологического транзита в ЖКТ человека. Схема аппарата для испытаний представлена на рисунке 2.

Для первого отдела был использован раствор биорелевантной среды растворения FaSSGF, который имитирует состав желудочного сока натощак

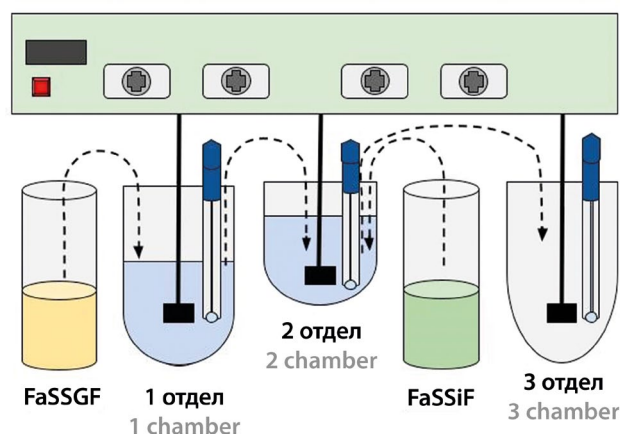


Рисунок 2. Схема аппарата

Figure 2. Scheme of apparatus

со значением pH 2,0. К 50 мл раствора добавлялось 250 мл воды очищенной (стакан воды, которым запивают таблетку), общий стартовый объем составлял 300 мл, а значение pH данного раствора – 2,84, что соответствует литературным данным о значении pH желудка у здоровых людей [4–6]. Отдел, имитирующий желудок, опорожнялся по уравнению кинетики первого порядка, период полуопорожнения составил 18 минут, а время полного опорожнения (до объема 50 мл) составило 38,6 минут [7]. Стоит отметить, что скорость опорожнения желудка влияет на время достижения пероральной лекарственной формой тонкого кишечника, что, в свою очередь, лимитирует абсорбцию действующего вещества энтероцитами кишечника.

Для имитации физиологических условий 12-перстной кишки была выбрана биорелевантная среда растворения FaSSiF со значением pH 6,5, стартовый объем в течение всего теста был постоянен и составлял 75 мл, что является физиологическим объемом для 12-перстной кишки [7, 8].

Третий отдел, моделирующий кишечник, служит в качестве приемника содержимого второго отдела, поэтому стартовый объем был равен нулю, но к концу теста доходил до 390 мл.

В ходе теста осуществлялась постоянная секрeция в первый и во второй отделы сред FaSSGF и FaSSIF соответственно со скоростью 1 мл/мин. На рисунке 3 приведена диаграмма фактического количества среды в разных отделах аппарата для различных временных точек.

В каждом из отделов был размещен электрод pH-метра для регистрации значения pH в каждой временной точке отбора (рисунок 4).

Перемешивание осуществлялось при помощи разработанных лопастей, тип аппарата – II «Лопастная мешалка», оснащенная двумя круглыми отверстиями (рисунок 5). Скорость вращения лопастной мешалки составляла 25 об/мин, также был активен режим ускорения вращения «burst», моделирующий реальную моторику ЖКТ, в ходе которого каждые 5 мин осуществлялось ускорение лопастей до скорости 180 об/мин, продолжавшееся в течение 15 с, после чего условия возвращались к первоначальным [7, 8].

Выбор временных точек отбора проб – 10, 15, 20, 25, 30, 45, 60 и 80 мин – был произведен таким об-

разом, чтобы полностью описать профиль растворения исследуемых лекарственных препаратов в каждом из отделов с учетом времени транзита по ЖКТ человека.

Количественное определение проводили по разработанной и валидированной методике ВЭЖХ-УФ. Во всех изученных образцах наблюдался единственный пик со временем удерживания около 4,25 мин, пример хроматограммы приведен на рисунке 6. В каждом образце оценивалась концентрация, которая затем использовалась для построения профилей высвобождения (представлены на рисунках 7 и 8).

Стоит отметить, что в рамках предварительных испытаний таблеток кладрибина было выявлено, что он деградирует в фармакопейной среде со значением pH 1,2. Но в рамках проведения ФРТ использовался раствор среды со значением pH 2,84, имитирующий желудок натощак после записывания водой, что более приближено к условиям организма человека. При этом время нахождения препаратов в камере желудка составляло 40 мин с периодом по-

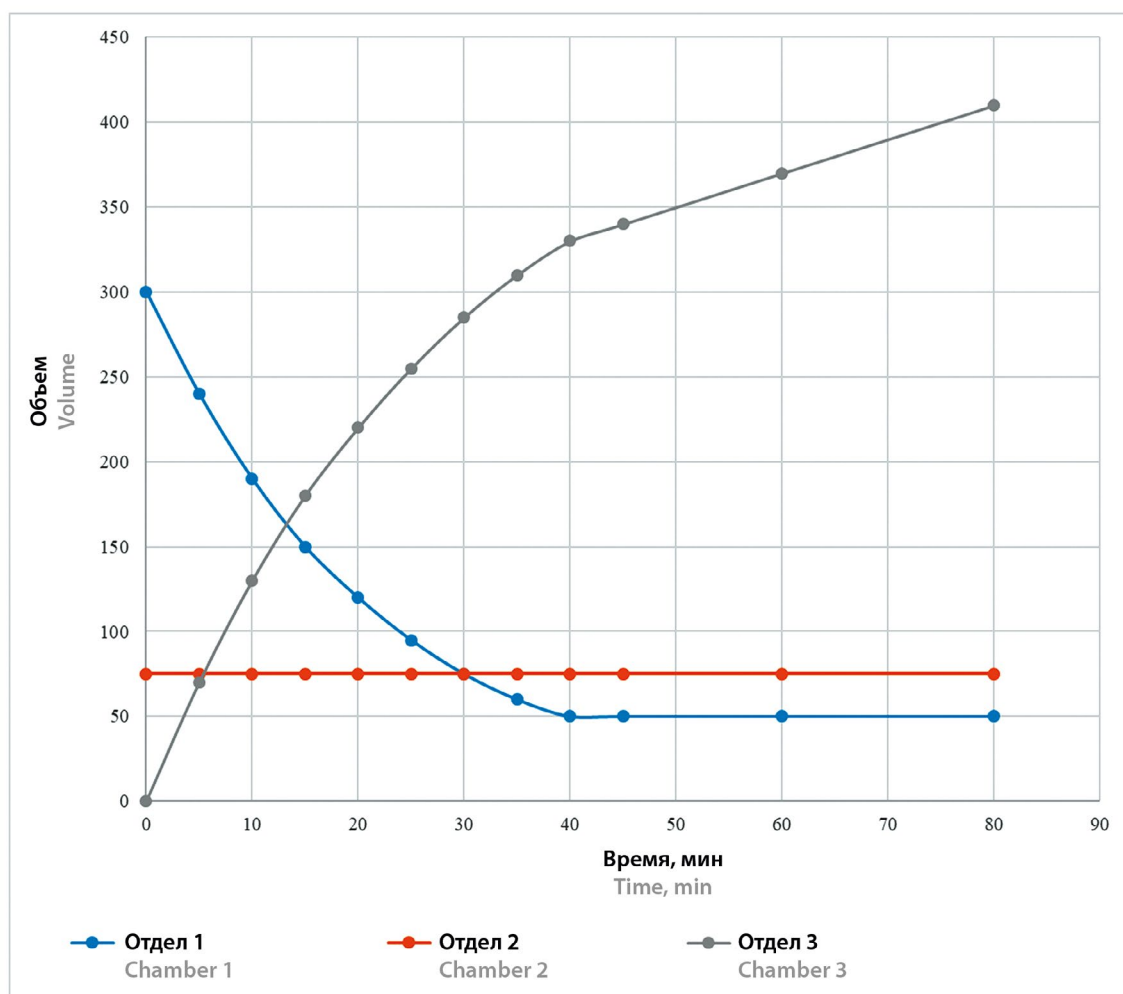


Рисунок 3. Диаграмма объемов

Figure 3. Diagram of volumes

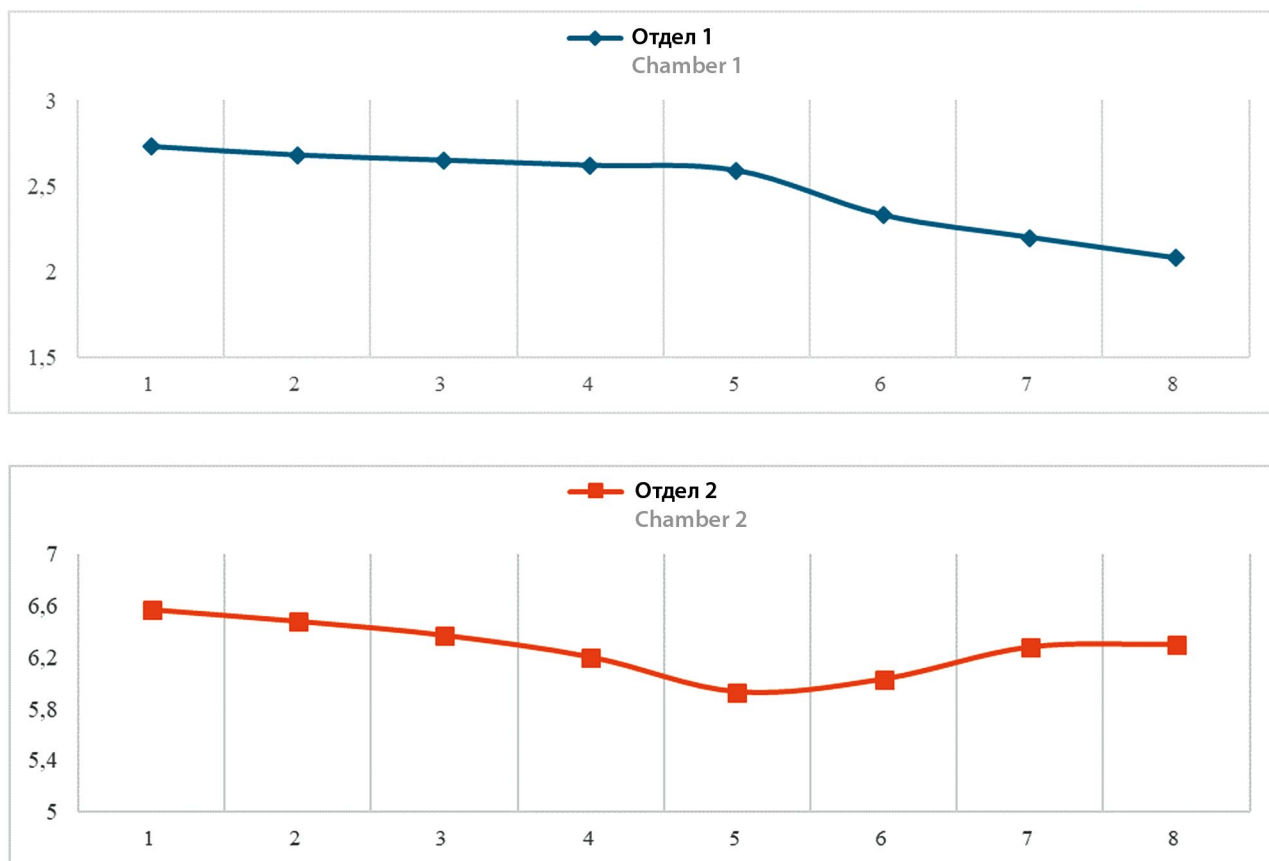


Рисунок 4. Значение pH в каждом из отделов

Figure 4. The pH value in each of the chambers

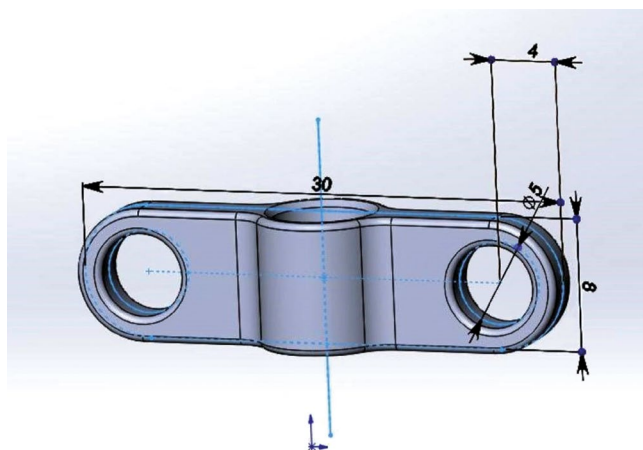


Рисунок 5. Форма лопастной мешалки ФРТ

Figure 5. Shape of the PRT paddle

луопорожнения 18 мин, и в данных условиях было отмечено, что вещество не подвергалось разрушению и переходило в третий отдел аппарата в неизменном виде.

Поскольку при исследовании методом ФРТ неприемлемы классические методы оценки эквивалентно-

сти профилей (например, f2 в связи с параболической формой профиля), сопоставимость тестового и референтного препаратов была доказана и оценивалась по скорости перехода вещества и полноте высвобождения в третьем отделе, который имитирует кишечник, где происходит абсорбция вещества. По полученным данным можно предсказать фармакокинетические профили при помощи подходов физиологически обоснованного фармакокинетического моделирования и таких программ, как PK Quest, Gastro Plus, PK-sim и SimCyp.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведено исследование ФРТ для препаратов «Мавенклад», таблетки, 10 мг и «Кладрибин, таблетки, 10 мг». Количественное определение осуществлялось валидированным методом ВЭЖХ-УФ. По результатам испытания было отмечено достижение третьего отдела и полное высвобождение кладрибина из лекарственной формы для тестового и референтного лекарственных препаратов в физиологически релевантных условиях, что позволяет судить о их сопоставимости в физиологически релевантных условиях.

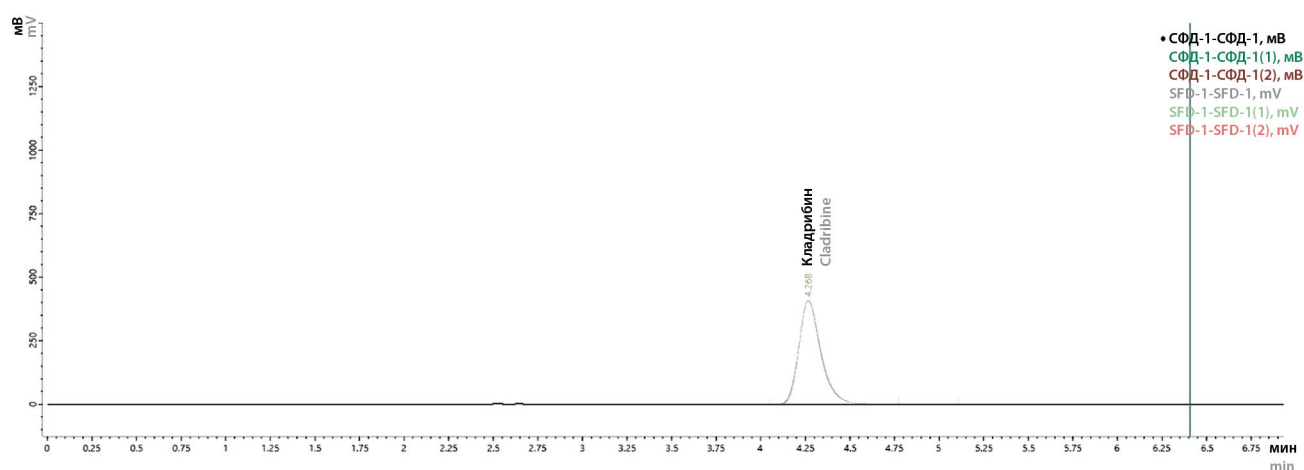


Рисунок 6. Образец хроматограммы

Figure 6. Sample of chromatogram

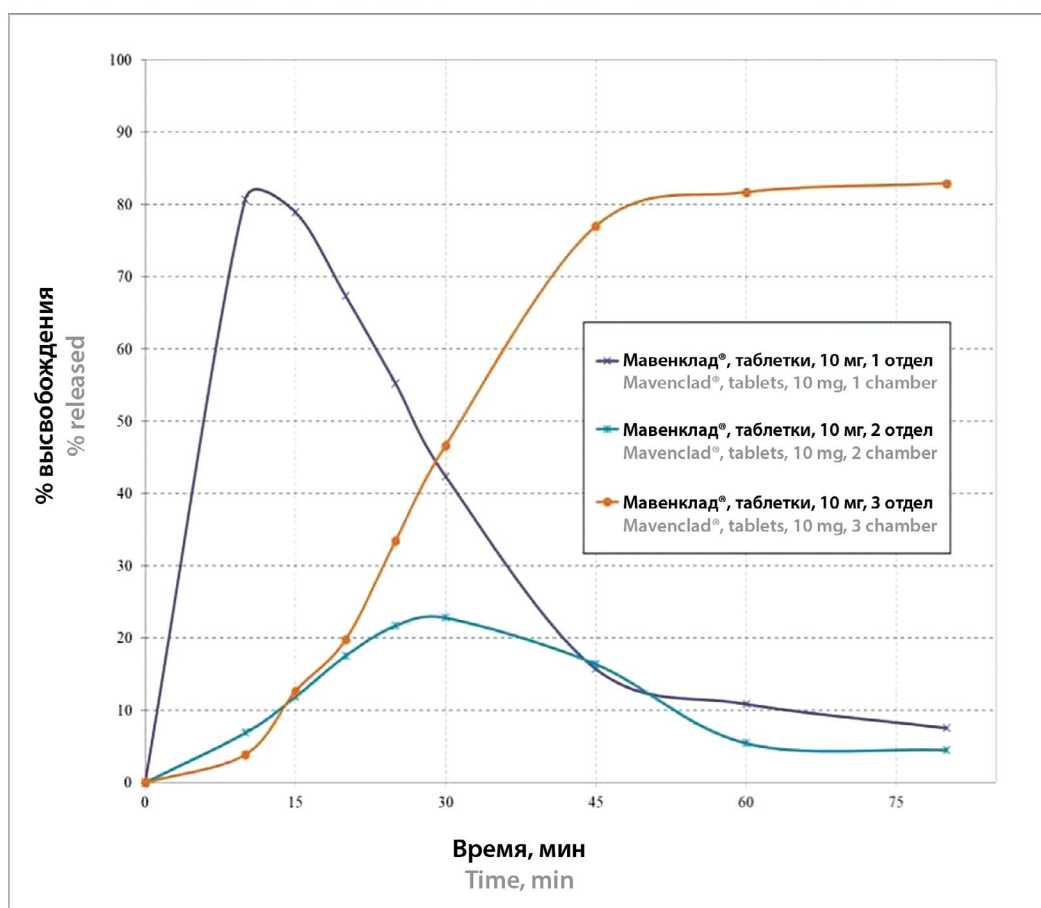


Рисунок 7. Усредненные профили растворения кладрибина в лекарственном средстве «Мавенклад», таблетки, 10 мг» в трех отделах аппарата

Figure 7. Averaged profiles of the dissolution of cladribine in the drug "Mavenclad®, tablets, 10 mg" in three chambers of the apparatus

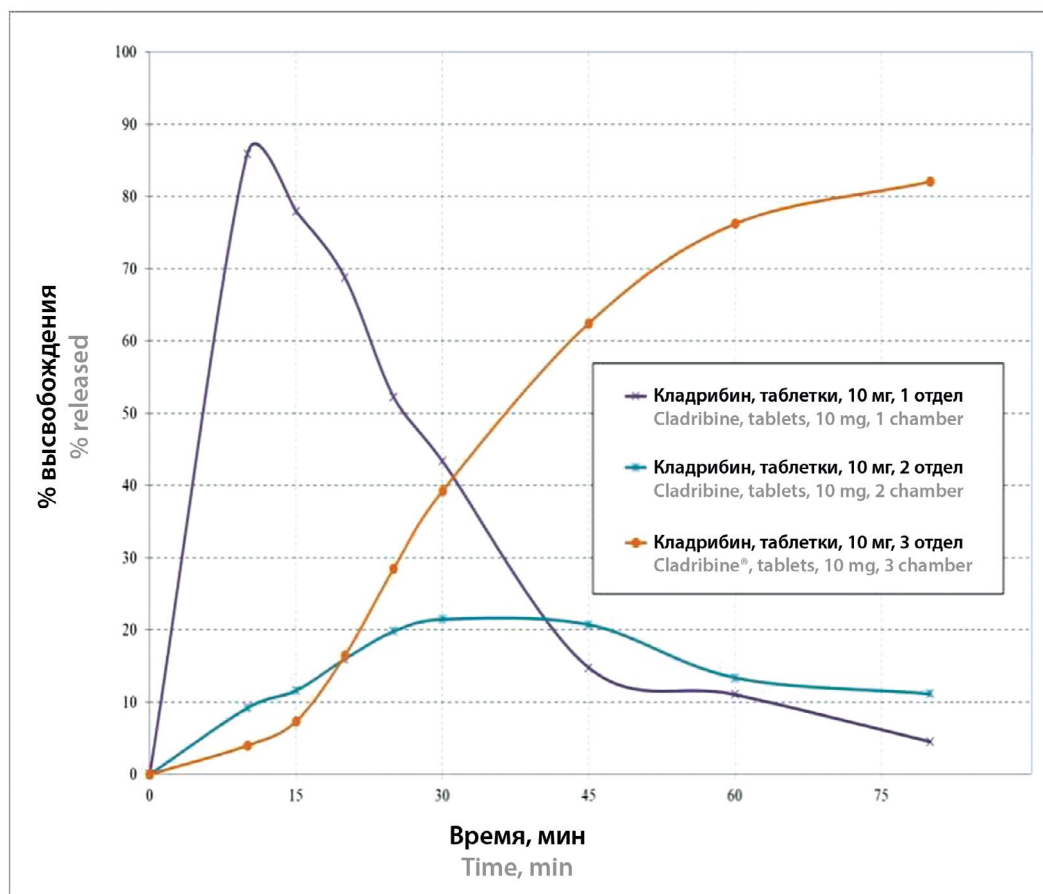


Рисунок 8. Усредненные профили растворения кладрибина в лекарственном средстве «Кладрибин, таблетки, 10 мг» в трех отделах аппарата

Figure 8. Averaged profiles of the dissolution of cladribine in the drug "Cladribine, tablets, 10 mg" in Three chambers of the apparatus

ЛИТЕРАТУРА

- Bermejo M., Kuminek G., Al-Gousous J., Ruiz-Picazo A., Tsume Y., Garcia-Arieta A., González-Alvarez I., Hens B., Mudie D., Amidon G.E., Rodriguez-Hornedo N., Amidon G.L. Exploring Bioequivalence of Dexketoprofen Trometamol Drug Products with the Gastrointestinal Simulator (GIS) and Precipitation Pathways Analyses. *Pharmaceutics*. 2019;11(3):122. DOI: 10.3390/pharmaceutics11030122.
- De Lemos H., Deris Prado L., Antunes Rocha H.V. Use of biorelevant dissolution media in dissolution tests as a predictive method of oral bioavailability. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2022;58:e19759. DOI: 10.1590/s2175-97902022e19759.
- Волкова Е. А., Шохин И. Е., Раменская Г. В., Савченко А. Ю. Биорелевантные среды растворения – современный инструмент для моделирования процессов растворения и всасывания. *Биомедицина*. 2011;3:133–140.
- Ковешников А. И., Крылов И. В. Изменения pH после еды в различных отделах желудка у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. *The scientific heritage*. 2019;42:59–64.
- Камалтдинов М. Р., Трусов П. В., Зайцева Н. В. Течение многокомпонентной смеси в желудке и двенадцатиперстной кишке с учетом функциональных нарушений: результаты численного моделирования для определения кислотности. *Российский журнал биомеханики*. 2017;21(3):239–260.
- Koziolek M., Grimm M., Becker D., Iordanov V., Zou H., Shimizu J., Wanke C., Garbacz G., Weitschies W. Investigation of pH and Temperature Profiles in the GI Tract of Fasted Human Subjects Using the Intellicap® System. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2015;104(9):2855–2863. DOI: 10.1002/jps.24274.
- Kerlin P., Zinsmeister A., Phillips S. Relationship of motility to flow of contents in the human small intestine. *Gastroenterology*. 1982;82(4):701–706. DOI: 10.1016/0016-5085(82)90314-6.
- Honigford C.R., Aburub A., Fadda H.M. A Simulated Stomach Duodenum Model Predicting the Effect of Fluid Volume and Prandial Gastric Flow Patterns on Nifedipine Pharmacokinetics From Cosolvent-Based Capsules. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2019;108(1):288–294. DOI: 10.1016/j.xphs.2018.07.023.

9. Hermann R., Karlsson M.O., Novakovic A.M., Terranova N., Fluck M., Munafo A. The Clinical Pharmacology of Cladribine Tablets for the Treatment of Relapsing Multiple Sclerosis. *Clinical Pharmacokinetics*. 2019;58:283–297. DOI: 10.1007/s40262-018-0695-9.
10. Дружининская О.В., Смахова И.Е. Среды растворения, применяемые в разработке и контроле качества лекарственных средств. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2017;(3):144–150.
11. Sun L., Sun J., He Z. Exploring the Feasibility of Biowaiver Extension of BCS Class III Drugs with Site-Specific Absorption Using Gastrointestinal Simulation Technology. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. 2017;42(3):471–487. DOI: 10.1007/s13318-016-0361-2.
12. Tsume Y., Amidon G.L. The biowaiver extension for BCS class III drugs: the effect of dissolution rate on the bioequivalence of BCS class III immediate-release drugs predicted by computer simulation. *Molecular Pharmaceutics*. 2010;7(4):1235–1243. DOI: 10.1021/mp100053q.
9. Hermann R., Karlsson M.O., Novakovic A.M., Terranova N., Fluck M., Munafo A. The Clinical Pharmacology of Cladribine Tablets for the Treatment of Relapsing Multiple Sclerosis. *Clinical Pharmacokinetics*. 2019;58:283–297. DOI: 10.1007/s40262-018-0695-9.
10. Druzhinskaya O.V., Smekhova I.E. Dissolution media used in development and quality control of drugs. *Drug development & registration*. 2017;(3):144–150. (In Russ.)
11. Sun L., Sun J., He Z. Exploring the Feasibility of Biowaiver Extension of BCS Class III Drugs with Site-Specific Absorption Using Gastrointestinal Simulation Technology. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. 2017;42(3):471–487. DOI: 10.1007/s13318-016-0361-2.
12. Tsume Y., Amidon G.L. The biowaiver extension for BCS class III drugs: the effect of dissolution rate on the bioequivalence of BCS class III immediate-release drugs predicted by computer simulation. *Molecular Pharmaceutics*. 2010;7(4):1235–1243. DOI: 10.1021/mp100053q.

REFERENCES

1. Bermejo M., Kuminek G., Al-Gousous J., Ruiz-Picazo A., Tsume Y., Garcia-Arieta A., González-Alvarez I., Hens B., Mudie D., Amidon G.E., Rodriguez-Hornedo N., Amidon G.L. Exploring Bioequivalence of Dexketoprofen Trometamol Drug Products with the Gastrointestinal Simulator (GIS) and Precipitation Pathways Analyses. *Pharmaceutics*. 2019;11(3):122. DOI: 10.3390/pharmaceutics11030122.
2. De Lemos H., Deris Prado L., Antunes Rocha H.V. Use of biorelevant dissolution media in dissolution tests as a predictive method of oral bioavailability. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2022;58:e19759. DOI: 10.1590/s2175-97902022e19759.
3. Volkova E.A., Shokhin I.E., Ramenskaya G.V., Savchenko A.Yu. Biorelevant dissolution media – modern tool for modeling of drugs dissolution and absorption. *Journal Biomed*. 2011;3:133–140.
4. Koveshnikov A.I., Krylov I.V. pH various in different parts of the stomach in patients with duodenal ulcer. *The scientific heritage*. 2019;42:59–64. (In Russ.)
5. Kamaltdinov M.R., Trusov P.V., Zaitseva N.V. Flow of a multicomponent mixture in the stomach and duodenum taking into account functional disorders: results of numerical modeling for determining acidity. *Russian Journal of Biomechanics*. 2017;21(3):239–260. (In Russ.)
6. Koziolk M., Grimm M., Becker D., Iordanov V., Zou H., Shimizu J., Wanke C., Garbacz G., Weitschies W. Investigation of pH and Temperature Profiles in the GI Tract of Fasted Human Subjects Using the Intellicap® System. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2015;104(9):2855–2863. DOI: 10.1002/jps.24274.
7. Kerlin P., Zinsmeister A., Phillips S. Relationship of motility to flow of contents in the human small intestine. *Gastroenterology*. 1982;82(4):701–706. DOI: 10.1016/0016-5085(82)90314-6.
8. Honigford C.R., Aburub A., Fadda H.M. A Simulated Stomach Duodenum Model Predicting the Effect of Fluid Volume and Prandial Gastric Flow Patterns on Nifedipine Pharmacokinetics From Cosolvent-Based Capsules. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2019;108(1):288–294. DOI: 10.1016/j.xphs.2018.07.023.