

STUDY OF THE RELEASE KINETICS OF FERRIC FUMARATE FROM A SOLID DOSAGE FORM USING THE IN VITRO METHOD

Yunusova Kholida Mannanovna

Tashkent Pharmaceutical Institute, Tashkent, Uzbekistan
holida_222@mail.ru. 0009-0009-8489-2141

Ilkhamova Nargiza Bakhtiyarovna

Tashkent Pharmaceutical Institute, Tashkent, Uzbekistan
nargiza.samo@yandex.ru.0009-0006-6647-7743

Kasimova Shurangiz Adizjonovna

Pharmaceutical enterprise LLC "SAMO", Tashkent, Uzbekistan
shurangiz.kasimova@mail.ru. 0000-0002-5187-8329
<https://doi.org/10.5281/zenodo.15138871>

ARTICLE INFO

Received: 26th March 2025
Accepted: 30th March 2025
Online: 31st March 2025

KEYWORDS

Iron fumarate, iron deficiency anemia, bioequivalence, solubility, dissolution.

ABSTRACT

Objective. To study the biopharmaceutical parameters of the recommended pharmaceutical composition with antianemic action, containing ferrous fumarate.

Materials and methods. The object of the study is film-coated tablets containing 210 mg of ferrous fumarate (60 mg in terms of elemental iron).

To study the kinetic parameters of substance absorption by the in vitro method, the method of absorption spectrophotometry in the ultraviolet and visible regions was used on a device with a paddle stirrer.

Results. Based on biopharmaceutical studies by the in-vitro method, a method for conducting the Dissolution test for determining the kinetics of ferrous fumarate release from a solid dosage form has been developed.

Conclusion. The dissolution medium for determining the dissolution of ferrous fumarate from film-coated tablets was artificial gastric juice without pepsin, which was modified by adding an acetate buffer. The dissolution time and rotation speed of the paddle stirrer were also modified. Detection was performed at a wavelength of 520 nm.

ИССЛЕДОВАНИЕ КИНЕТИКИ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ФУМАРАТА ЖЕЛЕЗА ИЗ ТВЕРДОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ МЕТОДОМ IN VITRO

Юнусова Холида Маннановна

Ташкентский фармацевтический институт, Ташкент, Узбекистан
holida_222@mail.ru
0009-0009-8489-2141

Илхамова Наргиза Бахтияровна

Ташкентский фармацевтический институт, Ташкент, Узбекистан
nargiza.samo@yandex.ru
0009-0006-6647-7743



Касимова Шурангиз Адизжонова

Фармацевтическое предприятие ООО «SAMO», Ташкент, Узбекистан

shurangiz.kasimova@mail.ru

0000-0002-5187-8329

<https://doi.org/10.5281/zenodo.15138871>

ARTICLE INFO

Received: 26th March 2025

Accepted: 30th March 2025

Online: 31st March 2025

KEYWORDS

Железа фумарат,
железодефицитная
анемия,
биоэквивалентность,
растворимость,
растворение.

ABSTRACT

Цель. Изучение биофармацевтических параметров рекомендуемой фармацевтической композиции, обладающей антианемическим действием, содержащей фумарат железа.

Материалы и методы. Объект исследования – таблетки, покрытые пленочной оболочкой, содержащих 210 мг фумарата железа (60 мг в пересчете на элементарное железо).

Для изучения кинетических параметров абсорбции вещества методом *in vitro* был применен метод абсорбционной спектрофотометрии в ультрафиолетовой и видимой областях на приборе с лопастной мешалкой.

Результаты. На основе биофармацевтических исследований методом *in-vitro* разработана методика проведения теста Растворение для определения кинетики высвобождения фумарата железа из твердой лекарственной формы.

Заключение. Средой растворения для определения растворения фумарата железа из таблеток, покрытых пленочной оболочкой, был выбран искусственный желудочный сок без пепсина, который был модифицирован добавлением ацетатного буфера. Также были модифицированы время растворения и скорость вращения лопастной мешалки. Детектирование проводилось при длине волны 520 нм.

ВВЕДЕНИЕ

Всасывание активных фармацевтических субстанций при приеме твердых пероральных лекарственных форм определяется процессами высвобождения и растворения действующих веществ в физиологических условиях. Дефицит железа признан наиболее распространенным дефицитом питания в глобальном масштабе и рассматривается в качестве ведущей причины анемии, затрагивающей около 2 млрд человек [10]. Данное состояние характеризуется снижением запасов железа в организме, что приводит к уменьшению концентрации эритроцитов и гемоглобина в крови [3].



Пополнение дефицита железа исключительно за счет диетического рациона является неэффективным, поскольку предельное количество железа, которое может быть усвоено из пищи, составляет лишь 2,5 мг/сут [1]. Достижение терапевтического эффекта требует поступления элементарного железа в суточной дозе 100–300 мг, что возможно исключительно при использовании лекарственных средств [2]. В настоящее время фармацевтический рынок предлагает широкий спектр препаратов железа, включающих как монокомпонентные, так и комбинированные соединения железа в различных лекарственных формах. Рациональной стратегией терапии является применение современных лекарственных средств, разработанных с учетом повышения биодоступности железа при одновременном снижении вероятности развития побочных эффектов, характерных для ферротерапии [21].

Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), предпочтительными являются пероральные препараты двухвалентного железа [23], что обусловлено их высокой биодоступностью, удобством приема и улучшенной переносимостью. Оптимальная суточная доза препаратов рассчитывается исходя из содержания в них двухвалентного железа [14].

Препараты двухвалентного железа подразделяются на органические соединения (глюконат железа — Тотема, фумарат железа — Ферретаб) и неорганические соли (сульфат железа — Сорбифер, Фенюльс, Ферроплекс, Тардиферон; хлорид железа — Гемофер). Исследования показывают, что органические соединения железа (например, глюконат и фумарат) характеризуются лучшей переносимостью по сравнению с неорганическими солями, такими как сульфат железа [15].

Дополнительно, органические соединения железа обладают меньшей токсичностью: острая токсичность (LD50) сульфата железа составляет 230 мг/кг, глюконата — 320 мг/кг, фумарата железа — 630 мг/кг, в то время как для полимальтозного гидроксидного комплекса данный показатель превышает 2000 мг/кг [17].

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И МЕТОДОЛОГИЯ

В качестве активного компонента разрабатываемого антианемического лекарственного средства был выбран фумарат железа (II), на основе которого разработаны состав и технология производства препарата. Фумарат железа (II) представляет собой бутендионатную соль (1:1), являющуюся красновато-оранжевым порошком, который представляет собой соль двухвалентного железа и фумаровой кислоты, полученную путем химического синтеза. Химическая формула данного соединения — $C_4H_2FeO_4$, молярная масса составляет 169,9 г/моль. Фумарат железа (II) обладает слабой растворимостью в воде, крайне низкой растворимостью в 96%-м этаноле, но хорошо растворяется в разбавленных кислотных средах, таких как желудочный сок [16].

По сравнению с другими солями железа (II), фумарат железа характеризуется повышенной стабильностью, менее выраженным металлическим привкусом и высокой биодоступностью. Двухвалентное железо (II) легко абсорбируется в желудочно-кишечном тракте, а присутствие фумаровой кислоты способствует его всасыванию [9].



Важной особенностью препаратов на основе фумарата железа является отсутствие значимой связи с белками верхних отделов желудочно-кишечного тракта, что обеспечивает эффективное растворение в желудке и биодоступность, сопоставимую с водорастворимыми солями [13].

Одним из ключевых аспектов разработки лекарственных средств является оценка их биодоступности и биоэквивалентности [17]. Биофармацевтические исследования направлены на изучение возможных изменений фармакокинетических параметров препарата. Достоверное определение кинетики растворения осуществляется в ходе исследований *in vitro*, а уровни концентрации активного вещества в биологических жидкостях анализируются в исследованиях *in vivo* [11].

Результаты комплексных исследований обосновывают фармакологическую активность и профиль безопасности разрабатываемого лекарственного средства. Глубокий анализ и корректное применение этих данных позволяют оптимизировать фармацевтические и фармакокинетические характеристики готовой твердой лекарственной формы, что является неотъемлемой частью фармацевтической разработки инновационных препаратов [18].

При анализе биодоступности разрабатываемых таблетированных форм в качестве основного метода *in vitro* использовался тест «Растворение». Данный метод позволяет оценить как технологические, так и биофармацевтические характеристики лекарственного средства. Исследование проводилось с применением аппарата с лопастной мешалкой в соответствии с протоколом, регламентированным Государственной фармакопеей Республики Узбекистан [20].

Методология теста «Растворение» включала подбор оптимальной среды растворения, выбор подходящего растворителя и установление соответствующих гидродинамических параметров, в частности скорости вращения лопастей. Выбор среды определялся физико-химическими свойствами фумарата железа (II), который обладает ограниченной растворимостью в воде, но хорошо растворяется в разбавленных кислотных растворах [7].

Фармакокинетические исследования, проведенные в доклинических условиях, продемонстрировали, что пероральное введение фумарата железа (II) обеспечивает его быстрое и полное всасывание в желудочно-кишечном тракте. В соответствии с биофармацевтической системой классификации (BCS), данное соединение относится ко II классу, характеризующемуся низкой растворимостью в водных средах, но высокой проницаемостью через биологические мембраны [18]. Для веществ данной категории стандартный тест «Растворение» требует модификации среды растворения, включающей использование кислотных или буферных растворов в сочетании с низкими концентрациями поверхностно-активных веществ, что обеспечивает создание оптимальных условий растворения [5, 19].

Ключевым аспектом тестирования являлось достижение максимального уровня растворения, что предполагает использование объема среды не менее чем в три раза превышающего объем, необходимый для создания насыщенного раствора



лекарственного вещества. Оптимальный объем среды определялся на основе показателей биофармацевтической растворимости fumarата железа (II) [6, 22].

Ввиду необходимости использования значительных объемов растворителя, в ходе эксперимента в качестве сред растворения применяли воду, искусственный желудочный сок (без пепсина) и фосфатный буфер.

Экспериментальная установка включала аппарат с лопастной мешалкой с параметрами:

- скорость вращения лопасти — 50 об/мин;
- объем растворителя — 900 мл.

Отбор проб осуществлялся через 30, 45, 60 и 75 минут.

Анализ полученных данных показал, что при исходных экспериментальных условиях количество действующего вещества, перешедшего в раствор, было незначительным и не соответствовало установленным требованиям. Применение в качестве среды растворения искусственного желудочного сока без пепсина при скорости вращения лопастной мешалки 50 об/мин способствовало увеличению высвобождения фармацевтической субстанции, однако полученные результаты оставались неудовлетворительными.

В связи с этим на втором этапе исследования была проведена модификация параметров теста «Растворение». В частности, скорость вращения лопастной мешалки была увеличена до 75, 100, 150 и 200 об/мин, а в качестве сред растворения использовались искусственный желудочный сок без пепсина и его модификация с добавлением ацетатного буферного раствора с pH 5,4.

Для количественной оценки высвобождения fumarата железа из таблетированных форм, покрытых пленочной оболочкой, применялся метод абсорбционной спектрофотометрии в ультрафиолетовой и видимой областях. Этот метод является предпочтительным для количественного анализа в тесте «Растворение» благодаря его высокой точности, воспроизводимости, надежности и простоте выполнения.

Дополнительно было проведено предварительное исследование спектров поглощения растворов вспомогательных веществ и стандартного образца (СО) fumarата железа в растворе искусственного желудочного сока без пепсина с добавлением ацетатного буферного раствора (рис. 1). Установлено, что fumarат железа обладает максимальным поглощением на длине волны (520 ± 2) нм. При этом вспомогательные вещества, входящие в состав препарата, не поглощают электромагнитное излучение в данном диапазоне, что исключает их влияние на точность определения концентрации действующего вещества.

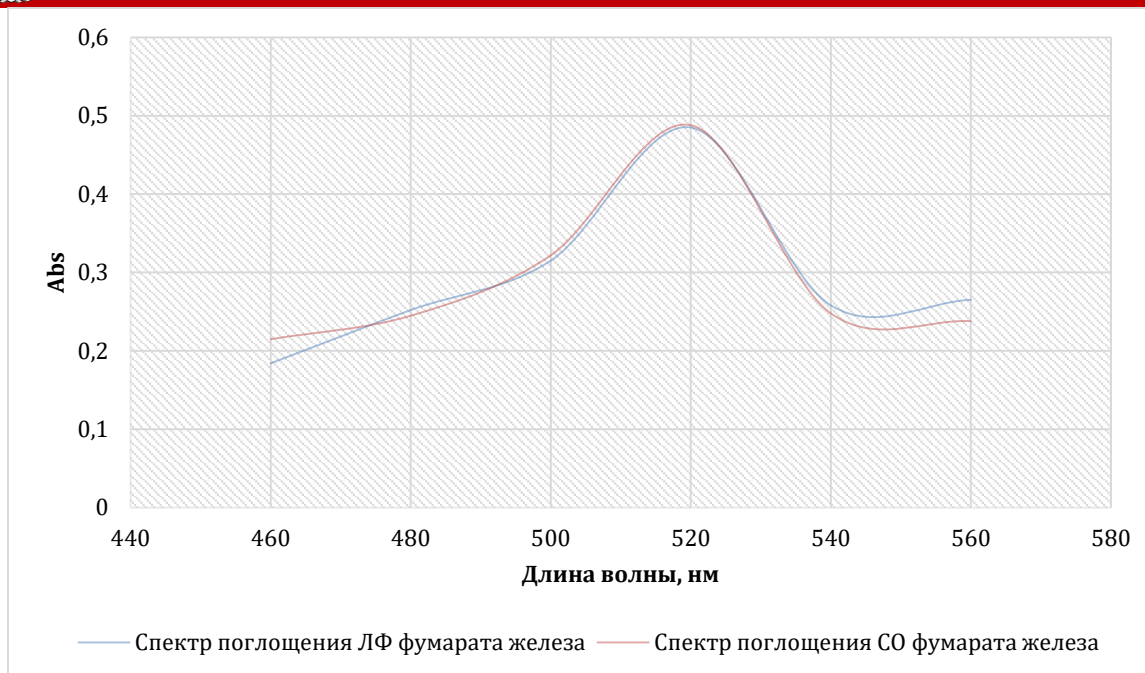


Рисунок 1. Спектр поглощения раствора таблеток и СО фумарата железа

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как видно из диаграммы (рис.2а), при применении в качестве среды растворения искусственного желудочного сока без пепсина и увеличении скорости вращения лопастной мешалки до 200 об/мин и времени наблюдения до 75 минут, концентрация высвобождения действующего вещества все еще остается неудовлетворительной. При модификации этой среды добавлением ацетатного буфера можно проследить надлежащее высвобождение действующего вещества при скорости 100 об/мин через 60 минут времени наблюдения.

Учитывая результаты эксперимента и рекомендации ГФ РУз для проведения испытания «Растворение» для рекомендуемых таблеток были выбраны следующие оптимальные условия:

Среда растворения – искусственный желудочный сок без пепсина;

Объем среды растворения – 900 мл;

Аппарат – прибор с лопастной мешалкой;

Скорость вращения – 100 об/мин;

Температура среды растворения – $(37,0 \pm 0.5)$ °С;

Время растворения – 60 мин;

Детектирование при длине волны – 520 нм;

Образец – по 1 таблетке;

Норма – не менее 75 % через 60 мин.

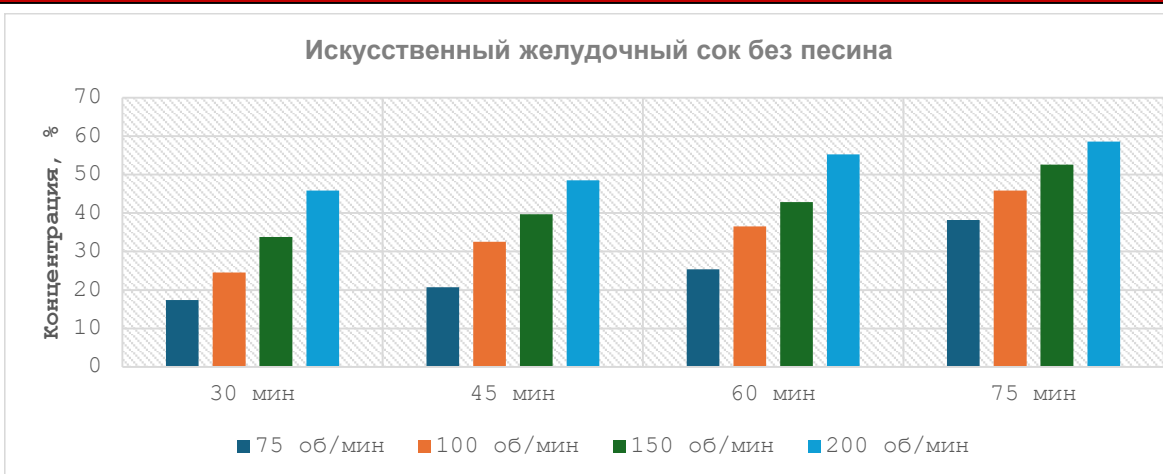


Рисунок 2. (а) Результаты изучения кинетики растворения таблеток при различных скоростях вращения лопастей в среде растворения искусственного желудочного сока без пепсина

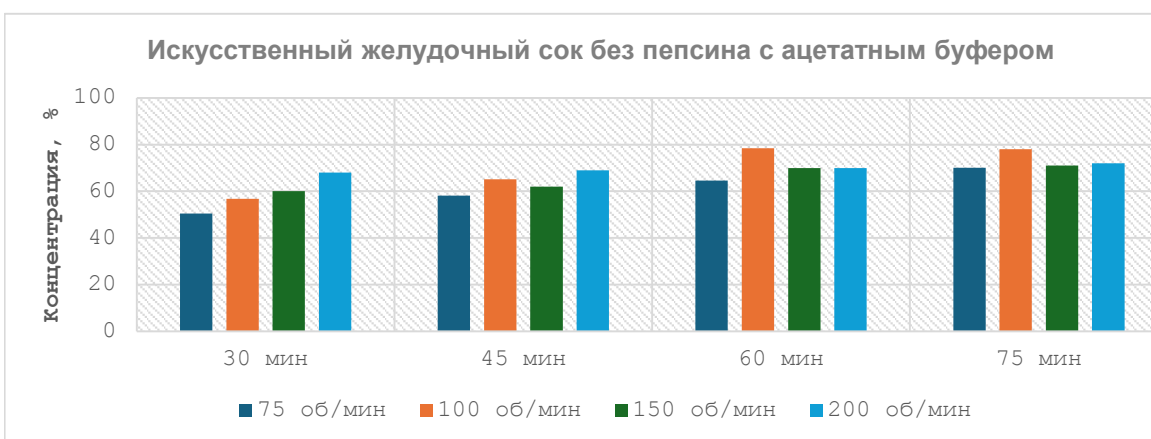


Рисунок 2. (б) Результаты изучения кинетики растворения таблеток при различных скоростях вращения лопастей в модифицированной среде растворения искусственного желудочного сока без пепсина с добавлением ацетатного буфера

По данным калибровочных растворов 1-12 была построена калибровочная кривая, где концентрации железа (II) (в мкг/10 мл) были указаны на оси абсцисс и оптические плотности на оси ординат (рис.3.)

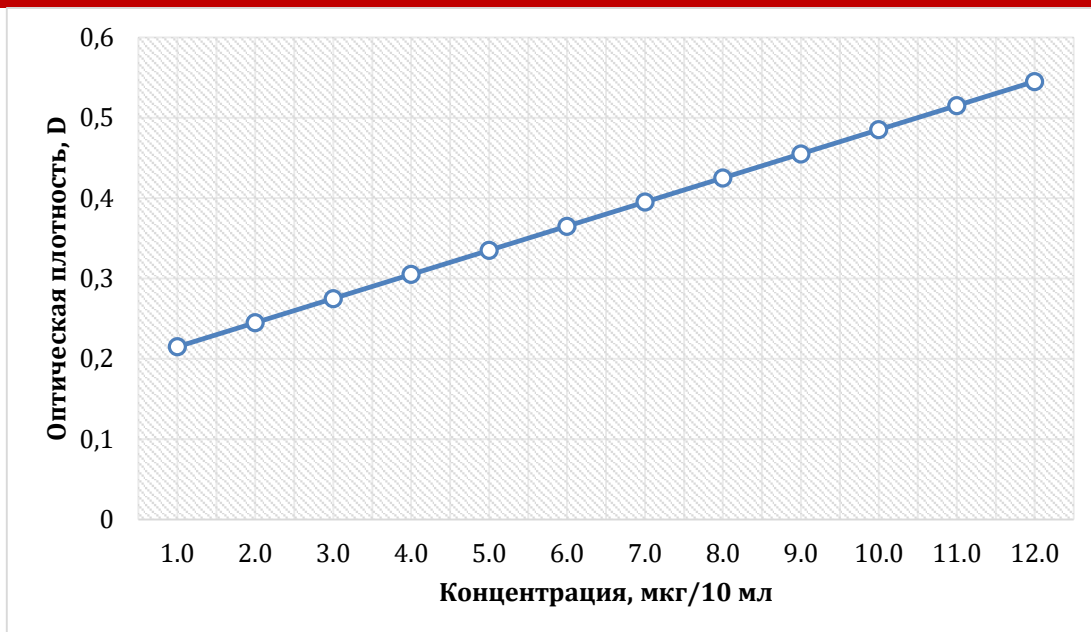


Рисунок 3. Калибровочная кривая по данным калибровочных растворов

Линейная зависимость оптической плотности растворов от концентрации железа была подтверждена в пределах интервала от $2,15 \times 10^{-2}$ до $5,45 \times 10^{-2}$ мг/мл.

С помощью разработанной методики был проведен анализ 3 серий рекомендуемых таблеток. Все изученные серии в выбранных условиях удовлетворяли требованиям ГФ РУз: в среднем не менее 75 % действующего вещества, содержащегося в ЛФ, перешло в среду растворения (табл. 1).

Табл.1. Результаты анализа серий препарата

Серия таблеток рекомендуемого препарата	Количественное содержание железа в таблетке, мг	Количество высвободившегося железа в среду растворения, %
010922	64,41	88,7
020922	64,74	99,1
030922	64,53	94,1

ОБСУЖДЕНИЕ

Биофармацевтические исследования при разработке ЛС состояли из определения кинетики растворения и уровня концентрации препарата в биологических жидкостях.

Учитывая физико-химические особенности активного фармацевтического ингредиента, в частности, способность fumarата железа растворяться в разбавленных растворах кислот, в качестве среды растворения был предложен искусственный желудочный сок без пепсина.

Оценка кинетических свойств рекомендуемых таблеток осуществлялась в несколько этапов.

Подготовка реагентов:

Приготовление искусственного желудочного сока без пепсина (USP 25):



10,0 г натрия хлорида 35 мл кислоты хлороводородной растворяют в 5000 мл воды очищенной.

Приготовление ацетатного буферного раствора с рН 5.4.

27,22 г натрия ацетата помещают в мерную колбу вместимостью 1 л, растворяют в воде, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают (0,2 М; раствор 1).

12,0 г кислоты уксусной ледяной помещают в мерную колбу вместимостью 1 л, растворяют в воду, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают (0,2 М; раствор 2).

85,5 мл раствора 1 смешивают с 14,5 мл раствора 2.

Приготовление раствора бипиридина.

250 мг 2,2- бипиридина (ВР, USP, Eur. ph, CP) растворяют в 100 мл воды очищенной.

Подготовка испытуемого раствора:

Среда растворения должна быть сначала дегазирована ультразвуком в течение примерно 10 мин. При достижении температуры испытания растворитель проверяют на наличие пузырьков и при необходимости снова дегазируют.

Для проведения теста в емкость для растворения помещают 1 таблетку.

Через 60 мин отбирают 10 мл раствора из центра сосуда и фильтруют, отбрасывая первые 5 мл фильтрата и перенося остаток фильтрата обратно в сосуд для растворения. 1,0 мл полученного фильтрата помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят объем раствора средой растворения до метки и перемешивают.

2,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, прибавляют 3,0 мл ацетатного буферного раствора рН 5,4, 1,0 мл раствора бипиридина, доводят объем вода очищенной до метки и перемешивают.

Выполнение процедуры:

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и калибровочных растворов (2 измерения на каждый раствор) на спектрофотометре при длине волны 520 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм, используя в качестве компенсационного раствора воду.

Количество железа (II) (X), перешедшее из таблетки в 10 мл испытуемого раствора, в процентах, вычисляют по формуле:

$$X = \frac{C \times 10 \times 900 \times 100}{2 \times 1000 \times a} = \frac{C \times 450}{a},$$

где:

C – количество железа (II) в 10 мл испытуемого раствора, в микрограммах;

a – заявленное содержание железа (II), в миллиграммах.

Приготовление исходного стандартного раствора:

Масса навески железа фумарата, эквивалентной 59,25 мг железа (II), помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в среде растворения, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.

1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора средой растворения до метки и перемешивают.



Приготовление основных растворов A, B, C, D, E, F, G, H, J:

1,0 мл исходного стандартного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят объем раствора средой растворения до метки и перемешивают (раствор А).

2,0 мл исходного стандартного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят объем раствора средой растворения до метки и перемешивают (раствор В).

3,0 мл исходного стандартного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят объем раствора средой растворения до метки и перемешивают (раствор С).

4,0 мл исходного стандартного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят объем раствора средой растворения до метки и перемешивают (раствор D).

5,0 мл исходного стандартного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят объем раствора средой растворения до метки и перемешивают (раствор E).

6,0 мл исходного стандартного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят объем раствора средой растворения до метки и перемешивают (раствор F).

7,0 мл исходного стандартного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят объем раствора средой растворения до метки и перемешивают (раствор G).

8,0 мл исходного стандартного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят объем раствора средой растворения до метки и перемешивают (раствор H).

9,0 мл исходного стандартного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят объем раствора средой растворения до метки и перемешивают (раствор J).

Приготовление калибровочных растворов:

Соответствующий объем раствора (табл.2.) помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, в каждую прибавляют по 3,0 мл ацетатного буферного раствора с рН 5.4, по 1,0 мл раствора бипиридина, доводят объем раствора вода очищенной до метки и перемешивают.

Табл.2. Калибровочная таблица для определения количества высвободившегося железа

№ раствора	Концентрация железа (II) (мкг/10 мл)	Объем раствора
1	1.0	2.0 мл основного раствора А
2	2.0	2.0 мл основного раствора В
3	3.0	2.0 мл основного раствора С
4	4.0	2.0 мл основного раствора D
5	5.0	2.0 мл основного раствора E



6	6.0	2.0 мл основного раствора F
7	7.0	2.0 мл основного раствора G
8	8.0	2.0 мл основного раствора H
9	9.0	2.0 мл основного раствора J
10	10.0	2.0 мл исходного раствора
11	11.0	2.2 мл исходного раствора
12	12.0	2.4 мл исходного раствора

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для биофармацевтической оценки рекомендуемого препарата методом *in vitro* разработана аналитическая методика, позволяющая с высокой достоверностью и точностью контролировать содержание активного вещества в среде растворения. На основании полученных экспериментальных данных разработана методика проведения испытания «Растворение» для фармацевтической композиции в форме таблеток на основе fumarата железа

Экспериментальное изучение по показателям специфическая активность и острая токсичность рекомендуемого препарата в сравнении с препаратом Ферретаб комп, производства G.L.Pharma GmbH, Австрия показало, что препараты явились биологически эквивалентными.

References:

1. Vetchý D, Frýbortová K, Rabisková M, Danecková H. Bioequivalence studies of pharmaceutical preparations. *Cas Lek Cesk* (2007) 146(5):431–3.
2. FDA. Guidance on Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administrated Drug Products – General Considerations. Center for Drug Evaluation and Research, the US Food and Drug Administration; Rockville, Maryland, USA: 2003.
3. Baker RD, Greer FR Committee on Nutrition American Academy of Pediatrics. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age) // *Pediatrics*. - 2010. - Vol. 126, N5.-P. 1040-1050.
4. Burton JK, Yates LC New horizons in iron deficiency anemia in older adults. // *Age and Aging*. – 2020.
5. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood*. 2019;133:30 –9. Doi: 10.1182/blood-2018-05-815944.
6. Chapman Hall/CRC Press, Taylor& Francis; New York, New York, USA: 2008.
7. Chow, SC.; Liu, JP. Design and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies.
8. FDA. Guidance on Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administrated Drug Products – General Considerations. Center for Drug Evaluation and Research, the US Food and Drug Administration; Rockville, Maryland, USA: 2003.
9. FIP Guidelines for Dissolution Testing of Solid Oral Products. *Dissolution Technol* 1997; 4:5–14.



10. Garrick MD, Garrick LM. Cellular iron transport // *Biochim Biophys Acta*. 2009; 1790: 309–325. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbagen.2009.03.018>.
11. Giblin TJ Jr, Lee JF, Rattigan JP. Ferrous fumarate: a well tolerated oral iron preparation. *Clin Med (Northfield)* 1962; 69:2258–2260.
12. Global Health Metrics. Anemia-Level 1 impairment. *Lancet*. 2019;393 [https://www.healthdata.org/results/gbd_summaries/2019/anemia-level-1-impairment].
13. Guidance for Industry. Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. ScaleUp and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls, In Vitro Dissolution Testing, and In Vivo Bioequivalence Documentation. September 1997.
14. Haidar SH, Davit BM, Chen ML, et al. Bioequivalence approaches for highly variable drugs and drug products. *Pharmaceutical Research*. 2008; 25:237–241. [PubMed: 17891552].
15. Hurrell, R. Use of ferrous fumarate to fortify foods for infants and young children / R. Hurrell // *Nutr. Rev.* – 2010. – No. 68 (9). – R. 522–530.
16. Iron deficiency anemia: assessment, prevention, and control. A guide for program managers. UNICEF, United Nations University, WHO. Geneva: World Health Organization, 2001.
17. Johnson-Wimbly TD, Graham DY. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in the 21st century. *Ther Adv Gastroenterol* 2011; 4 (3): 177–84.
18. Liu, T.C. Comparison of a combination ferrous fumarate product and a polysaccharide iron complex as oral treatments of iron deficiency anemia: A Taiwanese study [Text] / T.C. Liu, S.F. Lin, C.S. Chang, W.C. Yang, T. P. Chen // *International Journal of Hematology*. – 2004. – Vol. 80, Issue 5. – P. 416–420.
19. Maureen M. Okam , Todd A. Koch, b Minh-Ha Tran. Iron Supplementation, Response in Iron-Deficiency Anemia: Analysis of Five Trials // *The American Journal of Medicine*, Vol 130, No 8, August 2017; 130:991.e 1-991.e8. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.03.045>.
20. Panakanti R, Narang AS. Impact of excipient interactions on drug bioavailability from solid dosage forms // *Pharm Res*. 2012; 29:2639–2659. <http://dx.doi.org/10.1007/s11095-012-0767-8>.130. Recommendations on dissolution testing. *PHARMEUROPA* 2008;20(3):525–527.
21. Reddy K, Karunakar A. Biopharmaceutics classification system: a regulatory approach. *Dissolution Technol* 2011; February:31–3.
22. State Pharmacopoeia of the Republic of Uzbekistan. First edition. Volume 1, 1-2 parts.
23. Tomasevic R., Gluvic Z., Mijac D. et al. Anemia as a problem: GEH approach. *Dig Dis* 2022;40(2):133–41. DOI: 10.1159/000516480.
24. Vetchý D, Frýbortová K, Rabisková M, Danecková H. Bioequivalence studies of pharmaceutical preparations. *Cas Lek Cesk* (2007) 146(5):431–3.
25. World Health Organization. Weekly iron and folic acid supplementation as an anemia - prevention strategy in women and adolescent girls [Text]/World Health Organization 2018 // WHO. – 2018. – P.1– 40.