

<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-1-75-81>
УДК 615.07; 535.434



Оригинальная статья/Research article

Определение скорости растворения активных фармацевтических субстанций методом лазерной дифракции света

Е. В. Успенская^{1*}, И. В. Казымова¹, Т. В. Плетенева¹, Т. Е. Елизарова², А. В. Сыроешкин¹

1 – ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Российский университет дружбы народов, РУДН), 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
2 – ООО «Контрольно-аналитическая лаборатория Фарманализ» (ООО «КоАЛ Фарманализ»), 127282, Россия, Москва, ул. Чермянская, д. 2

*Контактное лицо: Успенская Елена Валерьевна. E-mail: uspenskaya75@mail.ru

Статья получена: 02.12.2019. Статья принята к печати: 19.02.2020

Резюме

Введение. Стратегия контроля качества предусматривает соответствие лекарственного средства требованиям методик нормативной документации (НД) и критических показателей качества, обуславливающих его эффективность. Особое внимание следует уделять свойствам исходной фармацевтической субстанции (липофильности $\log P$, площади топологической полярной поверхности TPSA, размеру частиц, полиморфизму), определяющим растворимость и скорость растворения активной фармацевтической субстанции (АФС) с точки зрения их влияния на биодоступность готового лекарственного препарата *in vivo* [1–3]. Поскольку оценка фармакопейной растворимости АФС сводится к визуальной процедуре и использованию приближенных терминов, нами разработана оригинальная методика определения скорости растворения лекарственных субстанций с применением метода лазерной дифракции света. Разработка и дальнейшее внедрение новой аналитической методики сопровождаются валидационными испытаниями, позволяющими подтвердить ее пригодность для целевого назначения [4]. Предложенная методика лазерного определения скорости растворения в воде лекарственной субстанции группы фторхинолона апробирована; в валидационные исследования включены элементы: прецизионность (повторяемость, внутрिलाбораторная/промежуточная), линейность, аналитическая область.

Цель. Разработка методики определения скорости растворения активных фармацевтических субстанций методом лазерной дифракции света с элементами валидации.

Материалы и методы. Определение скорости растворения моксифлоксацина гидрохлорида проводили в воде для лабораторного анализа степени чистоты 1 (сверхчистая вода), полученной на установке Milli-Q® Integral, качество которой соответствует ГОСТ Р 52501-2005. Для определения скорости растворения применяли официальный метод исследования – малоугловое рассеяние лазерного света (метод лазерной дифракции); приборное оборудование – лазерный измеритель дисперсности Malvern 3600 EC.

Результаты и обсуждение. Разработана дополнительная аналитическая методика определения скорости растворения АФС методом лазерной дифракции света. Проведены валидационные исследования по параметрам: прецизионность (повторяемость, внутрिलाбораторная/промежуточная), линейность, аналитическая область. Прецизионность оценена по результатам 18 измерений, коэффициент вариации составил 8 %, относительная ошибка среднего 4 %. Определена линейность (коэффициент корреляции $R = 0,992$). Диапазон применения аналитической методики зависит от ее назначения, определяется при анализе линейности и составляет от $5 \cdot 10^{-3}$ г/мл до $5 \cdot 10^{-2}$ г/мл.

Заключение. Предложенная методика может быть использована в качестве самостоятельного испытания свойств фармацевтических субстанций как на стадии их разработки и доклинических исследований, так и при проведении контроля качества в дополнении к существующему фармакопейному тесту оценки растворимости фармацевтических субстанций, выраженной в условных терминах.

Ключевые слова: скорость растворения, лазерная дифракция, кинетика гетерогенных процессов, фторхинолоны, валидационные исследования.

Конфликт интересов: конфликта интересов нет.

Вклад авторов. Все авторы научной статьи участвовали в планировании эксперимента, написании текста и обсуждении результатов.

Благодарность. Публикация подготовлена при поддержке Программы РУДН «5-100».

Для цитирования: Успенская Е. В., Казымова И. В., Плетенева Т. В., Елизарова Т. Е., Сыроешкин А. В. Определение скорости растворения активных фармацевтических субстанций методом лазерной дифракции света. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2020; 9(1): 75–81.

Determination of Active Pharmaceutical Substances Dissolution Rate by Laser Light Diffraction Method

Elena V. Uspenskaya^{1*}, Iliha V. Kazymova¹, Tatyana V. Pleteneva¹, Tatyana E. Elizarova², Anton V. Syroeshkin¹

1 – Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), 6, Miklukho-Maklaya st., Moscow 117198, Russia
2 – LLC «Control and Analytical Laboratory Farmanaliz», 2, Chernynskaya str., Moscow, 127282, Russia

*Corresponding author: Elena V. Uspenskaya. E-mail: uspenskaya75@mail.ru

Received: 02.12.2019. Accepted: 19.02.2020

Abstract

Introduction. The strategy of quality control of drugs provides for compliance with the requirements of regulatory documentation methods and critical quality indicators that determine its effectiveness. Special attention should be paid to the properties of the initial pharmaceutical substance (lipophilicity $\log P$, area of the topological polar surface of TPSA, particle size, polymorphism), which determine the solubility and dissolution rate of the active pharmaceutical substance (APS) in terms of their impact on the bioavailability of the finished drug *in vivo* [1–3]. Since the assessment

© Успенская Е. В., Казымова И. В., Плетенева Т. В., Елизарова Т. Е., Сыроешкин А. В., 2020

© Uspenskaya E. V., Kazymova I. V., Pleteneva T. V., Elizarova T. E., Syroeshkin A. V., 2020

of pharmacopoeia solubility of APS is reduced to a visual procedure and the use of approximate terms, we have developed an original method for determining the dissolution rate of substances using the laws of chemical kinetics. Validation of the analytical method is carried out at introduction of the new method, and also at change of conditions of analysis of medicines carried out during the life cycle (product lifecycle) of a pharmaceutical product and its manufacturing process [4]. The proposed technique for laser determination of the dissolution rate in water of a medicinal substance of fluoroquinolone group has been tested; elements have been included in validation studies: repeatability, precision, linearity and range.

Aim. Development of the method for determining the dissolution rate of active pharmaceutical substances by laser light diffraction with validation elements.

Materials and methods. Determination of the dissolution rate of moxifloxacin hydrochloride was carried out in water for laboratory analysis of purity level 1 (ultra-pure water) obtained on the Milli-Q® Integral, the quality of which corresponds to ISO 3696:1987. To achieve this goal, a pharmacopoeia method of research was used – low-angle scattering of laser light (laser diffraction method); instrument equipment – laser dispersion meter Malvern 3600 EC.

Results and discussion. An additional analytical method for determination of API dissolution rate by laser light diffraction method was developed. Validation studies on parameters: precision (repeatability, intra-laboratory/intermediate), linearity, analytical region. Precision was estimated based on the results of 18 measurements, the coefficient of variation was 8 %, the relative error of average 4 %. Linearity was determined (correlation coefficient $R = 0.992$). The range of application of the analytical technique depends on its purpose, is determined in the linearity analysis and ranges from $5 \cdot 10^{-3}$ g/ml to $5 \cdot 10^{-2}$ g/ml.

Conclusion. The proposed methodology can be used as an independent test of the properties of pharmaceutical substances both at the stage of their development and preclinical studies, and in the process of quality control in addition to the existing pharmacopoeia test to assess the solubility of pharmaceutical substances, expressed in terms of conditional.

Keywords: dissolution rate, laser diffraction, kinetics of heterogeneous processes, fluoroquinolones, validation studies.

Conflict of interest: no conflict of interest.

Contribution of the authors. All authors of the article participated in the planning of the experiment, writing the text and discussing the results.

Acknowledgement. The publication has been prepared with the support of the «RUDN University Program 5-100».

For citation: Uspenskaya E. V., Kazymova I. V., Pleteneva T. V., Elizarova T. E., Syroeshkin A. V. Determination of active pharmaceutical substances dissolution rate by laser light diffraction method. *Drug development & registration*. 2020; 9(1): 75–81.

ВВЕДЕНИЕ

Необходимым компонентом обеспечения качества лекарственного средства является разработка спецификации, включающей аналитические методики и критерии приемлемости, являющейся частью общей стратегии управления качеством [5]. В понятие «управление качеством» входят: контроль качества исходной субстанции, валидация, исследование стабильности и межсерийный контроль. В свою очередь при контроле качества исходной активной фармацевтической субстанции (АФС) указывают свойства, значимые для клинической практики, такие как rK_a , растворимость, $\log P$, полиморфизм, степень кристалличности, изомерия, распределение частиц по размерам. Исследованиям перечисленных важнейших свойств АФС посвящены многочисленные научные исследования [6–8]. Помимо перечисленных факторов на фармакологическую активность влияют растворимость, проницаемость через липидный слой мембран, адсорбция, диффузия и др. Растворимость обуславливает распределение вещества и, следовательно, во многом определяет фармакокинетические свойства лекарственного препарата [9]. Известно, что сродство к воде уменьшается при введении функциональных групп и радикалов в структуру молекулы лекарственного вещества в последовательности: карбоксильная > гидроксильная > альдегидная > кетогруппа > аминная > иминная > амидная > имидная (гидрофильные группы) и алкильная > фенильная (гидрофобные радикалы) [10].

Согласно [11] характеристики растворимости подразделяются на качественные и количественные. Представленная в ГФ РФ XIV общая фармакопейная статья (ОФС) «Растворимость» приводит понятие растворимости в качестве «приблизительной» характеристики и выражается в условных терминах (таблица 1).

Таблица 1. Обозначения растворимости фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ [12]

Table 1. Solubility designations for pharmaceutical substances and excipients [12]

| Термин | Примерное количество растворителя (мл), необходимое для растворения 1 г вещества |
|-------------------------|--|
| Очень легко растворим | до 1 включительно |
| Легко растворим | от 1 до 10 включительно |
| Растворим | от 10 до 30 включительно |
| Умеренно растворим | от 30 до 100 включительно |
| Мало растворим | от 100 до 1000 включительно |
| Очень мало растворим | от 1000 до 10 000 включительно |
| Практически нерастворим | более 10 000 |

Следовательно, валидация и введение в анализ методики количественной оценки (k , c^{-1}) растворения лекарственных субстанций представляет актуальную задачу современной фармацевтической химии.

Цель работы. Разработка методики определения скорости растворения активных фармацевтических субстанций методом лазерной дифракции света с элементами валидации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Оборудование

Определение интенсивности лазерного светорассеяния во времени проводили с использованием дифракционного анализатора размера частиц Mastersizer 3600 EC (Malvern Instruments Ltd, Великобритания), тип диспергирования – жидкий, длина волны сканирующего излучения $\lambda = 632$ нм; с использованием емкостной ячейки $V = 3$ мл, снабженной механической мешалкой. Рассеянное частицами дисперсной фазы излучение фиксируется под разными углами с помощью высокочувствительного многоэлементного детектора – фотодиодной матрицы.

Объектом исследования выступила активная фармацевтическая субстанции антибактериального действия группы фторхинолона – моксифлоксацина гидрохлорид (рисунок 1) [13, 14], производства Xi'an Henrikang Biotech Co., Ltd. Китай, серия MXH0615003, срок годности до 04.2020.

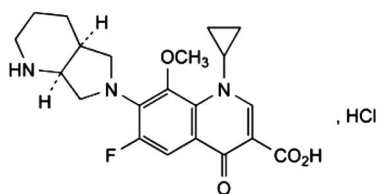


Рисунок 1. Химическая структура и систематическое название АФС

1-Циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-8-метокси-7-[(4aS,7aS)-октагидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил]-4-оксо-3-хинолин-карбоновой кислоты гидрохлорид

Figure 1. Chemical structure and systematic name of active pharmaceutical ingredient

1-Cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-8-methoxy-7-[(4aS,7aS)-octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-4-oxo-3-quinoline-carboxylic acid hydrochloride

Метод исследования

Для количественной характеристики растворения нами применен метод малоуглового рассеяния лазерного света, представленный в мировых фармакопеях в виде общей фармакопейной статьи «Light Diffraction

Measurements Of Particle Size» (ОФС.1.2.1.0008.15 «Определение распределения частиц по размерам методом лазерной дифракции света») [15, 16]. Метод основан на регистрации индикатрисы рассеяния, возникающей при взаимодействии электромагнитного излучения с частицами дисперсной фазы. Результатом уменьшения дисперсности во времени является изменение углового распределения интенсивности рассеяния в зависимости от соотношения $\frac{\pi d}{\lambda}$, где λ – длина волны, d – размер частиц [17]. Математически лазерное светозатемнение (*laser obscuration*, LO) может быть представлено выражением:

$$LO = 1 - I/I_0 \cdot 100 \% [18], \quad (1)$$

где I – интенсивность света, измеренная детектором, в то время как частица находится внутри измерительной ячейки; I_0 – интенсивность света, измеренная детектором без частицы в измерительной ячейке (рисунок 2).

Программное обеспечение

Для численного статистического и графического анализа полученных результатов применялся пакет программ фирмы OriginLab Corporation, США.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Аналитическая методика определения скорости растворения

Навеску моксифлоксацина гидрохлорида для исследования растворения во времени подбирали, исходя из фармакопейной растворимости: для мало растворимых субстанций массой 1 г необходим объем растворителя от 100 до 1000 мл. Для измерений в емкостной кювете объемом 3 мл были взяты точные навески АФС $m = 0,0300$ г (или 1 г в 100 мл) для проведения параллельных измерений $n = 6$. Навеску порошка субстанции помещали в кювету с магнитной мешалкой измерительного блока прибора, добавляли точно отмеренный объем растворителя, что служило началом процесса растворения и измерения во времени регистрируемого показателя. Интервал измерения ла-

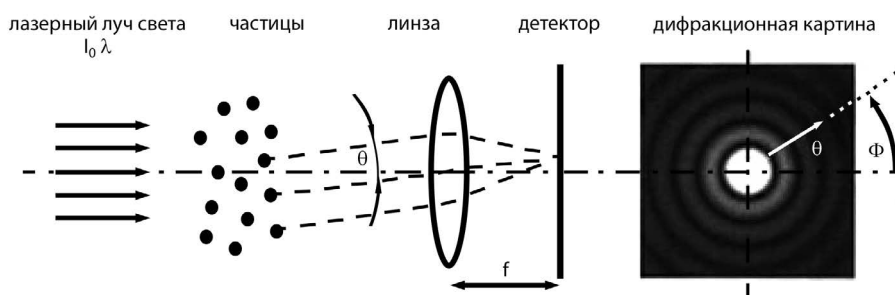


Рисунок 2. Оптическая схема малоуглового рассеяния лазерного света. Метод основан на стандарте ISO 13320:2009 [19]

Figure 2. Optical scheme of small-angle scattering of laser light. The method is based on the standard ISO 13320: 2009 [19]

зерного затемнения составил 10 секунд; измерение продолжали до прекращения изменения во времени регистрируемого показателя, который характеризует потерю интенсивности света при введении дисперсного образца в измерительную ячейку в результате рассеяния.

Предварительно производили измерение лазерного затемнения фона, в качестве которого служила среда растворения; $T = 21 \text{ }^\circ\text{C}$ ($\pm 1 \text{ }^\circ\text{C}$). Общее время одного измерения от внесения навески порошка в кювету до выхода измеряемого параметра на плато составило 1,5–2 минуты. В качестве растворителя для исследования скорости растворения использовали воду для лабораторного анализа степени чистоты 1 (сверхчистая вода), полученную на установке Milli-Q® Integral, качество которой соответствует ГОСТ Р 52501-2005 (удельное сопротивление 18,2 МОм · см, $T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$, содержание органических примесных веществ ТОС $\leq 5 \text{ ppb}$).

Применяя закономерности кинетики первого порядка в описании гетерогенных процессов, нами проведены исследования количественной оценки скорости растворения АФС разных химических и фармакологических классов [20]. Если считать, что изменением концентрации одного из реагентов – растворителя в процессе растворения можно пренебречь, тогда общий порядок кинетического уравнения равен единице, а реакция протекающая в таких условиях – «псевдопервого» порядка:

$$V = -\frac{dC}{dt} = kC. \quad (2)$$

Интегрируя выражение в пределах $C = C_0$ при $t = 0$, получаем:

$$k = \frac{1}{t} \ln \frac{C_0}{C}. \quad (3)$$

$$C = C_0 e^{-kt}. \quad (4)$$

Уравнение (4) доказывает экспоненциальное уменьшение во времени концентрации одного из реагентов, а применительно к методике, основанной на методе лазерной дифракции света – уменьшение лазерного затемнения, зависящего от дисперсности среды.

Прологарифмировав обе части, линеаризуем уравнение (4) и используем его для определения растворения АФС, представив результаты экспоненциальных кривых в координатах:

$$y = \ln 1 - I/I_0, \quad x = t.$$

Для определения скорости растворения нами рассчитаны значения констант скорости по коэффициенту b уравнения прямой $y = a + bx$, как тангенс угла наклона к оси абсцисс:

$$k = -\text{tg } \alpha; \quad \text{tg } \alpha = -\frac{d \text{ laser obscuration}}{dt}. \quad (5)$$

Элементы валидации в рамках разработки аналитической методики

Валидационные исследования аналитической методики определения скорости растворения АФС методом лазерной дифракции проведены, основываясь на требованиях ОФС.1.1.0012.15 «Валидация аналитических методик» [21], а также руководства FDA [4] по следующим параметрам: повторяемость (сходимость), внутрилабораторная (промежуточная) прецизионность, линейность, аналитическая область.

Повторяемость (прецизионность внутри методики)

Повторяемость методики оценена в условиях, при которых шесть независимых результатов измерений получали одним методом, в одной лаборатории, одним лаборантом-исследователем, с использованием одного лазерного измерителя дисперсности, в пределах короткого промежутка времени.

На рисунке 3 представлена кинетическая кривая изменения во времени величины лазерного затемнения при растворении в воде моксифлоксацина гидрохлорида.

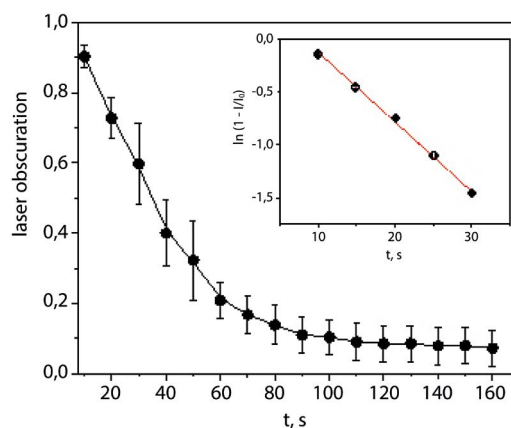


Рисунок 3. Зависимость величины лазерного затемнения во времени при растворении в воде моксифлоксацина гидрохлорида ($n = 6$, $P = 0,95$). На вставке – в полулогарифмических координатах

Figure 3. The dependence of the laser obscuration time values while dissolving the drug substance of moxifloxacin hydrochloride in water by laser diffraction method ($n = 6$, $P = 0,95$). In linear and semi-logarithmic coordinates (right inset)

Повторяемость выражена величиной дисперсии, стандартного отклонения, коэффициента вариации и доверительным интервалом (таблица 2).

Результаты статистической обработки свидетельствуют о достоверности полученных результатов при доверительной вероятности 95 %: рассчитанное значение коэффициента вариации (RSD) меньше 10 %, следовательно, степень рассеивания результатов измерений незначительная [21].

На основании оценки повторяемости аналитической методики проведены исследования внутрилабораторной прецизионности.

Таблица 2. Оценка повторяемости (сходимости) аналитической методики (n = 6; P = 0,95)

Table 2. The assessment of repeatability (convergence) of a new analytical technique (n = 6; P = 0,95)

| k, c^{-1} | \bar{k}, c^{-1} | SD | S^2 | RSD, % | $(\bar{k} \pm \Delta\bar{k}), c^{-1}$ $t_{p,f} = 2,57$ при $P = 0,95; n = 6;$ $f = 5$ |
|--|-------------------|---------------------|---------------------|--------|--|
| 0,055; 0,061; 0,061; 0,057; 0,058; 0,053 | 0,058 | $3,1 \cdot 10^{-3}$ | $9,6 \cdot 10^{-6}$ | 5,3 | $0,058 \pm 0,003$ |

Внутрилабораторная (промежуточная) прецизионность

Прецизионность, как выражение близости результатов между сериями измерений была оценена при проведении испытаний внутри лаборатории в разные дни на идентичных образцах одной серии моксифлоксацина гидрохлорида (таблица 3).

Таблица 3. Оценка внутрилабораторной (промежуточной) прецизионности аналитической методики (n = 18, P = 0,95)

Table 3. The assessment of a new analytical technique's precision (n = 18, P = 0,95)

| k, c^{-1} | \bar{k}, c^{-1} | SD | S^2 | RSD, % | $(\bar{k} \pm \Delta\bar{k}), c^{-1}$ $t_{p,f} = 2,57$ при $P = 0,95;$ $n = 18; f = 17$ | $\bar{\epsilon}, \%$ |
|--|-------------------|---------------------|---------------------|--------|--|----------------------|
| 0,055; 0,061; 0,061; 0,057; 0,058; 0,053; 0,055; 0,059; 0,065; 0,052; 0,058; 0,053; 0,055; 0,060; 0,051; 0,057; 0,050; 0,053 | 0,057 | $4,7 \cdot 10^{-3}$ | $2,3 \cdot 10^{-5}$ | 8,3 | $0,057 \pm 0,002$ | 4,1 |

Коэффициент вариации составил 8 %, относительная ошибка среднего – 4 %, что доказывает пригодность разработанной аналитической методики определения скорости растворения фармацевтической субстанции моксифлоксацина гидрохлорида, основанной на малоголовом рассеянии лазерного света [4, 21].

Линейность и аналитическая область

Линейность, как прямую зависимость регистрируемого сигнала от концентрации в пределах аналитической области подтверждали приготовлением отдельных (модельных) навесок моксифлоксацина гидрохлорида с использованием разработанной аналитической методики. Линейность оценивали визуально по графику зависимости величины лазерного затемнения – C, г/мл (рисунок 4). Для установления линейности использовали 6 концентрации, исхо-

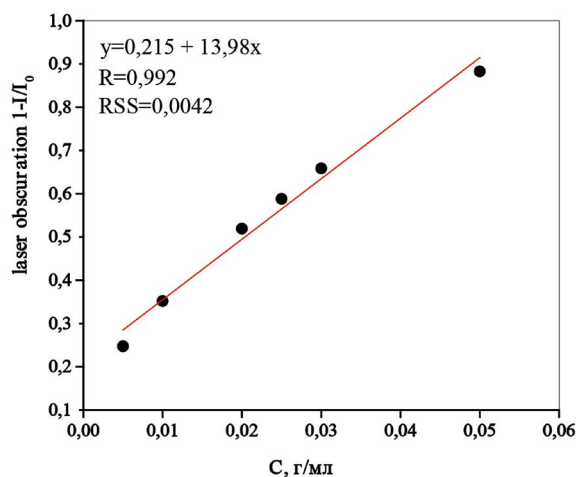


Рисунок 4. Результаты определения зависимости между величиной лазерного затемнения (*laser obscuration*) и концентрации раствора моксифлоксацина гидрохлорида

Figure 4. The results of determining the dependence between the values of laser obscuration (*laser obscuration*) on the concentration of moxifloxacin hydrochloride solution

дя из растворимости в воде умеренно растворимой фармацевтической субстанции моксифлоксацина гидрохлорида (0,01 г/мл).

Диапазон применения аналитической методики зависит от ее назначения, определяется при анализе линейности и составляет от $5 \cdot 10^{-3}$ г/мл до $5 \cdot 10^{-2}$ г/мл (см. рисунок 4). Для подтверждения линейности представлены: коэффициент корреляции ($R > 0,99$), свободный член регрессии ($a = 0,215$), тангенс угла наклона линии регрессии ($b = 13,98$) и остаточная сумма квадратов отклонений ($RSS = 0,0042$) (см. рисунок 4). В пределах диапазона применения методика обеспечивает требуемую линейность и прецизионность.

В условиях отсутствия в НД истинного/условно истинного (действительного) значения определяемой величины – константы скорости растворения (k, c^{-1}), активных фармацевтических субстанций, валидационный параметр «правильность», выражающий степень близости результата измерений к истинному, не был оценен. Это связано в том числе с тем, что количественная оценка скорости растворения АФС не входит в настоящий момент в число наиболее распространенных видов аналитических методик (испытание на подлинность, количественное и полуколичественное определение содержания примесных веществ, количественное определение АФИ) и подлежит отнесению к дополнительным аналитическим методикам. Однако, учитывая тот факт, что стандартизованная процедура валидации аналитической методики включает в себя определение всех характеристик, включенных в [21], нами запланированы валидационные исследования с применением эталонного спектрофотометрического метода для определения концентрации раствора АФС во времени при растворении с последующим расчетом констант скорости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработана дополнительная аналитическая методика определения скорости растворения АФС методом лазерной дифракции света. Проведены валидационные исследования по параметрам: прецизионность (повторяемость, внутрилабораторная/промежуточная), линейность, аналитическая область. Прецизионность оценена по результатам 18 измерений, коэффициент вариации составил 8 %, относительная ошибка среднего 4 %. Определена линейность (коэффициент корреляции $R = 0,992$). Диапазон применения аналитической методики зависит от ее назначения, определяется при анализе линейности и составляет от $5 \cdot 10^{-3}$ г/мл до $5 \cdot 10^{-2}$ г/мл.

Методика может быть использована в качестве самостоятельного испытания свойств фармацевтических субстанций как на стадии их разработки и доклинических исследований, так и при проведении контроля качества в дополнении к существующему фармакопейному тесту оценки растворимости фармацевтических субстанций, выраженной в условных терминах [22, 23].

ЛИТЕРАТУРА

1. Wang J., Liao Y., Xia J., Wang Z., Mo X., Feng J., He Y., Chen X., Li Y., Lu F. Mechanical micronization of lipoaspirates for the treatment of hypertrophic scars. A Brief Review of the FDA Dissolution Methods Database. *Stem Cell Res Ther.* 2019; 10: 2–10.
2. Syroeshkin A. V., Uspenskaya E. V., Pleteneva T. V., Morozova M. A., Maksimova T. V., Koldina A. M., Makarova M. P., Levitskaya O. V., Zlatkiy I. A. Mechanochemical activation of pharmaceutical substances as a factor for modification of their physical, chemical and biological properties. *International Journal of Applied Pharmaceutics.* 2019; 11: 118–123.
3. Timur S. S., Yöyen-Ermiş D., Esendağlı G., Yonat S., Horzum U., Esendağlı G., Gürsoy R. N. Efficacy of a novel LyP-1-containing self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS) for active targeting to breast cancer. *Eur J Pharm Biopharm.* 2019; 136: 138–146.
4. Guidance for Industry. Process Validation: General Principles and Practices. *U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration.* USA. 2011. Available at: <https://www.fda.gov/media/71021/download>.
5. Резвых Ю. А., Ковальская Г. Н. Современные подходы к совершенствованию системы обеспечения и контроля качества лекарственных средств на региональном уровне. *Сибирский медицинский журнал.* 2013; 6: 104–106.
6. Shahram E., Abolghasem J., Hadi V., Ali S. Are Crystallinity Parameters Critical for Drug Solubility Prediction. *Journal of Solution Chemistry.* 2015; 44: 2297–2315.
7. Гильдеева Г. Н. Полиморфизм: влияние на качество лекарственных средств и Актуальные методы анализа. *Качественная клиническая практика.* 2017; 1: 56–60.
8. Аксенова В. В., Канунникова О. М., Карбань О. В., Сулов А. А., Ладьянов В. И., Тукмачева К. А., Чучкова Н. Н., Сметанина М. В. Влияние механоактивации на состав, структуру и физико-химические свойства креатина и креатинина. *Химическая физика и мезоскопия.* 2019; 21(1): 103–114.
9. Savjani K. T., Gajjar A. K., Savjani J. K. Drug Solubility: Importance and Enhancement Techniques. *International Scholarly Research, Network ISRN Pharmaceutics.* 2012.
10. Солдатов А. И. Структура и свойства поверхности углеродных материалов. *Вестник ЧелГУ.* 2001; 1: 155–163.
11. Christel A. S. Bergström, Per Larsson, Computational prediction of drug solubility in water-based systems: Qualitative and quantitative approaches used in the current drug discovery and development

- setting. *International Journal of Pharmaceutics.* 2018; 540(1–2): 185–193.
12. ОФС.1.2.1.0005.15 «Растворимость» Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV издание. – М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2018. Available at: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php>.
 13. Комаров Т. Н., Медведев Ю. В., Шохин И. Е., Болдина Ю. Е., Львова А. А., Мельников Е. С., Фишер Е. Н., Иванов Р. В., Максвитис Р. И. Разработка и валидация биоаналитической методики определения моксифлоксацина в плазме крови методом ВЭЖХ с УФ-детектированием. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2016; 3: 174–179.
 14. McGee E. U., Samuel E., Boronea B., Dillard N., Milby M. N., Lewis S. J. Quinolone Allergy. *Pharmacy.* 2019; 7: 97.
 15. The United States Pharmacopeia and National Formulary USP 35–NF 31. *The United States Pharmacopeial Convention. Inc.: Rockville, MD.* 2013.
 16. ОФС.1.2.1.0008.15 «Определение распределения частиц по размерам методом лазерной дифракции света». Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV издание. – М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2018. Available at: http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14_1/HTML/555/index.html#zoom=z
 17. Zhaolin L., Xiaojuan H., Yao L. Particle Morphology Analysis of Biomass Material Based on Improved Image Processing Method. *Int J Anal Chem.* 2017: 1–9. Doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2017/5840690>.
 18. Henry N. C. Diffraction before destruction. *Biol Sci.* 2014; 17: 1–13.
 19. ISO 13320:2009 Particle Size Analysis—Laser Diffraction Methods. Part 1. General Principles. 2009.
 20. Анфимова Е. В., Успенская Е. В., Плетенева Т. В., Сыроешкин А. В. Исследование кинетики растворимости лекарственных субстанций методом лазерной дифракции в водных растворах с различным изотопным составом по водороду. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2017; 1: 150–155.
 21. ОФС.1.1.0012.15 «Валидация аналитических методик». Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV издание. – М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2018. Available at: http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14_1/HTML/276/index.html#zoom=z
 22. Uspenskaya E. V., Anfimova E. V., Syroeshkin A. V., Pleteneva T. V. Kinetics of Pharmaceutical Substance Solubility in Water with Different Hydrogen Isotopes Content. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2018; 80: 318–324.
 23. Успенская Е. В., Кешишян А. А., Плетенева Т. В., Сыроешкин А. В. Разработка и валидация методики кинетической оценки растворения лекарственной субстанции топирамат методом лазерной дифракции света. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2018; 2(23): 72–76.

REFERENCES

1. Wang J., Liao Y., Xia J., Wang Z., Mo X., Feng J., He Y., Chen X., Li Y., Lu F. Mechanical micronization of lipoaspirates for the treatment of hypertrophic scars. A Brief Review of the FDA Dissolution Methods Database. *Stem Cell Res Ther.* 2019; 10: 2–10.
2. Syroeshkin A. V., Uspenskaya E. V., Pleteneva T. V., Morozova M. A., Maksimova T. V., Koldina A. M., Makarova M. P., Levitskaya O. V., Zlatkiy I. A. Mechanochemical activation of pharmaceutical substances as a factor for modification of their physical, chemical and biological properties. *International Journal of Applied Pharmaceutics.* 2019; 11: 118–123.
3. Timur S. S., Yöyen-Ermiş D., Esendağlı G., Yonat S., Horzum U., Esendağlı G., Gürsoy R. N. Efficacy of a novel LyP-1-containing self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS) for active targeting to breast cancer. *Eur J Pharm Biopharm.* 2019; 136: 138–146.
4. Guidance for Industry. Process Validation: General Principles and Practices. *U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration.* USA. 2011. Available at: <https://www.fda.gov/media/71021/download>.
5. Rezvyh Ju. A., Koval'skaja G. N. The modern approaches to improving the regional system of assurance and quality control of medicines. *Siberian Medical Journal.* 2013; 6: 104–106. (in Russ.).

6. Shahram E., Abolghasem J., Hadi V., Ali S. Are Crystallinity Parameters Critical for Drug Solubility Prediction. *Journal of Solution Chemistry*. 2015; 44: 2297–2315.
7. Gildeeva G. N. Polymorphism: the influence on the quality of drugs and actual methods of analysis. *Good Clinical Practice*. 2017; 1: 56–60 (In Russ.).
8. Aksenova V. V., Kanunnikova O. M., Karban' O. V., Suslov A. A., Lad'janov V. I., Tukmacheva K. A., Chuchkova N. N., Smetanina M. V. Effect of mechanoactivation on composition, structure and physico-chemical properties of creatinine and creatine. *Chemical Physics and Mesoscopy*. 2019; 21(1): 103–114. (in Russ.).
9. Savjani K. T., Gajjar A. K., Savjani J. K. Drug Solubility: Importance and Enhancement Techniques. *International Scholarly Research, Network ISRN Pharmaceutics*. 2012.
10. Soldatov A. I. The structure and surface properties of carbon materials. *Bulletin of ChelSU*. 2001; 1: 155–163. (in Russ.).
11. Christel A. S. Bergström, Per Larsson, Computational prediction of drug solubility in water-based systems: Qualitative and quantitative approaches used in the current drug discovery and development setting. *International Journal of Pharmaceutics*. 2018; 540(1–2): 185–193.
12. OFS.1.2.1.0005.15 «Solubility» State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV edition. – M.: Ministry of Health of the Russian Federation. 2018. Available at: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php> (in Russ.).
13. Komarov T. N., Medvedev Y. V., Shohin I. E., Boldina Y. E., Lvova A. A., Melnikov E. S., Fisher E. N., Ivanov R. V., Maksvitis R. J. Development and validation of moxifloxacin determination in human plasma by HPLC-UV method. *Drug development & registration*. 2016; 3: 174–179. (In Russ.).
14. McGee E. U., Samuel E., Boronea B., Dillard N., Milby M. N., Lewis S. J. Quinolone Allergy. *Pharmacy*. 2019; 7: 97.
15. The United States Pharmacopeia and National Formulary USP 35–NF 31. The United States Pharmacopoeial Convention, Inc.: Rockville, MD (2013)
16. OFS.1.2.1.0008.15 «Determination of particle size distribution by laser light diffraction». State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV edition. – M.: Ministry of Health of the Russian Federation. 2018. Available at: http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14_1/HTML/555/index.html#zoom=z (In Russ.).
17. Zhaolin L., Xiaojuan H., Yao L. Particle Morphology Analysis of Biomass Material Based on Improved Image Processing Method. *Int J Anal Chem*. 2017: 1–9. Doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2017/5840690>.
18. Henry N. C. Diffraction before destruction. *B Biol Sci*. 2014; 17: 1–13.
19. ISO 13320:2009 Particle Size Analysis–Laser Diffraction Methods. Part 1. General Principles. 2009.
20. Anfimova E. V., Uspenskaya E. V., Pleteneva T. V., Syroeshkin A. V. Solubility kinetics of drugs studied by LALLS method in water solutions with various hydrogen isotope content. *Drug development & registration*. 2017; 1: 150–15 (In Russ.).
21. OFS.1.1.0012.15 «Validation of analytical methods». State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV edition. – M.: Ministry of Health of the Russian Federation. 2018. Available at: http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14_1/HTML/276/index.html#zoom=z (In Russ.).
22. Uspenskaya E. V., Anfimova E. V., Syroeshkin A. V., Pleteneva T. V. Kinetics of Pharmaceutical Substance Solubility in Water with Different Hydrogen Isotopes Content. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2018; 80: 318–324.
23. Uspenskaya E.V., Keshishian A.A., Nikiforova M.V., Pletneva T.V., Syroeshkin A.V. Development and validation of the method of kinetic evaluation of medical substance topiramate dissolution by laser diffraction of light method. *Drug development & registration*. 2018; 2(23): 72–76. (In Russ.).