

УДК 615.2; 532.73

## ИССЛЕДОВАНИЕ КИНЕТИКИ РАСТВОРИМОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СУБСТАНЦИЙ МЕТОДОМ ЛАЗЕРНОЙ ДИФРАКЦИИ В ВОДНЫХ РАСТВОРАХ С РАЗЛИЧНЫМ ИЗОТОПНЫМ СОСТАВОМ ПО ВОДОРОДУ

Е.В. Анфимова<sup>1\*</sup>, Е.В. Успенская<sup>1</sup>, Т.В. Плетенева<sup>1</sup>, А.В. Сыроешкин<sup>1</sup>

**Резюме.** Проведена кинетическая оценка растворимости лекарственных субстанций разных химических и фармакологических групп – бендазола гидрохлорида, лактозы моногидрата и таурина – в водных растворах с различным изотопным составом по водороду. Выбор растворителя обусловлен тем, что замена воды очищенной с содержанием  $141,0 \pm 0,9$  ppm тяжелого изотопа  $^2\text{H}(D)$  на воду с пониженным содержанием  $^2\text{H}(D)$  способствует ускорению процесса растворимости активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) примерно в 1,5 раза. Исследование растворимости проводили методом лазерной дифракции света, который лежит в основе ОФС.1.2.1.0008.15 ГФ РФ XIII «Определение распределения частиц по размеру». В отличие от существующей фармакопейной методики метод лазерной дифракции позволяет дать объективную оценку растворимости АФИ на основании изменения интегральных характеристик дисперсности во времени.

**Ключевые слова:** растворимость, лазерная дифракция, кинетический изотопный эффект.

### SOLUBILITY KINETICS OF DRUGS STUDIED BY LALLS METHOD IN WATER SOLUTIONS WITH VARIOUS HYDROGEN ISOTOPE CONTENT

E.V. Anfimova<sup>1\*</sup>, E.V. Uspenskaya<sup>1</sup>, T.V. Pleteneva<sup>1</sup>, A.V. Syroeshkin<sup>1</sup>

**Abstract.** The kinetic evaluation of solubility of drug substances of different chemical and pharmacological groups (bendazole hydrochloride, lactose monohydrate and taurine) was conducted in aqueous solutions with different isotopic composition of hydrogen. The choice of solvent was made due to the fact that the replacement of purified water, containing  $141,0 \pm 0,9$  ppm  $^2\text{H}(D)$  heavy isotope of hydrogen, to water with low content of  $^2\text{H}(D)$  can accelerate the solubility of the active process pharmaceutical ingredients (APIs), approximately in 1,5 times. The study was carried out by the laser light diffraction method, which is the basis of the Monograph.1.2.1.0008.15 SF RF XIII «Particle size distribution». In contrast to the existing methods of the pharmacopoeial analysis governing the visual assessment of the completeness of the solubility of the API, the laser diffraction method allows to get an objective assessment of the solubility of the API based on the change of the integral characteristics of dispersion over time.

**Keywords:** solubility, laser diffraction, kinetic isotope effect.

1 – ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», кафедра фармацевтической и токсикологической химии, 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8

1 – People Friendship University of Russia, 8, Mikluho-Maklaya str., Moscow, 117556, Russia

\* адресат для переписки:  
E-mail: evanfimova@mail.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Изучение растворимости является одной из важнейших процедур контроля качества АФИ при оценке их чистоты и подлинности. Растворимость отражает не только физико-химические свойства АФИ, но и стабильность технологического процесса производства фармацевтических субстанций. Растворимость характеризует чистоту АФИ, и ввиду этого её оценка является первичным анализом при контроле качества субстанций и лекарственных средств (ЛС) на их основе. На растворимость влияют гидрофильность или гидрофобность поверхности частиц, размер и полиморфизм кристаллов АФИ [1, 2]. При существовании различных кристаллических форм АФИ тест «Растворение» может быть выбран в качестве метода определения полиморфизма лекар-

ственных веществ [3]. Скорости высвобождения АФИ из лекарственных форм посвящены многочисленные исследования [4–6]. Однако растворимость, предшествующая высвобождению АФИ, является одним из ключевых факторов, влияющих на эффективность и безопасность лекарственных средств. Поэтому направленная разработка новых лекарственных препаратов с заранее заданными свойствами (drug design) должна основываться в том числе на данных по растворимости веществ-кандидатов [5].

Растворение, растворимость и проницаемость АФИ в ЖКТ являются фундаментальными параметрами, которые контролируют скорость абсорбции ЛС и, как следствие, их биологическую активность. Вот почему описываемая физико-химическая характеристика АФИ чрезвычайно важ-

на при оценке биоэквивалентности дженериковых препаратов брендовым, в том числе при выявлении корреляции *in vitro* – *in vivo* [7–9].

Однако до сих пор оценка растворимости АФИ при фармакопейном анализе проводится визуально, термины растворимости – описательные, а значения – приблизительные [3] (таблица 1).

Таблица 1.

Описательные термины растворимости АФИ

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 10000 включительно
Практически нерастворим	более 10000

Растворение – гетерогенный процесс, который зависит как от свойств твердого тела, так и от природы растворителя. Известно, что вода представляет собой смесь молекул с различной изотопной массой, в том числе  $H_2O$ ,  $HDO$  и  $D_2O$ . Воды с разным соотношением D/H обладают разными физико-химическими и спектральными свойствами [10]. Термодинамическая неравноценность изотопологов воды приводит к различиям в кинетике химических и биохимических реакций вследствие кинетического изотопного эффекта [11]. Ранее было доказано, что вода, обеднённая по дейтерию (лёгкая вода, deuterium-depleted water, DDW), проявляет антидотные свойства при индивидуальном и комбинированном воздействии фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ, снижает опасность  $\gamma$ -излучения [12].

В настоящей работе для исследования кинетики растворимости АФИ в водах с различным содержанием изотопа водорода применен метод лазерной дифракции (low-angle laser light scattering, LALLS), впервые введенный в фармакопею США (USP) в 2000 году. Данный метод предназначен для контроля качества АФИ и готовых лекарственных средств по показателю «Размер частиц и их распределение» [13]. Методика исследования кинетики растворимости АФИ на основании анализа изменения интегрального параметра дисперсности образца *laser obscuration* во времени LALLS-методом была разработана сотрудниками кафедры фармацевтической и токсикологической химии медицинского института РУДН. Использование метода, предназначенного для контроля размера частиц АФИ, в качестве инструмента изучения растворимости субстанций имеет значительные преимущества по

сравнению с фармакопейным тестом «Растворимость». Во-первых, метод даёт возможность объективной оценки растворимости АФИ на основании изменения интегральных характеристик дисперсности во времени; во-вторых, позволяет осуществить количественную оценку растворимости, то есть расчёт константы скорости  $k$  ( $c^{-1}$ ).

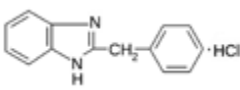
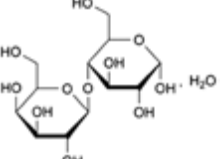
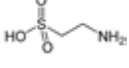
## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Объекты исследования

Были использованы субстанции различных химических и фармакологических классов: бендазола гидрохлорид (серия P111106, Second Pharma Co., Ltd., China), лактозы моногидрат различных серий (DMV-Fonterra Exipients GmbH & Co. KG, Norten Hardenberg, Germany), таурин (ОАО «Фармстандарт-Лексредства»), относящиеся к классам вазодилаторов, углеводов и метаболитов соответственно (таблица 2). Сроки годности всех препаратов были действительны.

Таблица 2.

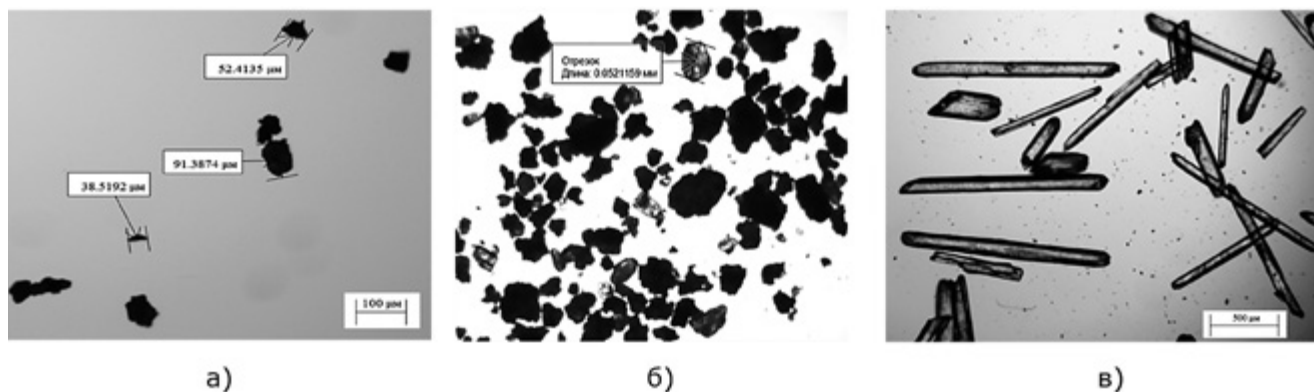
Структурные формулы и некоторые физико-химические свойства лекарственных субстанций

		
бендазола гидрохлорид	лактозы моногидрат	таурин
2-бензил-1H-бензимидазола гидрохлорид	O- $\beta$ -D-галактопиранозил-( $\rightarrow$ )- $\alpha$ -D-глюкопиранозы моногидрат	2-аминоэтансульфоновая кислота
Белый или белый со слегка сероватым или желтоватым оттенком кристаллический порошок	Белый или почти белый кристаллический порошок	Белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы
Умеренно растворим в воде [3]	Легко растворим в воде [11]	Растворим в воде [11]

Данные АФИ были выбраны для исследования кинетики растворимости ввиду их различной растворимости в воде (таблицы 1 и 2).

Размеры частиц испытуемых субстанций контролировали методом оптической микроскопии с помощью микроскопа «Альтами» БИО-2 с увеличением объектива 4x (рисунок 1).

Лактоза используется в фармацевтических рецептурах в качестве наполнителя и вспомогательного вещества, в частности, при изготовлении ЛФ высокого и сверхвысокого разведения. Это объясняется её высокой стабильностью, низкой гигроскопичностью и экономической доступностью [14, 15]. Дибазол относится к вазодилаторам, миотропным спазмолитикам и



**Рисунок 1.** Внешний вид и кристаллы исследуемых субстанций

а) внешний вид и размеры кристаллов субстанции бендазола гидрохлорида; б) внешний вид и размеры кристаллов субстанции лактозы моногидрата; в) внешний вид и размеры кристаллов субстанции таурина

средствам, влияющим на нервно-мышечную передачу [16]. Таурин играет большую роль в липидном обмене, способствует нормализации функции клеточных мембран, оптимизации энергетических и обменных процессов, сохранению электролитного состава цитоплазмы [17].

**Вода для исследований.** Вода деионизованная высокоомная (удельная электропроводность не более 5 мкСм при 25 °С) получена путем очистки пирогенной дистиллированной воды на системе Milli-Q (Merck, Великобритания).

Вода, обедненная по содержанию дейтерия (ЗАО «Лёгкая вода», Москва), получена путем низкотемпературной вакуумной ректификации жидкого водорода [18]. Для определения концентрации дейтерия на производстве применяется изотопный анализатор воды 912-0050 (Los Gatos Research, Россия) [19].

Независимо от производителя содержание дейтерия в анализируемых водах определяли методом масс-спектрометрии, согласно которому в протиевой воде соотношение D/H составляет 4 ppm по сравнению со  $141,0 \pm 0,9$  ppm для деионизованной высокоомной воды.

**Метод лазерной дифракции света** основан на измерении интенсивности углового рассеяния плоской монохроматической электромагнитной волны на частицах аэрозоля или взвеси. Индикатриса рассеяния изменяется в зависимости от отношения  $\frac{\pi d}{\lambda}$ , где  $\lambda$  – длина волны электромагнитного излучения,  $d$  – размер частицы. Для определения содержания образца в исследуемой дисперсной системе используют параметр *laser obscuration*, который характеризует потерю интенсивности света при введении образца в измерительную ячейку в результате процессов отражения, поглощения, дифракции и т.д. Математически *laser obscuration* выражается формулой:

$$Obscuration = 1 - \frac{I}{I_0} \cdot 100\%, \quad (1)$$

где  $I$  – интенсивность света, измеренная детектором в присутствии образца в ячейке,  $I_0$  – интенсивность света, измеренная детектором при отсутствии образца.

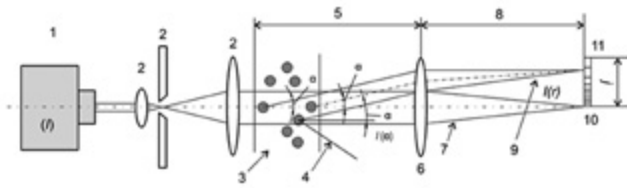
**Приборное оборудование.** В работе использовали дифракционный измеритель размеров частиц (particle sizer) Malvern 3600 Ec для определения размеров частиц в диапазоне от 1 до 180 мкм. Схема прибора для лазерной дифракции представлена на рисунке 2.

#### Условия проведения испытаний

В работе использовали емкостную ячейку, изготовленную из кварцевого стекла; объем кюветы – 3,5 мл, необходимое количество образца для измере-



Система высокой очистки воды I типа качества Milli-Q (Merck, Великобритания)



**Рисунок 2.** Схема прибора для лазерной дифракции

1 – источник лазерного излучения; 2 – модуль обработки лазерного излучения; 3 – частицы; 4 – рассеянный свет, не собранный линзой (6); 5 – рабочее расстояние линзы (6); 6 – линза Фурье; 7 – прямой луч; 8 – фокусное расстояние линзы (6); 9 – рассеянный луч; 10 – детектор затемнения; 11 – многоэлементный детектор

ния – 3 мл. Емкостная ячейка, снабженная мешалкой, помогала поддерживать частицы во взвешенном состоянии во время измерения и избегать их агрегации; скорость мешалки регулировалась вручную.

Навеску субстанции подбирали, исходя из фармакопейных данных о её растворимости. Для измерений были взяты точные навески субстанций:  $m=0,2000$  г лактозы моногидрата,  $m=0,0300$  г бендазола гидрохлорида и  $m=0,2000$  г таурина в объеме раствора 3 мл. Навеску субстанции помещали в емкостную кювету с магнитной мешалкой, добавляли объем растворителя 3 мл, отмеренный с помощью автоматической пипетки емкостью 500–5000 мкл. Измерение величины *laser obscuration* начинали в момент добавления воды в кювету и продолжали с интервалом 20 с до полного растворения субстанции, что фиксировалось нами по прекращению изменения во времени измеряемого параметра. Проводили повторные измерения, анализируя три репрезентативных образца одной серии. Предварительно производили измерение затемнения фонового раствора, в качестве которого использовалась среда растворения (вода дистиллированная или вода, обеднённая по дейтерию). Температура, при которой проводили измерения, составляла  $T=21\pm 1$  °С. Образцы воды использовались из только что вскрытых флаконов и не хранились более 1 суток.

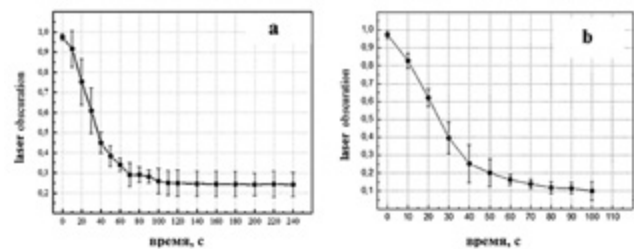
## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

1. Кинетика растворимости бендазола гидрохлорида в воде с разным содержанием тяжелого изотопа  $^2\text{H}(D)$ .

При исследовании растворимости бендазола гидрохлорида серии P111106 обнаружена экспоненциальная зависимость величины *laser obscuration* от времени

в водных средах с разным содержанием тяжелого изотопа  $^2\text{H}(D)$ , соответствующим 140 ppm и 4 ppm (рисунок 3).

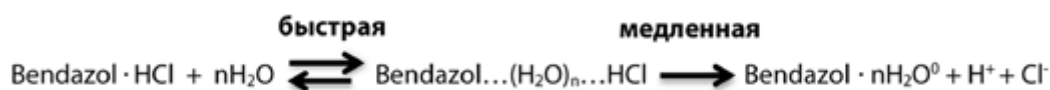
Как видно из рисунка 3, кинетика растворения бендазола гидрохлорида в воде представляет собой двустадийный процесс: резкое изменение регистрируемого параметра растворимости субстанции бендазола гидрохлорида в воде с соотношением  $D/H=140$  ppm (рисунок 3а) в первые 80 с от начала растворения сменяется на постепенное снижение величины *laser obscuration* до выхода на плато через 90–100 с, что фиксировалось нами как полное растворение субстанции.



**Рисунок 3.** Зависимость величин *laser obscuration* от времени при растворении лекарственной субстанции бендазола гидрохлорида: а) в воде с соотношением  $D/H=140$  ppm; б) в воде с соотношением  $D/H=4$  ppm ( $n\geq 3$ ,  $P=0,95$ )

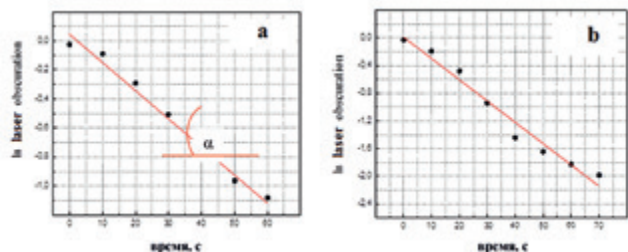
Гетеролитический процесс растворения частиц бендазола гидрохлорида в воде сопровождается образованием активированного комплекса, схему которого можно представить так, как показано на рисунке 4.

Рассматриваемая схема позволяет интерпретировать растворимость кристаллов АФИ в воде с позиции кинетики псевдопервого порядка, поскольку изменением концентрации молекул воды в условиях ее избытка можно пренебречь. При протекании гетеролитических процессов существенную перестройку претерпевают сольватные оболочки исходного состояния частиц дисперсной фазы и оболочки активированного комплекса, следовательно, можно оценить влияние природы растворителя на скорость растворения (рисунок 3б). Видно, что величина *laser obscuration* уменьшалась в 10 раз при растворении кристаллов бендазола гидрохлорида в воде, обедненной по дейтерию, в то время как в воде с соотношением  $D/H=140$  ppm уменьшение величины измеряемого параметра составило 3 раза (рисунок 3а).



**Рисунок 4.** Гетеролитический процесс растворения частиц бендазола гидрохлорида в воде

Для количественной оценки растворимости субстанций АФИ в воде с разным соотношением D/H результаты экспоненциальных кривых (рисунок 5) были представлены в координатах:  $x = \ln \text{ laser obscuration}$ ,  $y = t$  (рисунок 5, таблица 3).



**Рисунок 5.** Полулогарифмические координаты процесса растворения лекарственной субстанции бендазола гидрохлорида: а) в воде с содержанием тяжелого изотопа  ${}^2\text{H}(\text{D})$  140 ppm; б) в воде с содержанием тяжелого изотопа  ${}^2\text{H}(\text{D})$  4 ppm ( $n \geq 3$ ,  $P = 0,95$ )

Получено уравнение вида:

$$y = a + bx. \quad (2)$$

Константу скорости реакции определяли по коэффициенту  $b$  уравнения прямой, как тангенс угла наклона прямой к оси абсцисс:

$$k = -\text{tg}\alpha \quad (3a)$$

$$\text{tg}\alpha = -(d \text{ laser obscuration})/dt \quad (3b)$$

**Таблица 3.**

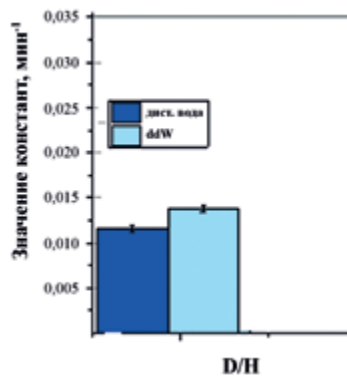
Константы скорости растворения бендазола гидрохлорида в воде с разным содержанием тяжелого изотопа водорода ( $n=3$ ,  $P=0,95$ )

Номер серии P111106	$(k \pm Sr), c^{-1}$	
	Вода с содержанием тяжелого изотопа ${}^2\text{H}(\text{D})$ 140 ppm	Вода с содержанием тяжелого изотопа ${}^2\text{H}(\text{D})$ 4 ppm
	$(1,94 \pm 0,001) \cdot 10^{-2}$	$(3,10 \pm 0,002) \cdot 10^{-2}$

Итак, обнаружены достоверные различия в скорости растворимости субстанции бендазола гидрохлорида в воде, обедненной по содержанию дейтерия ( $D/H=4$  ppm) по сравнению с деионизованной высокоомной водой природного изотопного состава ( $D/H=140$  ppm): скорость увеличилась в 1,6 раза. Полученный результат свидетельствует о важной роли вариаций изотопного состава растворителя (воды) в ускорении процесса растворения АФИ.

**2. Кинетика растворимости таурина в воде с разным содержанием тяжелого изотопа  ${}^2\text{H}(\text{D})$ .**

Кинетика растворимости таурина также демонстрирует зависимость от содержания в воде тяжелого изотопа водорода (рисунок 6, таблица 4).



**Рисунок 6.** Зависимость константы скорости растворимости таурина от содержания тяжелого изотопа водорода

**3. Кинетика растворимости лактозы моногидрата в средах с разным содержанием тяжелого изотопа  ${}^2\text{H}(\text{D})$ .**

Результаты исследования растворимости образцов лактозы моногидрата шести различных серий показали, что процесс растворения АФИ в обездейтерированной воде также протекает с большей скоростью, чем в воде с содержанием  ${}^2\text{H}(\text{D})$  140 ppm. Статистически достоверные различия в значениях констант скорости растворимости лактозы моногидрата в воде с разным содержанием были выявлены для всех проанализированных серий (таблица 5).

**Таблица 4.**

Константы скорости растворения таурина в воде с разным содержанием тяжелого изотопа водорода

$(k \pm Sr), c^{-1}$	
Вода с содержанием тяжелого изотопа ${}^2\text{H}(\text{D})$ 140 ppm	Вода с содержанием тяжелого изотопа ${}^2\text{H}(\text{D})$ 4 ppm
$(1,16 \pm 0,0004) \cdot 10^{-2}$	$(1,38 \pm 0,0004) \cdot 10^{-2}$

**Таблица 5.**

Константы скорости растворения лактозы моногидрата в воде с разным содержанием изотопа водорода ( $n=3$ ,  $P=0,95$ )

Номер серии	Вода с соотношением $D/H=140$ ppm		Вода с соотношением $D/H=4$ ppm		$\frac{k_H}{k_D}$
	$(k \pm Sr), c^{-1}$	$\epsilon, \%$	$(k \pm Sr), c^{-1}$	$\epsilon, \%$	
MM25711	$(9,7 \pm 0,35) \cdot 10^{-3}$	3,67	$(12,6 \pm 0,51) \cdot 10^{-3}$	4,07	1,3
MM25712	$(7,9 \pm 0,2) \cdot 10^{-3}$	9,67	$(13,4 \pm 0,42) \cdot 10^{-3}$	3,17	1,7
MM25713	$(7,5 \pm 0,06) \cdot 10^{-3}$	0,77	$(13,03 \pm 0,47) \cdot 10^{-3}$	3,65	1,7
MM25714	$(7,8 \pm 0,44) \cdot 10^{-3}$	5,66	$(12,2 \pm 0,38) \cdot 10^{-3}$	3,15	1,6
MM25715	$(9,3 \pm 0,44) \cdot 10^{-3}$	4,51	$(15,1 \pm 0,49) \cdot 10^{-3}$	3,28	1,6
MM25716	$(10,1 \pm 0,66) \cdot 10^{-3}$	6,5	$(11,2 \pm 0,64) \cdot 10^{-3}$	5,7	1,1

Статистическая обработка результатов, в ходе которой была рассчитана относительная ошибка среднего результата при определении константы скорости растворимости методом лазерной дифракции, указывает на исключение грубых ошибок.

Наблюдаемые нами изменения констант скорости растворимости АФИ, как результат изотопной замены дейтерия на протий в молекуле воды, свидетельствуют о реализации кинетического изотопного эффекта по растворителю. Количественной мерой кинетического изотопного эффекта является отношение константы скорости растворимости АФИ в воде с пониженным содержанием дейтерия к константе скорости растворимости в воде, содержащей тяжелый изотоп,  $\frac{k_H}{k_D}$  (таблица 5).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в работе проведена оценка растворимости лекарственных субстанций с применением физико-химического метода анализа, что позволяет охарактеризовать данное свойство АФИ не с позиции условных терминов растворимости, а с помощью достоверных численных результатов. Впервые оценена количественная мера кинетического изотопного эффекта, связанного с изотопной природой растворителя – воды. Показано, что независимо от фармакологических и химических свойств лекарственных субстанций скорость растворимости в воде, обедненной по дейтерию, превышает скорость растворимости в деионизованной высокоомной воде примерно в 1,5 раза. Данное свойство позволит повысить фармакологическую доступность малорастворимых в воде лекарственных веществ, обеспечивая лучшее высвобождение из лекарственной формы за счет увеличения скорости растворения лекарственных веществ. На примере лактозы моногидрата шести серий продемонстрирована возможность проведения межсерийного производственного контроля качества лекарственных субстанций на основании исследования их растворимости в воде с помощью метода лазерной дифракции света. При сохранении стабильности технологического процесса производства АФИ не будет наблюдаться достоверных различий в полученных константах скорости их растворимости.

Методика кинетической оценки растворимости лактозы моногидрата для фармацевтических целей методом лазерной дифракции света позволяет сравнить константы растворимости АФИ в растворах с разным изотопным составом. Возможность получения количественных характеристик растворимости делает эту методику пригодной для контроля качества и стандартизации и других лекарственных субстанций и позволяет использовать её в дополнение к уже существующему фармакопейному тесту «Растворимость».

## ЛИТЕРАТУРА

1. J. Sun, F. Wang, Y. Sui et al. Effect of particle size on solubility, dissolution rate, and oral bioavailability: evaluation using coenzyme Q10 as naked nanocrystals // *International Journal of Nanomedicine*. 2012. V. 7. P. 5733–5744.
2. J. Bauer, S. Spanton, R. Henry et al. Ritonavir: An Extraordinary Example of Conformational Polymorphism // *Pharmaceutical Research*. 2001. V. 18(6). P. 859–866.
3. Государственная фармакопея Российской Федерации, XIII изд. (ГФ РФ XIII).
4. Н.Е. Уварова, У.И. Борисова, Е.В. Успенская. Исследование растворимости субстанции бендазола гидрохлорида методом лазерной дифракции // *Сборник материалов V Юбилейной Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего»*. 2015. С. 510–513.
5. A.M. Sinn, M. Kurian, D. Losic. Non-eroding drug-releasing implants with ordered nanoporous and nanotubular structures: concepts for controlling drug release // *Biomaterials Science*. 2014. V. 2(10). P. 10–34.
6. H. Geng, Y. Zhao, J. Liu. Hollow mesoporous silica as a high drug loading carrier for regulation insoluble drug release // *International Journal of Pharmaceutics*. 2016. V. 510(1). P. 184–194.
7. Ю.И. Кулинич. Применение процедуры «Биоивейвер» для оценки эквивалентности *in vitro* воспроизведенных нестероидных противовоспалительных лекарственных средств // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2013. № 3(4). С. 68–74.
8. G.F. Vasilenko, I.E. Shohin, J.I. Kulinich, G.V. Ramenskaya. Interchangeability evaluation of multisource ibuprofen drug products using Biowaiver procedure // *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2011. V. 73. № 4. P. 443–446.
9. I.E. Shohin, G.V. Ramenskaya, E.A. Malashenko, G.F. Vasilenko. *In vitro* dissolution kinetics of amlodipine tablets marketed in Russia under Biowaiver conditions // *Dissolution Technologies*. 2010. V. 17. № 3. P. 20–22.
10. Т.И. Шишелова, Н.Л. Корзун, М.Ю. Толстой. Перспективы и направления в исследовании воды. – М.: Академия Естествознания. 2014.
11. О.Ю. Зрелов, А.В. Сыроешкин, Е.В. Успенская и др. Влияние изотопного состава воды на кинетику мутаротации галактозы // *Химико-фармацевтический журнал*. 2015. № 49(6). С. 51–54.
12. А.В. Сыроешкин, О.В. Титорович, Т.В. Плетенева и др. Вода, обедненная по дейтерию, как адьювантное средство при лечении онкологических заболеваний (обзор) // *Микроэлементы в медицине*. 2015. № 16(3). С. 29–37.
13. *European Pharmacopeia* 7.0. 2011.
14. A. Sarkar, B. Sinh. Solution properties and taste behavior of lactose monohydrate in aqueous ascorbic acid solutions at different temperatures: Volumetric and rheological approach // *Food Chemistry*. 2016. V. 211. P. 590–597.
15. R.C. Hwang, G.R. Peck. A systematic evaluation of the compression and tablet characteristics of various types of lactose and dibasic calcium phosphate // *Pharmaceutical Technology*. 2001. V. 25(6). P. 54–68.
16. Бендазол (Bendazol): инструкция, применение и формула // *Справочник лекарств ЛРС*. URL: [http://www.rlsnet.ru/mnn\\_index\\_id\\_42.htm](http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_42.htm) (дата обращения 07.06.2016).
17. Toxnet. National Library of Medicine. Taurine. URL: <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/107-35-7> (дата обращения 07.06.2016).
18. I. Alekseev, E. Arkhipov, S. Bondarenko et al. Experimental Results of Hydrogen Distillation at the Deuterium Removal Unit of the MuCAP Experiment. Preprint PNPI 2682. Gatchina. 2006.
19. V.V. Goncharuk, V.B. Lapshin, T.N. Burdeinaya et al. Physicochemical Properties and Biological Activity of the Water Depleted of Heavy Isotopes // *Journal of Water Chemistry and Technology*. 2011. V. 33. № 1. P. 8–13.