

УДК 539.26, 615.074

© В. А. Елохин, С. Н. Архипов, Л. А. Пьянкова,  
А. В. Петров, Р. В. Чехова, В. М. Пышный

## РЕНТГЕНОВСКАЯ ДИФРАКТОМЕТРИЯ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ АНАЛИЗЕ: ПРАКТИКА ПРИМЕНЕНИЯ НАСТОЛЬНЫХ ДИФРАКТОМЕТРОВ "ДИФРЕЙ"

Показаны границы применимости рентгенодифракционного метода анализа (XRD-анализа) для контроля готовой фармацевтической продукции, контроля соответствия образцов лекарственных средств на разных стадиях технологического процесса требованиям регламентов предприятия, мониторинга образования механокомпозигов с измененной реакционной способностью, твердофазных реакций, полиморфизма, изменения биологической активности веществ и лекарственных средств и т. д. Возможности метода XRD-анализа проиллюстрированы экспериментальными данными, полученными при помощи настольного дифрактометра "Дифрей" отечественного производства.

*Кл. сл.:* XRD-анализ, правила GMP, контроль качества лекарственных средств

### ВВЕДЕНИЕ

Многочисленные научные и отраслевые публикации последнего времени [1–5] свидетельствуют о неуклонно растущем интересе мирового фармацевтического сообщества к рентгеновской дифрактометрии как мощному инструменту для фармацевтического анализа.

Метод XRD-анализа включен в ведущие мировые фармакопеи: американскую (USP 39, раздел 941), европейскую (Eur. Ph. 8, раздел 2.9.33), японскую (JP XVII, раздел 2.58) и российскую (ГФ XIII, ОФС.1.2.1.10011.15).

Рентгенодифракционный метод применяется на различных этапах производственного контроля фармпрепаратов: от входного контроля сырья до контроля готовой продукции, включая межоперационный (внутрипроизводственный) контроль. Это мониторинг механической и химической активации твердых веществ, мониторинг образования механокомпозигов с измененной реакционной способностью, твердофазных реакций, полиморфизма, изменения биологической активности веществ и лекарственных средств и т. д. Кроме того метод XRD-анализа применяют для определения подлинности фармацевтических субстанций лекарственных препаратов, полученных в виде кристаллических порошков [1–6].

В данной работе эти положения проиллюстрированы экспериментальными данными, полученными при помощи настольного дифрактометра "Дифрей" (производства АО "Научные приборы", Санкт-Петербург), в том числе совместно с ОАО "Мосхимфармпрепараты" им. Н.А. Семашко".

### ДИФРАКТОМЕТРЫ СЕРИИ "ДИФРЕЙ"

Отличительной особенностью приборов серии "Дифрей" является использование изогнутого газонаполненного координатно-чувствительного детектора с большим углом одновременной регистрации рентгеновского излучения (43 град.) в сочетании с источником рентгеновского излучения малой мощности [7–9]. Применение такого детектора позволяет получить дифракционную картину в интервале углов 43 град. без сканирования, что резко сокращает время анализа по сравнению с традиционными дифрактометрами в 2–10 раз. В качестве источника рентгеновского излучения служит острофокусная рентгеновская трубка мощностью 200 Вт, обеспечивающая оптимальную плотность рентгеновского излучения на анализируемом объекте, что очень важно, особенно учитывая небольшие размеры таблеток. Автоматический загрузчик пробы и специализированное программное обеспечение позволяют автоматизировать процесс измерений. Прибор имеет настольное исполнение, радиационно безопасен, что позволяет его использовать в любых лабораторных помещениях [7–9].

Следует отметить, что метод рентгенодифракционного анализа, реализуемый при помощи дифрактометров "Дифрей", хорошо соответствует ключевым требованиям, предъявляемым к методам исследования (измерения), применяемым в производственном контроле:

– обеспечивает высокую надежность, достоверность, точность и воспроизводимость данных;

– обеспечивает экспрессность анализа (измерения проводятся оперативно и существенно не влияют на скорость всего технологического процесса);

– имеет технически несложное аппаратное оформление, гарантирующее максимальную простоту эксплуатации; не требует специальной подготовки и аттестации аналитического персонала, ответственного за контроль;

– имеет низкую себестоимость процедуры анализа.

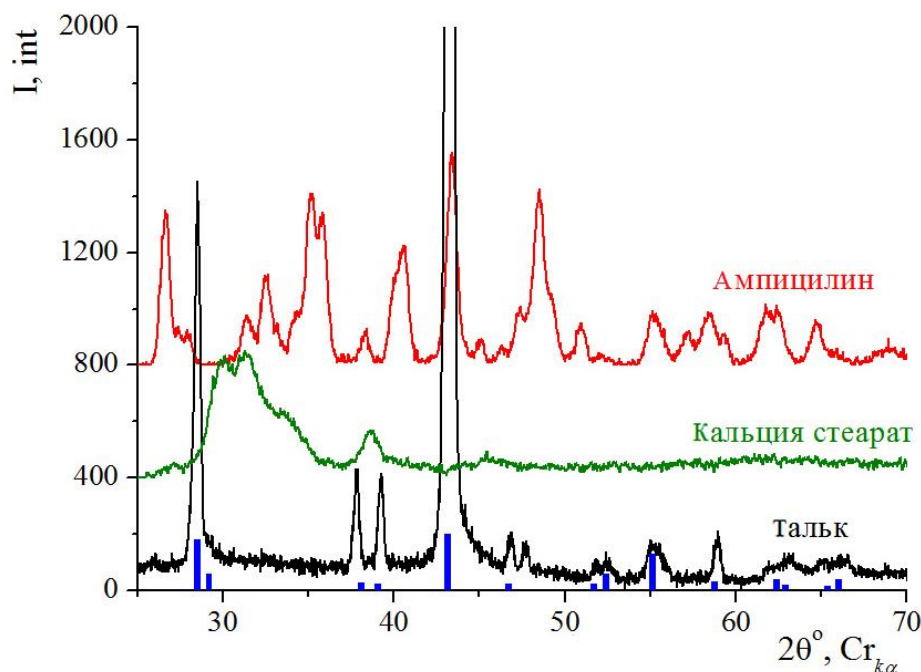
## ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА XRD-АНАЛИЗА В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ

### Контроль качества

В USP 39 описано применение метода XRD-анализа для контроля качества субстанций амифостина, ритонавира, цефамексина и некоторых других; в Eur. Ph. 8 — для субстанции пантопразола [5]. В настоящее время наиболее активно развивается методическая база для использования XRD-

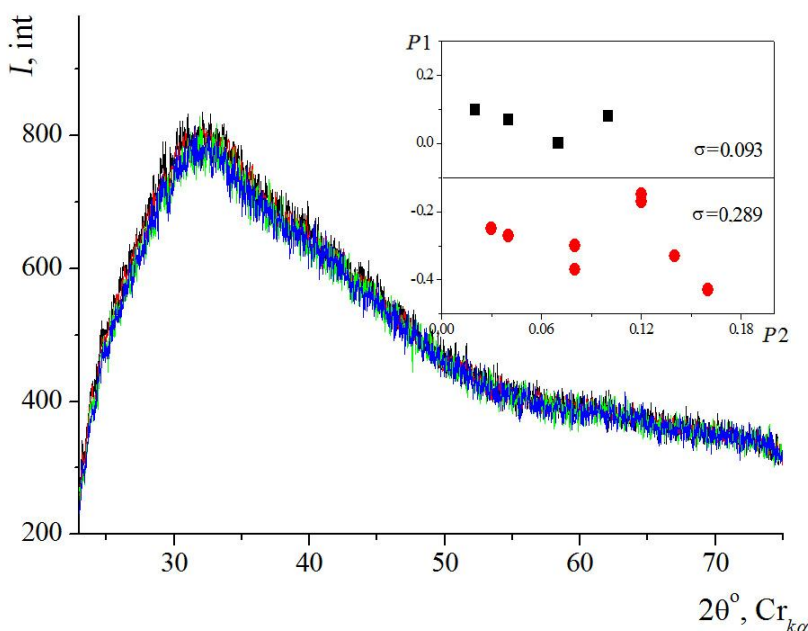
анализа при контроле качества вспомогательного сырья для производства твердых лекарственных форм, таких, например, как тальк, сахарин, аэросил, стеарат магния, углеводы и т. д. На рис. 1 приведен пример дифрактограмм готового лекарственного продукта (ампицилина) и его двух составляющих — талька и стеарата кальция, полученных на дифрактометре серии "Дифрей". Рис. 1 иллюстрирует возможность идентификации всех кристаллических фаз образца методом "отпечатка" (сравнение с референтным образцом или с эталоном из базы дифракционных данных ICSD PDF2).

Помимо фазового анализа кристаллических материалов рентгенодифракционный анализ широко применяется для анализа аморфных веществ (рис. 2). Так, поливинилпирролидон (ПВП) (приводится в USP (The United State Pharmacopoeia) и BP (British Pharmacopoeia)) — связующее вспомогательное вещество, улучшающее растворение и биодоступность лекарственных веществ (антибиотиков, анальгетиков, химиотерапевтических средств) за счет образования водорастворимых комплексов [6], является рентгеноаморфным.



**Рис. 1.** Вспомогательные вещества — тальк и стеарат кальция, входящие в состав ампицилина.

Обозначена штрих-диаграмма талька из базы дифракционных данных (PDF2)



**Рис. 2.** Дифрактограммы поливинилпирролидона (ПВП) и схема разделения в пространстве главных компонент (врезка) образцов двух производителей: ООО "АК Синтвита" (кружки) и Вируд ГмбХ — Германия (квадраты)

Дифракционные спектры поливинилпирролидона двух производителей идентичны и представляют собой гало без четко выраженных максимумов, разделить которые по происхождению можно только методами статистического анализа в пространстве главных компонент (рис. 2) [10].

Данный подход может быть использован не просто для контроля подлинности компонента лекарственного средства, но и для контроля его происхождения с точки зрения конкретного производителя и/или технологии производства, что отвечает современным международным требованиям GMP.

Контроль качества готовой фармацевтической продукции, во многих случаях, осуществляется не только самими производителями, но и различными сторонними организациями в рамках обязательных мероприятий по выборочному контролю, государственной фармацевтической экспертизе, судебной экспертизе, сертификации, работе с рекламациями, надзору за соблюдением лицензионных требований, выявлению фальсификата лекарственных средств.

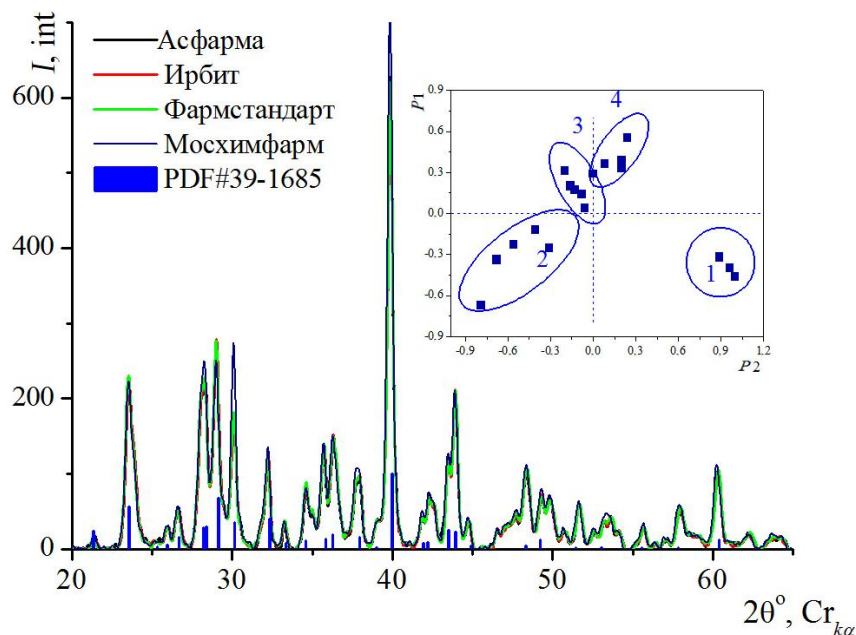
Методы исследования твердых лекарственных средств, основанные на XRD-анализе с использованием дифрактометров "Дифрей" и последующей статистической (хеометрической) обработкой

спектральных данных являются мощными инструментами для решения и этих задач.

В данном контексте нельзя не упомянуть о некоторой аналогии между дифрактометрическим и спектральным в ближней ИК области (так называемая БИК-спектроскопия) методами исследования фармацевтических препаратов. Оба метода, несмотря на принципиальные фундаментальные различия, имеют много общего. Методы обладают высокой специфичностью, позволяющей определить подлинность лекарственных средств, возможностью использования для контроля качества лекарственных средств, в том числе без нарушения целостности упаковки. Они позволяют выявить тонкие структурные различия между кристаллическими веществами и на основании этого сделать надежные выводы о качестве препаратов, их серийной принадлежности и происхождению, соответствием партий готовой продукции партиям сырья и т. д.

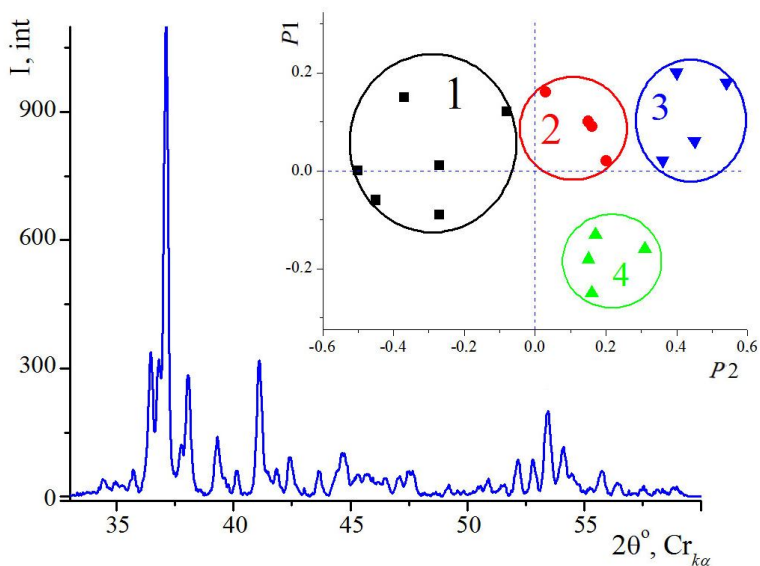
### Технологический контроль

Технологический (внутрипроизводственный, межоперационный) контроль — не менее важный элемент фармацевтического производства, позволяющий вести комплексный мониторинг получения лекарственного средства, принимать



**Рис. 3.** Дифрактограммы четырех образцов таблеток анальгина разных производителей и штрих-диаграмма анальгина из БДД.

На врезке — графическое разделение образцов анальгина в пространстве главных компонент; цифрами обозначены зоны, относящиеся к разным условиям получения: 1 — три разных производителя; 2, 3, 4 — один производитель, 2 — сырьевая смесь, 3 — гранулят высокой влажности, 4 — гранулят после сушки



**Рис. 4.** Дифрактограмма образца фураземида.

На врезке — графическое разделение образцов фураземида в пространстве главных компонент; цифрами обозначены зоны, относящиеся к разным условиям сушки: 1 — таблетированные формы; 2, 3, 4 — гранулят; 2 — сразу после сушки; 3 — через 12 ч; 4 — через 3 ч

оперативные решения о продолжении (прекращении, корректировке) производственного процесса, контролировать технологическую дисциплину персонала, своевременно диагностировать неисправности и сбои в работе оборудования и инженерных систем. Удовлетворительные данные производственного контроля являются объективными свидетельствами надлежащего обеспечения качества препарата на стадии его производства.

Так, например, определение доминирующей

полиморфной модификации активного компонента, контроль полноты смешения и эффективности грануляции таблет-массы и многие другие показатели вполне могут быть задачами производственного контроля, успешно решаемыми методом XRD-анализа.

На рис. 3 и 4 приведены примеры разделения внешне одинаковых спектров с помощью хемометрической обработки спектральных данных. Показано, что в пространстве главных компонент

легко можно выделить характерные зоны, относящиеся к той или иной технологической операции, не прибегая к сложному структурному анализу анализируемых образцов.

Кроме того, метод XRD-анализа является надежным инструментом и для выявления фактов нарушения технологической дисциплины и дальнейшей мотивации сотрудников к недопущению этих нарушений. Дело в том, что структура твердого вещества существенно зависит от условий его получения. Данная зависимость зачастую может быть очень тонкой и не выявляться стандартными методами, тогда как хемометрические методы обработки спектральных данных в XRD-анализе способны обеспечить выявление наиболее значимых технологических отклонений.

Нами получены дифрактограммы таблеток анальгина, изготовленные из одного сырья, но на разных прессах (рис. 5). Дифрактограммы таблеток однозначно разделяются в пространстве главных компонент, т. е. влияние прессового оборудования (ПРТ и Fette) на тонкую структуру кристаллитов очевидно.

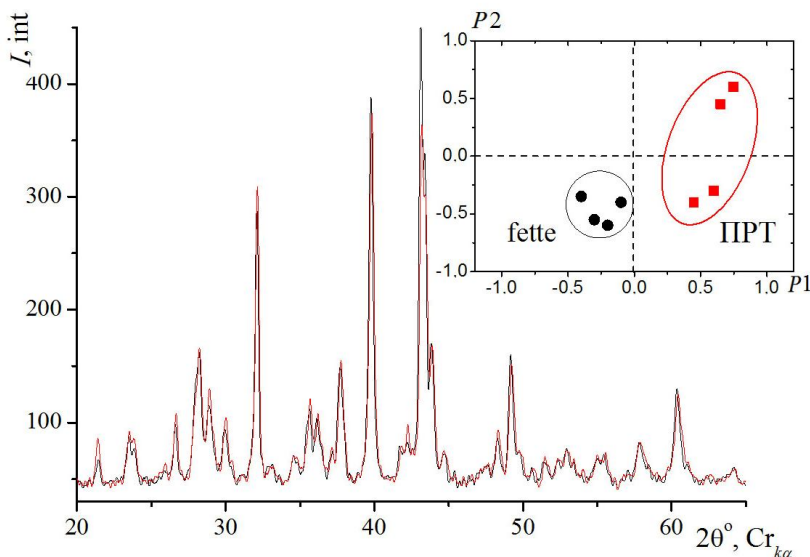
#### Фармацевтическая разработка

В свете основных положений ICH Q8 под фармацевтической разработкой, как правило, понимается любая деятельность фармпроизводителя, ориентированная:

- на разработку и постановку на производство новой продукции (в т. ч. новых лекарственных форм и их составов);
- на разработку, оптимизацию и валидацию технологий производства лекарственных средств;
- на модернизацию производства путем внедрения в технологический процесс новых единиц производственного оборудования;
- на разработку, освоение и валидацию новых методов и методик контроля качества и производственного контроля;
- на проведение доклинических, клинических, токсикологических исследований лекарственных средств, изучение биодоступности и биоэквивалентности препаратов;
- на научно-исследовательские работы по исследованию физических, химических, физико-химических, биологических и иных свойств лекарственных средств, исследование стабильности;
- на пострегистрационные исследования.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На этапе научно-исследовательских и опытно-промышленных работ, а также подбора производственного оборудования формируются ключевые особенности технологии будущего серийного производства, а также природы и свойств получаемого продукта.



**Рис. 5.** Дифрактограммы образцов таблеток анальгина, полученных на разных прессах (Fette и ПРТ). На врезке — графическое разделение восьми образцов таблеток в пространстве главных компонент

Тщательное изучение тонкой структуры твердых тел (активных фармацевтических субстанций, вспомогательных веществ, порошков, таблеток, технологических сред и т. д.) в тех случаях, когда она может влиять на свойства продукции, несомненно, должно предполагать использование такого инструмента, как рентгенодифракционный анализ. Многочисленные научные данные об исследовании лекарственных препаратов методом XRD-анализа однозначно свидетельствуют о масштабности данной задачи.

Одной из важнейших, но не всегда очевидных, задач фармацевтической разработки может являться также обеспечение патентной чистоты лекарственного средства. Известно, что многие химические вещества могут находиться в разных полиморфных формах, зависящих от условий их получения и обладающих разными физико-химическими и биологическими свойствами. Терапевтический эффект каждой полиморфной формы конкретного препарата при этом также оказывается различным. Данный нюанс зачастую используется разработчиками для защиты интеллектуальной собственности при патентовании инновационных лекарственных средств и технологий их производства, а также накладывает жесткие правовые обязательства на конкретных производителей для последующего внедрения и реализации разработок.

Не менее интересным является также устойчивый спрос на разработку инновационных лекарственных средств (в первую очередь фармацевтических субстанций) с заданными параметрами размерности твердых частиц. С каждым годом в фарминдустрии растет число примеров, когда биологическая активность и терапевтические свойства препаратов оказываются в существенной зависимости от степени кристалличности и величины измельчения активных веществ. Данная тенденция успешно объясняется механизмом их селективного связывания с таргет-рецепторами в организмах пациентов. Данный механизм обеспечивает высокую терапевтическую активность препарата, а также возможность снижения его дозировки и, как следствие, уменьшение токсического воздействия на организм и случаев побочного действия. В то же время, ориентация фармразработки на данную группу препаратов накладывает серьезные требования на методы контроля степени кристалличности активных веществ на всех этапах их производства (включая входной контроль сырья, внутрипроизводственный контроль и контроль качества готовой продукции).

Роль метода рентгеновской дифрактометрии в контексте решения данных задач трудно переоценить. Из всего доступного фармацевтам

арсенала физико-химических и физических методов анализа и исследования XRD-анализ является, пожалуй, единственным высоконадежным методом, позволяющим исследовать тонкую кристаллическую структуру твердой субстанции и оценить долю нужной полиморфной формы.

Любые виды фармацевтических разработок, базирующиеся преимущественно на прикладных аспектах науки, имеют четко выраженную цель решения конкретных производственных задач и выполнения планов перспективного развития. Консолидация усилий специализированных научно-исследовательских центров, R&D-подразделений фармацевтических компаний и инновационных центров приборостроительных компаний приводит к созданию удобного и надежного инструмента, техничеки, программно и методически адаптированного под решение задач конечного пользователя. Данный тренд в сфере отечественного и мирового приборостроения, очевидно, является оптимальным и склонным к усилению. Перечисленные примеры и области приложения метода рентгено-дифракционного анализа, несомненно, являются крайне важными для российской фармацевтической отрасли и служат серьезным базисом для уверенного входа в индустрию и дальнейшего развития.

Данный тезис подтверждается тем обстоятельством, что метод рентгенодифракционного анализа недавно нашел свое отражение и в Государственной фармакопее РФ, введенной в действие в 2015 г. В ГФ XIII присутствует общая фармакопейная статья ОФС.1.2.1.1.0011.15 (введена впервые), посвященная методу XRD-анализа [4], а также фармакопейные статьи ОФС.1.1.0017.15 "Полиморфизм" [11] и ОФС.1.1.0018.15 "Кристалличность" [12], содержащие упоминание XRD-анализа как одного из ключевых методов контроля соответствующих параметров качества лекарственных средств. Также в ГФ XIII нормируется применение рентгеновской дифракции как метода контроля содержания асбеста в тальке (ФС.2.2.0017.15) [13].

Стремление к конкурентоспособности как на отечественном, так и на мировом фармацевтических рынках в условиях членства России в ВТО, а также устойчивый тренд по международной гармонизации регуляторных фармацевтических требований и подходов, очевидно, приведут российских фармпроизводителей к пониманию необходимости соответствовать передовым трендам в области контроля и обеспечения качества лекарственных средств, в том числе в части внедрения и повсеместного применения метода XRD-анализа.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Litteer B., Beckers D.* Increasing application of X-ray powder diffraction in the pharmaceutical industry // American Laboratory (Fairfield) A. 2005. Vol. 37, no. 12. P. 22–24.
2. *Beckers D.* X-rays beat the counterfeiters. 20-Jul-2008. URL: [https://www.manufacturingchemist.com/technical/article\\_page/Xrays\\_beat\\_the\\_counterfeiters/40961](https://www.manufacturingchemist.com/technical/article_page/Xrays_beat_the_counterfeiters/40961).
3. How to analyze drugs using X-ray diffraction. URL: <http://www.icdd.com/knowledge/tutorials/pdf/How%20to%20Analyze%20Drugs.pdf>.
4. Общая фармакопейная статья. Рентгеновская порошковая дифрактометрия. ОФС.1.2.1.1.0011.15. Министерство здравоохранения РФ. URL: <http://pharmacopoeia.ru/ofs-1-2-1-1-0011-15-rentgenovskaya-poroshkovaya-difraktoetriya/>.
5. The United States Pharmacopeia and The National Formulary (USP–NF). URL: <http://www.uspnf.com/search?search=diffraction>.
6. Characterization of crystalline and partially crystalline solids by X-ray powder diffraction (XRPD). URL: [http://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/harm\\_onization/gen-chapter/g14\\_pf\\_35\\_3\\_2009.pdf](http://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/harm_onization/gen-chapter/g14_pf_35_3_2009.pdf).
7. *Штукенберг А.Г., Максимова Л.Н., Архипов С.Н., Пьянкова Л.А.* Количественный рентгенофазовый анализ электролитов методами калибровок и Ритвельда // Заводская лаборатория. Диагностика материалов. 2017. Т. 83, № 4. С. 37–43. Doi: 10.26896/1028-6861-2017-83-4.
8. *Пьянкова Л.А., Елохин В.А., Архипов С.Н., Комиссаров А.А.* Контроль функциональных слоев ВТСП-2 с помощью текстурной приставки рентгеновского дифрактометра "Дифрей-401" // Заводская лаборатория. Диагностика материалов. 2016. Т. 82, № 10. С. 44–46. Doi: 10.26896/1028-6861-2016-82-10-44-46.
9. *Пьянкова Л.А., Богомазов А.В., Архипов С.Н., Елохин В.А., Николаев В.И.* Рентгено-фазовый анализ многокомпонентных лекарственных препаратов на дифрактометрах серии Дифрей // I Всероссийская конференция "Современные методы химико-аналитического контроля фармацевтической продукции", Москва, 2009. С. 38.
10. *Родионова О.Е., Померанцев А.Л.* Хемометрика: достижения и перспективы // Успехи химии. 2006. Т. 75, № 4. С. 302–321.
11. Общая фармакопейная статья. Полиморфизм. ОФС.1.1.0017.15. Министерство здравоохранения РФ. URL: <https://pharmacopoeia.ru/ofs-1-1-0017-15-polimorfizm/>.
12. Общая фармакопейная статья. Кристалличность. ОФС.1.1.0018.15. Министерство здравоохранения РФ. URL: <http://pharmacopoeia.ru/ofs-1-1-0018-15-kristallichnost/>.
13. Фармакопейная статья. Тальк. ФС.2.2.0017.15. Министерство здравоохранения РФ. URL: <https://pharmacopoeia.ru/fs-2-2-0017-15-talk/>.

**АО "Научные приборы", Санкт-Петербург**  
(Елохин В.А., Архипов С.Н., Пьянкова Л.А.)

**ПАО "Фармсинтез", Санкт-Петербург (Петров А.В.)**

**Московский технологический университет**  
(Чехова Р.В., Пышный В.М.)

Контакты: Пьянкова Любовь Алексеевна,  
lyuba@pyankova.ru

Материал поступил в редакцию 14.12.2017

## X-RAY DIFFRACTOMETRY IN PHARMACEUTICAL ANALYSIS: PRACTICES OF USING "DIFRAY" BENCHTOP DIFFRACTOMETERS

V. A. Elokhin<sup>1</sup>, S. N. Arkhipov<sup>1</sup>, L. A. Pyankova<sup>1</sup>,  
A. V. Petrov<sup>2</sup>, R. V. Chekhova<sup>3</sup>, V. M. Pyshniy<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Scientific Instruments Inc., St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Pharmsynthez PJSC, St. Petersburg, Russia

<sup>3</sup>Moscow Technological University, Russia

Limits of applicability of the XRD-analysis for control of pharmaceutical production and intermediate products compliance with the factory regulations and for monitoring of mechanocomposite formation with the changed reactionary ability are shown. XRD-analysis allows you to investigated solid-phase reactions, polymorphism, changes of biological activity of substances and medical products. Possibilities of the XRD-analysis are illustrated by the experimental data received by means of desktop X-ray diffractometer "Difray" produced in Russia Federation.

**Keywords:** XRD-analysis, GMP, quality control of pharmaceuticals

### REFERENCES

1. Litterer B., Beckers D. Increasing application of X-Ray powder diffraction in the pharmaceutical industry. *American Laboratory (Fairfield) A*, 2005, vol. 37, no. 12, pp. 22–24.
2. Beckers D. *X-rays beat the counterfeiters*. 20-Jul-2008. URL: [https://www.manufacturingchemist.com/technical/article\\_page/Xrays\\_beat\\_the\\_counterfeiters/40961](https://www.manufacturingchemist.com/technical/article_page/Xrays_beat_the_counterfeiters/40961).
3. *How to analyze drugs using X-ray diffraction*. URL: <http://www.icdd.com/knowledge/tutorials/pdf/How%20to%20Analyze%20Drugs.pdf>.
4. *Obschaya farmakopeynaya stat'ya. Rentgenovskaya poroshkovaya difraktometriya. OFS.1.2.1.1.0011.15* [General pharmacopeyn article. X-ray powder diffraction]. Ministerstvo zdravoochraneniya RF [Ministry of Health of the Russian Federation]. (In Russ.). URL: <http://pharmacopoeia.ru/ofs-1-2-1-1-0011-15-rentgenovskaya-poroshkovaya-difraktometriya/>.
5. *The United States Pharmacopeia and The National Formulary (USP–NF)*. URL: <http://www.uspnf.com/search?search=diffraction>.
6. *Characterization of crystalline and partially crystalline solids by X-ray powder diffraction (XRPD)*. URL: [http://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/harm\\_ozonization/gen-chapter/g14\\_pf\\_35\\_3\\_2009.pdf](http://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/harm_ozonization/gen-chapter/g14_pf_35_3_2009.pdf).
7. Shtukenberg A.G., Maksimova L.N., Arkhipov S.N., Pyankova L.A. [The quantitative X-ray phase analysis of electrolytes by methods of calibrations and Ritveld]. *Zavodskaya laboratoriya. Diagnostika materialov* [Factory laboratory. Diagnostics of materials], 2017, vol. 83, no. 4, pp. 37–43. Doi: 10.26896/1028-6861-2017-83-4. (In Russ.).
8. Pyankova L.A., Elochin V.A., Arkhipov S.N., Komissarov A.A. [Monitoring of the functional layers of VTSP-2 by means of a textural prefix of the X-ray diffractometer of "DIFRAY-401"]. *Zavodskaya laboratoriya. Diagnostika materialov* [Factory laboratory. Diagnostics of materials], 2016, vol. 82, no. 10, pp. 44–46. Doi: 10.26896/1028-6861-2016-82-10-44-46. (In Russ.).
9. Pyankova L.A., Bogomazov A.V., Arkhipov S.N., Elochin V.A., Nikolaev V.I. [The X-ray-phase analysis of multicomponent medicines on diffractometers of a series of DIFRAY]. *I Vserossiyskaya konferenciya "Sovremennye metody chimiko-analiticheskogo kontrolya farmazevticheskoy produkzii"* [Proc. I All-Russian conference "The Modern Methods of Chemical Analysis Monitoring of Pharmaceutical Production"], Moscow, 2009, pp. 38.
10. Rodionova O.E., Pomeranzev A.L. [Hemometrika: achievements and perspectives]. *Uspechi chimii* [RUSS. CHEM. REV.], 2006, vol. 75, no. 4, pp. 271–287. 10.1070/RC2006v075n04ABEH003599.
11. *Obschaya farmakopeynaya stat'ya. Polimorfizm. OFS.1.1.0017.15* [General pharmacopeyn article. Polymorphism]. Ministerstvo zdravoochraneniya RF [Ministry of Health of the Russian Federation]. (In Russ.). URL: <https://pharmacopoeia.ru/ofs-1-1-0017-15-polimorfizm/>.
12. *Obschaya farmakopeynaya stat'ya. Kristallichnost'. OFS.1.1.0018.15*. [General pharmacopeyn article. Crystallinity] Ministerstvo zdravoochraneniya RF [Ministry of Health of the Russian Federation]. (In Russ.). URL: <http://pharmacopoeia.ru/ofs-1-1-0018-15-kristallichnost/>.
13. *Farmakopeynaya stat'ya. Tal'k. FS.2.2.0017.15*. [Pharmacopeyn article. Talc]. Ministerstvo zdravoochraneniya RF [Ministry of Health of the Russian Federation]. (In Russ.). URL: <https://pharmacopoeia.ru/fs-2-2-0017-15-talk/>.

Contacts: *Pyankova Lyubov' Alekseevna*,  
[lyuba@pyankova.ru](mailto:lyuba@pyankova.ru)

Article received in edition 14.12.2017