

*На правах рукописи*

**Колдина Алёна Михайловна**

Разработка метода лазерного малоуглового светорассеяния для контроля качества адъювантных и вспомогательных веществ на основе топологической математической модели

14.04.02 — фармацевтическая химия, фармакогнозия

**АВТОРЕФЕРАТ**

на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук

**Москва – 2022**

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов» на кафедре фармацевтической и токсикологической химии медицинского института.

**Научный руководитель:**

**Сыроешкин Антон Владимирович**, профессор, доктор биологических наук, заведующий кафедрой фармацевтической и токсикологической химии Медицинского института ФГАОУ ВО «РУДН»

**Официальные оппоненты:**

**Сяткин Сергей Павлович**, профессор, доктор биологических наук, профессор-консультант кафедры общей патологии и патологической физиологии имени В.А. Фролова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов».

**Гармонов Сергей Юрьевич**, профессор, доктор химических наук, профессор кафедры аналитической химии, сертификации и менеджмента качества Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский национальный исследовательский технологический университет»

**Ведущая организация:**

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Защита диссертации состоится «03» марта 2022 г. в \_\_\_ часов на заседании диссертационного совета ПДС 0300.016 на базе федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский университет дружбы народов" по фармацевтическим наукам по адресу: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» по адресу: 117198, ул. Миклухо-Маклая, д.6 и на сайте <http://dissovet.rudn.ru>.

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
кандидат химических наук,  
доцент

Морозова Мария Андреевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования.

Неразрушающие методы экспресс-контроля качества лекарственных средств претерпели в XXI веке ускоренное развитие, основанное на новом поколении электронной компонентной базы (*Shu Zhu et al., 2020; Wen C.F. et al., 2017; Huaying Zhou et al., 2017*) и компьютеризации измерительной техники с полным отказом от аналоговых схем (*Trenfield S.J. et al., 2020; Klukker M. et al., 2016; Novikova A. et al., 2017*). Это привело к созданию компактных рамановских спектрометров (*Wen-ting Wang et al., 2018; Eberhardt K. et al., 2015; Ralbovsky N.M. and Lednev I.K., 2019; Nagy B. et al., 2018*), ИК-спектрометров нарушенного полного внутреннего отражения (*Tiernan H. et al., 2020; Shi H. et al., 2018; Nikzad-Langerodi R. et al., 2017*), электрохимических детекторов, сопряженных с ИФА или ПЦР (*Li, X., et al., 2014; Sakamoto S. et al., 2017; Crowthe J.R., 2009*). С помощью таких измерительных устройств нового поколения идентификация фармацевтической субстанции и определение ее концентрации, чистоты препарата проводится в течение нескольких минут без специализированной пробоподготовки. Особое место в контроле качества таких лекарственных форм, как водные растворы и порошкообразные вещества, принадлежит методам лазерного светорассеяния. Методы LALLS (low angle laser light scattering) и DLS (dynamic light scattering) позволяют в экспресс-режиме определить размерный спектр частиц дисперсной фазы и их концентрацию (*Malvern: [сайт]. URL: <https://www.malvernpanalytical.com/en/products/product-range/zetasizer-range>*). Более 15-ти лет назад было обнаружено, что эффект Тиндаля проявляется и в гомогенных водных растворах, причем индикатриса рассеяния зависит от состава растворенных веществ (*Смирнов А.Н. и Сыроешкин А.В., 2003*). Такое явление, обусловленное формированием дейтерий-зависимых субмиллиметровых плотностных неоднородностей в водном растворе, открыло новые возможности для фармацевтической аналитической химии в части контроля качества водных растворов фармацевтических субстанций (*Goncharuk V.V. et al., 2010*). С 1993 года в практике применения адьювантных средств при химиотерапии онкозаболеваний стали применяться водные растворы, обедненные по содержанию дейтерия,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$  (*Somlai G. et al., 1993; Chira S. et al., 2018*). Вода, обедненная по тяжелым изотопам (deuterium depleted water - DDW), как оказалось, при использовании в качестве адьювантного вещества мало того, что приводит к антидотному

эффекту, снижая токсические последствия химиотерапии (*Titorovich (Levitskaya) O.V. et al., 2015; Zhang X. et al., 2019*), но еще и тормозит развитие раковых опухолей по оригинальному механизму (*Somlai G. et al., 2018; Gyongyi Z. et al., 2015*). Контроль качества DDW представляет собой нетривиальную задачу: помимо изотопного анализа необходимо провести все аналитические процедуры по фармакопейной статье (ФС.2.2.0019.18 «Вода для инъекций» ГФ РФ 14). В настоящей работе для определения концентрации дейтерия в DDW и контроля качества DDW по показателю «Подлинность» мы предложили использовать модифицированные методы лазерного светорассеяния, в которых используется не только стандартная физическая модель Ми, но и математическая модель, разработанная на кафедре фармацевтической и токсикологической химии (*Ulyantsev A.S. et al., 2009; Uspenskaya et al., 2020*). Оказалось также, что разработанные методы и подходы могут быть применены и к контролю подлинности порошкообразных вспомогательных веществ, поскольку используются одинаковые математические модели анализа индикатрис светорассеяния в гетерогенных средах.

#### **Степень разработанности темы исследования**

В научно-исследовательском коллективе кафедры фармацевтической и токсикологической химии Медицинского института РУДН была разработана фармакопейная статья «Определение распределения частиц по размеру методом лазерной дифракции света» (ОФС.1.2.1.0008.15 ГФ РФ № 13). Впервые топологические дескрипторы для анализа картин светорассеяния были применены в нашем коллективе в 2009 году (*Ulyantsev A.S. et al., 2009*). Следующий шаг в развитии этих исследований был сделан в связи с внедрением новых микроконтроллеров, новой версии конструкторской документации для лазерных измерителей дисперсности. Значительным стимулом также явилось применение комплекса методов, основанных на различных физических принципах, связанных с анализом многомерных множеств (*Uspenskaya E.V. et al., 2020; Morozova M.A. et al., 2020*). В настоящей диссертационной работе метрологические заделы коллектива и подходы, связанные с анализом многомерных множеств, были доведены до уровня методик контроля качества DDW и порошкообразной лактозы.

#### **Цель работы:**

Разработка нового неразрушающего метода контроля качества по показателю «Подлинность» для адьювантных водных растворов и вспомогательных порошкообразных веществ.

Для достижения поставленной цели были сформулированы и решены следующие основные задачи:

1. Создание метода измерения содержания дейтерия в водных растворах на основе малоуглового лазерного светорассеяния вперед с применением топологической модели (2D-DLS).
2. Проведение сличений методов определения концентрации [D] в воде: OA-ICOS (многопроходная ИК-спектрометрия), LALLS, 2D-DLS (рассеяние вперед), масс-спектрометрия.
3. Разработка автоматизированного облачного приложения (Atrium) для мультидескрипторной идентификации лабораторных и промышленных образцов, анализируемых методом 2D-DLS.
4. Разработка метода контроля качества по показателю «Подлинность» с применением метода LALLS для растворов порошкообразных вспомогательных веществ.

#### **Научная новизна работы**

**Впервые** в мировой практике предложен метод контроля качества вод с измененным изотопным составом на основе лазерного светорассеяния от дейтерий-зависимых плотностных неоднородностей. **Впервые** проведены сличения методов определения дейтерия, реализованные на различных физических принципах: различие в массе изотопов, колебания вдоль O-D/O-H связи, светорассеяние на дейтерий-зависимых квазиколлоидах. **Впервые** показано, что с помощью 2D-DLS (рассеяние вперед) можно контролировать качество пробоподготовки порошкообразной лактозы в аэрозольной камере псевдооживленного слоя. **Впервые** разработан «Способ определения подлинности лечебно-столовых вод» (*Заявка на изобретение RU 2018136428, Бюл. №1, 16.04.2020 г.*). Разработана программа для ЭВМ: Программное обеспечение PARTICLE (*Свидетельство RU 2020666152, 04.12.2020 г.*).

#### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Показано, что анализ многомерных множеств топологических дескрипторов (как математической модели описания двумерных индикатрис рассеяния) может быть использован для решения очень сложных задач аналитической фармацевтической химии. Это относится к экспресс-определению содержания дейтерия в водных растворах и контролю конформации супрамолекулярных комплексов лактозы с водой, получаемых

при аэрозолировании порошкообразной лактозы в смеси с водными аэрозолями. Новый метод 2D-DLS при рассеянии вперед прошел интеркалибрацию с тремя другими методами контроля содержания дейтерия.

Описанный в диссертации метод контроля качества препаратов воды с пониженным содержанием дейтерия внедрен в практику эксплуатации двух заводов по производству DDW в качестве метода оперативного контроля технологии обеднения воды по содержанию тяжелых изотопов, а также в качестве метода контроля качества готовой продукции по показателю «Подлинность». Это сделано в рамках работы с индустриальным партнером РУДН по проекту повышения конкурентоспособности ведущих российских университетов «5-100»: акт внедрения № 20190710–1 от 10 июля 2019 г. подписан Хэйлунцзянским государственным центром Китайско-Российского научно-технического сотрудничества и промышленной трансформации, созданным по решению Российско-Китайской межправительственной комиссии в 2005 году.

#### **Методология и методы исследования**

В основу диссертационной работы положено очевидное для теории множеств утверждение, которое только начало распространяться в аналитической химии в связи с развитием компьютерной техники: пересечение или объединение многомерных множеств требует мультипараметрической оценки результатов измерения. Такой подход, реализованный для анализа спектров в ближнем ИК-диапазоне, позволил без пробоподготовки идентифицировать одно- и многокомпонентные лекарственные средства. В нашем же случае это связано с развитием анализа результатов светорассеяния: от линейных зависимостей  $A(C)$  в нефелометрии до решения тихоновской задачи для индикатрисы рассеяния (для расчета размерных спектров частиц дисперсной фазы) и использования мультискрипторного топологического анализа двумерных картин светорассеяния. Такой подход естественным образом привел нас к комплексированию следующих методов: ИК-Фурье-НПВО, LALLS (с физическими моделями по теории Ми и Фраунгофера), DLS (с комбинированной математической и физической моделью Malvern), 2D-DLS (на основе малоуглового рассеяния вперед с математической топологической моделью).

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Метод малоуглового лазерного светорассеяния вперед может быть использован для определения концентрации дейтерия в высокоомных водах.

2. Модификация этого метода в части обработки данных светорассеяния с применением математической топологической модели может служить для идентификации многокомпонентного водного раствора на основе DDW, включая промышленно производимые бутилированные воды.
3. Интеркалибрации метода 2D-DLS рассеяния вперед с методами LALLS, масс-спектрометрии и многопроходной ИК-спектрометрии показывают, что этот метод по чувствительности и пределу обнаружения занимает промежуточное положение между классической масс-спектрометрией и лазерной спектроскопией по затуханию света с неаксиальной многоходовой кюветой (OA-ICOS).
4. Метод 2D-DLS рассеяния вперед прошел сличение с методом ИК-Фурье НПВО в части контроля качества порошкообразной лактозы, показав, что не уступает ИК-спектрометрии по показателю «Подлинность».

#### **Степень достоверности полученных результатов.**

Диссертационная работа по светорассеянию отличается от классических методов аналитической химии значительной наработкой на повторяемость:  $n=600$  для 2D-DLS и до 6000 для LALLS ( $sd < 3\%$  при  $\rho > 0,97$ ). Для характеристики воспроизводимости каждый препарат DDW, промышленный бутилированный образец или образец порошкообразных вспомогательных веществ был исследован 5-7 раз. Достоверность результатов нового метода подтверждают также сличения его результатов с результатами других методов, основанных на различных физических принципах. При внедрении нового метода на заводах по производству DDW разработчиком была представлена слепая панель образцов воды, обедненной по изотопному составу, для демонстрации достоверности разработки: вскрытие слепой панели прошло успешно, что явилось основанием для подписания акта внедрения.

#### **Апробация результатов диссертационной работы.**

Основные результаты диссертационного исследования были представлены на конференциях: 12-ая международная научная конференция "Physics, chemistry and biology of water" (София, Болгария, 26 - 29 октября 2017 г., <https://waterconf.org/>); международная научно-практическая конференция "Light water is the basis of the life quality and longevity. Theory and practice" (Астана, Казахстан, 5 – 6 октября, 2018 г., <https://www.amu.kz/en>); международная научно-практическая конференция «Современные проблемы химии,

технологии и фармации» (Чебоксары, Россия, 17 – 18 ноября, 2020 г., <http://chimfac.chuvsu.ru/news-all-text-conference>); на научных семинарах кафедры фармацевтической и токсикологической химии медицинского института РУДН.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ: в журналах индексируемых в Scopus – 4, РИНЦ – 1.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 14.04.02 «Фармацевтическая химия, фармакогнозия» по следующим областям исследования (п. 1 и 3):

1. Исследование и получение биологически активных веществ на основе направленного изменения структуры синтетического и природного происхождения и выявление связей и закономерностей между строением и свойствами веществ.
3. Разработка новых, совершенствование, унификация и валидация существующих методов контроля качества лекарственных средств на этапах их разработки, производства и потребления.

**Личный вклад автора** состоит в непосредственном участии в проведении научных экспериментов и получении экспериментальных данных; обработке и интерпретации полученных экспериментальных данных; апробации и внедрении результатов исследования, а также соучастии с другими авторами в подготовке публикаций по выполненной работе.

### **Структура и объём диссертации.**

Полный объём диссертации составляет 138 страниц, в том числе 28 рисунков и 10 таблиц. Библиографический список содержит 90 наименований. Описание представляемого исследования включает введение, 3 главы, заключение, библиографический список и приложение.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **1. Объекты и методы исследования**

#### **1.1 Вода с различным изотопным составом**

В работе использовались следующие объекты:

- 1) Вода с пониженным содержанием дейтерия  $[D/H] = 9,0 \pm 1,0$  ppm (deuterium



depleted water, DDW, «лёгкая» вода). Производство ОАО «Алмаз», поставщик ЗАО «Легкая вода», РФ. Также применялась DDW [D/H] = 1,0 ppm (№ 195294, производства Sigma-Aldrich, США).

- 2) Вода бидистиллированная высокоомная, прошедшая очистку на установке Milli-Q производителя Merck Millipore, США. Содержание дейтерия в воде [D/H] =  $140,0 \pm 1,0$  ppm.
- 3) Оксид дейтерия (D<sub>2</sub>O, Water-d<sub>2</sub>, «тяжелая» вода) с изотопной чистотой по дейтерию 99,9 ат.%. Производитель Sigma-Aldrich, США.

Необходимые объекты исследования с иным содержанием дейтерия получали путем смешения перечисленных исходных вод в определенных пропорциях и условиях. Таким образом, целевыми водными объектами исследования выступили:

- Высокоомные воды, прошедшие фильтрацию через насадку с диаметром пор 0,22 мкм (Millipore, Merck, США), с соотношением [D/H] (ppm) от 45 до 150.
- Водные растворы при суммарной концентрации добавленного NaCl и NaHCO<sub>3</sub> (рН = 7,0) - 100, 200, 300, 400, 500, 700 мг/л (1,2; 2,9; 4,6; 6,3; 8,0; 11,5 мМ соответственно) с соотношением [D/H] (ppm) от 45 до 150.

Также в исследовании участвовали промышленно выпускаемые питьевые воды (указаны части торговых наименований, вынесенные латиницей, страна или город производителя и заявленное производителем соотношение [D/H]): «DDWater», Япония (115 ppm); «DDWater», Япония (50 ppm); «DDW», КНР (50 ppm); «Helikare», КНР (70 ppm); «DDW», Швейцария (50 ppm); «Himali», КНР (60 ppm); «Лангвей», РФ (50 ppm), «VIVIDИ», РФ (120 ppm).

## **1.2 Порошкообразные-вспомогательные вещества**

В данной работе также исследовались препараты лактозы, которые были подготовлены по технологии нанесения водно-спиртовых растворов интерферона-γ, антител к NO-синтазе, фосфатно-солевого буфера и высокоомной воды в аэрозольной камере псевдооживленного слоя. Эти вспомогательные вещества вошли в состав ряда лекарственных средств, зарегистрированных в Государственном регистре лекарственных средств РФ (ЛП-Н (000031)-(РГ-РУ); ЛП-Н (000035)-(РГ-РУ)).

## **2. Методы**

### **2.1 Малоугловое рассеяние лазерного излучения**

В работе применялся метод малоуглового рассеяния лазерного света (LALLS) для

измерения размеров частиц гетерогенных сред и плотностных неоднородностей растворов (Syroeshkin AV, et al., 2005). Приборное оборудование представлено лазерным дифракционным измерителем размеров частиц Mastersizer 3600, Malvern, Великобритания. Также применялся измеритель дисперсности лазерный ИДЛ-1 «Кластер-1» (ИККХВ НАНУ, РУДН).

## **2.2 Динамическое рассеяния света**

Для определения времени жизни плотностных неоднородностей в водных образцах применялся метод динамического рассеяния света с использованием Zetasizer Nano ZS, Malvern, Великобритания. Диапазон измеряемых величин от 0,3 нм до 10 мкм.

## **2.3 Инфракрасная спектроскопия нарушенного полного внутреннего отражения (ИК НПВО)**

Анализ в средней ИК-области проводили с помощью ИК Фурье-спектрометра Cary 630 (Agilent, США) с приставкой НПВО с алмазным кристаллом. Управление прибором, измерения и обработка осуществлялась с помощью ПО Agilent MicroLab Expert. Спектральный диапазон – 4000 – 650 см<sup>-1</sup>. Разрешение – менее 2 см<sup>-1</sup>, правильность волнового числа 0,05 см<sup>-1</sup>, воспроизводимость волнового числа – 0,005 см<sup>-1</sup>. Толщина поглощающего слоя – 1,5 нм (зажимное устройство гарантирует установку оптимального и воспроизводимого давления).

## **2.4 Лазерная спектроскопия по затуханию света с неаксиальной многоходовой кюветой (ОА-ICOS)**

Определение концентрации дейтерия [D/H] проводили, измеряя затухание излучения в кювете при многократном прохождении света на спектральном жидкостном изотопном анализаторе Liquid Water Isotope Analyzer (T-LWIA-45-EP) производства Los Gatos Research Inc., США (Los Gatos: [сайт]. URL: <http://www.lgrinc.com/analyzers/isotope/liquid-water-isotope-analyzer>), позволяющим определять изотопную концентрацию дейтерия с точностью до 1 ppm ( $\pm 0,0001$  ат. %).

## **2.5 Определение элементного состава препаратов легкой и тяжелой воды**

Химический состав воды с различным изотопным составом был проанализирован с использованием атомно-абсорбционной спектроскопии с электротермической атомизацией и зеемановской коррекцией фона (GZ-AAS). В работе использовались следующие длины волн и модификаторы: Al –  $\lambda = 256,8$  нм, Mg(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; Ni –  $\lambda = 232,0$  нм, Mg(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; Cr –  $\lambda = 429,0$  нм, Mg(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; Mn –  $\lambda = 403,1$  нм, Mg(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; Fe –  $\lambda = 386,0$  нм,

$Mg(NO_3)_2$ ;  $Cu - \lambda = 327,4$  нм,  $Pd(NO_3)_2$ ;  $Zn - \lambda = 307,6$  нм,  $Mg(NO_3)_2$ ;  $As - \lambda = 193,7$  нм,  $Pd(NO_3)_2 + Mg(NO_3)_2$ ;  $Sn - \lambda = 286,3$  нм,  $Mg(NO_3)_2 + NH_4H_2PO_4$ ;  $V - \lambda = 318,5$  нм,  $Co - \lambda = 242,5$  нм,  $Pd(NO_3)_2$ ;  $Cd - \lambda = 228,8$  нм,  $Pd(NO_3)_2 + Mg(NO_3)_2 + NH_4H_2PO_4$ ;  $Pb - \lambda = 283,3$  нм,  $Pd(NO_3)_2 + Mg(NO_3)_2 + NH_4H_2PO_4$  (Гончарук В.В. и др., 2011).

## **2.6 Масс-спектрометрическое определение содержания дейтерия в высокоомных водах**

Масс-спектрометрический метод основан на работе (Коростышевский И.З., Демихов Ю.Н., Березовский Ф.И., 1982), с предшествующим восстановлением водорода из воды на порошкообразном цинке. Измерения проводились на модифицированном масс-спектрометре МИ 1201В относительно внутреннего стандарта океанической воды N 2195. Водород из воды выделялся ампульным методом реакцией взаимодействия с порошкообразным цинком марки ПЦ-2 при температуре 450°C в течение 8 часов. Доверительный интервал определения изотопного состава водорода равен  $\pm 4\%$ .

## **2.7 Метрологическое обеспечение**

В соответствие с международной практикой по обеспечению и контролю качества (QA/QC) для обеспечения достоверности результатов исследования предварительно проводили измерение латексных калибровочных микросфер известного диаметра. Для обеспечения достоверности результатов исследования применялись латексные микросферы с калибровочными размерами 0,02 мкм, 0,2 мкм и 1 мкм (Invitrogen Molecular Probes, США). В работе результаты оценены по повторяемости и воспроизводимости. Также было применено сличение с результатами, полученными для образцов CRS и для референс-образца МАГАТЭ IAEA-433 (в пересчете на высушенную массу).

Данная работа проведена с учетом существующих международных стандартов изотопного состава воды V-SMOW (Венский стандарт среднеокеанической воды) и SLAP (стандарт легких антарктических осадков). В указанных стандартах учитываются данные, полученные со станций МАГАТЭ. Данные содержат информацию об изменениях концентраций дейтерия ( $\delta D$ , ‰) и кислорода-18 ( $\delta^{18}O$ , ‰). Результаты измерений, полученные в ходе выполнения работы, согласуются с перечисленными стандартами, учитывая содержание дейтерия в океанической воде  $[D/H] = 155$  ppt и содержание дейтерия в самой легкой природно-полученной воде  $[D/H] = 89$  ppt по стандартам V-SMOW и SLAP соответственно. Поэтому, параметры 89 и 155 ppt являются опорными значениями всей работы.

Статистическая обработка результатов, а именно определение средних значений и стандартных отклонений проводилась с использованием ПО OriginPro 9.1 (Origin Lab Corporation, США), а также с помощью MicroLab Expert (Agilent, США).

### 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Вода с пониженным содержанием дейтерия используется в фармации, как адъювантное средство для коррекции последствий интоксикации при химиотерапии (Basov A. et al., 2019) в комплексном лечении ожирения (Halenova T. et al., 2020), для улучшения состояния больных при лечении депрессии (Strekalova T. et al., 2015; Yongfu Wu et. al., 2020). В коллективе ИМБП РАН и ЦПК им. Ю.А. Гагарина DDW разрабатывается, как универсальный радиопротектор (Синяк Ю.Е. и Григорьев А.И., 1996 ; Раков Д.В., 2006; Bild W. et al., 1999). В связи с этим возрастает потребность в фармацевтическом контроле качества DDW. Так, например, сбои в производстве могут приводить к попаданию частиц дисперсной фазы в образцы вод; загрязнению вод низкокипящими фракциями низкомолекулярных органических соединений и др. Поэтому в настоящей работе предложен новый экспресс-метод контроля качества водных растворов (2D-DLS), позволяющий максимально быстро на производстве и в последующей реализации продукции проводить контроль качества изготавливаемых препаратов воды. Предложенный метод был внедрен на действующем производстве.

#### 3.1 Измерение дисперсных характеристик калибровочных растворов монодисперсных латексных микросфер

При измерении малоуглового рассеяния лазерного излучения образцов воды предварительно получали размерные спектры эталонных суспензий наночастиц. Аликвоту (1 мкл) каждой из водных суспензий наночастиц вносили в объем 3 мл бидистиллированной высокоомной воды для достижения концентрации  $3,3 \cdot 10^{-4}$  об.% соответственно. Дисперсные характеристики, полученные для калибровочного раствора с диаметром наночастиц 1 мкм представлены в Таблице 1.

*Таблица 1. Дисперсные характеристики калибровочного раствора латексных микросфер с диаметром 1 мкм.*

Показатель качества	Требование по НД	Результат измерения
Описание	Белая суспензия	Белая суспензия
Диаметр частицы, мкм	0,95 – 1,10	1,00
Стандартное отклонение, мкм	0,033	0,033
Удельная площадь поверхности, см <sup>2</sup> /г	$5,7 \cdot 10^4$	Соответствует

### **3.2 Физико-химические и биологические свойства воды с измененным изотопным составом по водороду. Применение DDW в клинической практике**

Физико-химические и биологические свойства обедненной по дейтерию воды значительно отличаются от воды с природным изотопным составом. Так, температуры фазовых переходов «твердое тело – жидкость» и «жидкость – газ» для образцов ddw ниже, чем для образцов природного изотопного состава. Аналогично ведут себя такие параметры, как плотность, кинематическая вязкость и время спин-спиновой релаксации протона ( $T_2$ ) (В.В. Гончарук и др., 2011). Экспериментальные данные показательны тем, что плотность, поверхностное натяжение и вязкость, зависящие от соотношения концентраций дейтерий/протий, приводят к образованию плотностных неоднородностей. Вследствие чего изотопный эффект реализуется за счет кластерной организации воды.

Наиболее важный кинетический изотопный эффект наблюдался в живых клетках, где константа скорости процесса необратимого перехода клеток *S. ambigua* (из активного состояния в иммобилизованное) увеличивалась до 800 раз при обеднении воды по дейтерию, что описано в работах (Syroeshkin A.V., Pleteneva T.V., 2019; Zlatskiy, I.A., Pleteneva, T.V., 2020). Наибольшее распространение ddw получила, как дополнительный компонент химиотерапии при лечении онкологических заболеваний (Zhang X., Gaetani M., 2019). Вследствие снижения общей токсичности химиотерапии увеличивается выживаемость и улучшается качество жизни онкологических больных (Paryad-zanjani S., 2017).

### **3.3 Разработка методов контроля качества по показателю «Подлинность» промышленных препаратов DDW**

Контроль качества питьевой воды промышленного производства согласно требованиям СанПин 2.1.4.1116-02 включает в себя следующие испытания:

- Определение общих параметров, таких как рН, жёсткость, щёлочность и др.
- Контроль за содержанием металлов, органических и неорганических соединений.
- Определение радиоактивности, а также бактериологический, вирусологический и паразитологический состав.

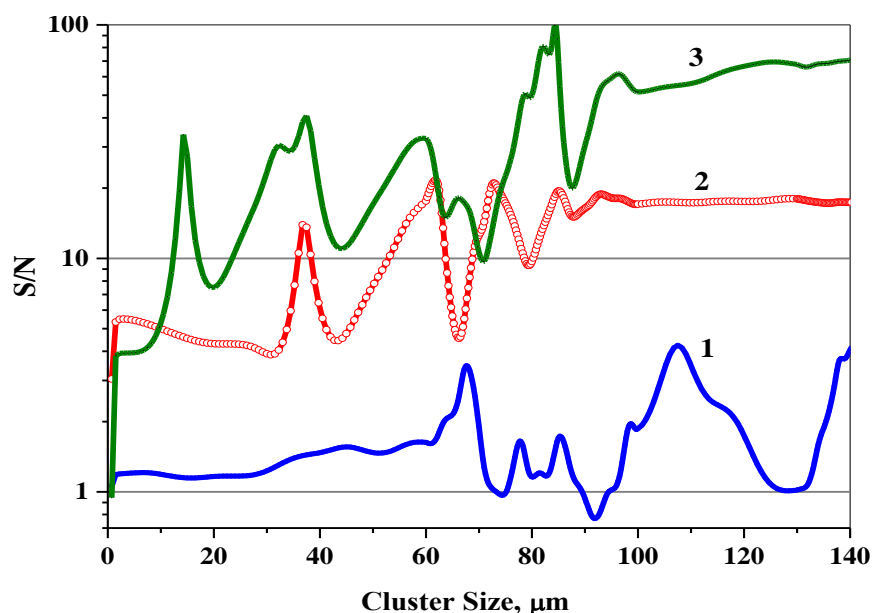
Контроль изотопного состава воды не включен в нормативную документацию. Современное оборудование позволяет производить образцы с содержанием дейтерия до

1 ppm. Но при этом, физико-химические и биологические характеристики такой воды не регламентированы.

В данной работе описан новый экспресс-метод статического малоуглового рассеяния лазерного излучения с применением математической модели физических процессов образования ГГК воды на основании расчета определенного набора дескрипторов.

### 3.3.1 Влияние соотношения [D/H] на размерные спектры гигантских гетерофазных кластеров (ГГК)

На представленном ниже графике заметна тенденция снижения уровня «шума» ( $N$ ) в образцах воды при изменении соотношения концентрации протия и дейтерия. Следовательно, соотношение  $[D/H]$  может выступать управляющим параметром распределения гигантских гетерофазных кластеров воды по размеру.



**Рисунок 1.** Отношение сигнал-шум ( $S/N$ ) при исследовании размерных спектров ГГК методом малоуглового рассеяния лазерного света (LALLS) в водных образцах с различным содержанием дейтерия  $[D/H]$ : 1 – высокоомная вода 140 ppm; 2 – 5 ppm (ddw); 3 – 99,9 ат.%  $D_2O$ ;  $n=300$ . На графике  $S/N = \bar{V}/SD$ , где сигнал ( $S$ ) - среднее объемное распределение водных плотностных неоднородностей ( $\bar{V}$ , %), шум ( $N$ ) – стандартное отклонение ( $SD$ ).

### 3.3.2 Применение метода 2D-DLS для определения концентрации дейтерия в высокоомных водах

Для определения концентрации дейтерия в высокоомных водах применен метод 2D-рассеяния лазерного света. Основным подходом в указанном методе является анализ интерференционной картины, формируемой световыми пучками после лазерного

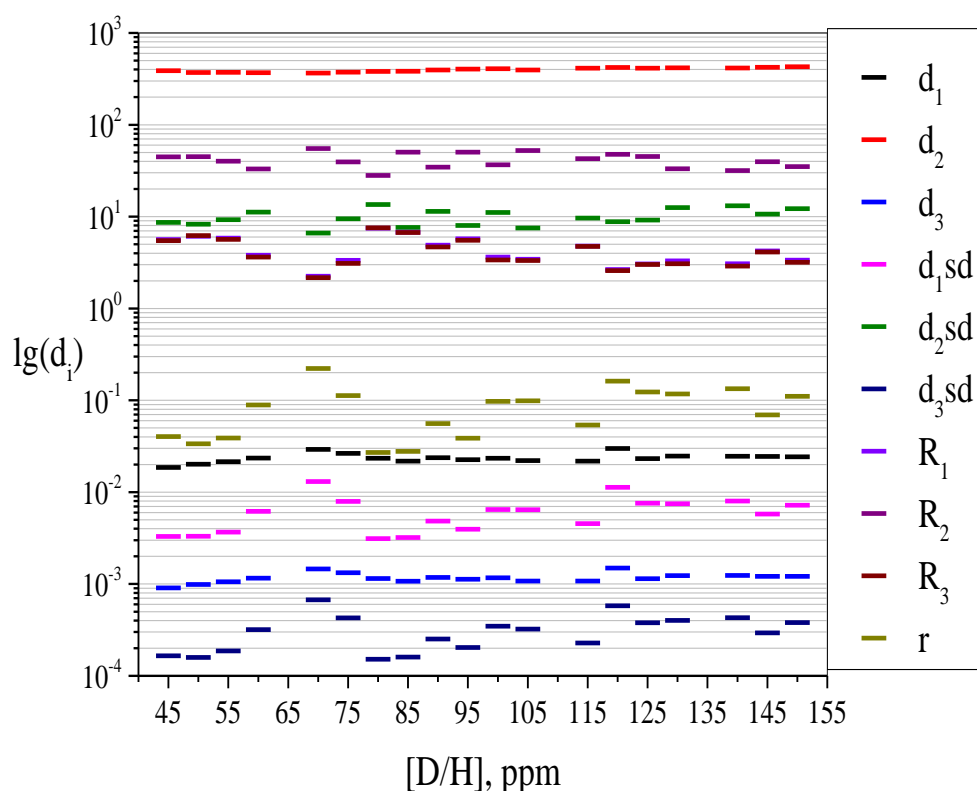
светорассеяния (780 нм) в исследуемом образце (Ульянцев А.С. и др., 2009). Полученные интерференционные картины были математически обработаны с помощью трех дескрипторов. Получены следующие дескрипторы:

- $d_{1avg}$ ,  $d_{2avg}$ ,  $d_{3avg}$  – средние значения для дескрипторов  $d_1$ ,  $d_2$  и  $d_3$ .
- $d_{1sd}$ ,  $d_{2sd}$ ,  $d_{3sd}$  – среднеквадратичное отклонение для  $d_1$ ,  $d_2$  и  $d_3$ .

Рассчитаны дополнительные дескрипторы:

- $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , где  $R = d_{iavg}/d_{isd}$  (соотношение «сигнал-шум», S/N).
- $r = (\prod_i R_i) / (\sum_i R_i)$

Результаты корреляционного метода представлены в виде двумерных диаграмм мультидескрипторного анализа (аналогично fingerprint в молекулярной биологии) и позволяют наглядно проиллюстрировать топологию лазерного 2D-рассеяния для серий образцов обедненной по дейтерию воды лабораторного разведения.



**Рисунок 2.** Мультидескрипторная диаграмма для каждого из водных образцов с содержанием  $[D/H]$  от 45 до 150 ppm;  $n=300$ .

Сравнение различных разведений  $D_2O$  и  $H_2O$  показывает, что мультидескрипторный набор является индивидуальным для каждого образца разведения в заданном интервале.

Следовательно, сравнивая значение каждого дескриптора неизвестного разведения со значениями соответствующих дескрипторов каждого из разведений из интервала 45 – 150 ppm калибровочной диаграммы, можно определить точное содержание [D/H] в воде.

### 3.3.3 Применение метода 2D-DLS для контроля качества промышленных препаратов кондиционированных вод

Предварительно промышленные образцы вод были проанализированы с помощью изотопного анализатора (LosGatos, США). Результаты анализа отражают соответствие или несоответствие образцов значению [D/H], заявленного производителем.

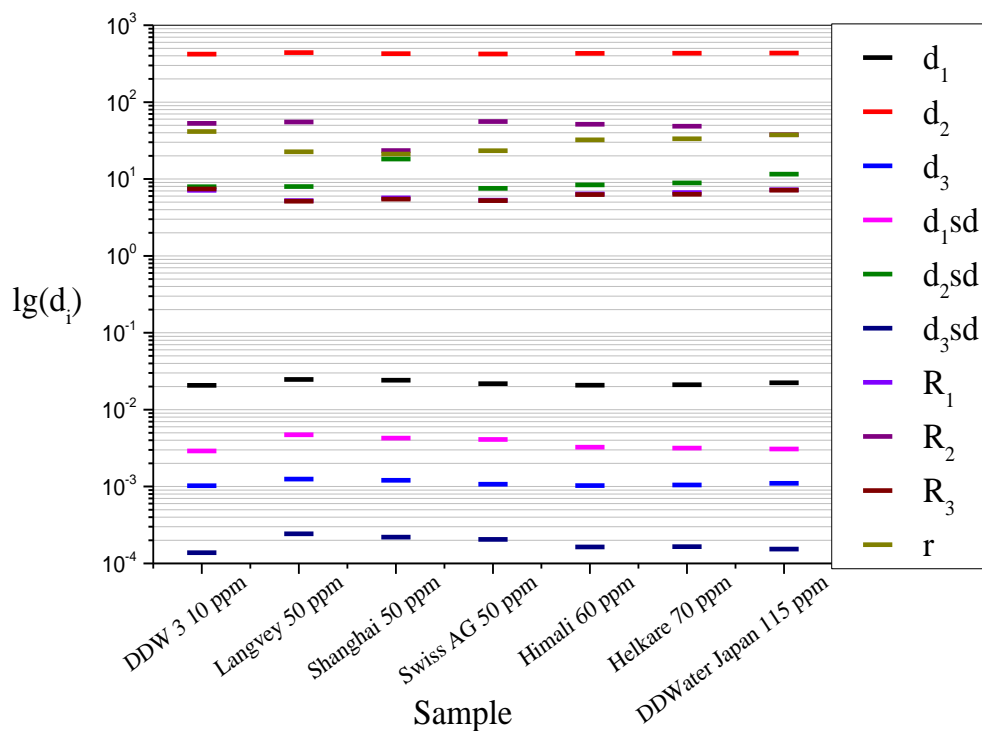
*Таблица 2. Спецификация образцов промышленных вод*

№	Описание образца	Заявленное значение [D/H], ppm	Полученное значение [D/H]±1, ppm
1	DDWater (КНР)	115	113
2	DDW (КНР)*	50	67
3	Helkare (КНР)*	70	39
4	Swiss AG (Швейцария)	50	50
5	Himali (КНР)*	60	145
6	НПО «Алмаз» (РФ)	10	12
7	Langvey (РФ)	50	53

\* - образцы с несоответствующим содержанием [D/H] заявленному составу.

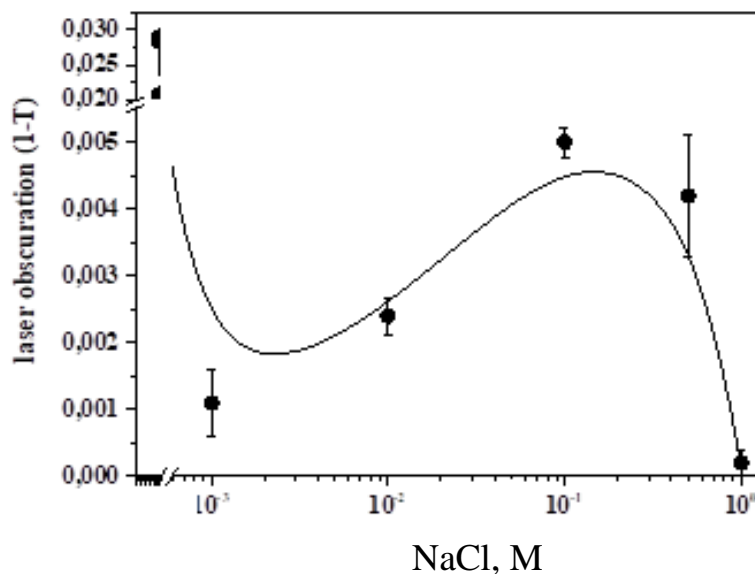
Аналогичный набор дескрипторов был получен для образцов воды промышленного производства.



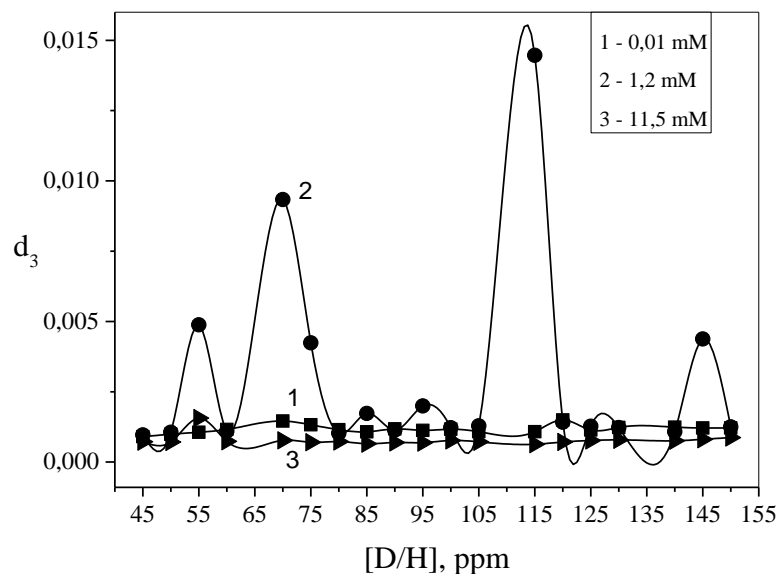


**Рисунок 3.** Мультидескрипторная диаграмма для каждого из водных образцов промышленного производства;  $n=300$ .

Поскольку питьевые воды подвергаются обязательной процедуре кондиционирования для коррекции кислотности (pH) воды и обогащения её солями, то представилось интересным проведение измерения образцов легкой воды, насыщенных солями натрия (Рисунок 5). Из литературных данных хорошо известно влияние концентрации и ионной силы на структуру кластеров растворов электролитов.



**Рисунок 4.** Влияние концентрации и ионной силы раствора на кластерную организацию и величину светозатемнения в растворе NaCl; ( $n=15$ ,  $P=0,95$ ).



**Рисунок 5.** Диаграмма изменения  $d_3$  в зависимости от соотношения  $[D/H]$  при установлении различной ионной силы растворов добавлением  $\text{NaCl}+\text{NaHCO}_3$ ; ( $n \geq 100$ ,  $P=0,95$ ).

В растворах  $\text{NaCl}$  при ионной силе  $I=0,001$  М светорассеивающая способность раствора резко падает и становится близка к деионизованной воде. Увеличение ионной силы раствора в 100 раз способствует образованию ГГК, вследствие чего светорассеивающая способность раствора резко увеличивается.

Таким образом был разработан и внедрен аппаратно-программный комплекс на основе ИДЛ-1 по контролю качества препаратов DDW в заводской лаборатории. Указанный комплекс включает в себя компактное оборудование в виде измерителя дисперсности лазерного, ПО «Vidan» и удаленного ПО «Atrium – One button».

Критерий отличия – диагностический признак (ДП): “Пробы считаются одинаковыми, если 6 дескрипторов из 10 отличаются менее, чем на 15% для всей суммы данных из 6 повторов”.

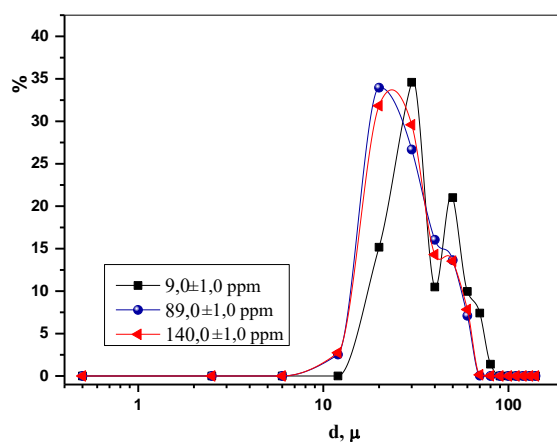
Таким образом, контроль качества промышленных образцов воды в заводской лаборатории внедрен с использованием автоматического сличения с калибровочной базой данных (Atrium [сайт]: <https://atrium.galacticrays.com/backend/web/sign-in/login>).

### 3.3.4 Сличение результатов определения D/H различными оптическими методами и масс-спектроскопией

Объекты воды с различной концентрацией дейтерия готовили из референс-образцов с концентрациями  $9,0 \pm 1,0$  ppm (DDW-0),  $140,0 \pm 1,0$  ppm (бидистиллированная вода) и

оксида дейтерия ( $D_2O$ ) с изотопной чистотой по дейтерию 99,9 ат.%. Были получены образцы с содержанием дейтерия от 45 до 150 ppm. Для иллюстрации сличения методов возьмем 3 опорные точки: 9,0 ppm (самая легкая вода в лаборатории), 89,0 ppm (соответствует стандарту SLAP) и 140,0 ppm (содержание дейтерия, соответствующее нашему региону).

На рисунке 6 представлено распределение кластеров воды по размерам, полученное методом LALLS. Различия в размерах плотностных неоднородностей однозначно наблюдаются от 20 до 70 мкм. В сравнении всех приготовленных образцов вод с концентрацией дейтерия от 9,0 до 140,0 ppm возможно явно оценить различия, что представлено в томе диссертации.



**Рисунок 6.** Распределение кластеров воды по размерам в лабораторных пробах воды с различным изотопным составом: D/H от 9,0 до 140 ppm;  $n \geq 5$ .

Измеренные значения с помощью метода OA-ICOS соответствуют заявленным производителем (9,0 и 140,0 ppm), а также рассчитанным нами (89,0 ppm) при изготовлении образца.

**Таблица 3.** Содержание дейтерия в образцах по результатам измерений методом OA-ICOS на оборудовании Los Gatos.

Образец	[D]±1,0 ppm
DDW-0	9,0
DDW-89	87,5
Бидистиллированная вода	141,9

Также было проведено определение состава стабильных изотопов водорода в препаратах воды с различным содержанием дейтерия двумя методами (Таблица 4).

**Таблица 4.** Сопоставление результатов измерений изотопов водорода в трех образцах воды, полученных методами OA-ICOS и масс-спектроскопией.

Образец	OA-ICOS	Масс-спектроскопия	
	[D/H], ppm	[D/H], ppm	$\delta D$ относительно SMOW, ‰
DDW-0	9±1	19±2	-876
DDW-89	89±1	94±10	-399
Бидистиллированная вода	142±1	138±15	-115

В качестве контрольного образца для измерений масс-спектрометрическим методом был использован международный стандарт PEF-1 (Германия), паспортное значение  $\delta D_{SMOW} = -98,8 \pm 4,3\text{‰}$ , 0,01404 ат.‰.

Описанные результаты позволяют сделать вывод, что предел обнаружения многопроходной ИК-спектроскопией для определения малых концентраций дейтерия водных растворов достаточно велик по сравнению с масс-спектроскопией. Поэтому результаты близкие, но при малых концентрациях дейтерия отличимые от значений, полученных методом OA-ICOS.

Метод 2D-DLS позволяет получить различные мультидескрипторные картины («fingerprint») для указанных выше образцов. Используя диагностическое правило, образцы различимы (Рисунок 3). С помощью указанного метода возможно определить множество параметров (дескрипторов), сравнить их с библиотекой и сделать однозначный вывод, в отличие от методов масс-спектропии и многопроходной ИК-спектропии, где измеряется лишь один конечный параметр [D/H], значение которого сильно зависит от чувствительности прибора и предела количественного определения.

### **3.4 Применение методов распознавания образов для решения сложных аналитических задач в фармацевтическом анализе**

Актуальной проблемой фармацевтического анализа остается контроль качества лекарственных препаратов (ЛП) именно с помощью экспресс-методов. Одной из теоретических основ экспресс-методов является теория распознавания образов, которая

все чаще применяется в фармацевтическом анализе. Методы распознавания образов подразделяются на:

- 1) сходство со стандартом (корреляция и др.) (*Xiao Bai, 2021*);
- 2) методы без обучения (анализ методом главных компонент; кластерный анализ и др.) (*Gilbert N., 2020*);
- 3) методы с обучением (определение расстояния Махаланобиса в БИК спектроскопическом анализе; формальное независимое моделирование аналогий классов (SIMCA); дискриминантный анализ и др.) (*Simin H. Tabasi, 2009*).

Так, например, спектроскопия в БИК области может применяться для неразрушающего контроля качества ЛС. Для численной оценки различий между полученными спектрами результат дискриминантного анализа выражается в единицах спектрального расстояния – ед. Махаланобиса (MD) (*Ritchie G. E., 2003*). Данное выражение различий между спектрами, рассчитанное методом главных компонент, позволяет подтвердить идентичность образцов. Расстояние Махаланобиса рассчитывают с помощью матричного уравнения:

$$D_i^2 = (x_u - \bar{x}(i))^t M (x_u - \bar{x}(i))$$

Где  $D_i$  – расстояние Махаланобиса для неизвестного образца от центра эллипсоида для  $i$ -го члена (класса образов) библиотеки;  $x_u$  – вектор интенсивности поглощения для идентифицируемого неизвестного образца, взятый при различных длинах волн;  $\bar{x}(i)$  – среднее значение показаний нескольких различных образцов типа образца, представляющего  $i$ -й член библиотеки;  $M$  – обратная матрица выборочной внутригрупповой вариативности-ковариативности.

Еще одним примером применения теории распознавания образов является использование корреляционной функции в динамическом светорассеянии (фотонная корреляционная спектроскопия) (*Дозморov П.С., 2012*). С помощью данного метода можно определить коэффициент диффузии. Далее, используя этот коэффициент, по формуле Стокса-Эйнштейна рассчитывается размер частиц дисперсной фазы. Сам же коэффициент диффузии частиц обратно зависит от времени релаксации флуктуаций интенсивности рассеянного излучения. Время релаксации здесь – это время затухания экспоненциальной корреляционной функции рассеянного света от времени.

Перспективным направлением применения теории распознавания образов может служить использование мультисенсорной цифровой цветометрии (Чапленко А.А., 2020) при анализе ЛС. Сформированный массив данных позволяет идентифицировать каждое ЛС, используя изменение окраски каждого из R, G, B – каналов.

Другим примером применения теории распознавания образов может служить использование топологических дескрипторов в 2D-DLS (Сыроешкин А.В., Попов П.И., 2005). Полученная интерференционная картина разбивается на сегменты, где каждый сегмент может быть описан набором определенных дескрипторов ( $d_1$ ,  $d_2$  и т.д.). Сравнивая дескрипторы исследуемого образца со стандартным (библиотечным), можно сделать вывод об их соответствии или несоответствии друг другу, используя при этом эмпирически полученное диагностическое правило (см. п. 3.3).

#### **3.4.1 Применение метода малоуглового рассеяния лазерного излучения для контроля качества порошкообразной лактозы по показателю «Подлинность»**

Согласно закону Бугера-Ламберта-Бера, ослабление интенсивности монохроматического колерованного пучка света при его распространении в исследуемой среде зависит от концентрации,  $C$  (%), длины пути ( $l$ , см) и природы образца ( $E$ ). Закон выражается следующей формулой в интегральном виде:

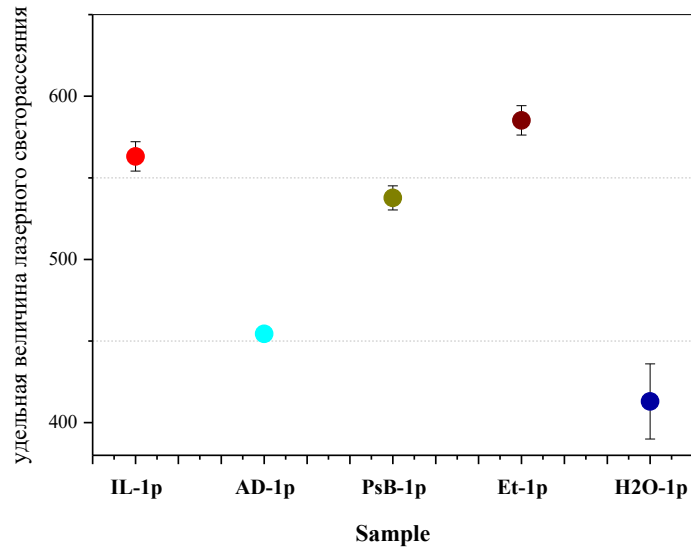
$$I = I_0 e^{-\varepsilon cl}$$

Или в логарифмической форме:  $\lg(I_0/I) = \varepsilon \cdot C \cdot l$ , где  $(I_0/I) = T$  – светопропускание.

Лазерное светозатемнение:  $-\lg(I/I_0) = \varepsilon \cdot C \cdot l$ .

Значение  $\varepsilon$  зависит от диэлектрической проницаемости, поэтому следовало ожидать, что зондирование порошкообразных образцов при постановке лазерного светорассеяния позволит различить идентичные по составу композиции, но различающиеся по истории пробоподготовки.

В образцах порошков лактозы наблюдаются статистически значимые различия между ПЛ-1р и АД-1р (Рисунок 7). Для подтверждения этих результатов мы провели референтные исследования тех же самых вспомогательных веществ с помощью Фурье ИК-спектроскопии неполного внутреннего отражения.



**Рисунок 7.** Значения удельной величины лазерного светорассеяния для различных порошкообразных образцов  $n=5$ ,  $P=0,98$ . **IL-1p** - порошок интактной лактозы, **Et-1p** - порошок лактозы, насыщенный спиртом, **H2O-1p** - порошок лактозы, насыщенный водой, **PSB-1p** - порошок лактозы, насыщенный фосфатно-солевым буфером, **AD-1p** - порошок лактозы, насыщенный АТ к ИФН $\gamma$ .

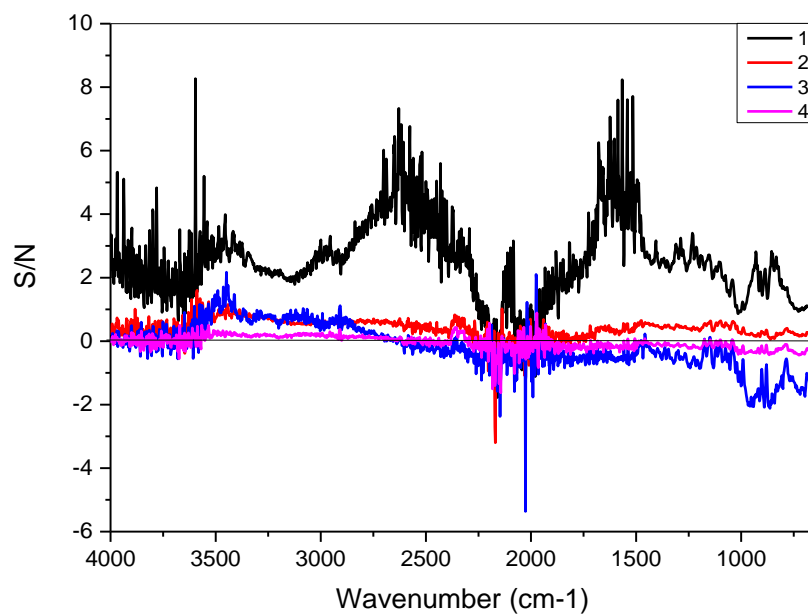
### 3.4.2 Применение метода Фурье инфракрасной спектроскопии (НПВО) для контроля качества порошков насыщенной АТ лактозы моногидрата по показателю подлинность

Все порошкообразные пробы лактозы моногидрата до помещения под пресс на кристалл приставки контролировали по массе (средняя масса 5,5 мг). ПО спектрометра позволяло визуализировать ИК спектры НПВО в координатах «волновое число,  $\text{см}^{-1}$  – отражение, %».

Методика обработки данных включала следующие этапы:

1. Получение исходных ИК-спектров (6 индивидуальных спектров для одного образца лактозы моногидрата).
2. Вычисление фонового усредненного спектра интактной лактозы (без насыщения) по 6-ти измерениям (Рисунок 8).
3. Вычисление разностных спектров (вычитание фона из каждого из 6-ти индивидуальных спектров).
4. Усреднение разностного спектра и расчет стандартного отклонения SD.
5. Вычисление спектра «сигнал-шум» S/N (Усредненный спектр/спектр SD).
6. Анализ значений в точках 1700, 3250 и 3450  $\text{см}^{-1}$ , характерных для структуры лактозы моногидрата.

Ниже представлен пример ИК-спектра S/N (Рисунок 9), который демонстрирует различие между образцом насыщенной лактозы моногидрата антителиами к ИФН $\gamma$  и остальных контрольных образцов (2 – порошок лактозы насыщенной раствором фосфатно-солевого буфера, 3 – порошок лактозы насыщенной водой, 4 – порошок лактозы насыщенной раствором этилового спирта).



**Рисунок 8.** Спектр «сигнал-шум» S/N для различных образцов лактозы моногидрата.

Приведенный спектр позволяет достоверно отличить порошок лактозы моногидрата насыщенной АТ к ИФН $\gamma$  (1) от контрольных образцов (2, 3, 4) по заметному увеличению соотношения S/N (увеличение сигнала, уменьшение шума) на всем протяжении среднего инфракрасного спектрального диапазона, в том числе и в характерных для органической структуры точках. Помимо описанной методики проводилось сличение полученных ИК-спектров со спектрами CRS. Нами также был применен метод рассеяния назад с мультидескрипторным анализом результатов, который показал идентичные результаты контроля качества вспомогательных веществ по показателю «Подлинность».



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе разработаны мультипараметрические методы анализа воды, обедненной по содержанию тяжелых изотопов (новое адъювантное вещество в онкологии и токсикологии), и порошкообразной лактозы (классического вспомогательного вещества в фармации). Так была подготовлена основа для экспресс-контроля качества этих препаратов по показателю «Подлинность» в контрольно-аналитических лабораториях промышленных фармацевтических предприятий и предприятий пищевой продукции. Эта разработка вкупе с автоматизацией измерительного процесса ПО Atrium позволяет проводить экспресс-контроль с использованием всех достижений современной метрологии аналитической фармацевтической химии. Особенностью настоящей работы является сличение в режиме многофакторного анализа данных, получаемых с различных наблюдательных платформ: 2D-DLS, LALLS, Фурье ИК-спектроскопия НПВО.

## ВЫВОДЫ

1. Разработан метод измерения содержания дейтерия в водных растворах на основе малоуглового лазерного светорассеяния вперед с применением математической топологической модели (2D-DLS): установлены его ограничения применения при различных значениях pH и ионной силы.
2. Проведено сличение методов ОА-ICOS, LALLS, 2D-DLS, масс-спектрометрии для определения концентрации [D] в воде, показавшее одинаковые результаты в пределах 10% погрешности для интервала соотношений [D/H] от 10 до 150 ppm.
3. Разработано автоматизированное облачное приложение (Atrium) для мультидескрипторной идентификации лабораторных и промышленных образцов, анализируемых методом 2D-DLS, с минимальным участием оператора.
4. Разработан метод контроля качества по показателю «Подлинность» с применением метода LALLS для растворов порошкообразных вспомогательных веществ на основе сличения его результатов с Фурье ИК-спектроскопией НПВО для интактных порошков.

### Список научных работ, опубликованных по теме диссертации

1. **Koldina, A.M.** Light scattering in research and quality control of deuterium depleted water for pharmaceutical application / **Koldina, A.M.**, Uspenskaya, E.V., Borodin, A.A., Pleteneva, T.V., Syroeshkin, A.V. // International Journal of Applied Pharmaceutics. – 2019. – V. 11 (5). - P. 271-278. DOI:10.22159/ijap.2019v11i5.34672.
2. Syroeshkin, A.V. Mechanochemical activation of pharmaceutical substances as a factor for modification of their physical, chemical and biological properties / Syroeshkin, A.V., Uspenskaya, E.V., Pleteneva, T.V., **Koldina, A.M.**, Levitskaya, O.V., Zlatskiy, I.A. // International Journal of Applied Pharmaceutics. – 2019. – V. 11 (3) - P. 118-123. DOI:10.22159/ijap.2019v11i3.32413.
3. Syroeshkin, A.V. Mechanical Transformation of Compounds Leading to Physical, Chemical, and Biological Changes in Pharmaceutical Substances / Syroeshkin, A.V., Uspenskaya, E.V., Pleteneva, T.V., **Koldina, A.M.**, Nikiforova, M.V. // Scientific World Journal. – 2018. – Article ID 8905471. DOI: 10.1155/2018/8905471.
4. Morozova M.A. Slow quasikinetik changes in water-lactose complexes during storage / Morozova M.A., **Koldina A.M.**, Maksimova T.V., Marukhlenko A.V., Zlatsky I.A., Syroeshkin A.V. // International Journal of Applied Pharmaceutics. – 2021. – V. 1 (13) – P. 232-237. DOI: 10.22159/ijap.2021v13i1.39837.
5. Сидоренко Г.Н. Влияние изменения структуры воды на свойства неживых систем и состояние организмов / Сидоренко Г.Н., **Колдина А.М.**, Лаптев Б.И., Горленко Н.П., Антошкин Л.В. // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». – 2017. – Т.19. - № 10. – С. 299-303.

**Колдина Алёна Михайловна**

(Российская Федерация)

**РАЗРАБОТКА МЕТОДА ЛАЗЕРНОГО МАЛОУГЛОВОГО  
СВЕТОРАССЕЯНИЯ ДЛЯ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА АДЬЮВАНТНЫХ И  
ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ НА ОСНОВЕ ТОПОЛОГИЧЕСКОЙ  
МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ**

Диссертационная работа посвящена разработке метода лазерного малоуглового светорассеяния для неразрушающего контроля качества адьювантных и вспомогательных веществ. В ходе работы была создана библиотека препаратов воды с различным изотопным составом. Проведено сличение методов OA-ICOS, LALLS, 2D-DLS и масс-спектрометрии для определения концентрации [D] в воде, показавшее одинаковые результаты в пределах 10% погрешности. Описанный в диссертации метод контроля качества препаратов воды с пониженным содержанием дейтерия внедрен в практику эксплуатации двух заводов по производству DDW в качестве метода контроля технологии обеднения воды по содержанию тяжелых изотопов, а также в качестве метода контроля качества готовой продукции по показателю «Подлинность».

**Koldina Alena Mikhailovna**

(Russian Federation)

**DEVELOPMENT OF LASER LOW-ANGLE LIGHT SCATTERING METHOD  
FOR QUALITY CONTROL OF ADJUVANT AND EXCIPIENTS BASED ON  
TOPOLOGICAL MATHEMATICAL MODEL**

The dissertation work is devoted to the development of a method of laser low-angle light scattering for non-destructive quality control of adjuvant and excipients. In the course of the work, a library of water preparations with different isotopic composition was created. Comparison of OA-ICOS, LALLS, 2D-DLS and mass spectrometry methods to determine the concentration [D] in water showed the same results within 10% of the error. The method of quality control of deuterium depleted water described in the dissertation was introduced into the practice of two plants for the manufacturing of DDW as a method for monitoring the technology of water depletion of the content of heavy isotopes, and as a method of quality control of finished products according to the "Identification".