

Определение размеров жировых капель в эмульсиях для парентерального применения

О.В. Гунар, А.В. Доренская

ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России (ФГБУ НЦЭСМП МЗ РФ),
Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский б-р, д. 8, стр. 2

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гунар Ольга Викторовна – доктор фармацевтических наук, начальник лаборатории микробиологии ФГБУ НЦЭСМП МЗ РФ. Тел.: +7 (916) 342-89-01. E-mail: gunar@exrmed.ru. ORCID: 0000-0002-4825-8356

Доренская Анна Викторовна – кандидат фармацевтических наук, главный эксперт лаборатории микробиологии ФГБУ НЦЭСМП МЗ РФ. Тел.: +7 (903) 597-74-72. E-mail: dorenskaya@exrmed.ru. ORCID: 0000-0003-2410-8895

РЕЗЮМЕ

Введение. В медицинской практике широко используются эмульсии для парентерального применения, которые представляют собой сложную дисперсную систему с различными требованиями качества.

Цель исследования: рассмотрение некоторых аспектов определения размеров жировых капель в эмульсиях для парентерального применения.

Материал и методы. Объекты исследования – эмульсии для парентерального применения. Для испытаний использовали счетчик частиц «Multisizer™ – 3 Coulter Counter» и бинокулярный микроскоп BX41 Olympus, оснащенный окуляр-микрометром. Для дополнительного освещения осветитель KL 1500 LCD. ГФ РФ, USP, EP.

Результаты. Изучение литературных материалов и фармакопейной документации дают представление о требованиях к качеству лекарственных средств (ЛС) по показателю «Размер частиц» и методах их анализа. Для экспериментальной оценки размеров частиц были использованы методы электрочувствительных зон (ЭЧЗ) и оптической микроскопии, которые согласно полученным результатам сравнительных статистических расчетов могут в некоторых случаях дополнить друг друга, а в действительности – приборный метод ЭЧЗ является предпочтительным.

Заключение. Метод ЭЧЗ применим для определения размера частиц в эмульсиях для парентерального применения. Изученное за период 2015-2021 гг. качество ЛС по показателю «Размер частиц» соответствует требованиям нормативных документов.

Ключевые слова: жировые эмульсии для парентерального применения, размер частиц, распределение жировых капель по размеру, метод электрочувствительных зон (Култера).

Для цитирования: Гунар О.В., Доренская А.В. Определение размеров жировых капель в эмульсиях для парентерального применения. Фармация, 2022; 71 (5): 11–17. <https://doi.org/10.29296/25419218-2022-05-02>

DETERMINATION OF THE SIZE OF FAT DROPLETS IN EMULSIONS FOR PARENTERAL USE

O.V. Gunar, A.V. Dorenskaya

Federal State Budgetary Institution Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petrovsky Boulevard, 8, building 2, Moscow, 127051, Russian Federation

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Gunar Olga Viktorovna – PhD in pharmaceutical Sciences, Head of the Microbiology Laboratory of the Federal State Budgetary Institution "Scientific Center for Expertise of Medicinal Products" of the Ministry of Health of Russia. Tel.: +7 (916) 342-89-01. E-mail: gunar@exrmed.ru. ORCID: 0000-0002-4825-8356

Dorenskaya Anna Viktorovna – PhC in pharmaceutical Sciences, Chief Expert of the Microbiology Laboratory of the Federal State Budgetary Institution "Scientific Center for Expertise of Medicinal Products" of the Ministry of Health of Russia. Tel.: +7 (903) 597-74-72. E-mail: dorenskaya@exrmed.ru. ORCID: 0000-0003-2410-8895

SUMMARY

Introduction. In medical practice, emulsions for parenteral use are widely used, which are a complex dispersed system with different quality requirements.

Objective: consideration of some aspects of determining the size of fat droplets in emulsions for parenteral use.

Material and methods. The objects of study are emulsions for parenteral use. For tests, a particle counter "Multisizer™ – 3 Coulter Counter" and a BX41 Olympus binocular microscope equipped with an eyepiece – micrometer were used. For additional lighting, the KL 1500 LCD illuminator. GF RF, USP, EP.

Results. The study of literary materials and pharmacopoeial documentation gives an idea of the requirements for the quality of medicines (drugs) in terms of "particle size" and methods of their analysis. For the experimental estimation of particle sizes, the methods of electrosensitive zones (ESZ) and optical microscopy were used, which, according to the results of comparative statistical calculations, can in some cases complement each other, but in fact, the instrumental method of ESZ is preferable.

Conclusion. The ESZ method is applicable to the determination of particle size in emulsions for parenteral use. Studied for the period 2015-2021 the quality of the medicinal product in terms of "particle size" meets the requirements of normative documents.

Key words: lipid emulsions for parenteral use, particle size, size distribution of fat droplets, electrosensitive zone method (Culter).

For reference: Gunar O.V., Dorenskaya A.V. Determination of the size of fat droplets in emulsions for parenteral use. *Farmatsiya*, 2022; 71 (5): 11–17. <https://doi.org/10/29296/25419218-2022-05-02>

Введение

Среди препаратов для парентерального применения можно выделить эмульсии. Эмульсии – однородные по внешнему виду лекарственные формы (ЛФ), состоящие из взаимно нерастворимых тонко диспергированных жидкостей, предназначенные для внутреннего, наружного и парентерального применения [1].

Жировые эмульсии для парентерального применения широко используются в лечебных учреждениях всего мира для парентерального питания, внутривенной анестезии, а также как диагностические препараты.

Являясь высокодисперсными и легко адсорбирующимися в организме человека, жировые эмульсии могут быть использованы для направленной доставки лекарственных веществ или нанесения радиоактивных меток в организме. Такие типы препаратов получают все большее распространение, так как их удобно применять в тех случаях, где необходимо использовать нерастворимые препараты, которые нельзя напрямую вводить внутривенно. Жировые эмульсии с очищенным соевым маслом в качестве основного компонента имеют преимущества по растворимости и отсутствию токсичности [2].

Эмульсии являются термодинамически нестабильными, гетерогенными дисперсными системами. При их физической дестабилизации происходит расслоение, флокуляция, коагуляция, слипание частиц или их разрушение, что приводит к нарушению свойств системы. Уменьшение размера жировых капель и поддержание их постоянного размера в пределах требуемых норм необходимо для повышения стабильности. Определение верхнего диапазона частиц размером ≤ 5 мкм может быть использовано для проверки стабильности жировой эмульсии [3].

Контроль качества эмульсий для парентерального применения проводят по следующим показателям: описание, pH, вязкость, плотность, стерильность, бактериальные эндотоксины, раз-

мер частиц, однородность дозирования, извлекаемый объем, невидимые механические включения [1].

Целью настоящего исследования является рассмотрение некоторых аспектов определения размеров жировых капель в эмульсиях для парентерального применения. Для реализации указанной цели были поставлены следующие задачи:

1. Изучение и анализ требований к качеству парентеральных эмульсий по показателю «Размер частиц» и методов их оценки.
2. Оценка применимости метода электрочувствительных зон (ЭЧЗ) для определения верхнего диапазона размера капель (5 мкм и более) в эмульсиях для парентерального применения.
3. Ретроспективный анализ лекарственных препаратов (ЛП) в виде эмульсий для парентерального применения по показателю «Размер частиц», поступивших на экспертизу с 2015 по 2021 года.

Материал и методы

В качестве объектов исследования были выбраны эмульсии для парентерального применения:

- для внутривенной анестезии: Диприван, Пропрофол Фрезениус, Пропрофол – Бинергия, Провайв, Рекофол, Пропрофол – Липуро, Профол, Пропован, Пропрофол Каби, Плофед;
- для парентерального питания: Интралипид 10 и 20%, Виталипид Н, Виталипид Н (детский).

Анализировали с использованием счетчика частиц Coulter Counter Multisizer™-3 и бинокулярного микроскопа VX41 Olympus, оснащенного окуляр-микрометром. Для дополнительного освещения в режиме отраженного света применяли осветитель KL 1500 LCD.

В лаборатории микробиологии ФГБУ «НЦЭСМП» МЗ РФ разработан и запатентован «Способ измерения количества и размеров жировых

капель в лекарственных препаратах для парентерального применения» с использованием метода ЭЧЗ, а также были использованы оптимальные условия его проведения [4]. В настоящей работе испытания проводили с соблюдением условий, ограничивающих попадание посторонних частиц извне, в шкафу с ламинарным потоком воздуха. Посуду использовали стеклянную, обработанную теплым раствором детергента и тщательно промывают очищенной водой. Настройка прибора: апертура 20 мкм; апертурный ток 200 мА; разбавитель раствор натрия хлорида 4% (предварительно пропустив его через мембранный фильтр, диаметр пор – 0,22 мкм).

Перед началом работы определяли пригодность условий (фоновые значения концентраций частиц) с использованием разбавителя.

Пробоподготовка образца: 1 мл препарата добавляли в 20 мл разбавителя и тщательно перемешивали. Далее из полученного разведения отбирали 40 мкл, переносили в 20 мл разбавителя и анализировали.

Результаты и обсуждение

Для решения первой задачи были изучены материалы научных публикаций, а также нормативная и фармакопейная документация. Из литературы известно [5, 6], что в ЛП в виде эмульсий для парентерального питания необходимо тонкое измельчение дисперсной фазы, так как введение ЛП с большим количеством жировых капель размером >5 мкм может привести к закупорке легочных капилляров и вызвать синдром жировой эмболии, поэтому особое значение приобретает определение размеров жировых капель [5, 6].

Авторами научных статей [7–11] после обширного изучения и большого количества экспериментов, клинических испытаний было выявлено, что оптимальным размером частиц жировых эмульсий является диапазон от 0,1 до 0,5 мкм.

В ведущих фармакопеях мира [12, 13] установлены единые требования к размеру частиц (жировых капель) эмульсий для парентерального применения с максимальным значением 5 мкм (верхний предел). В табл. 1 представлены методы и требования к качеству эмульсий для парентерального применения по показателю «Размер частиц» в действующей фармакопее РФ (ГФ РФ).

В соответствии с Европейской фармакопеей (ЕФ) контроль эмульсий по данному показателю проводят с помощью методов лазерной дифракции, затемнения/затухания света и оптической микроскопии [13]. В Американской фармакопее (АФ) представлена отдельная статья по определению размера жировых капель, где рекомендуется использовать методы светорассеяния: динамическое рассеяние, свето-/фотонная корреляционная спектроскопия и классическое светорассеяние, основанное на теории рассеяния Ми, метод затемнения или затухания света [12], а также в отдельной статье представлен метод лазерной дифракции (дифракция Фраунгофера) [12].

Согласно мнению авторов публикации [6], определение распределения частиц по размеру нецелесообразно использовать только один метод, считая его эталонным. Необходимо использовать различные методы оценки для всего размерного ряда частиц, от минимального до максимального.

Таблица 1

Методы и требования к качеству эмульсий для парентерального применения по показателю «Размер частиц»

Table 1

Methods and requirements for the quality of emulsions for parenteral use in terms of "Particle size"

ГФ РФ	Требования	Методы
ОФС.1.4.1.0017.15 «Эмульсии»	Указаны в фармакопейной статье или нормативном документе	Оптическая микроскопия. «Оптическая микроскопия» ОФС.1.2.1.0008.15 или в соответствии с фармакопейной статьей, нормативным документом
ОФС.1.4.1.0001.15 «Лекарственные формы»	Не указаны	Оптическая микроскопия. Лазерная дифракция света. ОФС.1.2.1.0009.15 «Оптическая микроскопия». ОФС.1.2.1.0008.15 «Определение распределения частиц по размеру методом лазерной дифракции света»
ОФС.1.4.1.0007.15 «Лекарственные формы для парентерального применения»	Все частицы не должны превышать 5 мкм	Указаны в фармакопейной статье или нормативном документе

Таблица 2

Результаты сравнения методов при определении размера и количества жировых капель в эмульсиях для парентерального применения [14]

Table 2

Results of comparison of methods in determining the size and number of fat droplets in emulsions for parenteral use

Назначение препарата	Нормативные требования		Результаты	
	размер, мкм	количество, %	методы	
			электрочувствительных зон	оптической микроскопии
Для анестезии	≤5	100	100%	100%
	≤5	100	100%	100%
	≤1,5	≥95	99,6%	Невозможно
Для парентерального питания	>1	≤3	0,7%	Невозможно
	>5	Отсутствуют	Не обнаружены	Не обнаружены
	≤1	≤3	1,6%;	Невозможно;
	≤5 при размере всех капель <0,5 мкм	Отсутствуют	Не обнаружены	Не обнаружены

Физико-химическая стабильность – коалесценция (процесс слияния) жировых капель – использовалась в качестве конечной точки стабильности эмульсии. Размер жировых капель анализируют различными методами:

1. Оптическая микроскопия;
2. Затемнение света (LO), затухания света (LE);

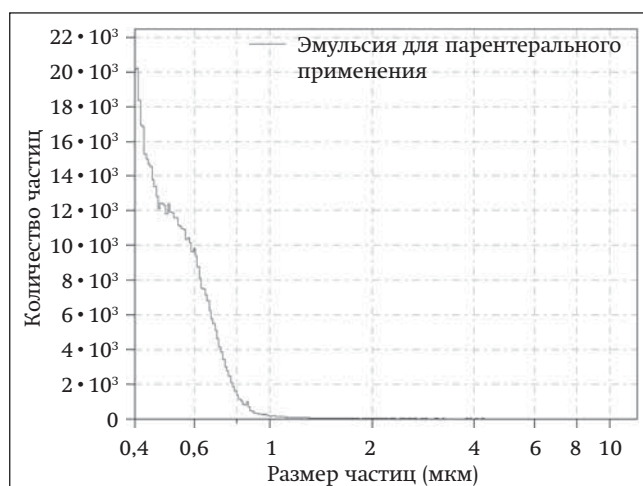


Рис. 1. Дифференциальный график размера и количества жировых капель в ЛП
Fig. 1. Differential graph of the size and number of fat droplets in drugs

3. Зона электрического зондирования (ESZ);
4. Светорассеяния:
 - динамическое рассеяние света (DLS)/ фотонная корреляционная спектроскопия (PCS);
 - классическое светорассеяние, основанное на теории рассеяния Ми;
5. Лазерная дифракция (LD), дифракция Фраунгофера.

Для определения размера частиц в наименьшем и среднем диапазоне распределения рекомендуется использовать методы LD, DLS/PCS. Для определения среднего и верхнего размера капель применяются методы DLS/PCS, LO/LE и оптическую микроскопию (только для верхнего размера). Для информации в верхнем диапазоне размеров распределения капель по размеру оценивают две области общего распределения капель по размеру. [2, 3, 6].

При решении второй задачи в процессе экспериментальной оценки метода ЭЧЗ для определения размера и количества жировых капель в эмульсиях было проведено сравнение его с методом оптической микроскопии. Результаты, полученные при сравнении методов, представлены в табл. 2 [14].

Из данных, представленных в табл. 2, видно, что методом оптической микроскопии невозможно в полном объеме оценить качество некоторых эмульсий по показателю «Размер частиц», так как разрешение микроскопа не позволяет определять жировые капли размером менее 1 мкм, кроме того, невозможен точный подсчет количества жировых капель.

Использование метода ЭЧЗ для анализа по данному показателю дает адекватный ответ.

На рис. 1 представлен график распределения жировых капель по размеру и количеству в ЛП Пропофол (эмульсия для анестезии), проанализированное с помощью метода ЭЧЗ [4].

В работе было проведено сравнение методов ЭЧЗ и оптической микроскопии для определения размера и количества жировых капель с использованием образцов для испытания эмульсий для парентерального питания (Виталипид Н) и анестезии (Диприван 10 мг/мл). Статистическая оценка результатов сравнения представлена в табл. 3 [14].

Результаты статистической обработки при сравнении методов микроскопии и электрочувствительных зон

Таблица 3

Results of statistical processing when comparing microscopy methods and electrosensitive zones

Table 3

Наименование препарата	Размер частиц, мкм	Метрологические характеристики n=6; p=0,95					
		$\bar{x} \pm \Delta \bar{x}$		s ²		s	
		*	**	*	**	*	**
Диприван	2–5	440±0,3	441±0,4	9,5	19,0	3,1	4,4
	≥5	10,0±1,0	11,7±1,4	2,3	5,9	1,5	2,4
Виталипид Н	2–5	9,0±0,9	8,0±0,8	1,9	1,4	1,4	1,2
	≥5	***	***	***	***	***	***

Примечание. * – метод электрочувствительных зон; ** – метод оптической микроскопии; *** – не обнаружены.

Note. * – method of electrosensitive zones; ** – optical microscopy method; *** – not detected.

Проведенные исследования показали, что при статистической обработке полученные результаты критериев приемлемости $F_{\text{выч}}$ (Дипривана – 2,0 и 2,6 и Виталипид Н – 1,4) меньше табличного значения $F_{\text{табл}}$ – 5,05, а также $t_{\text{выч}}$ (Дипривана – 0,2 и 1,9 и Виталипид Н – 0,9) меньше табличного значения $t_{\text{табл}}$ – 2,6. Данные показывают, что метод ЭЧЗ как минимум не хуже для оценки качества

Примеры различных проанализированных ЛП представлены в табл. 4 [14].

Из представленных в табл. 4 данных видно, что требования к качеству эмульсий по размеру и количеству жировых капель разные. Единым остается размер ≤5 мкм, что соответствует требованиям как отечественной, так и ведущих мировых фармакопей.

жировых эмульсий для парентерального применения по показателю «Размер частиц».

С помощью метода ЭЧЗ возможно определять количество жировых капель, оценивать процентное распределение в широком диапазоне размеров, выполняя статистическую обработку полученных данных, и использовать для определения верхнего предела размера частиц.

Для решения третьей задачи с 2015 по 2021 г. было исследовано 58 серий ЛП в ЛФ эмульсии для парентерального применения, 14% из которых составляли эмульсии для парентерального питания, 86% – для анестезии.

Таблица 4

Примеры оценки размеров частиц эмульсий [14]

Table 4

Examples of particle size estimation of emulsions [14]

Количество серий	Название препарата	Нормативные требования	Результат (размер и количество жировых капель)
1	2	3	4
Эмульсии для анестезии. Действующее вещество – пропофол			
12	Диприван	≥2 мкм – ≤5000/мл	≥2 мкм – от 314 до 2676 капель/мл
3	Пропофол-Бинергия		≥2 мкм – от 1602/мл до 1715/мл
2	Рекофол	5–15 мкм – ≤50/5 мкл; 20 мкм – ≤10/5 мкл	5–15 мкм – 23/5 мкл, максимальный размер – 18 мкм – 1/5 мкл
5	Рекофол		5–15 мкм – от 20 до 42/5 мкл; 20 мкм – от 1 до 3/5 мкл
4	Пропофол	<5 мкм – 100 %	<5 мкм – 100%
4	Пропован		
2	Пофол		
3	Пропофол – Липуро	≤1 мкм – ≥99%; 2–10 мкм – ≤5; >10 мкм – отсутствие	≤1 мкм – 99%; 2–10 мкм – от 4 до 5; >10 мкм – отсутствуют
2	Плофед	≥2 мкм – ≤5000/мл	≥2 мкм – от 290/мл до 2666/мл
2	Пропофол-Липуро	≤1 мкм – ≥99%; 2–10 мкм – ≤5; >10 мкм – отсутствие	≤1 мкм – ≥99%; 2–10 мкм – 2; >10 мкм – не обнаружены

Количество серий	Название препарата	Нормативные требования	Результат (размер и количество жировых капель)
1	2	3	4
2	Пофол	<5 мкм – 100 %	<5 мкм – 100%
1	Провайв		
2	Провайв	≥2 мкм – ≤5000/мл	≥2 мкм – ≤1049/мл
4	Пропофол Каби	<5 мкм – 100%; <1,5 мкм – ≥95%	<5 мкм – 100%; <1,5 мкм – от 98,3 до 99,6%
1	Провайв	<1 мкм – ≥95 %, >1<3,5 – ≤2%; >3,5 мкм – отсутствие; <5 мкм – 100%	<1 мкм – 97%; >1 мкм<3,5 мкм – 1,3%; >3,5 мкм – отсутствуют; <5 мкм – 100%
2	Рекофол	5<x<15 мкм – ≤50 в 5 мкл; максимальный размер – 20 мкм – ≤10	5<x<15 мкм – от 21 до 36 в 5 мкл; максимальный размер – от 15,6 мкм до 16 мкм – 1
Эмульсии для парентерального питания; действующее вещество – высокоочищенное масло соевых бобов			
2	Интралипид для инф. 10 %	≥1 мкм – ≤3% при размере всех капель; >0,5 мкм; <5 мкм – 100%	≥1 мкм – 0,7% при размере всех капель > 0,5 мкм; <5 мкм – 100%
2	Интралипид для инф. 20 %		≥1 мкм – 1,6 % при размере всех капель > 0,5 мкм; <5 мкм – 100%
Эмульсии для парентерального питания; действующее вещество – высокоочищенный рыбий жир			
2	Омегавен	<5 мкм – 100%; <1,5 мкм – ≥98%	<5 мкм – 100%; <1,5 мкм – 98%
Действующее вещество: поливитамины			
1	Виталипид Н взрослый	>1 мкм – 2%; >2 мкм – 0,03%; >5 мкм – отсутствие	>1 мкм – 2%; >2 мкм – 0,03%; >5 мкм – не обнаружены
1	Виталипид Н детский		>1 мкм – 0,007%; >2 мкм – 0,005%; >5 мкм – не обнаружены

Заключение

В ГФ РФ и ведущих фармакопеях установлены единые требования к размеру частиц (жировых капель) эмульсий для парентерального применения – 5 мкм, однако решающим звеном является производитель, который устанавливает методы и нормы размера жировых капель эмульсий при предварительном проведении необходимых валидационных исследованиях метода и обоснованиях норм.

Выполненные исследования доказали, что с помощью метода ЭЧЗ можно осуществить оценку размеров частиц жировых эмульсий, а именно: подсчитать точное количество жировых капель заданных размеров, представить их процентное распределение параллельно со статистической обработкой полученных данных.

Ретроспективное изучение качества по показателю «Размер частиц» 58 наименований жировых эмульсий для парентерального применения, выполненное на стадии экспертизы по заданию Минздрава РФ, продемонстрировало полное соответствие требованиям НД и высокое качество всех образцов по рассматриваемому показателю.

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России №056-00001-22-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121021800098-4)

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Литература/References

1. Государственная фармакопея РФ XIV изд, том 2 [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol2/> [The State Pharmacopoeia of The Russian Federation, XIV ed., volume II [Electronic resource]. Access mode: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol2/> (in Russian)]
2. Luis Otero-Millán, Natividad Lago Rivero, Antia Blanco Rodicio, Nerea García Beloso, Jose Luis Legido Soto, Guadalupe Piñeiro-Corrales, Stability of lipid emulsion in total parenteral nutrition: An overview of literature, Clinical Nutrition ESPEN. 2021; 45: 19–25. ISSN 2405-4577, <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2021.06.027>.

3. David F. Driscoll, Pei-Ra Ling, Bruce R. Bistran, Pharmacoepial compliance of fish oil-containing parenteral lipid emulsion mixtures: Globule size distribution (GSD) and fatty acid analyses, *International J. of Pharmaceutics*. 2009; 379 (1): 125–30. ISSN 0378-5173, <https://doi.org/10.1016/j.ijp-harm.2009.06.021>.
4. Патент №2593779 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/15. Способ измерения количества и размеров жировых капель в лекарственных препаратах для парентерального применения: №2015120469/15: заявл. 29.05.2015: опубл. 10.08.2016 (О. В. Гунар, Е. С. Новик, А. В. Доренская); заявитель Федеральное государственное бюджетное учреждение "Научный центр экспертизы средств медицинского применения" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ "НЦЭСМП" Минздрава России). EDN DWBZZL [Patent No. 2593779 С1 Russian Federation, IPC G01N 33/15. Method for measuring the number and size of fat droplets in medicinal preparations for parenteral use: No. 2015120469/15: Appl. 05/29/2015 : publ. 10.08.2016 / О. В. Гунар, Е. С. Новик, А. В. Доренская; applicant Federal State Budgetary Institution "Scientific Center for Expertise of Medical Applications" of the Ministry of Health of the Russian Federation (FGBU "NTsESMP" of the Ministry of Health of Russia). – EDN DWBZZL (in Russian)].
5. Koster V.S., Kuks P.F.M., Lange R., Talsma H. Particle size in parenteral fat emulsions, what are the true limitations? *International J. of Pharmaceutics*. 1996; 134 (1–2): 235–8. ISSN 0378-5173, [https://doi.org/10.1016/0378-5173\(95\)04409-4](https://doi.org/10.1016/0378-5173(95)04409-4).
6. David F. Driscoll, Frank Etzler, Thomas A. Barber, Jorg Nehne, Wilhelm Niemann, Bruce R Bistran, Physicochemical assessments of parenteral lipid emulsions: light obscuration versus laser diffraction, *International J. of Pharmaceutics*. 2001; 219 (1–2): 21–37. ISSN 0378-5173, [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(01\)00626-3](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(01)00626-3).
7. Marko Krstić, Đorđe Medarević, Jelena Đuriš, Svetlana Ibrić, Chapter 12 – Self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS) and self-microemulsifying drug delivery systems (SMEDDS) as lipid nanocarriers for improving dissolution rate and bioavailability of poorly soluble drugs, Editor(s): Alexandru Mihai Grumezescu, *Lipid Nanocarriers for Drug Targeting*, William Andrew Publishing. 2018; 473–508. ISBN 9780128136874, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813687-4.00012-8>.
8. Driscoll D.F. Physicochemical assessments of parenteral lipid emulsions: light obscuration versus laser diffraction (D.F. Driscoll, F. Etzler, T.A. Barber, J. Nehne, W. Niemann, B.R. Bistran). *Int J. Pharm.* 2001; 219: 21–37.
9. Brans Y.W. Tolerance of fat emulsions in very low birth-weight neonates: effect of birthweight on plasma lipid concentrations (Y.W. Brans, D.S. Andrew, D.W. Carrillo, E.B. Dutton, E.M. Menchaca, B.A. Puelo-Scheppke). *Am. J. Perinatol.* 1990; 7: 114–7.
10. Driscoll D.F. Stability of total nutrient admixtures with lipid injectable emulsions in glass versus plastic packaging (D.F. Driscoll, A.P. Silvestri, B.R. Bistran, B.A. Mikrut). *Am. J. Health Syst Pharm.* 2007; 64: 396–403.
11. Driscoll D.F. The effects of packaging containers on the large-diameter tail of the globule size distribution (GSD) of lipid emulsions (D.F. Driscoll, B.R. Bistran). *Clin Nutr.* 2005; 24: 699.
12. United States Pharmacopeia Online. [Electronic resource]. Access mode: <https://www.uspnf.com/> (circulation date 02/10/2021)
13. European Pharmacopoeia Online. European Directorate for the Quality of Medicines, 2021. [Electronic resource]. Access mode: <https://online.edqm.eu/> (circulation date 12/11/2021).
14. Доренская А.В. Применение метода электрочувствительных зон в фармацевтическом анализе: специальность 14.04.00 "Фармацевтические науки": диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук. Санкт-Петербург, 2015; 139. [Dorenskaya, AV Application of the method of electrosensitive zones in pharmaceutical analysis: specialty 14.04.00 "Pharmaceutical Sciences": dissertation for the degree of Candidate of Pharmaceutical Sciences. St. Petersburg, 2015; 139 (in Russian).

Поступила 1 июня 2022 г.

Received 1 June 2022

Принята к публикации 8 июля 2022 г.

Accepted 8 July 2022