

# Валидация методики количественного определения лапатиниба в таблетках при проведении теста «Растворение»

Я.А. Поскедова<sup>1</sup>, З.С. Шпрах<sup>1,2</sup>, Е.В. Игнатьева<sup>2</sup>, Г.В. Раменская<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет

им. И.М. Сеченова Министерства (Сеченовский Университет),

Российская Федерация, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский

центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,

Российская Федерация, 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 23

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Поскедова Яна Алексеевна** – аспирант кафедры фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева Института фармации им. А.П. Нелюбина, ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Тел.: +7 (977) 388-27-13. E-mail: yana.poskedova@outlook.com. ORCID: 0000-0001-7921-6354

**Шпрах Зоя Сергеевна** – доктор фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической технологии и фармакологии, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Ведущий научный сотрудник лаборатории химико-фармацевтического анализа, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Тел.: +7 (903) 579-07-89. E-mail: z.shprakh@ronc.ru. ORCID: 0000-0003-3034-750X

**Игнатьева Елена Владимировна** – кандидат фармацевтических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории химико-фармацевтического анализа; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Тел. +7 (916) 552-45-22. E-mail: chem\_analysis@ronc.ru. ORCID: 0000-0002-9200-4492

**Раменская Галина Владиславовна** – доктор фармацевтических наук, заведующий кафедрой фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева Института фармации им. А.П. Нелюбина; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Тел.: +7 (903) 593-39-23. E-mail: ramenskaya\_g\_v@staff.sechenov.ru. ORCID: 0000-0001-8779-3573

## РЕЗЮМЕ

**Введение.** Лапатиниб применяется для таргетной терапии рака молочной железы, вызванного гиперэкспрессией или активацией тирозинкиназных рецепторов эпидермального фактора роста (Human epidermal growth factor receptors, HER/ErbB). Для определения лапатиниба в таблетках используют в основном хроматографические методы. Однако в качестве более доступного и простого метода количественного определения можно рассматривать спектрофотометрию. Для доказательства пригодности методики количественного определения лапатиниба в таблетках методом УФ-спектрофотометрии при проведении теста «Растворение» необходимо провести ее валидацию.

**Цель исследования** – валидация методики количественного определения лапатиниба при проведении теста «Растворение».

**Материал и методы.** В качестве исследуемого препарата использовали таблетки лапатиниба (таблетки, покрытые пленочной оболочкой 250 мг), полученные в лаборатории разработки лекарственных форм ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Тест «Растворение» проводили согласно ОФС.1.4.2.0014.15 «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм», для количественного определения высвободившегося вещества использовали метод УФ-спектрофотометрии, статистическую обработку результатов проводили согласно ОФС.1.1.0013.15 «Статистическая обработка результатов химического эксперимента» и рекомендациям Руководства для предприятий фармацевтической промышленности.

**Результаты.** При определении специфичности установлено, что мешающее действие плацебо составляет менее 0,1%. Доказана линейная зависимость между оптической плотностью и концентрацией лапатиниба в среде растворения. Показано, что значения, принимаемые за истинные, лежат внутри доверительных интервалов соответствующих средних результатов, полученных экспериментально по валидируемой методике. При определении сходимости значение относительного стандартного отклонения (RSD, %) для степени растворения лапатиниба не превышает 2%. Для валидируемой методики доказана приемлемая специфичность, линейность и прецизионность в интервале концентраций от 0,025 до 0,061 мг/мл, что соответствует диапазону от 55 до 135%.

**Заключение.** Валидация методики количественного определения лапатиниба при проведении теста «Растворение» для лекарственной формы таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг показала возможность ее применения для контроля качества лекарственного препарата.

**Ключевые слова:** лапатиниб, тест «Растворение», УФ-спектрофотометрия, валидация, воспроизведенный препарат.

Для цитирования: Поскедова Я.А., Шпрах З.С., Игнатиева Е.В., Раменская Г.В. Валидация методики количественного определения лапатиниба в таблетках при проведении теста «Растворение». Фармация, 2022; 71 (8): 28–33. <https://doi.org/10.29296/25419218-2022-08-04>

## VALIDATION OF THE METHOD FOR THE QUANTITATIVE DETERMINATION OF LAPATINIB IN TABLETS DURING THE "DISSOLUTION" TEST

Ya. A. Poskedova<sup>1</sup>, Z. S. Shprakh<sup>1, 2</sup>, E. V. Ignatieva<sup>2</sup>, G.V. Ramenskaya<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation;

<sup>2</sup>FSBI "N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology", 24, Kashirskoe highway, Moscow, 115522, Russian Federation

### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Poskedova Yana Alekseevna** – Ph.D. student of the department of pharmaceutical and toxicological chemistry A.P. Arzamastsev institute of pharmacy A.P. Nelyubina, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Tel.: + 7 (977) 388-27-13. E-mail: yana.poskedova@outlook.com. *ORCID: 0000-0001-7921-6354*

**Shprakh Zoya Sergeevna** – Pharm D, Associate Professor of the department of Pharmaceutical Technology and Pharmacology; Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Leading Researcher of the Laboratory of Chemical and Pharmaceutical Analysis, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation (N.N. Blokhin NMRCO). Tel.: +7 (903) 579-07-89. E-mail: z.shprakh@onc.ru. *ORCID: 0000-0003-3034-750X*

**Ignatieva Elena Vladimirovna** – PhD in pharmaceutical sciences, Leading Researcher of the Laboratory of Chemical and Pharmaceutical Analysis, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation (N.N. Blokhin NMRCO). Tel.: +7 (916) 552-45-22. E-mail: chem\_analysis@onc.ru. *ORCID: 0000-0002-9200-4492*

**Ramenskaya Galina Vladislavovna** – PharmD, Professor, Head of the department of pharmaceutical and toxicological chemistry A.P. Arzamastsev institute of pharmacy A.P. Nelyubina, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Tel.: + 7 (903) 593-39-23. E-mail: ramenskaya\_g\_v@staff.sechenov.ru. *ORCID: 0000-0001-8779-3573*

### SUMMARY

**Introduction.** Lapatinib is used for targeted therapy of breast cancer caused by overexpression or activation of tyrosine kinase receptors of epidermal growth factor (Human epidermal growth factor receptors, HER/ErbB). For the determination of lapatinib in tablets, chromatographic methods are mainly used. However, spectrophotometry in the visible and ultraviolet regions of the spectrum can be considered as a more accessible and simple method of quantitative determination. To prove the suitability of the method for quantitative determination of lapatinib in tablets by UV spectrophotometry in the dissolution test, it is necessary to validate it.

**The objective** of the study was to validate the method for the quantitative determination of lapatinib during the dissolution test.

**Material and methods.** As an investigational drug, lapatinib tablets (film-coated tablets, 250 mg) obtained in the laboratory for the development of dosage forms of the FSBI "N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" was chosen. The "Dissolution" test was carried out in accordance with GPM.1.4.2.0014.15 "Dissolution for solid dosage forms", the quantitative determination of the released substance was carried out by UV spectrophotometry, the statistical processing of the results was carried out in accordance with GPM.1.1.0013.15 "Statistical processing of the results of a chemical experiment" and the recommendations of the Guidelines for pharmaceutical industry enterprises.

**Results.** When determining specificity, placebo interference was found to be less than 0,1%. A linear relationship between the concentration of lapatinib and the optical density of the solution has been proven. The values taken as true lay within the confidence intervals of the corresponding average results of analyzes obtained experimentally using validated method. When determining the repeatability, the value of the relative standard deviation (RSD, %) for the degree of dissolution of lapatinib did not exceed 2%. For the validated method, acceptable specificity, linearity, accuracy, and precision were proven in the concentration range from 0.025 mg/ml to 0.061 mg/ml, which corresponds to the range from 55% to 135%.

**Conclusion.** Validation of the method for lapatinib quantitative determination during the "Dissolution" test for the dosage form of film-coated tablets, 250 mg has shown the possibility of its use for quality control of the medicinal product.

**Key words:** lapatinib, dissolution test, UV spectrophotometry, validation, generic drug.

**For reference:** Poskedova Ya. A., Shprakh Z. S., Ignatieva E. V., Ramenskaya G.V. Validation of the method for the quantitative determination of lapatinib in tablets during the "Dissolution" test. *Farmatsiya*, 2022; 71 (8): 28–33. <https://doi.org/10.29296/25419218-2022-08-04>

### Введение

Лапатиниб, являясь ингибитором тирозинкиназы, применяется для таргетной терапии рака молочной железы, вызванного гиперэкспрессией или активацией тирозинкиназных рецепторов эпидермального фактора роста (Human epidermal growth factor receptors, HER/ErbB) [1]. По химической структуре лапатиниб представляет собой гетероциклическое соединение, производное хиназолина [2].

Одним из основных недостатков лапатиниба является ограниченная биодоступность при пероральном приеме, которая значительно варьирует от пациента к пациенту. Основной причиной низкой биодоступности является плохая растворимость лапатиниба [3, 4]. Значение константы диссоциации (pKa) (для первой стадии pKa1=3,80; для второй стадии pKa2=7,20) указывает на то, что лапатиниб является сильным основанием [2]. Лапатиниб является pH-зависимым препаратом с наи-

большей степени растворения при значениях рН около 1–2 [5].

Для определения лапатиниба в таблетках используют в основном хроматографические методы [6]. Однако в качестве более доступного и простого метода количественного определения можно рассматривать спектрофотометрию в видимой и ультрафиолетовой областях спектра [7].

В лаборатории разработки лекарственных форм ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России получен воспроизведенный лекарственный препарат – таблетки лапатиниба (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг). Тест «Растворение» является одним из наиболее важных испытаний для воспроизведенных лекарственных средств [8]. Валидация методики позволит применять ее не только для контроля качества воспроизведенного препарата, но и в тесте сравнительной кинетики растворения.

Таким образом, целью данной работы являлась валидация методики количественного определения лапатиниба при проведении теста «Растворение».

### Материал и методы

В качестве объектов исследования использовали лапатиниб, субстанция-порошок; таблетки лапатиниба (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг, серия 011121 (дата производства 19.11.2021), полученные в лаборатории разработки лекарственных форм ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Реактивы: тетрагидрофуран (Sigma-Aldrich, США), Полисорбат (PanreacAppliChem, Испания), кислота хлористоводородная 0,1 М раствор (Sigma-Aldrich, США).

Оборудование: весы аналитические САРТО-ГОСМ СЕ224-С (ООО «Сартогосм», Россия), прибор для теста «Растворение» DT-700 (Erweka GmbH, Германия), спектрофотометр Agilent Cary 100 (Agilent Technologies, США), шприцевой фильтр FILTSTAR Syringe Filter, 25 мм, размер пор 1 мкм (Gluex, Китай).

Тест «Растворение» проводили согласно ОФС.1.4.2.0014.15 «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» [9]. Использовали аппарат «Лопастная мешалка», температура среды растворения – 37°C. Скорость вращения мешалки – 55 об/мин. Объем среды растворения – 900 мл. В качестве среды растворения использовали 2% твин-80 в кислоте хлористоводородной 0,1 М (рН=1,0).

В каждый из сосудов для теста «Растворение» помещали по 1 таблетке лекарственного препара-

та и запускали цикл анализа, при указанных условиях. Пробы отбирали вручную из каждого сосуда во временной точке 30 мин и фильтровали, отбрасывая не менее 5 мл раствора. Полученный фильтрат помещали в мерную колбу на 50 мл и доводили до метки средой растворения.

Полученный раствор использовали для количественного определения высвободившегося лапатиниба. Применяли метод УФ-спектрофотометрии, в методике использовали расчет по стандартному образцу (СО). Статистическую обработку результатов проводили согласно ОФС.1.1.0013.15 «Статистическая обработка результатов химического эксперимента» и рекомендациям, указанным в Руководстве для предприятий фармацевтической промышленности [8, 9].

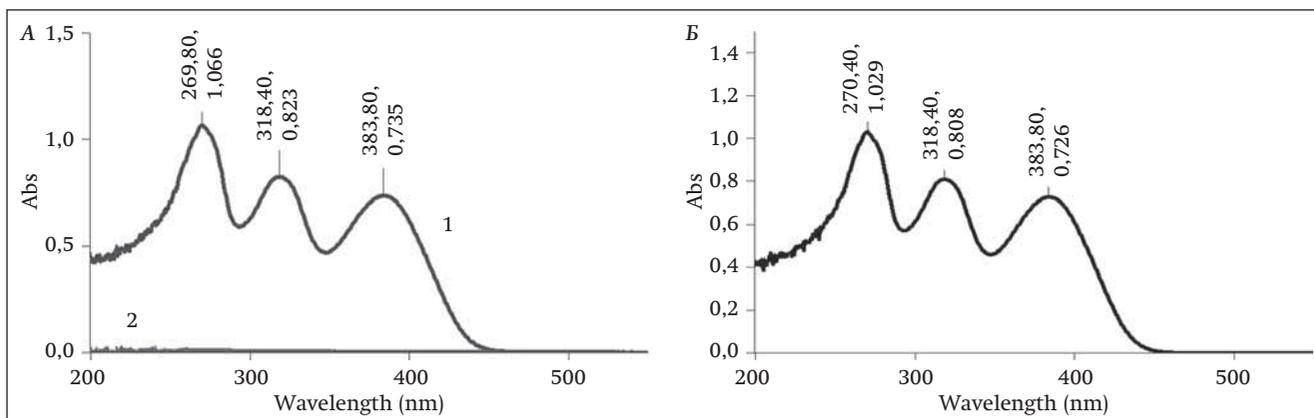
### Результаты и обсуждение

Для валидации методики количественного определения лапатиниба методом УФ-спектрофотометрии при проведении теста «Растворение» ее оценивали по следующим характеристикам: специфичность, линейность, правильность, прецизионность (повторяемость и промежуточная прецизионность), аналитическая область.

В соответствии с рекомендациями Руководства для предприятий фармацевтической промышленности предварительно были рассчитаны критерии приемлемости методики: полная неопределенность пробоподготовки,  $\Delta SP$ ,  $r=1,08\%$ ; неопределенность конечной аналитической операции (спектрофотометрии),  $\Delta FAO$ ,  $r=0,30\%$ ; полная прогнозируемая неопределенность,  $\Delta As$ ,  $r=1,12\%$ .

Специфичность. Для оценки специфичности изучали электронные спектры поглощения (ЭСР) растворов, полученных в тесте «Растворение» для модельной смеси, содержащей вспомогательные вещества (ВВ), и для лекарственного средства (таблетки лапатиниба, 250 мг) (рис. 1А), а также для раствора субстанции лапатиниба (рис. 1Б).

Поскольку ошибка измерений оптической плотности минимальна в области максимума или минимума кривой поглощения, для расчетов выбрали пик, соответствующий наиболее выраженному максимуму поглощения лапатиниба при длине волны  $(384 \pm 1)$  нм. На рис. 2 видно, что растворитель не поглощает излучение в области от 250 до 500 нм. Раствор модельной смеси ВВ в указанной области также не имеет выраженных пиков, и оптическая плотность раствора в области выбранного аналитического максимума лапатиниба составляет 0,004.



**Рис. 1.** Спектры поглощения: А) раствора таблеток лапатиниба (обозначен цифрой 1) и модельной смеси вспомогательных веществ (обозначен цифрой 2); Б) раствора субстанции лапатиниба  
**Fig. 1.** Absorption spectra of: А) lapatinib standard sample solution (marked with number 1) and model mixture containing excipients (marked with number 2); Б) solution of lapatinib substance

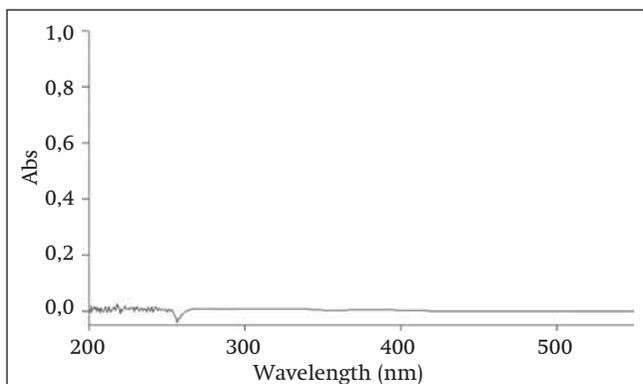
Рассчитанное мешающее действие плацебо составило 0,08%, что не превышает допустимого значения по данному показателю (2%) [8, 9].

**Линейность.** Для определения линейности готовили серию из 9 растворов лапатиниба в среде растворения в диапазоне концентраций ±20% от нижней (75%) и верхней (115%) границы нормы показателя растворения (от 55 до 135%) [8, 9]. Полученные данные представлены в табл. 1.

Экспериментальные данные обрабатывали методом наименьших квадратов с использованием линейной модели:

$$y = bx + a,$$

где  $x$  – количество или концентрация определяемого вещества;  $y$  – величина отклика;  $b$  – угловой коэффициент линейной зависимости;  $a$  – свободный член линейной зависимости.



**Рис. 2.** Спектр поглощения растворителя (2% раствор твина-80 в кислоте хлористоводородной 0,1 Н)  
**Fig. 2.** Absorption spectrum of solvent (2% solution of Twin-80 in hydrochloric acid 0.1 N)

Рассчитывали коэффициент корреляции  $r$  по экспериментально измеренным значениям переменной  $y$  для заданных значений аргумента  $x$ . Параметры и график линейной зависимости представлены на рис. 3.

Таблица 1

**Оценка линейности методики**

Table 1

**Estimation of method linearity**

Рассчитанная концентрация раствора лапатиниба, мг/мл	% от номинального содержания	Оптическая плотность	Найдено, %	Степень обнаружения, %
0,025	55	0,457	56	101
0,029	65	0,531	64	99
0,034	75	0,627	76	101
0,038	85	0,677	82	97
0,043	95	0,781	95	100
0,047	105	0,857	104	99
0,052	115	0,944	115	100
0,056	125	1,007	122	98
0,061	135	1,102	134	99
Среднее значение, %				99,26
Стандартное отклонение, %				1,45
Относительное стандартное отклонение, %				1,46
Относительный доверительный интервал				0,95
Систематическая ошибка				0,74

В выбранном интервале концентраций доказана линейная зависимость между оптической плотностью и концентрацией лапатиниба в растворе, поскольку вклад свободного члена  $a$  в неопределенность результата анализа незначителен, т.к. значение  $a$  не превышает значение критерия практической незначимости (0,3584) а значение коэффициента корреляции больше минимально допустимого значения (0,9984) [8, 9].

Правильность определяли путем приготовления растворов, содержащих ВВ, с прибавлением точных количеств лапатиниба. Готовили смеси трех концентраций лапатиниба: 60, 80, 100% и проводили по 3 измерения в каждой концентрации.

Полученные данные (средние значения для каждой из точек) представлены в табл. 2.

Валидируемая методика является правильной, поскольку значения, принимаемые за истин-

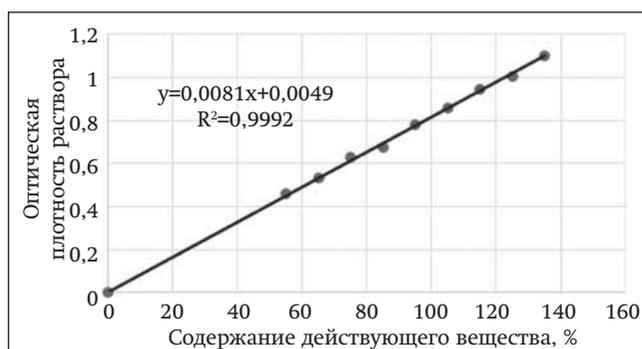
ные, лежат внутри доверительных интервалов соответствующих средних результатов анализов, полученных экспериментально по валидируемой методике (рассчитанный критерий практической незначимости составил  $\delta=0,3584\%$ , что не превышает максимально допустимого значения ( $\max \delta=0,96\%$ )) [8, 9].

**Прецизионность.** Оценку прецизионности проводили на готовой лекарственной форме – таблетки лапатиниба, покрытые оболочкой, 250 мг. Прецизионность оценивали на основе определения повторяемости (сходимости).

Полученные результаты приведены в табл. 3.

Методика выдерживает проверку по показателю прецизионности, поскольку значение относительного стандартного отклонения (RSD, %) для степени растворения лапатиниба не превышает 2% [8, 9].

**Аналитическая область методики.** Для валидируемой методики доказана приемлемая линейность, правильность и прецизионность в интервале концентраций от 0,025 до 0,061 мг/мл, что соответствует диапазону от 55 до 135%.



**Рис. 3.** Линейная зависимость оптической плотности от концентрации лапатиниба в среде растворения  
**Fig. 3.** Linear plot of lapatinib optical density versus concentration in solution

Таблица 2

**Оценка правильности методики**

Table 2

**Assessment of correctness of the method accuracy**

Концентрация лапатиниба в растворе, %	Введено, мг	Оптическая плотность	Найдено, %	Степень обнаружения, %
60	243	0,513	252	96
80	324	0,677	333	97
100	405	0,822	404	100
Среднее значение, %				98,00
Стандартное отклонение, %				2,01
Относительное стандартное отклонение, %				2,05
Относительный доверительный интервал				2,27
Систематическая ошибка				2,00

Таблица 3

**Результаты оценки сходимости**

Table 3

**Results of the repeatability assessment**

№	Найдено лапатиниба, %	
	21.04.2022	28.04.2022
1	94,19	94,58
2	91,56	93,62
3	93,62	94,34
4	94,44	95,67
5	95,31	94,34
6	93,80	92,40
7	92,92	91,68
8	94,74	91,31
9	92,16	93,98
Среднее значение, %		93,55
Общее среднее		93,59
Стандартное отклонение, %		1,45
Общее стандартное отклонение, %		1,30
Относительное стандартное отклонение, %		1,55
Общее относительное стандартное отклонение, %		1,39

### Заключение

Проведена валидация методики количественного определения лапатиниба при проведении теста «Растворение» для лекарственной формы таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг. Валидация подтвердила специфичность методики – показано, что вспомогательные вещества и среда растворения не влияют на спектральные характеристики лапатиниба. Установлено, что результаты определения лапатиниба в среде растворения описываются линейной зависимостью по уравнению  $y=0,0081x + 0,0049$ , а коэффициент корреляции  $r$  равен 0,9984, то есть соответствует условию  $|r| \geq 0,9900$ . Статистическая обработка результатов анализа показала, что валидируемая методика может считаться правильной, так как средние значения результатов в трипликатах близки к истинному, лежат внутри доверительного интервала, а рассчитанный критерий практической незначимости составляет 0,3584%. Относительное стандартное отклонение (RSD, %) для степени растворения лапатиниба не превышает 2%, что свидетельствует о соответствии методики требованиям по прецизионности. Интервал концентраций, в котором выполняются требования к линейности, правильности и прецизионности составляет от 55 до 135%, что свидетельствует о том, что методика может использоваться для определения лапатиниба в тесте «Растворение» для воспроизведенного лекарственного препарата.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

### Литература

1. Xuhong J. C., Qi X. W., Zhang Y. et al. Mechanism, safety and efficacy of three tyrosine kinase inhibitors lapatinib, neratinib and pyrotinib in HER2-positive breast cancer. *Am. J. Cancer Res.* 2019; 9 (10): 2103–19.
2. База данных. The Human Metabolome Database (HMDB) [Электронный ресурс]. Showing metabocard for Lapatinib (HMDB0015388). c2012. Доступно на: <https://hmdb.ca/metabolites/HMDB0015388> [Дата обращения: 12.09.2022].
3. Stuurman F.E., Nuijen B., Beijnen J.H. et al. Oral anticancer drugs: mechanisms of low bioavailability and strategies for improvement. *Clin Pharmacokinet.* 2013; 52 (6): 399–414. DOI: 10.1007/s40262-013-0040-2.
4. Wan X., Zheng X., Pang X. et al. Incorporation of lapatinib into human serum albumin nanoparticles with enhanced anti-tumor effects in HER2-positive breast cancer. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2015; 136: 817–27. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2015.10.018.

5. Budha N.R., Frymoyer A., Smelick G.S. et al. Drug absorption interactions between oral targeted anticancer agents and PPIs: is pH-dependent solubility the Achilles heel of targeted therapy? *Clin Pharmacol Ther.* 2012; 92 (2): 203–13. DOI: 10.1038/clpt.2012.73.
6. Shprakh Z.S., Poskedova, Y.A., Rramenskaya G.V. Modern instrumental methods for qualitative and quantitative analysis of lapatinib in biological fluids and dosage forms (review). *International Journal of Applied Pharmaceutics.* 2022; 14 (1): 7–12. DOI: 10.22159/ijap.2022v14i1.42992
7. Marieta L.C. Passos, M. Lúcia M.F.S. Saraiva. Detection in UV-visible spectrophotometry: Detectors, detection systems, and detection strategies. *Measurement.* 2019; 135: 896–904. DOI: 10.1016/j.measurement.2018.12.045.
8. Тест «Растворение» в разработке и регистрации лекарственных средств. Научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли. Под ред. И.Е. Шохина. М.: Перо, 2015; 320.
9. Государственная фармакопея Российской Федерации. Изд. XIV. Том 2. [Электронное издание]. Режим доступа: <https://femb.ru/record/pharmacopea14> [Дата обращения: 12.09.2022].

### References

1. Xuhong J. C., Qi X. W., Zhang Y. et al. Mechanism, safety and efficacy of three tyrosine kinase inhibitors lapatinib, neratinib and pyrotinib in HER2-positive breast cancer. *Am. J. Cancer Res.* 2019; 9 (10): 2103–19.
2. Open database: The Human Metabolome Database (HMDB) [Internet]. Showing metabocard for Lapatinib (HMDB0015388). c2012. Available at: <https://hmdb.ca/metabolites/HMDB0015388>. [Accessed 12 Sep, 2022] (in Russian).
3. Stuurman F.E., Nuijen B., Beijnen J.H. et al. Oral anticancer drugs: mechanisms of low bioavailability and strategies for improvement. *Clin. Pharmacokinet.* 2013; 52 (6): 399–414. DOI: 10.1007/s40262-013-0040-2.
4. Wan X., Zheng X., Pang X. et al. Incorporation of lapatinib into human serum albumin nanoparticles with enhanced anti-tumor effects in HER2-positive breast cancer. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2015; 136: 817–27. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2015.10.018.
5. Budha N.R., Frymoyer A., Smelick G.S. et al. Drug absorption interactions between oral targeted anticancer agents and PPIs: is pH-dependent solubility the Achilles heel of targeted therapy? *Clin Pharmacol Ther.* 2012; 92 (2): 203–13. DOI: 10.1038/clpt.2012.73.
6. Shprakh Z.S., Poskedova, Y.A., Rramenskaya G.V. Modern instrumental methods for qualitative and quantitative analysis of lapatinib in biological fluids and dosage forms (review). *International Journal of Applied Pharmaceutics.* 2022; 14 (1): 7–12. DOI: 10.22159/ijap.2022v14i1.42992
7. Marieta L.C. Passos, M. Lúcia M.F.S. Saraiva. Detection in UV-visible spectrophotometry: Detectors, detection systems, and detection strategies. *Measurement.* 2019; 135: 896–904. DOI: 10.1016/j.measurement.2018.12.045.
8. Test "Dissolution" in the development and registration of medicines. Scientific and practical guide for the pharmaceutical industry. Ed. I.E. Shokhin. M.: Pero, 2015; 320 (in Russian).
9. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation. Ed. XIV. Tom 2. [Electronic resource]. Access mode: <https://femb.ru/record/pharmacopea14> (in Russian). [Accessed 12 Sep, 2022] (in Russian).

Поступила 8 ноября 2022 г.

Received 8 November 2022

Принята к публикации 1 декабря 2022 г.

Accepted 1 December 2022