

## МИКРОНИЗАЦИЯ ЛЕВОФЛОКСАЦИНА ПОЛУГИДРАТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СВЕРХКРИТИЧЕСКОГО ТРИФТОРМЕТАНА

**Е.Н. Антонов** — ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН, Москва, Россия. ORCID: 0000-0001-9086-1741. Эл. почта: e\_n\_antonov@mail.ru

**А.Г. Иванова** — Институт кристаллографии им. А.В. Шубникова; ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-4497-8863. Эл. почта: ani.crys.ras@gmail.com

**Л.И. Кротова** — ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН, Москва, Россия. ORCID: 0000-0001-7752-2921. Эл. почта: krollar@yandex.ru

**Г.В. Мишаков** — ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН, Москва, Россия. ORCID: 000-00022-3626-3334. Эл. почта: mgennadii@mail.ru (для переписки).

**В.К. Попов** — ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-9305-6964. Эл. почта: vladikarpopov@gmail.com

© 2023 г. Поступила в редакцию 30.05.2023 г. Прошла рецензирование: 15.06.2023 г.  
Принята к публикации 15.06.2023 г.

Исследована микронизация фармацевтической субстанции левофлоксацина полугидрата (ЛФЦ) методом RESS с трифторметаном ( $\text{CHF}_3$ ) в качестве полярного сверхкритического растворителя. Сканирующей электронной микроскопией показано, что при температуре  $\text{CHF}_3$ , равной  $50^\circ\text{C}$ , частицы микронизированного ЛФЦ имеют вид микрогранул субмикронного размера. При температуре  $100^\circ\text{C}$  частицы приобретают форму тонких (менее  $0,1\ \mu\text{м}$ ) продолговатых пластинок с закругленными краями. При этой температуре увеличение давления  $\text{CHF}_3$  от 20 МПа до 35 МПа приводит к росту среднего размера частиц от 1 до 2 мкм соответственно. Рентгенофазовый анализ образцов, полученных при температуре  $50^\circ\text{C}$ , установил идентичность исходной и микронизированной субстанции ЛФЦ, соответствующих структуре левофлоксацина полугидрата —  $\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_8 \cdot \text{H}_2\text{O}$ . Повышение температуры процесса до  $100^\circ\text{C}$  приводит к появлению в составе микронизированного ЛФЦ одной из его псевдополиморфных форм — левофлоксацина моногидрата  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ .

Ключевые слова: СКФ-микронизация, RESS, левофлоксацин полугидрат, левофлоксацин моногидрат, трифторметан.

### ВВЕДЕНИЕ

Использование современных методов инкапсуляции биоактивных молекул в биорезорбируемые полимерные матрицы-носители или микрочастицы открывает широкие возможности для разработки принципиально новых лекарственных форм пролонгированного действия [1, 2]. Реализация этого подхода позволяет обеспечить не только повышение стабильности физико-химических свойств лекарственных средств (ЛС) в процессе хранения, но и способствовать их реакционной и ферментативной устойчивости по отношению к нежелательным процессам биохимической деградации в живом организме. Главным образом, это дает возможность осуществлять контролируемое высвобождение ЛС в окружающие ткани и системный кровоток по мере гидролитической деградации полимерного носителя [3, 4].

В настоящее время при лечении лекарственно-резистентных форм туберкулеза, а также целого ряда других бактериальных инфекций используются антибиотики из группы фторхинолонов. Левофлоксацин (ЛФЦ) является фторхинолоном III-го поколения с брутто-формулой  $C_{18}H_{20}FN_3O_4$ . Он обладает широким спектром бактерицидного действия, требуемым профилем безопасности и тканевого распределения, что обеспечивает возможность достижения его высоких концентраций в очаге инфекции [5]. В лечебных целях применяют левофлоксацин в виде полугидрата —  $C_{36}H_{40}F_2N_6O_8 \cdot H_2O$ .

Для разработки инъекционных лекарственных форм пролонгированного действия размеры полимерных частиц, в которые инкапсулируется ЛС, как правило, не должны превышать 50—100 мкм. Это, в свою очередь, накладывает ограничение на размер инкапсулируемых частиц. Поскольку производимый фармацевтическими предприятиями ЛФЦ содержит значительное (до 30 мас. %) количество частиц размером 10—40 мкм и более, необходимо проводить их дополнительное измельчение (микронизацию) с одновременным уменьшением их разброса по размерам (дисперсности).

Традиционно для решения этих задач используются механическое измельчение, перекристаллизация из раствора, распылительная сушка и целый ряд других технологий [6]. В то же время для измельчения (микронизации) все чаще применяются методы, основанные на свойстве газов, с повышением давления и температуры которых выше критических, приобретать способность растворять твердые вещества или другие растворители [7]. В таком состоянии вещество, обладая существенной растворяющей способностью, подобно жидкостям, имеет низкую вязкость, высокий коэффициент диффузии, легко варьируемую плотность. Причем, растворяющую способность можно регулировать, изменяя давление и температуру.

В методе сверхкритического антисольвентного осаждения (в английской транскрипции SAS) сверхкритический растворитель растворяет обычный жидкий растворитель, вызывая осаждение частиц растворенного в нем вещества, нерастворимого в сверхкритическом флюиде (СКФ) [8]. Этим методом, например, был микронизирован гидрохлорид левофлоксацина [9].

В методе, называемом RESS (Rapid Expansion of Supercritical Solution — быстрое расширение сверхкритического раствора) [10], сверхкритический растворитель при расширении через нагреваемое сопло переходит в газовую фазу, а растворенное вещество выделяется в виде твердых частиц, размер которых зависит от конкретных условий процесса. Достоинство замены жидкого растворителя на сверхкритический — в легкости выделения твердой фазы из раствора простым сбросом давления. Полученные таким образом микрочастицы не требуют дальнейшей очистки, а газ можно использовать повторно.

В качестве растворителя чаще всего используют углекислый газ. Однако, ЛФЦ практически не растворяется в неполярном диоксиде углерода [11], поэтому в нашей работе [12] к углекислому газу добавляли соразтворитель — этиловый спирт. В полной мере преимущества метода RESS реализуются при условии использования только сверхкритического растворителя [8]. Ранее в поисках подходящего СКФ-растворителя для ЛФЦ нами была определена растворимость этого соединения в трифторметане ( $CHF_3$ ) в диапазоне давлений до 30 МПа для температур 50 и 100 °С [13]. Настоящая работа посвящена исследованию морфологии и фазового состава частиц левофлоксацина,

микронизированного методом RESS с использованием трифторметана, в диапазоне давлений до 30 МПа для температуры 50 °С и до 35 МПа для 100 °С.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали левофлоксацин  $C_{18}H_{20}FN_3O_4$  (CAS: 100986-85-4, anhydrous basis  $\geq 98,0\%$ , Sigma-Aldrich, США) и трифторметан (фреон 23) марки о.с.ч. (объемная доля  $CHF_3$  не менее 99,8 %, АО «Русхимпром», РФ).

СКФ-микронизацию исходного ЛФЦ проводили на установке «RESS 100» (Thar Technologies Inc., США), имеющей автоматизированную систему управления и позволяющей работать при давлениях до 40 МПа и температурах до 100 °С. Диаметр инжекционного сопла в большинстве экспериментов составлял 0,5 мм, что, с одной стороны, позволяло избегать его блокировки крупными твердыми включениями (например, частицами уплотнителя вращающейся оси магнитной мешалки), а с другой — обеспечивало возможность получать частицы микронных и субмикронных размеров.

Микронизацию ЛФЦ осуществляли по следующей схеме. В соответствии с ранее полученными данными по растворимости ЛФЦ [13] определенную порцию ЛФЦ (6—24 мг) загружали в прогретый до требуемой температуры реактор высокого давления из нержавеющей стали объемом 100 см<sup>3</sup>. При заданных давлении и температуре всю систему выдерживали при непрерывном перемешивании содержимого реактора магнитной мешалкой (50 об/мин) в течение 1 ч. Как установлено в наших предварительных экспериментах, этого времени заведомо достаточно для достижения равновесной концентрации сверхкритического раствора ЛФЦ. Перед каждым экспериментом всю систему (реактор, инжекционное сопло, подводящую арматуру) тщательно промывали ацетоном и просушивали. В ходе исследований давление  $CHF_3$  в реакторе варьировали от 20 до 30 МПа для температуры 50 °С и от 20 до 35 МПа для 100 °С (левофлоксацин термически устойчив до температуры 225 °С [14]).

Морфологию частиц исходного и микронизированного ЛФЦ исследовали методом сканирующей электронной микроскопии с помощью приборов LEO 1450 (Карл Цейс, Германия) и Phenom ProX (Phenom, Нидерланды).

Размерные характеристики частиц (распределение по размерам, средние значения и др.) определяли с помощью свободно распространяемой программы ImageJ [15]. Для этого на СЭМ-изображениях выделяли контуры отдельно лежащих частиц, а затем программа автоматически определяла их размеры. В качестве размерного параметра был взят диаметр Ферета (Feret) — наибольшее расстояние между точками контура частицы [16].

Кристаллическую структуру исходного и СКФ-микронизированного ЛФЦ исследовали методом рентгенофазового анализа (РФА). Для этого исследуемый образец наносили на специальную стеклянную пластину с небольшим углублением. Рентгеновские дифрактограммы регистрировали в геометрии Брэгга—Брентано («на отражение») на дифрактометре Rigaku MiniFlex 600, Rigaku Corporation, Япония, ( $CuK_{\alpha}$ -излучение,  $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$ , 40 кВ, 15 мА,  $NiK_{\beta}$ -фильтр) в угловом диапазоне  $2\theta = 3\text{--}60^\circ$ , с шагом сканирования  $0,02^\circ$  и скоростью  $5^\circ/\text{мин}$ . Измерения проводили при комнатной температуре. Фазовую идентификацию выполняли в программе PDXL (Rigaku Corporation) с использованием базы данных порошковых дифрактограмм ICDD PDF-2 (2017).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На рис. 1 представлены СЭМ-изображения частиц исходного ЛФЦ и гистограмма их распределения по размерам. Для построения гистограмм заданный диапазон по оси ординат разбивается на некоторое количество равных интервалов, изображаемых вертикальными полосами. Программа автоматически помещает ось полосы на начало интервала (для первого — на ноль). Высота полосы равна количеству частиц в интервале. Расстояние между соседними полосами равно ширине интервала (в единицах оси абсцисс).

СЭМ-изображения образцов СКФ-микронизованного ЛФЦ, полученных при 50 °С и давлении 20 и 30 МПа, приведены на рис. 2.

В этих условиях микронизованные образцы состоят, в основном, из кластеризованных гранул размером примерно в десятую долю микрона (рис. 2). При повышении давления от 20 до 30 МПа наряду с субмикронными гранулами начинают появляться пластинчатые микрокристаллы, что говорит о неоднородности условий в факеле распыления СКФ-раствора (рис. 2б).

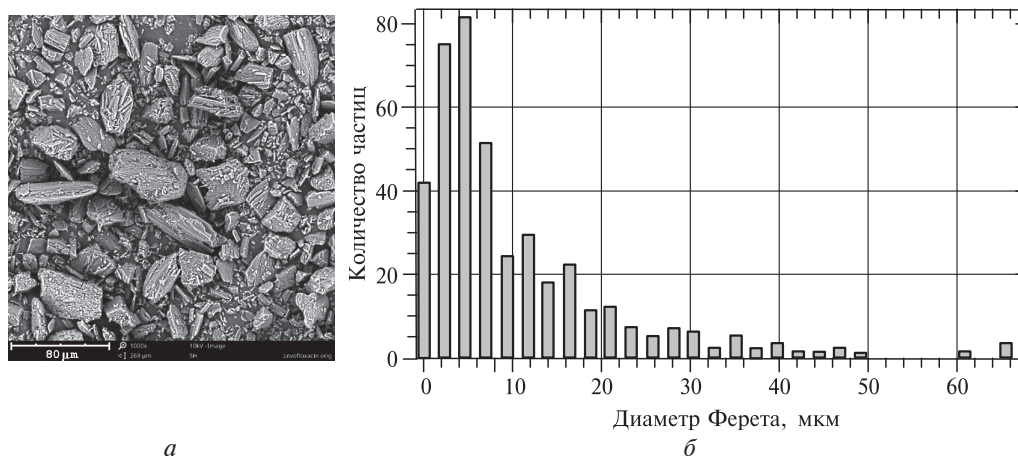


Рис. 1. Результаты исследования частиц исходного ЛФЦ методом СЭМ:  
а — фотографии частиц; б — распределение диаметра Ферета

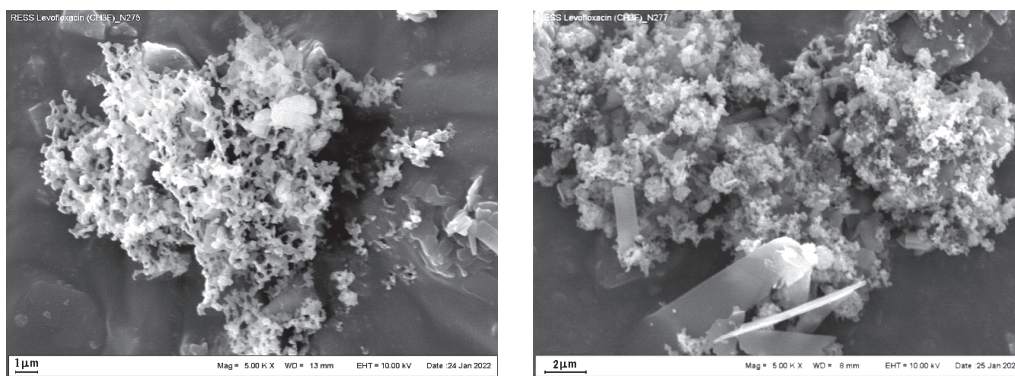
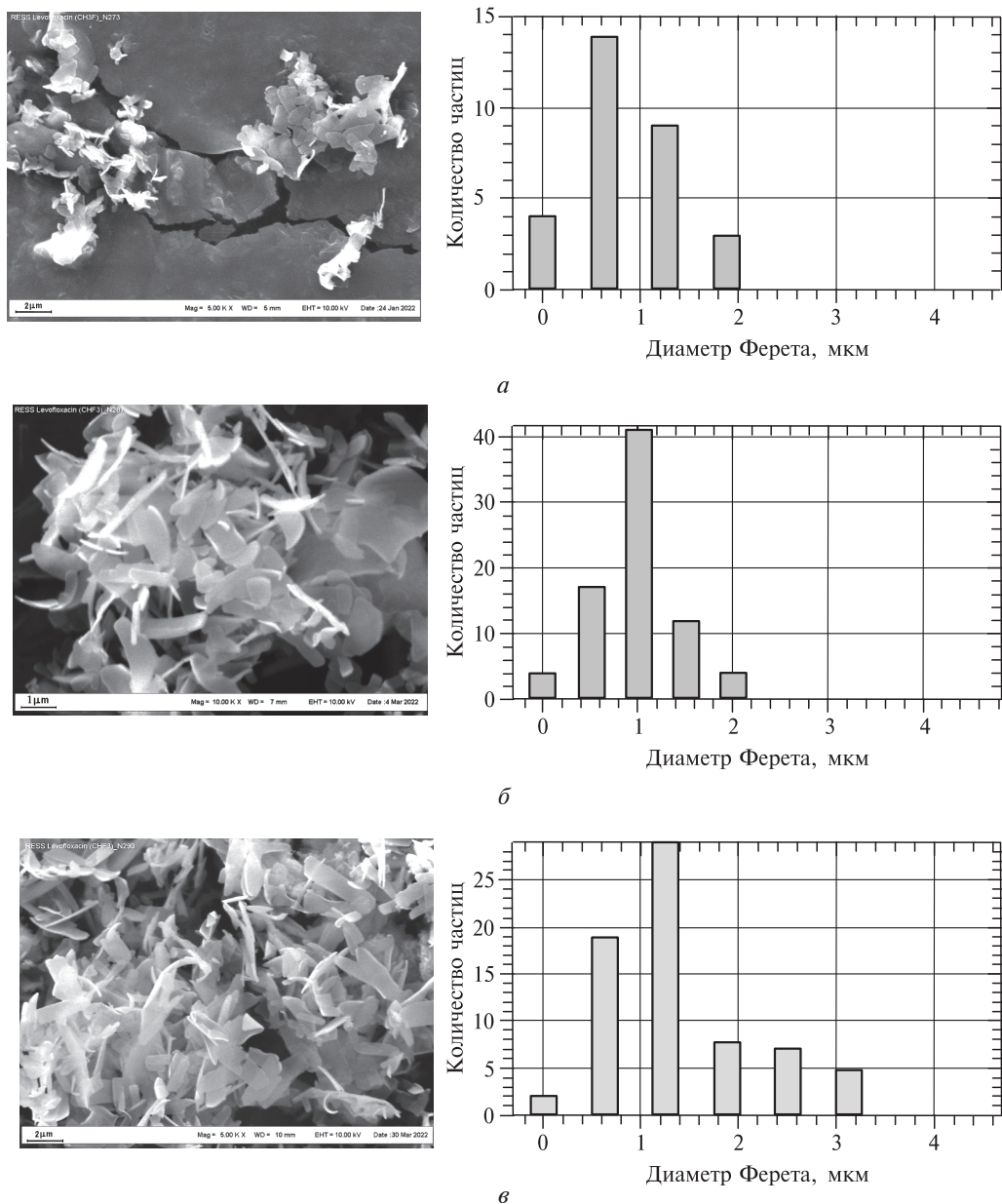


Рис. 2. СЭМ-фотографии частиц ЛФЦ, микронизованных при 50 °С и давлениях, МПа:  
а — 20; б — 30



**Рис. 3.** СЭМ-фотографии частиц ЛФЦ, микронизованных при 100 °С и различных давлениях, и соответствующие им распределения частиц по размерам. Давление, МПа: а – 20; б – 30; в – 35;

На рис. 3 представлены СЭМ-изображения частиц ЛФЦ, микронизованного при 100 °С и давлении 20—35 МПа, а также их распределение по размерам.

С увеличением температуры СКФ-раствора ЛФЦ в реакторе высокого давления до 100 °С микронизованные частицы начинают приобретать вид тонких вытянутых пластинок толщиной меньше одной десятой доли микрона. Такая форма частиц обеспечивает ЛФЦ большую удельную поверхность, что должно повышать скорость его растворения в физиологической среде организма

(биодоступность) по сравнению с исходной субстанцией. С повышением давления средний размер частиц увеличивается приблизительно от 1 до 2 мкм (рис. 4). В общем случае величина среднего размера частиц от пересыщения имеет S-образную зависимость — рост при малом пересыщении, максимум при некотором значении, падение, а затем вновь рост при дальнейшем увеличении. По-видимому, при текущих условиях процесс находится на начальной стадии пересыщения, когда скорость роста частиц превышает скорость зародышеобразования. Возможно, этому способствует также более сильное охлаждение струи с повышением давления (эффект Джоуля—Томсона) — уменьшается скорость образования новых зародышей и вероятность распада частиц, уже достигших критического размера.

ЛФЦ, как и многие другие кристаллические фармпрепараты, обладает полиморфизмом — способностью одних и тех же молекул образовывать разные кристаллические структуры [17]. Это может привести к изменению скорости растворения полученной модификации фармпрепарата в воде, что повлечет изменение его биодоступности и эффективности. Поэтому кристаллическую структуру образцов переработанного ЛФЦ исследовали методом рентгенофазового анализа (РФА).

Дифрактограммы образцов ЛФЦ представлены на рис. 5. По результатам рентгенофазового анализа исходным соединением оказался бис(левофлоксацин) гидрат (полугидрат)  $C_{36}H_{40}F_2N_6O_8 \cdot H_2O$ . Можно предположить, что во время вскрытия упаковки для взвешивания и загрузки вещества в установку безводный ЛФЦ (крайне неустойчивый при комнатной температуре [18]) прореагировал с водой, присутствующей в атмосфере.

При температуре процесса 50 °С дифрактограммы исходного и микронизованного методом RESS ЛФЦ практически идентичны и соответствуют структуре левофлоксацина полугидрата  $C_{36}H_{40}F_2N_6O_8 \cdot H_2O$  (PDF # 00-058-1612) с пространственной группой (пр. гр.)  $P2_1/m$  ( $a = 29,23$ ,  $b = 6,92$ ,  $c = 18,898$  Å,  $\beta = 114,033^\circ$ ). Дифрактограмма образца, полученного при повышении температуры до 100 °С, отличается появлением дополнительных пиков на углах  $2\theta = 7,94^\circ$  и  $11,46^\circ$ , которые указывают на присутствие в образце второй фазы — левофлоксацина моногидрата  $C_{18}H_{20}FN_3O_4 \cdot H_2O$  с пространственной группой  $P2_1/n$  ( $a = 18,538$ ,  $b = 13,907$ ,  $c = 6,851$  Å,  $\beta = 95,461^\circ$ ).

Ряд исследований, проводимых с различными кристаллическими формами ЛФЦ, показал, что ЛФЦ проявляет псевдополиморфность [18—21]. Его безводные формы при взаимодействии с водой в атмосфере переходят в гидратированную форму — ЛФЦ полугидрат, которая затем может перейти в форму моногидрата [21]. Все эти формы взаимно и обратимо превращаются в зависимости от температуры и относительной влажности. Поэтому в обычных условиях окружающей среды левофлоксацин существует, как правило, в форме своего полугидрата [18, 19].

В нашем случае ЛФЦ, микронизованный при температуре 50 °С, также находился в форме полугидрата. При этом показано, что в образце, микронизованном

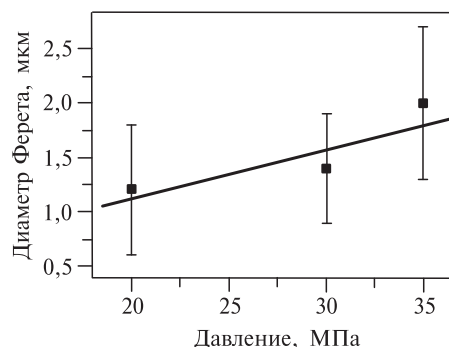


Рис. 4. Зависимость среднего размера частиц микронизованного ЛФЦ от давления трифторметана при 100 °С. Прямая на графике — линейная интерполяция

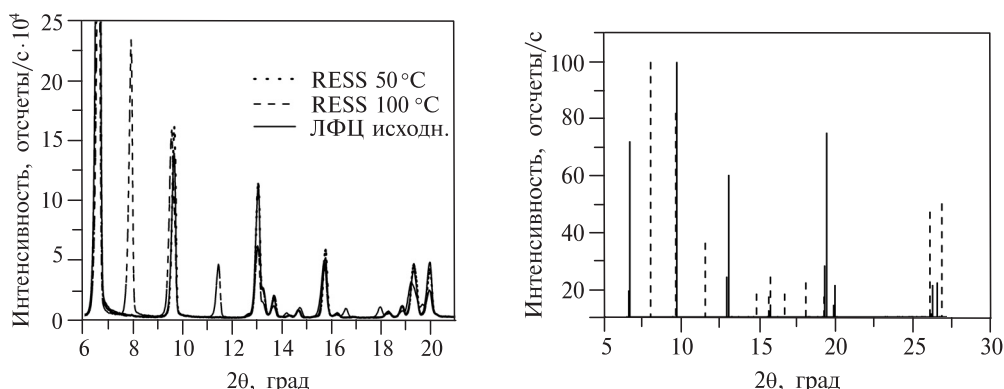


Рис. 5. Результаты рентгенофазового анализа образцов ЛФЦ:

*a* — дифрактограммы образцов исходного ЛФЦ и образцов, микронизованных методом RESS при 50 и 100 °С; *b* — положение и относительная интенсивность линий на дифрактограммах (штрих-диаграммы) левофлоксацина полугидрата (сплошные линии) и левофлоксацина моногидрата (пунктирные линии), согласно базе данных Rigaku MiniFlex 600

при 100 °С, дополнительно появляется псевдополиморф ЛФЦ в форме его моногидрата.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования продемонстрировали возможность эффективного использования полярного трифторметана в качестве сверхкритического флюидного растворителя для микронизации ЛФЦ методом RESS. Показано, что при температуре процесса 50 °С образуются агрегаты частиц ЛФЦ размером в несколько микрон, состоящие из микрогранул субмикронного размера. Повышение температуры СКФ раствора ЛФЦ до 100 °С приводит к трансформации этих частиц в тонкие (менее 0,1 мкм) продолговатые пластинки с закругленными краями. Увеличение давления  $\text{CHF}_3$  от 20 до 35 МПа приводит к росту их среднего размера от 1 до 2 мкм. Рентгенофазовый анализ экспериментальных образцов ЛФЦ продемонстрировал идентичность дифрактограмм исходной и микронизованной при температуре 50 °С субстанций, соответствующих структуре левофлоксацина полугидрата —  $\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_8 \cdot \text{H}_2\text{O}$ . Повышение температуры процесса до 100 °С приводит к появлению в составе микронизованного ЛФЦ одной из его псевдополиморфных форм — левофлоксацина моногидрата  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ .

## БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена в рамках Государственного задания ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН. Рентгенофазовый анализ выполнен с использованием оборудования ЦКП ФНИЦ «Кристаллография и фотоника».

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Srivastava A., Yadav T., Sharma S., Nayak A., Kumari A., Mishra N. // J. Biosci. Med. 2016. Vol. 4. P. 69.
2. Fredenberg S., Wahlgren M., Reslow M., Axelsson A. // Int. J. Pharmaceutics. 2011. Vol. 415. P. 34.

3. Design of controlled release drug delivery systems / Eds. X. Li, B.R. Jasti. New York: Hill-McGraw. USA, 2006. 452 p.
  4. Park K. // J. Controlled Release. 2014. Vol. 190. P. 3.
  5. North D.S., Fish D.N., Redington J.J. // Pharmacotherapy. 1998. Vol. 18. P. 915.
  6. Zhi Hui Loh, Asim Kumar Samanta, Paul Wan Sia Heng // Asian J. Pharmaceutical Sci. 2015. Vol. 10. P. 255.
  7. Reverchon E., Adami R.J. // J. Supercrit. Fluids. 2006. Vol. 37. No 1. P. 1.
  8. Pasquali I., Bettini R. // Int. J. Pharm. 2008. Vol. 364. P. 176.
  9. Воробей А.М., Фёдоровский А.Г., Костенко М.О., Зуев Я.И., Паренаго О.О. // Сверхкритические флюиды: Теория и Практика. 2022. Т. 17. № 3. С. 26.
  10. Revershon E. // J. Supercrit. Fluids. 1999. Vol. 15. P. 1.
  11. Chim R., Marceneiro S., Braga M.E.M., Dias A.M.A., de Sousa H.C. // Fluid Phase Equilibria. 2012. Vol. 331. P. 6.
  12. Антонов Е.Н., Кротова Л.И., Мишаков Г.В., Попов В.К. // Сверхкритические флюиды: Теория и Практика. 2019. Т. 14. № 3. С. 71.
  13. Антонов Е.Н., Кротова Л.И., Мишаков Г.В., Попов В.К. // Сверхкритические флюиды: Теория и Практика. 2021. Т. 16. № 2. С. 24.
  14. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Levofloxacin#section=Structures>
  15. <https://imagej.nih.gov/>
  16. Walton W.H. // Nature. 1948. Vol. 162. P. 329.
  17. Ning Wei, Lina Jia, Zeren Shang, Junbo Gong, Songgu Wu, Jingkang Wang, Weiwei Tang // CrystEngComm. 2019. Vol. 21. P. 6196.
  18. Shinozaki T., Ono M., Higashi K., Moribe K. // J. Pharm. Sci. 2019. Vol. 108. P. 2383.
  19. Gorman E.M., Samas B., Munson E.J. // J. Pharm. Sci. 2012. Vol. 101. No 9. P. 3319.
  20. Nugrahani I., Sulaiman M.R., Eda C., Uekusa H., Ibrahim S. // Pharmaceutics. 2023. Vol. 15. No 1. Art. 124.
  21. Kitaoka H., Wada C., Morrot R., Hakusui H. // Chem. Pharm. Bull. 1995. Vol. 43. No 4. P. 649.
- 
- 

## **MICRONIZATION OF LEVOFLOXACIN HEMIHYDRATE USING SUPERCRITICAL TRIFLUOROMETHANE**

**E.N. Antonov** — Federal Scientific Research Centre «Crystallography and Photonics» of Russian Academy of Sciences, Moscow. ORCID 0000-0001-9086-1741. E-mail: e\_n\_antonov@mail.ru

**A.G. Ivanova** — A.V. Shubnikov Institute of Crystallography of the Russian Academy of Sciences; Federal Scientific Research Centre «Crystallography and Photonics» of Russian Academy of Sciences, Moscow. ORCID 0000-0003-4497-8863. E-mail: ani.crys.ras@gmail.com

**L.I. Krotova** — Federal Scientific Research Centre «Crystallography and Photonics» of Russian Academy of Sciences, Moscow. ORCID 0000-0001-7752- 2921. E-mail: krollar@yandex.ru

**G.V. Mishakov** — Federal Scientific Research Centre «Crystallography and Photonics» of Russian Academy of Sciences, Moscow. ORCID 000-00022-3626- 3334. E-mail: mgennadii@mail.ru (for correspondence)

**V.K. Popov** — Federal Scientific Research Centre «Crystallography and Photonics» of Russian Academy of Sciences, Moscow. ORCID 0000-0002-9305-6964. E-mail: vladikarpopov@gmail.com

---

---

Micronization of levofloxacin hemihydrate drug substance (LFC) by RESS using trifluoromethane (CHF<sub>3</sub>) as a polar supercritical solvent was investigated. By scanning electron microscopy, it was shown that at CHF<sub>3</sub> temperature of 50 °C, micronized LFC particles have the form of submicron-sized microbeads. At a temperature of 100 °C, the particles take the form of thin (less than 0.1 microns) elongated plates with rounded

edges. At this temperature, an increase in CHF<sub>3</sub> pressure from 20 MPa to 35 MPa increases the average particle size of these particles from 1 to 2 μm, respectively. X-ray phase analysis of samples obtained at 50 °C showed the identity of the original and micronized LFC substance corresponding to the structure of levofloxacin hemihydrate — C<sub>36</sub>H<sub>40</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub> · H<sub>2</sub>O. At the same time, it was shown that an increase in the process temperature to 100 °C leads to the appearance of one of its polymorphic forms, levofloxacin monohydrate C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> · H<sub>2</sub>O, in the micronized LFC.

**Key words:** SCF-micronization, RESS, levofloxacin hemihydrate, levofloxacin monohydrate, trifluoromethane.

### ACKNOWLEDGMENTS

The work was carried out within the framework of the State Assignment of the Federal Scientific Research Centre «Crystallography and Photonics» of the Russian Academy of Sciences. X-ray phase analysis was performed using the equipment of the Collective Use Center of the FSRC Russian Academy of Sciences «Crystallography and Photonics».

### REFERENCES

1. *Srivastava A., Yadav T., Sharma S., Nayak A., Kumari A., Mishra N.* // J. Biosciences and Medicines. 2016. Vol. 4. P. 69.
2. *Fredenberg S., Wahlgren M., Reslow M., Axelsson A.* // Int. J. Pharmaceutics. 2011. Vol. 415. P. 34.
3. Design of controlled release drug delivery systems / Eds. X. Li., B.R. Jasti. New York: Hill-McGraw. USA, 2006. 452 p.
4. *Park K.* // J. Controlled Release. 2014. Vol. 190. P. 3.
5. *North D.S., Fish D.N., Redington J.J.* // Pharmacotherapy, 1998. Vol. 18. P. 915.
6. *Zhi Hui Loh, Asim Kumar Samanta, Paul Wan Sia Heng* // Asian J. Pharmaceutical Sciences, 2015. Vol. 10. P. 255.
7. *Reverchon E., Adami R.J.* // J. Supercrit. Fluids. 2006. Vol. 37. No 1. P. 1.
8. *Pasquali I., Bettini R.* // Int. J. Pharm. 2008. Vol. 364. P. 176.
9. *Vorobei A.M., Fedorovskiy A.G., Kostenko M.O., Zuev Ya.I., Parenago O.O.* // Russ. J. Phys. Chem. B. 2022. V. 16. P. 1416. DOI: 10.1134/S1990793122080152.
10. *Reverchon E.* // J. Supercrit. Fluids. 1999. Vol. 15. P. 1.
11. *Chim R., Marceneiro S., Braga M.E.M., Dias A.M.A., de Sousa H.C.* // Fluid Phase Equilibria. 2012. Vol. 331. P. 6.
12. *Antonov E.N., Krotova L.I., Mishakov G.V., Popov V.K.* // Russ. J. Phys. Chem. B. 2020. V. 14. P. 1225. DOI: 10.1134/S1990793120070210.
13. *Antonov E.N., Krotova L.I., Mishakov G.V., Popov V.K.* // Russ. J. Phys. Chem. B. 2021. V. 15. P. 1281. DOI: 10.1134/S1990793121080091.
14. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Levofloxacin#section=Structures>
15. <https://imagej.nih.gov/>
16. *Walton W.H.* // Nature. 1948. Vol. 162. P. 329.
17. *Ning Wei, Lina Jia, Zeren Shang, Junbo Gong, Songgu Wu, Jingkang Wang, Weiwei Tang* // CrystEngComm. 2019. Vol. 21. P. 6196.
18. *Shinozaki T., Ono M., Higashi K., Moribe K.* // J. Pharm. Sci. 2019. Vol. 108. P. 2383.
19. *Gorman E.M., Samas B., Munson E.J.* // J. Pharm. Sci. 2012. Vol. 101. No 9. P. 3319.
20. *Nugrahani I., Sulaiman M.R., Eda C., Uekusa H., Ibrahim S.* // Pharmaceutics. 2023. Vol. 15. No 1. Art. 124.
21. *Kitaoka H., Wada C., Morrot R., Hakusui H.* // Chem. Pharm. Bull. 1995. Vol. 43. No 4. P. 649.