

УДК 615.454.1.

Ю.Н. Барсукова, О.А. Мельникова

РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИОННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ КИСЛОТЫ АМИНОКАПРОНОВОЙ В МЯГКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЕ

Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия

Yu.N. Barsukova, O.A. Melnikova

DEVELOPMENT AND VALIDATION CHARACTERISTICS OF THE METHOD OF QUANTITATIVE DETERMINATION OF AMINOCAPRONIC ACID IN A SOFT DRUG FORM

Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

Резюме. Проблема достижения гемостаза при проведении хирургических процедур является весьма актуальной, поскольку применение классических методов остановки кровотечений (лигирование, электрокоагуляция) не всегда обосновано и имеет свои недостатки. Следовательно, является важной разработкой более эффективных местных гемостатических средств. **Цель исследования** — разработка состава местного гемостатического средства и методики количественного определения кислоты аминкапроновой в нем. **Материалы и методы.** Количественное определение содержания аминкапроновой кислоты в мази проводили методом прямой спектрофотометрии при длине волны 268 ± 2 нм в фосфатном буферном растворе pH 6,4. В основе данного метода положена нингидриновая проба. **Результаты.** В процессе верификации методики были изучены валидационные характеристики, такие как специфичность, аналитическая область, линейность, правильность и промежуточная (внутрилабораторная) прецизионность. Диапазон аналитической методики составил 0,04–0,06 г/100мл. Методика может быть воспроизведена в лабораторных условиях при доверительной вероятности $P=95\%$ с правильностью 1,36%. **Выводы.** Разработан состав мягкой лекарственной формы для наружного применения, а также предложен и валидирован метод количественного анализа данного гемостатического средства.

Ключевые слова: аминкапроновая кислота, мазь, спектрофотометрия, количественное определение

Abstract. The problem of achieving hemostasis during surgical procedures is very relevant, since the use of classical methods of stopping bleeding (ligation, electrocoagulation) is not always justified and has its drawbacks. Consequently, it is important to develop more effective local haemostatic agents. **The purpose of the study** was to develop the composition of the local hemostatic agent and the method for quantifying the amino acid aminocaproic acid therein. **Materials and methods.** Quantitative determination of the content of aminocaproic acid in the ointment was carried out by direct spectrophotometry at a wavelength of 268 ± 2 nm in a phosphate buffer solution pH 6.4. This method is based on a ninhydrin test. **Results.** In the verification of the methodology, validation characteristics such as specificity, analytical range, linearity, correctness and intermediate (intralaboratory) precision were studied. The range of the analytical procedure was 0.04–0.06 g / 100ml. The technique can be reproduced in the laboratory under a confidence level of $P=95\%$ with a correctness of 1.36%. **Conclusions.** A composition of a soft drug form for external use has been developed, and a method of quantitative analysis of this hemostatic agent has been proposed and validated.

Keywords: aminocaproic acid, ointment, spectrophotometry, quantitation

Конфликт интересов отсутствует.

There is no conflict of interest.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Барсукова Юлия Николаевна
iulija.barsukowa@yandex.ru

Contact information of the author responsible for correspondence:

Yulia N. Barsukova
iulija.barsukowa@yandex.ru

Дата поступления 10.05.2018

Received 10.05.2018

Образец цитирования:

Барсукова Ю.Б., Мельникова О.А. Разработка и валидационные характеристики методики количественного определения кислоты аминокaproновой в мягкой лекарственной форме. Вестник уральской медицинской академической науки. 2018, Том 15, №4, с. 577–584, DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-4-577-584

For citation:

Barsukova Yu.N., Melnikova O.A. Development and validation characteristics of the method of quantitative determination of aminocaproic acid in a soft drug form. Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2018, Vol. 15, no. 4, pp. 577–584. DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-4-577-584 (In Russ)

Введение

Имеющийся ассортимент гемостатических лекарственных средств не всегда соответствует потребностям медицинской практики и не обеспечивает широту выбора. Учитывая небольшую долю существующих в настоящее время наружных лекарственных форм на фармацевтическом рынке России, а также отсутствие гемостатических средств в мягких лекарственных формах [1], разработка такой лекарственной формы расширит как фармакологический спектр, так и номенклатуру гемостатических лекарственных средств. Это является актуальной задачей развития современного фармацевтического рынка.

Целью работы была разработка оптимального состава гемостатического средства в виде мягкой лекарственной формы, а также метода количественного определения аминокaproновой кислоты с последующей валидацией методики в соответствии с нормативной документацией.

Материалы и методы

Разработана технология получения и выбран оптимальный состав (табл. 1) гемостатического средства в виде мягкой лекарственной формы.

Таблица 1
Состав гемостатической композиции
Table 1
Hemostatic composition

Компонент / Component	Масса, г. / Weight, g.	Нормативный документ / Normative document
Хлорид железа III \ Ferric chloride III	2.0	ГОСТ 4147-74 ТУ 2152-003-68879995-2014
Аминокaproновая кислота \ Aminocaproic acid	5.0	ГОСТ 7850-2013 ФС.2.1.0001.15, ГФ XIII изд. [2]
Полиэтиленгликоль (ПЭГ)-400 \ Polyethylene glycol (PEG) -400	74.4	ТУ 2481-008-71150986-2006
Полиэтиленгликоль (ПЭГ)-1500 \ Polyethylene glycol (PEG) -1500	18.6	ТУ 2481-008-71150986-2006

Оборудование: спектрофотометр СФ-2000 («Биокей», Россия), абсолютная погрешность установки длины волны составляет ±0,8 нм; весы аналитические СЕ224-С («Сартогосм», Россия) ГОСТ Р 53228, обеспечивающие точность однократного взвешивания с пределами допускаемой абсолютной погрешности не более ±0,5 мг.

Реактивы:

Хлорид железа III б-вод. (х.ч., ОАО «Бром», Россия), ГОСТ 4147-74.

Кислота Аминокaproновая (ООО «Полисинтез», Россия), ГОСТ 7850-2013.

ПЭГ-400-полиэтиленгликоль (х.ч., ООО «Катион», Россия), ТУ 2483-007-71150986-2006.

ПЭГ-1500-полиэтиленгликоль (х.ч., ООО «Катион», Россия), ТУ 2483-007-71150986-2006.

Спирт этиловый 95% (ООО «Гиппократ», Россия), ФС-000737.

Диметилформаид (ДМФА) (х.ч., ООО «Югреактив», Россия), ГОСТ 20289-74.

Нингидрин (х.ч., ООО «Югреактив», Россия), с массовой долей основного вещества не менее 95%.

Кислота аскорбиновая (х.ч., ООО «Полисинтез», Россия), Р N002030/01.

Натрий фосфорно-кислый двузамещённый 12-водный (ООО «Хим», Россия), ГОСТ 4172-76.

Калий фосфорно-кислый однозамещённый (ООО «Югреактив», Россия), ГОСТ 4198-75.

Вода дистиллированная, ГОСТ 6709-72.

Посуда: колба плоскодонная мерная с цилиндрической горловиной 100 и 250 см³ (ГОСТ 29044-91), цилиндры мерные 10 см³ (ГОСТ 1770-74), пипетка градуированная 5 и 2 см³ (ГОСТ 29227-91).

Пробоподготовка. Фосфатный буферный раствор рН 6,4. 1,79 г динатрия гидрофосфата, 1,36 г калия дигидрофосфата и 7,02 г натрия хлорида растворяют в воде и доводят объём раствора водой до 1000,0 мл. Если необходимо, доводят рН до 6,4 потенциометрически с помощью 1 М раствора натрия гидроксида или 1 М раствора хлористоводородной кислоты

Результаты и обсуждение

Разработанную мазь стандартизировали по основным показателям. Количественное определение содержания аминокaproновой кислоты в мази проводили методом прямой спектрофотометрии. В его осно-

ве — нингидриновая проба. Схема протекания данной реакции и предполагаемая структура комплекса представлены на рисунке 1 и 2 соответственно [3].

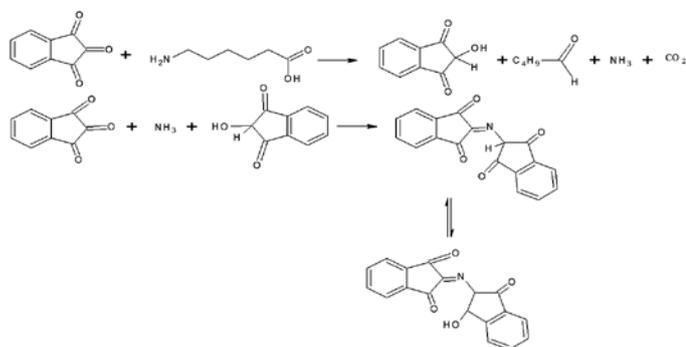


Рисунок 1. Схема протекания нингидриновой пробы
Fig. 1. Flow diagram of ninhydrin test

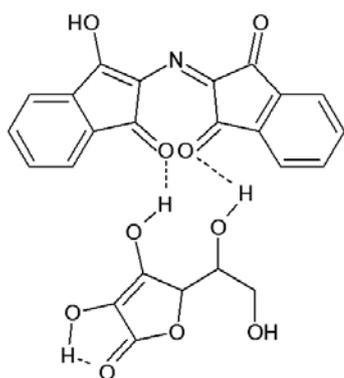


Рисунок 2. Структура продукта реакции
Fig. 2. The structure of the reaction product

При разработке технологии определения аминокaproновой кислоты растворе для наружного применения были определены и обоснованы оптимальные условия проведения эксперимента, а именно: pH среды (фосфатный буферный раствор с pH 6,4), введение аскорбиновой кислоты с целью повышения интенсивности поглощения и аналитическая длина волны (568 нм) [4]. В результате предложенная нами методика состоит из следующих этапов.

1) Выбор оптимального растворителя

В качестве растворителей были использованы: вода очищенная, спирт этиловый 95%, ДМФА (Диметилформамид). Наилучший показатель высвобождения действующих веществ был продемонстрирован при использовании воды очищенной и только при использовании данного растворителя мазевая основа имеет незначительную оптическую плотность (0,0007), не влияющую на достоверность результатов исследований. Результаты представлены в таблице 2.

2) Приготовление испытуемого раствора

1,0 г (точная навеска) мягкой лекарственной формы (предварительно растопленной) помещают в мерную колбу на 250 мл, доводят водой до метки, тщательно перемешивают, центрифугируют. Далее отбирают 3,0

мл полученного раствора в мерную колбу на 100 мл, добавляют 4 мл фосфатного буферного раствора с pH 6,4, 2 мл 1% раствора нингидрина в спирте этиловом 95%, а также 2 мл 0,05% водного раствора аскорбиновой кислоты для увеличения интенсивности поглощения. Содержимое колбы нагревают на кипящей водяной бане в течение 30 мин, быстро охлаждают, доводят водой до метки и перемешивают. Далее измеряют оптическую плотность при длине волны 568 нм в кювете толщиной 1 см.

Таблица 2
Подбор оптимального растворителя
Table 2
Selection of the optimum solvent

№ Опы-та / № experiment	Растворитель / Solvent	Ax ср. / Ax avg.
1	Вода очищенная / Purified water	0,29149
2	Спирт этиловый 95% / Ethyl alcohol 95%	0,05733
3	ДМФА / DMF	0,00211

3) Приготовление стандартного образца

Около 0,0500 г (точная навеска) субстанции Аминокaproновой кислоты помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, растворяют в воде, доводят объем колбы тем же растворителем до метки и перемешивают (раствор В). В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 3 мл раствора В и далее поступают, как указано в основной методике. В качестве раствора сравнения выступает вода очищенная со всеми используемыми реактивами. Количество аминокaproновой кислоты $C_6H_{13}NO_2(X)$ в граммах рассчитывают по формуле 1:

$$X = \frac{Ax * C_{ст} * V * P}{A_{ст} * a * x} \quad (1)$$

где: Ax — оптическая плотность испытуемого раствора;

A ст — оптическая плотность раствора стандарта;

C ст — концентрация аминокaproновой кислоты в растворе стандарта, г/мл;

V — Объем мерной колбы, использованной для разведения испытуемого раствора, мл;

P — масса мази, взятая на анализ, г;

Ax — навеска мази, взятая на анализ.

Спектры гемостатического средства в виде мази и стандартного образца представлены на рисунке 3.

Полученные в результате спектрофотометрического определения кислоты аминокaproновой данные и их статистическая обработка представлены в таблице 3.

Таблица 3
Метрологическая характеристика метода анализа (P=95 %; n=6)

Table 3
Metrological characteristics of the method of analysis (P=95 %; n=6)

N	Ax	A ст	a ст	X, г\100 г.	X ср, г\100 г	ΔX	ε, %	x абс.	Xср ±ΔX, г\100 г
1	0.2914	0.2922	0.0480	4.9875	4.9875	0.0028	0.0567	5.00	4.9875± 0.0567
2	0.2915	0.2922	0.0502	4.9869					
3	0.2916	0.2922	0.0510	4.9888					
4	0.2918	0.2923	0.4994	4.9917					
5	0.2915	0.2923	0.4975	4.9861					
6	0.2913	0.2922	0.5012	4.9837					

Примечание: Полученный результат X=4.9875± 0.0567, г\100 г.

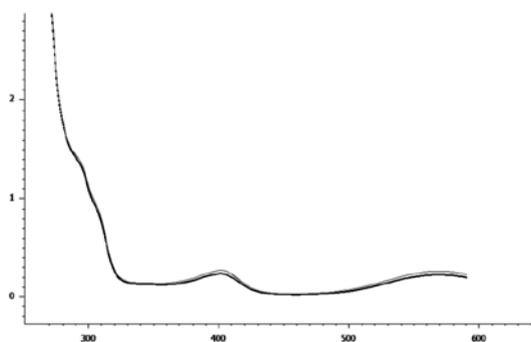


Рисунок 3. Спектр гемостатического средства и стандартного образца (СО)

Fig. 3. The spectrum of the haemostatic agent and the standard sample

Примечание: красным цветом изображен спектр СО, зеленым — испытуемый раствор (концентрация аминокaproновой кислоты — 50 мг/г)

Валидация методики

Валидация методики проводилась по следующим показателям:

1) Специфичность

Специфичность методики можно считать доказанной, т.к. ни растворитель (вода очищенная), ни компоненты плацебо (хлорид железа III, ПЭГ-400, ПЭГ-1500) не искажают полученный результат.

2) Линейность и аналитическая область методики

Линейность методики — это наличие прямой пропорциональной зависимости оптической плотности от концентрации или количества определяемого вещества в анализируемой пробе. Линейность определяли на 9 уровнях концентрации модельной смеси гемостатического средства в мягкой лекарственной форме. Модельные смеси готовили путем разбавления (увеличения) аликвоты для измерения количественного содержания аминокaproновой кислоты. Исследовали составы со следующими концентрациями аминокaproновой кислоты: 0,04, 0,0425, 0,045, 0,0475, 0,05, 0,0525, 0,055, 0,0575 и 0,06 мг/100 мл. Результаты представлены на рисунке 4 и в таблице 4.

Линейность методики

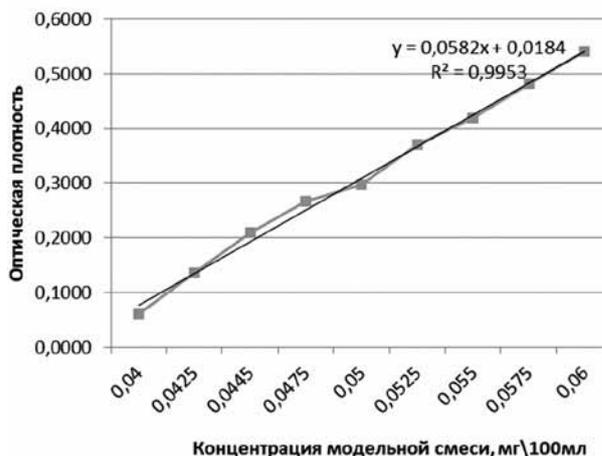


Рисунок 4. Зависимость оптической плотности от концентрации растворов аминокaproновой кислоты в мази

Fig. 4. Dependence of the optical density on the concentration of solutions of Aminocaproic acid in ointments

Коэффициент корреляции, который является главным критерием приемлемости линейности, составил 0,9953, т.е. близкий к единице, что свидетельствует о линейной зависимости значения оптической плотности от содержания действующих веществ.

Формулы и расчеты коэффициентов градуированного графика:

$$a = \frac{n \cdot \sum x_i \cdot y_i - \sum x_i \cdot \sum y_i}{n \cdot \sum x_i^2 - (\sum x_i)^2}$$

$$b = \frac{\sum x_i^2 \cdot \sum y_i - \sum x_i \cdot \sum x_i \cdot y_i}{n \cdot \sum x_i^2 - (\sum x_i)^2} \quad (2)$$

Коэффициент корреляции (обозначается «R») рассчитывается по специальной формуле:

$$r = \frac{m \times \sum_{i=1}^m x_i \times y_i - \sum_{i=1}^m x_i \times \sum_{i=1}^m y_i}{\sqrt{\left[m \times \sum_{i=1}^m x_i^2 - \left(\sum_{i=1}^m x_i \right)^2 \right] \times \left[m \times \sum_{i=1}^m y_i^2 - \left(\sum_{i=1}^m y_i \right)^2 \right]}} \quad (3)$$

Данные для расчетов представлены в таблице 5.

Аналитическая область методики — это интервал между верхним и нижним значением результата анализа и характеризуются приемлемым уровнем правильности и промежуточной прецизионности. В общем случае при количественном анализе диапазон составляет 80–120% от номинального значения концентрации компонента. Аналитическая область методики устанавливалась по диапазону экспериментальных данных удовлетворяющей линейной модели.

Таким образом, полученные результаты находятся в пределах допустимых отклонений, т.к. валидация по

показателю линейности может варьировать в незначительных пределах. Также установлено, что во всем диапазоне полученных экспериментальных данных соблюдаются требования линейной модели ($R \geq 0,99$), следовательно, аналитическая область методики составляет 0,04–0,06 г/100 мл.

3) Внутривлабораторная прецизионность методики

Следующим этапом было установление прецизионности методики. Прецизионность методики характеризуется рассеиванием результатов, получаемых с ее использованием относительно величины среднего результата. Данная характеристика методики может быть оценена при помощи испытаний проб действующего вещества — аминокaproновой кислоты согласно требований [5].

Для этого проводили 6 параллельных определений количественного содержания аминокaproновой кислоты в образцах мази путем расчета при доверительном интервале ($P=95\%$). Результаты представлены в таблице 6.

Таблица 4
Результаты определения линейности методики
Table 4

The results of determining the linearity of the procedure

Содержание, % от нормируемого значения (около) \ Content, % of the rated value	Cx, мг \ 100 мл	A1	A2	A3	A4	A5	A6	A ср
80	0.0604	0.0607	0.0601	0.0603	0.0603	0.0605	0.0604	0.0604
85	0.1353	0.1353	0.1349	0.135	0.1355	0.1353	0.1353	0.1353
90	0.2091	0.2091	0.2091	0.2091	0.2091	0.2091	0.2091	0.2091
95	0.2664	0.2664	0.2664	0.2664	0.2664	0.2664	0.2664	0.2664
100%	0.2976	0.2975	0.2982	0.2976	0.2974	0.2976	0.2976	0.2976
105	0.3713	0.3713	0.3714	0.3713	0.3712	0.3713	0.3713	0.3713
110	0.4192	0.4189	0.4192	0.419	0.4192	0.4195	0.4192	0.4192
115	0.482	0.4823	0.4821	0.4823	0.4825	0.4823	0.4823	0.4823
120	0.5412	0.5412	0.5411	0.5413	0.5412	0.5411	0.5412	0.5412

Таблица 5
Результаты определения оптической плотности и концентрации. Расчёты.
Table 5

Results of determination of optical density and concentration. Calculations.

N	Xi	yi	xi×yi	X ²	y ²
1	0.04	0.0604	0.002416	0.0016	0.003648
2	0.0425	0.1353	0.00575	0.001806	0.018306
3	0.0445	0.2091	0.009305	0.00198	0.043723
4	0.0475	0.2664	0.012654	0.002256	0.070969
5	0.05	0.2976	0.01488	0.0025	0.088566
6	0.0525	0.3713	0.019493	0.002756	0.137864
7	0.055	0.4192	0.023056	0.003025	0.175729
8	0.0575	0.4823	0.027732	0.003306	0.232613
9	0.06	0.5412	0.032472	0.0036	0.292897
Σ=	0.4495	2.7828	0.147759	0.02283	1.064315

Примечание: x — концентрация, мг/мл; y — аналитический сигнал (оптическая плотность) \
Note: x — concentration, mg / ml; y — analytical signal (optical density).

Таблица 6

Результаты определения правильности и прецизионности определения аминокaproной кислоты в мази

Table 6

The results of determining the correctness and precision of the determination of aminocaproic acid in ointments.

Содержание препарата, %\n Drug content,%	di	di 2	Метрологические Харак- теристики\ Metrological characteristics
4.987	0.013	0.000169	X ср.=4.9946 SD=0.0319 RSD=0.63%
4.957	0.043	0.001849	
5.029	-0.029	0.000841	
4.973	0.027	0.000729	
4.991	0.009	8.1E-05	
5.031	-0.031	0.000961	

Из полученных данных таблицы 6 следует, что относительное стандартное отклонение (RSD) не превышает 0,63%.

4) Правильность методики

Правильностью аналитической методики называется степень близости экспериментальных результатов к истинному значению во всей области измерений. Главным фактором, определяющим правильность, является значение систематической погрешности.

Проверку правильности методики количественного определения кислоты аминокaproной согласно рекомендациям [5] проводили на трехуровневом эксперименте по 3 последовательным определениям точно

известной концентрации кислоты аминокaproной, находящейся в пределах аналитического диапазона. Методика проведения эксперимента описана ранее в пункте «методика определения». Расчет содержания кислоты аминокaproной проводили по формуле 1. Результаты представлены в таблице 7.

Для оценки полученных результатов критерием служит открываемость, которая вычисляется по формуле (4):

$$R = \frac{\text{найденно аналита}}{\text{взято аналита}} \times 100\% \quad (4)$$

Таблица 7

Определение точности методики определения аминокaproной кислоты в мази

Table 7

Determination of the accuracy of the procedure for the determination of aminocaproic acid in ointments

Уровень концентрации от номинального, %\n Level of concentration from nominal,%	а ЛП, г	а CO, г	A ср	A ст	X, г\мл	R, %
80%	0.0402	0.0409	0.3190	0.3175	0.0402	99.9226
80%	0.0405	0.0410	0.3250	0.3171	0.0420	103.7580
80%	0.0409	0.0410	0.3290	0.3310	0.0407	99.4929
100%	0.0500	0.0501	0.3992	0.4004	0.0499	99.9597
100%	0.0500	0.0505	0.4001	0.4018	0.0503	100.5330
100%	0.0499	0.0506	0.3900	0.3997	0.0488	97.6122
120%	0.0603	0.0601	0.4513	0.4526	0.0599	99.4645
120%	0.0602	0.0610	0.4502	0.4597	0.0597	99.1859
120%	0.0600	0.0599	0.4498	0.4487	0.0600	99.9947
Метрологическая характеристика\ Metrological characteristics: =99.9913%, RSD=0.9805 %						

Примечание: Уровень C — уровень аминокaproной кислоты в сравнении с анализируемым в основном анализе,%; а ЛП — масса аминокaproной кислоты в гемостатическом средстве, г; аCO, — масса аминокaproной кислоты (CO), Г; A ср — среднее значение оптической плотности в анализируемом растворе; A ст — среднее значение оптической плотности в стандартном образце; X, — содержание аминокaproной кислоты в анализируемом образце, г\мл; R, — открываемость методики, %; Rcp — среднее значение открываемости методики, %.

Note: Level C — level of aminocaproic acid in comparison with the one analyzed in the main analysis, %; a LP is the mass of aminocaproic acid in the hemostatic agent, g; a CO, is the mass of aminocaproic acid (CO), G; A cp is the average value of the optical density in the solution under analysis; A st is the average value of the optical density in the standard sample; X, — content of aminocaproic acid in the analyzed sample, g/ml; R, Ч openness of the technique,%; Rcp is the average openness of the procedure, %.

Как следует из полученных данных, на всех трех уровнях концентраций аминокaproновой кислоты получены сопоставимые результаты. Следовательно, методика позволяет проводить анализ кислоты аминокaproновой в мягкой гемостатической форме с показателем правильности составляет 0,9805%. Оценивая

полученные результаты, можно сделать вывод о практической значимости полученных и вычисленных значений. Валидационные характеристики методики спектрофотометрического определения аминокaproновой кислоты в мягкой лекарственной форме (суммарно) представлены в таблице 8:

Таблица 8
Статистические показатели R спектрофотометрического определения кислоты аминокaproновой в мягкой лекарственной форме

Table 8
Statistical indices R of spectrophotometric determination of aminocaproic acid in a soft drug form

Характеристика\ Characteristic	Статистические характеристики\ Statistical Characteristics	Результаты\ Results
Линейность\ Linearity	Уравнение прямой\ The equation of the line	$y=0,0582x + 0,0184$
	Наклон (a)\ Slope (a)	0.0582
	Отрезок на оси ординат b\ The segment on the ordinate axis b	0,0184
	Коэффициент корреляции (R ²)\ Correlation coefficient (R ²)	0,9953
	Диапазон линейности\ Range of linearity	0.04 – 0,06
Повторяемость\ Repeatability	Наименьшее значение, %\ The smallest value,%	99.1859
	Наибольшее значение, %\ The greatest value,%	100.5330
	Среднее значение, %\ Average value, %	99.9913
	Стандартное отклонение, %\ Standard deviation, %	0.9805 %
Аналитическая область методики\ Analytical area of the methodology		0.04–0.06 г/100 мл

Выводы

1. Разработан и обоснован состав гемостатического средства в виде мягкой лекарственной формы. Состав представлен следующими субстанциями: Хлорид железа III, Аминокaproновая кислота, Полиэтиленгликоль (ПЭГ)-400 и Полиэтиленгликоль (ПЭГ)-1500.

2. Впервые разработана методика количественного определения содержания кислоты аминокaproновой в мягких лекарственных формах: спектрофотометрия по реакции с нингидрином в фосфатном буфере pH=6,4, длина волны 568 ± 2 нм.

3. Исследованы валидационные характеристики разработанной методики: аналитический диапазон, линейность, прецизионность и правильность.

4. Диапазон аналитической методики составил 0,04–0,06 г/100 мл. Методика может быть воспроизведена в лабораторных условиях при доверительной вероятности $P=95\%$ с правильностью 1,36 %.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ю. Н. Барсукова, О. А. Мельникова. Состояние фармацевтического рынка гемостатических лекарственных препаратов Российской Федерации. Вестник Воронежского государственного университета. Химия, биология, фармация; Воронеж, Том №1, 2017. – с. 138-142.
2. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд.: в 3 т. – М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2015. URL: <http://www.femb.ru/feml> (дата обращения 27.02.2018).
3. Ю. Н. Барсукова, О. А. Мельникова. Разработка и валидация методики спектрофотометрического определения кислоты аминкапроновой в многокомпонентном гемостатическом средстве. Научно-производственный журнал «Разработка и регистрация лекарственных средств», Москва, 2018. – с. 52-59
4. РМГ 61-2010 ГСИ Показатели точности, правильности, прецизионности методик количественного химического анализа. Методы оценки. 2010
5. ICH Harmonized Tripartite Guidelines. ICH Q2B «Validation of Analytical Procedures: Methodology». ICH: Geneva, 1997.

REFERENCES

1. Yu. N. Barsukova, O. A. Melnikova. State of the pharmaceutical market of hemostatic drugs of the Russian Federation. Bulletin of Voronezh State University. Chemistry, biology, pharmacy; Voronezh, Volume №1, 2017. – p. 138-142. (In Russ)
2. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIII edition.: 3 volumes. – M.: Ministry of Health of the Russian Federation, 2015. URL: <http://www.femb.ru/feml> (visit date 27.02.2018). (In Russ)
3. Yu. N. Barsukova, O. A. Melnikova. Development and validation of the method of spectrophotometric determination of aminocaproic acid in a multicomponent hemostatic agent. Scientific and production magazine «Development and registration of medicines», Moscow, 2018. – p. 52-59. (In Russ)
4. Recommendations on interstate standardization 61-2010. State system for ensuring the uniformity of measurements. Accuracy, trueness and precision measures of the procedures for quantitative chemical analysis. Methods of evaluation. 2010. (In Russ)
5. ICH Harmonized Tripartite Guidelines. ICH Q2B «Validation of Analytical Procedures: Methodology». ICH: Geneva, 1997.

Авторы

Барсукова Юлия Николаевна
Аспирант кафедры фармация
iulija.barsukowa@yandex.ru

Мельникова Ольга Александровна
Д.ф.н, профессор кафедры фармации
newfarmacia@mail.ru

Уральский государственный медицинский университет
620028, Российская Федерация, обл. Свердловская
(66), г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

Authors

Yulia N. Barsukova
Postgraduate Student, Department of Pharmacy
iulija.barsukowa@yandex.ru

Olga A. Melnikova
Dr. Sci. (Pharm.), Professor of the Department of Pharmacy
newfarmacia@mail.ru

Ural State Medical University
620028, Russian Federation, Yekaterinburg, Repina street, 3