

Изучение высвобождения действующих веществ из гемостатического средства на гидрофильной основе

Барсукова Ю.Н., Мельникова О.А.

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (Екатеринбург)

The study of the release of active substances from hemostatic agent on hydrophilic basis

Barsukova Yu.N., Melnikova O.A.

Ural State Medical University (Yekaterinburg)

АННОТАЦИЯ

Изучена кинетика высвобождения действующих веществ (кислоты аминкапроновой и хлорида железа (III)) из мягкой лекарственной формы с включением в состав наночастиц железа и без их включения. Кислоту аминкапроновую определяли методом прямой спектрофотометрии при длине волны 568 нм; хлорид железа (III) — фотометрически по реакции комплексообразования с сульфосалициловой кислотой при длине волны 510 нм. Валидация разработанной методики проводилась по таким параметрам, как специфичность, предел обнаружения, предел количественного определения, линейность, правильность, прецизионность аналитического метода. Наилучшие результаты по высвобождению действующих веществ получены в образцах мазей с наночастицами железа — выявлено статистически достоверное отличие от показателей высвобождения из контрольных образцов ($p < 0.05$).

Ключевые слова: гемостаз, кривая высвобождения, наночастицы, лекарственная форма, валидация.

ABSTRACT

The kinetics of the release of active substances (aminocaproic acid and iron (III) chloride) from a semisolid dosage form with and without inclusion of iron nanoparticles has been studied. Aminocaproic acid was determined by direct spectrophotometry at a wavelength of 568 nm, iron (III) chloride was determined photometrically from the complexation reaction with sulfosalicylic acid at a wavelength of 510 nm. Validation of the developed methods was carried out by such parameters, as specificity, detection limit, limit of quantification, linearity, correctness, precision of the analytical method. The best results on the release of active substances have been obtained in samples of ointments with iron nanoparticles which was statistically significantly different from the parameters of release from control samples ($p < 0.05$).

Keywords: hemostasis, release curve, nanoparticles, drug dosage form, validation.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время известно множество препаратов и их комбинаций, обладающих гемостатической активностью при местной аппликации, которые широко используются для остановки кровотечений различного вида [1, 2]. Однако гемостатических средств для оказания качественной лекарственной медицинской помощи недо-

INTRODUCTION

Nowadays there are many well-known preparations and combinations obtaining hemostatic activity in local application which are widely used to stop bleeding of various types [1, 2]. However, hemostatic agents are not enough to provide high-quality medicinal medical care [3]. The requirements for

Поступила 13.11.2019
Принята 25.11.2019

*Автор, ответственный за переписку
Барсукова Юлия Николаевна: ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3.
E-mail: iulija.barsukova@yandex.ru

Received 13.11.2019
Accepted 25.11.2019

*Corresponding author
Barsukova Yulia Nikolayevna: Ural State Medical University, 3, Repina Str., Yekaterinburg, 620028, Russia.
E-mail: iulija.barsukova@yandex.ru

статочны [3]. К требованиям, предъявляемым к таким средствам, можно отнести достаточную эффективность, безопасность, простоту использования и доступную стоимость [4]. При разработке состава гемостатического средства брали во внимание тот факт, что ионы трехвалентного железа при контакте с кровью вызывают мгновенное осаждение белков крови, тем самым формируя сгусток. Также вероятность развития аллергических реакций на ион железа крайне низкая, ввиду присутствия данного иона в организме человека [5]. Аминокапроновая кислота в составе лекарственной формы ингибирует активаторы профибринолизина и тормозит его превращение в фибринолизин; стимулирует образование тромбоцитов, сенсибилизирует тромбоцитарные рецепторы к тромбину, тромбоксану A_2 и другим эндогенным агрегантам; оказывает системный гемостатический эффект при кровотечениях, обусловленных повышенной фибринолитической активностью плазмы [6]. С целью улучшения фармакологической активности в состав лекарственной формы были введены наночастицы железа [7, 8].

Преимуществом мягких форм для остановки кровотечений является удобство и простота применения, равномерное нанесение на раневую поверхность любого рельефа, что дает возможность пациентам самостоятельно наносить лекарственное средство при местных кровотечениях. Следовательно, разработан состав многокомпонентного средства, обладающего активным гемостатическим (за счет введения в состав аминокaproновой кислоты и хлорида железа) и ранозаживляющим действием (за счет введения наночастиц железа) в мягкой лекарственной форме [9].

Важным показателем качества мазей является способность обеспечивать биологическую доступность лекарственного вещества [10]. Для этого должна быть оценена способность лекарственного вещества к высвобождению из мазевой основы.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение степени высвобождения кислоты аминокaproновой и хлорида железа (III) из мягкой лекарственной формы с включением в состав наночастиц железа методом равновесного диализа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Состав исследуемого гемостатического средства представлен в табл. 1.

such means can include adequate efficiency, safety, ease of use and affordable cost [4]. When developing the hemostatic formulation, the fact that ferric ions in contact with blood cause instantaneous precipitation of blood proteins, thereby forming a clot, was taken into consideration. Also, the probability of developing allergic reactions to iron ion is extremely low, due to the presence of this ion in the human body [5]. Aminocaproic acid in the dosage form inhibits profibrinolysin activators and its transformation to fibrinolysin; it stimulates platelet formation, sensitizes platelet receptors to platelet, thromboxane A_2 and other endogenous aggregates; has systemic hemostatic effect in bleeding caused by increased fibrinolytic plasma activity [6]. Iron nanoparticles were added to the dosage form to improve pharmacological activity [7, 8].

The advantage of semisolid dosage forms for stopping bleeding is convenience and simplicity of application, overall application on the wound surface of any relief which allows patients to apply the drug themselves in case of local bleeding. Therefore, multicomponent formulation having active hemostatic (owing to addition of aminocaproic acid and iron chloride to the composition) and wound healing effect (due to introduction of iron nanoparticles) in a semisolid dosage form has been developed [9].

An important parameter of the ointments quality is the ability to provide bioavailability of the drug [10]. For this purpose, the drug release ability from the ointment base must be evaluated.

AIM OF THE RESEARCH

Study of the release degree of aminocaproic acid and iron (III) chloride from a semisolid dosage form with iron nanoparticles by equilibrium dialysis method.

MATERIALS AND METHODS

The composition of the hemostatic agent is presented in Table 1.

Equipment: analytical balances SE224-C (Sartogsm, Russia), GOST R 53228, ensuring accuracy of single weighting with limits of permissible absolute error not more than ± 0.5 mg; spectrophotometer SF-2000 (Biokey, Russia), absolute error of wavelength setting ± 0.8 nm; photometer KFK-3 (Zagorsky Optical-Mechanical Plant, Russia), absolute error of wavelength setting ± 3.0 nm.

Reagents: iron (III) chloride 6-hydrate (chemically pure (c.p.), Brom, Russia), GOST 4147-74; aminocaproic acid (Polisintez, Russia), GOST 7850-

Таблица 1. Состав гемостатического средства
Table 1. The composition of the hemostatic agent

Ингредиент / Ingredient	Нормативная документация / Regulatory documentation	Масса, г / Weight, g
Кислота аминкапроновая Aminocaproic acid	ФС.2.1.0001.15, ГФ XIII изд-е / PM.2.1.0001.15, SP XIII ГОСТ 7850-2013 / GOST 7850-2013	5.0
Хлорид железа (III) Iron (III) chloride	ТУ 2152-003-68879995-2014 / TC 2152-003-68879995-2014 ГОСТ 4147-74 / GOST 4147-74	5.0
Полиэтиленгликоль — 400 Polyethylene glycol — 400	ТУ 2481-008-71150986-2006 / TC 2481-008-71150986-2006	74.4
Полиэтиленгликоль — 1000 Polyethylene glycol — 1000	ТУ 2481-008-71150986-2006 / TC 2481-008-71150986-2006	18.6
Наночастицы Fe ₃ O ₄ Nanoparticles Fe ₃ O ₄	ГОСТ Р 57909-2017 / GOST Р 57909-2017	0.01

Примечание. ФС — фармакопейная статья; ГФ — Государственная фармакопея; ТУ — техническое условие; ГОСТ — Государственный стандарт.

Note. PM — pharmacopoeial monograph; SP — State Pharmacopoeia; TC — technical condition; GOST — Federal Standard.

Оборудование: весы аналитические СЕ224-С (ООО «Сартогосм», Россия), ГОСТ Р 53228, обеспечивающие точность однократного взвешивания с пределами допускаемой абсолютной погрешности не более ± 0.5 мг; спектрофотометр СФ-2000 (Биокей, Россия), абсолютная погрешность установки длины волны ± 0.8 нм; фотометр КФК-3 ЗОМЗ (ЗАО «Загорский оптико-механический завод», Россия), абсолютная погрешность установки длины волны ± 3.0 нм.

Реактивы: хлорид железа III 6-водный (химически чистый (х. ч.)), ОАО «Бром», Россия, ГОСТ 4147-74; кислота аминкапроновая (ООО «Полисинтез», Россия), ГОСТ 7850-2013; вода очищенная, ФС.2.2.0020.15; полиэтиленгликоль (ПЭГ) — 400 (ТУ 2481-008-71150986-2006), ПЭГ-1000 (ТУ 2481-008-71150986-2006); спирт этиловый 95% (ООО «Гиппократ», Россия), ФС-000737; диметилформамид (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); натрий фосфорно-кислый двузамещенный 12-водный (ООО «Хим», Россия), ГОСТ 4172-76; калий фосфорно-кислый однозамещенный (ООО «Югреактив», Россия), ГОСТ 4198-75; кислота сульфосалициловая 2-водная (х. ч., 25% раствор, ЗАО «Ереванский завод химреактивов», Армения); квасцы железоаммонийные (ЖАК) (чистые, ЗАО «НПО ЭКРОС», Россия); кислота серная (х. ч., 0,05 М раствор, ООО «Химитекс», Россия); кислота азотная (х. ч., ООО «ХимТТ», Россия).

Для изучения высвобождения действующих веществ (аминокапроновой кислоты и хлори-

2013; the purified water, Pharmacopoeial monograph (PM).2.2.0020.15; polyethylene glycol (PEG) 400 (Technical condition (TC) 2481-008-71150986-2006), PEG-1000 (TC 2481-008-71150986-2006), 95% ethyl alcohol (Hypocrat, Russia), PM-000737; dimethylformamide (DMF) (c.p., Ugreaktiv, Russia), GOST 20289-74; ninhydrin (c.p., Ugreaktiv, Russia), with a mass fraction of the main substance of not less than 95%; ascorbic acid (c.p., Polisintez, Russia); sodium phosphate dibasic 12-hydrate (Chim, Russia), GOST 4172-76; potassium phosphate monobasic (Ugreaktiv, Russia), GOST 4198-75; sulfosalicylic acid 2-hydrate (c.p., 25% solution, Yerevan Chemicals Plant, Armenia); ferrous ammonium sulfate (FAS) (pure, NPO ECROS, Russia); sulfuric acid (c.p., 0.05 M solution, Himiteks, Russia); nitric acid (c.p., Himtt, Russia).

To study the release of active substances (aminocaproic acid and iron chloride) from the studied composition, the method of equilibrium dialysis according to Krówczyński was used [11]. Purified water was used as the receiving solution. The choice of release medium was due to the ability of the active ingredients to easily dissolve in the solvent. The system was thermostatted at $37 \pm 1^\circ\text{C}$, 5.0 ml samples were taken after 10, 20, 30, 40, 50, 60, 90, 120, 150, 180, 240 min, 12 and 24 h, replenishing the volume of the receiving solution.

The alloy of PEG-400 and PEG-1000 in ratio 4 : 1 selected earlier by Harrington's desirability function was used as the base of hemostatic ointment. Values such, as organoleptic properties (appearance and consistency, smell, color); Casson plastic viscosity, $\text{Pa} \cdot \text{s}$ effective viscosity, kPa; quantitative content of active substances, %; par-

да железа) из изучаемого состава использовался метод равновесного диализа по Кривчинскому [11]. В качестве приемного раствора применялась вода очищенная. Выбор среды высвобождения был обусловлен способностью действующих веществ легко растворяться в данном растворителе. Система термостатировалась при температуре $37 \pm 1^\circ\text{C}$, пробы объемом 5.0 мл отбирали через 10, 20, 30, 40, 50, 60, 90, 120, 150, 180, 240 мин, 12 и 24 ч, восполняя объем приемного раствора.

В качестве основы гемостатической мази использован сплав ПЭГ-400 и ПЭГ-1000 в соотношении 4 : 1, выбранный ранее путем построения функции желательности Харрингтона. При построении данной кривой брали в расчет такие показатели, как органолептические свойства (внешний вид и консистенция, запах, цвет); пластическая вязкость модели Кэссона, Па · с; эффективная вязкость, кПа; количественное содержание действующих веществ, %; размер частиц мягкой лекарственной формы, мкм.

Эксперимент проводили по следующей методике: в коническую колбу объемом 100 мл помещали точную навеску 5.0 мл исследуемой композиции. Растворяли ее в необходимом объеме модельной среды (вода очищенная). Объем воды очищенной соответствовал такому количеству, чтобы навеска мази могла переходить в растворенное состояние. Колбу с раствором перемешивали на водяной бане при 37°C со скоростью 50 об./мин. Степень и скорость десорбции лекарственных веществ (аминокапроновой кислоты и хлорида железа) изучали спектрофотометрически и фотометрически соответственно. Отбор проб для анализа осуществляли через определенные промежутки времени, определяли оптическую плотность раствора и высчитывали концентрацию в пробе относительно модельной среды. Длительность эксперимента по изучению высвобождения действующих веществ составила 24 ч. Опыт проводили с 5-кратным повторением на трех навесках мази одного образца. Параллельно проводили контрольный опыт с мазью без наночастиц железа.

Нами использовалась модель, при которой каждая отобранная проба анализируемого раствора заменяется свежей порцией модельной среды того же объема. Такая модель позволяет приблизиться к реальным условиям, когда часть действующего вещества уходит с кровотоком в организм пациента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Данные, полученные в ходе исследования, представлены в табл. 2. По результатам экспе-

риментальной кривой, μm , were taken into account in constructing this curve.

The experiment was carried out according to the following procedure: a precise weight of 5.0 ml of the test composition was placed in a 100 ml conical flask. It was dissolved in the required volume of model medium (purified water). The volume of purified water was such that the ointment can be dissolved. The solution in the flask was mixed in water bath at temperature up to 37°C with 50 rotations per minute. The degree and desorption rate of drugs (aminocaproic acid and iron chloride) was studied by spectrophotometry and photometry respectively. Sampling for analysis was performed at predetermined intervals, the optical density of the solution was determined, and the concentration in the sample was calculated in reference to the model medium. The duration of the experiment to study the release of active substances is 24 h. Control test with ointment without iron nanoparticles was carried out in parallel.

The authors of the article used a model in which each sample of the analyzed solution was replaced with a fresh portion of the model medium of the same volume. Such a model allows to approach real conditions when part of the active substance leaves a place and goes to the patient's body with blood flow.

RESULTS AND DISCUSSION

The data from the study are presented in Table 2. According to the results of the experiment, the corresponding kinetic curves are built (the Figure).

According to the Figure, the kinetic curve of the active substances release on time at the initial stage of the experiment does not reach high values. Gradual increase of substance concentration in dialysate within the first hours of the experiment is observed: 46.89% (2.3445 ± 0.106 g) of aminocaproic acid and 62.08% (3.1040 ± 0.091 g) of iron chloride was released in the first hour, 79.75% (3.9875 ± 0.175 g) and 96.94% (4.8471 ± 0.063 g) respectively were released in 4 h, and after 12 h the release was 85.24% (4.2620 ± 0.173 g) and 98.56% (4.9281 ± 0.051 g) respectively. The following dependence has been revealed: iron chloride is more fully and quickly released, aminocaproic acid is characterized by slow and longer release. The pharmaceutical availability in the control samples is rather low. Thereby, the following conclusion can be drawn concerning the role of iron nanoparticles in the composition of the semisolid dosage form, namely that they provide a prolongation of hemostatic effect.

Thus, in the course of the experiment, it was found that the developed composition of hemostatic

Таблица 2. Высвобождение действующих веществ из гемостатической мази с наночастицами — концентрация вещества в диализате**Table 2.** Release of active substances from hemostatic ointment with nanoparticles — concentration of substance in dialysate

Время, мин Time, min	Аминокапроновая кислота Aminocaproic acid		Хлорид железа Iron chloride		Аминокапроновая кислота (контроль) Aminocaproic acid (control)		Хлорид железа (контроль) Iron chloride (control)	
	%	г / g	%	г / g	%	г / g	%	г / g
10	10.31	0.5155 ± 0.185	21.84	1.0920 ± 0.196	9.91	0.4955 ± 0.212	13.18	0.6590 ± 0.041
20	25.54	1.2271 ± 0.091	30.96	1.5481 ± 0.153	10.76	0.5380 ± 0.067	20.46	1.0230 ± 0.012
30	32.64	1.6322 ± 0.035	41.58	2.0797 ± 0.091	20.90	1.0450 ± 0.012	25.28	1.2640 ± 0.206
40	35.24	1.762 ± 0.012	45.35	2.2675 ± 0.041	35.42	1.7710 ± 0.075	30.39	1.5195 ± 0.012
50	42.25	2.1132 ± 0.135	55.87	2.7935 ± 0.155	41.75	2.0875 ± 0.206	35.58	1.7791 ± 0.012
60	46.89	2.3445 ± 0.106	62.08	3.1040 ± 0.091	42.59	2.1295 ± 0.173	39.19	1.9595 ± 0.012
90	52.46	2.6230 ± 0.196	70.65	3.5325 ± 0.098	45.50	2.2750 ± 0.206	41.56	2.0782 ± 0.061
120	59.51	2.9755 ± 0.041	80.96	4.0480 ± 0.075	50.25	2.5125 ± 0.197	43.56	2.1780 ± 0.154
150	66.10	3.3050 ± 0.061	90.58	4.5291 ± 0.173	52.87	2.6435 ± 0.090	45.25	2.2625 ± 0.173
180	75.83	3.7915 ± 0.075	96.86	4.8432 ± 0.169	53.15	2.6575 ± 0.019	49.05	2.4525 ± 0.041
240	79.75	3.9875 ± 0.175	96.94	4.8471 ± 0.063	50.86	2.5430 ± 0.091	50.78	2.5390 ± 0.012
720	85.24	4.2620 ± 0.173	98.56	4.9281 ± 0.051	49.47	2.4735 ± 0.206	48.57	2.4285 ± 0.061
24 ч / h	89.85	4.4925 ± 0.196	98.95	4.9475 ± 0.041	48.58	2.4290 ± 0.029	46.59	2.3295 ± 0.019

римента построены соответствующие кинетические кривые (рисунок).

Как видно из рисунка, кинетическая кривая зависимости высвобождения действующих веществ от времени на начальном этапе эксперимента не достигает высоких значений. Наблюдается постепенное нарастание концентрации вещества в диализате в течение первых часов проведения эксперимента: за первый час высвободилось 46.89 % (2.3445 ± 0.106 г) аминокапроновой кислоты и 62.08 % (3.1040 ± 0.091 г) хлорида железа, через 4 ч — 79.75 % (3.9875 ± 0.175 г) и 96.94 % (4.8471 ± 0.063 г) соответственно, а через 12 ч высвобождение составило 85.24 % (4.2620 ± 0.173 г) и 98.56 % (4.9281 ± 0.051 г) соответственно. Выявлена следующая зависимость: более полно и быстро высвобождается хлорид железа, для аминокапроновой кислоты характерно медленное и более долгое высвобождение. Фармацевтическая доступность в контрольных образцах достаточно низкая — из этого можно сделать вывод о роли наночастиц железа в составе мягкой лекарственной формы, а именно о том, что они обеспечивают пролонгирование гемостатического эффекта.

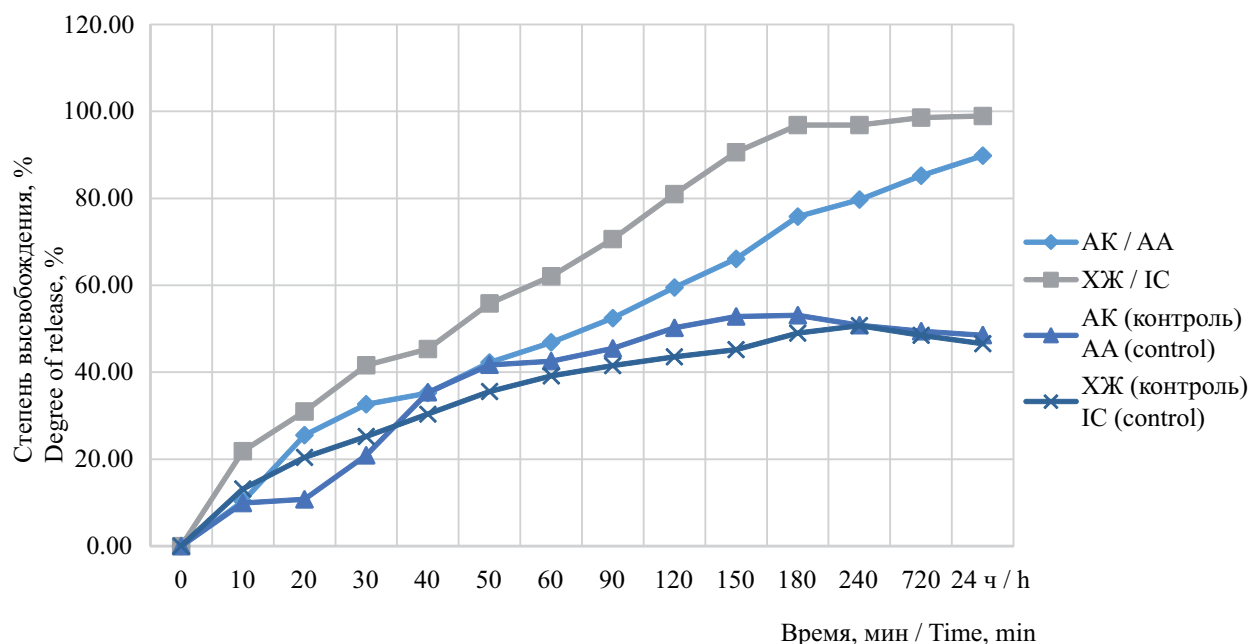
Таким образом, в ходе эксперимента установлено, что разработанный состав гемостатической мази с наночастицами равномерно вы-

ointment with nanoparticles evenly releases the active substances within 24 h.

In order to objectively control the release rate, quantification techniques need to be adapted to the determination of the substance in dialysate. Statistical processing of the results was carried out in accordance with the general pharmacopoeia monograph (GPM) “Statistical processing of experimental results” (State Pharmacopoeia (SP) XIV, GPM.1.1.0013.15). The technique is validated in accordance with GPM “Validation of analytical methods” (SP XIV, GPM.1.1.0012.15) based on parameters of specificity, linearity, correctness, precision.

Quantitative determination of aminocaproic acid in samples was carried out by the adapted method of direct spectrophotometry at wave length of 568 nm according to the method developed by the authors [12]. The data obtained as a result of the spectrophotometric aminocaproic acid determination and their statistical treatment are presented in Table 3.

The quantitative determination of iron (III) chloride in the samples was carried out photometrically by the complexation reaction with sulfosalicylic acid at the wave length 510 nm according to the method described in [13]. The results obtained in the process of the photometric determination of iron chloride and their statistical analysis are presented in Table 4.



Кинетический профиль высвобождения аминокaproной кислоты и хлорида железа из мази
(АК — аминокaproная кислота, ХЖ — хлорид железа (III))
Kinetic profile of aminocaproic acid and iron chloride release from ointment
(AA — aminocaproic acid, IC — iron (III) chloride)

свобождает действующие вещества в течение 24 часов.

Для объективного контроля скорости высвобождения методики количественного определения необходимо адаптировать к определению вещества в диализате. Статистическую обработку результатов производили в соответствии с общей фармакопейной статьей (ОФС) «Статистическая обработка результатов эксперимента» (ГФ XIV, ОФС.1.1.0013.15). Методика валидирована в соответствии с ОФС «Валидация аналитических методик» (ГФ XIV, ОФС.1.1.0012.15) по показателям специфичности, линейности, правильности, прецизионности.

Количественное определение аминокaproной кислоты в пробах осуществляли адаптированным методом прямой спектрофотометрии при длине волны 568 нм по разработанной нами методике [12]. Полученные в результате спектрофотометрического определения кислоты аминокaproной данные и их статистическая обработка представлены в табл. 3.

Количественное определение хлорида железа (III) в пробах осуществляли фотометрически по реакции комплексообразования с сульфосалициловой кислотой при длине волны 510 нм по методике, изложенной в [13]. Результаты, полученные в результате фотометрического определения хлорида железа, и их статистическая обработка представлены в табл. 4.

CONCLUSION

The kinetics of the release of active substances from the hydrophilic base, which is a mixture of PEG-400 and PEG-1000 in the ratio of 4 : 1, was studied by the method of equilibrium dialysis according to Krówczyński. The best results on the release of active substances were obtained in samples of ointments with iron nanoparticles: the statistically significant difference in the release parameters from the control samples was proved ($p < 0.05$).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методом равновесного диализа по Кривчинскому исследована кинетика высвобождения действующих веществ из гидрофильной основы, представляющей собой смесь ПЭГ-400 и ПЭГ-1000 в соотношении 4 : 1. Наилучшие результаты по высвобождению действующих веществ получены в образцах мазей с наночастицами железа — установлено статистически достоверное отличие от показателей высвобождения из контрольных образцов ($p < 0.05$).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Таблица 3. Статистическая обработка результатов спектрофотометрического определения аминокaproновой кислоты в гемостатическом средстве ($P = 95\%$; $n = 6$)**Table 3.** Statistical analysis of the results of spectrophotometric determination of aminocaproic acid in hemostatic agent ($P = 95\%$; $n = 6$)

Номер образца Number of sample	A_x	A_{ct} A_{st}	M_{ct} , г M_{st} , g	X , г X , g	X_{cp} , г X_{av} , g	ΔX	ε , %	$X_{cp} \pm \Delta X$ $X_{av} \pm \Delta X$
1	0.2914	0.2922	0.0480	4.9875				
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	4.9875	0.0028	0.0567	4.9875 ± 0.0567
5	0.2915	0.2923	0.4975	4.9861				
6	0.2913	0.2922	0.5012	4.9837				

Примечание. P — величина доверительного интервала; n — число параллельных определений; A_x — оптическая плотность образца; A_{ct} — оптическая плотность стандарта; M_{ct} — масса навески стандарта; X — количественное содержание аминокaproновой кислоты в образце; X_{cp} — среднее значение количественного содержания аминокaproновой кислоты в образцах; ΔX — доверительный интервал; ε — относительная ошибка результата отдельного определения.

Note. P — value of the confidence interval; n — number of parallel determinations; A_x — optical density of the sample; A_{st} — optical density of the standard; M_{st} — the mass of the standard weight; X — amount of aminocaproic acid in the sample; X_{av} — average amount of aminocaproic acid in the samples; ΔX — confidential interval; ε — a relative error of result of individual determination.

Таблица 4. Статистическая обработка результатов фотометрического определения иона железа в гемостатическом средстве ($P = 95\%$; $n = 6$)**Table 4.** Statistical analysis of the results of iron ion photometric determination in hemostatic agent ($P = 95\%$; $n = 6$)

Номер образца Number of sample	A_x	$C(Fe)$, мг/мл $C(Fe)$, mg/ml	X , г/мл X , g/ml	X_{cp} , г/мл X_{av} , g/ml	ΔX	ε , %	$X_{cp} \pm \Delta X$ $X_{av} \pm \Delta X$
1	0.885	0.0786	0.0491				
2	0.874	0.0770	0.0481				
3	0.878	0.0776	0.0485				
4	0.884	0.0785	0.0490	0.0487	0.0004	0.8321	0.0487 ± 0.0004
5	0.879	0.0778	0.0485				
6	0.883	0.0783	0.0489				

Примечание. P — величина доверительного интервала; n — число параллельных определений; A_x — оптическая плотность образца; $C(Fe)$ — концентрация ионов железа, вычисленная с использованием градуировочного графика; X — концентрация ионов железа в образце; X_{cp} — среднее значение количественного содержания ионов железа в образцах; ΔX — доверительный интервал; ε — относительная ошибка результата отдельного определения.

Note. P — value of the confidence interval; n — number of parallel determinations, A_x — optical density of the sample; $C(Fe)$ — concentration of iron ions calculated using a calibration graph; X — concentration of iron ions in the sample; X_{av} — average value of the quantitative content of iron ions in the samples; ΔX — confidential interval; ε — a relative error of result of individual definition.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Барсукова Ю.Н., Мельникова О.А. Состояние фармацевтического рынка гемостатических лекарственных препаратов Российской Федерации // Вестн. Воронежского гос. ун-та. Серия: Химия, биология, фармация. 2017. № 1. С. 138–142.
2. Белозерская Г.Г., Макаров В.А., Жидков Е.А. Гемостатические средства местного действия (обзор) // Химико-фармацевт. журн. 2006. Т. 40, № 7. С. 9–15.
3. Galanakis I., Vasdev N., Soomro N. A review of current hemostatic agents and tissue sealants used in laparoscopic partial nephrectomy // Rev. Urol. 2011. Vol. 13 (3). P. 131–138.

REFERENCES

1. Barsukova Yu.N., Melnikova O.A. (2017). State of the pharmaceutical market of hemostatic drugs in the Russian Federation. *Proceedings of Voronezh State University; Series: Chemistry, Biology, Pharmacy*, 1, 138–142.
2. Belozerskaya G.G., Makarov V.A., Zhitkov E.A. (2006). Hemostatic agents of local action (review). *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 40, 7, 9–15. In Russ.
3. Galanakis I., Vasdev N., Soomro N. (2011). A review of current hemostatic agents and tissue sealants used in laparoscopic partial nephrectomy. *Rev. Urol.*, 13 (3), 131–138.

4. Eaton J.W., Qian M. Molecular bases of cellular iron toxicity // *Free Radic. Biol. Med.* 2002. Vol. 32 (9). P. 833–840.
5. Raghunathan K., Connelly N.R., Kanter G.J. ε -Aminocaproic acid and clinical value in cardiac anesthesia // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2011. Vol. 25 (1). P. 16–19.
6. Демина Н.Б., Скатков С.А. Фармацевтическая нанотехнология: развитие технологических дисциплин в высшем фармацевтическом образовании // *Фармация*. 2009. № 2. С. 42–45.
7. Ellis-Behnke R.G., Teather L.A., Schneider G.E., So K.F. Using nanotechnology to design potential therapies for CNS regeneration // *Cur. Pharm. Des.* 2017. Vol. 13 (24). P. 2519–2528.
8. Барсукова Ю.Н., Мельникова О.А. Мягкая лекарственная форма с наночастицами для остановки кровотечения: обоснование состава и технология получения // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2019. Т. 8, № 2. С. 48–54.
9. Тюкавкина Н.А., Берлянд А.С., Елизарова Т.Е. и др. Стандартизация и контроль качества лекарственных средств: учеб. пособие. М.: Мед. информ. агентство, 2014. 384 с.
10. Степанова Э.Ф., Корякова К.Н., Хартюнова Е.И., Майорова А.В. Выбор оптимальной композиции вспомогательных веществ дерматологических лекарственных форм с димебоном: биофармацевтические исследования *in vitro* // *Международ. журн. прикладных и фундамент. исследований*. 2010. № 5. С. 41–45.
11. Krówczyński L.S. Sprawy badań naukowych w dziedzinie technologii postaci leku (1972–1982) // *Farm. Pol.* 1984. Vol. 40 (1). P. 21–26.
12. Барсукова Ю.Н., Мельникова О.А., Мельников М.Ю. Разработка и валидация методики спектрофотометрического определения кислоты аминокaproновой в многокомпонентном гемостатическом средстве // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2018. № 1. С. 76–83.
13. Барсукова Ю.Н., Мельникова О.А., Мельников М.Ю. Разработка и валидация методики фотометрического определения железа в гемостатическом средстве // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2017. № 1. С. 86–91.
4. Eaton J.W., Qian M. (2002). Molecular bases of cellular iron toxicity. *Free Radic. Biol. Med.*, 32 (9), 833–840.
5. Raghunathan K., Connelly N.R., Kanter G.J. (2011). ε -Aminocaproic acid and clinical value in cardiac anesthesia. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, 25 (1), 16–19.
6. Demina N.B., Skatkov S.A. (2009). Pharmaceutical nanotechnology: development of technological disciplines in higher pharmaceutical education. *Pharmacy*, 2, 42–45. In Russ.
7. Ellis-Behnke R.G., Teather L.A., Schneider G.E., So K.F. (2017). Using nanotechnology to design potential therapies for CNS regeneration. *Cur. Pharm. Des.*, 13 (24), 2519–2528.
8. Barsukova Yu.N., Melnikova O.A. (2019). Soft drug dosage form with nanoparticles for control bleeding: justification of composition and technology of preparation. *Drug Development and Registration*, 8, 2, 48–54. In Russ.
9. Tyukavkina N.A., Berland A.S., Elizarova T.E. et al. (2014). *Standardization and Quality Control of Medicines*. Moscow, 384 p. In Russ.
10. Stepanova E.F., Koryakov K.N., Khartyunova E.I., Mayorova A.V. (2010). Selection of optimal composition of auxiliary substances of dermatological dosage forms with dimebone: biopharmaceutical research *in vitro*. *International Journal of Applied and Fundamental Researches*, 5, 41–45. In Russ.
11. Krówczyński L.S. (1984). Sprawy badań naukowych w dziedzinie technologii postaci leku (1972–1982). *Farm. Pol.*, 40 (1), 21–26.
12. Barsukova Yu.N., Melnikova O.A., Melnikov M.Yu. (2018). Development and validation of spectrophotometric techniques of determination of aminocaproic acid in a multicomponent hemostatic agent. *Drug Development and Registration*, 1, 76–83. In Russ.
13. Barsukova Yu.N., Melnikova O.A., Melnikov M.Y. (2017). Development and validation of photometric techniques of determination of iron in hemostatic agent. *Drug Development and Registration*, 1, 86–91. In Russ.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Барсукова Юлия Николаевна — аспирант кафедры фармации и химии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (Екатеринбург).

Мельникова Ольга Александровна — д-р фармацевтических наук, доцент кафедры фармации и химии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (Екатеринбург).

Образец цитирования: Барсукова Ю.Н., Мельникова О.А. Изучение высвобождения действующих веществ из гемостатического средства на гидрофильной основе // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2020. № 1. С. 100–107.

ABOUT THE AUTHORS

Barsukova Yuliya Nikolayevna — Post-Graduate student, Department of Pharmacy and Chemistry, Ural State Medical University (Yekaterinburg).

Melnikova Olga Aleksandrovna — Dr. Sci. (Pharmaceut.), Assistant Professor, Department of Pharmacy and Chemistry, Ural State Medical University (Yekaterinburg).

Citation example: Barsukova Yu.N., Melnikova O.A. (2020). The study of the release of active substances from hemostatic agent on hydrophilic basis. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 1, 100–107.