

УДК 543; 615.214; 547.743.1

РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ КИСЛОТЫ АМИНОКАПРОНОВОЙ В МНОГОКОМПОНЕНТНОМ ГЕМОСТАТИЧЕСКОМ СРЕДСТВЕ

Ю.Н. Барсукова^{1*}, О.А. Мельникова¹, М.Ю. Мельников¹

Резюме. В статье описана методика количественного определения аминокaproновой кислоты в многокомпонентном гемостатическом лекарственном средстве местного действия. В качестве метода анализа выбрана прямая спектрофотометрия при длине волны 568 нм. По результатам исследования основные валидационные характеристики метода соответствуют критериям приемлемости, приведенным в ОФС ГФ XIII изд. «Валидация аналитических методик». Аналитическая область методики составила 0,04–0,06 г/мл. Методика может быть воспроизведена в лабораторных условиях с доверительной вероятностью P=95%, правильность измерения составила 1,36%.

Ключевые слова: гемостатическое средство, количественное определение, аминокaproновая кислота, спектрофотометрия.

DEVELOPMENT AND VALIDATION OF SPECTROPHOTOMETRIC TECHNIQUES OF DETERMINATION OF AMINOCAPROIC ACID IN A MULTI-COMPONENT HEMOSTATIC AGENT

Yu.N. Barsukova^{1*}, O.A. Melnikova¹, M.Yu. Melnikov¹

Abstract. The article describes a method for quantitative determination of aminocaproic acid in a multi-component hemostatic medical agent having the local effect. The analysis uses the method of direct spectrophotometry with the wavelength of 568 nm. Based on the results of the study, the main validation characteristics of the method meet the eligibility criteria according to the general pharmaceutical article «Validation of analytical methods» from the XIII edition of the State Pharmacopoeia. The analytical area of the procedure was 0.04–0.06 g/ml. The technique can be reproduced in laboratories with the confidence level P=95%, the correctness of the measurement was 1.36%.

Keywords: hemostatic agents, quantitative determination, aminocaproic acid, spectrophotometry.

1 – ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

1 – Urals State University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 3, Repin str., Yekaterbutg, 620028, Russia

* адресат для переписки:

E-mail: iulija.barsukowa@yandex.ru, newfarmacia@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Гемостатические средства местного действия предназначены для остановки наружного кровотечения различной степени интенсивности. На сегодняшний день на фармацевтическом рынке представлена широкая номенклатура гемостатических лекарственных препаратов. Имеются как монокомпонентные (неорганические соли, коллагеновая и желатиновая губки, препараты на основе окисленной регенерированной целлюлозы, цианакрилатные гели и др.), так и поликомпонентные лекарственные формы («Алюстат», «CoStasis», «Тромбоксол», «Тахокомб», «Оксигелокс», «Капрофер» и др.) [1].

Идеальный гемостатический препарат должен быть безопасным, эффективным, практичным, доступным, а также обладать простотой

хранения, удобством использования и применения [2]. В связи с этим поиск более безопасных и эффективных гемостатических средств сохраняет свою актуальность. Это обуславливает важность создания новых препаратов и композиций, обладающих местным гемостатическим действием.

К сожалению, несмотря на разнообразие гемостатических средств, ни одно из них не обладает оптимальными свойствами при местном применении, поскольку существуют в лекарственных формах для парентерального введения (раствор аминокaproновой кислоты, амбен, апротекс, памба, транексам и другие). Среди изделий медицинского назначения важное значение играет гемостатическая губка, но и её свойства не оптимальны, поскольку она требует тампонации и

плотного прилегания к ране. Следовательно, важной задачей является разработка многокомпонентных гемостатических композиций. Достоинством таких композиций является комплексность свойств, которая не может быть достигнута в случае индивидуального применения лекарственных препаратов. Однако, с другой стороны, изучение свойств многокомпонентных композиций представляет собой определенную сложность. Наиболее сложным моментом является изучение их стабильности и количественного содержания ингредиентов смеси.

В связи с этим целью данного исследования является разработка и валидация методики количественного определения аминокaproновой кислоты в многокомпонентной лекарственной форме.

В рамках поставленной задачи нами был разработан состав гемостатического средства, включающий хлорид железа (III), аминокaproновую кислоту и натрия хлорид.

ϵ – аминокaproновая кислота, является синтетическим аналогом лизина. Ингибирует фибринолиз, конкурентно насыщая лизинсвязывающие рецепторы, благодаря которым плазминоген (плазмин) связывается с фибриногеном (фибрином). Кроме этого, уменьшает проницаемость капилляров, тормозит активирующее действие стрептокиназы и урокиназы на фибринолиз [3].

В качестве метода количественного определения аминокaproновой кислоты в гемостатическом средстве была выбрана прямая спектрофотометрия. Данный метод находит широкое применение в фармацевтическом анализе как для идентификации и определения примесей, так и для количественного определения лекарственных средств. Основными достоинствами являются: относительная простота эксперимента, быстрота, специфичность определяемого вещества [4].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования является гемостатическое средство следующего состава (таблица 1):

Таблица 1.

Состав гемостатического средства

Ингредиент	Нормативная документация	Масса, г
Кислота аминокaproновая	ФС.2.1.0001.15, ГФ XIII изд.	5,0 *
Железа III хлорид	ТУ 2152-003-68879995-2014	2,0
Натрия хлорид	ФС.2.2.0014.15, ГФ XIII изд.	0,9
Вода очищенная	ФС.2.2.0020.15, ГФ XIII изд.	92,1

Примечание: * – концентрация кислоты аминокaproновой в растворе 0,05 г/мл.

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

Реактивы

Хлорид железа III 6-вод. (х.ч., ОАО «Бром», Россия), ГОСТ 4147-74.

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

Натрия хлорид (АО «Усолье-Сибирский химико-фармацевтический завод», Россия), ФС- 001536.

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

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 двузамещенный 12-водный (ООО «Хим», Россия), ГОСТ 4172-76.

Калий фосфорно-кислый однозамещенный (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 [5].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В основе количественного определения аминокaproновой кислоты лежит нингидриновая проба, в результате которой образуется продукт сине-фиолетового цвета. Схема данной реакции представлена на рисунке 1.

При разработке методики учитывались такие параметры, как объём аликвоты, рН среды, длина волны. На первом этапе определяли область рН раствора, где наблюдается максимальное поглощение гемостатического средства:

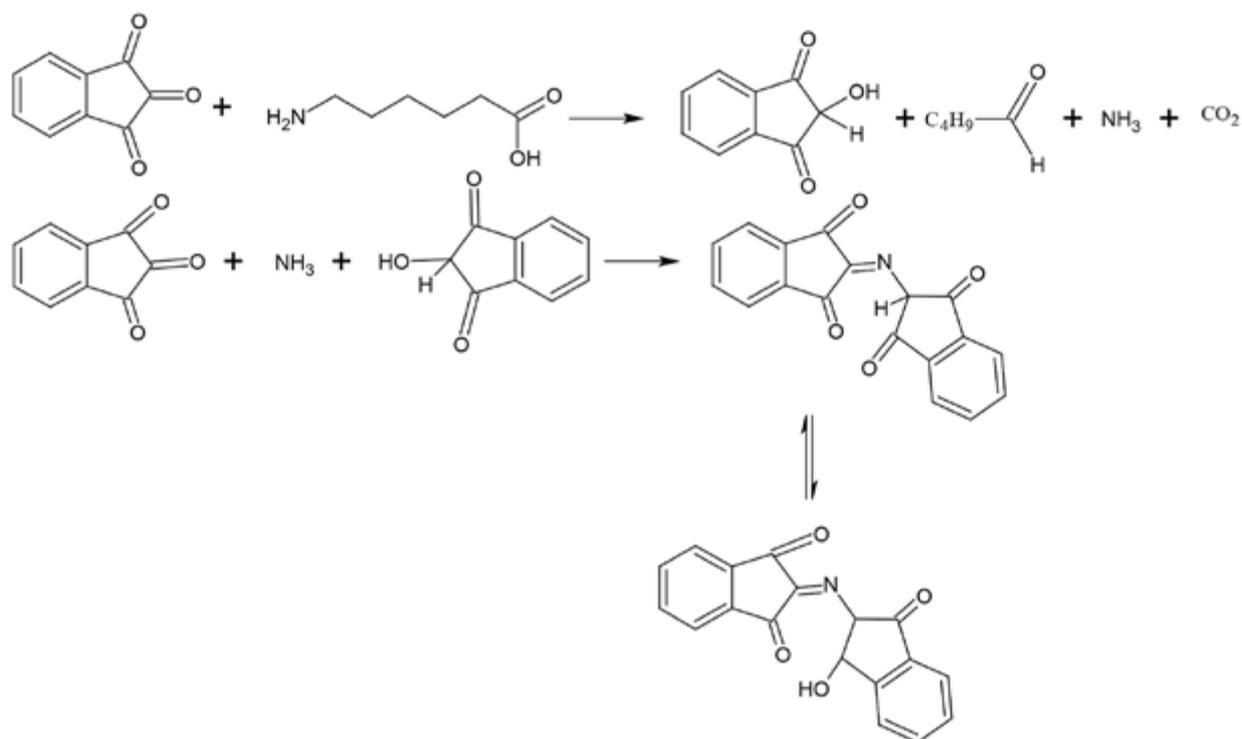


Рисунок 1. Схема протекания нингидриновой пробы

1) Выбор оптимального значения pH гемостатического средства.

Характер спектров поглощения зависит от pH среды растворов. Особое влияние оказывает pH среды на электронные переходы $\pi \rightarrow \pi^*$, так как происходит протонизация ионизированных групп. Поэтому изучение спектральных характеристик кислоты аминокaproновой в УФ-области проводили при различных значениях pH среды с целью получения ионизированной и молекулярной форм исследуемого вещества [6].

Для создания pH среды использовали фосфатные буферные растворы со следующими значениями pH среды: 6,2; 6,4; 6,8 и 7,2.

2) Приготовление испытуемого раствора.

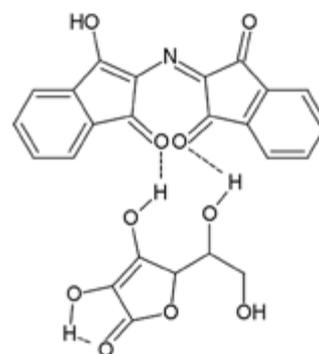
Аликвоту (1 мл) гемостатического средства помещают в мерные колбы вместимостью 250 мл, доводят водой до метки, перемешивают (раствор А).

В четыре мерные колбы на 100 мл помещают по 3 мл раствора А, в каждую добавляют 4 мл фосфатного буферного раствора с pH 6,2; 6,4; 6,8 и 7,2 соответственно, 2 мл 1% раствора нингидрина в спирте этиловом 95%, 2 мл 0,05% водного раствора аскорбиновой кислоты.

Введение аскорбиновой кислоты (нормальный окислительно-восстановительный потенциал +0,167 В) в реакцию не изменяет характера спектра поглощения продукта реакции амин – нингид-

рин, но значительно увеличивает интенсивность поглощения [7].

Предполагаемая структура образовавшегося комплекса:



Содержимое колб нагревали на кипящей водяной бане в течение 30 мин, быстро охлаждали, довели водой до метки и перемешивали (испытуемый раствор).

Ультрафиолетовые спектры поглощения изучали с помощью отечественного спектрофотометра СФ-2000 в пределе длин волн 190–700 нм. У полученных растворов измеряют оптическую плотность при длине волны 568 нм в кювете толщиной 1 см.

3) Приготовление раствора сравнения.

В четыре мерные колбы вместимостью 100 мл помещают 2 мл воды, 4 мл фосфатного буферного раствора с разным значением pH, 2 мл 1% раствора нингид-

рина в спирте этиловом 95%, 2 мл 0,05% водного раствора аскорбиновой кислоты. Содержимое колб 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.

4) Приготовление раствора 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 результате построен график зависимости оптической плотности от pH среды (рисунок 2). Максимальное поглощение ε-аминокaproновой кислоты наблюдается при pH 6,4.

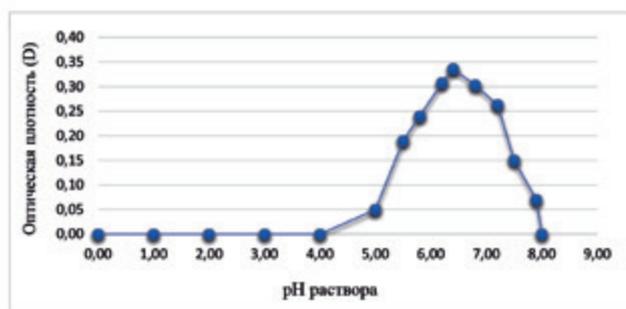


Рисунок 2. Изменение оптической плотности в зависимости от pH раствора

В результате выбраны следующие параметры методики: аналитическая длина волны – 568 нм. Среда – фосфатный буферный раствор с pH 6,4.

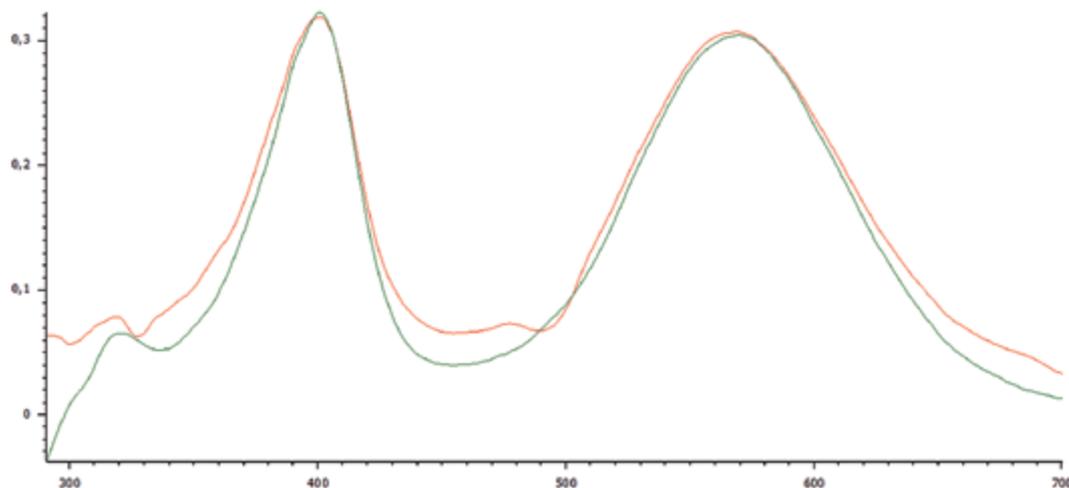


Рисунок 3. Спектр гемостатического средства и стандартного образца (СО)

Примечание: красным цветом изображен спектр СО, зеленым – раствора гемостатического средства (концентрация аминокaproновой кислоты – 50 мг/мл)

Содержание аминокaproновой кислоты $C_6H_{13}NO_2(X)$ в 1 мл гемостатического препарата вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_{лп} \times V \times a_{ст} \times 3}{A_{ст} \times a_{лп} \times 3 \times 250 \times 100} = \frac{A_{лп} \times a_{ст}}{A_{ст} \times a_{лп}},$$

где $A_{лп}$ – оптическая плотность гемостатического средства; $A_{ст}$ – оптическая плотность раствора стандартного образца аминокaproновой кислоты; $a_{лп}$ – навеска гемостатического средства, мл; $a_{ст}$ – навеска стандартного образца, г; V – объем мерной колбы для приготовления разведения препарата, мл (250).

Полученные спектры стандартного образца и гемостатического средства представлены на рисунке 3.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в результате спектрофотометрического определения кислоты аминокaproновой данные и их статистическая обработка с использованием Microsoft Excel представлены в таблице 2.

Расчет валидационных характеристик методики

Валидация аналитической методики – это экспериментальное доказательство того, что методика обеспечивает получение необходимой и достоверной информации об объекте анализа и пригодна для практического использования. Валидацию методики спектрофотометрического определения кислоты аминокaproновой с использованием нингидриновой пробы в гемостатическом средстве проводили по таким характеристикам, как специфичность, аналитическая область, линейность, правильность и промежуточная (внутрилабораторная) прецизионность [8].

Таблица 2.

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

№	A _x	A _{ст}	a _{ст}	X, г/мл	X _{ср} , г/мл	ΔX	ε, %	x _{абс.}	X _{ср} ±ΔX, г/мл
1	0,3251	0,3072	0,0492	0,0521	0,0522	0,0007	1,36	0,05	0,0522±0.0007
2	0,3251	0,3171	0,0502	0,0515					
3	0,3251	0,3169	0,0510	0,0523					
4	0,3250	0,3073	0,0502	0,0531					
5	0,3251	0,3069	0,0498	0,0527					
6	0,3251	0,3171	0,0501	0,0517					

Примечание: Полученный результат X=0,0522±0,0007, г/мл.

1. Специфичность методики

Специфичность аналитической методики считается доказанной, если ни растворитель, ни компоненты плацебо не искажают результат. Для определения данного показателя необходимо приготовить ряд модельных смесей. Для установления специфичности методики требуется проанализировать модельные смеси по следующей схеме.

В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2 мл модельной смеси, 4 мл фосфатного буферного раствора с pH 6,4, 2 мл 1% раствора нингидрина в спирте этиловом 95%, 2 мл 0,05% водного раствора аскорбиновой кислоты. 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.

Состав модельных смесей и результаты представлены в таблице 3.

Заключение по показателю «специфичность»: полученные результаты соответствуют требованию валидации по показателю «специфичность» спектрофотометрического определения аминокaproновой кислоты, так как модельные смеси № 1, 2, 3, 4 не поглощают свет при длине волны 568 нм, а модельная смесь № 5 поглощает.

2. Линейность и аналитический область методики

Линейность методики – это наличие прямой пропорциональной зависимости оптической плотности от концентрации или количества определяемого вещества в анализируемой пробе.

Линейность выражается уравнением $y=ax+b$. Это уравнение называют линейной регрессией. Параметр b градуировочной функции характеризует отрезок, отсекаемый на оси ординат и соответствующий значению холостого опыта, а коэффициент a характеризует наклон градуировочной кривой и является отражением чувствительности методики

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.

Для проверки линейности следует брать не менее 5 экспериментальных точек. При этом наиболее правильно использовать отдельные навески и затем готовить из них растворы соответствующих концентраций.

Таблица 3.

Состав модельных смесей для показателя «специфичность методики»

№	Состав модельной смеси	Оптическая плотность							
		A ₁	A ₂	A ₃	A ₄	A ₅	A ₆	A ₇	A _{ср}
1.	Вода (Растворитель)	0,001	0,000	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
2.	2% водный раствор железа III хлорида	0,001	0,002	0,003	0,002	0,001	0,002	0,002	0,002
3.	0,9% водный раствор натрия хлорида	0,003	0,003	0,002	0,001	0,002	0,003	0,003	0,002
4.	Смесь 2+3	0,004	0,004	0,005	0,005	0,005	0,005	0,003	0,004
5.	5% водный раствор кислоты аминокaproновой	0,403	0,409	0,406	0,401	0,404	0,406	0,405	0,405

На характер градуировочного графика и на линейность в значительной степени могут оказывать влияние условия выполнения анализа: количество реактивов, концентрации анализируемых растворов и др. [7].

Линейность аналитической методики показывает, что внутри заданного диапазона методики существует прямо пропорциональное соотношение между концентрациями исследуемого вещества в растворе и оптической плотностью при выбранной длине волны (568 нм).

Линейность доказывалась на 9 различных разведениях модельной смеси гемостатического средства: 0,04; 0,0425; 0,045; 0,0475; 0,05; 0,0525; 0,055; 0,0575 и 0,06 мг/мл. Результаты представлены в таблице 4. По полученным значениям был построен калибровочный график, приведенный на рисунке 4, совместно с уравнением калибровочной кривой и коэффициентом корреляции.

Таблица 4.

Зависимость оптической плотности от концентрации

С _х , мг/мл	A ₁	A ₂	A ₃	A ₄	A ₅	A ₆	A _{ср}
0,04	0,1211	0,1215	0,1219	0,1211	0,1217	0,1216	0,1219
0,0425	0,1753	0,1759	0,1754	0,1756	0,176	0,1761	0,1758
0,045	0,2484	0,2489	0,2493	0,2493	0,2489	0,2479	0,2477
0,0475	0,3054	0,3054	0,3054	0,3054	0,3054	0,3054	0,3054
0,05	0,3551	0,3547	0,3555	0,3545	0,3548	0,3554	0,3543
0,0525	0,4185	0,4188	0,4186	0,4178	0,4175	0,4182	0,4182
0,055	0,4689	0,4681	0,4685	0,4689	0,4692	0,4695	0,4692
0,0575	0,5332	0,5330	0,5327	0,5326	0,5334	0,5336	0,5338
0,06	0,6324	0,6321	0,6325	0,6328	0,6326	0,6321	0,6324

Полученные данные следует представлять в виде градуировочного графика с линией тренда, уравнения графика и величины коэффициента корреляции. Графическое представление линейности методики показано на рисунке 4.

Результаты по показателю «линейность» представлены в таблице 5. Основной характеристикой линейности является коэффициент корреляции, он составил 0,994.

Заключение по показателю «линейность»: для аналитических целей можно использовать методику, у которой зависимость функций от аргумента коррелируется с коэффициентом R (должен быть $\geq 0,99$).

Таким образом, полученные результаты находятся в пределах допустимых отклонений, так как валидация по показателю линейность может варьировать в незначительных пределах. Также установлено, что

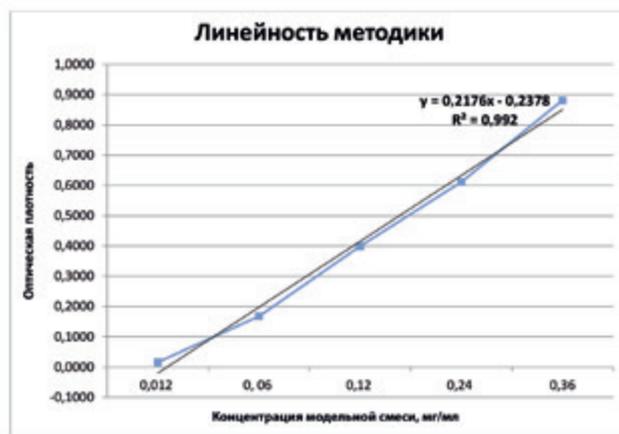


Рисунок 4. Графическое представление линейности фотометрического определения железа в гемостатическом средстве

во всем диапазоне полученных экспериментальных данных соблюдаются требования линейной модели ($R \geq 0,99$), следовательно, аналитическая область методики составляет 0,04–0,06 г/мл.

Таблица 5.

Результаты методики по показателю линейность

Характеристика	Статистические характеристики	Результаты
Линейность	Уравнение прямой	$y=0,0611x+0,0564$ $R^2=0,994$
	Наклон (a)	0,0611
	Коэффициент корреляции	$R^2=0,994$
	Отрезок на оси ординат b: 95% доверительный интервал	0,0564

3. 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.

Для оценки правильности методик количественного определения субстанции применимы следующие подходы:

- применение аналитической методики к образцу с известной степенью чистоты, например к стандартному образцу;
- сравнение результатов анализа, полученных с использованием валидируемой методики и арбитражного метода, правильность и прецизионность которого известны;

- заключение о правильности можно сделать после того, как установлены прецизионность, линейность и специфичность [9].

Оценка проводилась путем расчета процента определения известной концентрации, стандартного отклонения, коэффициента вариации (КВ) и доверительного интервала среднего значения (P=95%). Результаты представлены в таблице 6.

Таблица 6.

Правильность спектрофотометрического определения кислоты аминокaproновой в многокомпонентной лекарственной форме

Уровень C, %	a _{лп} , г	a _{со} , г	A _{ср}	A _{ст}	X, г/мл	R, %	R _{ср} , %
80%	0,0402	0,0409	0,3190	0,3175	0,0402	99,9226	99,9913
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	

Примечание: Уровень C – уровень аминокaproновой кислоты в сравнении с анализируемым в основном анализе, %; a_{лп} – масса аминокaproновой кислоты в гемостатическом средстве, г; a_{со} – масса аминокaproновой кислоты (СО), г; A_{ср} – среднее значение оптической плотности в анализируемом растворе; A_{ст} – среднее значение оптической плотности в стандартном образце; X – содержание аминокaproновой кислоты в анализируемом образце, г/мл; R – открываемость методики, %; R_{ср} – среднее значение открываемости методики, %.

Для тестирования методики на правильность готовятся модельные смеси с точным содержанием каждого из компонентов, включая и вспомогательные вещества. Согласно рекомендациям ICH (The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) необходимо проанализировать не менее 9 образцов на 3 уровнях концентраций [10]. Правильность методики устанавливается в указанном диапазоне ее применения. Для оценки полученных результатов наиболее простым и наглядным критерием служит открываемость (R), которая вычисляется по формуле:

$$R = \frac{\text{найденно аналита}}{\text{взято аналита}} \times 100\%.$$

При проведении анализа будут получены 9 значений открываемости.

Для более детальной оценки следует статистически обработать полученные значения R, рассчитав статистические показатели качества результатов анализа при реализации методики анализа в лаборатории при доверительном интервале (P=95%) согласно [11]. Данные значения занесены в таблицу 7.

Таблица 7.

Статистические показатели R спектрофотометрического определения кислоты аминокaproновой в многокомпонентной лекарственной форме

Статистические показатели R	Результат, %
Среднее значение R	99,9913
Показатель повторяемости	1,6327
Предел повторяемости	4,5226
Показатель точности	3,9404
Показатель правильности	0,9805
Показатель внутрилабораторной прецизионности	1,7926

Заключение по показателю правильность: полученные результаты показывают, что методика позволяет проводить анализ кислоты аминокaproновой в многокомпонентной лекарственной форме с показателем правильности 0,9805%.

4. Внутрилабораторная прецизионность 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 требованиям [8]. Оценка проводилась исходя из данных, приведенных в таблице 6, по показателю X – содержанию аминокaproновой кислоты в анализируемом образце – путем расчета при доверительном интервале (P=95%) согласно [11].

Заключение по показателю внутрилабораторная прецизионность: полученные результаты показывают, что методика позволяет проводить анализ кислоты аминокaproновой в многокомпонентной лекарственной форме с показателем «внутрилабораторная прецизионность», составляющим 1,7926%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработана методика количественного определения аминокaproновой кислоты в многокомпонентном гемостатическом средстве, основанная на образовании красителя при взаимодействии с нингидрином. В качестве метода выбрана прямая спектрофотомет-

рия при длине волны 568 нм. Методика валидирована по показателям: специфичность, аналитическая область, линейность, правильность и промежуточная (внутрилабораторная) прецизионность.

Диапазон аналитической методики составил 0,04–0,06 г/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 // Сборник материалов XVI Международной научно-практической конференции «Современные тенденции развития науки и технологий». Агентство перспективных научных исследований (АПНИ). 2016. № 7(3). С. 13–15.
2. Ю.Н. Барсукова, О.А. Мельникова. Состояние фармацевтического рынка гемостатических лекарственных препаратов Российской Федерации // Вестник Воронежского государственного университета. Сер.: Химия, биология, фармация. 2017. № 1. С. 138–142.
3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата аминокaproновая кислота. Регистрационный номер: ЛП 002616-030816.
4. А.А. Блиникова. Спектрофотометрия и фотоэлектроколориметрия в анализе лекарственных средств: учебное пособие. – Томск. 2005. 96 с.
5. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд.: в 3 т. – М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2015. URL: <http://www.femb.ru/feml> (дата обращения 27.11.2016).
6. Т.А. Кобелева, А.И. Сичко, К.И. Илиев. Анализ местных анестетиков и натрия диклофенака в мягких лекарственных формах на титансодержащей основе: Монография. – Тамбов. 2017. 88 с.
7. О.Н. Кляшева, Т.И. Ярыгина, С.М. Басс, К.В. Ван. Использование реакции с нингидрином в количественном определении алифатических аминов // Современные проблемы науки и образования. 2003. Т. 3. С. 354.
8. ОФС.1.1.0012.15. Валидация аналитических методик // Государственная фармакопея РФ. XIII изд.
9. Руководство по валидации методик анализа лекарственных средств. – М.: Министерство здравоохранения и социального развития РФ, 2007. 49 с.
10. ICH Q2B. Validation of Analytical Procedures: Methodology / ICH Harmonized Tripartite Guidelines. – Geneva. 1997.
11. РМГ 61-2010 ГСИ. Показатели точности, правильности, прецизионности методик количественного химического анализа. Методы оценки. 2010.

visiopharma
Serialization Solutions

visiopharma
InkJet Station

visiopharma
IJS 200 Series

IJS - 200 Series

КОМПЛЕКСНОЕ РЕШЕНИЕ по сериализации и агрегации