

ISSN 2225-6016

# ВЕСТНИК

*Смоленской государственной  
медицинской академии*

*Том 19, №3*

2020



УДК 615.014.22

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2020.3.7

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ФУНКЦИИ ХАРРИНГТОНА ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ СОСТАВА ГЕМОСТАТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА, СОДЕРЖАЩЕГО НАНОЧАСТИЦЫ**

© Барсукова Ю.Н., Мельникова О.А.

*Уральский государственный медицинский университет, Россия, 20028, Екатеринбург, ул. Репина, д3**Резюме*

**Цель.** Оптимизация состава местного многокомпонентного гемостатического средства, включающего наночастицы, с использованием функции желательности Харрингтона.

**Методика.** В качестве объекта исследования использовали гемостатическое средство в виде мягкой лекарственной формы, включающее в состав аминокaproную кислоту (ФС.2.1.0001.15, ГОСТ 7850-2013), хлорид железа (ТУ 2152-003-68879995-2014, ГОСТ 4147-74), полиэтиленгликоль-400 (ТУ 2481-008-71150986-2006), полиэтиленгликоль-1000 (ТУ 2481-008-71150986-2006), наночастицы железа, покрытые углеродной оболочкой (ГОСТ Р 57909-2017). Наночастицы получены левитационно-струйным методом. При испытании гемостатического средства определяли органолептические показатели (внешний вид и консистенция, запах, цвет) согласно требованиям ОФС.1.4.1.0008.15 «Мази». Определяли размер частиц мази по ОФС.1.2.1.0009.15 «Оптическая микроскопия». Реологические характеристики оценивали в соответствии с ОФС 1.2.1.0015.15 «Вязкость». Производили расчет пластической и эффективной вязкости образцов. Аппроксимацию полученных результатов проводили с помощью уравнения Кэссона. Количественный анализ лекарственных веществ определяли по разработанным нами ранее методикам, для аминокaproновой кислоты – прямая спектрофотометрия по нингидриновой пробе, для хлорида железа – фотометрия по реакции с сульфосалициловой кислотой, наночастицы – метод Фарадея. Оптимизацию состава мягкой лекарственной формы проводили с помощью обобщенной функции желательности Харрингтона.

**Результаты.** Согласно эмпирической системе предпочтений (желательности) выявлено, что оптимальными биофармацевтическими свойствами обладают формообразующие полимеры полиэтиленгликолей молекулярной массы 400 и 1000 в массовом соотношении 4:1.

**Заключение.** Наибольшее значение обобщенной функции желательности (D) было продемонстрировано образцом следующего состава: аминокaproновая кислота – 5,0 г., хлорид железа (III) – 2,0 г., наночастицы железа Fe@C – 0,01 г., полиэтиленгликоль (ПЭГ)-400 – 74,4 г., ПЭГ-1000 – 18,6 г.

*Ключевые слова:* гемостатическое средство, обобщенная функция желательности, наночастицы, мазевая основа

**USE OF THE HARRINGTON FUNCTION TO OPTIMIZE THE COMPOSITION OF THE HEMOSTATIC MEANS CONTAINING NANOPARTICLES**

Barsukova Yu. N., Melnikova O.A.

*Urals State Medical University, 3, Repina St., 20028, Yekaterinburg, Russia**Abstract*

**Objective.** Optimization of the composition of the local multicomponent hemostatic agent, including nanoparticles, using the Harrington desirability function.

**Methods.** A hemostatic agent in a soft dosage form was used as an object of the study, including aminocaproic acid (FS.2.1.0001.15, GOST 7850-2013), ferric chloride (TU 2152-003-68879995-2014, GOST 4147-74), polyethylene glycol-400 (TU 2481-008-71150986-2006), polyethylene glycol-1000 (TU 2481-008-71150986-2006), carbon nanoparticles coated with a carbon shell (GOST R 57909-2017). Nanoparticles were obtained by the levitation-jet method. When testing the hemostatic agent, organoleptic indicators (appearance and consistency, smell, color) were determined in accordance with

the requirements of OFS.1.4.1.0008.15 "Ointment". The particle size of the ointment was determined according to OFS.1.2.1.0009.15 "Optical Microscopy". Rheological characteristics were evaluated in accordance with OFS 1.2.1.0015.15 "Viscosity". The plastic and effective viscosity of the samples were calculated. Approximation of the results was carried out using the Casson equation. Quantitative analysis of medicinal substances was determined according to the methods developed by us earlier, for aminocaproic acid – direct spectrophotometry using a ninhydrin sample, for iron chloride – photometry by reaction with sulfosalicylic acid, nanoparticles – the Faraday method. The optimization of the composition of the soft dosage form was performed using the generalized Harrington desirability function

**Results.** According to the empirical system of preferences (desirability), it was revealed that form-forming polymers of polyethylene glycols of molecular weight 400 and 1000 in a mass ratio of 4: 1 have optimal biopharmaceutical properties.

**Conclusion.** The highest value of the generalized desirability function (D) was demonstrated by a sample of the following composition: aminocaproic acid – 5.0 g, iron (III) chloride – 2.0 g, iron nanoparticles Fe @ C – 0.01 g, polyethylene glycol (PEG)-400 – 74.4 g, PEG-1000 – 18.6 g.

*Keywords:* hemostatic agent, generalized desirability function, nanoparticles, ointment base

## Введение

Гемостаз является важнейшим компонентом сохранения гемодинамической стабильности. Первоначально гемостаз достигался путем тщательного применения прямого давления, чтобы обеспечить время для развития каскада коагуляции. Другие методы первой линии гемостаза в хирургии включают лигирование сосуда, использование зажимов и скоб [7]. Стратегическими принципами терапии острой кровопотери являются восстановление и поддержание органного кровотока путем достижения необходимого объема циркулирующей крови; поддержание уровня факторов свертывания достаточных для гемостаза; восполнение количества циркулирующих эритроцитов (переносчиков кислорода) до уровня, обеспечивающего минимально достаточное потребление кислорода в тканях [4]. Когда этих методов недостаточно для обеспечения адекватного гемостаза применяют актуальные гемостатические агенты.

Несмотря на наличие большого ассортимента гемостатических средств, универсального местного лекарственного препарата, обладающего оптимальными характеристиками, не существует [3]. Данное обстоятельство диктует необходимость создания новых, эффективных и безопасных гемостатических лекарственных средств для остановки кровотечений, в том числе в виде мягких лекарственных форм. Важным при разработке состава мягких лекарственных форм является подбор компонентов мазевой основы, поскольку она обеспечивает стабильность препарата, его качество и необходимые биофармацевтические и фармакотерапевтические характеристики [9]. Именно поэтому необходимо обращать внимание на правильный выбор компонентов мазевой основы. В данном аспекте актуальность приобретают научные исследования по экспериментальному обоснованию выбора основы и соотношению действующих веществ к мазевой основе у мягких лекарственных форм.

Целью исследования являлась оптимизация состава местного многокомпонентного гемостатического средства, включающего наночастицы, с использованием функции желательности Харрингтона.

## Методика

При выполнении работы были использованы следующие субстанции: кислота аминкапроновая (ФС.2.1.0001.15, ГФ XIII изд.), железа III хлорид (ТУ 2152-003-68879995-2014), полиэтиленгликоль (ПЭГ)-400 (ТУ 2481-008-71150986-2006), ПЭГ-1000 (ТУ 2481-008-71150986-2006), ПЭГ-1500 (ТУ 2481-008-71150986-2006), ПЭГ-4000 (ТУ 2483-008-71150986-2006), ПЭГ-6000 (ТУ 2483-008-71150986-2006). При выполнении работы было использовано следующее оборудование: спектрофотометр СФ-2000 (Биокей, Россия), абсолютная погрешность установки длины волны составляет  $\pm 0,8$  нм.; фотометр КФК-3 ЗОМЗ (Загорский опытный завод пластмасс, Россия); весы аналитические СЕ224-С (Сартогосм, Россия) ГОСТ Р 53228, обеспечивающие точность однократного взвешивания с пределами допускаемой абсолютной погрешности не более  $\pm 0,5$  мг; вискозиметр Lamy Rheology RM 200 (Франция), оптический микроскоп НЕОРНОТ-21 (Германия).

Предлагаемый метод подбора оптимального состава лекарственных форм – обобщенная функция желательности Харрингтона. Данная функция представляет собой среднее геометрическое

частных желательностей, частная и соответственно обобщённая желательности, равные нулю, являются абсолютно удовлетворительными, а желательности, равные единице, наиболее оптимальными [6].

В основе математического пересчета конкретных параметров в абстрактные числовые значения лежит так называемая «кривая желательности». Ее формула:  $d = \exp[-\exp(-Y)]$  – определяет функцию с двумя участками насыщения (в  $d \rightarrow 0$  и  $d \rightarrow 1$ ) и линейным участком (от  $d=0,2$  до  $d = 0,63$ ). Эта функция была выведена эмпирическим путем. Ось координат  $Y$  называется шкалой частных показателей. Ось  $d$  – шкалой желательности. Промежуток эффективных значений на шкале частных показателей – [-2; +5]. Шкала желательности делится в диапазоне от 0 до 1 на пять поддиапазонов: [0; 0,2] – «очень плохо», [0,2; 0,37] – «плохо», [0,37; 0,63] – «удовлетворительно», [0,63; 0,8] – «хорошо», [0,8; 1] – «очень хорошо». Конкретные параметры сравниваемых систем распределяются в масштабе, соответствующем предъявляемым к ним требованиям, на промежутке эффективных значений шкалы частных показателей. Затем соответствующие им показатели пересчитываются в отметки на шкале желательности. Полученное значение  $d(i)$  для  $i$ -го параметра пересчитывается вместе с другими в обобщенный коэффициент желательности –  $D$ . Он вычисляется по формуле  $D = d(1) \cdot d(2) \cdot \dots \cdot d(n)$ , где  $n$  – число используемых показателей параметров сравнения для данной системы. Причем число этих показателей может быть неодинаковым для разных систем. Это позволяет сравнивать обобщенные коэффициенты даже тогда, когда отсутствует часть параметров сравнения у различных систем или данные по ним. Корень  $n$ -й степени «сглаживает» возникающие отклонения, а полученный результат позволяет оценивать системы.

Для оценки свойств мягких форм использовалась следующая система показателей качества (частные параметры оптимизации):

- 1) Органолептические показатели (ОФС.1.4.1.0008.15 «Мази») [5]. Модель качества опытных образцов мягких лекарственных форм включает обобщенный показатель качества (органолептические свойства состава): внешний вид и консистенция, запах, цвет. Образцы представляют собой мазь темно-коричневого цвета со слабым специфическим запахом. В зависимости от органолептических свойств каждому образцу присваивался балл по шкале от 1,0 до 5,0.
- 2) Реологические характеристики (ОФС 1.2.1.0015.15 «Вязкость»). Пластическая вязкость — величина, характеризующая темп роста касательных напряжений сдвига, при увеличении скорости сдвига, когда зависимость касательного напряжения сдвига от градиента скорости сдвига представлена в виде прямой (не проходящей через начало координат), определяемая углом наклона этой прямой. Единица измерения – Па $\times$ с. Эффективная вязкость – основная характеристика структурно механических свойств дисперсных систем, описывающая равновесное состояние между процессами восстановления и разрушения структуры в установившемся потоке. Единица измерения – кПа. Критическими параметрами реологических исследований являются температурный режим, диапазон скоростей сдвига, а также выбор реологической модели для аппроксимации результатов [5, 8, 14]. Аппроксимацию полученных результатов проводили с помощью уравнения Кэссона.
- 3) Количественный анализ. Лекарственные вещества определяли по собственным методикам [1, 2].  
Аминокапроновая кислота. В качестве метода анализа выступает прямая спектрофотометрия по реакции с нингидрином в фосфатном буфере рН=6,4, длина волны 568 $\pm$ 2 нм.  
Хлорид железа. В качестве метода анализа выступает фотометрия по реакции с сульфосалициловой кислотой при длине волны 510 нм $\pm$ 2 нм.  
Наночастицы железа, покрытые углеродной оболочкой (Fe@C). Для определения концентрации магнитных наночастиц в образцах мазей использовалось определение удельной намагниченности в магнитном поле, при помощи весов Фарадея. В данном методе исследуемый образец помещается в область постоянного градиента магнитного поля, значение которого можно установить, проведя калибровку по образцу с известной намагниченностью [11].
- 4) Оптическая микроскопия (ОФС.1.2.1.0009.15 «Оптическая микроскопия»). Отбирают пробу мази массой не менее 5 г. Из пробы мази берут навеску 0,05 г и помещают на необработанную сторону предметного стекла. Предметное стекло помещают на водяную баню до расплавления основы, прибавляют каплю 0,1% раствора метиленового синего и перемешивают. Пробу накрывают покровным стеклом (24 $\times$ 24 мм), фиксируют его путем слабого надавливания и просматривают в 4 полях зрения сегментов, образованных диагоналями квадрата. Для одного препарата проводят 5 определений средней пробы [5].

Выборка для каждого образца мягкой формы составила 10 опытов. Полученные результаты обрабатывали статистически с использованием t-критерия Стьюдента и пакета стандартных программ Statistica версии 13.2.

## Результаты исследования

В работе исследовали 6 образцов мягкой лекарственной формы следующего состава (табл. 1).

Таблица 1. Модельные составы гемостатических композиций в виде мягких лекарственных форм

Состав, г.	1	2	3	4	5	6
Хлорид железа III	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Аминокапроновая кислота	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
ПЭГ-400	74,4	55,8	74,4	74,4	55,8	37,2
ПЭГ-1000	18,6	18,6	-	-	-	-
ПЭГ-1500	-	18,6	-	-	18,6	18,6
ПЭГ-4000	-	-	18,6	-	-	18,6
ПЭГ-6000	-	-	-	18,6	18,6	18,6
Наночастицы Fe@C	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01

Все мягкие лекарственные формы представляли собой массу темно-коричного цвета, без видимых механических включений, обладающую вязкоупругими свойствами. В связи с этим, выделить универсальный (главный) параметр оптимизации для образцов мягкой лекарственной формы не представилось возможным. В связи с чем, для выбора образцов, сочетающих оптимальные значения параметров оптимизации, необходимо применять комплексную оценку из свойств. В качестве параметров оптимизации были приняты следующие показатели (табл. 2).

Таблица 2. Значения функции желательности каждого параметра оптимизации

Состав	Органолептические показатели		Пластическая вязкость		Эффективная вязкость		Количественное содержание		Размер частиц		D
	$y_1$	$d_1$	$y_2$	$d_2$	$y_3$	$d_3$	$y_4$	$d_4$	$y_5$	$d_5$	
1	5,0±0,20	0,98	0,27±0,02	0,98	9,2±0,20	0,98	99,8±0,10	0,98	42,23±3,25	0,63	0,89 71
2	4,5±0,10	0,87	0,39±0,03	0,63	12,5±0,30	0,85	98,3±0,20	0,87	44,13±3,01	0,63	0,76 11
3	3,8±0,10	0,63	0,40±0,03	0,63	14,8±0,20	0,76	97,9±0,30	0,37	40,11±4,25	0,98	0,64 24
4	3,2±0,20	0,63	0,43±0,03	0,63	15,63±0,5 0	0,65	98,0±0,15	0,87	42,48±3,15	0,63	0,67 62
5	4,3±0,20	0,83	0,49±0,03	0,37	16,30±0,3 0	0,37	98,4±0,17	0,87	36,48±3,22	0,87	0,61 22
6	2,1±0,10	0,37	0,47±0,03	0,63	15,50±0,2 0	0,65	97,9±0,19	0,37	54,02±3,12	0,37	0,46 07

Графическое изображение функции желательности в случае односторонних ограничений на параметры оптимизации представлено на рис. 1.

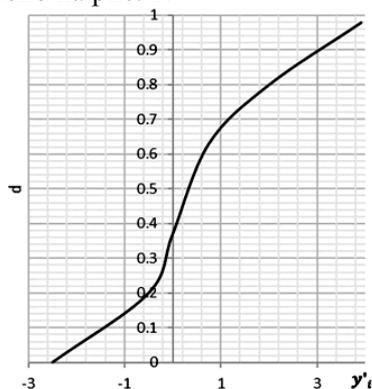


Рис. 1. Частная функция желательности для одностороннего ограничения

### Обсуждение результатов исследования

По результатам исследования выявлено, что функция желательности имеет несколько критических точек (точек перегиба). Для определения коэффициентов  $b_0$ ,  $b_1$  задаются границы градаций желательности, руководствуясь строгими интервальными диапазонами: худшему значению параметра оптимизации  $y_i$  присваивали значение желательности, равное 0,37, а лучшему 0,98.

Согласно линейному закону для параметра оптимизации  $y_1$  имеем систему уравнений для определения коэффициентов  $b_0$ ,  $b_1$  где 2,1 – худшее значение параметра оптимизации  $y_1$ , зафиксированное для образца 6; 5,0 – лучшее значение показателя, зафиксированное у образца 1:

$$\begin{cases} b_0 + b_1 \cdot 2,1 = 0 \\ b_0 + b_1 \cdot 5,0 = 3,922 \end{cases}$$

$$2,1 b_1 - 5,0 b_1 = -3,922; -2,9 b_1 = -3,922; b_1 = 1,35$$

$$b_0 + 1,35 \cdot 2,1 = 0$$

$$b_0 = -2,84$$

Аналогично найдены значения коэффициентов для остальных параметров оптимизации (табл. 3).

Таблица 3. Данные для расчета коэффициентов

Параметр оптимизации	$y_i$	$d_i$	$y_j$	$b_1$	$b_0$
$y_1$	2,10	0,37	0	1,35	-2,84
	5,00	0,98	3,92		
$y_2$	0,49	0,37	0	-18,59	9,02
	0,27	0,98	3,92		
$y_3$	16,30	0,37	0	-0,55	9,00
	9,20	0,98	3,92		
$y_4$	97,90	0,37	0	2,06	-202,09
	99,80	0,98	3,92		
$y_5$	54,02	0,37	0	-0,28	15,23

Ранжирование образцов в порядке убывания значения обобщенной функции желательности представлено на рис. 2.

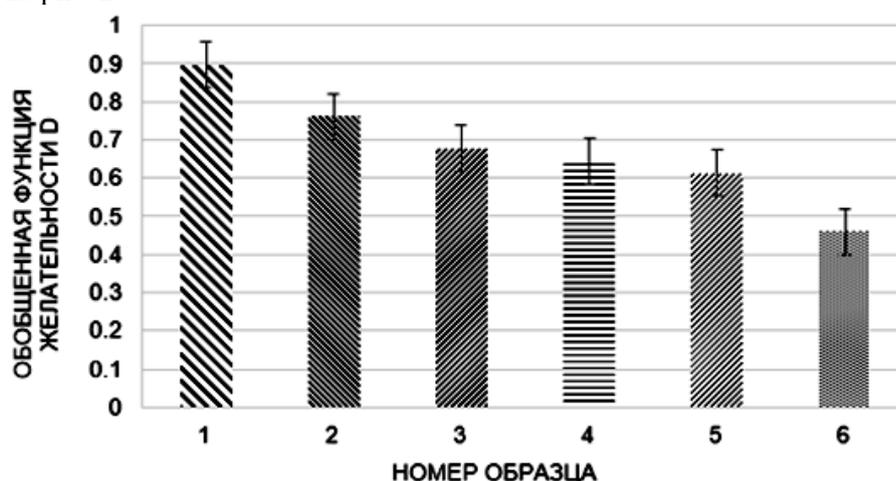


Рис. 2. Шкала ранжирования образцов мази в порядке убывания значения обобщенной функции желательности Харрингтона

Проанализировав полученные значения обобщенной функции желательности Харрингтона, было выявлено, что наихудшим составом следует признать образец №6, характеризующийся наиболее плохим набором частных параметров оптимизации и наименьшим значением функции желательности ( $D=0,4607$ ). Мазевая основа данного состава состоит преимущественно из высокомолекулярных полиэтиленгликолей (ПЭГ-1500, ПЭГ-4000, ПЭГ-6000), в связи с чем текстура мази характеризуется высокой степенью вязкости и пределом текучести. Данные

свойства применительно к разрабатываемой гемостатической форме нежелательны, так как это будет затруднять процесс нанесения на раневую поверхность.

Наилучшим составом следует признать образец №1, характеризующийся оптимальным набором частных параметров оптимизации (органолептические свойства, пластическая и эффективная вязкость, количественное содержание, размер частиц) и наибольшим значением функции желательности ( $D=0,8971$ ). Данный состав представлен полиэтиленгликолями низкой молекулярной массы (ПЭГ-400, ПЭГ-1000), что придает удовлетворительные вязкотекучие свойства и способность к восстановлению деформации.

Таким образом, мазевая основа является активным компонентом мази, который влияет на скорость и полноту высвобождения действующих веществ и обуславливает их фармакотерапевтические свойства. Полученный вывод также коррелирует с работами других ученых, которые показали влияние вязкости основы на процесс всасываемости и распределения на коже [10, 12].

Предложенный метод оптимизации состава местного гемостатического средства, функция желательности, может быть применен для обоснования состава при разработке других лекарственных форм. В частности, метод был использован при разработке и прогнозировании составов микрочастиц ацеклофенака с пролонгированным высвобождением [13].

## Заключение

В качестве оптимального состава мягкой гемостатической лекарственной формы с добавлением наночастиц железа Fe@C выбран образец следующего состава (хлорид железа – 2,0; аминокaproновая кислота – 5,0; ПЭГ 400 – 74,4; ПЭГ 1000 – 18,6; наночастицы Fe@C – 0,01). Данный образец продемонстрировал наилучший набор показателей качества и наибольшее значение функции желательности. Выбранный состав местного гемостатического средства предложен для проведения дальнейших исследований.

## Литература (references)

1. 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. [Barsukova Yu.N., Melnikova O.A., Melnikov M.Yu. *Razrabotka i registracija lekarstvennyh sredstv*. Development and registration of drugs. – 2018. – N1. – P. 76-83. (in Russian)]
2. 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. – №2. – С. 140-145. [Barsukova Yu.N., Melnikova O.A., Melnikov M.Yu. *Razrabotka i registracija lekarstvennyh sredstv*. Development and registration of drugs. – 2017. – N2. – P. 140-145. (in Russian)]
3. Барсукова Ю. Н., Мельникова О. А. Состояние фармацевтического рынка гемостатических лекарственных препаратов Российской Федерации // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2017. – №1. – С. 138-142. [Barsukova Yu.N., Melnikova O.A. *Vestnik voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Serija: Himija. Biologija. Farmacija*. Bulletin of the Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy. – 2017. – N1. – P. 138-142. (in Russian)]
4. Буланов А. Ю., Городецкий В. М., Шулуток Е. М. Протокол терапии острой кровопотери: основные положения // Вестник интенсивной терапии. – 2004. – Т.5. – С. 193-195. [Bulanov A.Yu., Gorodetsky V.M., Shulutko E.M. *Vestnik intensivnoj terapii*. Intensive care journal. – 2004. – V.5. – P. 193-195. (in Russian)]
5. Государственная фармакопея Российской Федерации XIII издание. – М., 2015. – Т.1. – 1470 с. – 17.12.19. URL:[http://193.232.7.120/feml/clinical\\_ref/pharmacopoeia\\_1\\_html/HTML/#1/z](http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/pharmacopoeia_1_html/HTML/#1/z) [Russian Federation State Pharmacopoeia XIII ed. – Moscow, 2015. – V.1. – 1470 p. – 17.12.19. URL:[http://193.232.7.120/feml/clinical\\_ref/pharmacopoeia\\_1\\_html/HTML/#1/z](http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/pharmacopoeia_1_html/HTML/#1/z) (in Russian)]
6. Магомедов Г.О. и др. Использование функции Харрингтона для оптимизации рецептурного состава батончиков типа пралине // Вестник Воронежского государственного университета инженерных технологий. – 2014. – №2(60). [Magomedov G.O. et al. *Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta inzhenernyh tehnologij*. Bulletin of Voronezh State University of Engineering Technologies. – 2014. – N2 (60). (in Russian)]

7. Малиновский Н.Н. и др. История развития физических методов гемостаза в хирургии //Хирургия. Журнал им. НИ Пирогова. – 2006. – №4. – С. 75-78. [Malinovsky N.N. et al. *Hirurgija. Zhurnal im. NI Pirogova*. Surgery. The journal of N.O. Pirogov. - 2006. – N4. – P. 75-78. (in Russian)]
8. Матвеев В.Н., Кирсанов Е.А. Вязкость и структура дисперсных систем // Вестник Московского университета. Серия 2: Химия. – 2011. – Т.52. – №4. – С. 243-276. [Matveenko V.N., Kirsanov E.A. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Serija 2: Himija*. Moscow University Bulletin. Series 2: Chemistry. – 2011. – V.52. - N4. – P. 243-276. (in Russian)]
9. Семкина О. А. и др. Вспомогательные вещества, используемые в технологии мягких лекарственных форм (мазей, гелей, линиментов, кремов) (обзор) // Химико-фармацевтический журнал. – 2005. – Т.39, №9. – С. 45-48. [Semkina O. A. et al. *Himiko-farmaceuticheskij zhurnal*. Chemico-pharmaceutical journal. – 2005. – V.39, N9. – P. 45-48. (in Russian)]
10. Хишова О. М. и др. Вспомогательные вещества в производстве мазей //Вестник фармации. – 2009. – №. 4. – С. 97-105. [Hishova O. M. et al. *Vestnik farmacii*. Pharmacy Bulletin. – 2009. – N9. – P. 97-105. (in Russian)]
11. Чернавский П. А. Новое в магнитных методах исследования металнанесенных катализаторов // Российский химический журнал. – 2002. – Т.66, №3. – С. 19-30. [Chernavsky P.A. *Rossijskij himicheskij zhurnal*. Russian Chemical Journal. – 2002. – V.66, N3. – P. 19-30. (in Russian)]
12. Ethier A. et al. The Role of Excipients in the Microstructure of Topical Semisolid Drug Products //The Role of Microstructure in Topical Drug Product Development. – Springer, Cham, 2019. – P. 155-193.
13. Jayanthi B. et al. Design and predicted optimized extended release aceclofenac microparticle formulations //International Journal of Management, IT and Engineering. – 2019. – Т. 9. – N.7. – P. 425-442.
14. Zhang Y. et al. Influencing factors of rotational method // Polymer Testing. – 2018. – Т. 70. – P. 144-150.

### Информация об авторах

Барсукова Юлия Николаевна – аспирант кафедры фармации и химии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: iulija.barsukowa@yandex.ru

Мельникова Ольга Александровна – доктор фармацевтических наук, доцент кафедры фармации и химии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: newfarmacia@mail.ru