



Оригинальная статья / Research article

## Разработка способа анализа офлоксацина в комплексном препарате «Офлоксазоль»

Т. А. Кобелева<sup>1\*</sup>, А. И. Сичко<sup>1</sup>, А. И. Замаева<sup>1</sup>, Н. С. Бессонова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России), 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54

\*Контактное лицо: Кобелева Татьяна Алексеевна. E-mail: kobeleva@tyumsmu.ru

ORCID: Т. А. Кобелева – <https://orcid.org/0000-0003-1004-8721>; А. И. Сичко – <https://orcid.org/0000-0002-2200-7807>; А. И. Замаева – <https://orcid.org/0000-0002-8527-2966>; Н.С. Бессонова – <https://orcid.org/0000-0002-5014-0736>.

Статья поступила: 26.02.2021

Статья принята в печать: 29.03.2021

Статья опубликована: 25.08.2021

### Резюме

**Введение.** Создание новых эффективных антибактериальных препаратов для лечения и профилактики гнойно-воспалительных заболеваний является актуальной задачей современной фармации. Активное применение в терапии гнойной инфекции находят химиотерапевтические средства из класса фторхинолонов, к которым относится офлоксацин.

**Цель.** Разработка способа количественного определения офлоксацина в комплексном препарате «Офлоксазоль».

**Материалы и методы.** Для проведения анализа использовали субстанцию офлоксацина, титансодержащий гель «Тизоль», растворы офлоксацина на 95%-м этаноле, кислоты хлористоводородной 0,01 моль/л, мазь под условным наименованием «Офлоксазоль», содержащую 0,5 % препарата в геле «Тизоль». Исследование проводили методом спектрофотометрии в ближней УФ-области.

**Результаты и обсуждение.** При изучении спектров поглощения установлено, что для количественного спектрофотометрического анализа офлоксацина рационально использовать область длин волн 275–320 нм ( $\lambda_{\text{max}} = 294$  нм). Статистическая обработка результатов анализа показала, что относительная погрешность количественного определения не превышает  $\pm 1,66$  %. Чувствительность определения офлоксацина равна 0,245 мкг/мл при  $A(\text{min}) = 0,02$ . Разработанная методика валидирована. Подтверждена ее специфичность, линейность, правильность и прецизионность. По градуировочному графику определено содержание офлоксацина в мягкой лекарственной форме, оно находится в пределах 0,0483–0,0562 г, что соответствует допустимым отклонениям.

**Заключение.** Проведенные исследования позволили разработать и предложить способ количественного определения офлоксацина в мази «Офлоксазоль», полученной на титансодержащей основе. Способ позволяет проводить оценку качества изготовления лекарственной формы, в том числе устанавливать содержание препарата с ошибкой, не превышающей нормативные отклонения.

**Ключевые слова:** офлоксацин, гель «Тизоль», мазь, спектрофотометрия, количественный анализ

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Вклад авторов.** Т. А. Кобелева, А. И. Сичко изучили оптические характеристики и выбрали оптимальные условия проведения спектрофотометрического анализа офлоксацина в мази. Н. С. Бессонова, А. И. Замаева разработали методику количественного определения офлоксацина в лекарственной форме на основе геля «Тизоль» и провели её валидацию. Все авторы принимали участие в обсуждении результатов и написании текста статьи.

**Для цитирования:** Кобелева Т. А., Сичко А. И., Замаева А. И., Бессонова Н. С. Разработка способа анализа офлоксацина в комплексном препарате «Офлоксазоль». *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021;10(3):70–75. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-3-70-75>

## Development of a Method of Analysis of Ofloxacin in the Complex Preparation "Ofloxazol"

Tatyana A. Kobeleva<sup>1\*</sup>, Alik I. Sichko<sup>1</sup>, Anna I. Zamaraeva<sup>1</sup>, Natalya S. Bessonova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Tyumen State Medical University, 54, Odesskaya str., Tyumen, 625023, Russia

\*Corresponding author: Tatyana A. Kobeleva. E-mail: kobeleva@tyumsmu.ru

ORCID: Tatyana A. Kobeleva – <https://orcid.org/0000-0003-1004-8721>; Alik I. Sichko – <https://orcid.org/0000-0002-2200-7807>; Anna I. Zamaraeva – <https://orcid.org/0000-0002-8527-2966>; Natalya S. Bessonova – <https://orcid.org/0000-0002-5014-0736>.

Received: 26.02.2021

Revised: 29.03.2021

Published: 25.08.2021

### Abstract

**Introduction.** The creation of new effective antibacterial drugs for the treatment and prevention of purulent-inflammatory diseases is an urgent task of modern pharmacy. Active use in the treatment of purulent infection is found by chemotherapeutic agents from the class of fluoroquinolones, which include ofloxacin.

**Aim.** Development of a method for the quantitative determination of ofloxacin in the complex preparation "Ofloxazol".

**Materials and methods.** For the analysis, the substance ofloxacin, titanium-containing gel "Tizol", solutions of ofloxacin on 95 % ethanol, hydrochloric acid 0.01 mol/l, ointment under the conditional name "Ofloxazol" containing 0.5 % of the drug in the gel "Tizol" were used. The study was carried out by near-UV spectrophotometry.

**Results and discussion.** When studying the absorption spectra, it was found that for the quantitative spectrophotometric analysis of ofloxacin, it is rational to use the wavelength range of 275–320 nm ( $\lambda_{\text{max}} = 294$  nm). Statistical processing of the analysis results showed that the relative error of quantitative determination does not exceed  $\pm 1.66$  %. The sensitivity of the determination of ofloxacin is 0.245 mcg/ml at  $A(\text{min}) = 0.02$ . The

© Кобелева Т. А., Сичко А. И., Замаева А. И., Бессонова Н. С., 2021

© Kobeleva T. A., Sichko A. I., Zamaraeva A. I., Bessonova N. S., 2021

developed method is validated. Its specificity, linearity, correctness and precision are confirmed. According to the calibration schedule, the content of ofloxacin in the soft dosage form is determined, it is in the range of 0.0483–0.0562 g, which corresponds to the permissible deviations.

**Conclusion.** The conducted studies allowed us to develop and propose a method for the quantitative determination of ofloxacin in the ointment "Ofloxazol", obtained on a titanium-containing basis. The method allows you to evaluate the quality of manufacturing the dosage form, including setting the content of the drug with an error that does not exceed the standard deviations.

**Keywords:** ofloxacin, Tizol gel, ointment, spectrophotometry, quantitative analysis

**Conflict of interest.** The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Contribution of the authors.** Tatyana A. Kobeleva, Alik I. Sichko studied the optical characteristics and selected the optimal conditions for the spectrophotometric analysis of ofloxacin in the ointment. Natalya S. Bessonova, Anna I. Zamaraeva developed a method for the quantitative determination of ofloxacin in the dosage form based on the "Tizol" gel and performed its validation. All the authors took part in the discussion of the results and writing the text of the article.

**For citation:** Kobeleva T. A., Sichko A. I., Zamaraeva A. I., Bessonova N. S. Development of a method of analysis of ofloxacin in the complex preparation "Ofloxazol". *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2021;10(3):70–75. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-3-70-75>

## ВВЕДЕНИЕ

Лечение и профилактика гнойно-воспалительных заболеваний во многом зависит от эффективности применяемых лекарственных средств. *Офлоксацин* – синтетическое антибактериальное средство из класса фторхинолонов. Лекарственный препарат активен по отношению к грамотрицательным и грамположительным бактериям. Проявляя антимикробное действие, офлоксацин используется при тяжелых заболеваниях дыхательных, мочевыводящих путей, при инфекциях ЛОР-органов и глаз [1, 2].

Мягкая лекарственная форма, состоящая из 0,05 г офлоксацина и геля «Тизоль» до 10 г под условным наименованием «Офлоксазоль», может найти применение в дерматологической и стоматологической практиках, в терапии офтальмологических и гинекологических заболеваний. Титансодержащий гель «Тизоль» будет доставлять лекарственный препарат в патологический очаг и как биологически активное вещество совместно с офлоксацином оказывать бактерицидное, анальгетическое, противовоспалительное, антисептическое пролонгированное действия [3].

**Целью нашей работы** является предложение способа количественного определения офлоксацина в комплексном препарате «Офлоксазоль» с использованием спектрофотометрии, которая уже применяется в анализе мягких лекарственных форм на титансодержащей основе [4, 5].

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе применяли субстанцию офлоксацина, соответствующую по качеству нормативной документации. Объектом исследования была мягкая лекарственная форма «Офлоксазоль», содержащая 0,5 % офлоксацина в геле «Тизоль». Экспериментальную работу проводили с применением спектрофотометра СФ-2000 (ЗАО «ОКБ Спектр», г. Санкт-Петербург, Россия),  $l = 1$  см.

Чувствительность анализа оценивали через открываемый минимум в мкг/мл по формуле:

$$C(\min) = \frac{A(\min)}{b}, \quad (1)$$

где  $b$  – угловой коэффициент градуировочной прямой.

При спектрофотометрическом определении офлоксацина концентрацию его находили по градуировочному графику. Для построения графика готовили 0,02%-й раствор препарата в этаноле. Далее к переменному количеству миллилитров (от 0,2 до 1,2 мл) приготовленного раствора добавляли этанол до общего объема 25 мл и измеряли оптические плотности растворов при длине волны 294 нм. По полученным данным строили градуировочную прямую в координатах  $A - C$ , мкг/мл. Для получения достоверных результатов провели восемь параллельных опытов, анализируя этанольный раствор офлоксацина с содержанием 6,4 мкг/мл. Массовую долю офлоксацина в процентах рассчитывали по формуле:

$$W = \frac{C(x) \cdot V(\text{исх}) \cdot V_2 \cdot 100}{10^6 \cdot a(\text{офл}) \cdot V_1}, \quad (2)$$

где  $C(x)$  – концентрация офлоксацина, рассчитанная по уравнению градуировочного графика, мкг/мл;  $V(\text{исх})$  – объем этилового спирта, 100 мл;  $V_1, V_2$  – фактор разбавления, 0,8 мл и 25 мл;  $a(\text{офл})$  – навеска офлоксацина, 0,02 г.

Для разработки способа количественного определения офлоксацина в мази «Офлоксазоль» готовили модельную смесь с учетом растворимости лекарственного препарата в этаноле (офлоксацина 0,05 г, этанола 200 мл). Методика исследования следующая: в мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 4 мл модельного раствора и этанолом доводят объем жидкости в колбе до метки. Далее 4 мл полученного раствора переносят в мерную колбу емкостью 25 мл,

этиловым спиртом доводят объем в колбе до метки и измеряют оптическую плотность смеси при длине волны 294 нм. Массу лекарственного препарата в модельном растворе находят по формуле:

$$m(\text{офл}) = \frac{C(x) \cdot V(\text{исх}) \cdot V_2 \cdot V_3}{10^6 \cdot V \cdot V_1}, \quad (3)$$

где  $m(\text{офл})$  – масса офлоксацина, г;  $V(\text{исх})$  – объем модельного раствора, 200 мл;  $V$  – объем модельного раствора, взятый на анализ, 4 мл;  $V_1, V_2, V_3$  – кратность разбавления, 4, 25 и 25 мл соответственно.

Количественное определение офлоксацина в мягкой лекарственной форме осуществляли следующим образом: к точной навеске мази (около 100 мг) прибавляли 1 мл 0,01 моль/л раствора хлористоводородной кислоты и этанола до общего объема 50 мл. Полученную дисперсную систему фильтровали через бумажный фильтр. К 6 мл фильтрата прибавляли этиловый спирт до общего объема 10 мл и проводили измерение светопоглощения смеси при  $\lambda = 294$  нм по отношению к этанольному экстракту из геля «Тизоль», полученному аналогично исследованию офлоксацина. Концентрацию препарата в пробе (мкг/мл) находили по уравнению градуировочного графика, а содержание его в мази рассчитывали по формулам:

$$m(\text{офл}) = \frac{C(x) \cdot V(\text{исх}) \cdot V_2 \cdot B}{10^6 \cdot a(\text{мази}) \cdot V_1}, \quad (4)$$

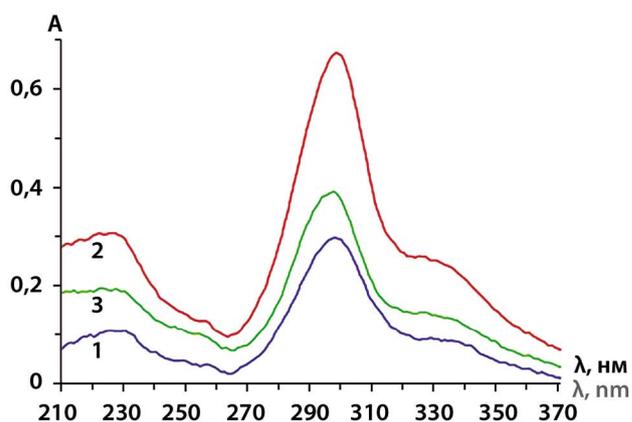
$$W = \frac{C(x) \cdot V(\text{исх}) \cdot 100 \cdot V_2}{10^6 \cdot a(\text{мази}) \cdot V_1}, \quad (5)$$

где  $a(\text{мази})$  – навеска мази, взятая на анализ, г;  $B$  – масса лекарственной формы, 10,0 г;  $V_1, V_2$  – фактор разбавления, 6 и 10 мл соответственно;  $V(\text{исх})$  – объем этилового спирта, содержащий навеску мази, 50 мл.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении УФ-спектров установили, что для количественного спектрофотометрического определения офлоксацина в лекарственной форме «Офлоксазоль» рационально использовать полосы поглощения в пределах длин волн 288–298 нм (рисунок 1).

Исходя из структуры основы можно предположить образование соли за счет химических связей титана(IV) с карбоксильной группой в лекарственном препарате. При изучении этанольного раствора офлоксацина из мази установлено, что УФ-спектр поглощения его аналогичен спектру чистого лекарственного препарата в данной среде ( $\lambda = 294$  нм). Предполагаемые химические связи в мази не будут сказываться на  $\lambda_{\text{max}}$ .



**Рисунок 1.** Зависимость поглощения этанольного раствора офлоксацина от длины волны. Влияние геля «Тизоль» на УФ-спектр:

1 – концентрация офлоксацина  $1,0 \cdot 10^{-5}$  моль/л; 2 – концентрация офлоксацина  $2,0 \cdot 10^{-5}$  моль/л; геля «Тизоль»  $1,0 \cdot 10^{-4}$  моль/л; 3 – этанольная вытяжка офлоксацина из мази,  $C = 1,3 \cdot 10^{-5}$  моль/л

**Figure 1.** The dependence of the absorption of the ethanol solution of ofloxacin on the wavelength. Effect of Tizol gel on the UV spectrum:

1 – ofloxacin concentration  $1.0 \cdot 10^{-5}$  mol/l; 2 – ofloxacin concentration  $2.0 \cdot 10^{-5}$  mol/l; Tizol gel  $1.0 \cdot 10^{-4}$  mol/l; 3 – ofloxacin ethanol extract from ointment,  $C = 1.3 \cdot 10^{-5}$  mol/l

Анализ специфичности проводили с помощью раствора «плацебо» согласно методике количественного определения. На полученных спектрах не наблюдалось пиков, характерных для стандартного раствора офлоксацина.

Линейность методики в аналитической области проверяли экспериментально измерением оптической плотности и концентрации офлоксацина (1,6; 3,2; 4,8; 6,4; 8,0; 9,6 мкг/мл), используя результаты не менее пяти параллельных опытов. На основании экспериментальных данных провели регрессионный анализ (таблица 1) и оценку статистической незначимости свободного члена линейной зависимости (таблица 2). Линейность считали приемлемой при значениях коэффициента корреляции  $|r| \geq 0,99$ .

**Таблица 1.** Вычисление коэффициентов регрессии

**Table 1.** Calculating regression coefficients

$x_i$ , мкг/мл $x_i$ , mcg/ml	$y_i$	$x_i \cdot y_i$	$x_i^2$	$y_i^2$	$b$	$C$ , мкг/мл $C$ , mcg/ml
1,6	0,13	0,208	2,56	0,017	0,0817	0,245
3,2	0,29	0,928	10,24	0,084		
4,8	0,39	1,872	23,04	0,152		
6,4	0,52	3,328	40,96	0,270		
8,0	0,65	5,200	64,00	0,423		
9,6	0,78	7,488	92,16	0,608		
33,6	2,76	19,024	232,96	1,554		

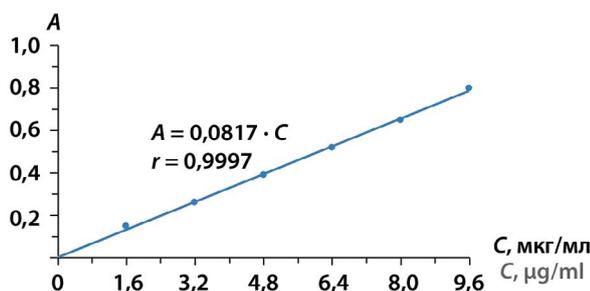
**Таблица 2.** Оценка статистической незначимости свободного члена линейной зависимости

**Table 2.** Estimation of the statistical significance of the free term of the linear dependence

$y = bx + a$	$r$	$ a  \leq t(P; f) \cdot S_a$ при $P = 95\%$ $ a  \leq t(P; f) \cdot S_a$ at $P = 95\%$	$y = bx$
$y = 0,0871x + 0,014$	0,9997	$0,014 < 0,039$	$y = 0,0817x$

В ходе исследования установили, что чувствительность анализа офлоксацина составляет 0,245 мкг/мл при  $A(\min) = 0,02$ , величина коэффициента корреляции удовлетворяет условию  $|r| \geq 0,99$ .

Градуировочный график строили на основании данных, приведенных в таблице 1. На графике наблюдается линейная зависимость между концентрацией офлоксацина и оптической плотностью (рисунок 2). Это свидетельствует о подчинении растворов офлоксацина закону Бугера – Ламберта – Бера в пределах концентраций 0,7–9,6 мкг/мл и позволяет анализировать офлоксацин спектрофотометрическим методом в мягкой лекарственной форме.



**Рисунок 2.** Градуировочный график линейной зависимости оптической плотности от концентрации офлоксацина в растворе

**Figure 2.** Calibration graph of the linear dependence of the optical density on the concentration of ofloxacin in solution

Оценку прецизионности валидируемой методики проводили, используя искусственные смеси офлоксацина. Повторяемость оценивали по результатам, полученным в одинаковых лабораторных условиях в короткий промежуток времени. Внутривлабораторная прецизионность оценивалась в разные дни с участием двух аналитиков. Данные статистически обработали (таблица 3).

Правильность методики оценивали, используя средние результаты, представленные в таблице 3. Полученные значения  $x$  не выходят за пределы  $100 \pm 2,0\%$ .

На основании проведенных опытов разработали методику количественного определения содержания офлоксацина в модельной лекарственной форме. Полученные результаты опытов представлены в таблице 4.

**Таблица 4.** Результаты анализа офлоксацина в модельной лекарственной форме способом уравнения градуировочного графика ( $A = 0,0817 \cdot C$ )

**Table 4.** Results of the analysis of ofloxacin in the model dosage form by the method of the equation of the calibration graph ( $A = 0.0817 \cdot C$ )

Оптическая плотность Optical density	C, мкг/мл C, mcg/ml	Найдено Found		Допустимые нормы Acceptable standards	
		%	г g	%	г g
0,52	6,36	0,50	0,0497	±20,0	0,040–0,060
0,50	6,12	0,48	0,0478		
0,51	6,24	0,49	0,0488		
0,54	6,61	0,52	0,0516		
0,49	6,00	0,47	0,0469		
0,56	6,85	0,54	0,0535		

**Таблица 3.** Результаты спектрофотометрического анализа офлоксацина

**Table 3.** Results of spectrophotometric analysis of ofloxacin

Первый день The first day			Второй день Second day			Метрологические характеристики Metrological characteristics
A	Найдено Found		A	Найдено Found		
	C, мкг/мл C, mcg/ml	$x_i(W), \%$		C, мкг/мл C, mcg/ml	$x_i(W), \%$	
0,515	6,30	98,44	0,537	6,57	102,70	Первый день The first day $\bar{x} = 100,76\%$ $S = 1,991, S\bar{x} = 0,704$ $\epsilon_a = 1,66, \Delta = \pm 1,65\%$ $x = 100,76 \pm 1,66\%$ Второй день Second day $\bar{x} = 99,83\%$ $S = 1,986, S\bar{x} = 0,702$ $\epsilon_a = 1,66, \Delta = \pm 1,66\%$ $x = 99,83 \pm 1,66\%$
0,520	6,36	99,38	0,538	6,59	102,90	
0,540	6,61	103,28	0,520	6,36	99,38	
0,515	6,30	98,44	0,513	6,28	98,15	
0,525	6,43	100,47	0,515	6,30	98,44	
0,540	6,61	103,28	0,525	6,43	100,47	
0,530	6,45	101,41	0,515	6,30	98,44	
0,520	6,36	99,38	0,513	6,28	98,15	

Масса офлоксацина в модельном растворе находится от 0,0469 до 0,0535 г при допустимых пределах 0,040–0,060 г [6].

Анализ офлоксацина проводили в этанольной вытяжке, полученной из точной навески мази «Офлоксазоль». Как показали опытные данные, из-за малой растворимости лекарственного препарата в этанол переходит около 40 % офлоксацина, а массовая доля его в процентах увеличивается в присутствии кислоты. Поэтому необходимо выбирать оптимальные условия количественного определения офлоксацина. Исследования проводили в присутствии различных объемов 0,01 моль/л раствора хлористоводородной кислоты, введенных в этанол. По результатам опытов рассчитывали массовую долю офлоксацина, перешедшего в этанольную вытяжку при различных соотношениях водной и этанольной среды (таблица 5).

**Таблица 5.** Данные по выбору оптимальных условий анализа офлоксацина

**Table 5.** Data on the choice of optimal conditions for the analysis of ofloxacin

Взято Taken		Объем Volume		Оптическая плотность Optical density	Найдено (W), % Found (W), %
<i>m</i> (мази), г <i>m</i> (ointment), g	<i>m</i> (тизоля), г <i>m</i> (tisol), g	0,01 моль/л HCl, 0.01 mol/l HCl, ml	этанола, мл ethanol, ml		
0,1050	0,1044	0	50,0	0,20 0,21	38,80 40,80
0,1041	0,1044	0,5	49,5	0,25 0,26	49,00 51,00
0,1041	0,1044	1,0	49,0	0,51 0,52	99,80 101,80
0,1035	0,1044	1,5	48,5	0,48 0,46	94,80 90,80

Из результатов опытов (таблица 5) установлено, что при введении в исследуемый раствор 1 мл 0,01 моль/л раствора хлористоводородной кислоты в водно-этанольную среду из геля «Тизоль» переходит около 100 % лекарственного препарата.

На основании проведенного исследования разработали способ количественного анализа офлоксацина в мази «Офлоксазоль». Содержание препарата в лекарственной форме находится в пределах 0,0483–0,0562 г (таблица 6).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выбраны оптимальные условия проведения количественного спектрофотометрического анализа офлоксацина в мази. Проведены опыты и разработан

способ количественного определения офлоксацина в модельной смеси с относительной ошибкой, не превышающей ±1,66 %. Предложена и валидирована методика спектрофотометрического анализа офлоксацина в мази на основе геля «Тизоль» с ошибкой, входящей в пределы нормативных отклонений. По результатам исследования валидационные характеристики (специфичность, линейность, правильность, прецизионность) соответствуют критериям приемлемости. Разработанный способ фармацевтического анализа офлоксацина в мягкой лекарственной форме «Офлоксазоль» рационально использовать для включения в нормативную документацию по оценке качества приготовления мази.

**Таблица 6.** Результаты количественного определения офлоксацина в мази способом уравнения градуировочного графика ( $A = 0,0817 \cdot C$ )

**Table 6.** The results of the quantitative determination of ofloxacin in the ointment by the method of the equation of the calibration graph ( $A = 0.0817 \cdot C$ )

Взято, г Taken, g		Результаты опытов Results of experiments				Нормы отклонений Standards of deviations			
мази ointments	тизоля tisol	A	C, мкг/мл C, mcg/ml	m, г m, g	W, %	г g	%		
<i>Мазь из субстанции офлоксацина</i> <i>Ointment from the substance ofloxacin</i>									
0,1015	0,1040	0,48	5,88	0,0483	0,48	0,040–0,060	±20,0		
0,1015	0,1040	0,52	6,36	0,0522	0,52				
0,1015	0,1040	0,56	6,85	0,0562	0,56				
0,1015	0,1040	0,51	6,24	0,0512	0,51				
<i>Мазь из таблеток ООО «Озон»</i> <i>Ointment from tablets of Ozon LLC</i>									
0,1041	0,1045	0,52	6,36	0,0509	0,51				
0,1041	0,1045	0,51	6,24	0,0500	0,50				
0,1041	0,1045	0,50	6,12	0,0490	0,49				
0,1041	0,1045	0,53	6,49	0,0520	0,52				

## ЛИТЕРАТУРА

- Донцова Л. П., Эвич Н. И., Рюмина Т. Е., Одегова Т. Ф., Донцова Н. А. Мазь офлоксацина в лечении инфицированных ран. *Вестник РУДН. Серия: Медицина*. 2008;7:145–149.
- Сидоренко С. В. Фторхинолоны: свойства и клиническое применение. *Трудный пациент*. 2011;9(5):21–27.
- Махотина М. В., Петров А. Ю. Сравнительный анализ технологического изготовления мазей на основе Тизоля. Материалы XIV-й международной научно-практической конференции «Фундаментальная наука и технологии – перспективные разработки». *North Charleston, USA*. 2018;2:96–98.
- Кобелева Т. А., Сичко А. И., Замараева А. И., Бессонова Н. С. Исследования в области спектрофотометрического анализа нового лекарственного препарата «Метроклотримид

золь», приготовленного на титансодержащей основе. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2020;1:89–95.

5. Замараева А. И., Бессонова Н. С., Кобелева Т. А., Сичко А. И. Количественный анализ и стабильность новой лекарственной формы «Метронидазол». *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2020;19(2):155–162.
6. Федеральный закон Российской Федерации № 751н от 26 октября 2015 г. «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность». Доступно по: <https://minzdrav.gov.ru/documents/9500-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rf-ot-26-oktyabrya-2015-g-751n-ob-utverzhenii-pravil-izgotovleniya-i-otpuska-lekarstvennyh-preparatov-dlya-meditsinskogo-primeneniya-aptechnymi-organizatsiyami-individualnymi-predprinimatelnyami-imeyuschimi-litsenziyu-na-farmatsevticheskuyu-deyatelnost>. Ссылка активна на 19.03.2021.

## REFERENCES

1. Dontsova L. P., Evich N. I., Ryumina T. E., Odegova T. F., Dontsova N. A. The ointment of ophloxacin in the treatment of infected wounds. *RUDN Journal of Medicine*. 2008;7:145–149. (In Russ.)
2. Sidorenko S. V. Fluoroquinolones: properties and clinical application. *Trudny patient*. 2011;9(5):21–27. (In Russ.)
3. Makhotina M. V., Petrov A. Yu. *Sravnitel'nyy analiz tekhnologiy eks-temporal'nogo izgotovleniya mazey na osnove Tizolya. Materials XIV-y mezhduнародnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii "Fundamental'naya nauka i tekhnologii – perspektivnye razrabotki"* [Comparative analysis of technologies for the extemporal manufacture of ointments based on Tizol. XIV-th international scientific-practical conference "Fundamental science and technology – promising developments"]. *North Charleston, USA*. 2018;2:96–98. (In Russ.)
4. Kobeleva T. A., Sichko A. I., Zamaraeva A. I., Bessonova N. S., Research in the field of spectrophotometric analysis of a new tita-niferous drug "Metroclotrimazole". *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik "Chelovek i ego zdorov'e" = Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and his health"*. 2020;1:89–95. (In Russ.)
5. Zamaraeva A. I., Bessonova N. S., Kobeleva T. A., Sichko A. I. Quantitative analysis and stability of the new dosage form "Metronidazole". *Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii = Bulletin of the Smolensk State Medical Academy*. 2020;19(2):155–162. (In Russ.)
6. Federal Law of Russian Federation № 751n of 26 October 2015. "Ob utverzhenii pravil izgotovleniya i otpuska lekarstvennykh preparatov dlya meditsinskogo primeneniya aptechnymi organizatsiyami, individual'nymi predprinimatelnyami, imeyuschimi litsenziyu na farmatsevticheskuyu deyatelnost'" ["On approval of the rules for the manufacture and release of medicines for medical use by pharmacy organizations, individual entrepreneurs who have a license for pharmaceutical activities"]. Available at: <https://minzdrav.gov.ru/documents/9500-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rf-ot-26-oktyabrya-2015-g-751n-ob-utverzhenii-pravil-izgotovleniya-i-otpuska-lekarstvennyh-preparatov-dlya-meditsinskogo-primeneniya-aptechnymi-organizatsiyami-individualnymi-predprinimatelnyami-imeyuschimi-litsenziyu-na-farmatsevticheskuyu-deyatelnost>. Accessed: 19.03.2021. (In Russ.)