

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКИЙ КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ МЕТРОНИДАЗОЛА И ИТРАКОНАЗОЛА В КОМБИНИРОВАННОМ ПРЕПАРАТЕ, ПРИГОТОВЛЕННОМ НА ОСНОВЕ ГЕЛЯ «ТИЗОЛЬ»

А.И. Замараева, Н.С. Бессонова, Т.А. Кобелева, А.И. Сичко

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень

Для цитирования: Замараева А.И., Бессонова Н.С., Кобелева Т.А., Сичко А.И. Спектрофотометрический количественный анализ метронидазола и итраконазола в комбинированном препарате, приготовленном на основе геля «Тизоль» // Аспирантский вестник Поволжья. – 2020. – № 5–6. – С. 157–163. DOI: <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.3.157-163>

Поступила: 10.06.2020

Одобрена: 16.07.2020

Принята: 14.09.2020

▪ **Актуальность.** На сегодняшний день особо остро стоят проблемы эффективности и доступности дерматопротекторной терапии и профилактики дерматологических заболеваний. Комплексное применение метронидазола в сочетании с препаратами других фармакологических групп представляется особенно актуальным и перспективным. Лекарственная форма, состоящая из 0,1 г итраконазола, 0,1 г метронидазола и геля «Тизоль» до 10 г, названная нами «Метроитраконазол», может найти применение в дерматологии, офтальмологии и гинекологии, как бактерицидное и противогрибковое средство.

Цель исследования — разработка способа количественного спектрофотометрического определения метронидазола и итраконазола в мягкой лекарственной форме на титансодержащей основе.

Материалы и методы. Для проведения анализа использовали субстанции, этанольные растворы метронидазола и итраконазола, мазь под условным наименованием «Метроитраконазол», содержащую по 1,0 % препаратов в геле «Тизоль». Исследование проводили методом спектрофотометрии в ультрафиолетовой области, используя прибор марки СФ-2000.

Результаты. На основании изучения спектров поглощения и проведения статистической обработки результатов исследования установлено, что спектрофотометрическое определение итраконазола и метронидазола необходимо проводить при длинах волн 262 и 312 нм, с относительной погрешностью $\pm 1,52$ и $\pm 1,67$ % соответственно. В результате анализа мягкой лекарственной формы определено, что содержание метронидазола, рассчитанное по методу Фирордта и упрощенной системе уравнений, находится в пределе 0,0987–0,1057 г, итраконазола — 0,0925–0,1055 г, что соответствует допустимым нормам.

Заключение. Проведенные исследования позволили разработать и предложить способ количественного определения итраконазола и метронидазола в мази «Метроитраконазол» спектрофотометрическим методом, позволяющий устанавливать содержание препаратов в лекарственной форме с ошибкой, не превышающей нормативные отклонения.

▪ **Ключевые слова:** итраконазол; метронидазол; гель «Тизоль»; количественный анализ; спектрофотометрия.

SPECTROPHOTOMETRIC QUANTITATIVE ANALYSIS OF METRONIDAZOLE AND ITRACONAZOLE IN A COMBINED PREPARATION MADE ON THE BASIS OF TIZOL GEL

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

Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

For citation: Zamaraeva AI, Bessonova NS, Kobeleva TA, Sichko AI. Spectrophotometric quantitative analysis of metronidazole and itraconazole in a combined preparation made on the basis of Tizol gel. *Aspirantskiy Vestnik Povolzhya*. 2020;(5-6):157–163. DOI: <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.3.157-163>

Received: 10.06.2020

Revised: 16.07.2020

Accepted: 14.09.2020

▪ **Actuality.** Nowadays, the problems of effectiveness and accessibility of dermatoprotective therapy and prevention of dermatological diseases are urgent. The complex use of metronidazole in combination with drugs of other pharmacological groups is particularly relevant and promising. The dosage form consisting of 0.1 g of Itraconazole, 0.1 g of metronidazole and Tizol gel up to 10 g, termed by us “Metroitraconazole”, can be used in dermatology, ophthalmology and gynecology as a bactericidal and antifungal agent.

The aim of the study is to develop the method for the quantitative spectrophotometric determination of metronidazole and itraconazole in a soft dosage form on a titanium-containing base. Materials and methods. For the analysis, we used substances, ethanol solutions of Metronidazole and Itraconazole, an ointment with the conditional name "Metroitraconazole", containing 1.0% of the preparations in the Tizol gel. The study was carried out by spectrophotometry in the ultraviolet region, using spectrophotometer SF-2000 (Russia).

Results. The study of the absorption spectra and statistical processing of the finding demonstrated that spectrophotometric determination of Itraconazole and metronidazole demanded the wavelengths of 262 and 312 nm, with a relative error of $\pm 1.52\%$ and $\pm 1.67\%$, respectively. As a result of the analysis of the soft dosage form, it was determined that the content of metronidazole calculated with the use of Firordt method and a simplified system of equations ranged 0.0987-0.1057 g, and Itraconazole ranged 0.0925-0.1055 g. These data conformed the acceptance criteria.

Conclusion. The conducted research allowed us to develop and propose a method for the quantitative determination of itraconazole and metronidazole in Metroitraconazole ointment by means of spectrophotometric method. It allowed us to determine the content of drugs in the dosage form with an error not exceeding the standard deviations.

▪ **Keywords:** itraconazole; metronidazole; Tizol gel; quantitative analysis; spectrophotometry.

Введение

В настоящее время метронидазол активно используется в комбинированных препаратах для местного применения (вагинальные свечи, таблетки, капсулы) с миконазолом (Клион Д, Гинокапс, Метромикон НЕО), флуконазолом (Вагисепт), клотримазолом (Кломегель, Метрогил Плюс). Препараты оказывают противомикробное, антимикотическое, противопротозойное и противогрибковое действие [1, 8]. Кроме них применяется новый оригинальный гель с интерфероном и тербинафином (Микоферон) для лечения грибковых инфекций кожи микозов стоп [6].

Сочетание метронидазола с препаратами других фармакологических групп (антисептики, сульфаниламиды, противогрибковые, иммуномодулирующие) позволяет обеспечить потенцированный синергизм с оптимизацией фармакологического эффекта [2]. Следует отметить, что на терапевтическую эффективность мазей влияет выбор подходящей основы. Поэтому активно появляются новые малотоксичные основы, обладающие фармакологическими свойствами. К данным основам можно отнести титансодержащий гель «Тизоль» [3, 7].

Нами предложена мягкая лекарственная форма, состоящая из 0,1 г метронидазола, 0,1 г итраконазола и 9,8 г геля «Тизоль», условно названная «Метроитраконазоль». Данная лекарственная форма может найти перспективное применение в дерматологии, офтальмологии и гинекологии, как бактерицидное и противогрибковое средство. При этом за счет включения в состав лекарственной формы геля «Тизоль» мазь также будет обладать противовоспалительным, местным анальгезирующим, антисептическим и противозудным действием. Гель, являющийся отличным проводником

лекарственных средств через кожу и слизистые, будет доводить метронидазол и итраконазол до очага поражения. При внедрении новых лекарственных средств в медицинскую практику необходимо разрабатывать методики анализа, позволяющие устанавливать качество их изготовления [4, 5].

Цель исследования — разработка способа количественного спектрофотометрического определения метронидазола и итраконазола в мягкой лекарственной форме на титансодержащей основе.

Материалы и методы

В работе применяли субстанции метронидазола и итраконазола, соответствующие по качеству нормативной документации. В качестве мазевой основы применяли гель «Тизоль», выпускаемый ООО «Олимп». Объектом исследования является мягкая лекарственная форма «Метроитраконазоль», содержащая по 1,0 % метронидазола и итраконазола в геле «Тизоль». Экспериментальную работу осуществляли применяемым в фармацевтическом анализе методом спектрофотометрии с помощью спектрофотометра отечественного производства СФ-2000 в кварцевых кюветках.

Для разработки способа анализа метронидазола и итраконазола в мягкой лекарственной форме готовили эталонную спиртовую смесь с точной концентрацией ингредиентов мази. При получении эталонной смеси учитывали очень малую растворимость итраконазола в 96 % этиловом спирте. Исследование проводили следующим образом: точную массу итраконазола и метронидазола (по 0,1 г) переносили в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяли исследуемые вещества в этаноле и этанолом доводили объем жидкости в колбе до метки $V_{\text{общ}}$. К 1 мл полученной смеси

Таблица 1 / Table 1

Статистическая обработка результатов анализа итраконазола и метронидазола в эталонной смеси
Statistical processing of the analysis findings of itraconazole and metronidazole in the reference mixture

Найдено				Метрологические характеристики
итраконазол		метронидазол		
C, моль/л	x, %	C, моль/л	x, %	
$1,16 \cdot 10^{-5}$	102,32	$4,71 \cdot 10^{-5}$	100,77	Итраконазол $\bar{x} = 100,11 \%$; $S = 1,825$; $S\bar{x} = 0,645$; $\varepsilon_{\alpha} = 1,52$; $A = \pm 1,52 \%$; $\Delta = \bar{x} \pm \varepsilon_{\alpha} = 100,11 \pm 1,52 \%$ Метронидазол $\bar{x} = 99,97 \%$; $S = 2,003$; $S\bar{x} = 0,708$; $\varepsilon_{\alpha} = 1,67$; $A = \pm 1,67 \%$; $\Delta = \bar{x} \pm \varepsilon_{\alpha} = 99,97 \pm 1,67 \%$
$1,13 \cdot 10^{-5}$	99,67	$4,70 \cdot 10^{-5}$	100,53	
$1,15 \cdot 10^{-5}$	101,43	$4,79 \cdot 10^{-5}$	102,48	
$1,12 \cdot 10^{-5}$	98,79	$4,60 \cdot 10^{-5}$	98,42	
$1,14 \cdot 10^{-5}$	100,55	$4,79 \cdot 10^{-5}$	102,48	
$1,11 \cdot 10^{-5}$	97,91	$4,61 \cdot 10^{-5}$	98,63	
$1,16 \cdot 10^{-5}$	102,32	$4,60 \cdot 10^{-5}$	98,42	
$1,11 \cdot 10^{-5}$	97,91	$4,58 \cdot 10^{-5}$	97,99	

в мерной колбе емкостью 25 мл добавляли этанол до метки и получали разбавленную смесь. Далее к 2 мл разбавления прибавляли 8 мл этанола и измеряли оптические плотности при длинах волн 262 и 312 нм с помощью спектрофотометра в кювете с толщиной рабочего слоя 1 см по отношению к этанолу. Массовую долю и массу метронидазола и итраконазола рассчитывали по формулам:

$$W_{\text{п}} = \frac{C_{\text{п}} \cdot M_{\text{п}} \cdot V_{\text{общ}} \cdot V_2 \cdot V_3 \cdot 100}{V \cdot V_1 \cdot 1000 \cdot a_{\text{п}}},$$

$$m_{\text{п}} = \frac{C_{\text{п}} \cdot M_{\text{п}} \cdot V_{\text{общ}} \cdot V_2 \cdot V_3}{V \cdot V_1 \cdot 1000},$$

где $W_{\text{п}}$ — массовая доля лекарственного препарата, %; $m_{\text{п}}$ — масса лекарственного препарата, г; $C_{\text{п}}$ — концентрация лекарственного препарата, моль/л; $M_{\text{п}}$ — молярная масса метронидазола (171,16 г/моль) и итраконазола (705,64 г/моль); $V_{\text{общ}}$ — объем мерной колбы, мл (100 мл); V — объем лекарственной смеси, взятый из мерной колбы емкостью 100 мл на анализ, мл (1 мл); V_1, V_2, V_3 — фактор (кратность) разбавления, мл (2, 25 и 10 мл соответственно); $a_{\text{п}}$ — навеска лекарственного препарата, г.

Для установления точности и воспроизводимости количественного анализа лекарственных препаратов провели восемь параллельных определений и полученные результаты опытов статистически обработали (табл. 1).

На основании проведенных опытов количественное определение препаратов в мази предложено проводить следующим образом: к навеске лекарственной формы около 0,1 г (точная масса) добавляют 50 мл 95 % этанола

и смесь перемешивают до получения дисперсной системы. После растворения лекарственных препаратов полученную смесь фильтруют через бумажный складчатый фильтр (синяя лента), отбрасывая первую порцию фильтра. Далее к 4,0 мл фильтрата прибавляют этанол до общего объема 10 мл и измеряют оптические плотности полученного раствора при длинах волн 262 и 312 нм по отношению к раствору сравнения (этанольная вытяжка геля «Тизоль», полученная в аналогичных условиях). Содержание лекарственных препаратов в граммах находят по формуле:

$$m_{\text{п}} = \frac{C_{\text{п}} \cdot M_{\text{п}} \cdot V_{\text{общ}} \cdot V_2 \cdot P}{1000 \cdot a_{\text{мази}} \cdot V_1},$$

где $C_{\text{п}}$ — концентрация лекарственного препарата, найденная по методу Фирордта или упрощенной системе уравнений, моль/л; $V_{\text{общ}}$ — объем этанола, в котором растворена навеска мази (50 мл); $a_{\text{мази}}$ — навеска лекарственной формы, г; V_1, V_2 — фактор разбавления (4 и 10 мл соответственно); P — масса лекарственной формы (10 г).

Результаты и их обсуждение

Для количественного определения двух соединений в лекарственной форме с гелем «Тизоль» изучили спектры поглощения в УФ-области. Для этого приготовили этанольные растворы метронидазола и итраконазола. Оба лекарственных препарата поглощают свет в пределах длин волн 215–340 нм (рис. 1).

Спектры поглощения двух соединений перекрываются, поэтому каждое из них в смеси количественно определять, применив основной

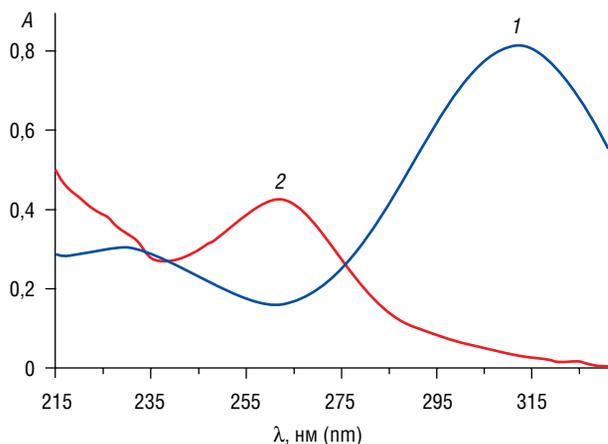


Рис. 1. УФ-спектры поглощения метронидазола (1 – $C = 1,0 \cdot 10^{-4}$ моль/л) и итраконазола (2 – $C = 2,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л) в этаноле

Fig. 1. UV absorption spectra of metronidazole (1 – $C = 1.0 \cdot 10^{-4}$ mol/l) and itraconazole (2 – $C = 2.0 \cdot 10^{-5}$ mol/l) in ethanol

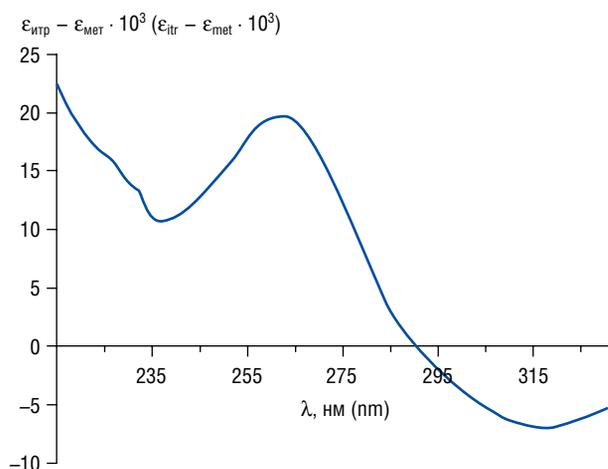


Рис. 2. График зависимости $\epsilon_{итр} - \epsilon_{мет}$ от длины волны

Fig. 2. Graph of the dependence of $\epsilon_{итр} - \epsilon_{мет}$ on the wavelength

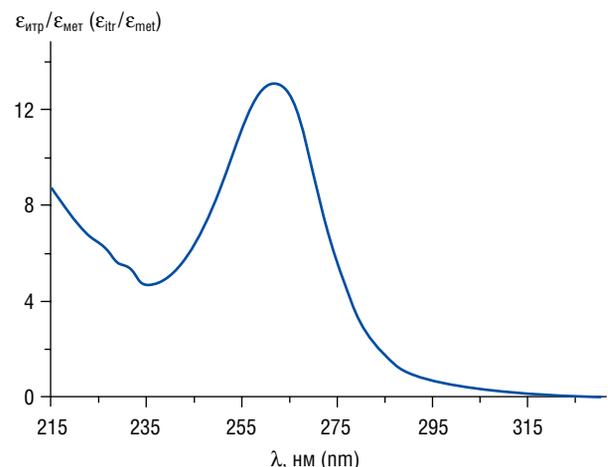


Рис. 3. График зависимости $\epsilon_{итр}/\epsilon_{мет}$ от длины волны

Fig. 3. Graph of the dependence of $\epsilon_{итр}/\epsilon_{мет}$ on the wavelength

закон светопоглощения, невозможно. Как показали предварительные данные этанольные растворы метронидазола и итраконазола подчиняются основному закону светопоглощения ($\epsilon = \text{const}$). Поэтому для аналитических целей нами использован метод К. Фирордта, основанный на законе аддитивности оптических плотностей.

При выполнении метода нами измерены оптические плотности растворов исследуемых веществ при двух аналитических длинах волн, рассчитаны молярные показатели поглощения и составлена система уравнений. Для выбора аналитических длин волн при количественном определении исследуемых лекарственных препаратов в смеси спектрофотометрическим методом строили кривую $\epsilon_{итр} - \epsilon_{мет} = f(\lambda)$ (рис. 2). Максимум и минимум на кривой соответствует аналитическим длинам волн.

Из рис. 2 видно, что экстремальная точка на кривой (максимум) наблюдается при длине волны 262 нм, который соответствует максимуму светопоглощения итраконазола. На кривой зависимости $\epsilon_{итр} - \epsilon_{мет}$ от длины волны резко выражен минимум при длине волны 316 нм, который находится вблизи второго максимума поглощения метронидазола ($\lambda = 312$ нм). По полученным результатам опытов за оптимальные длины волн выбраны 262 и 312 нм.

В подтверждение результатов исследований, приведенных на рис. 2, нами построена кривая в координатах $\epsilon_{итр}/\epsilon_{мет} - \lambda$ нм (рис. 3), где также имеется экстремальная точка при 261–262 нм. Поэтому для аналитических длин волн в спектрофотометрическом анализе метронидазола и итраконазола в смеси нами приняты $\lambda = 262$ нм и $\lambda = 312$ нм, соответствующие максимумам в спектрах итраконазола и метронидазола.

Обозначив молярные концентрации итраконазола через C_1 , моль/л, молярные показатели поглощения $\epsilon_1(262)$, $\epsilon_1(312)$, а метронидазола — C_2 , моль/л, $\epsilon_2(262)$, $\epsilon_2(312)$, систему уравнений К. Фирордта выразили:

$$\begin{aligned} A(260) &= \epsilon_1(262) \cdot C_1 + \epsilon_2(262) \cdot C_2; \\ A(312) &= \epsilon_1(312) \cdot C_1 + \epsilon_2(312) \cdot C_2. \end{aligned}$$

При решении системы представленных уравнений концентрации итраконазола и метронидазола в моль/л находили по формулам:

$$\begin{aligned} C_1 &= \frac{\epsilon_2(312) \cdot A(262) - \epsilon_2(262) \cdot A(312)}{\epsilon_1(262) \cdot \epsilon_2(312) - \epsilon_1(312) \cdot \epsilon_2(262)}, \\ C_2 &= \frac{\epsilon_1(262) \cdot A(312) - \epsilon_1(312) \cdot A(262)}{\epsilon_1(262) \cdot \epsilon_2(312) - \epsilon_1(312) \cdot \epsilon_2(262)}. \end{aligned}$$

Таблица 2 / Table 2

Молярные коэффициенты поглощения метронидазола и итраконазола
Molar absorption coefficients of metronidazole and itraconazole

Лекарственный препарат	C, моль/л	A (262 нм)	ε (262 нм)	A (312 нм)	ε (312 нм)
Итраконазол	$2,0 \cdot 10^{-5}$	0,427	21350	0,029	1450
Метронидазол	$1,0 \cdot 10^{-4}$	0,163	1630	0,814	8140

Таблица 3 / Table 3

Результаты анализа лекарственных веществ в эталонной смеси
Results of the analysis of medicinal substances in the reference mixture

A (262)	A (312)	Концентрация, моль/л		m _{1 итр} , Г	m _{2 мет} , Г
		C _{1 итр}	C _{2 мет}		
Метод Фирордта					
0,32	0,41	$1,13 \cdot 10^{-5}$	$4,84 \cdot 10^{-5}$	0,0997	0,1036
0,32	0,42	$1,12 \cdot 10^{-5}$	$4,96 \cdot 10^{-5}$	0,0988	0,1061
0,31	0,41	$1,08 \cdot 10^{-5}$	$4,84 \cdot 10^{-5}$	0,0953	0,1036
0,32	0,40	$1,14 \cdot 10^{-5}$	$4,71 \cdot 10^{-5}$	0,1006	0,1008
0,33	0,40	$1,19 \cdot 10^{-5}$	$4,70 \cdot 10^{-5}$	0,1050	0,1006
Упрощенный метод Фирордта					
0,31	0,40	$1,08 \cdot 10^{-5}$	$4,91 \cdot 10^{-5}$	0,0953	0,1051
0,30	0,41	$1,02 \cdot 10^{-5}$	$5,04 \cdot 10^{-5}$	0,0900	0,1078
0,33	0,40	$1,17 \cdot 10^{-5}$	$4,91 \cdot 10^{-5}$	0,1032	0,1051
0,33	0,39	$1,18 \cdot 10^{-5}$	$4,79 \cdot 10^{-5}$	0,1041	0,1025
0,32	0,39	$1,13 \cdot 10^{-5}$	$4,79 \cdot 10^{-5}$	0,0997	0,1025

Таблица 4 / Table 4

Результаты анализа лекарственных веществ в мази
Results of analysis of medicinal substances in the ointment

Взято		Найдено				Допустимые нормы	
m _{мази} , Г	m _{тиз} , Г	C _{1 итр} , моль/л	C _{2 мет} , моль/л	m _{1 итр} , Г	m _{2 мет} , Г	Г	%
Метод Фирордта							
0,1023	0,1019	$1,09 \cdot 10^{-5}$	$4,72 \cdot 10^{-5}$	0,0940	0,0987	0,085–0,115	±15,0
0,1023	0,1019	$1,12 \cdot 10^{-5}$	$4,96 \cdot 10^{-5}$	0,0966	0,1037		
0,1023	0,1019	$1,17 \cdot 10^{-5}$	$4,95 \cdot 10^{-5}$	0,1009	0,1035		
0,1023	0,1019	$1,13 \cdot 10^{-5}$	$4,84 \cdot 10^{-5}$	0,0974	0,1012		
0,1023	0,1019	$1,18 \cdot 10^{-5}$	$4,83 \cdot 10^{-5}$	0,1017	0,1010		
Упрощенный метод Фирордта							
0,1020	0,1018	$1,08 \cdot 10^{-5}$	$4,91 \cdot 10^{-5}$	0,0934	0,1029	0,085–0,115	±15,0
0,1020	0,1018	$1,07 \cdot 10^{-5}$	$5,04 \cdot 10^{-5}$	0,0925	0,1057		
0,1020	0,1018	$1,22 \cdot 10^{-5}$	$4,91 \cdot 10^{-5}$	0,1055	0,1029		
0,1020	0,1018	$1,13 \cdot 10^{-5}$	$4,79 \cdot 10^{-5}$	0,0977	0,1005		
0,1020	0,1018	$1,21 \cdot 10^{-5}$	$5,04 \cdot 10^{-5}$	0,1046	0,1057		

Значения молярных показателей поглощения для расчета концентраций C_1 и C_2 приведены в табл. 2.

Масса итраконазола в эталонной смеси, рассчитанная по системе уравнений, содержится в пределах 0,0953–0,1050 г, метронидазола — 0,1006–0,1061 г. Этанольные растворы итраконазола практически не поглощают свет при длине волны 312 нм при концентрациях меньших, чем $2,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л. Поэтому метронидазол количественно определяли в присутствии итраконазола. Предлагаемую выше систему уравнений при $\varepsilon_1(312) = 0$ выразили в следующем виде:

$$\begin{aligned} A(262) &= \varepsilon_1(262) \cdot C_1 + \varepsilon_2(262) \cdot C_2; \\ A(312) &= \varepsilon_2(312) \cdot C_2. \end{aligned}$$

После решения системы уравнений концентрации C_1 и C_2 равны:

$$C_1 = \frac{A(260) - \varepsilon_2(260) \cdot C_2}{\varepsilon_1(260)} \cdot C_2 = \frac{A(312)}{\varepsilon_2(260)}$$

Результаты параллельных опытов количественного определения лекарственных веществ в эталонной смеси приведены в табл. 3.

Масса метронидазола, найденная по методу К. Фирордта и упрощенной системе уравнений (табл. 3), находится в пределах от 0,1025 до 0,1078 г, итраконазола от 0,0900 до 0,1041 г при допустимой норме 0,085–0,115 г.

Проведенные исследования позволили разработать и предложить способ количественного определения итраконазола и метронидазола в мази «Метроитраконазол» спектрофотометрическим методом. Согласно полученным результатам (табл. 4) установлено, что масса итраконазола, найденная по методу Фирордта и упрощенной системе уравнений, находится в пределе 0,0925–0,1055 г, метронидазола — 0,0987–0,1057 г. Это соответствует допустимым отклонениям в граммах и процентах, предусмотренных нормативной документацией по фармацевтическому анализу мягких лекарственных форм.

Выводы

По результатам изучения оптических свойств этанольных растворов метронидазола и итраконазола установлено, что их спектры поглощения перекрываются.

Определены оптимальные условия проведения анализа и выбраны аналитические длины волн 262 нм и 312 нм для количественного спектрофотометрического определения лекарственных средств в прописи с использованием приема К. Фирордта.

Проведены исследования по анализу эталонной смеси и разработан способ, позволяющий количественно определять изучаемые соединения с относительной ошибкой $\pm 1,52$ – $1,67$ %.

Предложена методика спектрофотометрического анализа метронидазола и итраконазола в мягкой лекарственной форме на титансодержащей основе с ошибкой, не превышающей нормативные отклонения.

Разработанный способ анализа метронидазола и итраконазола в мягкой лекарственной форме «Метроитраконазол» может быть рекомендован для включения в нормативную документацию по установлению качества изготовления мази.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Автина Н.В. Микробиологические аспекты исследования разрабатываемых мазей с метронидазолом // Материалы 69-й межвузовской научной конференции студентов и молодых ученых: в 2 ч. – Курск, 2004. – Ч. 2. – С. 103. [Avtina NV. Microbiological aspects of research of developed ointments with metronidazole. Proceedings of the materials of the 69th Inter-University scientific conference of students and young scientists. Kursk; 2004. Part 2. P. 103. (In Russ.)]
2. Гусева О.В. Методы фармакоэкономического анализа использования метронидазола в дерматологии // Экология и здоровье: сб. научных трудов. – Ессентуки: Ассоц. мед. центров ЮНЕСКО, 2007. – Вып. 11. – С. 151–158. [Guseva OV. Methods of pharmacoeconomical analysis of metronidazole use in dermatology. In: Ecology and health. Collection of scientific papers. Essentuki: ASSOC. med. centers of UNESCO, 2007. Issue 11. P. 151–158. (In Russ.)]
3. Дьячкова Л.В., Трухачева Т.В., Жебентяев А.И. Изучение структурно-механических свойств мазевых основ // Вестник фармации. – 2012. – № 3(57). – С. 23–28. [Dyachkova LV, Trukhacheva TV, Zhebentyaev AI. Study of structural and mechanical properties of ointment bases. *Bulletin of pharmacy*. 2012;(3):23–28. (In Russ.)]
4. Евстафьева Т.Г., Бессонова Н.С., Кобелева Т.А., Сичко А.И. Применение спектрофотометрии в анализе нового лекарственного препарата «Метатетразол» // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – Т. 20. – № 12. – С. 55–59. [Evstafieva TG, Bessonova NS, Kobeleva TA, Sichko AI. Application of spectrophotometry in the analysis of the new drug “Metatetrazol”. *The journal of scientific articles health and education millennium*. 2018;20(12):55–59. (In Russ.)]
5. Евстафьева Т.Г., Бачева Н.Н., Бессонова Н.С. и др. Применение спектрофотометрического анализа

- для установления осмотической и транскутанной активности новых лекарственных форм «Метаммиозоль» и «Фенилбутазол» // Медицинская наука и образование Урала. – 2018. – Т. 19. – № 3(95). – С. 56–62. [Evstafieva TG, Bacheva NN, Bessonova NS, et al. Application of spectrophotometric analysis to establish osmotic and transcutaneous activity of new medicinal forms “Metamiosol” and “Phenylbutazol”. *Medical science and education in the Urals*. 2018;19(3):56–62. (In Russ.)]
6. Кочеровец В.И. Актуальные вопросы теории и практики применения топических препаратов метронидазола в дерматологии // Антибиотики и химиотерапия. – 2019. – Т. 64. – № 7-8. – С. 38–43. [Kocherovets VI. Topical issues of theory and practice of the use of topical preparations of metronidazole in dermatology. *Antibiotics and chemotherapy*. 2019;64(7-8):38–43. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24411/0235-2990-2019-10043>.
 7. Насыбулина Н.М. Создание лекарственных форм противовоспалительных и антимикотических средств на основе липосом для наружного применения // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2010. – Т. 5. – № 1. – С. 370. [Nasybullina N.M. Creation of medicinal forms of anti-inflammatory and antimicrobial agents based on liposomes for external use. *Zdorov'e – osnova chelovecheskogo potentsiala: problemy i puti ikh resheniya*. 2010;5(1):370. (In Russ.)]
 8. Сабиржан Р.Р., Егорова С.Н. Аптечное изготовление лекарственных форм для лечебно-профилактических учреждений: изучение современной номенклатуры // Научные ведомости Белгородского государственного университета. – 2012. – № 10-2(129). – С. 31–35. [Sabirzhan RR, Egorova SN. Pharmacy production of dosage forms for medical and preventive institutions: study of modern nomenclature. *Scientific Bulletin of the Belgorod state University*. 2012;(10-2):31–35. (In Russ.)]

■ Информация об авторах

Анна Игоревна Замараева — аспирант кафедры химии. ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень. E-mail: anyuta.zamaraeva@yandex.ru.

Наталья Сергеевна Бессонова — кандидат биологических наук, доцент кафедры химии. ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень. E-mail: Bessonova@tyumsmu.ru.

Татьяна Алексеевна Кобелева — доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой химии. ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень. E-mail: kobeleva@tyumsmu.ru.

Алик Иванович Сичко — доктор фармацевтических наук, профессор кафедры химии. ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень. E-mail: sichko@tyumsmu.ru.

■ Information about the authors

Anna I. Zamaraeva — Post-graduate Student of the Department of Chemistry. Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia. E-mail: anyuta.zamaraeva@yandex.ru.

Natalya S. Bessonova — Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Chemistry. Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia. E-mail: Bessonova@tyumsmu.ru.

Tatyana A. Kobeleva — Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of the Department of Chemistry. Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia. E-mail: kobeleva@tyumsmu.ru.

Alik I. Sichko — Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor of the Department of Chemistry. Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia. E-mail: sichko@tyumsmu.ru.