



ФАРМАКОЛОГИЯ, ТОКСИКОЛОГИЯ, ФАРМАЦИЯ

УДК: 543.062:615.33.451.2:619
DOI: 10.52419/issn2072-2419.2025.3.114

РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ МАРБОФЛОКСАЦИНА В СУБСТАНЦИИ И ЛЕКАРСТВЕННОМ ПРЕПАРАТЕ «МАРБОТИМ» В ФОРМЕ РАСТВОРА ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

Бобкова К.Э.^{1*} – старший химик-аналитик; Кузнецов Ю.Е. – д-р ветеринар. наук, доц. (ORCID 0000-0001-9095-7049)

¹ ООО "Апиценна"

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины»

*ke_bobkova@apicenna.ru

Ключевые слова: марбофлоксацин, фторхинолон, высокоэффективная жидкостная хроматография, антибиотик, валидация.

Keywords: marbofloxacin, fluoroquinolone, high-performance liquid chromatography, antibiotic, validation.

Поступила: 25.04.2025

Принята к публикации: 26.08.2025

Опубликована онлайн: 15.09.2025



РЕФЕРАТ

Целью данной работы являлась разработка и валидация методики количественного определения марбофлоксацина в субстанции и лекарственном препарате «Марботим» в форме раствора для инъекций, используя метод высокоэффективной жидкостной хроматографии. В ходе работы решались следующие задачи: разработать методики количественного определения марбофлоксацина в субстанции и лекарственных препаратах на его основе, валидировать методику количественного определения марбофлоксацина в субстанции и в препарате «Марботим» в форме раствора для инъекций. Определение количественного содержания марбофлоксацина устанавливали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии согласно ОФС.1.2.1.2.0005 или ФЕАЭС 2.1.2.28 [4]. В работе использовали аналитический стандартный образец марбофлоксацина серии G1297125 (DR. EHRENSTORFER) с содержанием активного вещества 99,28%, ацетонитрил (Alpha Chemika, Индия), трифторуксусную кислоту (Central Drug House, Индия), уксусную кислоту ледянную (Sigma-Aldrich, США) и сверхочищенную воду, полученную с помощью прибора Rephile Genie U который производит сверхчистую воду (вода типа I) и обратноосмотическую воду (вода тип III) (Китай). Валидацию проводили согласно ОФС.1.1.0012. В качестве растворителя ис-

пользовали 0,1 % (об.) раствор уксусной кислоты. Стандартный раствор марбофлоксацина, испытуемые растворы субстанции марбофлоксацина и лекарственного препарата «Марботим» готовили с использованием растворителя (0,1 % раствора уксусной кислоты) и с конечной концентрацией марбофлоксацина – 16 мкг/мл. На основании результатов тестирования по параметрам: специфичность, линейность, сходимость, внутрилабораторная прецизионность, правильность, аналитическая область, робастность, методики количественного определения марбофлоксацина в субстанции и лекарственном препарате «Марботим» в форме раствора для инъекций присвоен статус «Валидированы».

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

В решении задач по обеспечению прироста производства животноводческой продукции и достижению параметров, определенных Доктриной продовольственной безопасности утвержденная Указом Президента Российской Федерации от 21 января 2020 г. № 20, а также Государственной программой развития сельского хозяйства утвержденная постановлением Правительства от 14 июля 2012 года № 717, особую значимость приобретает борьба с инфекционными болезнями животных, которые существенно сдерживают развитие отрасли. Достаточно сложной остается эпизоотическая ситуация и по ряду инфекционных болезней у основных видов продуктивных сельскохозяйственных животных. Таким образом, инфекционная патология продуктивных сельскохозяйственных животных является одним из важнейших факторов, негативно влияющих практически на все отрасли животноводства [1].

Сложности в лечении усугубляются тем, что бактериальная инфекция обычно осложняет течение патологического процесса у животных при вирусных заболеваниях. В комплекс мер по борьбе с разной патологией животных, наряду со специфической профилактикой, ветеринарно-санитарными мероприятиями, по-прежнему одно из ведущих мест должно отводиться применению эффективных antimикробных средств. Антибактериальная терапия является важнейшей составляющей комплексного эффективного лечения животных. Своевременное ее начало – важное условие успешного результата. При постановке диагноза препарат должен быть назначен в течение 4 часов, что обеспечивает быстрое купиро-

вание [2, 6, 9].

При выборе антибиотика важно использовать высоко активный препарат в достаточных дозах, рекомендуемых инструкцией по применению. Из-за широко распространенной резистентности инфекционных агентов ко многим применяемым антибиотикам постоянно ведется поиск новых химиотерапевтических антибактериальных препаратов, отличающихся по механизму действия [3].

Создание фторхинолоновых антибиотиков с антипневмококковой активностью («респираторных» фторхинолонов) привлекло за собой ряд изменений в стандартах лечения распространенных инфекционных заболеваний, в первую очередь дыхательных путей, вследствие чего эти фторхинолоны рассматриваются в качестве препаратов первого ряда для терапии негоспитальных пневмоний, нозокомиальных, аспирационных пневмоний и пневмоний у животных, имеющих дефект в иммунном статусе, у животных с сопутствующей патологией [2, 3].

Целью данной работы являлись разработка и валидация методики количественного определения марбофлоксацина в субстанции и лекарственном препарате «Марботим» в форме раствора для инъекций, используя метод высокоеффективной жидкостной хроматографии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ / MATERIALS AND METHODS

Определение количественного содержания марбофлоксацина устанавливали методом высокоеффективной жидкостной хроматографии согласно ОФС.1.2.1.2.0005 или ФЕАЭС 2.1.2.28 [4]. В работе использовали аналитический стандартный образец марбофлоксацина серии G1297125 (DR. EHRENSTORFER) с

содержанием активного вещества 99,28%, ацетонитрил (Alpha Chemika, Индия), трифтормукусную кислоту (Central Drug House, Индия), уксусную кислоту ледяную (Sigma-Aldrich, США) и сверхочищенную воду, полученную с помощью прибора Rephile Genie U который производит сверхчистую воду (вода типа I) и обратноосмотическую воду (вода типа III) (Китай).

Логарифм коэффициента распределения (логарифм липофильности, $\log P$) марбофлоксацина отрицательный. Следовательно, молекула гидрофильна и оптимальная фаза обращенно-фазовой колонки — это фаза-C18. Субстанция марбофлоксацина очень легкорастворима в 0,1 % растворе уксусной кислоты ($\text{pH} \approx 2,0$) поэтому было принято решение начать разработку с использования подвижных фаз с $\text{pH} 2,5$.

При разработке и валидации количественного определения марбофлоксацина

в субстанции лекарственном препарате «Марботим» в форме раствора для инъекций использовали высокоэффективном жидкостном хроматографе Shimadzu Prominence (Япония), согласно общепринятым методикам [5] оснащенном диодно-матричным детектором. На основании полученных результатов был получен спектр марбофлоксацина в диапазоне волн от 190 до 800 нм и определен максимум поглощения — 298 нм (Рисунок 1).

На основании этого в рутинной работе для количественного определения марбофлоксацина в субстанции и лекарственном препарате «Марботим» в форме раствора для инъекций можно использовать диодно-матричный детектор или УФ-детектор при длине волны 298 нм. Хроматограммы были получены в программном обеспечении LabSolution 5.73. Условия хроматографирования в условиях испытательной лаборатории приведены в Таблице 1.

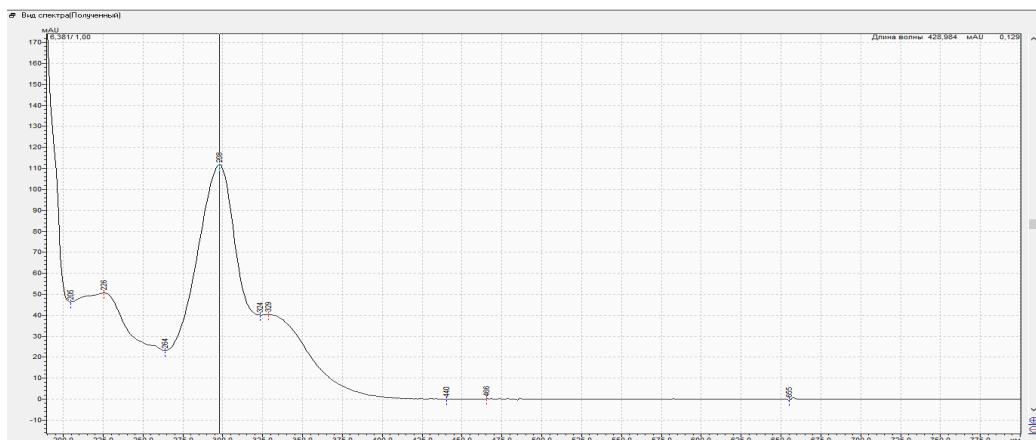


Рисунок 1 – Спектр марбофлоксацина в диапазоне длин волн от 190 до 800 нм.

В качестве растворителя использовали 0,1 % (об.) раствор уксусной кислоты. Растворитель готовили, помещая в мерную колбу вместимостью 1000 мл около 900 мл воды, добавляли 1,0 мл уксусной кислоты ледяной, перемешивали на магнитной мешалке в течение 30 минут при скорости 700 об/мин, доводили объем раствора до метки водой и перемешивали.

В качестве подвижной фазы использовали раствор элюента А и элюента В в соотношении 85:15 (об./об.). Элюент А готовили, помещая в мерную колбу вместимостью 1000 мл около 900 мл воды, добавляли 0,5 мл трифтормукусной кислоты и перемешивали на магнитной мешалке в течение не менее 30 минут со скоростью не менее 700 об/мин, доводили объем

раствора до метки водой, перемешивали, фильтровали через нейлоновый мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм и дегазировали на УЗ-ванне в течение 10 минут. Элюент В готовили, помещая в мерную колбу вместимостью 1000 мл около 900 мл ацетонитрила, добавляли 0,5 мл трифторуксусной кислоты, перемешивали на магнитной мешалке в течение не менее 30 минут со скоростью не менее 700 об/мин, доводили объем раствора до

метки ацетонитрилом, перемешивали и дегазировали на УЗ-ванне в течение 10 минут. Стандартный раствор марбофлоксацина, испытуемые растворы субстанции марбофлоксацина и лекарственного препарата «Марботим» готовили с использованием растворителя (0,1 % раствора уксусной кислоты) и с конечной концентрацией марбофлоксацина – 16 мкг/мл (Рисунок 2).

Таблица 1 – Условия хроматографирования

- колонка:	Phenomenex Luna C18(2) 100 Å 150x4,6 мм, размер частиц 5 мкм;
- предколонка:	Security Guard C18 4,0 x 3,0 мм;
- элюент:	0,05 % раствор трифторуксусной кислоты в воде и 0,05% раствор трифторуксусной кислоты в ацетонитриле в соотношении 85:15 об/об;
- скорость потока:	1,0 мл/мин;
- длина волны детектора:	298 нм;
- объем инжекции:	10 мкл;
- температура колонки:	30°C;
- ожидаемое время удерживания:	марбофлоксацин ~ 6,4 мин;
- продолжительность анализа:	12 мин.

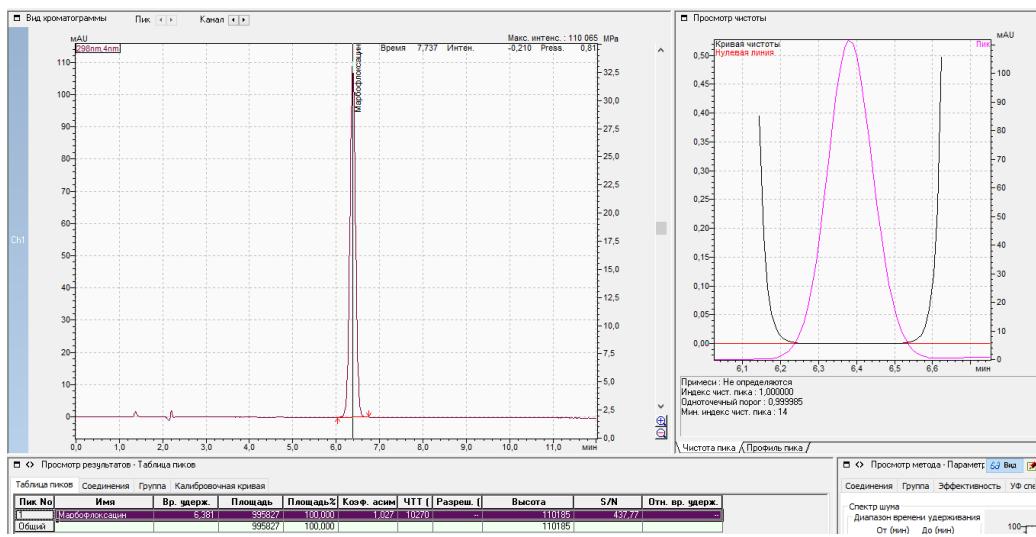
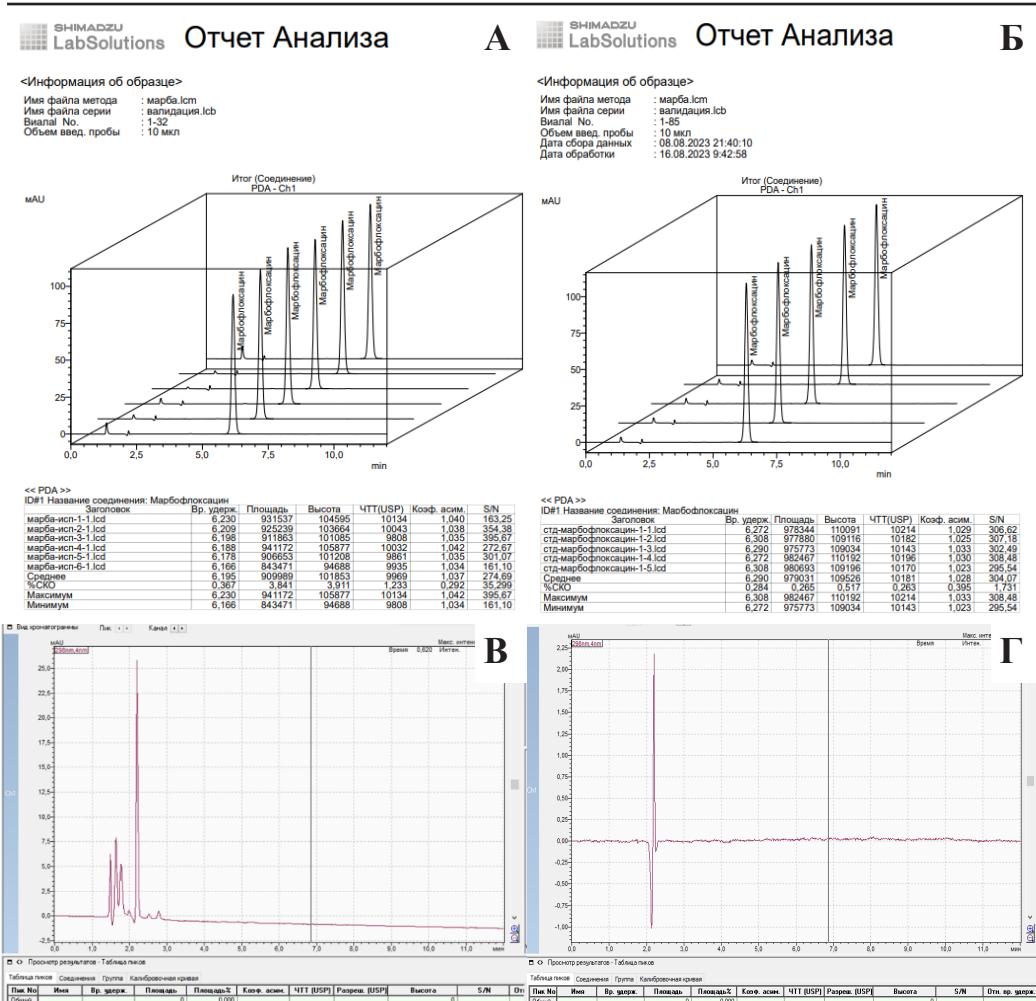


Рисунок 2 – Полученная хроматограмма по предложенному нами методу.



зиянность, правильность, определение аналитической области методики, робастность

Для испытания теста «Специфичность» раствор субстанции и испытуемого образца готовили с конечной концентрацией марбофлоксацина – 0,441 мг/мл. Стressesые растворы подвергали кислотному и щелочному гидролизу, окислительному воздействию, нагреву при 100 °C, и ультрафиолетовому воздействию. В данных хроматографических условиях на растворе «плацебо» лекарственного препарата «Марботим» мешающие пики отсутствовали, минимальный индекс чистоты марбофлоксацина положительный, время удерживания и форма пика основного аналита одинаково в стандартном растворе и в растворе испытуемого образца (Рисунок 3).

Для испытания теста «Линейность» готовили растворы марбофлоксацина с концентрациями 12,8 мкг/мл, 14,4 мкг/мл, 16 мкг/мл, 17,6 мкг/мл, 19,2 мкг/мл. Для испытания теста «Сходимость» и «Внутрилабораторная прецизионность» готовили по 6 параллельных образцов раствора испытуемой субстанции марбофлоксацина и раствора лекарственного препарата «Марботим». Для приготовления испытуемых растворов субстанции в мерную колбу вместимостью 50 мл помещали навеску 20 мг (с точностью до 0,001 мг) субстанции марбофлоксацина, добавляли около 40 мл растворителя, перемешивали до полного растворения, доводили объем раствора до метки растворителем, затем в мерную колбу вместимостью 25 мл помещали 1,0 мл полученного раствора, доводили объем раствора до метки растворителем, перемешивали, полученный раствор фильтровали с помощью шприца через гидрофильтр с диаметром пор 0,45 мкм, отбрасывая первые 3 мл фильтрата. Для приготовления испытуемых растворов лекарственного препарата в мерную колбу вместимостью 100 мл помещали 460 мг (с точностью до 0,001 мг) препарата, доводили объем раствора до метки растворителем, перемешивали, затем в мерную колбу вместимо-

стью 25 мл помещали 1,0 мл полученного раствора, доводили объем раствора до метки, перемешивали и фильтровали с помощью шприца через гидрофильтр с диаметром пор 0,45 мкм, отбрасывая первые 3 мл фильтрата.

Для испытания теста «Правильность» готовили модельные смеси с содержанием марбофлоксацина 80%, 100% и 120% от номинального содержания. Для испытания теста «Правильность» в ходе валидации методики количественного определения марбофлоксацина в субстанции готовили модельные смеси с концентрацией марбофлоксацина 12,8 мкг/мл, 16 мкг/мл, 19,2 мкг/мл. Для испытания теста «Правильность» в ходе валидации методики количественного определения марбофлоксацина в лекарственном препарате «Марботим» модельные смеси готовили с использованием раствора «плацебо» с концентрацией марбофлоксацина 12,8 мкг/мл, 16 мкг/мл, 19,2 мкг/мл.

Для определения аналитической области методики использовали данные, полученные в тестах «Линейность», «Правильность», «Сходимость» и «Внутрилабораторная прецизионность».

Для испытания теста «Робастность» изменяли следующие параметры в условиях хроматографирования: скорость потока, соотношение компонентов подвижной фазы, температура колонки, концентрацию трифтруксусной кислоты в подвижной фазе.

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

Методика количественного определения марбофлоксацина в субстанции и лекарственном препарате «Марботим» в форме раствора для инъекций была полностью проверена.

При тесте «Специфичность» было выявлено, что время удерживания и форма пика марбофлоксацина в образце субстанции/лекарственного препарата соответствуют времени удерживания и форме пика марбофлоксацина в стандартном образце, мешающие пики на хроматограммах растворителя и раствора «плацебо» отсутствуют. Проверка пригодности хроматографической системы выполняется.

Субстанция марбофлоксацина и лекарственный препарат «Марботим» выдерживают стрессовое воздействие кислотой, щелочью, окислителем, нагревом. Минимальный индекс чистоты пика (SPP) положителен (Таблица 2). При УФ-воздействии на раствор субстанции обнаружены деграданты с RRT ~ 0,65; 0,74; 0,87; 1,67; при УФ-воздействии на раствор лекарственного препарата обнаружены деграданты с RRT ~ 0,65; 0,74; 0,87 (Рисунок 3). Разрешение ближайшего пи-

ка с марбофлоксацином около 3,5. Все эти данные подтверждают специфичность методики.

Предлагаемый метод является линейным, согласно результатам, полученных с помощью калибровочной кривой в диапазоне концентраций от 12,8 мкг/мл до 19,2 мкг/мл. Результаты показали линейную корреляцию между введённой концентрацией и площадью пика. Квадрат коэффициента корреляции $r^2 = 0,9988$, уравнение кривой: $y = 9236,3x + 19285$.

Таблица 2 – Результаты испытаний теста «Специфичность»

Стрессовое воздействие	Полученные результаты
Согласно аналитической методике	SPP (АФС) = 7 SPP (ЛП) = 4
Кислотный стресс	SPP (АФС) = 4 SPP (ЛП) = 2
Щелочного стресс	SPP (АФС) = 3 SPP (ЛП) = 3
Окислительный стресс	SPP (АФС) = 5 SPP (ЛП) = 5
Температурный стресс	SPP (АФС) = 2 SPP (ЛП) = 1
УФ-стресс	SPP (АФС) = 2 SPP (ЛП) = 3

Таблица 3 – Результаты теста «Правильность»

Критерии приемлемости	Полученные результаты					
	Анализ субстанции			Анализ ЛП		
	Нижняя граница	Середина	Верхняя граница	Нижняя граница	Середина	Верхняя граница
Значения открытываемости результатов определения в диапазоне 80 - 120 % от nominalного значения должны находиться в диапазоне 98,0 - 102,0 %.	100,55	100,21	100,60	99,82	100,35	100,28
RSD значений открываемости не должно превышать 3,0 %.	0,52	0,84	0,70	0,45	0,28	0,68
Доверительный интервал должен включать 100 % значение.	(99,97 - 100,94) %			(99,77 - 100,53) %		

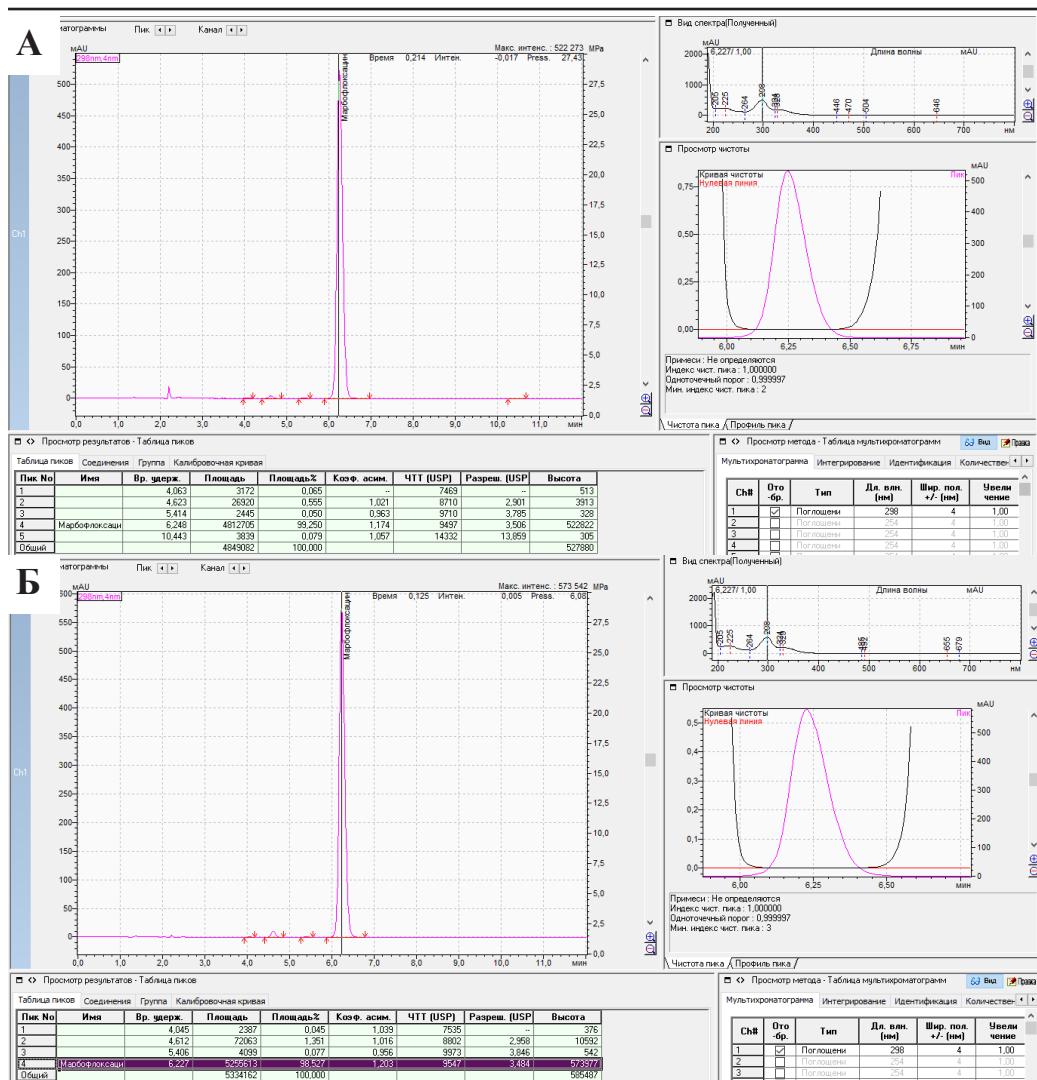


Рисунок 3 – а - хроматограмма раствора субстанции после УФ-стресса, б - хроматограмма испытуемого раствора «Марботим» после УФ-стресса.

Значения RSD, полученные в тестах «Сходимость» и «Внутрилабораторная прецизионность», были менее 2%. Оценка воспроизводимости по критерию Фишера составила 1,18 и 1,97, по критерию Стьюдента 1,69 и 0,39 при анализе субстанции и лекарственного препарата соответственно. Это указывает на точность предложенного метода.

Значение открываемости результатов количественного определения марбо-

флоксацина в субстанции и лекарственно препарате в диапазоне 80-120% от номинального значения находятся в диапазоне 98,0 – 102,0%; RSD значений открываемости не превышает 3,0%; доверительный интервал включает 100% значение, что указывает на приемлемую точность методик (таблица 3).

Испытания в тесте «Робастность» показали, что небольшие изменения скорости потока, соотношения компонентов

подвижной фазы, температуры колонки, концентрации трифторуксусной кислоты не оказывает критического влияния на

пригодность хроматографической системы (Таблица 3).

Аналитическая область методики представлена в таблице 5.

Таблица 4 – Результаты испытания по тесту «Робастность»

Изменяемый параметр	Значение параметра	Пригодность хроматографической системы		Соответствие (Да/Нет)
		Число теоретических тарелок (N)	Фактор асимметрии (F)	
Скорость потока, мл/мин	0,9	10815	1,033	Да
	1,1	9622	1,030	
Соотношение компонентов ПФ	87:13 об/об	11722	1,021	Да
	83:17 об/об	8675	1,047	
Температура колонки, °С	27	10046	1,146	Да
	33	10645	1,031	
Концентрация кислоты трифторуксусной, мл/л	0,49	11979	0,990	Да
	0,55	10506	1,029	
В соответствии с методикой		10263	1,033	Да
Норма	≥ 2000	$\leq 2,0$		-

Таблица 5 – Результаты определения аналитической области методики

Критерии приемлемости	Полученные результаты
Диапазон линейности методики составляет от 80 до 120 % от номинального значения	Диапазон линейности методики: 83,8 - 125,7%
Диапазон правильности методики составляет не менее, чем от 80 до 120 % от номинального значения	Диапазон правильности методики: 83,8 - 125,7%
Показатели прецизионности: «Сходимость» и «Внутрилабораторная прецизионность» удовлетворяют критериям приемлемости	Удовлетворяют

ВЫВОДЫ / CONCLUSION

Была разработана методика количественного определения марбофлоксацина в субстанции и растворе для инъекций «Марботим» на основе высокоэффективной жидкостной хроматографии. Показано, что методика позволяет разделять примеси, образующиеся при УФ-стрессе марбофлоксацина, показатель спектральной чистоты основного аналита положителен, пригодность системы соответствует нормам. Методика линейна и правильна в диапазоне 83,8 – 125,7%, а также поз-

воляет получать сходимые и воспроизводимые результаты. Методика особенно полезна для количественного определения марбофлоксацина в лабораториях контроля качества, поскольку в методе не используются дорогие реагенты, короткое время анализа и простая пробоподготовка.

На основании результатов тестирования по валидационным параметрам, методике количественного определения марбофлоксацина в субстанции и лекарственном препарате «Марботим» в форме

раствора для инъекций присвоен статус «Валидированы». Данная методика была апробирована и внедрена ООО «Апиценна».

VALIDATION OF THE METHOD FOR QUANTITATIVE DETERMINATION OF MARBOFLOXACIN IN THE SUBSTANCE AND MEDICINAL PRODUCT "MARBOTIM" IN THE FORM OF AN INJECTION SOLUTION

Bobkova K.E.^{1*} – senior analytical chemist; **Kuznetsov Y.E.**² – doctor of veterinary medicine sciences, Associate Professor (ORCID 0000-0001-9095-7049)

¹Apicenna LLC

²St. Petersburg State University of Veterinary Medicine

*ke_bobkova@apicenna.ru

ABSTRACT

The aim of this work was to develop and validate a method for the quantitative determination of marbofloxacin in the substance and the medicinal product "Marbotim" in the form of an injection solution using high-performance liquid chromatography. The following tasks were solved in the course of the work: to develop methods for the quantitative determination of marbofloxacin in the substance and medicinal products based on it, to validate the method for the quantitative determination of marbofloxacin in the substance and in the preparation "Marbotim" in the form of an injection solution. The quantitative content of marbofloxacin was determined using high-performance liquid chromatography according to OFS.1.2.1.2.0005 or FEAEC 2.1.2.28 [4]. The work used the analytical standard sample of marbofloxacin series G1297125 (DR. EHRENSTORFER) with the content of the active substance of 99.28%, acetonitrile (Alpha Chemika, India), trifluoroacetic acid (Central Drug House, India), glacial acetic acid (Sigma-Aldrich, USA) and ultrapurified water obtained using the Rephile Genie U device that produces ultrapure water (type I water) and reverse osmosis water (type III water) (China). Validation was carried out according to OFS.1.1.0012. A 0.1% (vol.) solution

of acetic acid was used as a solvent. The standard solution of marbofloxacin, test solutions of marbofloxacin substance and the medicinal product "Marbotim" were prepared using a solvent (0.1% acetic acid solution) and with a final concentration of marbofloxacin - 16 µg / ml. Based on the results of testing for the parameters: specificity, linearity, convergence, intralaboratory precision, accuracy, analytical range, robustness, the methods for the quantitative determination of marbofloxacin in the substance and the medicinal product "Marbotim" in the form of an injection solution were assigned the status "Validated".

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Беро Р., Кастилио Ж.Д., Генеольт Л. Проблема антибиотикорезистентности // «Ветеринар». – 2008. – № 2. – С. 28-35.
2. Корреляционные взаимозависимости между содержанием общих желчных кислот и основными биохимическими показателями крови у норок (Mustela vison Schreber, 1777) / Ю. Е. Кузнецов, А. М. Лунегов, В. С. Понамарев, Е. Б. Ромашова // Сельскохозяйственная биология. – 2022. – Т. 57, № 6. – С. 1217-1224. – DOI 10.15389/agrobiology.2022.6.1217rus. – EDN FIAAST.
3. Кузнецов, Ю. Е. Субхроническая токсичность препарата азидокс / Ю. Е. Кузнецов // Международный вестник ветеринарии. – 2016. – № 2. – С. 19-24. – EDN WCNTSZ.
4. Методические указания МЗ и СР РФ от 10.08.2004 г. Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств // Клиническая фармакокинетика. - 2005. - №1 (2). - с. 2-9.
5. Субботин В.В., Данилевская Н.В. Антибактериальная терапия в ветеринарной практике // «Ветеринарные науки». – 2011. – №1. – С. 38-42.
6. Mostovoy Y., Demchuk A., Konstantynovych T., Chichirelo-Konstantynovych K. Chronic comorbidity of internal organs as a risk factor of complications and fatal outcome of community-acquired pneumonia // «The Journal of Nutrition, Health & Aging». – 2018. – №3. – P. 42-48.

-
7. Приказ МСХ РФ от 06.03.2018 г. № 101 «Об утверждении правил проведения до-клинического исследования лекарствен-ного средства для ветеринарного приме-нения, клинического исследования лекар-ственного препарата для ветеринарного приме-нения, исследования биоэквива-лентности лекарственного препарата для ветеринарного приме-нения.
8. Хабриев Р.У. Руководство по экспери-ментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических лекарственных средств. 2-изд., перераб. и доп. Москва: ОАО "Издательство "Медицина", 2005. 832 с.
9. Яковлев С.В. Антибиотики в амбула-торной практике: некоторые проблемы // «Клиническая фармакология и терапия». – 2000. – №2. – С. 3-24.
- REFERENCES**
1. Bero R., Castillo J.D., Geneault L. The problem of antibiotic resistance // "Veterinarian". - 2008. - No. 2. - P. 28-35.
 2. Correlation relationships between the content of total bile acids and the main biochemical parameters of blood in minks (*Mustela vison* Schreber, 1777) / Yu. E. Kuznetsov, A. M. Lunegov, V. S. Ponomarev, E. B. Romashova // Agricultural biology. - 2022. - Vol. 57, No. 6. - P. 1217-1224. - DOI 10.15389/agrobiology.2022.6.1217rus. - EDN FIAAST.
 3. Kuznetsov, Yu. E. Subchronic toxicity of the drug Azidox / Yu. E. Kuznetsov // Inter-national Bulletin of Veterinary Medicine. - 2016. - No. 2. - P. 19-24. - EDN WCNTSZ.
 4. Methodical instructions M3 and SR RF from 10.08.2004. Conducting qualitative studies of bioequivalence of drugs // Clinical pharmacokinetics. - 2005. - No. 1 (2). - P. 2-9.
 5. Subbotin V.V., Danilevskaya N.V. Anti-bacterial therapy in veterinary practice // "Veterinary sciences". - 2011. - No. 1. - P. 38-42.
 6. Mostovoy Y., Demchuk A., Konstantyno-vych T., Chichirelo-Konstantynovych K. Chronic comorbidity of internal organs as a risk factor of complications and fatal out-comes of community-acquired pneumonia // «The Journal of Nutrition, Health & Aging». – 2018. – No. 3. – P. 42-48.
 7. Order of the Ministry of Agriculture of the Russian Federation dated 06.03.2018 No. 101 «On approval of the rules for con-ducting a preclinical study of a medicinal product for veterinary use, a clinical study of a medicinal product for veterinary use, a bioequivalence study of a medicinal product for veterinary use.
 8. Khabriev R.U. Guidelines for experi-mental (preclinical) study of new pharmacological drugs. 2nd ed., revised and add. Mos-cow: OJSC "Izdatelstvo" Medicine ", 2005. 832 p.
 9. Yakovlev S.V. Antibiotics in outpatient practice: some problems // "Clinical phar-macology and therapy". - 2000. - No. 2. - P. 3-24.