

DOI: <https://doi.org/10.26896/1028-6861-2024-90-1-17-25>

НЕДЕСТРУКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ФТОРХИНОЛОНОВОГО РЯДА ЦВЕТОМЕТРИЧЕСКИМ МЕТОДОМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СМАРТФОНА

© Василий Григорьевич Амелин^{1,2*}, Олег Эдуардович Емельянов¹

¹ Владимирский государственный университет имени Александра Григорьевича и Николая Григорьевича Столетовых, Россия, 600000, г. Владимир, ул. Горького, д. 87; *e-mail: amelinvg@mail.ru

² Всероссийский государственный центр качества и стандартизации лекарственных средств для животных и кормов, Россия, 123022, Москва, Звенигородское шоссе, д. 5.

*Статья поступила 21 июля 2023 г. Поступила после доработки 9 сентября 2023 г.
Принята к публикации 22 ноября 2023 г.*

Предложен способ неdestructивного анализа лекарственных средств на содержание фторхинолонов по диффузному отражению ИК-излучения с использованием смартфона и напечатанного на 3D-принтере устройства. Установлено, что диффузное отражение ИК-излучения с длиной волны 850 нм от таблеток с действующим веществом фторхинолонового ряда можно зафиксировать с помощью камеры смартфона. Блистерная упаковка и оболочка таблетки не препятствуют прохождению излучения, что подтверждено путем сравнения результатов цветометрического определения фторхинолонов в образцах лекарственных средств в упаковке, без нее и на расколе таблетки. Наблюдается корреляция аналитического сигнала и концентрации действующего вещества вне зависимости от варианта исследования. Показана возможность использования хемометрических методов, что позволяет сократить время анализа и визуализировать полученные данные. Массив данных обрабатывали методами главных компонент (PCA), иерархического кластерного анализа (HCA), частичной регрессии метода наименьших квадратов (PLS) и методом наименьших квадратов с применением программного обеспечения PhotoMetrix PRO®. С помощью данных алгоритмов проводили идентификацию препаратов по их производителю. Цветометрические сигналы от таблеток одного производителя образуют отдельные кластеры на диаграммах, построенных с использованием алгоритма HCA. Данные, полученные с помощью PCA, указывают на расположение сигналов от таблеток разных производителей в отдельных квадрантах, что позволяет идентифицировать фармацевтическую компанию, а также и страну производства. Так, препарат «Ципрофлоксацин» с разной концентрацией действующего вещества, изготовленный в России, находится в квадрантах 2 и 4, тогда как препараты, произведенные в Индии, — в квадрантах 1 и 3. Подробно рассмотрено использование хемометрических методов анализа для определения действующих веществ. Относительное стандартное отклонение результатов анализа не превышало 0,07.

Ключевые слова: фторхинолоны; лекарственные средства; цифровая цветометрия в ближней ИК-области; смартфон; неdestructивный анализ.

NON-DESTRUCTIVE COLORIMETRIC ANALYSIS OF DRUGS FOR FLUOROQUINOLONES USING A SMARTPHONE

© Vasily G. Amelin,^{1,2*} Oleg E. Emelyanov¹

¹ Alexander Grigorievich and Nikolai Grigorievich Stoletov Vladimir State University, 87, Gor'kogo ul., Vladimir, 600000, Russia; *e-mail: amelinvg@mail.ru

² The Russian State Center for Animal Feed and Drug Standardization and Quality, 5, Zvenigorodskoye shosse, Moscow, 123022, Russia.

Received July 21, 2023. Revised September 9, 2023. Accepted November 22, 2023.

A technique for non-destructive analysis of drugs for fluoroquinolones by diffuse reflection of IR radiation using a smartphone and a device printed on a 3D printer is proposed. It is shown that the diffuse reflection of IR radiation (850 nm) from tablets containing fluoroquinolones as an active substance can be recorded by a smartphone camera. The blister pack and the shell of tablets do not interfere with the passage of IR radiation, which is confirmed by a comparative analysis of the results of the colorimetric determination of fluoroquinolones in drug samples in a package, without it, and on a tablet split. A correlation of the analytical signal with the concentration of the active substance is observed regardless of the test option. The possibility of using chemometric methods providing the reduction of the time of analysis and visualization of the data obtained is shown. The dataset was processed by the principal component analysis (PCA), hierar-

chical cluster analysis (*HCA*), partial least squares regression (*PLS*), and the method of least squares using PhotoMetrix PRO® software. The aforementioned algorithms also provided identification of drugs by the manufacturer. Colorimetric signals from tablets of the same manufacturer form separate clusters on the charts constructed using the *HCA* algorithm. Data obtained using *PCA* indicate the location of signals from tablets from different manufacturers in separate quadrants, which makes it possible to identify the pharmaceutical company, as well as the country of manufacture, e.g., the drug Ciprofloxacin with different concentrations of the active substance manufactured in Russia is located in quadrants 2 and 4, whereas the drugs manufactured in India are located in quadrants 1 and 3. The relative standard deviation of the analysis results did not exceed 0.07. The use of chemometric methods of analysis in determination of active substances is considered in detail.

Keywords: fluoroquinolones; drugs; near-infrared (NIR) digital colorimetry; smartphone; non-destructive analysis.

Фторхинолоны (рис. 1) — это антимикробные средства, обладающие мощным бактерицидным действием: они полностью блокируют активность ферментов болезнетворных микроорганизмов [1].

Для подтверждения качества готовых лекарственных средств фторхинолонового ряда предложено использовать спектрофотометрические методы анализа. Так, определение энрофлоксацина и пefлоксацина основано на экстракции хлороформом их ионных пар с бромфеноловым синим и метиловым оранжевым [2]. Градуировочные характеристики линейны в диапазоне концентраций 2 – 18 и 1 – 40 мкг/мл соответственно. Методику применяли для анализа лекарственных препаратов «Энроксил» и «Пефлацин». Предложена методика определения гатифлоксацина в фармацевтических субстанциях и лекарственных средствах, основанная на экстракции хлороформом ионных пар гатифлоксацина с бромкрезоловым зеленым, бромкрезоловым пурпурным, бромфеноловым синим и бромтимоловым синим [3]. Закон Бера выполняется в диапазоне концентраций 2 – 16 мкг/мл.

Антибиотики фторхинолонового ряда имеют плоское строение молекул (см. рис. 1) и способны флуоресцировать при облучении УФ-излучением [4, 5]. Кроме того, фторхинолоны образуют комплексы с ионами металлов, в частности, с европием (III) и тербием (III): это приводит к sensibilizированной хинолонами флуоресценции ионов лантаноидов, что и используют для определения хинолонов в лекарственных средствах и биологических жидкостях [6]. В рассмотренных работах для регистрации аналитического сигнала используют спектрофлуориметры после соответствующей пробоподготовки (обычно — растворение в воде и экстракция органическими растворителями). Ранее [7, 8] нами было показано использование смартфона для регистрации цветометрического сигнала твердофазной флуоресценции на целлюлозной бумаге и пластинах для ТСХ. Анализируемые таблетки, содержащие хинолоны, растворяли в 0,01 М HCl, каплю раствора помещали на бумагу или пластину для

ТСХ, облучали УФ-излучением (365 нм) и регистрировали флуоресценцию с использованием смартфона. Однако данный прием можно использовать только для флуоресцирующих действующих веществ лекарственных средств, и с его помощью невозможно установить производителя фармпрепарата.

Широко применяемым методом для неразрушающего анализа лекарственных средств и выявления фальсифицированных препаратов является ИК-спектроскопия ($12\,500 - 600\text{ см}^{-1}$) [9]. В работе [10] исследовали таблетки ацетилсалициловой кислоты разных производителей методом спектроскопии в ближней ИК-области ($12\,500 - 4000\text{ см}^{-1}$). С помощью хемометрических методов *PCA* и *SIMCA* по ИК-спектрам таблеток построили модели, которые позволяют проводить идентификацию препарата по производителю и могут быть использованы для выявления фальсификатов.

Идентификация производителей лекарственных средств, содержащих кофеин и парацетамол, с применением спектроскопии в средней ИК-области ($4000 - 600\text{ см}^{-1}$) и спектроскопии КР рассмотрено в работах [11, 12]. Перед анализом таблетки прессовали с бромидом калия. С использованием метода главных компонент лекарственных средства были классифицированы в соответствии с составом и производителем.

Подобные подходы в целом не позволяют обеспечить экспресс-определение действующих веществ антибактериальных препаратов. Альтернативой является использование простых и доступных экспресс-методов анализа. Одно из направлений в данной области — цифровая цветометрия, которую все чаще используют для решения различных проблем аналитического контроля [13 – 15]. Данную группу методов отличают простота аппаратного оформления, возможность использования в качестве цветорегистрирующих устройств цифровой фото-, видео- и оптической офисной техники. Значительный потенциал развития цветометрии обусловлен разработкой современных смартфонов и специализированного программного обеспечения [16, 17].

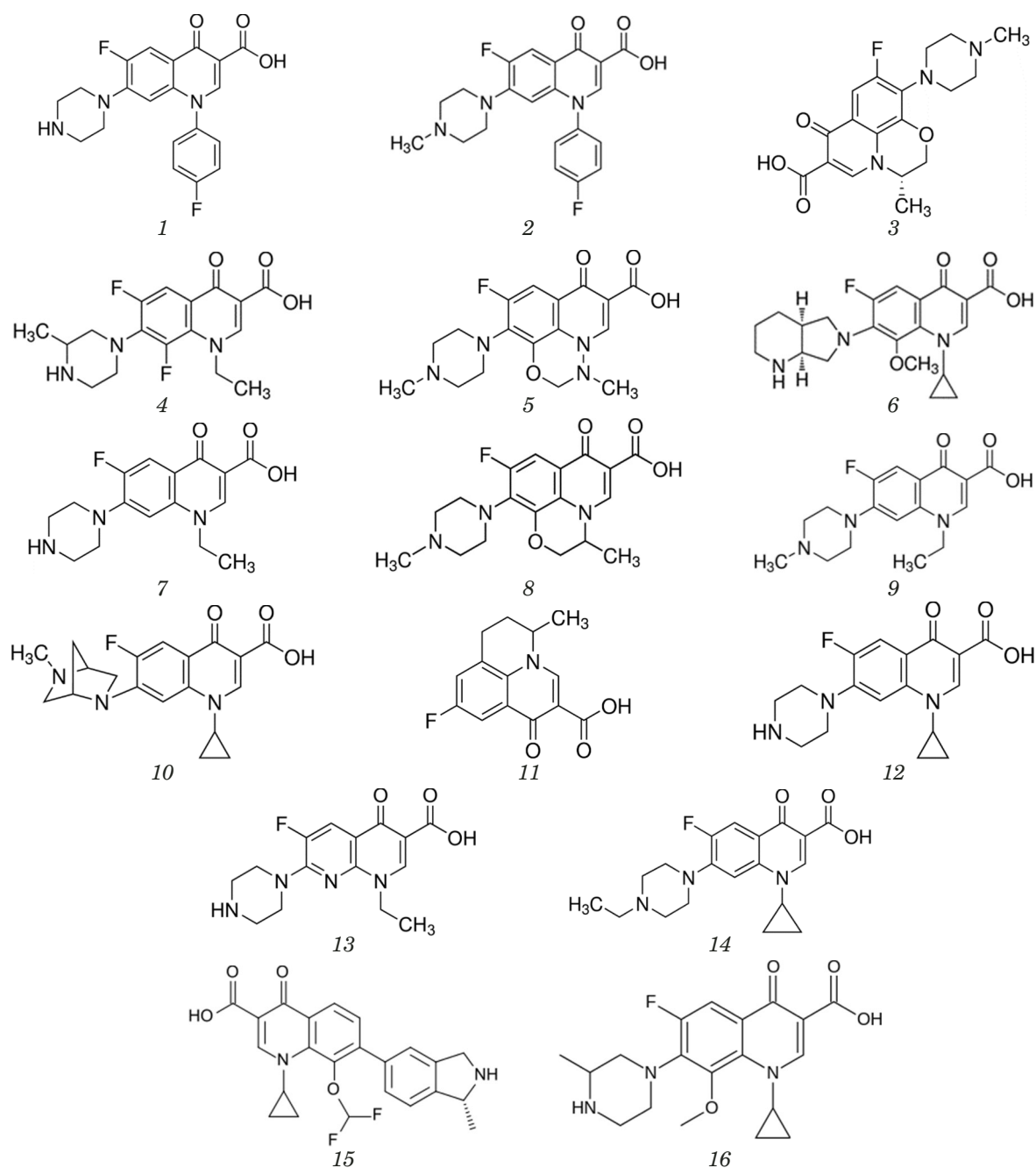


Рис. 1. Структурные формулы антибиотиков фторхинолонового ряда: 1 — сарафлоксацин; 2 — дифлоксацин; 3 — левофлоксацин; 4 — ломефлоксацин; 5 — марбофлоксацин; 6 — моксифлоксацин; 7 — норфлоксацин; 8 — офлоксацин; 9 — пefлоксацин; 10 — данофлоксацин; 11 — флумекин; 12 — ципрофлоксацин; 13 — эноксацин; 14 — энрофлоксацин; 15 — гареноксацин; 16 — гатифлоксацин

Fig. 1. Structural formulas of fluoroquinolone family antibiotics: 1 — sarafloxacin; 2 — difloxacin; 3 — levofloxacin; 4 — lomefloxacin; 5 — marbofloxacin; 6 — moxifloxacin; 7 — norfloxacin; 8 — ofloxacin; 9 — pefloxacin; 10 — danofloxacin; 11 — flumequine; 12 — ciprofloxacin; 13 — enoxacin; 14 — enrofloxacin; 15 — garenoxacin; 16 — gatifloxacin

Достижения последних лет позволяют сделать лабораторные исследования более мобильными и экспрессными.

Цель данной работы состояла в изучении способа оценки качества антибиотиков фторхинолонового ряда цветометрическим методом по диффузному отражению ИК-излучения без извлечения таблеток из блистерной упаковки с использо-

ванием смартфона и приложения PhotoMetrix PRO®.

Экспериментальная часть

В работе использовали устройство-бокс (9 × 12 × 9 см), напечатанный на 3D-принтере, с установленной ИК-светодиодной матрицей SHL0020IR (850 нм) и блоком питания на 4,5 В (три элемента

Таблица 1. Состав лекарственных препаратов и их производители**Table 1.** Composition of drugs and drug manufacturers

Лекарственный препарат (действующее вещество, мг в таблетке)	Вспомогательные вещества	Производитель
Таваник (левофлоксацин 250, 500 мг)	Гипромеллоза, кросповидон, целлюлоза микрокристаллическая, натрия стearилфумарат; оболочка: гипромеллоза, макрогол 8000, титана диоксид (E171), тальк, железа оксид красный (E172), железа оксид желтый (E172)	Санофи Винтроп Индустрия, Франция
Лефлобакт (левофлоксацин 250, 500 и 750 мг)	Кальция стеарат, крахмал 1500, крахмал картофельный, кросповидон, повидон (поливинилпирролидон низкомолекулярный медицинский 12 600 ± 2700, повидон K17), лактозы моногидрат, тальк, кремния диоксид коллоидный (аэросил), целлюлоза микрокристаллическая; оболочка: гипромеллоза (оксипропилметилцеллюлоза), макрогол (полиэтиленгликоль 4000), титана диоксид, тропеолин O	ОАО «Синтез», Россия
Леволет (левофлоксацин 500, 750 мг)	Целлюлоза микрокристаллическая (AviceL PH 101), крахмал кукурузный, кремния диоксид коллоидный, кросповидон, гипромеллоза, целлюлоза микрокристаллическая (AviceL PH 102), магния стеарат; оболочка: опадрай белый OY 58900 (гипромеллоза, титана диоксид (E171), макрогол 400)	Д-р Редди'с Лаботорис Лтд., Индия
Моксифлоксацин (моксифлоксацин 400 мг)	Лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая (тип 101 и тип 12), магния стеарат, гипромеллоза; оболочка: опадрай розовый (тальк, гипромеллоза, титана диоксид, макрогол, краситель железа оксид красный)	Реплек Фарм, ООО «Скопье», Россия
Мофлокс (моксифлоксацин 400 мг)	Целлюлоза микрокристаллическая 102, кроскармеллоза натрия, кремния диоксид коллоидный, повидон K-30 (коллидон 30), магния стеарат, оболочка: опадрай розовый (гипромеллоза НРМС 2910 (E464), титана диоксид (E171), макрогол (PEG 400), красители — железа оксид красный (E172) и железа оксид желтый (E172)	ООО «Макиз-Фарма», Россия
Цифран (ципрофлоксацин 250, 500 мг)	Микрокристаллическая целлюлоза, кукурузный крахмал, магния стеарат, тальк очищенный, коллоидный безводный кремний, натрия крахмала гликолят, оболочка: опадрай-OY-S58910 белый, тальк очищенный	Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд., Индия
Ципрофлоксацин (ципрофлоксацин 250, 500 мг)	Целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ-101), повидон K 25, крахмал кукурузный, кросповидон, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А), магния стеарат; оболочка: гипромеллоза, титана диоксид, макрогол 4000	ООО «Озон», Россия
Офлоксацин (офлоксацин 200, 400 мг)	Целлюлоза микрокристаллическая, крахмал картофельный, повидон, кроскармеллоза натрия, магния стеарат; оболочка: гипромеллоза, макрогол, титана диоксид	ООО «Озон», Россия
Ципролет (ципрофлоксацин 250, 500 мг)	Крахмал кукурузный, целлюлоза микрокристаллическая, кроскармеллоза натрия, крахмал кукурузный, кремния диоксид коллоидный, тальк, магния стеарат; оболочка: гипромеллоза, сорбиновая кислота, титана диоксид, тальк, макрогол 6000, полисорбат-80, диметикон	Д-р Редди'с Лаботорис Лтд., Индия

**Рис. 2.** Устройство для цветометрического анализа**Fig. 2.** A device for colorimetric analysis

питания AAA). Диффузное отражение ИК-излучения регистрировали с помощью смартфона Samsung A51 с установленным приложением PhotoMetrix PRO® (рис. 2).

Лекарственные препараты для анализа приобретали в аптеках г. Владимира. Состав и производители анализируемых проб представлены в табл. 1.

Анализ. Лекарственные средства в блистерной упаковке с разным содержанием действующего вещества поочередно помещали на середину смотрового окна, прикладывали камеру смартфона к окну с захватом середины таблетки в области (ROI) 16 × 16 пикселей и фотографировали с переменным фокусированием (infinity), автоматическим балансом белого (white balance auto) и разрешением камеры (resolution) 640 × 480 (рис. 3).

Обсуждение результатов

Установлено, что диффузное отражение ИК-излучения (850 нм) от таблеток с действующими веществами фторхинолонового ряда можно за-

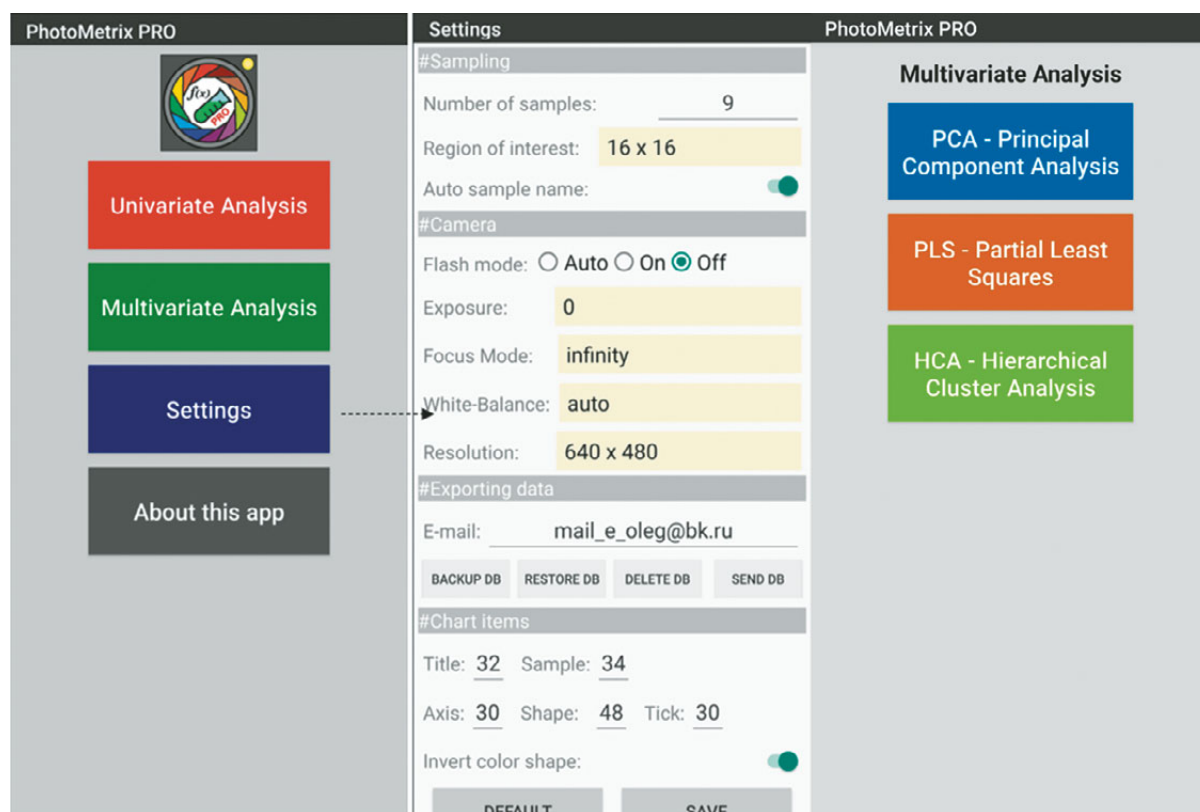


Рис. 3. Установка параметров анализа в PhotoMetrix PRO®

Fig. 3. Setting of the parameters in PhotoMetrix PRO®

регистрировать с помощью камеры смартфона (рис. 4). Блистерная упаковка и оболочка таблетки не препятствуют прохождению света с длиной волны 850 нм, что подтверждается сравнением результатов цветометрического определения фторхинолонов в образцах лекарственных средств в упаковке, без нее и на расколе таблетки. Наблюдается корреляция аналитического сигнала и концентрации действующего вещества вне зависимости от варианта исследования (рис. 5).

Зависимость цветометрических параметров диффузного отражения в ИК-области от концентрации и состава таблеток положена нами в основу определения действующего вещества в лекарственных средствах, а также идентификации их производителя.

PhotoMetrix PRO®. Приложение для смартфонов PhotoMetrix PRO® на платформе Android предназначено для одномерного (зависимость аналитического сигнала от одного параметра) и многомерного (зависимость аналитического сигнала от многих параметров — цветовых каналов) цветометрического анализа различных объектов [18–20]. В данной работе продемонстрировано применение PhotoMetrix PRO® для анализа лекарственных средств фторхинолонового ряда (см. рис. 3).

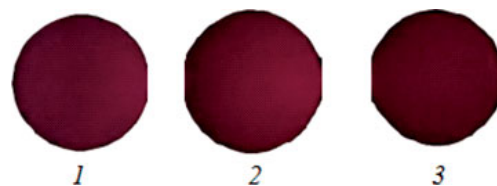


Рис. 4. Фотографии таблеток под воздействием ИК-излучения: 1 — офлоксацин; 2 — левофлоксацин; 3 — ципрофлоксацин

Fig. 4. Photographs of tablets exposed to IR radiation: 1 — ofloxacin; 2 — levofloxacin; 3 — ciprofloxacin

Многомерный анализ (multivariate analysis). Многомерный анализ с использованием цветометрических каналов R, G, B, H, S, V, L и I позволяет использовать методы главных компонент (PCA), иерархического кластерного анализа (HCA) и частичной регрессии метода наименьших квадратов (PLS). Используя соответствующие алгоритмы, можно определить содержание действующего вещества по градуировочной зависимости, построенной методом PLS, а также установить производителя лекарственного средства.

Использование метода PCA для идентификации производителя лекарственных средств. Применение методов главных компонент и иерархического кластерного анализа для определения производителя рассмотрим на примере

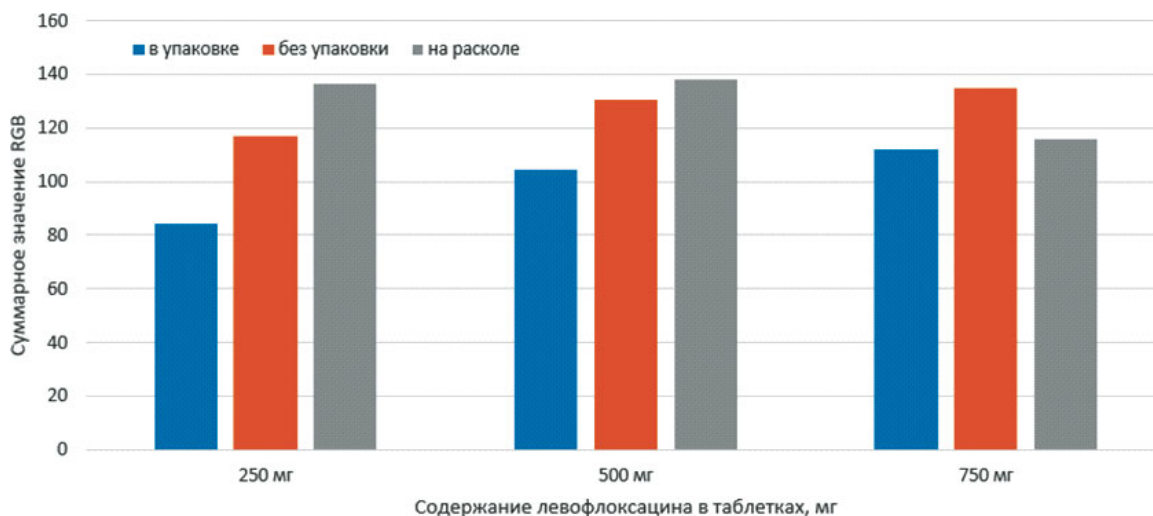


Рис. 5. Цветометрические параметры диффузного отражения ИК-излучения от таблеток «Лефлобакт» при различных вариантах анализа

Fig. 5. Colorimetric parameters of the diffuse reflection of IR radiation for Leflobakt tablets for different option of analysis

таблеток с одинаковым содержанием одного и того же действующего вещества.

При использовании алгоритмов *PCA* анализируемые образцы помещали в специальное устройство-бокс (см. рис. 1) и проводили фотографирование в разделе *Sampling*. Графический результат представлен в разделе *Re-Processing*; дендрограмма (алгоритм *HCA*) появляется автоматически после использования метода *PCA*.

На рис. 6 продемонстрированы графические зависимости, построенные с использованием алгоритмов *PCA* и *HCA*, для лекарственных средств, содержащих в своем составе левофлоксацин (см. рис. 6, а), моксифлоксацин (см. рис. 6, б) и ципрофлоксацин (см. рис. 6, в). С помощью данных графиков можно провести идентификацию препаратов по их производителю. Так, таблетки одного производителя образуют отдельные кластеры, что особенно хорошо видно на диаграммах, построенных с использованием алгоритма *HCA*. Данные, полученные с помощью *PCA*, указывают на расположение таблеток разного производства в отдельных квадрантах, что также позволяет идентифицировать фармацевтическую компанию-производителя. Кроме того, данный метод позволяет определить и страну производства: так, например, препарат с разным содержанием действующего вещества «Ципрофлоксацин», изготовленный в России, находится в квадрантах 2 и 4, тогда как препараты, произведенные в Индии, — в квадрантах 1 и 3 (см. рис. 6, в).

Использование частичной регрессии метода наименьших квадратов (алгоритм *PLS*) для определения действующего вещества в таблетках. Применение метода *PLS* рассмотрим на примере анализа лекарственных средств, содержа-

щих 250, 500 и 750 мг левофлоксацина. В этом случае для анализа использовали градуировочные зависимости концентраций действующего вещества в стандартных образцах от предсказанных (рассчитанных методом *PLS*).

Алгоритм *PLS* удобно использовать при определении действующего вещества в таблетках: сначала задают содержание, указанное в инструкции к таблеткам, затем вводят содержание, рассчитанное в ходе анализа (*OUTPUT SAMP*). С использованием алгоритма *PLS* ($n = 3$) построена градуировочная зависимость для определения действующего вещества в таблетках «Лефлобакт» (рис. 7).

Одномерный анализ (univariate analysis). Одномерный анализ позволяет определить содержание действующего вещества по градуировочной зависимости, рассчитанной методом наименьших квадратов по отдельно выбранным цветометрическим каналам R, G, B, H, S, V, L и I.

В табл. 2 представлены результаты определения действующих веществ в лекарственных препаратах с применением многомерного и одномерного анализа: относительное стандартное отклонение результатов анализа не превышает 0,07.

Заключение

В работе продемонстрировано применение устройства, напечатанного на 3D-принтере, и приложения *PhotoMetrix Pro*[®] для смартфонов для анализа лекарственных средств фторхинолонового ряда на содержание действующего вещества. Методы хемометрического анализа (главных компонент, наименьших квадратов, частичной регрессии наименьших квадратов и иерархический кластерный анализ) использовали для оп-

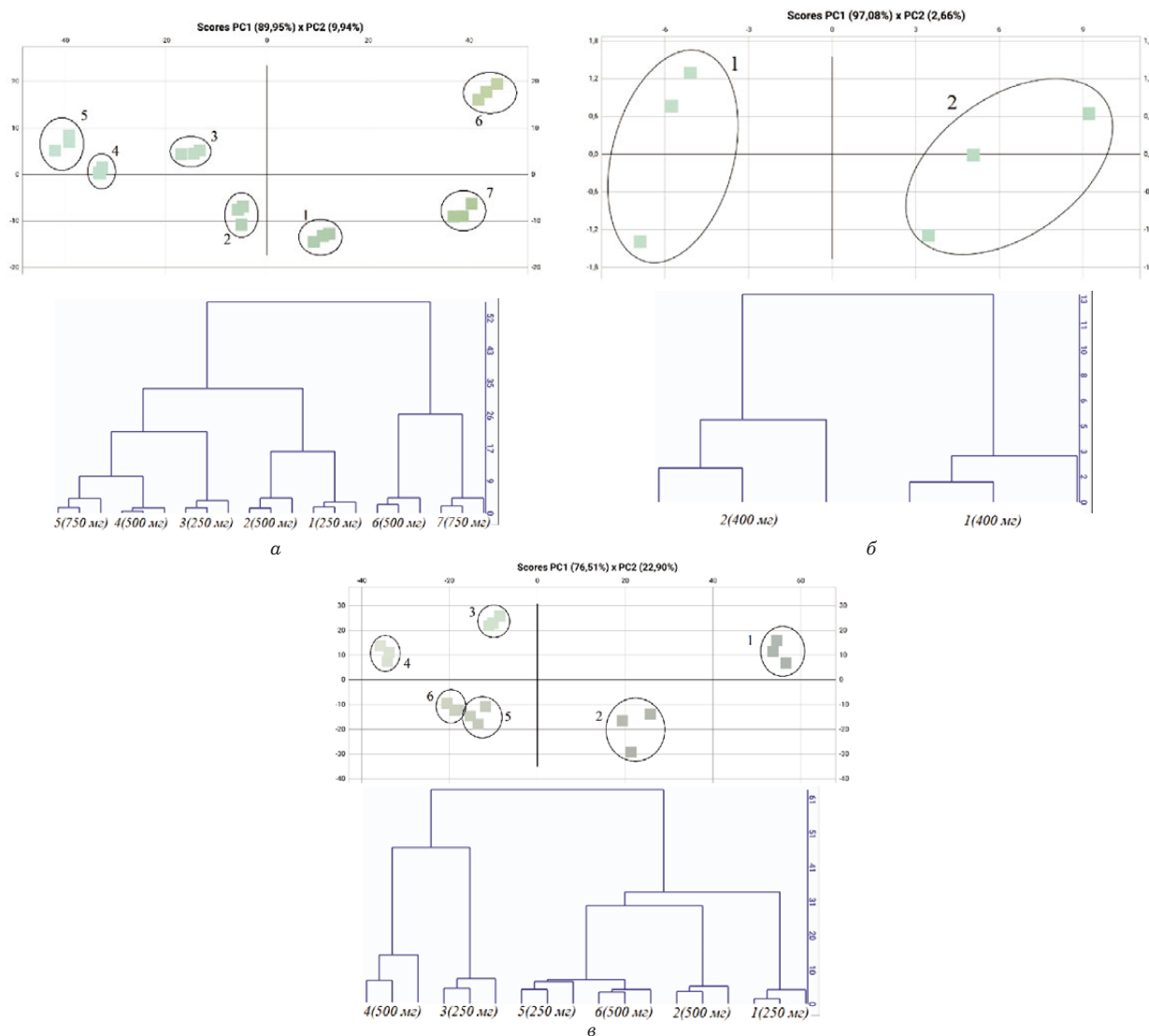


Рис. 6. Графики, построенные с использованием методов *PCA* и *HCA* для определения производителя лекарств с различными действующими веществами: *a* — левофлоксацин (1, 2 — «Таваник»; 3, 4, 5 — «Левлобакт»; 6, 7 — «Леволет»); *б* — моксифлоксацин (1 — «Моксифлоксацин»; 2 — «Моксифлокс»); *в* — ципрофлоксацин (1, 2 — «Ципрофлоксацин»; 3, 4 — «Цифран»; 5, 6 — «Ципролет»)

Fig. 6. Graphs constructed by *PCA* and *HCA* methods to determine the manufacturer of drugs with different active substances: *a* — Levofloxacin (1, 2 — “Tavanic”; 3, 4, 5 — “Leflobakt”; 6, 7 — “Levolet”); *b* — Moxifloxacin (1 — “Moxifloxacin”; 2 — “Moflox”); *c* — Ciprofloxacin (1, 2 — “Ciprofloxacin”; 3, 4 — “Tsifran”; 5, 6 — “Tsiprolet”)

ределения действующего вещества (методами одномерного и многомерного анализа) и установления производителя лекарственной продукции. Относительное стандартное отклонение результатов анализа не превышало 0,07.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Машковский М. Д.** Лекарственные средства: пособие для врачей. — М.: Новая волна, 2012. — 1216 с.
2. **Mostafa S., El-Sadek M., Alla E. A.** Spectrophotometric determination of enrofloxacin and pefloxacin through ion-pair complex formation / *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2002. Vol. 28. P. 173 – 180. DOI: 10.1016/s0731-7085(01)00591-x
3. **Amin A. S., Gouda A. A. E., El-Sheikh R., Zahran F.** Spectrophotometric determination of gatifloxacin in pure form and in pharmaceutical formulation / *Spectrochim. Acta, Part A.* 2007. Vol. 67. P. 1306 – 1313. DOI: 10.1016/j.saa.2006.09.041

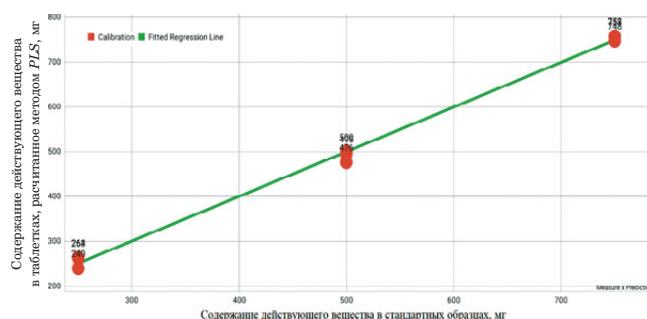


Рис. 7. Градуировочная зависимость, полученная методом PLS, для определения действующего вещества в таблетках «Левлобакт»

Fig. 7. Calibration dependence obtained by PLS method for determining the active substance in “Leflobakt” tablets

Таблица 2. Результаты анализа лекарственных препаратов ($n = 3$; $P = 0,95$)**Table 2.** Results of drug analysis ($n = 3$; $P = 0.95$)

Наименование лекарственного средства	Содержание действующего вещества, мг	Уравнения градуировочной зависимости	R^2	Найдено, мг в таблетке	s_r
PLS					
Лефлобакт	250	$y = 0,997x + 1,583$	0,997	252 ± 8	0,01
	500			500 ± 17	0,01
	750			746 ± 14	0,01
Таваник	250	$y = 0,996x + 1,438$	0,996	277 ± 6	0,01
	500			497 ± 14	0,01
Леволет	500	$y = 1,000x + 0,053$	1,000	508 ± 1	0,02
	750			744 ± 4	0,01
Ципрофлоксацин	250	$y = 1,000x + 0,047$	1,000	251 ± 7	0,01
	500			502 ± 11	0,01
Ципролет	250	$y = 0,998x + 0,648$	0,998	259 ± 10	0,01
	500			496 ± 7	0,01
Цифран	250	$y = 0,996x + 1,341$	0,996	259 ± 3	0,03
	500			425 ± 9	0,01
Офлоксацин	200	$y = 0,999x + 0,176$	0,999	206 ± 14	0,03
	400			396 ± 5	0,01
Одномерный анализ (цветометрический канал В)					
Лефлобакт	250	$y = 0,011x + 222,181$	0,995	247 ± 3	0,01
	500			511 ± 4	0,01
	750			746 ± 126	0,07
Таваник	250	$y = 0,034x + 141,309$	0,995	246 ± 43	0,07
	500			503 ± 42	0,03
Леволет	500	$y = -0,050x + 196,696$	0,993	496 ± 29	0,02
	750			753 ± 27	0,01
Ципрофлоксацин	250	$y = 0,126x + 127,145$	1,000	248 ± 11	0,02
	500			502 ± 11	0,01
Ципролет	250	$y = -0,025x + 197,892$	0,996	255 ± 34	0,05
	500			505 ± 33	0,03
Цифран	250	$y = 0,097x + 129,933$	0,999	252 ± 15	0,02
	500			509 ± 15	0,01
Офлоксацин	200	$y = 0,135x + 139,055$	0,998	210 ± 11	0,02
	400			408 ± 18	0,02

- Gonzalez J. A. O., Mochon M. C., de la Rosa F. J. B. Spectrofluorimetric determination of levofloxacin in tablets, human urine and serum / Talanta. 2000. Vol. 52. P. 1149 – 1156. DOI: 10.1016/S0039-9140(00)00484-7
- Ocana J. A., Barragan F. J., Callejon M. Fluorescence and terbium-sensitised luminescence determination of garenoxacin in human urine and serum / Talanta. 2004. Vol. 63. P. 691 – 697. DOI: 10.1016/j.talanta.2003.12.016
- Ocana J. A., Barragan F. J., Callejon M. Spectrofluorimetric and micelle-enhanced spectrofluorimetric determination of gatifloxacin in human urine and serum / J. Pharm. Biomed. Anal. 2005. Vol. 37. P. 327 – 332. DOI: 10.1016/j.jpba.2004.10.027
- Амелин В. Г., Шаока З. А. Ч., Большаков Д. С. Твердофазно-флуориметрическое определение хинолонов на целлюлозной бумаге и в тонком слое силикагеля в лекарственных препаратах с использованием смартфона / Журн. аналит. химии. 2021. Т. 76. № 7. С. 593 – 602. DOI: 10.31857/S0044450221070033
- Амелин В. Г., Шаока З. А. Ч., Большаков Д. С., Третьяков А. В. Цифровая цветометрия индикаторных тест-систем с использованием смартфона и хемометрического анализа при определении хинолонов в лекарственных препаратах / Журн. прикл. спектроскопии. 2022. Т. 89. № 1. С. 84 – 93. DOI: 10.47612/0514-7506-2022-89-1-84-93
- Кузьмина Н. Е., Моисеев С. В., Романов Б. К. Проблемы использования метода БИК-спектрометрии для установления подлинности действующего вещества в лекарственных препаратах / Вестник научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2021. Т. 11. № 1. С. 49 – 54. DOI: 10.30895/1991-2919-2021-11-1-49-54
- Балыклова К. С., Титова А. В., Садчикова Н. П. и др. Анализ таблеток ацетилсалициловой кислоты методом ИК-спектроскопии в ближней области / Вест. Росздравнадзора. 2013. № 2. С. 62 – 65.
- Басова Е. М., Литвиненко Ю. Н., Полотнянко Н. А. Определение производителей лекарственных препаратов с применением ИК-спектроскопии и метода главных компо-

- нент / Вест. международного ун-та природы, общества и человека «Дубна». 2019. Т. 43. № 2. С. 7 – 15.
12. **Басова Е. М., Полотнянко Н. А.** Стратегия выявления возможной фальсификации лекарственных препаратов на примере таблеток «Ацетилсалициловая кислота» и «Парацетамол» / Вест. международного ун-та природы, общества и человека «Дубна». 2020. Т. 49. № 4. С. 3 – 13.
 13. **Моногарова О. В., Осолок К. В., Апыри В. В.** Цветометрия в химическом анализе / Журн. аналит. химии. 2018. Т. 73. № 11. С. 857 – 867. DOI: 10.1134/S0044450218110063
 14. **Апыри В. В., Горбунова М. В., Исаченко А. И. и др.** Использование бытовых цветорегистрирующих устройств в количественном химическом анализе / Журн. аналит. химии. 2017. Т. 72. № 11. С. 963 – 977. DOI: 10.7868/S0044450217110019
 15. **Иванов В. М., Кузнецова О. В.** Химическая цветометрия: возможности метода, области применения и перспективы / Успехи химии. 2001. Т. 70. № 5. С. 411 – 428. DOI: 10.1070/RC2001v070n05ABEH000636
 16. **Huang X., Xu D., Chen J., et al.** Smartphone-based analytical biosensors / *Analyst*. 2018. Vol. 143. P. 5330 – 5351. DOI: 10.1039/c8an01269e
 17. **Rezazadeh M., Seidi Sh., Lid M., et al.** The modern role of smartphones in analytical chemistry / *Trends Anal. Chem.* 2019. Vol. 118. P. 548 – 555. DOI: 10.1016/j.trac.2019.06.019
 18. **Böck F. C., Helfer G. A., da Costa A. B., et al.** PhotoMetrix and colorimetric image analysis using smartphones / *J. Chemometrics*. 2020. Vol. 34. P. 1 – 20. DOI: 10.1002/cem.3251
 19. **Helfer G. A., Magnus V. S., Böck F. C., et al.** PhotoMetrix: An application for univariate calibration and principal components analysis using colorimetry on mobile devices / *J. Braz. Chem.* 2017. Vol. 28. P. 328 – 335. DOI: 10.5935/0103-5053.20160182
 20. **Ratani G., Dario P., Cavall F.** Smartphone-based food diagnostic technologies: A Review / *Sensors*. 2017. Vol. 17. P. 1 – 22. DOI: 10.3390/s17061453
- tion of gatifloxacin in human urine and serum / *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2005. Vol. 37. P. 327 – 332. DOI: 10.1016/j.jpba.2004.10.027
7. **Amelin V. G., Shogah Z. A. C., Bol'shakov D. S.** Solid-Phase-Fluorimetric Determination of Quinolones in Medicinal Preparations on Cellulose Paper and in a Thin Silica Layer Using a Smartphone / *J. Anal. Chem.* 2021. Vol. 76. N 7. P. 797 – 805. DOI: 10.1134/S1061934821070030
 8. **Amelin V. G., Shogah Z. A. C., Bol'shakov D. S., Tretyakov A. V.** Digital colorimetry of indicator test-systems using a smartphone and chemometric analysis in determination of quinolones in pharmaceuticals / *Zh. Prikl. Spektrosk.* 2022. Vol. 89. N 1. P. 84 – 93 [in Russian]. DOI: 10.47612/0514-7506-2022-89-1-84-93
 9. **Kuz'mina N. E., Moiseev S. V., Romanov B. K.** Problems of using the method of NIR spectrometry to establish the identity of the active substance in drugs / *Vedom. Nauch. Ts. Ékspert. Sredstv Med. Prim.* 2021. Vol. 11. P. 49 – 54 [in Russian]. DOI: 10.30895/1991-2919-2021-11-1-49-54
 10. **Balyklova K. S., Titova A. V., Sadchikova N. P., et al.** Analysis of Acetylsalicylic Acid Tablets by Near-IR Spectroscopy / *Vestn. Roszdravnadzora*. 2013. Vol. 2. P. 62 – 65 [in Russian].
 11. **Basova E. M., Litvinenko Iu. N., Polotnianko N. A.** Identification of drug manufacturers using IR spectroscopy and principal component analysis / *Vestn. Mezhdunar. Univ. Prirody Obshch. Chel. "Dubna"*. 2019. Vol. 43. P. 7 – 15 [in Russian].
 12. **Basova E. M., Polotnianko N. A.** Strategy for detecting possible falsification of drugs on the example of tablets "Acetylsalicylic acid" and "Paracetamol" / *Vestn. Mezhdunar. Univ. Prirody Obshch. Chel. "Dubna"*. 2020. Vol. 49. P. 3 – 13 [in Russian].
 13. **Monogorova O. V., Osolok K. V., Apyari V. V.** Colorimetry in chemical analysis / *J. Anal. Chem.* 2018. Vol. 73. N 11. P. 1076 – 1084. DOI: 10.1134/S1061934818110060
 14. **Apyari V. V., Gorbunova M. V., Isatchenko A. I., et al.** Use of household color-recording devices in quantitative chemical analysis / *J. Anal. Chem.* 2017. Vol. 72. N 11. P. 1127 – 1137. DOI: 10.1134/S106193481711
 15. **Ivanov V. M., Kuznetsova O. V.** Chemical colorimetry: potential of the method, application areas and future prospects / *Rus. Chem. Rev.* 2001. Vol. 70. N 5. P. 357 – 372. DOI: 10.1070/RC2001v070n05ABEH000636
 16. **Huang X., Xu D., Chen J., et al.** Smartphone-based analytical biosensors / *Analyst*. 2018. Vol. 143. P. 5330 – 5351. DOI: 10.1039/c8an01269e
 17. **Rezazadeh M., Seidi Sh., Lid M., et al.** The modern role of smartphones in analytical chemistry / *Trends Anal. Chem.* 2019. Vol. 118. P. 548 – 555. DOI: 10.1016/j.trac.2019.06.019
 18. **Böck F. C., Helfer G. A., da Costa A. B., et al.** PhotoMetrix and colorimetric image analysis using smartphones / *J. Chemometrics*. 2020. Vol. 34. P. 1 – 20. DOI: 10.1002/cem.3251
 19. **Helfer G. A., Magnus V. S., Böck F. C., et al.** PhotoMetrix: An application for univariate calibration and principal components analysis using colorimetry on mobile devices / *J. Braz. Chem.* 2017. Vol. 28. P. 328 – 335. DOI: 10.5935/0103-5053.20160182
 20. **Ratani G., Dario P., Cavall F.** Smartphone-based food diagnostic technologies: A Review / *Sensors*. 2017. Vol. 17. P. 1 – 22. DOI: 10.3390/s17061453

REFERENCES

1. **Mashkovsky M. D.** Medicines: a guide for doctors. — Moscow: Novaya Volna, 2012. — 1216 p. [in Russian].
2. **Mostafa S., El-Sadek M., Alla E. A.** Spectrophotometric determination of enrofloxacin and pefloxacin through ion-pair complex formation / *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2002. Vol. 28. P. 173 – 180. DOI: 10.1016/S0731-7085(01)00591-x
3. **Amin A. S., Gouda A. A. E., El-Sheikh R., Zahran F.** Spectrophotometric determination of gatifloxacin in pure form and in pharmaceutical formulation / *Spectrochim. Acta, Part A*. 2007. Vol. 67. P. 1306 – 1313. DOI: 10.1016/j.saa.2006.09.041
4. **Gonzalez J. A. O., Mochon M. C., de la Rosa F. J. B.** Spectrofluorimetric determination of levofloxacin in tablets, human urine and serum / *Talanta*. 2000. Vol. 52. P. 1149 – 1156. DOI: 10.1016/S0039-9140(00)00484-7
5. **Ocana J. A., Barragan F. J., Callejon M.** Fluorescence and terbium-sensitized luminescence determination of garenoxacin in human urine and serum / *Talanta*. 2004. Vol. 63. P. 691 – 697. DOI: 10.1016/j.talanta.2003.12.016
6. **Ocana J. A., Barragan F. J., Callejon M.** Spectrofluorimetric and micelle-enhanced spectrofluorimetric determina-