



Застосування похідних хінону для спектрофотометричного визначення лікарських засобів

К. П. Медведєва^{B-D}, А. О. Донченко^{C-E}, С. О. Васюк^{*A,F}

Запорізький державний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – розробка та валідація спектрофотометричних методик аналізу ацетилцистеїну та стрептоміцину сульфату, що придатні для використання під час стандартизації досліджуваних речовин у субстанціях і лікарських формах.

Матеріали та методи. У дослідженні використали робочі стандартні зразки ацетилцистеїну, стрептоміцину сульфату. Як органічні аналітичні реагенти застосували похідні хінону: натрій 1,2-нафтохінон-4-сульфонат і 2,3-дихлор-1,4-нафтохінон. Оптичну густину продуктів реакції вимірювали за допомогою спектрофотометра «Specord 200».

Результати. У результаті експериментальних досліджень визначили оптимальні умови взаємодії реагентів із лікарськими речовинами, які досліджували. Вивчили чинники, що впливають на характер спектра поглинання та повноту утворення продуктів реакції: природа розчинника, рН реакційної суміші, кількість і порядок додавання реагентів, температура, час перебігу та стійкість продуктів реакції з часом. Встановлено, що натрій 1,2-нафтохінон-4-сульфонат взаємодіє зі стрептоміцину сульфатом у лужному середовищі з утворенням забарвленої сполуки з максимумом абсорбції при 560 нм. Реакція взаємодії 2,3-дихлор-1,4-нафтохінону з ацетилцистеїном перебігає в середовищі ДМФА за умови нагрівання реакційної суміші протягом 10 хв за температури 95 °С. Максимум абсорбції спостерігали при 425 нм. Здійснили валідацію розроблених методик. Визначили основні валідаційні характеристики: специфічність, лінійність, прецизійність, правильність, робастність і діапазон застосування. Підпорядкування закону Бера визначили в межах 4,48–8,40 мг/100 мл для ацетилцистеїну та 2,00–8,00 мг/100 мл для стрептоміцину сульфату. Методами неперервних змін і молярних співвідношень встановили коефіцієнти стехіометричних співвідношень компонентів, які реагують, у досліджуваних реакціях.

Висновки. Встановили оптимальні умови перебігу реакції взаємодії ацетилцистеїну з 2,3-дихлор-1,4-нафтохіноном і стрептоміцину сульфату з натрій 1,2-нафтохінон-4-сульфонатом. Розробили нові спектрофотометричні методики кількісного визначення досліджуваних лікарських речовин, які апробовано на лікарських формах. Доведено, що розроблені методики вирізняються простотою, відтворюваністю та експресністю.

Применение производных хинона для спектрофотометрического определения лекарственных средств

К. П. Медведєва, А. А. Донченко, С. А. Васюк

Цель работы – разработка и валидация спектрофотометрических методик анализа ацетилцистеина и стрептомицина сульфата, пригодных для использования при стандартизации исследуемых веществ в субстанциях и лекарственных формах.

Материалы и методы. В исследовании использованы рабочие стандартные образцы ацетилцистеина и стрептомицина сульфата. Как органические аналитические реагенты применены производные хинона: натрий 1,2-нафтохинон-4-сульфонат и 2,3-дихлор-1,4-нафтохинон. Оптическую плотность продуктов реакции измеряли с помощью спектрофотометра «Specord 200».

Результаты. В результате экспериментальных исследований определены оптимальные условия взаимодействия реагентов с исследуемыми лекарственными веществами. Изучены факторы, влияющие на характер спектра поглощения и полноту образования продуктов реакции: природа растворителя, рН реакционной смеси, количество и порядок добавления реагентов, температура, время протекания и устойчивость продуктов реакций со временем. Установлено, что натрий 1,2-нафтохинон-4-сульфонат взаимодействует со стрептомицина сульфатом в щелочной среде с образованием окрашенного соединения с максимумом абсорбции при 560 нм. Реакция взаимодействия 2,3-дихлор-1,4-нафтохинона с ацетилцистеином протекает в среде ДМФА при нагревании реакционной смеси в течение 10 мин при температуре 95 °С. Максимум абсорбции отмечен при 425 нм. Проведена валидация разработанных методик. Определены основные валидационные характеристики: специфичность, линейность, прецизионность, правильность, робастность и диапазон применения. Подчинение закону Бера наблюдали в пределах 4,48–8,40 мг/100 мл для ацетилцистеина и 2,00–8,00 мг/100 мл для стрептомицина сульфата. Методами непрерывных изменений и молярных соотношений установлены коэффициенты стехиометрических соотношений реагирующих компонентов в исследуемых реакциях.

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/184173>

УДК: 547.567:615.2/.4.074:543.422.3
DOI: 10.14739/2409-2932.2019.3.184173

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2019. – Т. 12, № 3(31). – С. 250–255

Ключові слова: ацетилцистеїн, стрептоміцину сульфат, 2,3-дихлор-1,4-нафтохінон, натрій 1,2-нафтохінон-4-сульфонат, спектрофотометрія, кількісне визначення, валідація.

*E-mail: svitlanavasyuk@gmail.com

Надійшла до редакції: 30.07.2019 // Після доопрацювання: 09.08.2019 // Прийнято до друку: 28.08.2019

Выводы. Установлены оптимальные условия протекания реакции взаимодействия ацетилцистеина с 2,3-дихлор-1,4-нафтохиноном и стрептомицина сульфата с натрий 1,2-нафтохинон-4-сульфонатом. Разработаны новые спектрофотометрические методики количественного определения исследуемых лекарственных веществ, которые апробированы на лекарственных формах. Доказано, что разработанные методики отличаются простотой, воспроизводимостью и экспрессностью.

Ключевые слова: ацетилцистеин, стрептомицина сульфат, 2,3-дихлор-1,4-нафтохинон, натрий 1,2-нафтохинон-4-сульфонат, спектрофотометрия, количественное определение, валидация.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2019. – Т. 12, № 3(31). – С. 250–255

Application of quinone derivatives for spectrophotometric determination of drugs

K. P. Miedviedieva, A. O. Donchenko, S. O. Vasiuk

The aim of this research is the development and validation of spectrophotometric methods for the determination of acetylcysteine and streptomycin sulfate, suitable for the standardization of test substances and analysis dosage forms.

Materials and methods. The substances of the acetylcysteine and the streptomycin sulfate, the quinone derivatives (the solutions of sodium 1,2-naphthoquinone-4-sulfonate and 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone), as the analytical color reagents, were used for the experiment. The spectrophotometer Specord 200 for measuring the optical density was applied.

Results. According to experimental data, the optimal conditions between the test substances and the added reagents were established. The factors affecting the character of the absorbance spectrum and the value of absorbance: the nature of the solution medium, the amount of added reagents, pH of the reaction mixture, conduction period of the reaction and reaction product resistance in time have been studied for the development of a methods of quantitative determination of acetylcysteine and streptomycin sulfate on based reactions with quinone derivatives.

It was experimentally established that the sodium 1,2-naphthoquinone-4-sulfonate with streptomycin sulfate in the alkaline medium to form a colored composition with maximum light absorbance at 560 nm. The solution of 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone with acetylcysteine in the DMFA medium to form a colored composition with maximum light absorbance at 425 nm. It was necessary to heat it on the water bath for 10 min at 95 °C for more complete conduction period of reaction.

According to SPU, the procedure of validation was determined. It has been proved that the developed techniques of the quantitative determination based on such characteristics as linearity, accuracy, validity, application range and robustness. The obedience to the Beer's Law is 4.48–8.40 mg/100 ml for acetylcysteine and 2.00–8.00 mg/100 ml for streptomycin sulfate. Stoichiometric ratios of the reaction mixture component have been established by means of the method of isomolar series and continuous change method.

Conclusion. As a result of this work, the optimal reaction conditions for the reaction of acetylcysteine with 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone and streptomycin sulfate with sodium 1,2-naphthoquinone-4-sulfonate have been established. Based on the obtained data, new spectrophotometric methods for the quantitative determination of the investigated drugs were developed and tested on the dosage forms. It is proved that the developed methods are simple, reproducible and expressive.

Key words: acetylcysteine, streptomycin sulfate, 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone, sodium 1,2-naphthoquinone-4-sulfonate, spectrophotometry, assay, validation studies.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2019; 12 (3), 250–255

Обіг фальсифікованих лікарських засобів становить глобальну загрозу для здоров'я населення. Протягом останніх років і на національному, і на міжнародному рівнях підвищуються вимоги до якості ліків. У зв'язку з цим набуває значення вдосконалення та створення нових методів аналізу якості лікарських засобів. Для сучасних фармацевтичних підприємств одним із найдоступніших методів аналізу залишається спектрофотометрія в ультрафіолетовій і видимій областях спектра. Спектрофотометричні методики є точними, експресними, дають можливість швидко здійснювати контроль показників якості та безпеки продукції, однак потребують використання органічних реагентів, які здатні утворювати з досліджуваними речовинами забарвлені сполуки.

Пріоритетним напрямом дослідження нині є застосування хінонів та їхніх похідних як органічних реагентів для аналізу лікарських речовин [1,2]. У науковій літературі наведена інформація щодо використання похідних хінону для аналізу цефалоспоринових [3–5] і β-лактамних антибіотиків [6]. Відомою є спектрофотометрична

методика кількісного визначення диклофенаку натрію на основі реакції з натрій 1,2-нафтохинон-4-сульфонатом у лужному середовищі (рН 11,9) з максимумом абсорбції при 456 нм [7]. Для аналізу антигеморагічних лікарських засобів застосовують реагент Гіббса (2,6-дихлор-*n*-бензохінон-4-хлорімід). Так, амінокапронова кислота взаємодіє з реагентом при нагріванні протягом 10 хв за температури 50 °C, оптичну густину вимірюють при 680 нм [8]. У роботі [9] описано визначення протимігренозних анальгетиків на основі реакцій із *n*-хлоранілом. Успішно застосовують методику аналізу метопрололу тартрату, засновану на утворенні продукту взаємодії лікарської речовини та 2,3-дихлор-1,4-нафтохінону (дихлону) з максимумом абсорбції при 493 нм [10]. Також рекомендовано використовувати для кількісного визначення лікарських речовин антрахінонові барвники – хіналізарин [11] та алізариновий червоний [12,13].

Беручи до уваги високу специфічність, селективність і чутливість реакцій із застосуванням хінонів та їхніх похідних, актуальність дослідження взаємодії цих реагентів

із лікарськими речовинами та створення нових методик аналізу лікарських засобів не викликає сумнівів.

Мета роботи

Розробка та валідація спектрофотометричних методик аналізу ацетилцистеїну та стрептоміцину сульфату, придатних для використання під час стандартизації досліджуваних речовин у субстанціях і лікарських формах.

Матеріали і методи дослідження

Для розробки методик кількісного визначення як об'єкти дослідження використали робочі стандартні зразки ацетилцистеїну та стрептоміцину сульфату. Як органічні аналітичні реагенти застосували похідні хінону: 2,3-дихлор-1,4-нафтохінон (Sigma-Aldrich), натрій 1,2-нафтохінон-4-сульфонат (ПрАТ «ШЗХР») та розчинники кваліфікацій «х.ч.», «ч.д.а.» та «фарм.»: вода очищена, ДМФА, NaOH.

Дослідили лікарські форми промислового виробництва:

- порошок для приготування ін'єкційного розчину – «Стрептоміцин» 1,0 г стрептоміцину сульфату (корпорація ARTERIUM) серія 83343;
- розчин для ін'єкцій – «Інгаміст» 100 мг/мл ацетилцистеїну (ВАТ «Юрія-Фарм», серія EA68/1-1).

Аналітичне обладнання: спектрофотометр Specord 200 (Analytic Jena, ФРН), ваги електронні АВТ-120-5DM (Kern & Sohn, ФРН), водяна баня Memmert WNB 7-45 (MEMMERT, ФРН), мірний посуд класу А.

Методи кількісного аналізу досліджуваних лікарських речовин

Методика кількісного визначення ацетилцистеїну.

Точну наважку ацетилцистеїну (0,0400 г) вміщували в мірну колбу ємністю 25,00 мл, розчиняли та доводили до позначки розчином ДМФА, ретельно перемішували. 1,00 мл готового розчину обробляли 0,50 мл 4 % розчину 2,3-дихлор-1,4-нафтохінону, перемішували. Реакційну суміш нагрівали 10 хв на водяній бані за температури 95 °С. Після охолодження розчин кількісно переносили в мірну колбу ємністю 25,00 мл і доводили розчином ДМФА до позначки. Оптичну густину вимірювали на тлі компенсаційного розчину за довжини хвилі 425 нм.

Методика кількісного визначення стрептоміцину сульфату. Точну наважку стрептоміцину сульфату (0,0300 г) вміщували у мірну колбу ємністю 25,00 мл, доводили до позначки водою та ретельно перемішували. До 1,00 мл одержаного розчину додавали 1,00 мл 2,0 % розчину натрій 1,2-нафтохінон-4-сульфонату та 1,00 мл 0,2 М розчину NaOH. Суміш витримували протягом 10 хв, нагрівали 5 хв на водяній бані за температури 85 °С. Після охолодження розчин кількісно переносили в мірну колбу ємністю 25,00 мл і доводили очищеною водою до позначки. Оптичну густину вимірювали на тлі компенсаційного розчину за довжини хвилі при 560 нм.

Методика кількісного визначення ацетилцистеїну в розчині для ін'єкцій. 1,00 мл ін'єкційного розчину вміщували в мірну колбу ємністю 100,0 мл та доводили розчином ДМФА до позначки. 1,60 мл одержаного розчину переносили в мірну колбу на 25,00 мл та аналізували за загальною методикою.

Методика кількісного визначення стрептоміцину сульфату в порошку для приготування ін'єкційного розчину. Точну наважку лікарської форми (0,0315 г) вміщували в мірну колбу ємністю 25,00 мл, доводили до позначки водою та ретельно перемішували. 1,00 мл одержаного розчину аналізували за загальною методикою.

Результати та їх обговорення

На початковому етапі розробки спектрофотометричних методик аналізу ацетилцистеїну та стрептоміцину сульфату дослідили вплив на перебіг реакцій природи розчинника, концентрації досліджуваних речовин і реагентів, умов проведення досліду (температура, рН реакційної суміші, кількість і порядок додавання реагентів, час перебігу реакції).

У результаті для проведення реакцій взаємодії ацетилцистеїну з 2,3-дихлор-1,4-нафтохіноном обрано ДМФА, стрептоміцину сульфату з натрій 1,2-нафтохінон-4-сульфонатом – воду очищену за наявності розчину NaOH.

Протягом дослідження встановили, що під час взаємодії натрій 1,2-нафтохінон-4-сульфонату зі стрептоміцину сульфатом у лужному середовищі утворюється забарвлена сполука з максимумом світлопоглинання при 560 нм. Визначили, що реакційну суміш необхідно витримувати близько 10 хв за кімнатної температури, далі нагрівати протягом 5 хв за температури 85 °С.

У випадку взаємодії 2,3-дихлор-1,4-нафтохінону з ацетилцистеїном реакція перебігає в середовищі ДМФА за умови нагрівання реакційної суміші протягом 10 хв за температури 95 °С. Максимум світлопоглинання спостерігали при 425 нм.

На *рис. 1 і 2* наведені спектри поглинання продуктів реакцій досліджуваних лікарських речовин з обраними реагентами. За оптимальних умов здійснення аналізу встановили максимуми світлопоглинання та розрахували аналітичні показники чутливості відповідних реакцій (*табл. 1*).

Визначення валідаційних характеристик. Наступний етап дослідження – валідація розроблених методик. Валідація аналітичної методики передбачає чітке формулювання аналітичного завдання – з якою метою використовують методику. Для методик кількісного визначення лікарських речовин встановлюють валідаційні характеристики, висвітлені у ДФУ та спеціалізованій літературі [14–16].

Лінійність. Підпорядкування основному закону світлопоглинання спостерігали в межах 4,48–8,40 мг/100 мл для ацетилцистеїну та 2,00–8,00 мг/100 мл для стрептоміцину сульфату, тому саме в цих межах визначали лінійність.

Таблиця 1. Аналітичні показники чутливості досліджуваних реакцій

Лікарська речовина	λ_{\max} , нм	ϵ	W_s	C_{\min} , мкг/мл
Стрептоміцину сульфат	560	$1,16 \cdot 10^4$	0,125	6,28
Ацетилцистеїн	425	$0,109 \cdot 10^3$	1,49	0,88

Таблиця 2. Числові показники лінійної залежності

Величина	Значення	Критерії	Висновок
Ацетилцистеїн			
$b \pm (s_b)$	$0,9712 \pm (0,0191)$	–	–
$a \pm (s_a)$	$2,9025 \pm (1,9506)$	$ a \leq \Delta a = t(95\%;7) \cdot s_a = 3,696$	відповідає
$s_{x,0}(\%)$	1,056	$\leq \Delta_{As}(\%)/t(95\%;7) = 1,054$	відповідає
r	0,9987	$\geq 0,9984$	відповідає
Стрептоміцину сульфат			
$b \pm (s_b)$	$1,0036 \pm (0,0245)$	–	–
$a \pm (s_a)$	$-0,1043 \pm (2,4635)$	$ a \leq \Delta a = t(95\%;7) \cdot s_a = 4,668$	відповідає
$s_{x,0}(\%)$	0,9426	$\leq \Delta_{As}(\%)/t(95\%;7) = 1,056$	відповідає
r	0,9978	$\geq 0,9970$	відповідає

Таблиця 3. Визначення точності на рівні збіжності ($n = 9$, $p = 0,95$)

Лікарська форма	Вміст	Метрологічні характеристики				
		\bar{x}	S	RSD	$\Delta_{x,r}$	$\Delta_{As}\%$
«Інгаміст», розчин для ін'єкцій	100 мг/мл	0,103	$4,41 \cdot 10^{-4}$	1,28	2,38	1,60
«Стрептоміцин», порошок для приготування ін'єкційного розчину	1,0 г	1,03	$1,09 \cdot 10^{-3}$	1,06	1,97	3,20

Таблиця 4. Результати визначення правильності методом добавок

Лікарська форма	ΔZ	$\Delta \bar{z}$	$ \bar{z} - 100 $
«Інгаміст», розчин для ін'єкцій	99,30	6,37	0,700
«Стрептоміцин», порошок для приготування ін'єкційного розчину	99,20	1,07	0,800

Залежність абсорбції від концентрації аналізованих речовин наведено на рис. 3.

Методом найменших квадратів за допомогою регресійного аналізу розрахували числові показники лінійної залежності (табл. 2).

За даними таблиці 2, розраховані показники відповідають критеріям щодо параметрів лінійної залежності, встановленим ДФУ, тому розроблені методики є лінійними. Діапазон застосування методики кількісного визначення ацетилцистеїну становить 70–130 %, стрептоміцину сульфату – 80–120 %.

Прецизійність. Під час аналізу визначали ще одну валідаційну характеристику – прецизійність. Для вивчення точності на рівні збіжності проаналізували 9 розчинів, концентрації яких варіювалися в досліджуваному діапазоні методики (плюс розчин порівняння, концентрація якого близька до номінальної). Дані таблиці 3 свідчать

про прецизійність розроблених методик згідно з вимогами ДФУ, оскільки Δx не перевищує $\Delta_{As}\%$.

Правильність. Методом добавок встановлювали правильність розроблених методик. Протягом експерименту порівнювали величини абсорбції досліджуваних зразків і тих самих зразків із додаванням певної кількості розчину стандарту досліджуваної лікарської речовини (табл. 4).

Робастність. Черговість і кількість доданих реагентів, розчинників, температура та час нагрівання, стабільність досліджуваних розчинів у часі – фактори, що здатні впливати на величину абсорбції, допомагають оцінити робастність на етапі розроблення методів аналізу. Доведено, що розчини стійкі (30 хв), а на величину оптичної густини забарвлених розчинів несуттєво впливають зміни кількості доданих реагентів ($\pm 10\%$), температури та часу нагрівання.

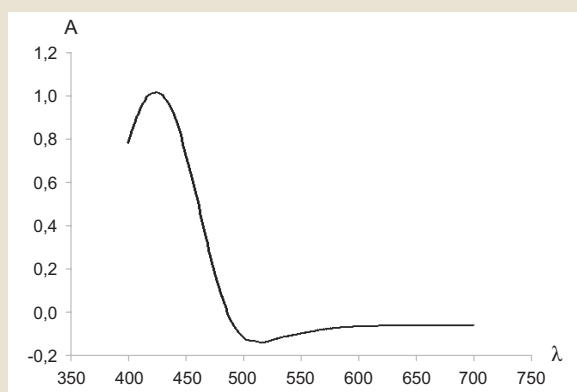


Рис. 1. Спектр поглинання продукту реакції ацетилцестеїну з 2,3-дихлор-1,4-нафтохіноном.

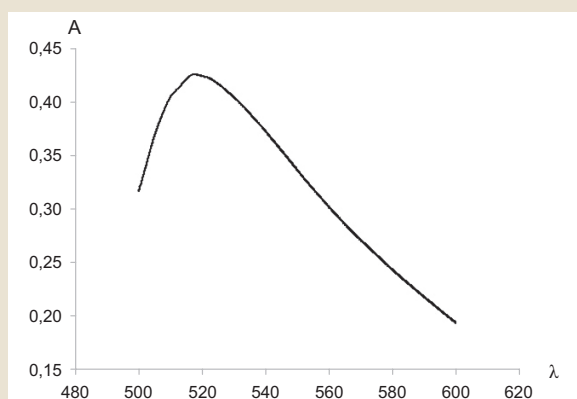


Рис. 2. Спектр поглинання продукту реакції стрептоміцину сульфату з натрій 1,2-нафтохінон-4-сульфонатом.

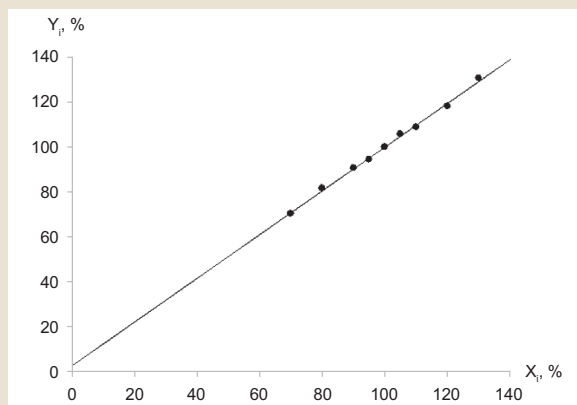


Рис. 3. Графічна залежність абсорбції від концентрації АЦЦ.

Висновки

1. Емпірично визначили оптимальні умови перебігу взаємодії між похідними хінону та досліджуваними лікарськими речовинами. Доволі висока чутливість реакцій підтверджена розрахованими межами виявлення (0,88 мкг/мл і 6,28 мкг/мл для ацетилцестеїну та стрептоміцину сульфату відповідно).

2. Розробили спектрофотометричні методики кількісного визначення ацетилцестеїну та стрептоміцину

сульфату у 2 лікарських формах (розчині для ін'єкцій «Інгаміст» і порошку для приготування ін'єкційного розчину «Стрептоміцин»).

3. Здійснили процедуру валідації розроблених методик відповідно до вимог ДФУ.

4. За такими характеристиками, як лінійність, прецизійність, правильність, робастність і діапазон застосування розроблені методики є валідними, характеризуються доступністю, можуть бути рекомендовані для дальшого контролю якості наведених лікарських засобів.

Перспективи подальших досліджень. Надалі дослідження можуть бути присвячені розробленню оригінальних спектрофотометричних методик аналізу лікарських засобів на основі реакцій із такими похідними хінону, як 2,6-дихлор-*п*-бензохінон-4-хлорід і хіналізарин.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Медведєва К. П., канд. фарм. наук, старший викладач каф. аналітичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-7260-5728

Донченко А. О., канд. фарм. наук, асистент каф. аналітичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-3511-1339

Васюк С. О., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. аналітичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-1569-9374

Сведения об авторах:

Медведєва К. П., канд. фарм. наук, старший преподаватель каф. аналитической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Донченко А. А., канд. фарм. наук, ассистент каф. аналитической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Васюк С. А., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. аналитической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about authors:

Miedvedieva K. P., PhD, Senior Lecturer of the Department of Analytical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Donchenko A. O., PhD, Assistant of the Department of Analytical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Vasiuk S. O., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Analytical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Медведєва К. П. Розробка спектрофотометричних методик кількісного визначення лікарських речовин, що містять первинну аліфатичну аміногрупу : дис. ... канд. фарм. наук : 15.00.02 / Запоріж. держ. мед. ун-т. Запоріжжя, 2015. 151 с.
- [2] Донченко А. О., Васюк С. О., Портна К. П. Використання 2,3-дихлор-1,4-нафтохінону для спектрофотометричного визначення ацетилцестеїну в лікарських препаратах. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2015. № 1. С. 36-39. doi: <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2015.1.41374>
- [3] Rani M. E. Spectrophotometric determination of cefadroxil with 2,3 - dichloro-5,6 dicyano-1, 4-benzoquinone. *World Journal of Pharmaceutical Research*. 2014. Vol. 3. Issue 9. P. 1196-1200.

- [4] Validated spectrophotometric methods for determination of cefdinir in pure and dosage forms through charge transfer complexation using alizarin derivatives / Sheikh R., Amin A., Gouda A., Zahran D. *International Journal of Research in Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2017. Vol. 2. Issue 6. P. 11-18.
- [5] Ali Ahmed S., Elbashir A., Aboul-Enein H. New spectrophotometric method for determination of cephalosporins in pharmaceutical formulations. *Arabian Journal Of Chemistry*. 2015. Vol. 8. Issue 2. P. 233-239. doi: 10.1016/j.arabjc.2011.08.012
- [6] Kumari N. A., Vasundhara A. A novel method development for spectrophotometric determination of ertapenem in bulk and injection formulations by NQS. *International Journal of Science Technology and Management*. 2016. Vol. 5. Issue 1. P. 1-9.
- [7] Rashid Q. N., Bakir M. H., Baban S. O. Spectrophotometric determination of Diclofenac Sodium in pure form and in the pharmaceutical preparations. *Tikrit Journal of Pure Science*. 2016. Vol. 21. Issue 3. P. 76-80.
- [8] Shantier S. W., Gadkariem E. A., Mohamed R. Development of colorimetric method for the analysis of aminocaproic acid using DCQ. *World Journal of Pharmaceutical Research*. 2015. Vol. 4. Issue 4. P. 234-240.
- [9] Spectrophotometric Determination of Certain Antimigraine Drugs in Pharmaceutical Formulations Using p-Chloranil Reagent; Application to Content Uniformity Testing / Omar M., Hammad M., Eltoukhi W. *Analytical Chemistry Letters*. 2017. Vol. 7. Issue 5. P. 611-622.
- [10] Donchenko A., Vasyuk S. Spectrophotometric determination of metoprolol tartrate in pure and dosage forms. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*. 2018. Vol. 42. Issue 1. P. 33-42. doi: 10.1501/eczfak_0000000600
- [11] Lima M. F., Cassella R. J., Pacheco W. F. Spectrophotometric determination of rosuvastatin in pharmaceutical formulations using quinalizarin. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2017. Vol. 53. Issue 3. P. 1-8. doi: 10.1590/s2175-97902017000300075
- [12] Development and validation of spectrophotometric methods for the determination of esomeprazole magnesium in pharmaceutical formulations / H. A. Makka et al. *World Journal Of Pharmacy And Pharmaceutical Sciences*. 2017. Vol. 6. Issue 2. P. 1344-1359. doi: 10.20959/wjpps20172-8635
- [13] Abdulrahman S., Basavaiah K. Use of alizarin red S as a chromogenic agent for the colorimetric determination of dothiepin hydrochloride in pharmaceutical formulations. *Journal of Saudi Chemical Society*. 2014. Vol. 18. Issue 2. P. 107-114. doi: 10.1016/j.jscs.2011.05.018
- [14] Гризодуб А. И. Стандартные процедуры валидации методик контроля качества лекарственных средств. *Фармаком*. 2006. № 1/2. С. 35-44.
- [15] Державна Фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с
- [16] Эрмер Й., Миллер Джон Х. МакБ. Валидация методик в фармацевтическом анализе. Примеры наилучших практик. Москва : Группа компаний ВИАЛЕК, 2013. 512 с.
- [2] Donchenko, A. O., Vasyuk, S. O., & Portna, K. P. (2015). Vykorystannia 2,3-dykhlor-1,4-naftokhinonu dlia spektrofotometrychnoho vyznachennia atsetyltsysteinu v likarskykh preparatakh [Spectrophotometric determination of acetylcysteine in pharmaceutical formulations using 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 1, 36-39. doi: https://doi.org/10.14739/2409-2932.2015.1.41374
- [3] Rani M. (2014). Spectrophotometric determination of cefadroxil with 2,3 – dichloro-5,6 dicyano-1, 4-benzoquinone. *World Journal of Pharmaceutical Research*, 3(9), 1196-1200.
- [4] Sheikh, R., Amin, A., Gouda, A., & Zahran, D. (2017). Validated spectrophotometric methods for determination of cefdinir in pure and dosage forms through charge transfer complexation using alizarin derivatives. *International Journal of Research in Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2(6), 11-18.
- [5] Ali Ahmed, S., Elbashir, A., & Aboul-Enein, H. (2015). New spectrophotometric method for determination of cephalosporins in pharmaceutical formulations. *Arabian Journal Of Chemistry*, 8(2), 233-239. doi: 10.1016/j.arabjc.2011.08.012
- [6] Kumari, N., & Vasundhara, A. (2016). A novel method development for spectrophotometric determination of ertapenem in bulk and injection formulations by NQS. *International Journal of Science Technology and Management*, 5(1), 1-9.
- [7] Rashid, Q. N., Bakir, M. H., & Baban, S. O. (2016). Spectrophotometric determination of Diclofenac Sodium in pure form and in the pharmaceutical preparations. *Tikrit Journal of Pure Science*, 21(3), 76-80.
- [8] Shantier, S. W., Gadkariem, E. A., & Mohamed R. (2015). Development of colorimetric method for the analysis of aminocaproic acid using DCQ. *World Journal of Pharmaceutical Research*, 4(4), 234-240.
- [9] Omar, M., Hammad, M., & Eltoukhi, W. (2017). Spectrophotometric Determination of Certain Antimigraine Drugs in Pharmaceutical Formulations Using p-Chloranil Reagent; Application to Content Uniformity Testing. *Analytical Chemistry Letters*, 7(5), 611-622. doi: 10.1080/2297928.2017.1372208
- [10] Donchenko, A., & Vasyuk, S. (2018). Spectrophotometric determination of metoprolol tartrate in pure and dosage forms. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*, 42(1), 33-42. doi: 10.1501/eczfak_0000000600
- [11] Lima, M., Cassella, R., & Pacheco, W. (2017). Spectrophotometric determination of rosuvastatin in pharmaceutical formulations using quinalizarin. *Brazilian Journal Of Pharmaceutical Sciences*, 53(3). doi: 10.1590/s2175-97902017000300075
- [12] Makka, H. A., Mukhtar, M. E., Choudhary, M. I., Ahmed, S., & Saeed, A. E. M. (2017). Development and validation of spectrophotometric methods for the determination of esomeprazole magnesium in pharmaceutical formulations. *World Journal Of Pharmacy And Pharmaceutical Sciences*, 6(2), 1344-1359. doi: 10.20959/wjpps20172-8635
- [13] Abdulrahman, S., & Basavaiah, K. (2014). Use of alizarin red S as a chromogenic agent for the colorimetric determination of dothiepin hydrochloride in pharmaceutical formulations. *Journal Of Saudi Chemical Society*, 18(2), 107-114. doi: 10.1016/j.jscs.2011.05.018
- [14] Grizodub A. I. (2006). Standartnye procedury validacii metodik kontrolya kachestva lekarstvennyh sredstv [Standard validation procedures for drug quality control]. *Farmakom*, 1/2, 35-44. [in Russian].
- [15] (2015). *Derzhavna Farmakopeya Ukrainy [The State Pharmacopoeia of Ukraine]*. Kharkiv. Vol. 1. P. 1128. [in Ukrainian].
- [16] Jermer, J., & Miller, D. (2013). Validacija metodik v farmaceuticheskom analize. Primery nailuchshej praktiki [Method validation in pharmaceutical analysis. Best practice examples]. Moscow. [in Russian].

References

- [1] Miedviedieva, K. P. (2015). *Rozrobka spektrofotometrychnykh metodyk kilkisnoho vyznachennia likarskykh rehovyn shcho mistiat pervynnu alifatychnu aminohrupu (Dis... kand. farm. nauk). [Spectrophotometric method development for the quantitative determination of drugs containing the primary aliphatic amino group. Dr. farm. sci. diss.]*. Zaporizhzhia. [in Ukrainian].