

РОЗРОБКА СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНОЇ МЕТОДИКИ ВИЗНАЧЕННЯ СУЛЬФАДИМІДИНУ В ТАБЛЕТКАХ

©Л. О. Бурун, В. В. Огурцов

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

burun_l@bigmir.net

Мета роботи. Розробка методики спектрофотометричного визначення кількісного вмісту сульфадимідину в лікарській формі «Сульфадимезин», що ґрунтується на реакції його взаємодії з 3- α , γ -дикарбоксипропілроданіном, а також валідація розробленої методики.

Матеріали і методи. У роботі використовували такі реагенти і розчинники: робочий стандартний зразок (РСЗ) сульфадимідину, таблетки «Сульфадимезин» 500 мг (ТОВ «Агрофарм», Україна, серія 020217), 3- α , γ -дикарбоксипропілроданін кваліфікації «ч», розчин натрій нітриту та натрій фосфату готували розчиненням точною наважкою реактивів кваліфікації «ч.д.а.», розчини хлоридної кислоти готували розведенням концентрованої кислоти кваліфікації «ч.д.а.».

Аналітичне обладнання: спектрофотометр СФ-46, ваги електронні RADWAG WPA 40/160/C/1, мірний посуд класу А.

Результати й обговорення. Розроблено методику спектрофотометричного визначення кількісного вмісту сульфадимідину в таблетованій лікарській формі «Сульфадимезин» на основі реакції його взаємодії з 3- α , γ -дикарбоксипропілроданіном. Методами насичення та неперервних змін встановлено стехіометричне співвідношення реагентів, яке виявилось рівним 1:1. Показано, що за такими валідаційними характеристиками, як лінійність, прецизійність, правильність та робастність розроблена методика є коректною і може бути використана у відділах контролю якості хіміко-фармацевтичних підприємств.

Висновки. Досліджено реакцію взаємодії попередньо діазотованого сульфадимідину з 3- α , γ -дикарбоксипропілроданіном, в результаті якої утворюється забарвлена азосполука. На основі вказаної реакції розроблено методику кількісного спектрофотометричного визначення сульфадимідину в складі таблетованої лікарської форми «Сульфадимезин» промислового виробництва та проведено її валідацію за такими валідаційними характеристиками, як лінійність, діапазон застосування, прецизійність, правильність та робастність.

Ключові слова: сульфадимідин; 3- α , γ -дикарбоксипропілроданін; спектрофотометрія; валідація.

Вступ. Сульфадимідин – лікарський засіб із групи сульфаніламідів короткої дії, активний відносно грамнегативних та грампозитивних коків і використовується у медичній та ветеринарній практиці. За протимікробною активністю сульфадимідин значно поступається антибіотикам, тому на сьогодні він вважається препаратом другого ряду, тобто зазвичай його призначають тільки у випадках гіперчутливості до інших антибактеріальних засобів або при розвитку резистентності [1].

З метою кількісного визначення сульфадимідину в лікарських формах, продуктах харчування та об'єктах зовнішнього середовища використовують спектрофотометрію [2], флуоресцентну спектроскопію [3], рідинну [4, 5] та високоефективну рідинну хроматографію [6–10]. Використання зазначених методів вимагає застосування вартісного обладнання та реактивів. Водночас спектрофотометричний метод дозволяє спростити та здешевити проведення рутинних аналітичних вимірювань при забезпеченні необхідної точності, чутливості та відтворюваності.

Тому метою роботи стала розробка методики спектрофотометричного визначення кількісного вмісту сульфадимідину в таблетованій лікарській формі на основі реакції його взаємодії з 3- α , γ -дикарбоксипропілроданіном, а також валідація розробленої методики, згідно з вимогами ДФУ [11, 12].

Матеріали і методи. У роботі використовували такі реагенти і розчинники: робочий стандартний зразок (РСЗ) сульфадимідину, таблетки «Сульфадимезин» 500 мг (ТОВ «Агрофарм», Україна, серія 020217), 3- α , γ -дикарбоксипропілроданін кваліфікації «ч», розчин натрій нітриту та натрій фосфату готували розчиненням точною наважкою реактивів кваліфікації «ч.д.а.», розчини хлоридної кислоти готували розведенням концентрованої кислоти кваліфікації «ч.д.а.».

Аналітичне обладнання: спектрофотометр СФ-46, ваги електронні RADWAG WPA 40/160/C/1, мірний посуд класу А.

Загальна методика визначення сульфадимідину
Приготування розчину порівняння сульфадимідину: біля 0,05 г робочого стандартного зразка

сульфадимідину (точна наважка) вносять у мірну колбу місткістю 50,0 мл, розчиняють у 0,1 М розчині хлоридної кислоти та доводять кислотою до позначки, перемішують. 4,0 мл одержаного розчину переносять у мірну колбу місткістю 100,0 мл і об'єм доводять до позначки 0,1 М розчином хлоридної кислоти та перемішують. 7,0 мл одержаного розчину вносять у мірну колбу місткістю 50,0 мл, додають 5,0 мл 0,1 % розчину натрій нітриту. Розчин витримують 2–3 хв і послідовно додають 5,0 мл 0,1 % розчину 3- α , γ -дикарбоксипропілроданіну, 5,0 мл 10 % розчину натрій фосфату і дистильованої води до позначки, перемішують. Абсорбцію отриманого забарвленого розчину вимірюють відносно компенсаційного розчину за аналітичної довжини хвилі 501 нм у кюветі з товщиною поглинаючого шару 1 см.

Приготування компенсаційного розчину: у мірну колбу місткістю 50,0 мл вносять 7,0 мл 0,1 М розчину хлоридної кислоти, додають 5,0 мл 0,1 % розчину натрій нітриту. Розчин витримують 2–3 хв і послідовно додають по 5,0 мл 0,1 % розчину 3- α , γ -дикарбоксипропілроданіну, 5,0 мл 10 % розчину натрій фосфату і воду до позначки, перемішують.

Визначення сульфадимідину в таблетках

Точну наважку порошку розтертих таблеток (біля 0,054 г) вносять у мірну колбу місткістю 50,0 мл, додають 0,1 М розчин хлоридної кислоти та доводять кислотою до позначки, перемішують. Після цього розчин фільтрують через паперовий беззольний фільтр («Синя стрічка»), відкидаючи перші порції фільтрату. З наступних порцій фільтрату відбирають 4,0 мл розчину, переносять у мірну колбу місткістю 100,0 мл і доводять об'єм до позначки 0,1 М розчином хлоридної кислоти, перемішують. 7,0 мл одержаного розчину вносять у мірну колбу місткістю 50,0 мл, додають 5,0 мл 0,1 % розчину натрій нітриту. Розчин витримують 2–3 хв і послідовно додають 5,0 мл 0,1 % розчину 3- α , γ -дикарбоксипропілроданіну, 5,0 мл 10 % розчину натрій фосфату і води до позначки, перемішують. Абсорбцію отриманого забарвленого розчину вимірюють відносно компенсаційного розчину за аналітичної довжини хвилі 501 нм у кюветі з товщиною поглинаючого шару 1 см. Паралельно проводять визначення з 7,0 мл розчину порівняння сульфадимідину. Розрахунок вмісту сульфадимідину (m , г) проводять за формулою:

$$m = \frac{A \cdot m_0 \cdot b \cdot W_{PC3}}{A_0 \cdot m_1 \cdot 100},$$

де A – абсорбція досліджуваного розчину;

A_0 – абсорбція розчину порівняння;

m_0 – маса наважки робочого стандартного зразка сульфадимідину, г;

b – середня маса однієї таблетки, г;

m_1 – маса наважки порошку розтертих таблеток, г;

W_{PC3} – вміст сульфадимідину у PC3, %.

Результати й обговорення. Для розробки методики кількісного визначення сульфадимідину на основі реакції з 3- α , γ -дикарбоксипропілроданіном було вивчено наступні чинники, що впливають на повноту та швидкість проходження реакції: кількість реагентів, час проведення реакції та стабільність забарвлених розчинів у часі.

При виборі кількості реагентів та часу проведення реакції діазування враховували оптимальні значення оптичної густини забарвлених розчинів. Експериментальним шляхом було встановлено, що реакція діазування перебігає повністю за кімнатної температури у середовищі 0,1 М хлоридної кислоти та надлишку у розчині натрій нітриту у продовж 2–3 хв, азосполучення утвореної солі діазонію сульфадимідину з 3- α , γ -дикарбоксипропілроданіном кількісно відбувається в присутності надлишку кольорореагенту. В результаті реакції азосполучення утворюється забарвлений продукт з максимумом світлопоглинання при довжині хвилі 501 нм (рис. 1).

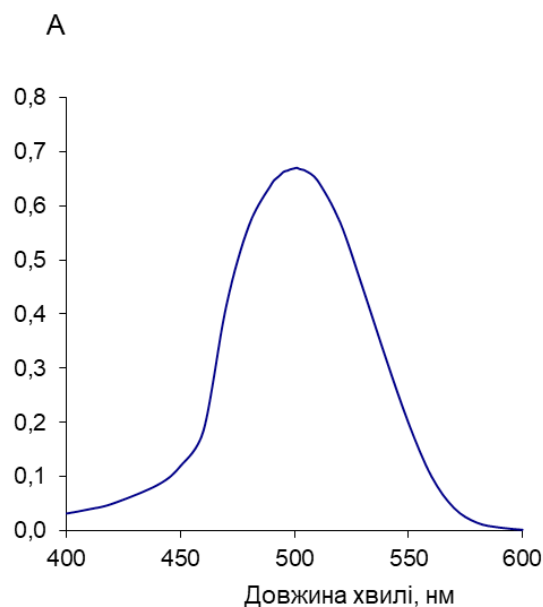


Рис. 1. Електронний спектр поглинання продукту реакції сульфадимідину з 3- α , γ -дикарбоксипропілроданіном.

Для з'ясування стехіометрії реакції азосполучення було використано метод неперервних змін (метод ізомлярних серій) та метод насичення (метод молярних співвідношень) [13].

Згідно із методом неперервних змін проводять визначення співвідношення ізомлярних концентрацій реагуючих речовин, що відповідає максимальному виходу продукту реакції. При цьому залежність оптичної густини від складу розчину характеризується максимумом, положення якого визначається стехіометричними коефіцієнтами реагуючих речовин (рис. 2).

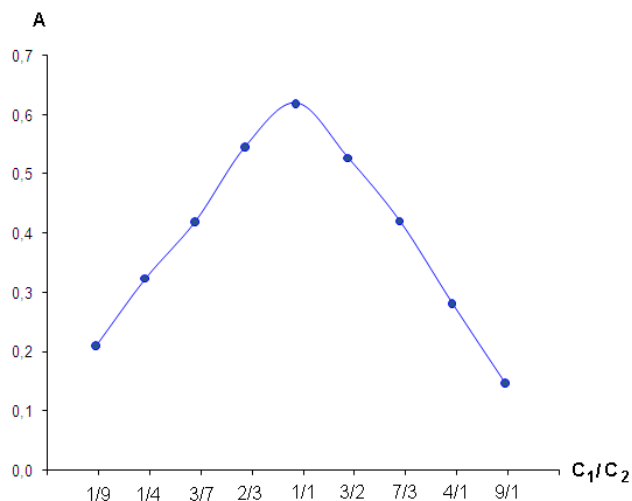


Рис. 2. Графік залежності оптичної густини досліджуваного розчину від молярного співвідношення сульфадимідину (C_1) і 3- α , γ -дикарбоксипропілроданіну (C_2).

При використанні методу насичення положення зламу на кривій насичення відповідає відношенню молярних концентрацій реагуючих сполук та відповідає стехіометричному коефіцієнту реагенту, концентрація якого змінювалась (рис. 3).

Одержані залежності повністю узгоджуються між собою і відповідають молярному співвідношенню реагуючих речовин 1:1.

Визначення валідаційних характеристик

Відповідно до вимог ДФУ [11], для підтвердження коректності методики при відтворенні її в іншій лабораторії необхідно проводити прогноз повної невизначеності методики.

Прогнозована повна невизначеність результатів аналізу не повинна перевищувати максимально допустиму невизначеність результатів аналізу $max\Delta_{AS}$. При чому повна невизначеність аналізу Δ_{AS} складається з двох складових, перша пов'язана з невизначеністю пробопідготовки (Δ_{Sp}), а друга – з невизначеністю кінцевої аналітичної операції (Δ_{FAO}). При ви-

користанні спектрофотометричного методу невизначеність кінцевої аналітичної операції становить 0,70 %, що є звичайним для сучасної системи лабораторій контролю якості лікарських засобів [13].

Невизначеність пробопідготовки розраховували з урахуванням вимог ДФУ до гранично допустимих похибок для мірного посуду та ваг (табл. 1).

Одержані результати засвідчують, що прогнозована повна невизначеність результатів аналізу (Δ_{AS}) не перевищує гранично допустимого значення ($max\Delta_{AS}$). Таким чином методика буде давати коректні результати й в інших лабораторіях.

Лінійність та діапазон застосування методики

Лінійність визначали в межах концентрацій, що відповідають діапазону застосування методики, а саме 240–320 мкг/50 мл кінцевого об'єму. Для приготування розчинів із різною відомою концентрацією відбирали від 6,0 до 8,0 мл аліквоти розчину РСЗ сульфадимідину з концентрацією 40 мкг/мл та проводили визначення за загальною методикою. За одержаними результатами будували графік залежності оптичної густини від концентрації аналізованого розчину (рис. 4).

Одержані дані (табл. 2) свідчать про те, що методика лінійна у всьому діапазоні досліджуваних концентрацій. Таким чином, діапазон застосування методики складає 85–115 % від номінального вмісту сульфадимідину в лікарській формі.

Прецизійність

Прецизійність методики визначали на рівні збіжності. З цією метою проводили дев'ять паралельних визначень (три наважки/три повтори) та розраховували метрологічні характеристики (табл. 3). Одночасно проводили вимірювання оптичної густини розчину порівняння. Вміст сульфадимідину у складі лікарської форми розраховували за формулою, наведеною вище.

Розрахований однобічний довірчий інтервал не перевищує максимально припустиму невизначеність аналізу, тому методика є прецизійною на рівні збіжності.

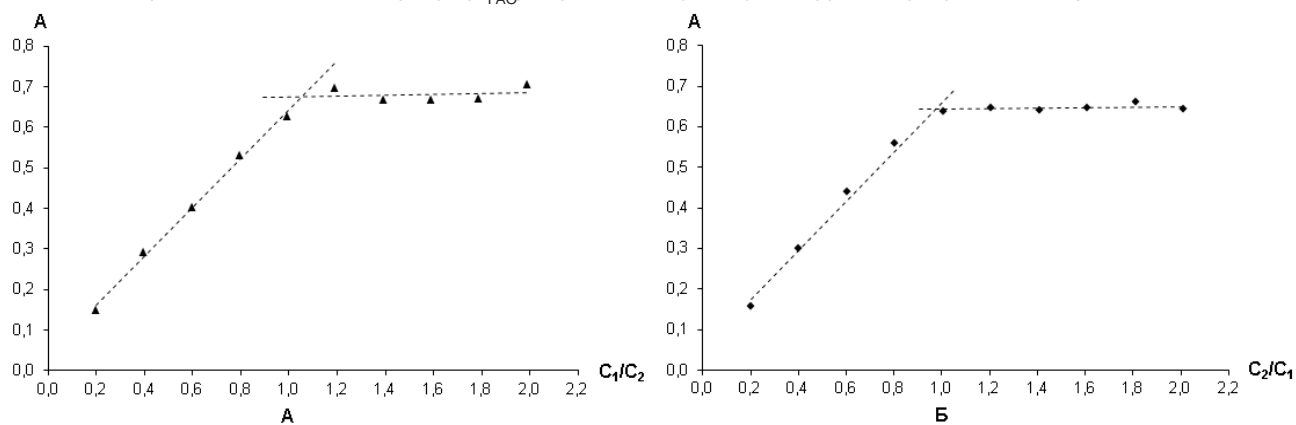


Рис. 3. Криві насичення: А – 3- α , γ -дикарбоксипропілроданіну за постійної концентрації сульфадимідину; Б – сульфадимідину за постійної концентрації 3- α , γ -дикарбоксипропілроданіну.

Таблиця 1. Розрахунок невизначеності пробопідготовки для кількісного визначення таблеток «Сульфадимезин»

Операція пробопідготовки	Параметр розрахункової формули	Невизначеність, %
Розчин порівняння		
Взяття наважки стандартного зразка сульфадимідину, мг	m_0	0,2 мг/50 мг x 100% = 0,4
Доведення до об'єму в мірній колбі, мл	50	0,17
Взяття аликвоти піпеткою, мл	4	0,6
Доведення до об'єму в мірній колбі, мл	100	0,12
Взяття аликвоти піпеткою, мл	7	0,6
Доведення до об'єму в мірній колбі, мл	50	0,17
Випробовуваний розчин		
Взяття наважки таблеток, мг	m_1	0,2 мг/50 мг x 100% = 0,4
Доведення до об'єму в мірній колбі, мл	50	0,17
Взяття аликвоти піпеткою, мл	4	0,6
Доведення до об'єму в мірній колбі, мл	100	0,12
Взяття аликвоти піпеткою, мл	7	0,6
Доведення до об'єму в мірній колбі, мл	50	0,17

$$\Delta_{SP} = \sqrt{0,4^2 + 0,17^2 + 0,6^2 + 0,12^2 + 0,6^2 + 0,17^2 + 0,4^2 + 0,17^2 + 0,6^2 + 0,12^2 + 0,6^2 + 0,17^2} = 1,38\%$$

Повна невизначеність аналітичної методики:

$$\Delta_{As} = \sqrt{\Delta_{SP}^2 + \Delta_{FAO}^2} = \sqrt{1,38^2 + 0,7^2} = 1,55\% \leq \max \Delta_{As} = 3,3\%$$

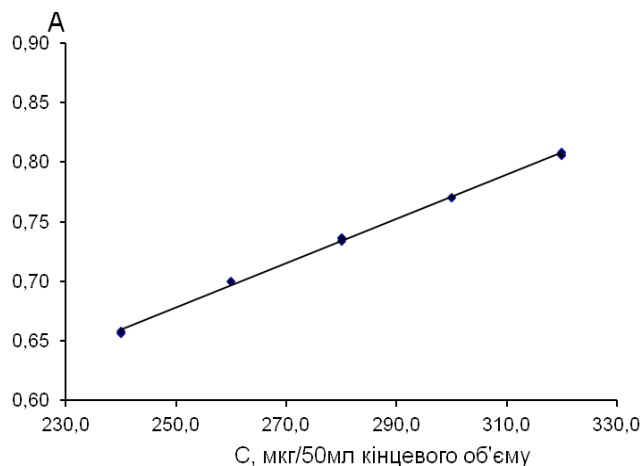


Рис. 4. Графік залежності оптичної густини від концентрації сульфадимідину.

Правильність

З метою виявлення можливих систематичних помилок за рахунок впливу допоміжних речовин, що є у складі лікарської форми, визначено правильність методики методом добавок. Для цього до трьох однакових аликвот лікарської форми додавали різну кількість розчину РСЗ сульфадимідину з концентрацією 40 мкг/мл та аналізували тричі. Як видно з даних таблиці 4, розраховані критерії практичної незначущості не перевищують максимально допустиму невизначеність аналізу.

Близькість середнього результату визначення до його істинного значення характеризує правильність методики. Отримані в результаті визначення значення вмісту сульфадимідину виражали у відсотках від доданої його кількості, розраховували середнє

Таблиця 2. Метрологічні характеристики лінійної залежності $Y = bX + a$

Величина	Значення
Кутовий коефіцієнт, $b \pm (S_b)$	$0,0019 \pm (1,2 \times 10^{-5})$
Вільний член лінійної регресії, $a \pm (S_a)$	$0,2127 \pm (0,0021)$
Коефіцієнт кореляції, r	0,9991

Таблиця 3. Результати вивчення прецизійності методики кількісного визначення сульфадимідину в складі лікарської форми

Лікарська форма	\bar{x} (n=9)	S	RSD	Δx
«Сульфадимезин» 500 мг	0,4981	0,012	0,0042	0,0099

Таблиця 4. Результати вивчення правильності методики кількісного визначення сульфадимідину в таблетках

Лікарська форма	\bar{Z} (n=9)	S	ΔZ	$ \bar{Z} - 100 $	$0,32 \cdot \Delta A_s$
«Сульфадимезин» 500 мг	100,17	0,0118	0,0215	0,17	0,496

значення та проводили статистичну обробку результатів, приймаючи теоретичне значення рівним 100 %.

У кожному випадку практична незначущість систематичної похибки ($|\bar{Z} - 100|$) не перевищує максимально допустиму невизначеність аналізу ($0,32 \cdot \Delta A_s$), а тому методика є правильною.

Робасність

Робасність є показником надійності методики при її використанні у зазначених умовах.

Оцінку робасності було проведено на стадії розробки методики. Для цього було вивчено вплив зовнішніх факторів, які можуть впливати на величину оптичної густини: стабільність аналізованих розчинів у часі та кількість доданих реагентів.

У результаті проведених досліджень було встановлено, що забарвлені аналізовані розчини стабільні впродовж щонайменше 30 хв, а зміна кількості доданих реагентів у межах ± 10 % не впливає на величину оптичної густини.

Висновок. Досліджено реакцію взаємодії попередньо діазотованого сульфадимідину з 3- α , γ -дикарбоксипропілроданином, в результаті якої утворюється забарвлена азосполука. На основі вказаної реакції розроблено методику кількісного спектрофотометричного визначення сульфадимідину в складі таблетованої лікарської форми «Сульфадимезин» промислового виробництва та проведено її валідацію за такими валідаційними характеристиками, як лінійність, діапазон застосування, прецизійність, правильність та робасність.

РАЗРАБОТКА СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЙ МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СУЛЬФАДИМИДИНА В ТАБЛЕТКАХ

Л. А. Бурун, В. В. Огурцов

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

burun_l@bigmir.net

Цель работы. Разработка методики спектрофотометрического определения количественного содержания сульфадимидина в лекарственной форме «Сульфадимезин», основанной на реакции его взаимодействия с 3- α , γ -дикарбоксипропілроданином, а так же валідація розробленої методики.

Материалы и методы. В работе использовали следующие реагенты и растворители: рабочий стандартный образец (PCO) сульфадимидина, таблетки «Сульфадимезин» 500 мг (ООО «Агрофарм», Украина, серия 020217), 3- α , γ -дикарбоксипропілроданин квалификации «ч», раствор натрий нитрита и натрий фосфата готовили растворением точной навески реактивов квалификации «ч.д.а.», растворы хлоридной кислоты готовили разведением концентрированной кислоты квалификации «ч.д.а.».

Аналитическое оборудование: спектрофотометр СФ-46, весы электронные RADWAG WPA 40/160/C/1, мерная посуда класса А.

Результаты и обсуждение. Разработана методика спектрофотометрического определения количественного содержания сульфадимидина в таблетированной лекарственной форме «Сульфадимезин» на основании реакции его взаимодействия с 3- α , γ -дикарбоксипропілроданином. Методами насыщения и непрерывных изменений установлено стехиометрическое соотношение реагентов, которое оказалось равным 1:1. Показано, что по таким валідаційним характеристикам, как линейность, прецизионность, правильность и робасность разработанная методика является корректной и может быть использована в отделах технического контроля химико-фармацевтических предприятий.

Выводы. Исследована реакция взаимодействия предварительно диазотированного сульфадимидина с 3- α , γ -дикарбоксипропілроданином, в результате которой образуется окрашенное азосоединение. На основе указанной реакции разработана методика количественного спектрофотометрического определения сульфадимидина в составе таблетированной лекарственной формы «Сульфадимезин» промышленного производства и проведена ее валідація по таким валідаційним характеристикам, как линейность, диапазон применимости, прецизионность, правильность и робасность.

Ключевые слова: сульфадимидин; 3- α , γ -дикарбоксипропілроданин; спектрофотометрия; валідація.

SPECTROPHOTOMETRIC TECHNIQUE DEVELOPMENT FOR SULFADIMIDINE DETERMINATION IN TABLETS**L. O. Burun, V. V. Ogurtsov***Danylo Halytsky Lviv National Medical University**burun_l@bigmir.net*

The aim of the work. Development of quality control methods, in particular, spectrophotometric determination of the quantitative content of sulfadimidine in the dosage form of Sulfadimidine on the basis of its reaction with 3- α , γ -dycarboxypropylrhodanine, and the developed methods validation.

Materials and Methods. Reagents and solvents used in the present study: a standard sample of sulfadimidine, Sulfadimidine tablets (AgroFarm, Ukraine, series 020217) 3- α , γ -dycarboxypropylrhodanine (chemically pure), sodium nitrite and sodium phosphate solutions were prepared by accurately weighed extra pure reagents dissolving, hydrochloric acid solutions were prepared by the extra pure acid concentrated solution diluting.

Analytical equipment: Spectrophotometer SF-48, electronic weighing scale RADWAG WPA 40/160/C/1, laboratory glassware of class A.

Results and Discussion. The technique of spectrophotometric determination of sulfadimidine quantitative content in the dosage form of Sulfadimidine based on its reaction with 3- α , γ -dycarboxypropylrhodanine was developed. The stoichiometric ratios of the reactive components as 1:1 were obtained by the methods of continuous changes and the saturation method. The technique validation allowed confirming its linear fit, high precision, accuracy and robustness which proved the possibility of its application in quality control departments of chemical and pharmaceutical industry companies.

Conclusions. The interaction reaction between the preliminary diazotized sulfadimidine with 3- α , γ -dycarboxypropylrhodanine was investigated which resulted in a colored azo compound obtaining. Quantitative spectrophotometric technique was developed for sulfadimidine determination in Sulfadimidine tablets based on this reaction. The developed technique was validated according to such validation characteristics as the linear fit correspondence, range of applicability, precision, correctness and robustness.

Key words: sulfadimidine; 3- α , γ -dycarboxypropylrhodanine; spectrophotometry; validation.

Список літератури

1. Коваленко В. Н. Компендиум. Лекарственные препараты / В. Н. Коваленко – К. : Морион, – 2013. – 2320 с.
2. Malaiyandi M. Spectrophotometric determination and thin-layer separation of sulfamethazine and procaine penicillin in medicated feeds/ M. Malaiyandi, J. P. Barrette// *Journal of Chromatography. A.* – 1968. – Vol. 38. – P. 160–163.
3. Díez R. Rapid determination of sulfonamides in milk samples using fluorescence spectroscopy and class modeling with n-way partial least squares / R. Díez, L. Sarabia, M. C. Ortiz// *Analytica Chimica Acta.* – 2007.– Vol. 585, No 2. – P. 350–360.
4. Determination of multi-class pharmaceuticals in wastewater by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS-MS) / S. Babić, D. Mutavdžić Pavlović, D. Asperger [et al.] // *Analytical and Bioanalytical Chemistry.* – 2010. – Vol. 398, No. 3. – P. 1185–1194.
5. Optimization of matrix solid-phase dispersion for liquid chromatography tandem mass spectrometry analysis of 12 pharmaceuticals in sediments / D. Mutavdžić Pavlović, T. Pinušić, M. Periša, S. Babić // *Journal of Chromatography. A.* – 2012. – Vol. 1258. – P. 1–15.
6. Solid phase extraction and HPLC determination of veterinary pharmaceuticals in wastewater / S. Babić, D. Asperger, D. Mutavdžić [et al.] // *Talanta.* – 2006. – Vol. 70, No. 4. – P. 732–738.
7. Simultaneous determination of 11 antibiotics and their main metabolites from four different groups by reversed-phase high-performance liquid chromatography-diode array-fluorescence (HPLC-DAD-FLD) in human urine samples / R. Fernandez-Torres, M. O. Consentino, M. A. B. Lopez, M. C. Mochon // *Talanta.* – 2010. – Vol. 81, No. 3. – P. 871–880.
8. Lin C.-Y. Application of liquid-liquid-liquid microextraction and high-performance liquid-chromatography for the determination of sulfonamides in water / C.-Y. Lin, S.-D. Huang // *Analytica Chimica Acta.* – 2008. – Vol. 612, No. 1. – P. 7–43.
9. Maudens K. E. Quantitative analysis of twelve sulfonamides in honey after acidic hydrolysis by high-performance liquid chromatography with post-column derivatization and fluorescence detection / K. E. Maudens, G.-F. Zhang, W. E. Lambert // *Journal of Chromatography. A.* – 2004. – Vol. 1047, No. 1. – P. 85–92.
10. Development of a high performance liquid chromatography method and a liquid chromatography-tandem mass spectrometry method with the pressurized liquid extraction for the quantification and confirmation of sulfonamides in the foods of animal origin / H. Yu, Y. Tao, D. Chen [et al.] // *Journal of Chromatography. B. Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences.* – 2011. – Vol. 879, No. 25. – P. 2653–2662.
11. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний

центр». – 1-е вид. – Харків : PIPEГ, 2001. – 556 с. – Доповнення 1. – 2004. – 520 с. – Доповнення 2. – Харків : Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 2008. – 620 с. – Доповнення 3. – 2009. – 280 с. – Доповнення 4. – 2011. – 540 с.
12. Гризодуб А. И. Стандартизованные процедуры валидации методик контроля качества лекарственных средств / А. И. Гризодуб. – Харьков : Государственное предприятие «Украинский научный фармакопейный

центр качества лекарственных средств», 2016. – 396 с.
13. Булатов М.И. Практическое руководство по фотометрическим методам анализа / М. И. Булатов, И. П. Калынкин – 5-е изд.– Л. :Химия, 1986.– 432 с.
14. Воспроизводимость фармакопейных спектрофотометрических методик количественного определения лекарственных средств в разных лабораториях / А. И. Гризодуб, Н. Н. Зволинская, Н. Н. Архипова [и др.] // Фармаком. – 2004. – № 2. – С. 20–34.

References

1. Kovalenko VN. Compendium. Medicines. [Компендиум. Лекарственные препараты] Kyiv: Morion; 2013. Russian.
2. Malaiyandi M, Barrette JP. Spectrophotometric determination and thin-layer separation of sulfamethazine and procaine penicillin in medicated feeds. *Journal of Chromatography. A.* 1968;38: 160-3.
3. Díez R, Sarabia L, Ortiz MC. Rapid determination of sulfonamides in milk samples using fluorescence spectroscopy and class modeling with n-way partial least squares. *Analytica Chimica Acta.* 2007;585(2): 350-60.
4. Babić S, Mutavdžić Pavlović D, Asperger D, Perisa M, Zrncić M, Horvat AJM, Kastelan-Macan M. Determination of multi-class pharmaceuticals in wastewater by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS-MS). *Analytical and Bioanalytical Chemistry.* 2010;398(3): 1185-94.
5. Mutavdžić Pavlović D, Pinušić T, Periša M, Babić S. Optimization of matrix solid-phase dispersion for liquid chromatography tandem mass spectrometry analysis of 12 pharmaceuticals in sediments. *Journal of Chromatography. A.* 2012;1258: 1-15.
6. Babić S, Asperger D, Mutavdžić D, Horvat AJM, Kastelan-Macan M. Solid phase extraction and HPLC determination of veterinary pharmaceuticals in wastewater. *Talanta.* 2006;70(4): 732-8.
7. Fernandez-Torres R, Consentino MO, Lopez MAB, Mochon MC. Simultaneous determination of 11 antibiotics and their main metabolites from four different groups by reversed-phase high-performance liquid chromatography-diode array-fluorescence (HPLC-DAD-FLD) in human urine samples. *Talanta.* 2010;81(3): 871-80.
8. Lin CY, Huang SD. Application of liquid-liquid-liquid microextraction and high-performance liquid-chromatography

for the determination of sulfonamides in water. *Analytica Chimica Acta.* 2008;612(1): 37-43.
9. Maudens KE, Zhang GF, Lambert WE. Quantitative analysis of twelve sulfonamides in honey after acidic hydrolysis by high-performance liquid chromatography with post-column derivatization and fluorescence detection. *Journal of Chromatography. A.* 2004;1047(1): 85-92.
10. Yu H, Tao Y, Chen D. Development of a high performance liquid chromatography method and a liquid chromatography-tandem mass spectrometry method with the pressurized liquid extraction for the quantification and confirmation of sulfonamides in the foods of animal origin. *Journal of Chromatography. B. Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences.* 2011;879(25): 2653-62.
11. The State Pharmacopoeia of Ukraine. [Державна фармакопея України] Kharkiv: Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center of Quality of Medicinal Products. 1ed. X; 2001; 556 p. Ed. 1. 2004; Ed. 2. Kharkiv: Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center of Quality of Medicinal Products. 2008; 620 p. Ed 3. 2009; 280 p. Ed. 4. 2011; Ukrainian.
12. Grisodub AI. [Standardized procedures for the validation of drug quality control methods. Kharkiv: Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center of Quality of Medicinal Products]. 2016. Russian.
13. Bulatov MI, Kalinkin IP. Practical guide on photometric methods of analysis. 5 ed. [Практическое руководство по фотометрическим методам анализа – 5-е изд.] Leningrad: Chemistry; 1986. Russian.
14. Grisodub AI, Evolinskaya NN, Arhipova NN. [Reproducibility of pharmacopoeia spectrophotometric methods of quantitative determination of drugs in different laboratories]. *Farmakom.* 2004;2: 20-4. Ukrainian.

Отримано 20.07.2018