



Аналіз лікарських препаратів
ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЧАСОПИС

<http://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/pharm-chas>



УДК 547.551/.554:(543.5+616-073+615.07)

DOI <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2020.2.11254>

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ СУЛЬФАМЕТОКСАЗОЛУ В ТАБЛЕТКАХ

Л. О. Бурун, В. В. Огурцов

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
burun_l@bigmir.net

ІНФОРМАЦІЯ

Надійшла до редакції / Received:
24.04.2020

Після доопрацювання / Revised:
27.05.2020

Прийнято до друку / Accepted:
18.06.2020

Ключові слова:

сульфаметоксазол;
3- α , γ -дикарбоксипропілроданін;
спектрофотометрія;
валідація.

АНОТАЦІЯ

Мета роботи. Дослідження умов та хімізму реакції взаємодії сульфаметоксазолу з 3- α , γ -дикарбоксипропілроданіном і розроблення на цій основі методики спектрофотометричного визначення сульфаметоксазолу в таблетованій лікарській формі «Бі-сепТ-Фармак®», а також валідація запропонованої методики.

Матеріали і методи. У роботі використовували наступні реагенти і розчинники: робочий стандартний зразок (РСЗ) сульфаметоксазолу, таблетки «Бі-сепТ-Фармак®» 480 мг (АТ «Фармак», Україна, серія 151018), 3- α , γ -дикарбоксипропілроданін кваліфікації «ч», метанол кваліфікації «ч.д.а.», розчин натрій нітриту та натрій фосфату готували розчиненням точної наважки 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 сульфаметоксазолу в таблетованій лікарській формі «Бі-сепТ-Фармак®» на основі реакції його взаємодії з 3- α , γ -дикарбоксипропілроданіном. Методами насичення та неперервних змін встановлено стехіометричне співвідношення реагентів – 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 сульфаметоксазолу з 3- α , γ -дикарбоксипропілроданіном, в результаті якої утворюється забарвлена азосполука. На основі вказаної реакції розроблено методику кількісного спектрофотометричного визначення сульфаметоксазолу в складі таблетованої лікарської форми «Бі-сепТ-Фармак®» промислового виробництва та досліджено валідаційні характеристики: лінійність, діапазон застосування, прецизійність, правильність та робастність.

Вступ. Одним із перших комбінованих антимікробних препаратів, який з'явився на фармацевтичному ринку, є бісептол (бактрим). Він містить сульфаметоксазол (сульфонамід із середньою тривалістю дії) та триметоприм. Обидва активні фармацевтичні інгредієнти препарату діють на один ланцюг біохіміч-

них реакцій (сульфаметоксазол гальмує включення параамінобензойної кислоти в метаболічний цикл фолієвої кислоти, а триметоприм є інгібітором редуктази дигідрофолієвої кислоти), що призводить до посилення протибактеріальної дії та більш повільного розвитку бактеріальної резистентності [1].

ДФУ, а також Європейська та Британська фармакопеї, рекомендують визначати сульфаметоксазол нітритометричним методом із визначенням точки еквівалентності електрометричними методами [2, 3, 4]. У літературі для кількісного визначення сульфаметоксазолу в лікарських формах продуктах харчування та об'єктах зовнішнього середовища описані спектрофотометричні методики із застосуванням як кольорореагентів феноксазину [5], 1,2-нафтохінон-4-сульфо кислоти [6], дифеніламіну [7] та ваніліну [8], а також методики із застосуванням рідинної [9–16] і вискозоефективної рідинної хроматографії [17–22] та електрохімічних методів [23, 24]. Використання хроматографічних та електрохімічних методів вимагає застосування вартісного обладнання та реактивів. У той же час застосування спектрофотометрії дозволяє спростити та здешевити проведення рутинних аналітичних вимірювань при забезпеченні необхідної точності, чутливості та відтворюваності, а значить, актуальним є розширення арсеналу кольорореагентів, які можна використати у спектрофотометричному аналізі.

Тому метою роботи стало дослідження умов та хімізму реакції взаємодії сульфаметоксазолу з 3- α , γ -дикарбоксипропілроданіном, який утворює забарвлені азосполуки з солями діазонію [25], та розробка на цій основі методики спектрофотометричного визначення сульфаметоксазолу в таблетованій лікарській формі «Бі-сепТ-Фармак®», а також валідація запропонованої методики, згідно з вимогами ДФУ [2, 26].

Матеріали і методи. У роботі використовували наступні реагенти і розчинники: робочий стандартний зразок (РСЗ) сульфаметоксазолу, таблетки «Бі-сепТ-Фармак®» 480 мг (АТ «Фармак», Україна, серія 151018), 3- α , γ -дикарбоксипропілроданін кваліфікації «ч», метанол кваліфікації «ч.д.а.», розчини натрій нітриту та натрій фосфату готували розчиненням точної наважки 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 сульфаметоксазолу

Приготування розчину порівняння сульфаметоксазолу: біля 0,05 г робочого стандартного зразка сульфаметоксазолу (точна наважка) вносять у мірну колбу місткістю 50,0 мл, розчиняють у метанолі та доводять метанолом 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. 5,0 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, 10,0 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: в мірну колбу місткістю 50,0 мл вносять 5,0 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, 10,0 мл 10 % розчину натрій фосфату і дистильованої води до позначки, перемішують.

Визначення сульфаметоксазолу в таблетках

Точну наважку розтертої таблеткової маси (близько 0,074 г) вносять у мірну колбу місткістю 50,0 мл, додають метанол та доводять метанолом 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. 5,0 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, 10,0 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 5,0 мл розчину порівняння сульфаметоксазолу. Розрахунок вмісту сульфаметоксазолу (m , мг) проводять за формулою:

$$m = \frac{A \cdot C_0 \cdot 50 \cdot 100 \cdot 50 \cdot m_{\text{сер}} \cdot W_{\text{РСЗ}}}{A_0 \cdot 5 \cdot 4 \cdot 1000 \cdot p \cdot 100}$$

де A – абсорбція дослідного розчину;

A_0 – абсорбція розчину порівняння;

C_0 – концентрація спектрофотометрованого розчину порівняння сульфаметоксазолу, мкг/мл;

$m_{\text{сер}}$ – середня маса однієї таблетки, г;

p – наважка розтертої таблеткової маси, г;

$W_{\text{РСЗ}}$ – вміст сульфаметоксазолу у РСЗ, %.

Результати й обговорення. Для розробки методики кількісного визначення сульфаметоксазолу 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. Крім того, було встановле-

но, що другий АФІ – триметоприм солей діазонію – не утворює та не взаємодіє з 3- α , γ -дикарбокси-пропілроданіном.

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 сульфаметоксазолу 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).

Для з'ясування стехіометрії реакції азосполучення було використано метод неперервних змін (метод

ізомольярних серій) та метод насичення (метод молярних співвідношень) [27].

Згідно з методом неперервних змін, проводять визначення співвідношення ізомольярних 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).

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

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

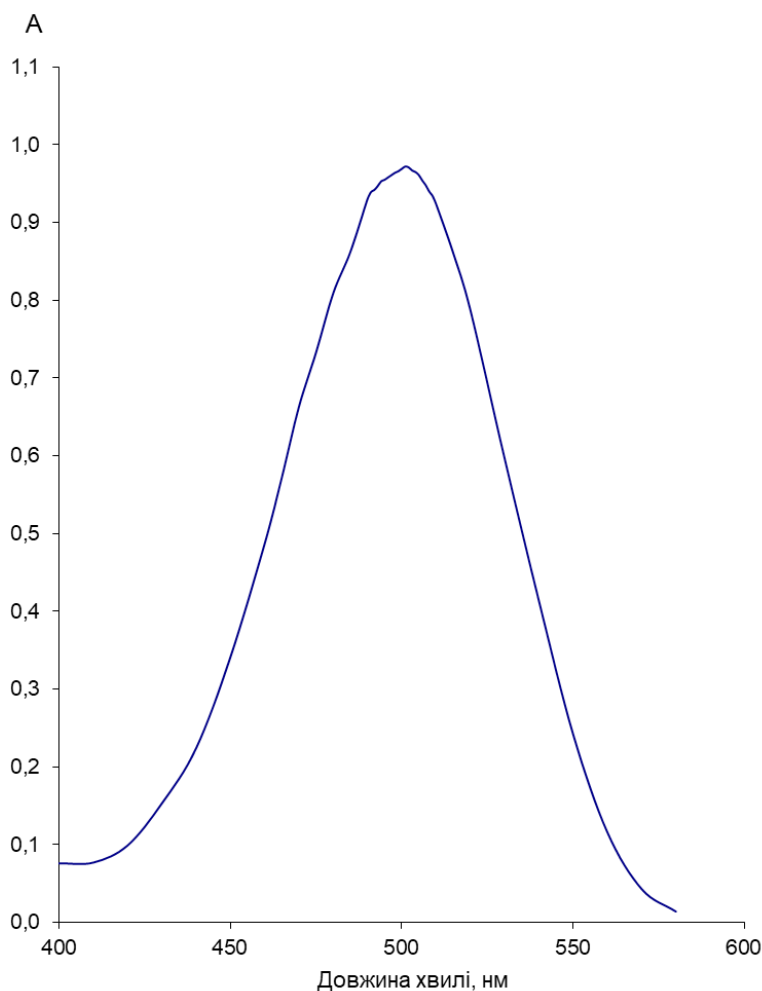


Рис. 1. Електронний спектр поглинання продукту реакції сульфаметоксазолу з 3- α , γ -дикарбоксипропілроданіном.

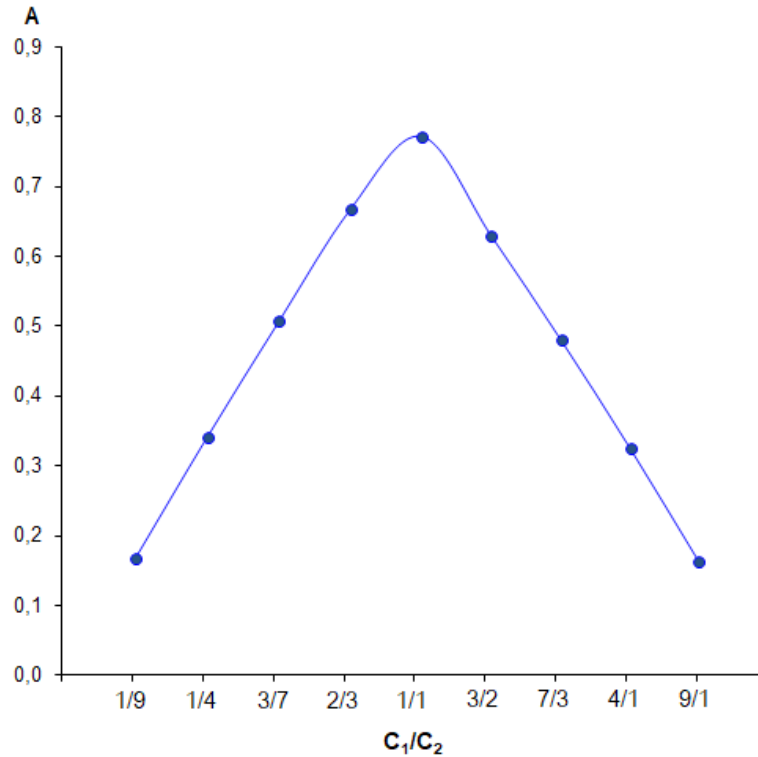


Рис. 2. Графік залежності оптичної густини дослідного розчину від молярного співвідношення сульфаметоксазолу (C_1) і 3- α , γ -дикарбоксипропілроданіну (C_2).

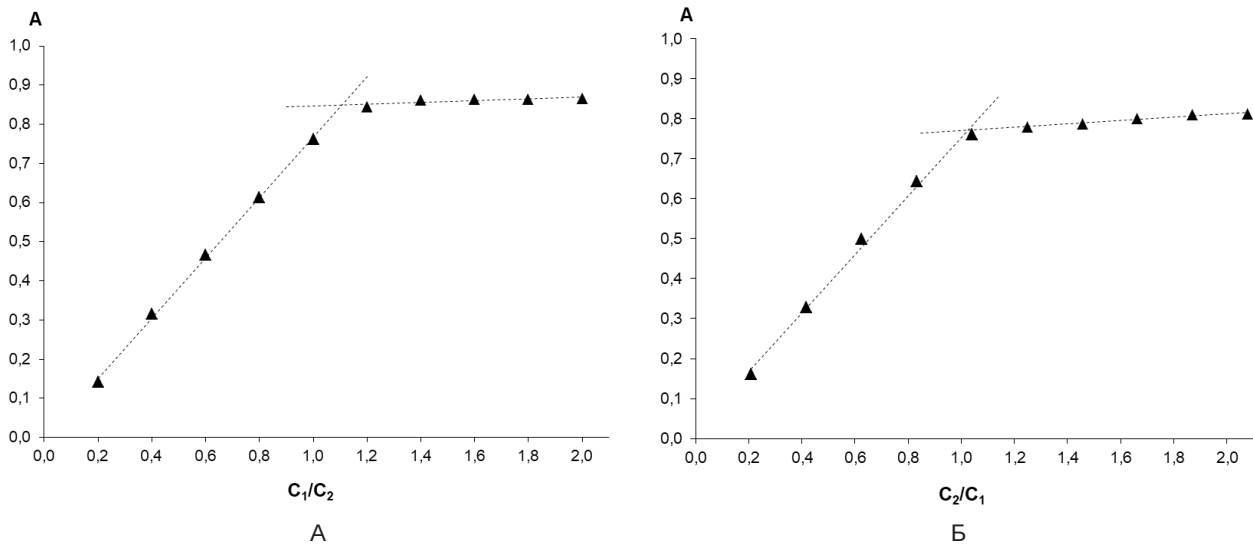
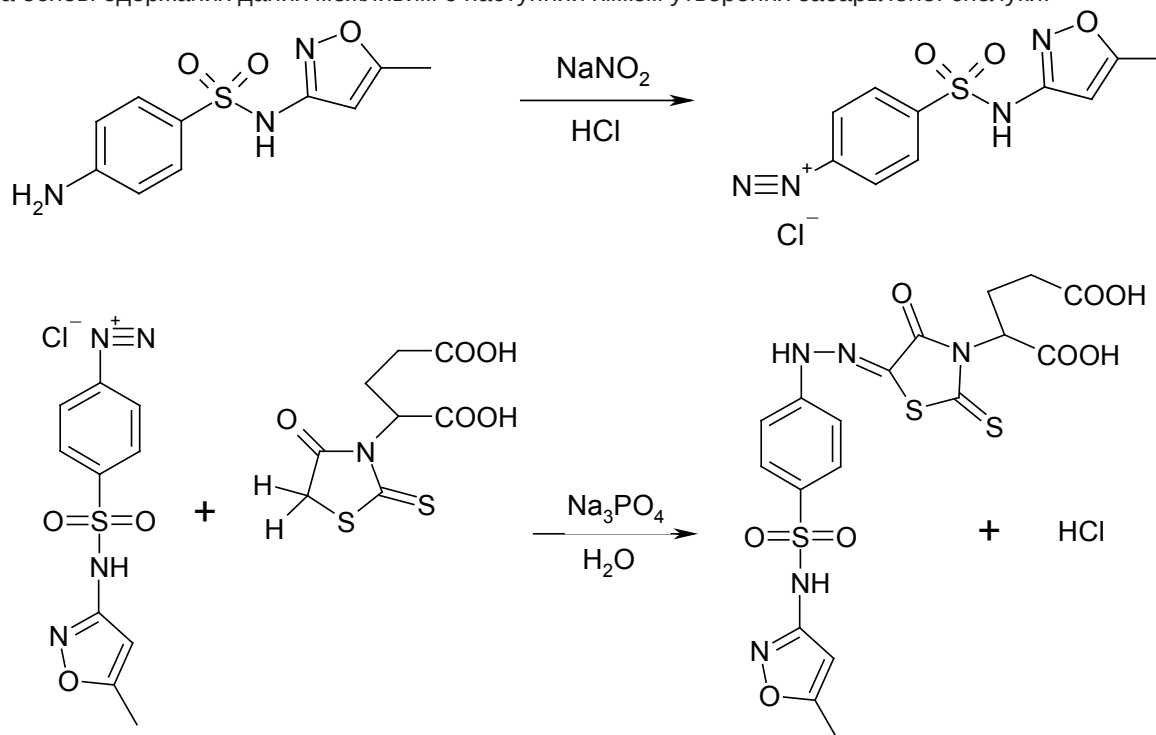


Рис. 3. Криві насичення: А – 3- α , γ -дикарбоксипропілроданіну за постійної концентрації сульфаметоксазолу; Б – сульфаметоксазолу за постійної концентрації 3- α , γ -дикарбоксипропілроданіну.

На основі одержаних даних можливим є наступний хімізм утворення забарвленої сполуки:



Визначення валідаційних характеристик

Відповідно до вимог ДФУ [2], 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 $\text{max}\Delta_{AS}$. При чому повна невизначеність аналізу Δ_{AS} складається із двох складових, перша пов'язана з невизначеністю пробопідготовки (Δ_{SP}), а друга – з невизначеністю кінцевої аналітичної операції (Δ_{FAO}). При використанні спектрофотометричного методу невизначеність кінцевої аналітичної операції становить 0,70 %, що є звичайним для сучасної системи лабораторій контролю якості лікарських засобів [28].

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

Одержані результати свідчать, що прогнозована повна невизначеність результатів аналізу (Δ_{AS}) не перевищує гранично допустимого значення ($\text{max}\Delta_{AS}$). 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 128–240 мкг/50 мл кінцевого об'єму. Для приготування розчинів із різною відомою концентрацією відбирали від 4,25 до 5,75 мл аліквоти розчину РС3

сульфаметоксазолу з концентрацією 40 мкг/мл та проводили визначення за загальною методикою. За одержаними результатами будували графік залежності абсорбції 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 сульфаметоксазолу в лікарській формі.

Прецизійність

Прецизійність методики визначалась 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 сульфаметоксазолу в складі лікарської форми розраховували за формулою, наведеною вище.

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

Правильність

З метою виявлення можливих систематичних похибок за рахунок впливу допоміжних речовин, що є у складі лікарської форми, визначено правильність методики методом добавок. Для цього до трьох однакових аліквот лікарської форми додавали різну кількість розчину РС3 сульфаметоксазолу з концентрацією 40 мкг/мл та аналізували тричі. Як видно з даних таблиці 4,

Таблиця 1

Розрахунок невизначеності пробопідготовки для кількісного визначення сульфаметоксазолу в таблетках «Бі-сепТ-Фармак®»

Операція пробопідготовки	Параметр розрахункової формули	Невизначеність, %
Розчин порівняння		
1) взяття наважки стандартного зразка сульфаметоксазолу, мг	m_0	0,2 мг/50 мг x 100% = 0,4
2) доведення до об'єму в мірній колбі, мл	50	0,17
3) взяття аліквоти піпеткою, мл	4	0,6
4) доведення до об'єму в мірній колбі, мл	100	0,12
5) взяття аліквоти піпеткою, мл	5	0,6
6) доведення до об'єму в мірній колбі, мл	50	0,17
Випробовуваний розчин		
7) взяття наважки таблеток, мг	m_1	0,2 мг/74 мг x 100% = 0,27
8) доведення до об'єму в мірній колбі, мл	50	0,17
9) взяття аліквоти піпеткою, мл	4	0,6
10) доведення до об'єму в мірній колбі, мл	100	0,12
11) взяття аліквоти піпеткою, мл	5	0,6
12) доведення до об'єму в мірній колбі, мл	50	0,17

$$\Delta_{SP} = \sqrt{0,4^2 + 0,17^2 + 0,6^2 + 0,12^2 + 0,6^2 + 0,17^2 + 0,27^2 + 0,17^2 + 0,6^2 + 0,12^2 + 0,6^2 + 0,17^2} = 1,35 \%$$

Повна невизначеність аналітичної методики:

$$\Delta_{As} = \sqrt{\Delta_{SP}^2 + \Delta_{FAO}^2} = \sqrt{1,35^2 + 0,7^2} = 1,52 \% \leq \max \Delta_{As} = 3,2 \%$$

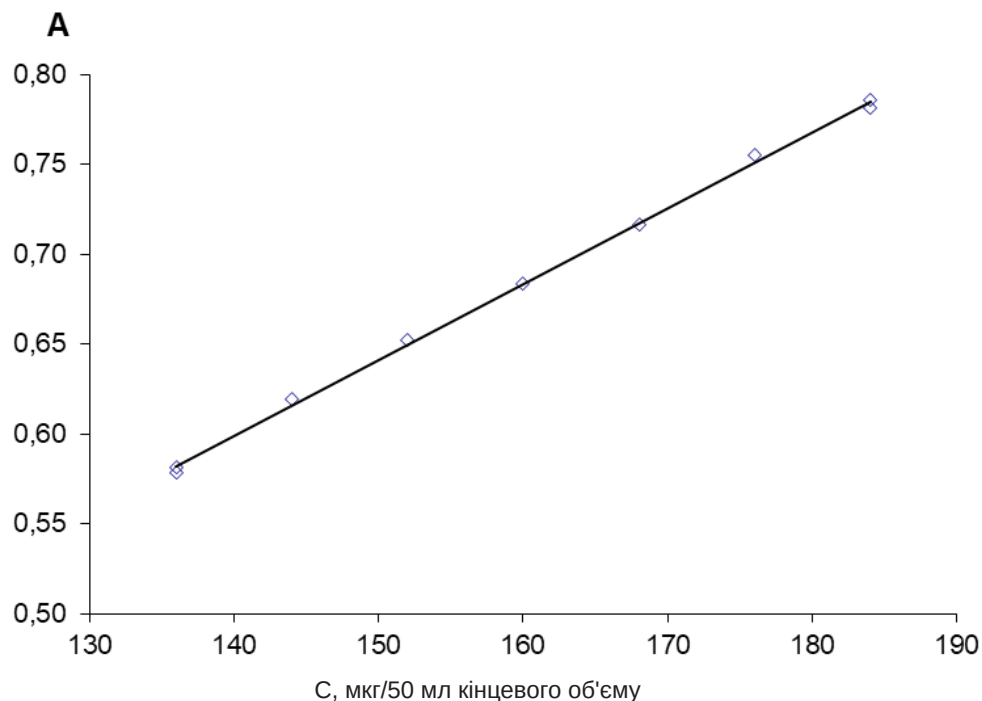


Рис. 4. Графік залежності абсорбції від концентрації сульфаметоксазолу.

Таблиця 2

Метрологічні характеристики лінійної залежності $Y = bX + a$

Величина	Значення
Кутовий коефіцієнт, $b \pm (S_b)$	$0,0042 \pm (3,1 \times 10^{-5})$
Вільний член лінійної регресії, $a \pm (S_a)$	$0,0064 \pm (5,2 \times 10^{-5})$
Коефіцієнт кореляції, r	0,9994

Таблиця 3

Визначення прецизійності результатів кількісного визначення сульфаметоксазолу в складі лікарської форми

Лікарська форма	\bar{x} (n=9)	S	RSD	Δx
«Бі-сепТ-Фармак®» (сульфаметоксазолу 480 мг)	0,4798	0,0021	0,0007	0,0017

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 сульфаметоксазолу виражали у відсотках від доданої його кількості, розраховували середнє 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 ($0,32 \cdot \Delta_{AS}$), тому методика є правильною (табл. 4).

Робастність

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

Оцінку робастності 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 досліджувані розчини стабільні впродовж щонайменше 30 хв, а зміна кількості доданих реагентів у межах ± 10 % не впливає на значення абсорбції.

Таблиця 4

Визначення правильності результатів кількісного визначення сульфаметоксазолу в таблетках «Бі-сепТ-Фармак®»

Лікарська форма	\bar{Z} (n = 9)	S	ΔZ	$ \bar{Z} - 100 $	$0,32 \cdot \Delta_{AS}$
«Бі-сепТ-Фармак®» (сульфаметоксазолу 480 мг)	99,66	0,71	0,56	0,34	0,493

Висновок. Досліджено реакцію взаємодії поперечно діазотованого сульфаметоксазолу з 3- α , γ -дикарбоксипропілроданіном, в результаті якої утворюється забарвлена азосполука. На основі вказаної реакції розроблено методику кількісного спектрофотометричного визначення сульфаметоксазолу в складі таблетованої лікарської форми «Бі-сепТ-

Фармак®» промислового виробництва та досліджено валідаційні характеристики: лінійність, діапазон застосування, прецизійність, правильність та робастність.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF SULFAMETHOXAZOLE IN TABLETS

L. O. Burun, V. V. Ogurtsov

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

burun_l@bigmir.net

The aim of the work. Investigation of the conditions and chemistry of the reaction of the interaction of sulfamethoxazole with 3- α , γ -dicarboxypropylrhodanine, development of spectrophotometric method for the determination of sulfamethoxazole in tablets "Bi-SepT-Farmak®" on this basis, the developed methods validation.

Materials and Methods. Reagents and solvents used in the present study: a standard sample of sulfamethoxazole, tablets "Bi-sepT-Farmak®" (Farmak JSC, Ukraine, series 151018) 3- α , γ -dycarboxypropilrhodanine (chemically pure), methanol (extra 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 sulfamethoxazole quantitative content in the dosage form "Bi-sepT-Farmak®" based on its reaction with 3- α , γ -dycarboxypropilrhodanine 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 sulfamethoxazole with 3- α , γ -dycarboxypropilrhodanine was investigated which resulted in a colored azo compound obtaining. Quantitative spectrophotometric technique was developed for sulfamethoxazole determination in tablets "Bi-sepT-Farmak®" 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: sulfamethoxazole; 3- α , γ -dycarboxypropilrhodanine; spectrophotometry; validation.

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ СУЛЬФАМЕТОКСАЗОЛА В ТАБЛЕТКАХ

Л. А. Бурун, В. В. Огурцов

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

burun_l@bigmir.net

Цель работы. Исследование условий и химизма реакции взаимодействия сульфаметоксазола с 3- α , γ -дихарбоксипропилроданином, разработка на этой основе методики спектрофотометрического определения сульфаметоксазола в таблетированной лекарственной форме «Би-сепТ-Фармак®», а также валидация разработанной методики.

Материалы и методы. В работе использовали следующие реагенты и растворители: рабочий стандартный образец (РСО) сульфаметоксазола, таблетки «Би-сепТ-Фармак®» 480 мг (АО «Фармак», Украина, серия 151018), 3- α , γ -дихарбоксипропилроданин квалификации «ч», метанол квалификации «ч.д.а», растворы 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 сульфаметоксазола в таблетированной лекарственной форме «Би-сепТ-Фармак®» на основании реакции его взаимодействия с 3- α , γ -дихарбоксипропилроданином. Методами насыщения и непрерывных изменений установлено стехиометрическое соотношение реагентов, которое оказалось равным 1:1. Показано, что по таким валидационным характеристикам, как линейность, прецизионность, правильность и робастность разработанная методика является корректной и может быть использована в отделах технического контроля химико-фармацевтических предприятий.

Выводы. Исследована реакция взаимодействия предварительно диазотированного сульфаметоксазола с 3- α , γ -дихарбоксипропилроданином, в результате которой образуется окрашенное азосоединение. На основе указанной реакции разработана методика количественного спектрофотометрического определения сульфаметоксазола в составе таблетированной лекарственной формы «Би-сепТ-Фармак®» промышленного производства,

исследованы валидационные характеристики: линейность, диапазон применения, прецизионность, правильность и робастность.

Ключевые слова: сульфаметоксазол; 3- α , γ -дикарбоксипропилроданин; спектрофотометрия; валидация.

Список бібліографічних посилань

1. Коваленко В. Н. Компендиум. Лекарственные препараты. К. : Морион, 2013. 2320 с.
2. Державна фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2е вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2015
3. European Pharmacopoeia. 6th ed. Strasbourg: Council of Europe. 2007. 3261 p.
4. British Pharmacopoeia. London: The Stationary Office. 2009. Vol. 1–2. 10952 p.
5. Okab Ra A. Development green spectrophotometric method for determination of sulfamethoxazole in pure and pharmaceutical formulations. A. Okab RA, G. MSA, A. H. AN. *Pharmaceutica Analytica Acta*. 2018. Vol. 09. No. 05. P. 2–5.
6. Khalaf H. Spectrophotometric determination of sulfamethoxazole in pure and pharmaceutical preparations based on condensation reaction method. H. Khalaf, P. Haidari, S. Dikran, P. Mohammed. *Journal of Babylon University/Pure and Applied Science*. 2017. Vol. 25. P. 515–524.
7. Khalaf H. Spectrophotometric determination of sulfamethoxazole following simple diazotization and coupling with diphenylamine. H. Khalaf, S. Dikran, A. Mohammed. *Ibn Al-Haitham Jour. for Pure & Appl. Sci*. 2014. Vol. 27 (3). P. 365–380
8. Mehdi Z. S. Analytical method development for the spectrophotometric determination of sulfamethoxazole in bulk drug and pharmaceutical preparation. *Journal of Chemistry and Biochemistry*. 2015. Vol. 3. No. 1. P. 63–74.
9. Yuan S. Trace determination of sulfonamide antibiotics and their acetylated metabolites via spe-ic-ms/ms in wastewater and insights from their occurrence in a municipal wastewater treatment plant. S. Yuan, Z. Liu, H. Yin [et al.]. *Science of The Total Environment*. 2019. Vol. 653. P. 815–821.
10. Jia W. Untargeted screening of sulfonamides and their metabolites in salmon using liquid chromatography coupled to quadrupole orbitrap mass spectrometry. W. Jia, L. Shi, X. Chu. *Food Chemistry*. 2018. Vol. 239. P. 427–433.
11. Alcántara-Durán J. Matrix-effect free multi-residue analysis of veterinary drugs in food samples of animal origin by nanoflow liquid chromatography high resolution mass spectrometry. J. Alcántara-Durán, D. Moreno-González, B. Gilbert-López[et al.]. *Food Chemistry*. 2018. Vol. 245. No. October 2017. P. 29–38.
12. Mokh S. Innovative SPE-LC-MS/MS technique for the assessment of 63 pharmaceuticals and the detection of antibiotic-resistant-bacteria: a case study natural water sources in Lebanon. S. Mokh, M. El Khatib, M. Koubar [et al.]. *Science of the Total Environment*. 2017. Vol. 609. P. 830–841.
13. Jansomboon W. Monitoring and determination of sulfonamide antibiotics (sulfamethoxydiazine, sulfamethazine, sulfamethoxazole and sulfadiazine) in imported pangasius catfish products in thailand using liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry. W. Jansomboon, S. K. Boontanon, N. Boontanon [et al.]. *Food Chemistry*. 2016. Vol. 212. P. 635–640.
14. Piatkowska M. Multiresidue method for the simultaneous determination of veterinary medicinal products, feed additives and illegal dyes in eggs using liquid chromatography–tandem mass spectrometry. M. Piatkowska, P. Jedziniak, J. Zmudzki. *Food Chemistry*. 2016. Vol. 197. P. 571–580.
15. Mitrowska K. Determination of sulfonamides in beeswax by liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry. K. Mitrowska, M. Antczak. *Journal of Chromatography B*. 2015. Vol. 1006. P. 179–186.
16. Розробка та валідація методики кількісного визначення активних фармацевтичних інгредієнтів в оральній суспензії «Бі-тол» / Глущенко А. В., Шекель А. М., Вишневський І. А., Георгіянц В. А. *Фармацевтичний часопис*. 2013. № 2. С. 67–71.
17. Yu W. Novelty aqueous two-phase extraction system based on ionic liquid for determination of sulfonamides in blood coupled with high-performance liquid chromatography. W. Yu, K. Li, Z. Liu [et al.]. *Microchemical Journal*. 2018. Vol. 136. P. 263–269.
18. Chatzimitakos T. G. Melamine sponge decorated with copper sheets as a material with outstanding properties for microextraction of sulfonamides prior to their determination by high-performance liquid chromatography. T. G. Chatzimitakos, C. D. Stalikas. *Journal of Chromatography A*. 2018. Vol. 1554. P. 28–36.
19. Li X. Determination of 82 veterinary drugs in swine waste lagoon sludge by ultra-high performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry. X. Li, P. Guo, Y. Shan [et al.]. *Journal of Chromatography A*. 2017. Vol. 1499. P. 57–64.
20. Tetzner N. F. On-line solid phase extraction-ultra high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry as a powerful technique for the determination of sulfonamide residues in soils. N. F. Tetzner, M. G. Maniero, C. Rodrigues-Silva, S. Rath. *Journal of Chromatography A*. 2016. Vol. 1452. P. 89–97.
21. Liu Z. Salting-out homogenous extraction followed by ionic liquid/ionic liquid liquid–liquid micro-extraction for determination of sulfonamides in blood by high performance liquid chromatography. Z. Liu, W. Yu, H. Zhang [et al.]. *Talanta*. 2016. Vol. 161. P. 748–754.
22. Zhou Q. Highly sensitive determination of sulfonamides in environmental water samples by sodium dodecylbenzene sulfonate enhanced micro-solid phase

- extraction combined with high performance liquid chromatography. Q. Zhou, Z. Fang. *Talanta*. 2015. Vol. 141. P. 170–174.
23. Kurbanoglu S. Electrochemical carbon based nanosensors: a promising tool in pharmaceutical and biomedical analysis. S. Kurbanoglu, S. A. Ozkan. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2018. Vol. 147. P. 439–457.
 24. Alami El Hassani N. El Development of a highly sensitive and selective molecularly imprinted electrochemical sensor for sulfaguanidine detection in honey samples. N. El Alami El Hassani, E. Llobet, L.-M. Popescu [et al.]. *Journal of Electroanalytical Chemistry*. 2018. Vol. 823. P. 647–655.
 25. Бурун Л. О., Огурцов В. В. Розробка спектрофотометричної методики визначення сульфадимідину у таблетках. *Фармацевтичний часопис*. 2018. № 3. С. 60–66.
 26. Гризодуб А. И. Стандартизованные процедуры валидации методик контроля качества лекарственных средств. Харьков : Государственное предприятие «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств», 2016. 396 с.
 27. Булатов М. И. Практическое руководство по фотометрическим методам анализа – 5-е изд. Л. : Химия, 1986. 432 с.
 28. Воспроизводимость фармакопейных спектрофотометрических методик количественного определения лекарственных средств в разных лабораториях / А. И. Гризодуб [и др.] *Фармаком*. 2004. № 2. С. 20–34.
 11. Alcántara-Durán J, Moreno-González D, Gilbert-López B, Molina-Díaz A, García-Reyes JF. Matrix-effect free multi-residue analysis of veterinary drugs in food samples of animal origin by nanoflow liquid chromatography high resolution mass spectrometry. *Food Chem*. 2018;245(October 2017): 29-38. DOI: 10.1016/j.foodchem.2017.10.083
 12. Mokh S, El Khatib M, Koubar M, Daher Z, Al Iskandarani M. Innovative SPE-LC-MS/MS technique for the assessment of 63 pharmaceuticals and the detection of antibiotic-resistant-bacteria: A case study natural water sources in Lebanon. *Sci Total Environ*. 2017;609: 830-41. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2017.07.230
 13. Jansomboon W, Boontanon SK, Boontanon N, Polprasert C, Thi Da C. Monitoring and determination of sulfonamide antibiotics (sulfamethoxydiazine, sulfamethazine, sulfamethoxazole and sulfadiazine) in imported Pangasius catfish products in Thailand using liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry. *Food Chem*. 2016;212: 635-40. DOI: 10.1016/j.foodchem.2016.06.026
 14. Piatkowska M, Jedziniak P, Zmudzki J. Multiresidue method for the simultaneous determination of veterinary medicinal products, feed additives and illegal dyes in eggs using liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Food Chem*. 2016;197: 571-80. DOI: 10.1016/j.foodchem.2015.10.076
 15. Mitrowska K, Antczak M. Determination of sulfonamides in beeswax by liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B*. 2015;1006: 179-86. DOI: 10.1016/j.jchromb.2015.10.040
 16. Hlushchenko AV, Shekel AM, Vyshnevskiy IA, Heorhiyants VA. [Development and validation the method of quantitative determination of the active pharmaceutical substances in the oral suspension “Bi-tol”]. *Farm chasop*. 2013;(2): 67-71. Ukrainian.
 17. Yu W, Li K, Liu Z, Zhang H, Jin X. Novelty aqueous two-phase extraction system based on ionic liquid for determination of sulfonamides in blood coupled with high-performance liquid chromatography. *Microchem J*. 2018;136: 263-9. DOI: 10.1016/j.microc.2017.03.053

18. Chatzimitakos TG, Stalikas CD. Melamine sponge decorated with copper sheets as a material with outstanding properties for microextraction of sulfonamides prior to their determination by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr A*. 2018 Jun;1554: 28-36. DOI: 10.1016/j.chroma.2018.04.015
19. Li X, Guo P, Shan Y, Ke Y, Li H, Fu Q, et al. Determination of 82 veterinary drugs in swine waste lagoon sludge by ultra-high performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *J Chromatogr A*. 2017;1499: 57-64. DOI: 10.1016/j.chroma.2017.03.055
20. Tetzner NF, Maniero MG, Rodrigues-Silva C, Rath S. On-line solid phase extraction-ultra high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry as a powerful technique for the determination of sulfonamide residues in soils. *J Chromatogr A*. 2016;1452: 89-97. DOI: 10.1016/j.chroma.2016.05.034
21. Liu Z, Yu W, Zhang H, Gu F, Jin X. Salting-out homogeneous extraction followed by ionic liquid/ionic liquid liquid–liquid micro-extraction for determination of sulfonamides in blood by high performance liquid chromatography. *Talanta*. 2016;161: 748-54. DOI: 10.1016/j.talanta.2016.09.006
22. Zhou Q, Fang Z. Highly sensitive determination of sulfonamides in environmental water samples by sodium dodecylbenzene sulfonate enhanced micro-solid phase extraction combined with high performance liquid chromatography. *Talanta*. 2015;141: 170-4. DOI: 10.1016/j.talanta.2015.04.016
23. Kurbanoglu S, Ozkan SA. Electrochemical carbon based nanosensors: A promising tool in pharmaceutical and biomedical analysis. *J Pharm Biomed Anal*. 2018;147: 439-57. DOI: 10.1016/j.jpba.2017.06.062
24. El Alami El Hassani N, Llobet E, Popescu L-M, Ghi-ta M, Bouchikhi B, El Bari N. Development of a highly sensitive and selective molecularly imprinted electrochemical sensor for sulfaguanidine detection in honey samples. *J Electroanal Chem*. 2018;823: 647-55. DOI: 10.1016/j.jelechem.2018.07.011
25. Burun LO, Ogurtsov VV. [Spectrophotometric technique development for sulfadimidine determination in tablets]. *Farm chasop*. 2018;(3): 60-6. Ukrainian. DOI: 10.11603/2312-0967.2018.3.9354
26. Grisodub AI. Standardized procedures for the validation of drug quality control methods. [Стандартизованые процедуры валидации методик контроля качества лекарственных средств] Kharkiv: Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center of Quality of Medicinal Products; 2016. Ukrainian.
27. Bulatov MI, Kalinkin IP. Practical guide on photometric methods of analysis. 5th ed. [Практическое руководство по фотометрическим методам анализа – 5-е изд.] Leningrad: Chemistry; 1986. Russian.
28. Grisodub AI, Zvolinskaya NN, Arhipova NN. [Reproducibility of pharmacopoeia spectrophotometric methods of quantitative determination of drugs in different laboratories]. *Farmakom*. 2004;(2): 20-4. Ukrainian.

Відомості про авторів

Бурун Л. О. – асист. кафедри загальної, біонеорганічної та фізикоїдної хімії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна. E-mail: burun_l@bigmir.net, ORCID 0000-0001-8429-1463.

Огурцов В. В. – канд. фармац. наук, доцент кафедри загальної, біонеорганічної та фізикоїдної хімії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна. E-mail: ogurtsov@meduniv.lviv.ua, ORCID 0000000192548337.

Information about the authors

Burun L. O. – Assistant of the General, Bioinorganic, Physical and Colloidal Chemistry Department, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine. E-mail: burun_l@bigmir.net, ORCID 0000-0001-8429-1463.

Ogurtsov V. V. – PhD (Pharmacy), Associate Professor of the General, Bioinorganic, Physical and Colloidal Chemistry Department, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine. E-mail: ogurtsov-v@ukr.net, ORCID 0000000192548337.