

Potentiometric Sensor for Analgin Determination in Pharmaceutical formulations

Z.A. Kormosh^{*†}, T.I. Savchuk[†], D.I. Semenishin[‡], S.V. Suprunovich[†], V.V. Kochubei[‡], S.I. Korolchuk[†]

[†] Eastern European National University, Voli av. 13, Lutsk 43021, Ukraine; *e-mail: zholt-1971@ukr.net

[‡] Lviv Polytechnic National University, 12 S. Bandery st., 79016 Lviv, Ukraine

Received: February 20, 2019; Accepted: June 12, 2020

DOI: 10.17721/moca.2020.xx-xx

Ion associates (IA) of butylrodamine C with triiodide and iod bromide have been synthesized. Their thermal behavior is investigated. Thermolysis synthesized by IA $BR^+I_3^-$ passes through a number of intermediate stages, since the C_4H_9 radical, which is part of the dye, has a significant effect on the process of thermolysis of the ionic associate. IA $BR^+I_3^-$ begins to decompose significantly at a temperature higher than 140 °C with an endothermic effect at 240 °C and two small exothermic effects with a maximum at 282 °C and 355 °C (corresponding to the release of $2NH_3$, $8C_2H_4$, $2HI$). In the range of 380–720 °C, the exothermic effect of the IA combustion occurs at a temperature of 485 °C with significant mass loss. The obtained IAs are stable under normal conditions. An I_3^- - and I_2Br^- -sensor containing butyrodromine C associate of butylrodamine C with triiodide and iodum bromide was developed. The working interval of the pH of the triiodide sensor is 2–12, and for iodum bromide, the pH is 2–10, respectively. The linearity interval of the electrode function is in the range $9 \cdot 10^{-6}$ – $1 \cdot 10^{-1}$ mol L⁻¹, the slope is 65 mV/pC for the triiodide, and for the iodine bromide – $1 \cdot 10^{-5}$ – $1 \cdot 10^{-1}$ mol L⁻¹, the slope 68 mV/pC. The technique of potentiometric determination of analgin in medicines is developed.

Keywords: triiodide sensor, iodide bromide sensor, potentiometry, analgin

Потенціометричні сенсори для визначення Анальгіну у фарм-препаратах

Ж.О. Кормош^{*†}, Т.І. Савчук[†], Д.І. Семенишин[‡], С.В. Супрунович[†], В.В. Кочубей[‡], С.І. Корольчук[†]

[†] Східноєвропейський національний університет ім. Лесі Українки, пр. Волі, 13, 43023, м. Луцьк, Україна, *e-mail: zholt-1971@ukr.net;

[‡] Національний університет "Львівська політехніка", вул. Степана Бандери, 12, 79013, м. Львів, Україна

Надійшла: 20 лютого 2019 р; Прийнята: 12 червня 2020 р

DOI: 10.17721/moca.2020.xx-xx

Синтезовано іонні асоціати (ІА) бутілпродаміну С трийодиду та йодброміду. Показано, що термоліз синтезованих ІА ($BR^+I_3^-$) проходить через ряд проміжних стадій: ІА $BR^+I_3^-$ починає помітно розкладатися при температурі вище 140 °C з ендотермічним ефектом при 240 °C та двома невеликими екзотермічними ефектами з максимумом при 282 °C і 355 °C, що відповідає виділенню $2NH_3$, $8C_2H_4$, $2HI$); в діапазоні 380–720 °C відбувається згоряння ІА з екзотермічним ефектом та значною втратою маси при 485 °C. Одержані ІА стабільні при нормальних умовах. Розроблено I_3^- та I_2Br^- сенсор, що містить як електродоактивну речовину іонний асоціат бутілпродаміну С трийодиду та йодброміду. Робочий інтервал рН трийодидного сенсору 2–12, а для йодбромідного – 2–10, відповідно. Інтервал лінійності електродної функції знаходиться в межах $9 \cdot 10^{-6}$ – $1 \cdot 10^{-1}$ моль/л, крутизна 65 мВ/рС для трийодидного сенсору, а для йодбромідного – $1 \cdot 10^{-5}$ – $1 \cdot 10^{-1}$ моль/л, крутизна 68 мВ/рС, відповідно. Розроблена методика потенціометричного визначення анальгіну в лікарських засобах з використанням трийодидного та йодбромідного сенсорів.

Ключові слова: трийодидний сенсор, йодбромідний сенсор, потенціометрія, анальгін

Препарати спазмолітичної і аналгетичної дії широко використовуються в медичній практиці. На даний час одним із найбільш популярних і широко представлених препаратів є анальгін (натрію

метамізол), який використовується як окремо, так і в різних комбінаціях з іншими плазмалітиками [1–4]. Обов'язковим при використанні будь-якого лікарського препарату є контроль вмісту діючих

речовин, а також інших компонентів, що входять до їх складу. Найбільш поширені методи визначення натрію метамізолу - це титриметричний [5], ІЧ-спектроскопічний [6], Раманівської спектроскопії [7], спектроскопії дифузійного відбиття [8], спектрофотометричний [9-15], електрохімічний [16-20], хроматографічний [21-24]. Кожен із наведених методів має не тільки ряд переваг, але і обмеження. Так, титриметричний та спектрофотометричні методи не можна використовувати при визначенні анальгіну у каламутних та забарвлених розчинах без додаткової пробопідготовки. Запропонований метод дифузійного відбиття вимагає попередньої дериватизації. Хроматографічні методи потребують використання складної апаратури і токсичний ацетонітрил. Електрохімічні методи вимагають достатньо ретельної пробопідготовки. Суттєвим недоліком останніх є неможливість визначати анальгін в присутності продуктів його деградації. Більшість сучасних аналітичних методів, окрім необхідності використання складної апаратури, часто потребують ще й багатостадійної пробопідготовки. Придатними для вирішення задач фармацевтичного аналізу є потенціометричні методи з використанням іон-чутливих сенсорів, на основі іонних асоціатів (ІА), які характеризуються задовільними експлуатаційними та метрологічними характеристиками. Експлуатаційні характеристик сенсорів такого типу в значній мірі визначаються природою та властивостями електродоактивної речовини. Нами раніше показано ефективність застосування ІА з основними барвниками (ОБ) для виготовлення пластифікованих мембранних та пастових потенціометричних сенсорів [25-29].

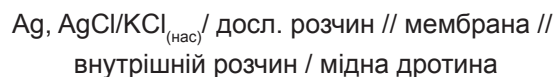
Метою даної роботи є розробка потенціометричних сенсорів на основі іонних асоціатів бутилпропаміну С трийодиду та йодброміду для визначення натрію метамізолу у лікарських формах.

Експериментальна частина

У роботі використовували речовини кваліфікації не нижче «ч.д.а». Вихідні стандартні розчини I_3^- та I_2Br^- із концентрацією $1 \cdot 10^{-1}$ моль/л готували з точної наважки йоду, шляхом його розчинення у 0.25 моль/л розчині KI та KBr, відповідно. Робочі розчини I_3^- та I_2Br^- іонів $1 \cdot 10^{-8}$ - $1 \cdot 10^{-2}$ моль/л готували послідовним розведенням вихідних розчинів у 0.25 моль/л розчині KI (KBr) у день експерименту. Іонну силу підтримували 0.25 моль/л розчином KI та KBr. Кислотність середовища регулювали за допомогою універсального буферного розчину із відповідним значенням рН, яке контролювали потенціометрично зі скляним електродом.

Потенціометричне вимірювання проводили на іонометрі AI-123 (похибка вимірювання ± 0.1 мВ); як електрод порівняння використовували хлорид-срібний електрод (ЭВЛ-1МЗ). При вимірюваннях користувалися класичною схемою будови

електрохімічного кола:



досл. розчин	внутрішній розчин
$[I_3^-] = 1 \cdot 10^{-8} - 1 \cdot 10^{-1}$ моль/л	$[I_3^-] = 1 \cdot 10^{-2}$ моль/л
$[I_2Br^-] = 1 \cdot 10^{-8} - 1 \cdot 10^{-1}$ моль/л	$[I_2Br^-] = 1 \cdot 10^{-2}$ моль/л

Для моделювання складу мембрани як матрицю використовували ПВХ; досліджені мембрани, пластифіковані дибутилфталатом (ДБФ), диоктилфталатом (ДОФ), динонілфталатом (ДНФ), дибутилсебаценатом (ДБС), трикрезилфосфатом (ТКФ).

ІА синтезовано за такою методикою: спочатку приготували $1 \cdot 10^{-2}$ моль/л розчини бутил родаміну і I_3^- та I_2Br^- . Тоді по краплях, при постійному перемішуванні, до розчину барвника додавали розчин I_3^- та I_2Br^- і суміш залишали при кімнатній температурі до наступного дня для відстоювання. Осад, що випав, фільтрували та декілька разів промивали холодною дистильованою водою, після чого сушили при кімнатній температурі на повітрі протягом 48 год.

Диференційно-термічний аналіз дозволяє дослідити термічну поведінку синтезованих іонних асоціатів [30]. Дослідження проводили на дериватографі Паулік-Паулік-Ердей. Термограми записували на діаграмну стрічку, чутливість каналів ТГ – 50 або 100 мг, ДТГ – 100 мкВ, ДТА – 100 мкВ. Газоподібні продукти термолізу ідентифікували якісними реакціями.

Пластифіковані полівінілхлоридні мембрани готували згідно з рекомендаціями [25-29] так: зважували 0.2 г ПВХ, відповідну кількість виділеного ІА (електродоактивної речовини – ЕАР) (щоб концентрація складала 5-15% від загальної маси мембрани), а потім суміш ретельно перемішували для гомогенізації. Після цього вводили певну кількість пластифікатора, 0.8 мл розчинника пластифікатора (циклогексанону або тетрагідрофурану). Отриманий розчин переносили в форму (кільце діаметром 1.7 см), попередньо приклеєну до скляної пластини, і сушили на повітрі протягом 2 – 4 діб.

Результати та їх обговорення

Експлуатаційні характеристик сенсорів на основі іонних асоціатів в значній мірі визначаються природою та властивостями електродоактивної речовини. Усестороннє дослідження ІА та одержання відомостей про їх фізико-хімічні властивості може дозволити прогнозувати доцільність та перспективи використання останніх як матеріалів для сенсорів. Однією із важливих характеристик таких речовин – це їх термічна поведінка.

Термоліз (рис.1) синтезованого ІА $Br^+I_3^-$ проходить через ряд проміжних стадій,

оскільки радикал C_4H_9 , який входить до складу барвника, значною мірою впливає на процес термолізу іонного асоціату. ІА $BR^+I_3^-$ починає помітно розкладатися при температурі вищій ніж $140\text{ }^\circ\text{C}$. При цьому спостерігається велика втрата маси і ендотермічний ефект при $240\text{ }^\circ\text{C}$. Далі спостерігаються два невеликі екзотермічні ефекти з максимумом при $282\text{ }^\circ\text{C}$ і $355\text{ }^\circ\text{C}$. Втрата маси на цьому етапі складає 52.5% , що може відповідати виділенню $2NH_3$, $8C_2H_4$, $2HI$, які були ідентифіковані якісними реакціями. На останньому етапі в межах $380 - 720\text{ }^\circ\text{C}$ відбувається згоряння ІА, яке супроводжується екзотермічним ефектом при температурі $485\text{ }^\circ\text{C}$ із значною втратою маси. NH_3 ідентифікували за реакцією з реактивом Неслера, HI – за реакцією з іонами Ag^+ , C_2H_4 за реакцією з $KMnO_4$. Задовільне співпадання експериментально встановленої і теоретично розрахованої втрати маси вказує на правильність запропонованих схем термолізу, а одержані ІА стійкі при нормальних умовах (табл. 1).

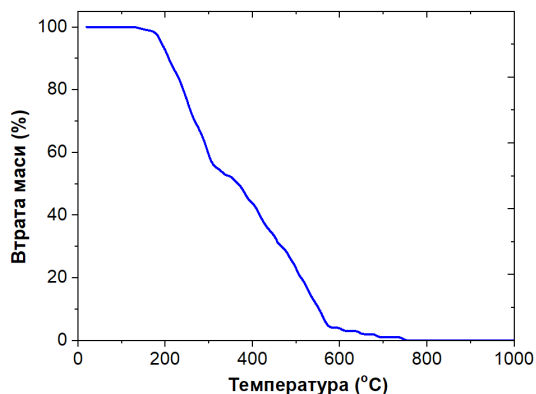


Рис. 1. Термограма іонного асоціату $BR^+I_3^-$.

Робочим елементом потенціометричного сенсора є багатокомпонентна мембрана (матриця – ПВХ, ЕАР – ІА та пластифікатор). Функціональні характеристики останніх визначаються не тільки

складом, але й співвідношенням компонентів. Для створення мембран із кращими характеристиками проводили оптимізацію їх складу.

Дослідження електрохімічних властивостей розроблених сенсорів від природи пластифікатора засвідчує, що кращим пластифікатором для трийодидного та йодбромідного сенсорів є ТКФ. Оскільки, крутизна електродної функції відповідає, а іноді і перевищує теоретичне значення Нерстівської функції для однозарядних іонів. Гіпернернстівську функцію розроблених сенсорів можна пояснити специфікою поведінки полігалогенід-іонів у середині пластифікованої мембрани. Мембрана характеризується відносно невеликою діелектричною сталою $\ll 10$. В таких умовах рухливість молекулярного йоду в середині мембрани набагато вища ніж полігалогенід-іонів, які достатньо сильно зв'язані в асоціати з бутилпроламином С. Це підтверджує і той факт, що прояв Гіпернернстівської функції є більш характерним для мембран на основі іонних асоціатів йодбромід-іон в порівнянні з такими на основі трийодид-іонів. Межа виявлення вище $n \cdot 10^{-6}$ моль/л для трийодного, ніж $n \cdot 10^{-5}$ моль/л - для йодбромідного сенсору, відповідно (табл. 2). Кращими виявилися пластифікатори ТКФ, ДОФ та ДНФ.

Кінетичні параметри (час відклику та дрейф потенціалу) визначають можливість використання сенсорів у динамічних системах, зокрема, при потенціометричному титруванні. Дрейф потенціалу для розроблених сенсорів не перевищує $1-2$ мВ/год. Стабільні значення електродних потенціалів встановлюються протягом $3-8$ секунд. Синтезовані мембрани зберігають стабільні характеристики протягом не менше 18 місяців в залежності від частоти їх використання. При незначній втраті чутливості характеристики легко відновлюються шляхом кондинсіювання в 0.1 моль/л розчині, що містить трийодид-іони протягом доби.

Таблиця 1. Термічний розклад синтезованого іонного асоціату $BR^+I_3^-$.

Сполука	Інтервал температур, $^\circ\text{C}$	T_{max} , $^\circ\text{C}$ / ефект	Втрата маси, %		Продукти виділення (твердий залишок)
			Екс.	Розр.	
$C_{32}H_{39}O_3N_2^+I_3^-$	140 – 262	24 / енд	42.50		$2NH_3 + 4C_2H_4$ $4C_2H_4 + 2HI$
	262 – 315	282 / екз	5.50	52.50	
	315 – 380	355 / екз	5.00		
$BR^+I_3^-$	380 – 720	485 / екз	46.50	47.95	$(20C + 3H_2O + HI)$
Сумарна втрата маси			99.50	100.00	

Таблиця 2. Електродно-аналітичні характеристики розроблених сенсорів.

Вміст пластифікатора	Крутизна електродної функції, мВ/рС	Інтервал лінійності електродної функції, моль/л	Межа виявлення, моль/л
ТКФ. 65 %	65 ± 1	9 · 10 ⁻⁶ – 1 · 10 ⁻¹	1.5 · 10 ⁻⁶
ДОФ. 65 %	68 ± 1	9 · 10 ⁻⁵ – 1 · 10 ⁻¹	8.1 · 10 ⁻⁵
ДНФ. 65 %	64 ± 1	9 · 10 ⁻⁵ – 1 · 10 ⁻¹	3.9 · 10 ⁻⁵
ДБФ. 65 %	54 ± 1	9 · 10 ⁻⁵ – 1 · 10 ⁻¹	5.2 · 10 ⁻⁵
ДБС. 65 %	52 ± 1	9 · 10 ⁻⁵ – 1 · 10 ⁻¹	8.2 · 10 ⁻⁵
ТКФ. 45 %	68 ± 1	1 · 10 ⁻⁵ – 1 · 10 ⁻¹	1.2 · 10 ⁻⁵
ДОФ. 45 %	53 ± 1	9 · 10 ⁻⁵ – 1 · 10 ⁻¹	6.3 · 10 ⁻⁵
ДНФ. 45 %	51 ± 1	1 · 10 ⁻⁴ – 1 · 10 ⁻¹	6.5 · 10 ⁻⁵
ДБФ. 45 %	69 ± 1	9 · 10 ⁻⁵ – 1 · 10 ⁻¹	4.2 · 10 ⁻⁵
ДБС. 45 %	65 ± 1	9 · 10 ⁻⁴ – 1 · 10 ⁻¹	3.9 · 10 ⁻⁴

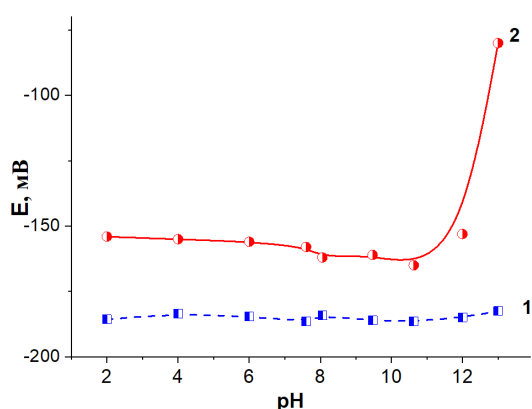


Рис.2. Вплив рН розчину на відгук електродів: (1 – 1 · 10⁻² моль/л для трийодидного сенсору; 2 – 1 · 10⁻² моль/л для йодбромідного сенсору).

В багатьох випадках кислотність середовища відіграє визначальну роль щодо селективності та можливості надійного використання методу. Встановлено (рис. 2), що робочий інтервал кислотності ширше рН 2-12 для трийодидного сенсора, ніж для йодбромідного - рН 2-10 і відповідає межах існування у водному розчині однозарядній аніонній формі I₃⁻ та I₂Br⁻ відповідно. Ширший діапазон рН функціонування I₃⁻-чутливого сенсора в порівнянні I₂Br⁻-чутливим сенсором обумовлено тим, що трийодид-іони більш стійкі ніж йод-бромід-іони. І, відповідно, більш стійкі до лужного гідролізу.

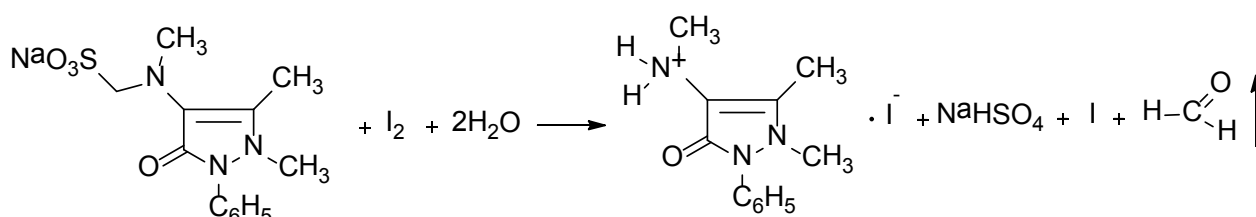
Установлено, що селективність не залежить від природи аніону, що входить до складу ІА та від природи та кількості в межах 55-65% пластифікатора, що входить до складу мембрани трийодидних та йодбромідних сенсорів. Для усіх

досліджуваних мембран селективність приблизно однакова. Розроблені сенсори не чутливі до Cl⁻, NO₃⁻, SO₄²⁻, PO₄³⁻, Na⁺, K⁺, тартат, цитрат-, бензоат-, саліцилат-, оксалат-, стеарат-, фталат-іонів, крохмалю, глюкози, гліцину, гістидину. Анальгін можна визначати в присутності 10000-кратних кількостей вище наведених компонентів.

Отримані електроаналітичні характеристики сенсорів засвідчують про їх ефективне застосування для аналізу різних окисників та відновників як індикаторного електроду [29-37], наприклад, для потенціометричного визначення анальгін (натрій метамізолу) в фармацевтичних препаратах .

Методика визначення. Досліджувані фармацевтичні препарати (Анальгін (ВАТ „Лубнифарм”) та Андипал (ВАТ „Мон-фарм”)), розтирали в агатовій ступці до порошокподібного стану. Розчиняли в 25 мл бідистильованої води, кількісно переносили в колбу ємністю 50 мл і доводили бідистильованою водою до мітки. Відбирали аліквотну частину приготовлених розчинів з додаванням 5 мл 0.01 н розчину хлоридної кислоти, 5 мл 0.1 н. KI і титрували 0.1 н розчином Йоду (рис. 3).

Розчин для ін'єкцій (Анальгін („Дарниця”)) кількісно переносили у стакан, додавали 5 мл 0.01 н розчину хлоридної кислоти та 5 мл 0.1 н. KI, опускали індикаторний електрод і електрод порівняння, як титрант використовували 0.1 н розчин Йоду. Контроль реакції проводили за зміною потенціалу розробленого трийодидного та йодбромідного сенсору (табл.3). Реакцію, що відповідає даному процесу можна зобразити наступною схемою:



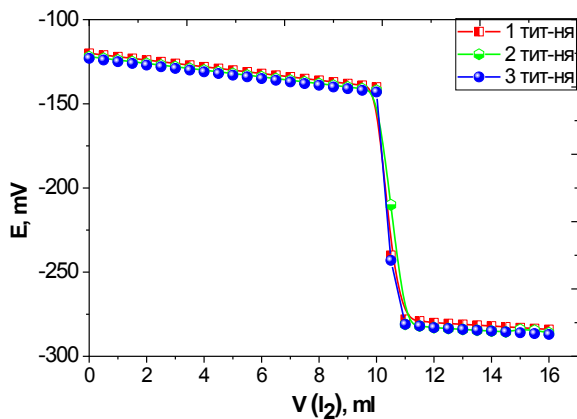


Рис. 3. Криві титрування Анальгін у препараті «Анальгін-Дарниця» розчином I_2 .

Методом порівняння обрано йодометричне титрування – метод кількісного визначення Анальгін у лікарських засобах відповідно до ДФУ [31]. Наважку препарату (0.2 г) поміщали в суху колбу, додавали 20 мл етанолу, 5 мл 0.01 н розчину хлоридної кислоти, перемішували до розчинення і титрували 0.1 н розчином Йоду до появи жовтого забарвлення, яке не зникало протягом 30 с.

Розроблена методика характеризується задовільними метрологічними характеристиками ($F < F_{\text{табл}} = 6.39$; $t < t_{\text{табл}} = 2.78$) і дає можливість визначати Анальгін в комбінованих фармацевтичних препаратах (табл. 3). Як видно $G^* < G_{\text{табл}} = 0.62$, отже дисперсії є однорідними, а

методи – адекватними.

Показано, що синтезовані іонні асоціати бутилпродаміну трийодиду, бутилпродаміну йодброміду можуть бути використанні як електроактивні речовини для сенсорів. Досліджено умови роботи розроблених сенсорів (вплив рН розчину, природа пластифікатора, концентрації трийодиду та йодброміду, час відгуку, час життя сенсору). Вивчено питання селективності розроблених сенсорів. На основі отриманих результатів розроблена нова чутлива та селективна, проста у виконанні методика потенціометричного визначення анальгін, яка апробована при його визначенні у лікарських формах.

Висновки

Встановлено, що бутилпродамін С із трийодид та йодбромід-іонами утворює іонні асоціати, які нерозчинні у воді. Методом диференційно-термічного аналізу встановлено, що вони стійкі при нормальних умовах. Одержані ІА придатні як електроактивні речовини для розробки трийодид та йодбромід-чутливих електродів. Розроблені сенсори мають задовільні хіміко-аналітичними характеристиками і апробовані як індикаторні електроди при потенціометричному визначення Анальгін. Розроблена методика потенціометричного визначення анальгін дозволяє його визначення у комбінованому препараті «Андипал».

Таблиця 3. Результати визначення анальгін у лікарських формах (n = 5; P = 0.95).

Фармацевтичний препарат	Декларований вміст, мг	Метод	Метрологічні характеристики, мг					
			\bar{X}	ΔX	S^2	t^*	F^*	G^*
Анальгін* ВАР „Лубнифарм”	250	1.	249.56	0.24	0.0391	0.21	1.427	-
		2.	249.52	0.21	0.0254	0.29	1.803	-
		3.	245.76	0.29	0.0458	-	-	0.4638
Анальгін** розчин для ін'єкцій „Дарниця”	500	1.	499.62	0.12	0.0112	0.46	1.906	-
		2.	499.25	0.14	0.0143	0.26	1.493	-
		3.	496.61	0.18	0.02135	-	-	0.4539
Андипал*** ВАР „Мон-фарм”	250	1.	249.68	0.14	0.0134	0.21	2.118	-
		2.	249.58	0.16	0.0165	0.57	1.720	-
		3.	247.87	0.25	0.02838	-	-	0.4869

Методи визначення Анальгін: 1 - потенціометричне титрування з трийодидним сенсором, 2 - потенціометричне титрування з йодбромідним сенсором, 3 - йодометрія.

Допоміжні речовини: * - крохмаль картопляний, кальцію стеарат, кислота стеаринова; ** - натрію сульфат безводний (Е 221), натрію формальдегід сульфоксилат дигідрат, кислота хлороводнева; *** - крохмаль картопляний, кальцію стеарат, тальк.

Література

1. Nikolova I., Tencheva J., Voinikov J., Petkova V., Benbasat N., Danchev N. Metamizole: A Review Profile of a Well-Known "Forgotten" Drug. Part I: Pharmaceutical and Nonclinical Profile. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, 2012, 6, 3329-3337.
2. Kötter T., da Costa B. R., Fässler M., Blozik E., Linde K., Jüni P., Reichenbach S., Scherer M. Metamizole-Associated Adverse Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plos One*, 2015, 4, e0122918.
3. Kasatkin A.A., Urakov A.A., Lukoyanov I.A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs causing local inflammation of tissue at the site of injection. *J. Pharmacology & Pharmacotherapy*, 2016, 41, 26-28.
4. Jasięcka A., Maślanka T., Jaroszewski J. Pharmacological characteristics of metamizole. *Polish J. Veterin. Sci.*, 2014, 1, 207-214.
5. Srivastava M.K., Ahmad S., Singh D., Shukla I.C. Titrimetric determination of dipyrone and paracetamol with potassium hexacyanoferrate(III) in an acidic medium. *Analyst*, 1985, 110, 735-737.
6. Xiang Q., Niu G., Wu X., Chen G. Stability and Determination of Metamizole Sodium by Capillary Electrophoresis Analysis Combined with Infra-red Spectroscopy. *Chem. Res. Chin. Univ.* 2007, 23, 654-658.
7. Guimarães L. L., Moreira L. P., Lourenço B. F., Toma W., Zângaro R. A., Pacheco M. T. T., Silveira L. Jr. Multivariate Method Based on Raman Spectroscopy for Quantification of Dipyrone in Oral Solutions. *J. Spectroscopy*, 2018, Article ID 3538171.
8. Weiner P.L., Pezza L., Pezza H.R. A simplified reflectometric method for the rapid determination of dipyrone in pharmaceutical formulations. *J. Brazil. Chem. Soc.*, 2007, 18, 846-854.
9. Salah M. Sultan, Abubakr M. Idris and Kamal E. E. Ibrahim. Sequential Injection Spectrophotometric Method for the Assay of Paracetamol in Drug Formulations. *Flow Inj. Anal.*, 2004, 1, 18-24.
10. Gavati C. C., Vasilescu L. V., Marculescu A. D. Visible Spectrophotometric Analysis Method of Sodium Metamizole in Tablets. *Rev. Chim.* 2019, 2, 475-482.
11. Raghubabu K., Kalyana R.B. Development of new visible spectrophotometric determination of analgin in bulk & formulations using p-anisidine-ferric chloride as oxidative coupling reagent. *Int. J. Anal. Bioanal. Chem.* 2011, 2, 53-56.
12. Vlasova V., Shilova A.V., Fokina Y.S. Spectrophotometric assay of active components in medicinal formulations using the Vierordt method for analysis of analgin-quinine and panadol extra. *Pharm. Chem. J.*, 2008, 10, 49-53.
13. Qureshi S.Z., Saeed A., Hasan T. Spectrophotometric determination of novalgin in tablets by use of potassium iodate. *Talanta*, 1989, 8, 869-871.
14. Pezza L., Sakiara K.A., Melios C.B., Pezza H.R., Moraes M. Spectrophotometric determination of dipyrone in pharmaceutical preparations by using chromotropic acid. *Il Farmaco*, 1999, 9, 629-635.
15. Suareza W. T., Pessoa-Netob O.D., Vicentini F.C., Janegitz B.C., Fariab R.C., Fatibello-Filho O. Flow injection spectrophotometric determination of dipyrone in pharmaceutical formulations using Fe(III) as reagent. *Anal. Lett.*, 2011, 44, 1-3.
16. Basáez L.A., Peric I.M., Jara P.A., Soto C.A., Contreras D.R., Aguirre C., Vanýsek P. Electrochemical and electrophoretic study of sodium metamizole. *J. Chil. Chem. Soc.*, 2008, 3, 1572-1575.
17. dos Santos W. T. P., Gimenes D. T., de Almeida E. G. N., Eiras S. de P., Albuquerque Y. D. T., Richter E. M. Simple Flow Injection amperometric System for Simultaneous Determination of Dipyrone and Paracetamol in Pharmaceutical Formulations. *J. Brazil. Chem. Soc.*, 2009, 7, 1249-1255.
18. Marcolino-Júnior L.H., Bergamini M.F., Teixeira M.F.S., Cavalheiro E.T.G., Fatibello-Filho O. Flow injection amperometric determination of dipyrone in pharmaceutical formulations using a carbon paste electrode. *Farmaco*, 2003, 10, 999-1004.
19. Teixeira M.F.S., Marcolino-Júnior L.H., Fatibello-Filho O., Dockal E.R., Cavalheiro E.T.G. Voltammetric determination of dipyrone using a N,N'- ethylenbis(salicylideneaminato)oxovanadium(IV) modified carbon-paste electrode. *J. Brazil. Chem. Soc.*, 2004, 6, 803-808.
20. Özdokur K.V., Koçak Ç.C. Voltammetric Determination of Metamizol Sodium in Pharmaceutical Tablets at Polypyrrole-Carbon Nanotube Modified Electrodes. *Erzincan Univers. Jour. Sci. Techn.*, 2019, 1, 317-325.
21. Elbarbry F.A., Mabrouk M.M., El-Dawy M.A. Determination of the analgesic components of spasmomigraine tablet by liquid chromatography with ultraviolet detection. *J. AOAC Intern.*, 2007, 1, 94-101.
22. Kadam N.N., Patil P.C., Singh R.R. A stability indicating RP-HPLC determination of camylofin dihydrochloride in drug substance. *Intern. J. Pharm. Pharm. Sci.*, 2011, 3, 153-158.
23. Ali N. W., Gamal M., Abdelkawy M. Simultaneous determination of hyoscine butyl bromide and dipyrone in their binary mixture by RP-TLC spectrodensitometric method. *Intern. J. Chem. Anal. Sci.*, 2012, 10, 1578-1582.
24. Senyuva H. Z., Aksahin I., Ozcan S., Kabasakal B. V. Rapid, simple and accurate liquid chromatography-diode array detection validated method for the determination of dipyrone in solid and liquid dosage forms. *Anal. Chim. Acta*, 2005, 547, 73-77.
25. Kormosh Z. Savchuk, T. Potentiometric sensor for povidone-iodine determination. *Pharm. Chem. J.*, 2016, 8, 59-60.
26. Kormosh Z., Savchuk T., Bazel Y., Kormosh N., Zyma S. Potentiometric sensor for the determination of povidone-iodine, *Anal. Bioanal. Electrochem.*, 2014, 3, 367-378.
27. Kormosh Z., Savchuk, T. A potentiometric sensor for assay of selenium (IV), *Pharm. Chem. J.*, 2012, 3, 196-198.

28. Kormosh Z., Savchuk T., Korolchuk S., Bazel Y. Design and application of a triiodide-selective membrane electrode. *Electroanalysis*, 2011, 9, 2144-2147.

29. Kormosh Zh., Savchuk T. New potentiometric sensor for the determination of iodine species. *Mater. Sci. Eng. C*, 2012, 8, 2286-2291.

30. Yilmaz V. T., Karadag A. Thermal decompo-

sition of Hofman-type complexes of di- and triethanolamine, *Termochim. Acta*, 2000, 348, 121–127.

31. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів. – 2-ге вид. – Х. : Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014, 2, 442.