



Научная статья

УДК 543.38, 543.422.3-76

DOI: 10.52957/2782-1900-2024-5-4-26-34

ИНТЕГРАЛЬНЫЕ УФ-СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КЛОПИДОГРЕЛА И МЕТАМИЗОЛА НАТРИЯ В СМЫВНЫХ ВОДАХ С ПРОМЫШЛЕННОГО ОБОРУДОВАНИЯ

П. А. Николайчук

Павел Анатольевич Николайчук

ООО «Велфарм», Курган, Россия

pra@csu.ru

Ключевые слова:

клопидогрел,
метамизол натрия,
водный раствор,
интегральное
спектрофотометрическое
определение, метод
площади под кривой,
смывные воды с
промышленного
оборудования

Аннотация. Предложены методы определения клопидогрела и метамизола натрия в смывных водах с промышленного оборудования с использованием многоволновой УФ-спектрометрии и вычисления площадей под кривыми. Запись спектров осуществляется в водном растворе без предварительного регулирования рН. Численное интегрирование спектров проводится в интервале длин волн от 210 до 290 нм для клопидогрела, и от 220 до 320 нм для метамизола натрия. Методы позволяют определять клопидогрел и метамизол натрия в растворе в интервале концентраций 1 – 100 мг/л, не требуют длительной пробоподготовки и сложного аналитического оборудования и подходят для повседневного определения указанных препаратов в смывных водах с промышленного оборудования.

Для цитирования:

Николайчук П.А. Интегральные УФ-спектрофотометрические методы определения клопидогрела и метамизола натрия в смывных водах с промышленного оборудования // *От химии к технологии шаг за шагом*. 2024. Т. 5, вып. 4. С. 26-34 URL: <https://chemintech.ru/ru/nauka/issue/5563/view>

Введение

При производстве различных препаратов на одной производственной линии неотъемлемой частью фармацевтического производства является очистка промышленного оборудования при замене препарата и определение следовых количеств производимых продуктов на его поверхности и в смывных водах. При этом метод определения должен быть по возможности экспрессным и простым, для того, чтобы определение можно было произвести непосредственно в зоне производства, и чтобы длительная пробоподготовка не тормозила производственный процесс. Поэтому УФ-спектрометрия является предпочтительным методом анализа смывных вод.

Клопидогрел (название ИЮПАК: (+)-(S)-метил-2-(2-хлорфенил)-2-(6,7-дигидротиено[3,2-с]пиридин-5(4H)-ил)ацетат), номер CAS 113665-84-2) является антиагрегатным препаратом, используемым для предотвращения сердечных заболеваний и инсульта у лиц с высоким риском, а также, вместе с аспирином,



при сердечных приступах и после установки стента коронарной артерии. Он включен в список важнейших медицинских препаратов ВОЗ. Метамизол натрия (название ИЮПАК: натриевая соль ((2,3-дигидро-1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-1Н-пиразол-4-ил)-метиламино)-метансульфоновой кислоты, номер CAS 68-89-3) – болеутоляющее, спазмолитическое и жаропонижающее средство, один из сильнейших неопиоидных анальгетиков. Оба препарата выпускаются в России несколькими десятками фармацевтических предприятий в промышленных масштабах, поэтому разработка метода анализа смывных вод, содержащих их следовые количества, является важной практической задачей.

Существующие спектрофотометрические методы анализа клопидогрела собраны в табл. 1. УФ-спектр клопидогрела показан на рис. 1.

Таблица 1. Обзор спектрофотометрических методов анализа клопидогрела

Среда	Реагенты	Длина волны	Линейность, мг/л	ОП, %	ОСО, %	Ссылка
Ацетонитрил	Нет	220, 270, 274, 278	4 – 37	0,9	0,5	[1]
Ацетонитрил	Нет	218, 229	5 – 38	0,9	0,5	[1]
Ацетонитрил	Нет	210, 225	5 – 38	1,2	0,8	[1]
Метанол	Нет	203	10 – 26	2,9	4,1	[2]
Вода	0,1 М HCl	271	42 – 336	1,3	1,9	[3]
Вода	0,1 М HCl	280	42 – 336	2,5	0,8	[3]
Вода	0,1 М HCl	269	42 – 336	0,5	1,2	[3]
Вода	0,1 М HCl	276	42 – 336	0,5	1,2	[3]
Метанол + диоксан	2,3-дихлоро-5,6-дициано-1,4-бензохинон	450	5 – 35	1,5	1,3	[4]
Метанол	Лимонная кислота, уксусный ангидрид	560	10 – 20	1,3	1,2	[4]
Вода	N-бромосукцинимид, сульфаниламид	520	4 – 16	1,8	1,6	[4]
Вода	Fe ³⁺ , 1,10-фенантролин	510	10 – 50	0,4	0,4	[4]
Вода / хлороформ	Оранжевый G	Не указана	50 – 250	Не указано	Не указано	[5]
Вода / нитробензол	Тиоцианат кобальта	Не указана	100 – 500	Не указано	Не указано	[5]
Метанол + ацетонитрил	Нет	202	1,25 – 25	3,6	3,8	[6]
Вода	0,1 М HCl	222	40 – 70	1,2	0,9	[7, 8]
Этанол + вода / хлороформ	Бромфеноловый синий	407	15 – 80	0,8	0,8	[9]
Этанол + вода / хлороформ	Бромкрезоловый пурпурный	407	25 – 115	0,9	1,0	[9]
Вода	0,1 М HCl	219	10 – 30	1,7	0,5	[10]
Вода / хлороформ	Бромтимоловый синий	440	2,5 – 25	Не указано	Не указано	[11]
Вода / хлороформ	Оранжевый II	490	2,5 – 20	Не указано	Не указано	[11]
Вода / хлороформ	Метанил желтый	410	2,5 – 15	Не указано	Не указано	[11]
Метанол + вода	Нет	217	2,5 – 20	1,1	1,6	[12]
Вода	Ванилин	517	5 – 40	Не указано	Не указано	[13]
Вода	Нет	235	5 – 40	Не указано	Не указано	[13]
Вода	0,1 М HCl	220	25 – 50	0,9	0,5	[14]
Этанол	Нет	218	2 – 12	1,1	0,6	[15]
Вода	Нет	210 – 290	1 – 100	3,8	4,1	Эта работа



Как видно из рисунка, максимумы поглощения при 270 и 276 нм обладают слишком малой абсорбируемостью, поэтому чувствительность прямого спектрофотометрического определения невелика. В ряде работ [1–3, 6, 10, 12–15] для определения используется дифференциальная спектрофотометрия, однако использование органических растворителей или предварительное регулирование pH раствора неприменимо для анализа смывных вод. В других методах [4, 5, 7–9, 11, 13] предлагается использовать реакцию клопидогрела с различными реагентами с образованием окрашенных продуктов, однако это затрудняет и удлиняет анализ.

Существующие спектрофотометрические методы анализа метамизола натрия собраны в табл. 2, а его УФ-спектр показан на рис. 2. Как видно из рисунка, в спектре отсутствуют максимумы поглощения, и прямое спектрофотометрическое определение затруднено, методы дифференциальной спектроскопии [24, 27] малочувствительны, а методы с образованием окрашенных продуктов реакции [16–23, 25, 26, 28, 29] времязатратны.

Таблица 2. Обзор спектрофотометрических методов анализа метамизола натрия.

Среда	Реагенты	Длина волны	Линейность, мг/л	ОП, %	ОСО, %	Ссылка
Вода	$(\text{NH}_4)_2\text{MoO}_4$	690	1 – 40	1,9	1,6	[16, 17]
Вода	Pb^{2+} , пирогалловый красный	520	2 – 16	2,9	0,8	[18]
Вода	$(\text{NH}_4)_6\text{P}_2\text{Mo}_{18}\text{O}_{62}$	760	0,5 – 80	Не указано	4,0	[19]
Вода	Хромотроповая кислота	575	0,57 – 5,7	1,3	1,7	[20]
Вода	Азотистая кислота	403	32 – 96	0,8	Не указано	[21]
Вода	Fe^{3+}	642	3,5 – 281	4,0	0,8	[22]
Вода	<i>n</i> -диметиламино-бензальдегид	430	10 – 400	1,0	2,2	[23]
Вода	Нет	244	10 – 70	2,0	2,5	[24]
Вода	Нет	285	10 – 70	2,0	3,4	[24]
Вода	Нет	296	10 – 70	2,0	3,2	[24]
Вода	0,05 М H_2SO_4 , 0,025 М Na_2CO_3	236 – 278	80 – 320	1,2	Не указано	[25]
Метанол	Бром	232	40 – 320	3,7	Не указано	[25]
Вода	$(\text{NH}_4)_2\text{MoO}_4$	620	155 – 2490	4,7	5,0	[26]
Вода	Нет	258	8 – 40	7,0	8,3	[27]
	$\text{Cu}_3(\text{PO}_4)_2$, ализариновый красный	540	16 – 125	4,0	4,0	[28]
Вода	<i>m</i> -толуидин, $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$	530	0,4 – 10	2,0	0,7	[29]
Вода	Нет	220 – 320	1 – 100	4,2	5,0	Эта работа



В то же время для определения клопидогрела или метамизола натрия в водном растворе можно использовать интегральную спектроскопию. Поэтому целью настоящей работы является разработка интегральных УФ-спектрометрических методов определения клопидогрела и метамизола натрия непосредственно в смывных водах с промышленного оборудования без использования органических растворителей и контроля pH раствора.

Экспериментальная часть

Реактивы и оборудование. Бисульфат клопидогрела и метамизол натрия приобретены у *Sigma-Aldrich*. Таблетки, содержащие данные вещества, приобретены в местных аптеках. Для моделирования смывов с промышленного оборудования использовались плоские пластинки из стали 12X12H10T. Для взвешивания использовались аналитические весы *Sartorius Cubis MSA 225P-ICE-DI*. Для отбора аликвот использовались различные микропипетки производства *Thermo Fisher Scientific*. Для фотометрических измерений использовался спектрофотометр *Agilent Cary 60*. Вся используемая посуда имела второй класс точности. Вода для приготовления растворов была предварительно очищена системой *Sartorius Arium Pro VF Ultrapure Water*.

Приготовление растворов из фармацевтических субстанций. Градуировочные и рабочие растворы с различными концентрациями готовились из соответствующих фармацевтических субстанций путем растворения соответствующих навесок в дистиллированной воде. Растворы готовились заново ежедневно.

Приготовление растворов из таблеток. Доступные в аптеках таблетки содержат 75 мг клопидогрела. Содержание десяти таблеток тщательно растерто в фарфоровой ступке, собрано в химический стакан и растворено в 800 мл воды, раствор отфильтрован через фильтр с диаметром пор 12 мкм, перенесен в мерную колбу объемом 1000 мл, и его объем доведен до метки водой. Из полученного раствора приготовлены рабочие растворы различных концентраций.

Доступные в аптеках таблетки содержат 500 мг метамизола натрия. Раствор приготовлен аналогичным образом из десяти таблеток, и из него приготовлены рабочие растворы различных концентраций.

Приготовление модельных смывных вод. Аликвоты 10 мл различных рабочих растворов из фармацевтических субстанций или из таблеток клопидогрела или метамизола натрия помещались на плоские пластинки, изготовленные из нержавеющей стали 12X12H10T, и высушивались в вытяжном шкафу. Были подготовлены пробирки, содержащие по 10,0 мл дистиллированной воды. Ватный тампон на проволоке погружался в воду, и с его помощью сухой остаток смывался с пластинок в течение 2 минут. Использованные ватные тампоны погружались в соответствующие пробирки с водой и перемешивались в течение 5 минут. Полученные растворы переносились в мерные колбы объемом 10 мл, и объем раствора доводился до метки водой.

Построение градуировочных графиков. Приготовлены серии градуировочных растворов клопидогрела или метамизола натрия с концентрациями от 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 40, 60, 80 и 100 мг/л. Растворы помещались в кварцевые кюветы с длиной оптического



пути 1 см, и их УФ-спектры записывались в интервале длин волн от 200 до 350 нм с шагом 0,2 нм относительно дистиллированной воды.

Общая процедура определения. Испытуемый раствор помещался в кварцевую кювету с длиной оптического пути 1 см, и его УФ-спектр записывался в интервале длин волн от 200 до 350 нм с шагом 0,2 нм относительно дистиллированной воды.

Обработка результатов эксперимента. Численное интегрирование градуировочных спектров и спектров испытуемых растворов производилось в интервале длин волн от 210 до 290 нм для клопидогрела (см. рис. 1) и от 220 до 320 нм для метамизола натрия (см. рис. 2). Интегрирование производилось при помощи формулы Симпсона. Затем строились градуировочные зависимости площадей под кривыми от концентрации. Зависимость для клопидогрела показана на рис. 1, а для метамизола натрия – на рис. 2. Концентрация клопидогрела или метамизола натрия в испытуемом растворе определялась по построенной градуировочной зависимости.

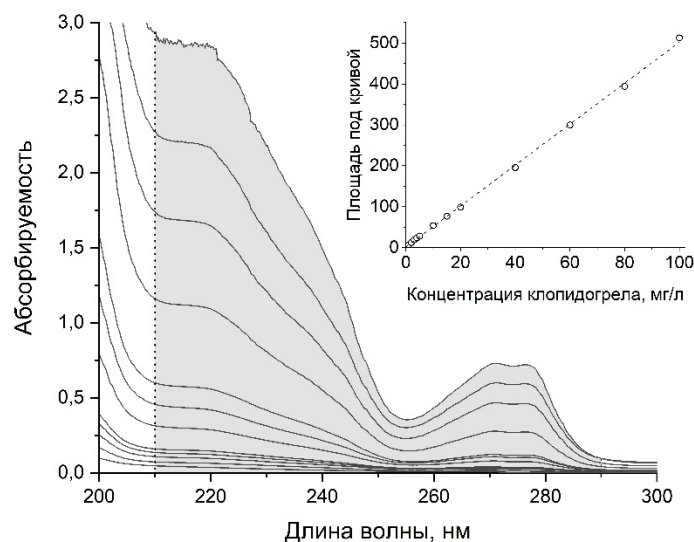


Рис. 1. УФ-спектры водных растворов клопидогрела различных концентраций, интервал вычисления площадей под кривыми и градуировочная зависимость площади под кривой от концентрации клопидогрела

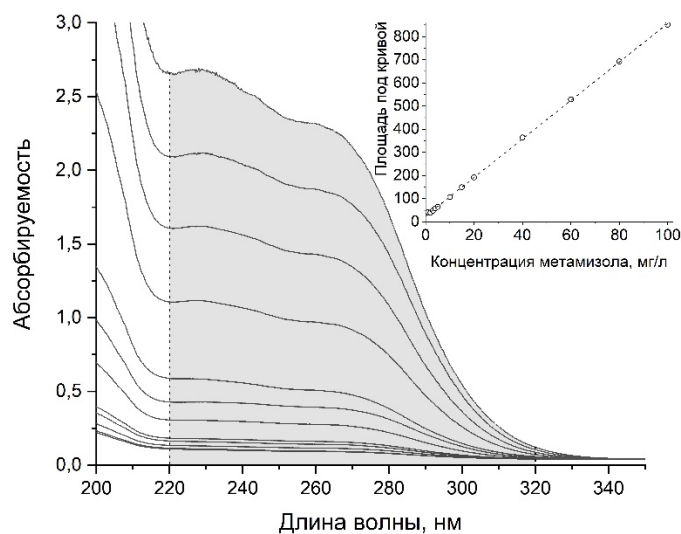


Рис. 2. УФ-спектры водных растворов метамизола натрия различных концентраций, интервал вычисления площадей под кривыми и градуировочная зависимость площади под кривой от концентрации метамизола натрия



Результаты

Аналитические показатели. Аналитические показатели метода определены в соответствии с указаниями Государственной фармакопеи Российской Федерации. Метод проверен на линейность, избирательность, правильность и повторяемость в пределах одного и нескольких дней.

Линейность. Согласно рис. 1 и 2, площади под кривыми УФ-спектров водных растворов клопидогрела и метамизола натрия прямо пропорциональны концентрациям соответствующих веществ в интервале концентраций от 1 до 100 мг/л. При меньших значениях концентраций значения абсорбируемостей растворов становятся сравнимыми с величиной аппаратной погрешности спектрофотометра, а при больших значениях концентраций они начинают превышать 2,5–3 единицы, что также существенно увеличивает погрешность спектрофотометрических измерений. Параметры регрессионной зависимости приведены в таблице 3.

Таблица 3. Параметры регрессионных зависимостей площадей под кривыми от концентраций фармацевтических субстанций

Параметр Определяемое вещество	Значение	
	Клопидогрел	Метамизол натрия
Наклон прямой и его доверительный интервал ($f = 10, p = 95\%$) (л/мг)	$5,00 \pm 0,04$	$8,32 \pm 0,04$
Пересечение и его доверительный интервал ($f = 10, p = 95\%$)	$1,7 \pm 0,1$	26 ± 1
Значение R^2	0,9992	0,9998
Интервал линейности (мг/л)	1 – 100	1 – 100
Предел обнаружения (мг/л)	0,62	0,67
Предел количественного определения (мг/л)	1,89	2,21

Мешающее влияние часто используемых вспомогательных компонентов.

Согласно Государственному реестру лекарственных средств Российской Федерации, обычными вспомогательными компонентами в таблетках, содержащих клопидогрел, являются лактоза, микрокристаллическая целлюлоза, тальк, кросповидон и натриевая соль гликолята крахмала, а в таблетках, содержащих метамизол натрия – сахароза, тальк, крахмал и стеарат магния. Изучено возможное мешающее влияние со стороны этих веществ. Большинство вспомогательных компонентов, кроме лактозы и сахарозы, нерастворимы в воде при комнатной температуре, поэтому после фильтрации раствора не оказывают влияния на УФ-спектры. В свою очередь растворы лактозы и сахарозы в тех количествах, в которых они присутствуют в таблетках, не оказывают мешающего влияния в используемом интервале длин волн 210–320 нм.

Правильность и повторяемость. Приготовлено десять рабочих растворов из фармацевтической субстанции клопидогрела с концентрацией 30 мг/л, десять растворов из таблеток клопидогрела с концентрацией 75 мг/л, десять рабочих растворов из фармацевтической субстанции метамизола натрия с концентрацией 30 мг/л и десять растворов из таблеток метамизола натрия с концентрацией 50 мг/л. Концентрации компонентов растворов вычислены в соответствии с описанной процедурой, определены относительные погрешности и относительные стандартные отклонения. Результаты собраны в табл. 4.



Таблица 4. Правильность и повторяемость метода

Исследуемый раствор	Относительная погрешность, %	Относительное стандартное отклонение в пределах одного дня, %	Относительное стандартное отклонение в пределах нескольких дней, %
Рабочий раствор клопидогрела, 30 мг/л	3,8	4,1	5,4
Раствор клопидогрела из таблеток, 75 мг/л	4,9	4,6	5,8
Рабочий раствор метамизола натрия, 30 мг/л	4,2	5,0	5,7
Раствор метамизола натрия из таблеток, 50 мг/л	5,3	5,9	6,2

Правильность и повторяемость для модельных смывных вод. Приготовлено десять модельных смывов из рабочих растворов из фармацевтической субстанции клопидогрела с концентрацией 30 мг/л, десять модельных смывов из растворов из таблеток клопидогрела с концентрацией 75 мг/л, десять модельных смывов из рабочих растворов из фармацевтической субстанции метамизола натрия с концентрацией 30 мг/л и десять модельных смывов из растворов из таблеток метамизола натрия с концентрацией 50 мг/л. Концентрации компонентов растворов вычислены в соответствии с описанной процедурой, определены относительные погрешности и относительные стандартные отклонения. Результаты собраны в табл. 5.

Таблица 5. Правильность и повторяемость при анализе модельных смывных вод.

Исследуемый раствор	Относительная погрешность, %	Относительное стандартное отклонение, %
Модельный смыв из рабочего раствора клопидогрела, 30 мг/л	8,7	9,3
Модельный смыв из раствора клопидогрела из таблеток, 75 мг/л	10,1	10,6
Модельный смыв из рабочего раствора метамизола натрия, 30 мг/л	7,8	10,1
Модельный смыв из раствора метамизола натрия из таблеток, 50 мг/л	9,2	10,8

Обсуждение

Эксперименты показывают, что предложенные интегральные спектрофотометрические методы пригодны для определения клопидогрела и метамизола натрия в смывных водах с промышленного оборудования. Методы быстрые и простые, не требуют длительной пробоподготовки или сложного оборудования. Широко используемые вспомогательные вещества не оказывают мешающего воздействия. Относительные погрешности и относительные стандартные отклонения при анализе фармацевтических препаратов не превышают 6%, а при анализе модельных смывных вод – 10%. Градуировочные графики зависимостей площадей под кривыми от концентраций сохраняют линейность в широком интервале концентраций от 1 до 100 мг/л. Методы рекомендуются для повседневного анализа клопидогрела и метамизола натрия в смывных водах при промывке промышленного оборудования.



Выводы

Предложены простые интегральные спектрофотометрические методы определения клопидогрела и метамизола натрия в смывных водах с промышленного оборудования. Методы обладают приемлемыми для анализа смывных вод аналитическими показателями, не требуют длительной пробоподготовки и сложного лабораторного оборудования, подходят для повседневного анализа.

Список источников

1. **Zaaza H. E. et al.** Spectrophotometric and spectrodensitometric determination of Clopidogrel Bisulfate with kinetic study of its alkaline degradation // *Talanta*. 2009. Vol. 78. No. 3. P. 874-884. DOI: 10.1016/j.talanta.2008.12.064.
2. **Antypenko L., Gladysheva S., Vasyuk S.** Development and validation of clopidogrel bisulphate determination in bulk by UV spectrophotometric method // *Scripta Scientifica Pharmaceutica*. 2016. Vol. 3. No. 2. P. 25-30. DOI: 10.14748/ssp.v3i2.1704.
3. **Dermiş S., Aydoğan E.** Rapid and accurate determination of clopidogrel in tablets by using spectrophotometric and chromatographic techniques // *Communications Faculty of Sciences University of Ankara. Series B. Chemistry and Chemical Engineering*. 2009. Vol. 55. No. 1. P. 1-16.
4. **Rao K. M. et al.** Determination of clopidogrel by visible spectrophotometry in pure form and pharmaceutical formulations // *Journal of the Indian Chemical Society*. 2016. Vol. 93. P. 1-8.
5. **Shireesha M., Madhavi L., Tuljarani G.** Spectrophotometric Determination of Clopidogrel in Pharmaceutical Formulations // *Asian Journal of Research in Chemistry*. 2011. Vol. 4. No. 10. P. 1566-1568.
6. **Koçak Ö. F., Kadioğlu Y., Şenol O.** Determination of Clopidogrel in Pharmaceutical Preparation by UV Spectrophotometry and High Performance Liquid Chromatography Methods // *International Journal of Innovative Research and Reviews*. 2020. Vol. 4. No. 1. P. 14-19.
7. **Cholke P. B. et al.** Development and Validation of Spectrophotometric Method for Clopidogrel bisulfate in pure and in film coated tablet dosage form // *Archives of Applied Science Research*. 2012. Vol. 4. No. 1. P. 59-64.
8. **Cholke P. et al.** Development and validation of spectrophotometric method for clopidogrel bisulfate in bulk and formulations // *International Journal of Chemical Sciences*. 2012. Vol. 10. No. 1. P. 449-456.
9. **Mohamed S.H., Issa Y.M., Salim A.I.** Quantitative Determination of Clopidogrel Bisulfate using Validated Spectrophotometric Methods // *Asian Journal of Advances in Research*. 2020. Vol. 3. No. 1. P. 180-190.
10. **Gurav S., Venkatamahesh R.** Development and Validation of Derivative UV-Spectrophotometric Methods for Quantitative Estimation of Clopidogrel in Bulk and Pharmaceutical Dosage Form // *International Journal of ChemTech Research*. 2012. Vol. 4. No. 2. P. 497-501.
11. **Padmalatha M., Prakash K.V.** Extractive Spectrophotometric Determination of Clopidogrel Bisulphite In Pharmaceutical Formulation // *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2009. Vol. 2. No. 4. P. 727-729.
12. **Rajendra V. B. et al.** Spectrophotometric method for the estimation of Clopidogrel bisulphate residue in swab samples // *World Journal of Pharmaceutical Research*. 2012. Vol. 1. No. 3 P. 850-858.
13. **Jane J., Jasminkumar M.V., Prasanth D.** Estimation of Clopidogrel in Bulk and Pharmaceutical Formulations // *Asian Journal of Research in Chemistry*. 2010. Vol. 3. No. 4. P. 1086-1089.
14. **Gurav S. et al.** Spectrophotometric determination of clopidogrel bisulfate in pharmaceutical formulations // *American Journal of PharmTech Research*. 2011. Vol. 1. No. 4. P. 258-263.
15. **Thejomoorthy K. et al.** Method Development and Validation for the Quantification of Clopidogrel Bisulphate in Bulk and its Dosage form // *International Journal of Pharma Research and Health Sciences*. 2019. Vol. 7. No. 1. P. 2882-2885. DOI: 10.21276/ijprhs.2019.01.04.
16. **Gavat C.C.** Quantitative Analysis Method of Sodium Metamizole in Tablets by Visible (VIS) Spectrophotometry: Spectrophotometric Analysis Method in Visible Range (VIS) // *ScienceOpen Preprints*. 2024. DOI: 10.14293/PR2199.000614.v1.



17. **Chiruță C. et al.** The spectrophotometric analysis method of metamizole from pharmaceutical tablets: investigation of linearity, limit of detection and limit of quantification // *Universitatea de Stiinte Agricole Si Medicina Veterinara Ion Ionescu de la Brad Iasi, Seria Horticultura*. 2018. Vol. 61. No. 1. P. 47-52.
18. **Bautista J.A.G. et al.** Indirect catalytic spectrophotometric determination of metamizol following oxidation by lead dioxide immobilized in a polyester resin bed // *Analytical Letters*. 1996. Vol. 29. No. 15. P. 2667-2678. DOI: 10.1080/00032719608002271.
19. **Al-Shwaiyat M. et al.** Sequential injection spectrophotometric determination of analgine in pharmaceutical formulations using 18-molybdo-2-phosphate heteropoly anion as chromogenic reagent // *Вісник Дніпропетровського університету. Серія «Хімія»*. 2013. №. 2. Вип. 19. С. 7-18. DOI: 10.15421/081301.
20. **Sakiara K.A. et al.** Spectrophotometric determination of dipyrone in pharmaceutical preparations by using chromotropic acid // *Il Farmaco*. 1999. Vol. 54. No. 9. P. 629-635. DOI: 10.1016/S0014-827X(99)00073-7.
21. **Abdine H., Soliman S.A., Morcos M.G.** Colorimetric determination of dipyrone // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1973. Vol. 62. No. 11. P. 1834-1836. DOI: 10.1002/jps.2600621121.
22. **Suarez W.T. et al.** Flow injection spectrophotometric determination of dipyrone in pharmaceutical formulations using Fe (III) as reagent // *Analytical Letters*. 2011. Vol. 44. No. 1-3. P. 340-348. DOI: 10.1080/00032719.2010.500777.
23. **Lima J. L. F. C. et al.** Multi-pumping flow system for the spectrophotometric determination of dipyrone in pharmaceutical preparations // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical analysis*. 2003. Vol. 32. No. 4-5. P. 1011-1017. DOI: 10.1016/S0731-7085(03)00203-6.
24. **da Costa Lopes F.C. et al.** Development and validation of methods using derivative spectro-photometry for determination of dipyrone in pharmaceutical formulations // *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2018. Vol. 9. No. 6. P. 2201-2210. DOI: 10.13040/IJPSR.0975-8232.9(6).2201-10.
25. **Abdel-Hadyá Elsayed M. et al.** Application of difference spectrophotometry to the determination of dipyrone // *Analyst*. 1979. Vol. 104. No. 1239. P. 568-572.
26. **Marcolino-Júnior L.H. et al.** Flow-injection spectrophotometric determination of dipyrone in pharmaceutical formulations using ammonium molybdate as chromogenic reagent // *Analytical Letters*. 2005. Vol. 38. No. 14. P. 2315-2326. DOI: 10.1080/15265160500316351.
27. **Ribeiro P. C. et al.** Determination of dipirone 500 mg by spectrophotometry of molecular absorption-UV, marketed in drugs // *International Journal of Advanced Engineering Research and Science*. 2019. Vol. 6. No. 6. P. 720-724. DOI: 10.22161/ijaers.6.6.83.
28. **Bonifácio V., Filho O., Marcolino-Júnior L.** Flow-injection spectrophotometric determination of dipyrone in pharmaceutical formulations using a solid-phase reactor with copper (II) phosphate // *Central European Journal of Chemistry*. 2013. Vol. 11. No. 11. P. 1830-1836. DOI: 10.2478/s11532-013-0312-6.
29. **Salih E.S., Al-Sharook M.M.** Spectrophotometric Assay of Dipyrone in Pharmaceutical Preparations Via Oxidative Coupling Reaction with *m*-Toluidine and Potassium Hexacyanoferrate (III) // *Journal of Education and Science*. 2008. Vol. 21. No. 2. P. 28-38. DOI: 10.33899/edusj.2008.51237.

Поступила в редакцию 27.08.2024

Одобрена после рецензирования 19.09.2024

Принята к опубликованию 23.09.2024