

UDC 543.422.3:[547.97+661.12]

## USE IN PHARMACEUTICAL ANALYSIS OF IONIC ASSOCIATION COMPLEXES FORMED BETWEEN SULPHONEPHTHALEIN DYES AND NITROGEN -CONTAINING COMPOUNDS IN MEDIUM OF ORGANIC SOLVENTS

Mohammed K.E.A. Al-Shwaiyat\*,<sup>1</sup> Katerina Galkina,<sup>2</sup> Larisa P. Sidorova,<sup>2</sup> Larisa P. Zhuk,<sup>2</sup>  
Katerina V. Matorina,<sup>2</sup> Anna Yu. Chernyavskaya,<sup>2</sup> Svetlana N. Khudyakova,<sup>2</sup> Andriy B. Vishnikin<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Zarka University College, Al-Balqa Applied University, Zarka St. 30, Al-Salt, 19117, Jordan

<sup>2</sup>Oles Honchar Dnipro National University, 72 Gagarin Avenue, Dnipro, 49010, Ukraine

<sup>3</sup>University of Pavol Jozef Šafárik in Košice, Moyzesova, 11, Košice, 04001, Slovak Republic

Received 16 July 2023; accepted 21 October 2023; available online 25 January 2024

### Abstract

The review systematizes and discusses data on the new class of reactions based on the formation of ionic association complexes (IAS) between sulfonephthalein dyes (SPD) and basic nitrogen containing organic substances (NOS) taking place in organic solvent. The mechanism of formation of IA, the influence of the nature of organic solvent on the IA formation and the chemical analytical characteristics of the developed methods of analysis are discussed. The reaction mechanism includes the displacement of a tautomeric equilibrium from a colorless lactonic tautomer to an intensively colored yellow quinonoid form, which is due to the formation of IA between the monoanionic form of the SPD and the protonated form of the NOS. The reaction goes better in the environment of polar organic solvents. Chloroform, dichloromethane and acetone are most often used. The formation of IA in most cases occurs very quickly. A large concentration of SPD about 0.01 - 0.1% is required to completely displace equilibrium towards IA. The molar absorptivity coefficients are high and reach  $(30-40) \times 10^3 \text{ mol}^{-1} \text{ l cm}^{-1}$ . The main advantages of new analytical forms are simplicity, speed, lack of complex and lengthy stage of the separation, the possibility of automation. IAs formed between SPD and NOS in organic solvent are attractive and promising forms for use in pharmaceutical analysis.

**Keywords:** ion association complex; sulfonephthalein dyes; pharmaceutical analysis; spectrophotometry; tautomerism.

## ВИКОРИСТАННЯ В ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ АНАЛІЗІ ІОННО-АСОЦІАТИВНИХ КОМПЛЕКСІВ, ЯКІ УТВОРЮЮТЬСЯ МІЖ СУЛЬФОФТАЛЕЇНОВИМИ БАРВНИКАМИ ТА НІТРОГЕНОВІСНИМИ СПОЛУКАМИ В СЕРЕДОВИЩІ ОРГАНІЧНИХ РОЗЧИННИКІВ

Мохамед К.Е.А. Аль-Швейят\*,<sup>1</sup> Катерина Галкіна,<sup>2</sup> Лариса П. Сидорова,<sup>2</sup> Лариса П. Жук,<sup>2</sup>  
Катерина В. Маторіна,<sup>2</sup> Анна Ю. Чернявська,<sup>2</sup> Світлана М. Худякова,<sup>2</sup> Андрій Б. Вишнікін<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Університетський коледж Зарка, Прикладний Університет Аль-Балка, вул. Зарка, 30, Аль-Солт, 19117, Йорданія

<sup>2</sup>Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара, пр. Гагаріна, 72, Дніпро, 49010, Україна

<sup>3</sup>Університет Павла Йозефа Шафарика у Кошиці, Мойжесова, 11, Кошиці, 04001, Словацька Республіка

### Анотація

Огляд систематизує та обговорює дані про новий клас реакцій, які ґрунтуються на утворенні іоно-асоціативних комплексів (ІА) між сульфопфталеїновими барвниками (СФБ) та основними нітрогеновмісними органічними речовинами, (НОР) в середовищі органічного розчинника. Обговорюються механізм утворення ІА, вплив природи органічного розчинника на утворення ІА та хіміко-аналітичні характеристики розроблених методів аналізу. Механізм реакції включає зміщення таутомерної рівноваги від безбарвної лактонної таутомерної форми до інтенсивно забарвленої жовтої хіноної форми, що обумовлено утворенням ІА між моноаніонною формою СФБ та протонованою формою НОР. Реакція йде краще в середовищі полярних органічних розчинників. Найчастіше використовуються хлороформ, дихлорометан та ацетон. Утворення ІА в більшості випадків відбувається дуже швидко. Для повного утворення ІА необхідна велика концентрація СФБ, яка становить приблизно 0.01–0.1 %. Молярні коефіцієнти світлопоглинання є високими і досягають  $(30-40) \times 10^3 \text{ моль}^{-1} \text{ л см}^{-1}$ . Основними перевагами нових аналітичних форм є простота, швидкість, відсутність складної та тривалої стадії розділення, можливість автоматизації. ІА, утворені між СФБ та НОР в середовищі органічного розчинника, є привабливими та перспективними формами для використання у фармацевтичному аналізі.

**Ключові слова:** іоно-асоціативний комплекс; сульфопфталеїнові барвники; фармацевтичний аналіз; спектрофотометрія; таутомерія.

\*Corresponding author: e-mail: shwaiyat@gmail.com

© 2023 Oles Honchar Dnipro National University; doi: 10.15421/jchemtech.v31i4.284764

## Вступ

*Список скорочень:* БКП – бромкрезоловий пурпуровий, БКЗ – бромкрезоловий синій, БФС – бромфеноловий синій, БТС – бромтимоловий синій, ТС – тимоловий синій, ФЧ – феноловий червоний.

У фармацевтичному аналізі лікарських засобів, як і в аналізі багатьох інших об'єктів, вирішальну роль відіграють хроматографічні методи аналізу. Використання цих методів є беззаперечним у випадку, коли матриця зразка є доволі складною. Прикладом є аналіз клінічних зразків або біологічних рідин, таких як плазма крові. Навпаки, в фармацевтичному аналізі, де матриця зразка є менш складною, а концентрація аналіту високою, головним завданням є розробка простих, швидких, дешевих методик, які можна легко адаптувати для рутинного аналізу [1].

Велика кількість лікарських сполук може бути визначена методом спектрофотометрії. Як аналітичні форми у цьому разі часто використовують забарвлені сполуки, що утворюються в результаті реакції з органічними барвниками. Оскільки органічні барвники звичайно мають яскраво виражені кислотно-основні властивості, одним з звичайних способів є утворення іонно-асоціативних комплексів (ІА). В процесі утворення іонно-асоціативного зв'язку хімічна природа протиіонів залишається практично незмінною. Великою проблемою у використанні ІА є співпадіння спектрів поглинання барвника і ІА. Тому не дивно, що головним способом використання ІА в фармацевтичному аналізі є екстракційно-фотометричні методи. Сульфоталеїнові барвники надзвичайно часто використовуються в таких методиках як протиіони завдяки їх доступності, інтенсивному забарвленню, здатності ІА кількісно екстрагуватися органічними розчинниками різної природи [2; 3].

Екстракційно-фотометричним методикам з використанням ІА притаманні декілька серйозних недоліків. У них використовуються великі об'єми токсичних для людини та шкідливих для навколишнього середовища органічних розчинників. Стадія розділення ускладнює визначення та робить його більш тривалим. Внаслідок стадії екстракції такі методики важко автоматизуються. Екстракція ІА відбувається іноді частково, надлишок барвника відділяється неповно, обумовлюючи значне поглинання контрольного

розчину, розділенню заважають утворення стійкої емульсії або явище флокації малорозчинного осаду на межі розподілу фаз. Сучасні вимоги до «зеленої» аналітичної хімії вимагають пошуку альтернативних методів, в яких обмежується або виключається використання органічних розчинників.

В останні два десятиріччя з'явилися і стали більш поширеними нові методи на основі ІА, в яких стадія екстракції відсутня. Одним з поширених типів безекстракційних методів є утворення малорозчинних ІА з катіонними та аніонними барвниками [4–7]. До того ж в багатьох випадках механізм утворення забарвлених сполук та природа змін у спектрах поглинання залишаються не до кінця з'ясованими або зовсім невідомими. Інформація щодо безекстракційних методів є розпорошеною в науковій літературі. Інколи її важко систематизувати або використовувати, оскільки невідомо, які головні особливості об'єднують їх у єдину сукупність. Це ускладнює вибір аналітичних форм, оптимізацію умов визначення, інтерпретацію отриманих результатів.

У даному огляді систематизовані наявні відомості щодо використання в фармацевтичному аналізі одного з нових типів аналітичних реакцій, в якому утворення ІА між сульфоталеїновими барвниками (СФБ) та нітрогеновмісними органічними речовинами (НОР) відбувається в середовищі органічного розчинника. Обговорено механізм утворення ІА, вплив природи органічного розчинника на стан рівноваги утворення ІА та проведено порівняння хіміко-аналітичних характеристик розроблених методик аналізу.

*Хімізм взаємодії сульфоталеїнових барвників з нітрогеновмісними органічними сполуками у середовищі органічних розчинників*

Сульфоталеїнові барвники мають багато унікальних оптичних властивостей. Один з таких ефектів стосується впливу середовища на стан кислотно-основних рівноваг, який тісно пов'язаний з таутомерними перетвореннями. Після розчинення в органічних розчинниках сульфоталеїнові барвники переходять в безбарвну форму. Додавання основних НОР в такі розчини приводить до появи інтенсивно жовтого забарвлення чи його значного підсилення. Зростання світлопоглинання за довжини хвилі, яка відповідає максимуму поглинання жовтої форми, є пропорційним концентрації

НОР. Це може бути використаним для розробки простих і експресних методик визначення лікарських сполук.

Запропоновано декілька гіпотез щодо механізму утворення ІА між СФБ та НОР. Достатньо розповсюдженою є думка, що в реакціях між СФБ та НОР утворюються комплекси з переносом заряду [8–11]. СФБ не мають властивостей, які є характерними для типових реагентів, здатних утворювати комплекси з переносом заряду. Молекули НОР виступають в таких реакціях як  $n$ -донори електронної густини [12].  $\pi$ -Акцепторами слугують органічні молекули з чітко вираженою полярністю. В молекулах цих сполук присутні ароматичні групи з електроноакцепторними замісниками, такими як ціано- чи нітрогрупа (2,6-дихлоро-5,6-диціано-1,4-бензохінон, 2,4-динітрофенол, 2,4,6-тринітрофенол). В ході утворення комплексів з переносом заряду з'являється нова смуга поглинання, якої не було в спектрах жодної з молекул. У відповідності з цим для реакцій метамфетаміну з пікриновою кислотою та 2,3-дихлоро-5,6-диціано-1,4-

бензохіноном в середовищі хлороформу в спектрах поглинання спостерігається ізобестична точка, з'являються нові смуги поглинання (для останньої реакції це три смуги за 397, 463 та 722 нм), які були відсутні в спектрі вихідного реагенту [9]. В цій же роботі взаємодія метамфетаміну з СФБ, у тому числі з БКЗ, БКП та хлорфеноловим червоним, помилково описана як утворення комплексів з переносом заряду. В тому типі реакцій, який розглядається, спостерігається підсилення інтенсивності смуги, яка належить однозарядній аніонній формі барвника.

Інші, не сульфоталеїнові, барвники використовуються набагато рідше. Алізариновий червоний використали в [8] для визначення триметоприму. Інтервал лінійності, молярний коефіцієнт світлопоглинання були для цієї реакції суттєво гірші, ніж для сульфоталеїнових барвників. Також ця реакція не відноситься до того типу, які розглядаються в даній статті, тобто до тих, де аналітичний ефект викликаний впливом утворення ІА на таутомерні рівноваги.

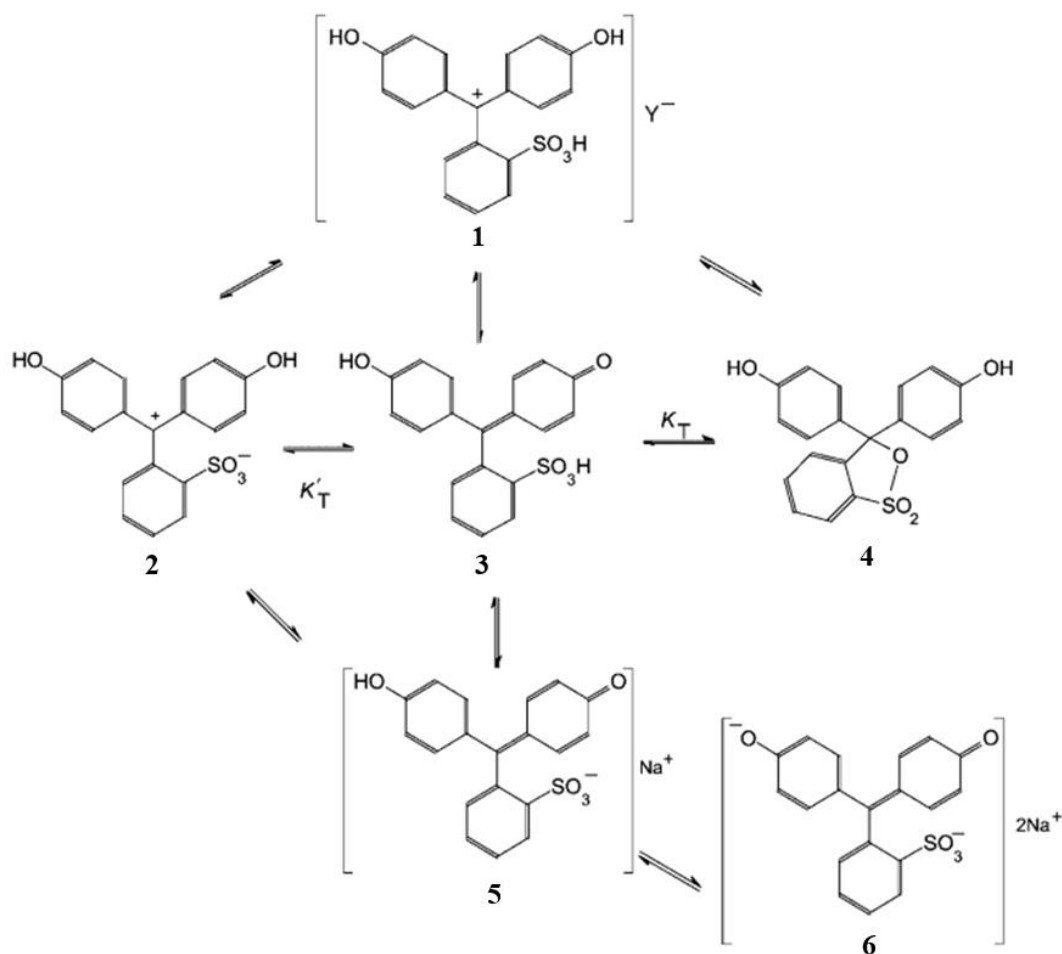


Fig. Tautomer and acid-base equilibria in solutions of sulfonephthalein dyes [13]

Рис. Таутомерні та кислотно-основні рівноваги в розчинах сульфоталеїнових барвників [13]

Нейтральна форма сульфоталеїнових барвників в розчинах органічних розчинників може знаходитися у трьох таутомерних формах: цвіттеріонній (**1**, **2**), хіноїдній (**3**, **5**, **6**) та лактонній (**4**) [13]. Присутність цвіттеріонної форми **2** у розчині та твердому стані показана методом інфрачервоної спектроскопії [14]. Цвіттеріонна форма має червоний колір, хіноїдна забарвлена у жовтий колір, а лактонна форма не поглинає світла у видимій частині спектру. Нейтральна форма здатна до дисоціації і утворення депротонованих моноаніонної (**5**) та дианіонної (**6**) форм. Жовта моноаніонна форма (**5**) є хіноїдною ( $\varepsilon^{415}(\text{БФС}) = 2.5 \times 10^4 \text{ моль}^{-1} \text{ л см}^{-1}$ ). Протон відщеплюється від більш кислотно-сульфогрупи. На заключній стадії кислотно-основних перетворень відщеплюється фенольний протон, в результаті чого утворюється інтенсивно забарвлений у синій колір дианіон (**6**) ( $\varepsilon = 10^5 \text{ моль}^{-1} \text{ л см}^{-1}$ ). У водних розчинах домінує жовта хіноїдна форма СФБ. У більшості органічних розчинників більш енергетично вигідною є безбарвна форма сультону (**4**). Утворення ІА сприяє відкриттю лактонного кільця і далі переходу у жовту моноаніонну форму барвника з хіноїдною структурою. Органічна сполука, в якій атом нітрогену є високоосновним, здатна протонуватися в середовищі органічного розчинника і вступати у іоно-асоціативну взаємодію з сильнокислотою сульфогрупою [15]. Водночас протон сульфогрупи мігрує до високоосновного атому азоту у НОР.

У надлишку НОР та в лужному середовищі стає можливим утворення ІА з дианіонною синьою формою СФБ. За умови додавання надлишку аймаліну або гоматропіну у розчин БКЗ або БФС в дихлорометані спостерігався перехід однозарядної форми барвника в двозарядну, і в спектрах була присутня ізобестична точка, що є ознакою зсуву кислотно-основних рівноваг [16]. ІА, які утворюються в результаті реакції, мають високу стійкість. Так, ІА ризатріптану з БФС, БКП та БТС мали умовну константу стійкості в одиницях  $\log K_f$  7.75, 6.47 та 7.19, відповідно [17].

Утворення ІА СФБ з НОР досліджували методом ІЧ-спектроскопії [18]. Для виділеного з ацетону продукту в ІЧ-спектрі спостерігали головним чином всі ті ж самі смуги, що і в спектрах вихідних сполук. Це підтверджує утворення іоно-асоціативного зв'язку. В той же час в ІЧ-спектрі ІА відсутнє поглинання

угруповання С-О-S, що є присутнім в ІЧ-спектрі БКЗ. Отже цим підтверджується розкриття оксатіолоанового циклу і перехід з лактонної до хіноїдної структури барвника. Смуги поглинання сульфогрупи зсунуті і спостерігаються в характерній для коливань сульфату області за  $1240 \text{ см}^{-1}$ . Смуга коливань зв'язку нітроген-карбон в групі  $(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2^+$  дилтіазему за  $2370 \text{ см}^{-1}$  в спектрі ІА проявляється у вигляді уширеного сигналу в області ІЧ-спектру  $3200\text{--}2000 \text{ см}^{-1}$ .

У літературі досліджені і інші схеми взаємодії СФБ з НОР. Так в роботах [19; 20] показано, що ІА можуть кількісно утворюватися в середовищі спиртів. Реакція БФС з аторвастатином в середовищі метанолу приводила до підсилення синього забарвлення розчину та перерозподілу інтенсивностей смуг одно- та двозарядної форм барвника. Інтенсивність смуги моноаніонної форми БФС за  $420 \text{ нм}$  зменшувалася, а інтенсивність дианіонної форми за  $595 \text{ нм}$  збільшувалася у випадку додавання аторвастатину. Це свідчить, що в цьому разі більш стійкий іонний зв'язок утворювався саме з дианіонною формою барвника. Тобто утворення ІА приводило до витіснення одного з протонів фенольних груп у БФС. В інших роботах даної дослідницької групи реакція метапрололу з БФС [21] або БКЗ [22] в метанолі та реакція розувастатину з БФС [23] теж приводили до утворення ІА, в спектрі якого домінувала смуга дианіонної форми з максимумом за  $595 \text{ нм}$ . В інших досліджених розчинниках (етанол, ацетонітрил, етил-ацетат, хлороформ) реакція проходила в незначному ступені за виключенням взаємодії БФС з розувастатином, яка найкраще проходила в ацетонітрилі і хлороформі і трохи гірше – в метанолі і етилацетаті [23]. Підтвердженням саме такої схеми взаємодії отримане в роботі [24]. Аторвастатин та пітавастатин у реакції з БТС, БКП та БКЗ утворювали ІА, в спектрах яких максимумами смуг знаходилися в області від  $600$  до  $640 \text{ нм}$  в залеженості від барвника, який використовувався. Тобто і в цьому випадку відбувався зсув рівноваги у бік утворення двократно іонізованої форми барвника з утворенням ІА по фенольній групі. В спектрах барвників була присутня смуга однократно іонізованої форми в інтервалі  $404\text{--}423 \text{ нм}$  з високою інтенсивністю. Це каже про те, що вміст води у використаних розчинниках (диметилсульфоксид, ацетонітрил) був вже доволі високим.

Цікавим варіантом використання реакції утворення ІА СФБ з НОР в органічних розчинниках є проведення її в лужному середовищі. Додавання етанольного розчину гідроксиду калію дозволяє нейтралізувати протон сульфогрупи, і ІА утворюється тоді вже з інтенсивно забарвленою синьою двічі депротонованою формою барвника [25]. Молярний коефіцієнт ІА зростає більш ніж у 5 разів у такого роду реакціях у порівнянні з використанням жовтої форми барвника.

Приблизно такий самий механізм було запропоновано і в роботах [26; 27], де досліджувалася взаємодія СФБ з катіонними поліакриламидами, в склад яких входила четвертинна амонійна група. Це відповідає давно відомому феномену підсилення кислотних властивостей СФБ у середовищі катіонних ПАР і зсуву  $pH_{1/2}$  дисоціації барвника в кислу область [28]. Під час взаємодії в середовищі метанолу або етанолу в реакції БФС з вальсартаном [29] у спектрах

були присутні смуги обох депротонуваних форм барвника. В ході реакції відбувався зсув кислотно-основної рівноваги у бік більш стійкого ІА з моноаніонною формою БФС. Описані явища вже не включають вплив утворення ІА на таутомерні рівноваги, і зміна забарвлення пояснюється впливом утворення ІА на кислотно-основні рівноваги.

#### Вплив природи органічного розчинника

Природа органічного розчинника в даному типі реакцій утворення ІА є одним з вирішальних факторів. Об'ємного дослідження впливу природи органічного розчинника на утворення ІА досі не проводилося. Вибір розчинника перш за все обумовлюється тим, наскільки добре в ньому розчиняється НОР. Розчини барвників готують або в тому ж самому розчиннику, що застосовується для розчинення аналіту і доведення до позначки, або в іншому, наприклад, в етанолі чи метанолі [30].



**Chart. The influence of the nature of organic solvent and NCS on the frequency of use in the methods of analysis, which are based on the formation of IA SFD - NCS in organic solvent**

**Діаграма. Вплив природи органічного розчинника та НОР на частоту використання в методиках аналізу, які ґрунтуються на утворенні ІА СФБ - НОР в середовищі органічного розчинника**

Майже в кожній з робіт вибір проводився серед 3–4 типових розчинників. Дані, наведені в таблиці та на діаграмі, дозволяють показати, що серед інших три органічні розчинники, а саме хлороформ, дихлорометан і ацетон, найчастіше використовувалися у розробці методик. Їх використання є найбільш вигідним, оскільки вони дозволяють досягти найвищої чутливості. Для цих розчинників є характерним повне зміщення таутомерної рівноваги у бік безбарвної лактонної форми. Тому

світлопоглинання контрольного розчину незначне ( $A = 0.02-0.10$ ). Це не каже про те, що обов'язково саме ці розчинники є завжди найкращими. Наші дані кажуть, що інші розчинники, такі як ацетонітрил, можуть бути не менш ефективними. Використання спиртів не завжди є виправданим. Забарвлення або зовсім не з'являється, або є невисоким. Недоліком є також високе світлопоглинання контрольного розчину [20]. Втім, враховуючи доступність та малу токсичність, у виборі оптимального розчинника їх слід

враховувати. Також треба враховувати і вимоги зеленої аналітичної хімії і зменшувати використання особливо небезпечних органічних розчинників, в тому числі хлоровмісних.

У роботі [8] інтенсивність забарвлення зменшувалася в наступному ряду: хлороформ, 1,2-дихлороетан > хлоробензол > ацетон, ацетонітрил > метанол, етанол (слабке поглинання) >  $CCl_4$ , пропанол (реакції немає). В роботі [15] дихлороетан був вибраний як оптимальний розчинник, оскільки світлопоглинання контрольного розчину було найменшим і збільшувалось у наступному ряді: дихлорометан < хлороформ < ацетонітрил < 1,4-діоксан < ацетон. Подібні дані були отримані у роботі [31]: дихлорометан > хлороформ > 1,2-дихлороетан, ацетонітрил > бензен > етанол, метанол (високе світлопоглинання контрольного дослідження). 1,4-діоксан та ацетон були кращими у порівнянні з хлороформом, дихлорометаном, ацетонітрилом, дихлороетаном та спиртами у визначенні куетіапіну з БФС та тимоловим синім [32].

Вибір НОР, які можна визначати, обмежується сполуками, де атом нітрогену є достатньо основним. Як видно з діаграми, це три головні групи речовин, в тому числі сполуки, що мають вторинну або третинну аміногрупу, а також – аліфатичні або ароматичні гетероциклічні сполуки, які містять атом нітрогену у кільці. Основність первинної аміногрупи є недостатньою для утворення достатньо стійкого ІА. Тому такі сполуки не заважають визначенню, що є основою для підвищення селективності фотометричних реакцій, які розглядаються в даному огляді.

Одним з недоліків методу є необхідність переведення солей НОР в нейтральну форму, тобто в основи, оскільки солі є часто нерозчинними в хлоровмісних органічних розчинниках. Для цього в водні розчини солей додають гідроксид амонію, а потім проводять екстракцію декількома порціями органічного розчинника, наприклад, хлороформу [33]. Така операція ускладнює проведення аналізу, робить його більш тривалим. Можливо, використання полярних оксигеновмісних розчинників здатне вирішити цю проблему, оскільки такі розчинники здатні розчинити солі багатьох НОР. У цьому випадку можна знехтувати деякою втратою чутливості реакції.

Якщо НОР є розчинною тільки в спиртах, її або відповідну лікарську форму можна спочатку розчинити у невеликій кількості спирту, а надалі вже розчинити, використовуючи розчинник, який дає найвищий аналітичний сигнал [34]. Те ж саме роблять, коли барвник погано розчиняється у вибраному для визначення розчиннику. Розчини фенолового червоного та тимолового синього розчиняли в ацетоні, а надалі реакцію проводили в середовищі хлороформу [35]. Для проведення реакцій є припустимим вміст води до 2 % [36]. Тому розчини лікарських препаратів можна готувати, розчиняючи їх у невеликій кількості води. Надалі для подальшого розведення вже використовують органічні розчинники. Втім в більшості робіт використовували безводні органічні розчинники. Вказувалося, що навіть невеликий вміст води перешкоджає проведенню реакції. Збільшення вмісту води сприяє зсуву таутомерної рівноваги у бік хіноїдної форми, що призводить до підсилення поглинання смуги поглинання за 400–420 нм. Таким чином, світлопоглинання контрольного розчину стає надто великим, зменшуючи чутливість визначення. Великий відсоток води взагалі робить визначення неможливим через надвисоке світлопоглинання контрольного дослідження.

#### *Вплив природи та концентрації барвника*

Серед використаних СФБ важко виділити барвник, який завжди давав би найкращу чутливість (Таблиця). Найчастіше у розробці методик аналізу НОР використовували 4 барвники, в тому числі БФС, БКП, БКЗ та БТС. У залежності від природи аналіту той чи інший барвник з цих чотирьох виявлявся найкращим. Використання інших сульфотфалеїнових барвників, як правило, призводило до суттєвого погіршення чутливості.

Характерною рисою реакцій утворення ІА НОР з СФБ в середовищі органічного розчинника є те, що для зміщення рівноваги у бік ІА необхідний доволі великий надлишок реагенту. Оптимальна концентрація барвника звичайно знаходилась у межах від 0.01 % до 0.1 % і коливалась у межах від 0.001 % [37] до аж 0.8 % [11] (Таблиця). В роботі [38] на кривій залежності світлопоглинання від концентрації БКП максимум спостерігався за 0.065 %. Для визначення цинаризину було достатньо 0.001 % БКЗ, БКП або БФС. Такий великий розбіг оптимальних концентрацій

може казати про суттєві відмінності у стійкості ІА, які утворюються в даному типі реакцій. Можливо також, що у деяких дослідженнях надлишок барвника, який використовували, не відповідав повному утворенню ІА. Цікаво, що світлопоглинання контрольного розчину майже не залежить від концентрації барвника [23]. Імовірно, це обумовлено тим, що оптична густина контрольного розчину визначається вмістом залишків води у даному органічному розчиннику.

#### *Вплив часу реакції*

У переважаючій кількості випадків реакція між НОР та СБ проходить миттєво за кімнатної температури, що є характерним для реакцій утворення іонних асоціатів (Таблиця). Чисто електростатична взаємодія не потребує значного енергетичного бар'єру чи повільної перебудови структури взаємодіючих молекул. Втім зустрічаються і виключення. В роботі [39] з семи досліджених феноліазінових барвників тільки два – трифторперазин та тіопроперазин – реагували миттєво. Утворення ІА для п'ятьох інших лікарських речовин, в тому числі хлорпромазину, перфіназину і промазину, займало від 10 до 20 хвилин. Причини такої поведінки вказаних речовин незрозумілі. Аналітична форма, яка утворюється в реакції між НОР та СФБ, є стійкою протягом довгого часу, не менше ніж 6 годин. Це дозволяє разом з іншими факторами, які впливають на відтворюваність, досягти відносної помилки на рівні 1 %. У більшості робіт відмічається, що після утворення ІА є стійким впродовж не менш як 24 годин [40]. Для реакції триметоприму з бромкрезоловим зеленим у водно-спиртовому середовищі було необхідно 45 хв за кімнатної температури та 5 хв за температури 50 °С для закінчення реакції [8].

#### *Склад ІА*

Склад ІА визначали переважно методом ізомолярних серій. Також часто успішно використовували метод молярних відношень. При цьому враховували, що стійкість утвореного ІА є достатньо високою, щоб побачити чітку точку перетину, яка відповідає стехіометрії реакції. Цей метод не завжди дає правильне розуміння складу ІА і може слугувати лише як підтвердження складу, визначеного методом ізомолярних серій. Втім і метод ізомолярних серій головним чином обмежений ситуаціями, коли в розчині

домінує ІА одного певного складу. Кількість іонів барвника, яка приєднується, залежить від числа високоосновних атомів нітрогену. Збільшення числа іонів барвника у складі ІА пропорційно підвищує і його молярний коефіцієнт.

Два атоми нітрогену піримідинового кільця у діаверидині мають приблизно однакову основність. Вивчення складу ІА з БКЗ, БФС та БТБ показало, що в залежності від співвідношення реагуючих компонентів, лікарська сполука може приєднувати один чи два аніони барвника [41]. Тобто ці два ІА співіснують у розчинах і домінують лише у надлишку барвника чи НОР.

Хоча в оланзапіні присутні чотири атоми нітрогену, тільки один з них здатний до протонування у сприятливому для утворення ІА діапазоні рН. У діазепіновому кільці протонування ускладнене стеричними ефектами та ефектом резонансу. Тому протонується тільки атом нітрогену в піперазиновому кільці, основність якого підсилена за рахунок позитивного індуктивного ефекту метильної групи [42]. В сполуці близької структури вже два атоми нітрогену піперазинового кільця куетіапіну протонувалися в умовах реакції, що мало своїм наслідком утворення ІА складу 1 : 2 = НОР : барвник [32].

#### *Хіміко-аналітичні характеристики реакцій визначення нітрогеновмісних активних інгредієнтів лікарських засобів з використанням іонних асоціатів з сульфогфталейновими барвниками*

Суттєвою перевагою аналітичних форм, які розглядаються в даному огляді, є їх висока інтенсивність забарвлення. Молярний коефіцієнт світлопоглинання ІА коливається у широких межах але як правило він складає  $(20-30) \times 10^3$  моль<sup>-1</sup> л см<sup>-1</sup>, що характеризує дану реакцію як високочутливу (Таблиця). Межі визначення звичайно знаходяться в інтервалі від 0.1 до 1.0 мг/л. У більшості робіт інтервал концентрацій, в якому є можливим визначення НОР, становить приблизно від 1.0 до 30 мг/л. Втім у деяких роботах [43] наводиться значно вужчий інтервал. Такі інтервали дійсно відповідають межах концентрацій аналіту, в яких прецизійність визначення найкраща. Тим не менш, є очевидним, що визначення НОР є задовільним з точки зору правильності та відтворюваності в набагато ширшому інтервалі. З кривих насичення та градуовальних графіків у таких



випадках інколи можна зробити висновок, що градувальна залежність має нелінійний характер і виглядає як парабола. Це може казати про невисоку стійкість ІА або про те, що методика є не повністю оптимізованою. Надлишок барвника має бути достатньо великим, щоб забезпечити повне утворення ІА.

Висока чутливість методик дозволяє використовувати мінімально необхідні кількості лікарських форм і реагентів, зменшити об'єми органічних розчинників, які використовуються. Реакції проводять в мірних колбах на 5 або 10 мл. Деякі з розроблених методик більш чутливі, ніж відповідні екстракційно-фотометричні методики [44].

### Висновки

Розглянуті безекстракційні методики визначення нітрогеновмісних активних інгредієнтів лікарських препаратів, які ґрунтуються на утворенні ІА з СФБ в середовищі органічного розчинника. Відсутність стадії екстракції критично впливає на покращення прецизійності, значно спрощує визначення, оскільки відсутні додаткові довготривалі і відносно складні стадії попередньої обробки зразка. В порівнянні з хроматографічними методами спектрофотометричні методи є більш простими, не потребують високовартісного обладнання та обслуговування. Для спектрофотометричного визначення одними з найбільш вигідних є методики, які використовують власне поглинання НОР в УФ- або видимій частині спектру. В такому випадку часто суттєвою проблемою є значне перекривання спектрів поглинання, яке вирішують з використанням розрахункових методів [71–73]. Застосування безекстракційних реакцій СФБ дозволяє визначити НОР навіть у доволі складних сумішах. Сульфоталеїнові барвники є широко доступними та дешевими. Немає необхідності в контролі рН, нагріванні або тривалому витримуванні реакційних сумішей. Методики мають високу чутливість. Молярний коефіцієнт світлопоглинання досягає приблизно  $30,000 \text{ моль}^{-1} \text{ л см}^{-1}$ .

Обговорені в огляді реакції утворення ІА є перспективними з точки зору автоматизації. Великим недоліком екстракційно-фотометричних методик є те, що вони важко автоматизуються методами проточного

аналізу. Дані методики позбавлені цього. Вони відповідають усім вимогам проточно-інжекційного чи послідовного інжекційного аналізу [74–77]. Тобто вони є швидкими, а утворені в результаті реакції продукти є інтенсивно забарвленими. В реакції використовується мінімальна кількість реагентів – аналіт та барвник. Це важливо, оскільки ступінь змішування та проходження хімічних реакцій критичним чином залежать від цього фактору і в разі використання більшого числа реагентів ступінь дисперсії дуже сильно збільшується, а отже і сильно погіршується чутливість. Автоматизація здатна принципово зменшити такий недолік даного типу аналітичних реакцій як невідповідність принципам «зеленої» хімії через використання великих кількостей органічних розчинників. Об'єми розчинників, особливо для методу послідовного інжекційного аналізу, можна зменшити до 20–50 мкл на одне визначення.

Одним з суттєвих недоліків даного типу реакцій є високий заважаючий вплив. У лікарських композиціях часто присутні кілька НОР одночасно. В такому разі використання методу без попереднього розділення стає неможливим. У разі, якщо заважаюча речовина містить атоми нітрогену з невисокою основністю (первинні аміногрупи, атоми нітрогену з сусідніми більш електронегативними атомами кисню, сульфору, карбоксильною групою), то заважаючий вплив або відсутній, або його можна усунути вдалим вибором органічного розчинника. Піридоксин, незважаючи на наявність піридинового атому азоту, який порівняно легко протонується, не утворює достатньо стійких ІА з СФБ [37]. Вплив сульфаметоксазолу на визначення триметоприму вдалося позбутися попередньою екстракцією [8].

### Acknowledgments

A. Vishnikin acknowledges the financial support of the Government Office of the Slovak Republic (project 09I03-03-V01-00106 «Štipendia pre excelentných výskumníkov ohrozených vojnovým konfliktom na Ukrajine» [Scholarships for excellent researchers endangered by the war in Ukraine]) Funded by the EU NextGenerationEU through the Recovery and Resilience Plan for Slovakia under the project No. 09I03-03-V01-00106.



**Methods for the determination of pharmaceutical substances using formation of ionic association complexes in organic solvent**

Таблиця

**Методи визначення лікарських речовин з використанням реакцій утворення йонних асоціатів в середовищі органічного розчинника**

№	Барвник	Лікарська сполука	В аналізі яких препаратів використовується	Органічний розчинник	Оптимальна концентрація барвника (Час утворення ІА, хв)	Молярний коефіцієнт світлопоглинання, (моль <sup>-1</sup> л см <sup>-1</sup> ) Аналітична довжина хвилі, нм	Інтервал робочих концентрацій (Межа визначення) (мг л <sup>-1</sup> )	Література
1	БТС, БКЗ	Триметоприм	Tripriam-Fort, Sutrim, Septazole, Chemotrim-Fort	Хлороформ	0.001% (45)	21100 (520) 18620 (520)	2.9-20.0 2.9-20.3	[8]
2	БКЗ, БКП, Хлорфеноловий синій,	Метамфетамін	Seized drug Вилучений наркотик	Хлороформ	0.2 мМ	20500 (415) БКЗ), 19800 (403 БКП)	0.6-18 (0.17)	[9]
3	БТС	Димедрол	Димедрол	Ацетон	0.25%(0)	20600 (400)	(0.709)	[10]
4	БТС	Флуконазол	Флюкорик, Флуконазол-Здоров'я	Хлороформ	0.8%(0)	5550 (422)	24-40 (2.76)	[11]
5	БТС	Атенолол	Атенолол-Астрафарм	Ацетон	0.05%(0)	17700	(0.67)	[12]
6	БТС, БКЗ, БКП	Пропранолол гідрохлорид	Monoprolol-20, Ciprar-40, Betacap-40	Дихлорометан	0.01%(0) 0.05%(0) 0.01%(0)	35500 (420) 31200 (425) 29400 (420)	0.4-7.0 0.4-7.0 0.48-8.4	[15]
7	БКЗ, БФС	Аймалін Гоматропін	-	Дихлорометан	-	410 нм 18274 (БКЗ) 23258 (БФС) 19806 (БКЗ) 24280 (БФС)	-	[16]
8	БФС, БКП, БТС	Ризатриптан бензоат	Rizoga-10, Rizoga-5	Дихлорометан Хлороформ	0.01%(0) 0.01%(0) 0.025%(0)	17600 (425) 19600 (425) 16300 (420)	0.8-16.0 1.0-20.0 1.2-24.0	[17]
9	БТС БФС	Аторвастатин кальцію	Atorvastatin	Етилацетат Метанол	(90) 0.0016 (0)	20300 (420) 17100 (595)	15.5-155 (5) 15-40 (0.45)	[19, 20]
10	БФС БКЗ	Метопролол	Метопролол тартрат	Метанол	0.1%(30) 0.016%(0)	23800 (595) 25900 (624)	9.56-15 (0.8) 5.47-38.3	[21, 22]
11	БФС	Розувастатин кальцію	Rosuvastatin	Ацетонітрил	0.003%(0)	13700 (595)	7.99-23.97	[23]
12	БФС	Аторвастатин кальцію	-	Метанол	0.01%(45)	17100 (594)	15-40	[24]
13	ФЧ	Флунаризин	Flunarin-5 Flunaract-10	Хлороформ	0.01%	6170 (415)	5-70 (1.0)	[25]
14	БФС	Рисперидон	Respidon	Дихлорометан	0.01%(0)	34400 (410)	0.5-10	[30]
15	БФС, БТС	Альбендазол	Alworm 400, ABD 400, Bandy 400	Дихлорометан	0.025%(90) 0.01%(60)	12700 (445) 7570 (460)	1.5-21.0 2.0-32.0	[31]
16	БФС	Кветіапіну фумарат	Qutipin-200, Qutipin-100	Діоксан	0.01%(0)	29700 (410)	1-20	[32]
17	БКЗ, БФС	Досулепін гідрохлорид	Prothiaden 75, Dothip 50	Хлороформ	0.025%(0) 0.025%(0)	16200 (430) 19800 (425)	1.0-17.5 1.0-15.0	[33]
18	ТС, БТС	Домперидон	Domstal-10, Vemistop-10	Ацетон	0.05%(0) 0.01%(0)	15300 (390) 20600 (410)	1.25-20 1.25-20	[34]
19	ТС	Пірантел	Nemocid, Nemocid suspension	Хлороформ	0.01%(90)	25500 (420)	0.5-8	[35]

20	БКП	Метопролол	Метопролол тартрат Корвитол	Ацетон	0.004%	41000 (399)	1-2	[36]
21	БКЗ, БКП, БФС	Цинаризин	Stugeron, Stugeron- Forte	Хлороформ	0.001%(0)	18500 (414) 33600 (414) 29000 (404)	2-10 1-10 1-8	[37]
22	БКП	Нізатидин	Nizatidine capsules	Хлороформ	0.065%	(411)	4-10 (0.8)	[38]
23	БФС	Фенотіазин	Trilafon, Stelazine	Хлороформ	0.002%(0)	(410)	-	[39]
24	БКП, БКЗ	Трамадол	Tramazac, Cemadol	Дихлорметан	0.02%(5)	18400 (400 БКП), 19700 (410 БКЗ)	1-15 (0.2 БКП), 1-16 (0.1 БКЗ)	[40]
25	БКЗ, БФС, БТС, БКП, бромкрезо- ловий синій, о-крезоло- вий черво- ний, р-крезо- ловий синій, m-крезо- ловий пурпуровий	Діаверидин	New-Cox	Хлороформ	0.2 mM	27000 (БКЗ), 28400 (БФС), 28900 (БТС), 22300 (БКП), 21600 (БКЗ), 17400 (КЧ), 22200 (КС), 12000 (КП)	3-20	[41]
26	БКП, БТС	Оланзапін	Oleanz, Oliza	Дихлорметан	0.01%(5)	28000 (405) 33300 (410)	1.0-10.0 1.0-8.0	[42]
27	БКЗ	Бетаксолл	Betac, Locren, Betacor	Ацетон	0.1%	10800 (408)	16.5-27.5	[43]
28	БКП, БКЗ	Офлоксацин	Zenfloх-400, Ofloxin-400	Дихлорметан	0.01%(0)	24000 (400) 19600 (410)	1.0-16. 1.0-16.0	[44]
29	ТС	Біспролол	Біспролол- Ратіофарм, Біспролол- Лугал	Хлороформ	0.01%(0)	7442 (420)	25-37.5 (2.2)	[45]
30	БКП	Соталол	Соритмік	Ацетон	0.02%(30)	2624 (399)	48-78 (5.88)	[46]
31	БКЗ	Дилтіазем	Діакордін 60, Діакордін 90 Ретард	Ацетон	0.1%(40)	11547 (408)	20.72- 37.29 (1.79)	[47]
32	БКЗ	Тербінафін	Ламікон	Ацетон	0.1%(30)	11000 (410)	15-30 (1.50)	[48]
33	БКП	Клотримазол	Кандід, Клотримазол гексал	Хлороформ	0.02%(0)	24600 (410)	5-10 (0.70)	[49]
34	БКЗ	Тригексифенід л	Циклодол	Ацетон	0.16%(30)	10000 (410)	16-40	[50]
35	БКП	Карведілол	Корвазан, Коріол	Ацетон	0.011%(30)	21300 (398)	10-24	[51]
36	БКЗ	Верапаміл гідрохлорид	Верапаміл гідрохлорид, Вератард, Лекоптин	Ацетон	0.15%(45)	9940 (409)	20-44	[52, 53]
37	БФС	Цефтриаксон	Цефтриаксон- Дарниця	Ацетон	0.01%(0)	28194 (414)	12-19.2 (1.10)	[54]
38	Крезолов ий червоний	Цефазолін Цефоперазон	Цефазолін- КМП Гепацеф	Ацетон	0.01%(0) 0.01%(0)	18000 (405) 14900 (410)	14-25.2 (1.3) 12.8-25.6 (2)	[55]
39	БТС	Зопіклон	Сонован	Ацетон	0.125%(30)	18200 (400)	-	[56]
40	БТС	Ламотриджин	Lamosyn-100	Дихлорметан	0.02%(0)	20600 (410)	1-12	[57]
41	БТС, БФС, БКП, БКЗ	Фамотидин	Topcid-20 <sup>b</sup> Famocid-20 <sup>c</sup>	Діоксан Ацетон	0.03%(0) 0.01%(0)	20700 (410) 22800 (410) 29000 (410) 16600 (410)	1.0-12 1.0-12 0.75-7.5 0.75-9.0	[58]
42	БКЗ	Етіонамід	Ethide	Хлороформ	0.01%(45)	14500 (460)	1-10	[59]
43	БТС, БКП, БКЗ	Феніраміну малеат	Avil 25 Avil injection	Дихлорметан Хлороформ	0.01%(0) 0.02%(0) 0.01%(0)	23000 (425) 25000 (415) 30000 (430)	1.0-16 1.0-16 0.6-12	[60]
44	БТС, БКЗ	Карведилол	-	Хлороформ	0.01%(0)	19161 (411) 19323 (414)	2.5-15 2.5-15	[61]

45	БФС БФС, БКЗ	Вальсартан	Valsartan КРКА, Valsartan Sandoz, Valsartan- Teva	Метанол рН 5.5	0.0035% 0.007%	44300 (424) 15000 (БФС 423) 14500 (БКЗ 428))	8-24 (1) 5-40 (БФС) 5-35 (БКЗ)	[28, 62]
46	БФС, БТС	Атенолол Тімолол Надолол	Tenormin, Hypoten, Cusimolol, Corgard	Хлороформ	0.01%(0)	33000 (415) 38000 (415)	1-8 1-10	[63]
47	БКП	Кетотифен	Ketotifen-LCh, Ketotifen- Sopharma, Ketotifen, Ketotifen-V	Ацетон	0.015%(0)	(399)	5-15	[64]
48	БКЗ, БТС	Ацебутолол гідрохлорид	Sectral- 200, АВН-200, АВН-400	Хлороформ	0.01%(0)	18600 (412) 17200 (415)	0.5-13.8 1.8-15.9	[65]
49	БТС, БКЗ, БФС	Даклатасвір	Daclenza	1,2- дихлороетан	0.001%(0)	8400 (415) 10800 (420) 11900 (416)	5.0 -70.0 5.0 - 60.0 5.0 - 60.0	[66]
50	БТС, БФС, БКЗ	Лозартан Ірбесартан Телмісартан	Cozaar, Aprovel, Micardis, Co- Diovan	Хлороформ	0.01%	16700 (413 БТС) 23900 (416 БФС) 23300 (419 БКЗ)	5-18 (0.6) 8-24 (0.7) 3-10 (0.3)	[67]
51	БКЗ, БКП	Хлорохін	Cadiquin, Maliago, Cloquin, Emquin	Хлороформ	0.01%	17900 (420 БКЗ), 30900 (420 БКП)	1-20 (0.27 БКЗ) 0.5-12 (0.15 БКП)	[68]
52	БКЗ, БТС, БФС	Трифлуоперази н	Phycalm-5 Trazine-5	Дихлорометан	0.02% (БКЗ, БТС) 0.04% (БФС)	20600 (425 БКЗ), 18200 (415 БТС), 22200 (420 БФС)	1.25-20 (0.1)	[69]
53	БФС	Амодіахін Хлорохін Прімахін	Camoquin Primaquine Dagrinol	Хлороформ	0.02%	410-415 нм 55000 43000 44000	1-8 2-12 2-10	[70]

## References

- Georgiyevsky, V. P. (Ed.). (2011). [Analytical Chemistry in the Development, Standardization and Quality Control of Medications.] Kharkov, Ukraine: «HTMT». (in Russian)
- Florea, M., Ilie, M. (2017). Ion-pair spectrophotometry in pharmaceutical and biomedical analysis: Challenges and perspectives. In book: Spectroscopic Analyses - Developments and Applications. Ed. Sharmin, E., Zafar, F., 173-192. <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.69778>
- Rahman, N., Khan, N. A., Azmi, S. N. H. (2004). Extractive spectrophotometric methods for the determination of nifedipine in pharmaceutical formulations using bromocresol green, bromophenol blue, bromothymol blue and eriochrome black T. *Il Farmaco*, 59, 47-54. <https://doi.org/10.1016/j.farmac.2003.10.001>
- Hedjazi, M., Vishnikin, A. B., Okovytyy, S. I., Miekh, Yu. V., Bazel, Ya. R. (2022). Use of dye aggregation phenomenon for spectrophotometric and SIA-LAV determination of bismuth(III) as a specific ion association complex between tetraiodobismuthate and Astra Phloxine. *J. Molec. Struct.*, 1251, 132015. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.132015>
- Hedjazi, M., Vishnikin, A. B., Khudyakova, S. N. (2019). Rapid, highly sensitive and selective spectrophotometric determination of cadmium(II) as an ion associate of tetraiodocadmiate(II) with Astra Phloxine. *J. Chem. Technologies*, 27, 293-303. <https://doi.org/10.15421/081930>
- Vishnikin, A. B., Al-Shwaiyat, M. K. E. A., Bazel, Y. R., Andruch, V. (2007). Rapid, sensitive and selective spectrophotometric determination of phosphate as an ion associate of 12-molybdophosphate with Astra Phloxine. *Microchim. Acta*, 159, 371-378. <https://doi.org/10.1007/s00604-007-0754-7>
- Hedjazi, M., Vishnikin, A. B., Balanenko, A. D. (2021). A green spectrophotometric method for determination of drotaverine hydrochloride in pharmaceutical preparations using formation of ion association complex with erythrosine. *J. Chem. Technologies*, 29(3), 467-475. <https://doi.org/10.15421/jchemtech.v29i3.242348>
- El-Ansary, A. L., Issa, Y. M., Selim, W. (1999). Spectrophotometric determination of trimethoprim in pure form and in pharmaceutical preparations using Bromothymol Blue, Bromocresol Green and Alizarin Red S. *Anal. Lett.*, 32, 955-969. <https://doi.org/10.1080/00032719908542869>
- Shahdousti, P., Aghamohammadi, M., Alizadeh, N. (2008). Spectrophotometric study of the charge-transfer and ion-pair complexation of methamphetamine with some acceptors. *Spectrochim. Acta A*, 69, 1195-1200. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2007.06.035>

- [10] Zahorodniy, S. L., Vasyuk, S. O. (2013). [Spectrophotometric determination of dimedrole in tablets]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, (2) (12), 98–101 (in Ukrainian). <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2014.2.26128>
- [11] Burlaka, J. V., Tarkhanova, O. O., Vasjuk, S. O., Keytlin, I. V. (2010). [Determination of flukonazole in pharmaceutical preparations with Bromthymol Blue]. *Farmatsevychnyi zhurnal*, (3), 69–75 (in Ukrainian). <https://pharmj.org.ua/index.php/journal/article/view/803/757>
- [12] Prashanth, K. N., Basavaiah, K. (2012). Simple, sensitive and selective spectrophotometric methods for the determination of atenolol in pharmaceuticals through charge transfer complex formation reaction. *Acta Pol. Pharm.*, 69(2), 213–223.
- [13] Mchedlov-Petrosyan, N. O., Kukhtik, V. I., Bezugliy, V. D. (2003). Dissociation, tautomerism and electroreduction of xanthene and sulfonephthalein dyes in N,N-dimethylformamide and other solvents. *J. Phys. Org. Chem.*, 16, 380–397. <https://doi.org/10.1002/poc.654>
- [14] Mchedlov-Petrosyan, N. O., Surov, Yu. N., Trofimov, V. A., Tsvivadze, A. Yu. (1991). Vibrational spectra of certain triphenylmethane dyes and their structure in solution. *Theor. Exp. Chem.*, 26(6), 644–653. <https://doi.org/10.1007/BF00536430>
- [15] Prashanth, K. N., Basavaiah, K., Raghu, M. S. (2012). Rapid and Sensitive Spectrophotometric Measurement of Non-Specific Beta Blocker Propranolol Hydrochloride Using Three Sulphonphthalein Dyes In Pure Form, Pharmaceuticals and Human Urine. *Chem. Sci J.*, 3, CSJ-80.
- [16] Gainza, A. H. (1987). Associations of ajmaline and homatropine with bromocresol green and bromophenol blue in dichloromethane: thermodynamic and kinetic parameters. *Can. J. Chem.*, 65, 1279–1291. <https://doi.org/10.1139/v87-215>
- [17] Prashanth, K. N., Basavaiah, K., Vinay, K. B. (2016). Sensitive and selective spectrophotometric assay of rizatriptan benzoate in pharmaceuticals using three sulphonphthalein dyes. *Arabian J. Chem.*, 9, 971–980. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2011.10.006>
- [18] Sulyma, M. I., Ogurtsov, V. V., Zhuk, Yu. M., Vasyuk, S. O., Khomyak, S. V. (2018). [Study the structure of diltiazem and bromocresol green reaction product]. *Pharmaceutical Review*, (3), 58–63 (in Ukrainian). <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2018.3.9316>
- [19] Shulyak, N., Protsyk, S., Kucher, T., Kryskiw, L. (2022). Development of the spectrophotometric method for the determination of atorvastatin in tablets by using Bromothymol Blue. *ScienceRise: Pharm. Sci.*, (4) (38), 89–97. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.263878>
- [20] Shulyak, N., Protsyk, S., Kucher, T., Kryskiw, L., Poliak, O., Mosula, L., Logoyda, L. (2022). Development of the spectrophotometric method for the determination of atorvastatin calcium in tablets by using Bromophenol Blue. *Methods Objects Chem. Anal.*, 17(3), 111–117. <https://doi.org/10.17721/moca.2022.111-117>
- [21] Horyn, M., Kryskiw, L., Kucher, T., Poliak, O., Zarivna, N., Zahrychuk, H., Korobko, D., Peleshok, K., Logoyda, L. (2022a). Development of the spectrophotometric method for the determination of metoprolol in tablets by using bromophenol blue. *ScienceRise: Pharm. Sci.*, (6) (40), 29–35. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.270311>
- [22] Horyn, M., Kucher, T., Kryskiw, L., Poliak, O., Zarivna, N., Peleshok, K., Logoyda, L. (2022b). Development of the spectrophotometric method for the determination of metoprolol tartrate in tablets by using bromocresol green. *ScienceRise: Pharm. Sci.*, (4) (38), 55–63. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.266068>
- [23] Halka, L., Kucher, T., Kryskiw, L., Piponski, M., Furdela, I., Uglyar, T., Poliak, O., Logoyda, L. (2023). Development of the spectrophotometric method for the determination of rosuvastatin in tablets by using bromophenol blue. *ScienceRise: Pharm. Sci.*, 2(42), 11–19. <http://doi.org/10.15587/2519-4852.2023.277461>
- [24] Niranjani, S., Venkatalacham, K. (2019). Spectrophotometric determination of atorvastatin calcium and pitavastatin calcium through ion-pair complex formation using acid dyes in pharmaceutical formulations and human urine samples. *Int. J. Appl. Pharm.*, 11(6), 171–180. <https://doi.org/10.22159/ijap.2019v11i6.35246>
- [25] Prashanth, K. N., Basavaiah, K. (2018). Modified extraction-free ion-pair methods for the determination of flunarizine dihydrochloride in bulk drug, tablets, and human urine. *J. Appl. Spectr.*, 84(6), 1114–1123. <https://doi.org/10.1007/s10812-018-0596-6>
- [26] Ivanitsa, L. O., Chernyavskaya, A. Y., Zabolotna, N. I., Vishnikin, A. B. (2018). Spectrophotometric determination of polyacrylamide type flocculants. *Methods Objects Chem. Anal.*, 13, 5–12. <https://doi.org/10.17721/moca.2018.5-12>
- [27] Chernyavskaya, A. Y., Vishnikin, A. B., Ivanitsa, L. O. (2018). [Investigation of interaction of bromphenol blue with cationic polyacrylamides and application of it in analysis]. *Odesa National University Herald. Chemistry*, 23(1), 36–47 (in Russian).
- [28] Savvin, S. B., Chernova, R. K., Shtykov, S. N. (1991). [Surface active substances]. M., Nauka. (in Russian)
- [29] Peleshok, K., Bondar, B., Kryskiw, L., Kucher, T., Poliak, O., Logoyda, L. (2021). Non-extractive spectrophotometric determination of valsartan in pure form and in pharmaceutical products by ion-pair complex formation with bromophenol blue and methyl red. *Pharmacia*, 68(4), 851–858. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.68.e73559>
- [30] Deepakumari, H. N., Mallegowda, S. M., Vinay, K. B., Revanassiddappa, H. D. (2013). Simple and extraction-free spectrophotometric methods for risperidone in pure form and in dosage forms. *Chem. Ind. Chem. Eng. Quarterly*, 19, 121–128. <https://doi.org/10.2298/CICEQ110824046D>
- [31] Swamy, N., Basavaiah, K. (2013). Use of two sulfonphthalein dyes for the sensitive and selective extraction-free spectrophotometric assay of albendazole in bulk drug and in tablets. *ISRN Anal. Chem.*, (3), 734027. <https://doi.org/10.1155/2013/734027>
- [32] Rajendraprasad, N., Basavaiah, K., Vinay, K. (2010). Sensitive and selective extraction-free spectrophotometric determination of quetiapine fumarate in pharmaceuticals using two sulphonthalein dyes. *J. Pre-Clin. Clin. Res.*, 4(1), 24–31.
- [33] Abdulrahman, S. A. M., Basavaiah, K. (2012). Spectrophotometric determination of dothiepin hydrochloride in pharmaceuticals through ion-pair complexation reaction. *Chem. Ind. Chem. Eng. Quarterly*, 18, 339–347. <https://doi.org/10.2298/CICEQ111009010A>
- [34] Zenita, O., Basavaiah, K., Vinay, K. B. (2011). Sensitive

- and selective extraction free ion-pair complexometric determination of domperidone in pharmaceuticals and in spiked human urine. *J. Chil. Chem. Soc.* 56(2), 715–720. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-97072011000200021>
- [35] Swamy, N., Basavaiah, K., Vinay, K. B. (2014), Extraction-Free Spectrophotometric Determination of Pyrantel Pamoate in Pharmaceuticals. *Proc. Indian Natn. Sci. Acad.*, 80(3), 597–608. <https://doi.org/10.16943/ptinsa/2014/v80i3/47913>
- [36] Zhuk, Y. N., Vasyuk, S. A. (2014). [Spectrophotometric determination of metoprolol tartrate in tablets]. *Vestnik Farmacii*, 2(64) 64–70 (in Russian).
- [37] Abdine, H., Belal, F., Zoman, N. (2002). Simple spectrophotometric determination of cinnarizine in its dosage forms. *Il Farmaco*, 57, 267–271. [https://doi.org/10.1016/S0014-827X\(02\)01204-1](https://doi.org/10.1016/S0014-827X(02)01204-1)
- [38] El-Yazbi, F. A., Gazy, A. A., Mahgoub, H., El-Sayed, M. A., Youssef, M. (2003). Spectrophotometric and titrimetric determination of nizatidine in capsules. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 31, 1027–1034. [https://doi.org/10.1016/S0731-7085\(02\)00699-4](https://doi.org/10.1016/S0731-7085(02)00699-4)
- [39] El-Kerdawy, M. A., Moustafa, M. A., El-Ashry, S. M., El-Wasf, D. R. (1993). Spectrophotometric determination of certain phenothiazines and their dosage forms using Bromophenol Blue. *Anal. Lett.*, 26, 1669–1680. <https://doi.org/10.1080/00032719308021488>
- [40] Vinay, K. B., Revanassiddappa, H. D., Rajendraprasad, N., Ramesh, P. J., Xavier, C. M., Basavaiah, K. (2012). Use of two sulfonphthalein dyes in the extraction-free spectrophotometric assay of tramadol in dosage forms and in spiked human urine based on ion-pair reaction. *Drug Testing and Analysis*, 4(2), 116–122. <https://doi.org/10.1002/dta.247>
- [41] El-Ansary, A. L., Abdel-Kader, N. S., Asran, A. M. (2018). Spectrophotometric studies on the reaction of diaveridine with some sulfonphthalein dyes based on ion-pair/ion-associate complexes formation. *J. Spectroscopy*, 9269148. <https://doi.org/10.1155/2018/9269148>
- [42] Basavaiah, K., Abdulrahman, S. A. M., Vinay, K. B. (2009). Simple and sensitive spectrophotometric determination of olanzapine in pharmaceutical formulations using two sulphonphthalein acid dyes. *J. Food Drug Anal.*, 17(6), 434–442. <https://doi.org/10.38212/2224-6614.2585>
- [43] [Zhuk, Y. N., Vasyuk, S. O. (2016), Spectrophotometric determination of betaxolol in pure form and pharmaceuticals. *Pharma Innovation*, 5(6), 31–33.
- [44] [44] Ramesh, P. J., Basavaiah, K., Zenita Devi, O., Vinay, K.B. (2010). Simple and sensitive spectrophotometric assay of ofloxacin in pharmaceuticals based on ion-pair reaction. *Chem. Ind. Chem. Eng. Quarterly*, 16, 353–362. <https://doi.org/10.2298/CICEQ100328037R>
- [45] [45] Zhuk, Yu. M., Vasiuk, S. O., Keytlin, I. V. (2012). [Spectrophotometric determination of bisoprolol with Thymol Blue]. *Zaporozhye Medical Journal*. 14(3), 62–64 (in Ukrainian).
- [46] Zhuk, Y. M., Vasyuk, S. O. (2016). [Spectrophotometric determination of sotalol in tablets]. *Farmatsevychnyi zhurnal*, (1), 49–55 (in Ukrainian). <https://pharmj.org.ua/index.php/journal/article/view/150/82>
- [47] Sulyma, M. I., Ogurtsov, V. V., Zhuk, Yu. M., Vasyuk, S. O. (2017). [Method development and validation of diltiazem in pharmaceutical forms by spectrophotometric quantitative determination]. *Pharmaceutical Review*, (2), 57–62 (in Ukrainian). <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2017.4.8340>
- [48] Burlaka, J. V., Tarkhanova, O. O., Korzhova, A. S., Vasjuk, S. O., Keytlin, I. V. (2011). [Spectrophotometric determination of terbinafine in tablets based on the reaction with bromocresole green]. *Farmatsevychnyi zhurnal*, (2), 66–70 (in Ukrainian). <https://pharmj.org.ua/index.php/journal/article/view/680/639>
- [49] Burlaka, J. V., Tarkhanova, O. O., Vasjuk, S. O., Keytlin, I. V. (2010). [Spectrophotometric determination of clotrimazole in pharmaceutical compositions]. *Zaporozhye Medical Journal*. 12(4), 63–66 (in Ukrainian).
- [50] Zahorodniy, S. L., Vasyuk, S. O. (2014). [Spectrophotometric determination of triheptylphenidyl in tablets]. *Pharmaceutical Review*, (4), 58–63. (in Ukrainian). <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2014.4.3454>
- [51] Zhuk, Yu. M., Vasiuk, S. O., Verovkina, I. S. (2015), [Spectrophotometric determination of carvedilol in tablets]. *Pharmaceutical Review*, (3), 24–28 (in Ukrainian). <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2015.3.4928>
- [52] Sulyma, M. I., Ogurtsov, V. V., Zhuk, Yu. M., Vasyuk, S. O. (2018). [Method validation of verapamil hydrochloride in pharmaceutical forms by spectrophotometric quantitative determination]. *Pharmaceutical Review*, (2), 65–70. (in Ukrainian). <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2018.2.9085>
- [53] Sulyma, M. (2018), Spectrophotometric determination of verapamil hydrochloride using Bromokresol Green. *Der Pharma Chemica*, 10(5), 143–147.
- [54] Burlaka, J. V., Tarkhanova, O. O., Vasjuk, S. O. (2009). [Spectrophotometric determination of ceftriaxone]. *Zaporozhye Medical Journal*. 11(6), 93–94 (in Ukrainian).
- [55] Burlaka, J. V., Portna, K. V., Tarkhanova, O. O., Vasjuk, S. O. (2010). [Spectrophotometric determination of some cephalosporins with Cresol Red]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, (4) (23), 17–19 (in Ukrainian).
- [56] Zahorodniy, S. L., Vasyuk, S. O. (2014). [Quantitative determination of zopiclone in tablets «Sonovan» by spectrophotometry]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, (2) (15), 23–26 (in Ukrainian). <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2014.2.26128>
- [57] Vinay, K. B., Revanassiddappa, H. D., Rajendraprasad, N., Basavaiah, K. (2011). Sensitive, selective and extraction-free spectrophotometric determination of lamotrigine in pharmaceuticals using two sulphonphthalein dyes. *Thai. J. Pharm. Sci.* 35, 65–76.
- [58] Basavaiah, K., Zenita, O. (2011). Spectrophotometric determination of famotidine using sulphonphthalein dyes. *Quim. Nova*, 34(5), 735–742. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422011000500002>
- [59] Qarah, N. A. S., Basavaiah, K. (2018). Extraction-free spectrophotometric assay of ethionamide in pharmaceutical using two sulphonphthalein dyes as ion-pair agents. *Proc. Indian Natn. Sci. Acad.*, 88(4), 499–506. <https://doi.org/10.1007/s40010-017-0467-1>
- [60] Raghu, M. S., Basavaiah, K. (2012). Rapid and sensitive extraction-free spectrophotometric methods for the determination of pheniramine maleate using three sulphonphthalein dyes. *Proc. Indian Natn. Sci. Acad.*, 82(3), 187–196. <https://doi.org/10.1007/s40010-012-0019-7>



- [61] Cardoso, S. G., Leggli, C. V. S., Pomblum, S. C. G. (2007). Spectrophotometric determination of carvedilol in pharmaceutical formulations through charge-transfer and ion-pair complexation reactions. *Pharmazie*, 62(1), 34–37. <https://doi.org/10.1691/ph.2007.1.6075>
- [62] Ramachandran, S., Mandal, B. K., Navalgund, S. G. (2011). Simultaneous Spectrophotometric determination of valsartan and ezetimibe in pharmaceuticals. *Tropical J. Pharm. Res.* 10(6), 809–815. <https://doi.org/10.4314/tjpr.v10i6.15>
- [63] Al-Ghannam, S. M. (2006). A simple spectrophotometric method for the determination of  $\beta$ -blockers in dosage forms. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 40, 151–156. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2001.12.001>
- [64] Zagorodniy, S. L., Monaykina, Y. V., Vasyuk, S. O. Quantitative determination of ketotifen in drug dosage forms by spectrophotometric method. *Int. J. Adv. Pharm. Biol. Chem.*, 4(2), 373–377.
- [65] Manjunatha, D. H., Shaikh, S. M. T., Harikrishna, K., Sudhirkumar, R., Kandagal, P. B., Seetharamappa, J. (2008), Simple and sensitive spectrophotometric methods for the determination of acebutolol hydrochloride in bulk sample and pharmaceutical preparations. *Ecl. Quím.*, 33(2), 37–40. <https://doi.org/10.1590/S0100-46702008000200005>
- [66] Shalaby, A., El-Maamy, M., Abdel-Gawad, F. M., Azab, S. M., Eldin, A. S. (2017). Spectrophotometric determination of daclatasvir dihydrochloride by ion-pair reaction with Bromophenol Blue, Bromothymol Blue and Bromocresol Green. *Chem. Res. J.*, 2, (6), 163–173. <https://chemrj.org/download/vol-2-iss-6-2017/chemrj-2017-02-06-163-173.pdf>
- [67] Omar, M. A., Abdelmageed, O. H., Abdel-Gaber, A. A., Abdel-Megied, A. M. (2011). Spectrophotometric and spectrofluorimetric determination of certain angiotensin receptor blockers through complex formation. *J. Pharm. Sci. Res.*, 3(10), 1499–1510.
- [68] Nagib Qarah, A. S., Basavaiah, K., Swamy, N. (2017). Sensitive and selective extraction-free spectrophotometric assay of chloroquine phosphate in pharmaceuticals based on ion-pair reaction with Bromocresol Green and Bromocresol Purple. *Pharm. Anal. Acta*, 8(3) 539. <https://doi.org/10.4172/2153-2435.1000539>
- [69] Prashanth, K. N., Swamy, N., Basavaiah, K. (2014). Extraction-free ion-pair methods for the assay of trifluoperazine dihydrochloride in bulk drug, tablets, and spiked human urine using three sulfonphthalein dyes. *J. Appl. Spectr.*, 81(5), 893–902. <https://doi.org/10.1007/s10812-014-0024-5>
- [70] El-Ashry, S. A., Aly, F. A., El-Brashy, A. M. (1994). Studies of complex formation between the bromophenol blue and some important aminoquinoline antimalarials. *Arch. Pharm. Res.*, 17(6), 415–419. <https://doi.org/10.1007/BF02979117>
- [71] Sydorova, L., Bokhan, Yu., Kormosh, Zh., Plonsak, P., Pavlenko Yu. (2020) Simultaneous determination of the content of synthetic dyes E110 and E124 in the mixture. *Forensic Bulletin*, 33(1), 81–93. <https://doi.org/10.37025/1992-4437/2020-33-1-81>
- [72] Sidorova, L. P., Vishnikin, A. B., Voloboy, A. O. (2019). Simultaneous spectrophotometric determination of food dyes in binary mixtures by H-point standard addition method. *J. Chem. Technologies*, 27(2), 276–284. <https://doi.org/10.15421/081928>
- [73] Sidorova, L. P., Vishnikin, A. B., Sidorova, M. G. (2022). Simultaneous determination of synthetic food dyes in binary mixtures by Mean centering and Ratio difference methods. *J. Chem. Technologies*, 30(2), 298–306. <https://doi.org/10.15421/jchemtech.v30i2.259255>
- [74] Vishnikin, A. B., Sklenařova, H., Solich, P., Petrushina, G. A., Tsiganok, L. P. (2011). Determination of ascorbic acid with Wells-Dawson type molybdophosphate in sequential injection system. *Anal. Lett.*, 44(1-3), 514–527. <https://doi.org/10.1080/00032719.2010.500789>
- [75] Vishnikin, A. B., Al-Shwaiyat, M. K. E. A., Petrushina, G. A., Tsiganok, L. P., Andruch, V., Bazel, Ya. R., Sklenarova, H., Solich, P. (2012). Highly sensitive sequential injection determination of p-aminophenol in paracetamol formulations with 18-molybdodiphosphate heteropoly anion based on elimination of Schlieren effect. *Talanta*, 96, 230–235. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2012.02.049>
- [76] Vishnikin, A. B., Svinarenko, T. Ye., Sklenařová, H., Solich, P., Bazel, Ya. R., Andruch, V. (2010). 11-Molybdobismuthophosphate – a new reagent for the determination of ascorbic acid in batch and sequential injection systems. *Talanta*, 80, 1838–1845. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2009.10.031>
- [77] Vishnikin, A., Hedjazi, M., Al-Shwaiyat, M., Skok, A., Bazel, Y. (2023). Consecutive spectrophotometric determination of phosphate and silicate in a sequential injection lab-at-valve flow system. *Anal. Chim. Acta*, 1273, 341464. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2023.341464>