



АНАЛИТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ/ANALYTICAL CHEMISTRY

DOI: <https://doi.org/10.60797/CHEM.2026.9.1> EDN: GLDRFT

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МЕМАНТИНА И РИМАНТАДИНА В СМЫВНЫХ ВОДАХ С ПРОМЫШЛЕННОГО ОБОРУДОВАНИЯ С 1-ФТОР-2,4-ДИНИТРОБЕНЗОЛОМ

Научная статья

Николайчук П.А.^{1,*}¹ ООО "Велфарм", Курган, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (pavel.nikolaychuk[at]kgsu.ru)

Предложена: 17.01.2026; Принята: 19.05.2026; Опубликовано: 27.05.2026

Аннотация

Представлен обзор реагентов для спектрофотометрического определения активных фармацевтических субстанций амантадина, мемантина и римантадина. Предложен метод спектрофотометрического определения мемантина и римантадина в смывных водах с промышленного оборудования с 1-фтор-2,4-динитробензолом. Метод основан на способности реагента Сенгера образовывать устойчивое соединение с аминогруппами, которое может быть экстрагировано из водной фазы в органический растворитель и определено спектрофотометрически при длине волны 336 нм. Линейность соблюдается в интервале концентраций мемантина или римантадина 40–500 мг/л, молярные коэффициенты погашения составляют $18,1 \pm 0,4$ м²/моль для мемантина и $26,4 \pm 0,3$ м²/моль для римантадина. Основные вспомогательные компоненты фармацевтических препаратов, содержащих данные субстанции, не мешают определению. Относительная погрешность и относительное стандартное отклонение метода при анализе растворов из субстанции или таблеток не превышают 5%, а при анализе модельных смывов с промышленного оборудования — не превышают 15%. Метод использует простые реагенты и может быть использован для анализа микрограммовых количеств мемантина и римантадина в процессе очистки технологического оборудования.

Ключевые слова: мемантин, римантадин, 1-фтор-2,4-динитробензол, спектрофотометрическое определение.

DETERMINATION OF MEMANTINE AND RIMANTADINE IN CLEANING RINSE WATERS FROM INDUSTRIAL EQUIPMENT WITH 1-FLUORO-2,4-DINITROBENZENE

Research article

Nikolaychuk P.A.^{1,*}¹ LLC "Velpharm", Kurgan, Russian Federation

* Corresponding author (pavel.nikolaychuk[at]kgsu.ru)

Suggested: 17.01.2026; Accepted: 19.05.2026; Published: 27.05.2026

Abstract

A review of reagents for the spectrophotometric determination of the active pharmaceutical ingredients amantadine, memantine, and rimantadine is presented. A method for the spectrophotometric determination of memantine and rimantadine in industrial equipment cleaning rinse waters with 1-fluoro-2,4-dinitrobenzene is proposed. The method is based on the ability of Sanger's reagent to form a stable compound with amino groups, which can be extracted from the aqueous phase into an organic solvent and determined spectrophotometrically at a wavelength of 336 nm. Linearity is maintained over the memantine or rimantadine concentration range of 40–500 mg/L, with molar extinction coefficients of 18.1 ± 0.4 m²/mol for memantine and 26.4 ± 0.3 m²/mol for rimantadine. The common excipients of pharmaceutical preparations containing these substances do not interfere with the determination. The relative error and relative standard deviation of the method when analyzing solutions from the substance or tablets do not exceed 5%, and when analyzing model rinse waters from industrial equipment, it does not exceed 15%. The method uses simple reagents and can be used to analyze microgram quantities of memantine and rimantadine during the cleaning of process equipment.

Keywords: memantine, rimantadine, 1-fluoro-2,4-dinitrobenzene, spectrophotometric determination.

Введение

В ходе фармацевтического производства нескольких лекарственных препаратов на совмещённой линии при смене производимого препарата производится очистка промышленного оборудования от следов предыдущего препарата. В ходе очистки проводится определение остаточных количеств фармацевтической субстанции на поверхности оборудования и в смывах с него. Метод определения субстанции должен быть максимально простым, поэтому предпочтительным методом анализа является абсорбционная спектрофотометрия.

Препараты на основе адамантана применяются для профилактики и лечения некоторых штаммов вируса гриппа, а также для лечения болезни Паркинсона. В группу производных адамантана входят адапален, адапромин, амантадин, бромантан, мемантин, римантадин, саксаглиптин, тромантадин и вилдаглиптин, из которых наибольшее применение находят амантадин, мемантин и римантадин.

Производные адамантана не обладают собственным светопоглощением в области длин волн абсорбционной спектрофотометрии, однако предложено множество методов спектрофотометрического определения этих

фармацевтических субстанций, основанных на образовании окрашенных комплексов с различными реагентами. Эти реагенты перечислены в таблице 1.

Таблица 1 - Обзор реагентов для спектрофотометрического определения амантадина, мемантина и римантадина

DOI: <https://doi.org/10.60797/CHEM.2026.9.1.1>

Анализируемые фармацевтические субстанции	Хромогенные реагенты	Ссылка
Мемантин	Реагент Фолина-Чокальтеу, 1,2-нафтохинон-4-сульфонат	[1]
Мемантин	4-хлор-7-нитробензо-2-окса-1,3-диазол, <i>o</i> -фталальдегид + N-ацетил-L-цистеин	[2]
Амантадин	Комплекс Fe с <i>o</i> -фенантролином, комплекс Fe с 2,2'-бипиридиллом	[3]
Амантадин	Хлорид железа (III)	[4]
Амантадин	Перманганат калия	[5]
Амантадин	Молибдат аммония, йод, ацетальдегид + хлоранил	[6]
Амантадин	Сульфат церия (IV)-аммония, перманганат калия, метаванадат аммония, оксид хрома (VI), бихромат калия	[7]
Мемантин	Сульфат церия (IV)	[8]
Амантадин	Квантовые точки на основе β -циклодекстрина и теллурида кадмия	[9]
Амантадин, мемантин, римантадин	β -циклодекстрин	[10]
Мемантин	Эозин Y	[11]
Римантадин	Бромтимоловый синий	[12]
Амантадин	Бромкрезоловый зелёный, бромфеноловый синий, бромтимоловый синий	[13]
Мемантин	Бромкрезоловый зелёный, бромтимоловый синий	[14]
Мемантин	Бромфеноловый синий, бромкрезоловый пурпурный, метиловый оранжевый	[15]
Мемантин	Бромтимоловый синий, Солохром чёрный T	[16]
Амантадин, мемантин, римантадин	Бромфеноловый синий	[17]
Мемантин	2,2-дигидроксииндан-1,3-дион	[18]
Мемантин	2,2-дигидроксииндан-1,3-дион, хлорид железа (III), ванилин	[19]
Амантадин, мемантин, римантадин	1,3-индандион	[20]
Амантадин	Йод	[21]
Мемантин	Йод	[22]
Амантадин	Метиловый оранжевый	[23]
Мемантин, римантадин	1,2-нафтохинон-4-сульфонат	[24]
Мемантин	Бромкрезоловый зелёный, 2,4,6-тринитрофенол	[25]
Амантадин	Тетрацианоэтилен	[26]
Амантадин	1,2-нафтохинон-4-сульфонат	[27]



Анализируемые фармацевтические субстанции	Хромогенные реагенты	Ссылка
Амантадин	1,2-нафтохинон-4-сульфонат	[28]
Амантадин	Гидроксид натрия	[29]
Мемантин	Хинализарин, <i>n</i> -хлораниловая кислота, 7,7,8,8-тетрацианохинодиметан	[30]
Мемантин	Нет	[31]
Мемантин	1-хлор-2,4-динитробензол	[32]
Мемантин	Бенгальский розовый	[33]
Мемантин	N,N-диметиланилин	[34]

Из перечисленных в таблице 1 реагентов 1,2-нафтохинон-4-сульфонат [1], [24], [27], [28], 4-хлор-7-нитробензо-2-окса-1,3-диазол, *o*-фтальальдегид и *N*-ацетил-L-цистеин [2], хлоранил [6], β -циклодекстрин [9], [10], эозин Y [11], Солохром чёрный T [16], 2,2-дигидроксииндан-1,3-дион [18], [19], ванилин [19], 1,3-индандион [20], 2,4,6-тринитрофенол [25], тетрацианоэтилен [26], хинализарин, *n*-хлораниловая кислота, 7,7,8,8-тетрацианохинодиметан [30], 1-хлор-2,4-динитробензол [32], бенгальский розовый [33] и N,N-диметиланилин [34] являются редкими и специфичными, и не используются в лабораториях фармацевтических производств.

Методы анализа, основанные на реакциях окисления амантадина солями железа (III) [3], [4], [19] и церия (IV) [8], соединениями ванадия (V), хрома (VI) [7], молибдена (VI) [1], [6], марганца (VII) [5], йодом [21], [22], не подходят для определения мемантина и римантадина, так как введение заместителей в адамантановое кольцо ослабляет их склонность к окислению. Методы анализа, основанные на образовании комплексных соединений с индикаторами бромкрезоловым зелёным [14], [25], бромкрезоловым пурпурным, бромфеноловым синим [13], [15], [17], бромтимоловым синим [12], [16], метиловым оранжевым, [23], недостаточно чувствительны и требуют работы с токсичным хлороформом.

Реакция амантадина с гидроксидом натрия [29] не воспроизводится с мемантином и римантадином, а метод определения мемантина, основанный на его собственном поглощении [31], недостаточно чувствителен. Таким образом, предложенные ранее методы спектрофотометрического анализа производных адамантана не подходят для их определения в смывах с промышленного оборудования. Также установлено, что некоторые известные хромогенные реагенты на первичные аминогруппы, такие как нитропруссид натрия [35], сульфат меди (II) и этилендиаминтетрауксусная кислота [36], [37], хлорид меди (II) [38], дифенилкарбазид [39], дисульфид углерода [40], не дают реакции с производными адамантана из-за стерических затруднений.

1-фтор-2,4-динитробензол широко используется в фармацевтических лабораториях для анализа аминокислот и белков. Кроме того, он вступает в реакцию с первичными аминогруппами, в том числе, расположенными на концах крупных молекул, что позволяет использовать его для их спектрофотометрического определения. Определение возможно в смесях воды с ацетонитрилом [41], однако, для повышения чувствительности, продукт реакции может быть экстрагирован предельными углеводородами. Целью настоящей работы является адаптация метода спектрофотометрического анализа первичных аминов с 1-фтор-2,4-динитробензолом, предложенного в работе [42], для определения мемантина и римантадина в смывных водах после очистки фармацевтического оборудования.

Экспериментальная часть

2.1. Реактивы и оборудование

1-фтор-2,4-динитробензол (98%, CAS 70-34-8, Sigma-Aldrich, США), гидрокарбонат натрия (ЧДА, ГОСТ 4201-79, ООО "Ленреактив", Россия), гидроксид натрия (ЧДА, ГОСТ 4328-77, ООО "Компания Пущинские лаборатории", Россия), 1,4-диоксан (ЧДА, ГОСТ 10455-80, АО "Экос-1", Россия), этанол (96%, ГОСТ 18300-72, АО "Экос-1", Россия), *n*-пентан (ЧДА, ТУ 2631-139-44493179-11, АО "Экос-1", Россия), *n*-гексан (ЧДА, ТУ 2631-158-44493179-13, АО "Экос-1", Россия), *n*-гептан (ХЧ, ТУ 2631-179-44493179-2014, АО "Экос-1", Россия), 2,2,4-триметилпентан (ЧДА, ТУ 2631-131-44493179-09, АО "Экос-1", Россия), *n*-декан (ЧДА, ТУ 2631-154-44493179-13, АО "Экос-1", Россия), гидрохлорид римантадина (Фармакопейный стандартный образец, CAS 1501-84-4, LGC Standards, Великобритания) и гидрохлорид мемантина (Фармакопейный стандартный образец, CAS 41100-52-1, LGC Standards, Великобритания) использовались без дополнительной очистки.

Для взвешивания использовались аналитические весы Sartorius Cubis MSA 225P-ICE-DI (Sartorius AG, Германия). Деионизованная вода получена с использованием системы очистки воды Sartorius Arium Pro VF Ultrapure Water (Sartorius AG, Германия). Для нагрева образцов использовалась водяная баня Stegler WB-4 (ИП Дубин М. Е., Россия). Отбор аликвот осуществлялся с использованием автоматических пипеток производства Thermo Fisher Scientific, США. Экстракция проводилась в мерных пробирках со шлифом ПМ-2-20-14/23 (ГОСТ 1770-74, ИП Василец Д. Н., Россия). Спектрофотометрические измерения проводились в кварцевых кюветках с длиной светового пути 1 см при помощи спектрофотометра UV-7 (Mettler-Toledo International Inc., США). Используемая стеклянная и фарфоровая лабораторная посуда соответствовала ГОСТ 29228-91, ГОСТ 23932-74, ГОСТ 20292-74, ГОСТ 9147-80. Для фильтрования суспензий использовались бумажные фильтры с диаметром пор 12 мкм в соответствии с ГОСТ 12026-76. Медицинская вата соответствовала ГОСТ 5556-81. Стальные пластины, изготовленные из стали Ст3 в соответствии с ГОСТ 19903-74, приобретены у ООО "Веста М", Россия.



2.2. Приготовление растворов

Для приготовления 0,1 М раствора гидрокарбоната натрия навеска 0,21 г NaHCO_3 растворяется в 25,0 мл воды. Для приготовления 0,2 М раствора гидроксида натрия сначала смешивается 9,0 мл воды и 6,0 мл 1,4-диоксана, затем навеска 0,08 г NaOH растворяется в 10,0 мл приготовленной смеси воды и 1,4-диоксана. Для приготовления раствора 1-фтор-2,4-динитробензола концентрации 1,2% навеска 0,12 г $\text{C}_6\text{H}_3\text{FN}_2\text{O}_4$ растворяется в 10,0 мл 96% этанола. Для приготовления основного раствора гидрохлорида мемантина или гидрохлорида римантадина концентрации 500 $\frac{\text{мг}}{\text{л}}$ вычисляется навеска фармацевтической субстанции по формуле:

$$\frac{50 \text{ мг}}{\omega} \cdot 100\% ,$$

в которой ω , % — заявленная производителем чистота фармацевтической субстанции; взятая навеска растворяется в 100 мл воды. Из приготовленных основных растворов мемантина или римантадина готовится ряд градуировочных растворов меньших концентраций.

2.3. Приготовление растворов из таблеток

Одна таблетка гидрохлорида мемантина содержит 10 мг фармацевтической субстанции. Содержимое 20 таблеток тщательно растирается в фарфоровой ступке, переносится в химический стакан и суспензируется в 200 мл воды, суспензия фильтруется через бумажный фильтр, фильтрат собирается в мерную колбу объемом 1 л, и раствор доводится до метки водой. Концентрация мемантина в приготовленном растворе составляет 200 $\frac{\text{мг}}{\text{л}}$.

Одна таблетка гидрохлорида римантадина содержит 50 мг фармацевтической субстанции. Содержимое 20 таблеток тщательно растирается в фарфоровой ступке, переносится в химический стакан и суспензируется в 200 мл воды, суспензия фильтруется через бумажный фильтр, фильтрат собирается в мерную колбу объемом 1 л, и раствор доводится до метки водой. Из полученного раствора отбирается аликвота 10 мл, переносится в мерную колбу объемом 50 мл, и раствор доводится до метки водой. Концентрация мемантина в приготовленном растворе составляет 200 $\frac{\text{мг}}{\text{л}}$.

2.4. Приготовление модельных смывов

Аликвота 10 мл приготовленного рабочего раствора из субстанции или из таблеток мемантина или римантадина концентрации 200 $\frac{\text{мг}}{\text{л}}$ наносится на стальную пластинку и помещается в вытяжной шкаф до полного высыхания. Покрытая плёнкой субстанции поверхность очищается возвратно-поступательными движениями ватным тампоном, смоченным в воде. Тампон помещается в пробирку с водой, и содержимое пробирки тщательно перемешивается. Эта процедура моделирует технологический процесс очистки оборудования. Раствор из пробирки переносится в мерную колбу объемом 10 мл, и объем раствора доводится до метки водой. Концентрация мемантина или римантадина в полученном модельном смыве составляет 200 $\frac{\text{мг}}{\text{л}}$.

2.5. Выполнение анализа

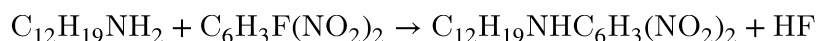
Процедура адаптирована из работы [42]. В пробирки вместимостью 5 мл вносится по 0,10 мл градуировочных растворов, исследуемых растворов, или отобранных проб смывов с оборудования. Дополнительно в одну пробирку вносится 0,10 мл воды, эта пробирка служит контрольным опытом. В каждую из пробирок прибавляется по 0,05 мл раствора 1-фтор-2,4-динитробензола концентрации 1,2% и по 0,10 мл раствора гидрокарбоната натрия концентрации 0,1 М. Пробирки устанавливаются в химический стакан, который помещается в водяную баню, предварительно нагретую до температуры 60 °С, и растворы выдерживаются при температуре 60 °С в течение 30 минут. В каждую из пробирок прибавляется по 0,40 мл раствора гидроксида натрия концентрации 0,2 М, и пробирки выдерживаются при температуре 70 °С в течение 90 минут.

Пробирки с растворами извлекаются из водяной бани, остужаются до комнатной температуры, их содержимое переносится в мерные колбы вместимостью 10,0 мл и объемы растворов в колбах доводятся до метки водой. Содержимое колб переносится в пробирки вместимостью 20 мл с притёртыми пробками, каждую пробирку по 5,0 мл *n*-декана в случае анализа мемантина, или по 5,0 мл *n*-пентана в случае анализа римантадина, пробирки со смесями интенсивно встряхиваются в течение 3 минут, затем оставляются в покое для разделения водной и органической фазам. При помощи пипеток отбираются аликвоты верхней (органической) фазы из каждой пробирки. Абсорбируемости органических экстрактов испытуемых растворов измеряются при помощи спектрофотометра в кювете с толщиной слоя 1,0 см при длине волны 336 нм относительно органического экстракта контрольного опыта. Оценка содержания мемантина или римантадина в исследуемом растворе производится из полученного значения абсорбируемости по предварительно построенному градуировочному графику.

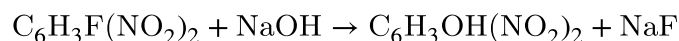
Результаты и обсуждение

3.1. Сущность метода

Аминогруппа мемантина или римантадина в слабощелочной среде вступает в реакцию нуклеофильного замещения с атомом фтора в молекуле 1-фтор-2,4-динитробензола:



Непрореагировавший 1-фтор-2,4-динитробензол затем гидролизуется до 2,4-динитрофенола в сильнощелочной среде:



Продукт реакции $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NHC}_6\text{H}_3(\text{NO}_2)_2$ затем экстрагируется в органический растворитель, полученный экстракт поглощает ультрафиолетовое излучение, максимум поглощения наблюдается при длинах волн 335–338 нм [42].

Абсорбционный спектр продукта реакции показан на рисунке 1.

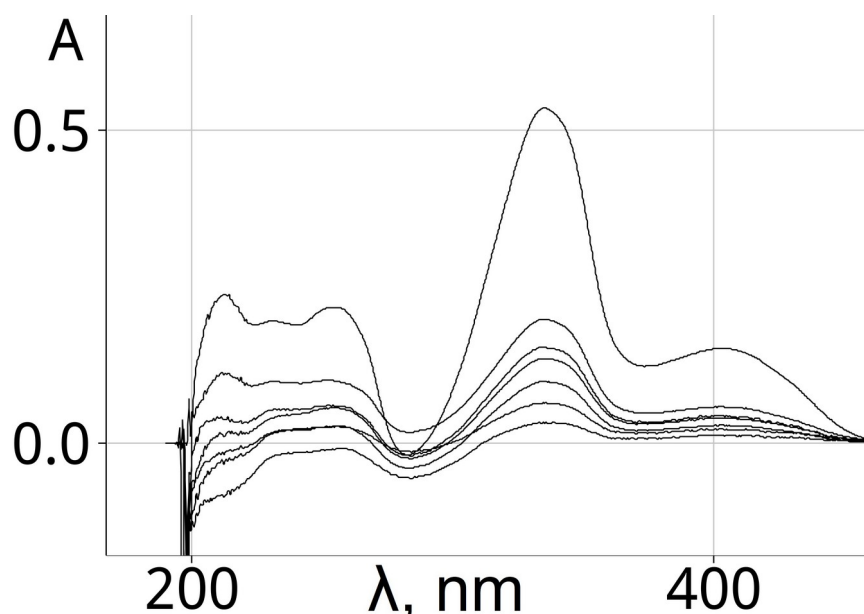


Рисунок 1 - Абсорбционный спектр $C_{12}H_{19}NHC_6H_3(NO_2)_2$ в *n*-декане после экстракции
DOI: <https://doi.org/10.60797/CHEM.2026.9.1.2>

Примечание: концентрации исходных растворов мемантина: 40, 80, 120, 150, 160, 200 и $500 \text{ м}^2/\text{л}$

3.2. Выбор экстрагента

Для выбора наилучшего экстрагента анализ мемантина и римантадина проведён с использованием в качестве органических экстрагентов различных растворителей: *n*-пентана, *n*-гексана, *n*-гептана, 2,2,4-триметилпентана и *n*-декана. Построены градуировочные графики абсорбируемости продукта реакции от концентрации мемантина или римантадина, и вычислены коэффициенты молярного погашения продуктов. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Зависимость коэффициента молярного погашения производных мемантина и римантадина от органического экстрагента

DOI: <https://doi.org/10.60797/CHEM.2026.9.1.3>

Экстрагент	Анализируемая фармацевтическая субстанция	Римантадин	Мемантин
		$\epsilon_{336}, \text{ м}^2/\text{моль}$	
<i>n</i> -пентан		$26,4 \pm 0,3$	$4,0 \pm 0,2$
<i>n</i> -гексан		$23,2 \pm 0,4$	$6,0 \pm 0,1$
<i>n</i> -гептан		$19,4 \pm 0,4$	$1,38 \pm 0,07$
2,2,4-триметилпентан		$18,3 \pm 0,3$	$1,33 \pm 0,06$
<i>n</i> -декан		$16,9 \pm 0,4$	$18,1 \pm 0,4$

Значения молярного коэффициента погашения для римантадина последовательно убывают с увеличением длины углеродной цепи молекулы экстрагента, а для мемантина их величины гораздо меньше, чем для римантадина, и строгой зависимости от длины углеродной цепи не наблюдается. Эксперимент показывает, что наилучшим экстрагентом для римантадина является *n*-пентан, а для мемантина — *n*-декан. В дальнейшем выбранные экстрагенты использованы для оценки аналитических показателей методов анализа.

3.3. Аналитические показатели

Аналитические показатели метода определены в соответствии с ОФС.1.1.0012.15 Государственной фармакопеи Российской Федерации. Метод проверен на линейность, избирательность, правильность и повторяемость в пределах одного и нескольких дней.

3.3.1. Мешающее влияние часто используемых вспомогательных компонентов

Согласно Государственному реестру лекарственных средств, основными вспомогательными компонентами в таблетках мемантина и римантадина являются моногидрат лактозы, микрокристаллическая целлюлоза, кроскармеллоза натрия, повидон К25, коллоидный диоксид кремния, стеарат магния, дигидрофосфат кальция, тальк и

крахмал. Большинство из этих веществ нерастворимы в воде, и отделяются от основного компонента предварительной фильтрацией. Лактоза не содержит в своём составе аминогрупп, поэтому не взаимодействует с 1-фтор-2,4-динитробензолом. Таким образом, присутствующие в таблетках вспомогательные вещества не оказывают на ход анализа мешающего влияния.

3.3.2. Линейность, предел обнаружения и предел количественного определения

По данным эксперимента, линейная зависимость абсорбируемости продукта реакции в органическом растворителе от концентрации мемантина или римантадина соблюдается в интервале концентраций от 40 до 500 мг/л (0,2–2,8 мМ). При меньших концентрациях величина абсорбируемости становится сравнимой с инструментальной погрешностью спектрофотометра, а при больших — экстракция продукта в органический растворитель перестаёт быть количественной, что приводит к появлению отклонений от закона Бера. Регрессионный анализ зависимостей абсорбируемости от концентраций мемантина и римантадина выполнен при помощи метода наименьших квадратов, и предел обнаружения и предел количественного определения вычислены в соответствии с ОФС.1.1.0013.15 по формулам:

$$\text{ПО} = \frac{3,3 \cdot S_a}{b},$$

$$\text{ПКО} = \frac{10 \cdot S_a}{b},$$

в которых S_a — стандартное отклонение свободного члена линейной регрессии, вычисленное в соответствии с ОФС.1.1.0013.15, b — угловой коэффициент уравнения линейной регрессии. Результаты расчётов представлены в таблице 3.

Таблица 3 - Линейность, предел обнаружения и предел количественного определения метода
DOI: <https://doi.org/10.60797/СHEM.2026.9.1.4>

Анализируемая фармацевтическая субстанция	Мемантин	Римантадин
Используемый экстрагент	<i>n</i> -декан	<i>n</i> -пентан
Интервал линейности, мг/л	40 — 500	40 — 500
Угловой коэффициент уравнения линейной регрессии, $^{\circ}/\text{мг}$	$(99 \pm 1) \cdot 10^{-5}$	$(150 \pm 2) \cdot 10^{-5}$
Свободный член уравнения линейной регрессии	$(8 \pm 3) \cdot 10^{-4}$	$-(12 \pm 4) \cdot 10^{-4}$
R^2	0,9990	0,9995
$\varepsilon_{336}, \text{м}^2/\text{моль}$	$18,1 \pm 0,4$	$26,4 \pm 0,3$
Коэффициент чувствительности, $\text{МКг}/\text{см}^2$	101 ± 3	67 ± 4
Предел обнаружения, мг/л	12	8
Предел количественного определения, мг/л	37	26

3.4. Правильность и повторяемость

Выполнен анализ десяти растворов, приготовленных из фармацевтической субстанции, десяти растворов из таблеток, а также модельных смывов с промышленного оборудования. Во всех случаях концентрация мемантина и римантадина составляла 200 мг/л . Для оценки правильности вычислены значения относительной погрешности по формуле:

$$\Delta c = \frac{|\bar{c}_e - c|}{c} \cdot 100\%,$$

в которой c — концентрация раствора, мг/л , \bar{c}_e — среднее значение экспериментально определённых концентраций раствора из десяти параллельных определений, мг/л .

Для оценки повторяемости указанный выше анализ выполнен в течение пяти последовательных дней. Для оценки повторяемости вычислены значения относительно стандартного отклонения результатов по формуле:

$$S_r = \frac{\sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (c_i - \bar{c})^2}{n \cdot (n - 1)}}}{\bar{c}} \cdot 100\%$$

в которой c_i — экспериментальное значение концентрации раствора, мг/л , \bar{c} — среднее значение экспериментальных значений концентрации из всех параллельных определений, n — число параллельных определений (равное 10 для оценки повторяемости в пределах одного дня и 5 для оценки повторяемости в пределах нескольких дней). Результаты расчёта представлены в таблице 4.



Таблица 4 - Правильность и повторяемость метода

DOI: <https://doi.org/10.60797/CHEM.2026.9.1.5>

Анализируемая фармацевтическая субстанция	Мемантин	Римантадин
Относительная погрешность для растворов из чистой субстанции, %	3,3	2,9
Относительное стандартное отклонение для растворов из чистой субстанции в пределах одного дня, %	3,4	3,1
Относительное стандартное отклонение для растворов из чистой субстанции в пределах нескольких дней, %	3,9	3,6
Относительная погрешность для растворов из таблеток, %	4,1	4,0
Относительное стандартное отклонение для растворов из таблеток в пределах одного дня, %	4,4	3,8
Относительное стандартное отклонение для растворов из таблеток в пределах нескольких дней, %	4,9	5,2
Относительная погрешность для модельных смывов из чистой субстанции, %	8,6	9,3
Относительное стандартное отклонение для модельных смывов из чистой субстанции в пределах одного дня, %	9,7	10,2
Относительное стандартное отклонение для модельных смывов из чистой субстанции в пределах нескольких дней, %	9,0	9,8
Относительная погрешность для модельных смывов из таблеток, %	11,4	12,3
Относительное стандартное отклонение для модельных смывов из таблеток в пределах одного дня, %	12,8	12,0
Относительное стандартное отклонение для модельных смывов из таблеток в пределах нескольких дней, %	13,6	12,9

Заключение

Основным преимуществом предложенного метода является использование простых реагентов, доступных в любой химико-аналитической лаборатории фармацевтического предприятия. Интервал линейности метода довольно широк и позволяет определять микрограммовые количества мемантина и римантадина в водных растворах. Относительная погрешность и относительное стандартное отклонение определяемых величин концентраций при анализе модельных смывов с оборудования не превышает 15%, что является допустимым для такого анализа.

**Конфликт интересов**

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

- Jagathi V. Spectrophotometric determination of memantine in bulk and in pharmaceutical formulations / V. Jagathi, B. Anupama, P.S. Praveen et al. // *International Journal of Current Pharmaceutical Research*. — 2010. — 2(4). — P. 17–18.
- Mikhail K. Spectrophotometric and spectrofluorimetric determination of memantine hydrochloride in bulk and pharmaceutical preparations / K. Mikhail, H. Daabees, Y. Beltagy et al. // *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. — 2011. — 3(3). — P. 180–185.
- Omara H.A. Spectrophotometric microdetermination of anti-Parkinsonian and antiviral drug amantadine HCl in pure and in dosage forms / H.A. Omara, H.S. Amin // *Arabian Journal of Chemistry*. — 2011. — 4(3). — P. 287–292. — DOI: 10.1016/j.arabjc.2010.06.048
- Mustafa A.A. Spectrophotometric determination of acyclovir and amantadine hydrochloride through metals complexation / A.A. Mustafa, S.A. Abdel-Fattah, S.S. Toubar et al. // *Journal of Analytical Chemistry*. — 2004. — 59(1). — P. 33–38. — DOI: 10.1023/b:janc.0000011665.20059.4f
- Omara H.A. Utility of oxidation-reduction reaction for the spectrophotometric determination of antiviral and anti-parkinsonian drug amantadine HCl / H.A. Omara, A.S. Amin, S.A. Shama // *World Journal of Pharmaceutical Research*. — 2013. — 2(6). — P. 1958–1970.
- Darwish I.A. Simple and sensitive spectrophotometric methods for determination of amantadine hydrochloride / I.A. Darwish, A.S. Khedr, H.F. Askai et al. // *Journal of Applied Spectroscopy*. — 2006. — 73(6). — P. 792–797. — DOI: 10.1007/s10812-006-0157-2
- Darwish I.A. Use of Oxidation Reactions for the Spectrophotometric Determination of Acyclovir and Amantadine Hydrochloride in their dosage forms / I.A. Darwish, A.S. Khedr, H.F. Askai et al. // *Analytical Chemistry: An Indian Journal*. — 2005. — 1(1-2). — P. 1–9.
- Omara H.A. Spectrophotometric microdetermination of Alzheimer's drug memantine HCl in biological samples / H.A. Omara // *Analytical Chemistry Letters*. — 2017. — 7(1). — P. 65–75. — DOI: 10.1080/22297928.2017.1279566
- Ai X. A novel β -Cyclodextrin-QDs optical biosensor for the determination of amantadine and its application in cell imaging / X. Ai, L. Niu, Y. Li et al. // *Talanta*. — 2012. — 99. — P. 409–414. — DOI: 10.1016/j.talanta.2012.05.072
- Vashi P.R. Stability Constants of the Inclusion Complexes of β -Cyclodextrin with Various Adamantane Derivatives. A UV-Vis Study / P.R. Vashi, I. Cukrowski, J. Havel // *South African Journal of Chemistry*. — 2001. — 54(1). — P. 84–101.
- Belal T.S. Validated spectrophotometric methods for the determination of memantine hydrochloride in tablets using eosin and 2, 4-dinitrofluorobenzene reagents / T.S. Belal, T.S. Mahrous, H.G. Daabees et al. // *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. — 2013. — 4(3). — P. 1481–1494.
- Тыжигирова В.В. Разработка и валидация методики теста «Растворение» для таблеток римантадина / В.В. Тыжигирова // *Байкальский медицинский журнал*. — 2015. — 132(1). — С. 70–73.
- Omara H.A. Extractive-spectrophotometric methods for determination of anti-Parkinsonian drug in pharmaceutical formulations and in biological samples using sulphophthalein acid dyes / H.A. Omara, A.S. Amin // *Journal of Saudi Chemical Society*. — 2012. — 16(1). — P. 75–81. — DOI: 10.1016/j.jscs.2010.11.001
- Praveen P.S. Extractive spectrophotometric method for the determination of Memantine / P.S. Praveen, V. Jagathi, G.D. Rao et al. // *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. — 2010. — 1(3). — P. 222–225.
- Omara H.A. Extractive-spectrophotometric methods for determination of Alzheimer's drug in pharmaceutical formulations and in biological samples using sulphophthalein acid dye / H.A. Omara, A.S. Amin // *Canadian Chemical Transactions*. — 2016. — 4(1). — P. 17–31.
- Rani A.P. Determination of memantine hydrochloride by spectrophotometry using anionic dyes, bromothymol blue and solochrome black T, in bulk and tablet dosage forms / A.P. Rani, S. Bhawani, C. Nagalakshmi et al. // *Chemical Sciences Journal*. — 2012. — P. 35–39.
- Sobczak A. Determination of adamantane derivatives in pharmaceutical formulations by using spectrophotometric UV-Vis method / A. Sobczak, I. Muszalska, P. Rohowska et al. // *Drug Development and Industrial Pharmacy*. — 2013. — 39(5). — P. 657–661. — DOI: 10.3109/03639045.2012.684391
- Atia N.N. Utility of chromogenic property of 2,2-dihydroxyindane-1,3-dione for quantification of Memantine hydrochloride in pure, pharmaceutical preparation and application to uniformity testing / N.N. Atia, M.A. Marzouq, A.I. Hassan et al. // *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. — 2020. — 227. — P. 117640. — DOI: 10.1016/j.saa.2019.117640
- Omara H.A. Spectrophotometric determination of Alzheimer's drug, memantine hydrochloride in biological samples using ninhydrin and ferric chloride / H.A. Omara, H.M. Younis // *IOSR Journal of Applied Chemistry*. — 2017. — 10(2). — P. 52–59. — DOI: 10.9790/5736-1002015259
- Oraby M. Rapid and simple Spectrophotometric Method for the determination of antiviral and anti-parkinsonism drugs / M. Oraby, A.A. Abdelhamid, K.M. Mohamed et al. // *Journal of Applied Spectroscopy*. — 2020. — 87(2). — P. 289–295. — DOI: 10.1007/s10812-020-00998-0



21. Yan X.Q. The halogen bond between amantadine and iodine and its application in the determination of amantadine hydrochloride in pharmaceuticals / X.Q. Yan, H. Wang, C.W. Di et al. // *Analytical Sciences*. — 2014. — 30(3). — P. 365–370. — DOI: 10.2116/analsci.30.365
22. Navneet K. Estimation of memantine hydrochloride using ultraviolet-visible spectrophotometry in bulk drug and formulation / K. Navneet, M. Karan, N. Rishabh et al. // *Journal of Pharmaceutical Research*. — 2011. — 10(2). — P. 80–82.
23. Choi K. Spectrophotometric determination of amantadine sulfate after ion-pairing with methyl orange / K. Choi, J.K. Choi, G.S. Yoo // *Archives of Pharmacal Research*. — 1991. — 14(4). — P. 85–89. — DOI: 10.1007/BF02876871
24. Muszalska I. 1,2-Naphthoquinone-4-sulfonic acid sodium salt as a reagent for spectrophotometric determination of rimantadine and memantine / I. Muszalska, A. Sobczak, I. Kiaszewicz et al. // *Journal of Analytical Chemistry*. — 2015. — 70(3). — P. 320–327. — DOI: 10.1134/S1061934815030120
25. Naffiz S.K. Validated spectrophotometric methods for the determination of memantine hydrochloride in pure and tablet dosage form by using different chromogenic reagents / S.K. Naffiz, S.D. Ameena, M.M. Eswarudu et al. // *World Journal of Pharmaceutical Research*. — 2017. — 6(5). — P. 1198–1209.
26. Rizk M.S. Ultraviolet spectrophotometric determination of primary amine-containing drugs via their charge-transfer complexes with tetracyanoethylene / M.S. Rizk, S.S. Toubar, M.A. Sultan et al. // *Microchimica Acta*. — 2003. — 143(4). — P. 281–285. — DOI: 10.1007/s00604-003-0035-z
27. Gürsoy A. Spectrophotometric determination of amantadine hydrochloride in capsules / A. Gürsoy, S. Özkirimli, O. Ersoy // *Journal of Faculty of Pharmacy of Istanbul University*. — 1998. — 32. — P. 63–68.
28. Mahmoud A.M. Selective Spectrophotometric and Spectrofluorometric Methods for the Determination of Amantadine Hydrochloride in Capsules and Plasma via Derivatization with 1,2-Naphthoquinone-4-sulphonate / A.M. Mahmoud, N.Y. Khalil, I.A. Darwish et al. // *International Journal of Analytical Chemistry*. — 2009. — 2009(1). — P. 810104. — DOI: 10.1155/2009/810104
29. Hammadi W.T. Dependable Spectrophotometric analytical determination of Amantadine in pharmaceutical formulation / W.T. Hammadi, S.S. Ali // *Pakistan Journal of Life & Social Sciences*. — 2024. — 22(1). — P. 1634–1642.
30. Amin A.H. Spectrophotometric methods for the quantitative determination of memantine hydrochloride in pure form and pharmaceutical formulations / A.H. Amin, R.E. Sheikh, G.M.A. Fattah et al. // *International Journal of Applied Pharmaceutics*. — 2022. — 14(2). — P. 206–214. — DOI: 10.22159/ijap.2022v14i2.43924
31. Bahazeq A.A. Assay of memantine hydrochloride by UV spectrophotometer / A.A. Bahazeq, W.N. Syeda, N.F. Isba et al. // *International Journal of Pharma Sciences and Research*. — 2019. — 10(1). — P. 27–30.
32. Yaru H.L. Kinetic Spectrophotometric Determination of Memantine Hydrochloride Based on the Formation of Its Dinitrochlorobenzene Adduct / H.L. Yaru, N.P. Kapuriya, J.J. Bhalodia et al. // *Journal of Analytical Chemistry*. — 2024. — 79(10). — P. 1431–1438. — DOI: 10.1134/S1061934824700813
33. Sayed R.A. Non-extractive spectrophotometric determination of memantine HCl, clomipramine HCl and fluvoxamine maleate in pure form and in pharmaceutical products by ion-pair complex formation with rose bengal / R.A. Sayed, W. El-Alfy, O.A. Ismaiel et al. // *Annales Pharmaceutiques Françaises*. — 2021. — 79(4). — P. 375–386. — DOI: 10.1016/j.pharma.2020.11.009
34. Yaru H.L. An Expeditious Spectrophotometric Estimation of Memantine Hydrochloride by Facile Derivatization Using N, N-Dimethyl Aniline / H.L. Yaru, N.P. Kapuriya, J.J. Bhalodia et al. // *Journal of Analytical Chemistry*. — 2022. — 77(11). — P. 1433–1439. — DOI: 10.1134/S1061934822110144
35. Varma R.J. Spectrophotometric method for estimation of aliphatic primary amines in biological samples / R.J. Varma, B.G. Gaikwad // *World Journal of Microbiology and Biotechnology*. — 2008. — 24(4). — P. 573–576. — DOI: 10.1007/s11274-007-9499-z
36. Citron I.M. The simultaneous spectrophotometric determination of primary and tertiary amines in aqueous solution with copper-(ethylene dinitrilo) tetraacetic acid / I.M. Citron, D. Dolan // *Analytica Chimica Acta*. — 1965. — 33. — P. 612–618. — DOI: 10.1016/S0003-2670(01)84954-0
37. Citron I.M. Spectrophotometric Determination of Primary Amines in Aqueous Solution with Copper-(Ethylenedinitrilo) tetraacetic Acid / I.M. Citron, A. Mills // *Analytical Chemistry*. — 1964. — 36(1). — P. 208–210. — DOI: 10.1021/ac60207a064
38. Hershenson H.M. Photometric Determination of Aliphatic Amines / H.M. Hershenson, D.N. Hume // *Analytical Chemistry*. — 1957. — 29(1). — P. 16–19.
39. Florence T.M. Spectrophotometric determination of ppb levels of long-chain amines in waters and raffinates / T.M. Florence, Y.J. Farrar // *Analytica Chimica Acta*. — 1973. — 63(2). — P. 255–262. — DOI: 10.1016/S0003-2670(01)82351-5
40. Lee A.W. Ultraviolet spectrophotometric determination of primary and secondary aliphatic amines by formation of dithiocarbamates / A.W. Lee, W.H. Chan, C.M. Chiu et al. // *Analytica Chimica Acta*. — 1989. — 218. — P. 157–160. — DOI: 10.1016/S0003-2670(00)80294-9
41. Theia'a N. Selective spectrophotometric determination of some primary amines using 2,4-dinitrofluorobenzene reagent / N. Theia'a, I.A. Hamody // *Arabian Journal of Chemistry*. — 2015. — 8(4). — P. 465–473. — DOI: 10.1016/j.arabjc.2011.01.024
42. McIntire F.C. 1-Fluoro-2,4-dinitrobenzene as Quantitative Reagent for Primary and Secondary Amines / F.C. McIntire, L.M. Clements, M. Sproull // *Analytical Chemistry*. — 1953. — 25(11). — P. 1757–1758. — DOI: 10.1021/ac60083a050

**Список литературы на английском языке / References in English**

1. Jagathi V. Spectrophotometric determination of memantine in bulk and in pharmaceutical formulations / V. Jagathi, B. Anupama, P.S. Praveen et al. // *International Journal of Current Pharmaceutical Research*. — 2010. — 2(4). — P. 17–18.
2. Mikhail K. Spectrophotometric and spectrofluorimetric determination of memantine hydrochloride in bulk and pharmaceutical preparations / K. Mikhail, H. Daabees, Y. Beltagy et al. // *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. — 2011. — 3(3). — P. 180–185.
3. Omara H.A. Spectrophotometric microdetermination of anti-Parkinsonian and antiviral drug amantadine HCl in pure and in dosage forms / H.A. Omara, H.S. Amin // *Arabian Journal of Chemistry*. — 2011. — 4(3). — P. 287–292. — DOI: 10.1016/j.arabjc.2010.06.048
4. Mustafa A.A. Spectrophotometric determination of acyclovir and amantadine hydrochloride through metals complexation / A.A. Mustafa, S.A. Abdel-Fattah, S.S. Toubar et al. // *Journal of Analytical Chemistry*. — 2004. — 59(1). — P. 33–38. — DOI: 10.1023/b:janc.0000011665.20059.4f
5. Omara H.A. Utility of oxidation-reduction reaction for the spectrophotometric determination of antiviral and anti-parkinsonian drug amantadine HCl / H.A. Omara, A.S. Amin, S.A. Shama // *World Journal of Pharmaceutical Research*. — 2013. — 2(6). — P. 1958–1970.
6. Darwish I.A. Simple and sensitive spectrophotometric methods for determination of amantadine hydrochloride / I.A. Darwish, A.S. Khedr, H.F. Askai et al. // *Journal of Applied Spectroscopy*. — 2006. — 73(6). — P. 792–797. — DOI: 10.1007/s10812-006-0157-2
7. Darwish I.A. Use of Oxidation Reactions for the Spectrophotometric Determination of Acyclovir and Amantadine Hydrochloride in their dosage forms / I.A. Darwish, A.S. Khedr, H.F. Askai et al. // *Analytical Chemistry: An Indian Journal*. — 2005. — 1(1-2). — P. 1–9.
8. Omara H.A. Spectrophotometric microdetermination of Alzheimer's drug memantine HCl in biological samples / H.A. Omara // *Analytical Chemistry Letters*. — 2017. — 7(1). — P. 65–75. — DOI: 10.1080/22297928.2017.1279566
9. Ai X. A novel β -Cyclodextrin-QDs optical biosensor for the determination of amantadine and its application in cell imaging / X. Ai, L. Niu, Y. Li et al. // *Talanta*. — 2012. — 99. — P. 409–414. — DOI: 10.1016/j.talanta.2012.05.072
10. Vashi P.R. Stability Constants of the Inclusion Complexes of β -Cyclodextrin with Various Adamantane Derivatives. A UV-Vis Study / P.R. Vashi, I. Cukrowski, J. Havel // *South African Journal of Chemistry*. — 2001. — 54(1). — P. 84–101.
11. Belal T.S. Validated spectrophotometric methods for the determination of memantine hydrochloride in tablets using eosin and 2, 4-dinitrofluorobenzene reagents / T.S. Belal, T.S. Mahrous, H.G. Daabees et al. // *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. — 2013. — 4(3). — P. 1481–1494.
12. Ty'zhigirova V.V. Razrabotka i validaciya metodiki testa «Rastvorenije» dlya tabletok rimantadina [Development and validation of dissolution procedure for rimantadine tablets] / V.V. Ty'zhigirova // *Baikal Medical Journal*. — 2015. — 132(1). — P. 70–73. [in Russian]
13. Omara H.A. Extractive-spectrophotometric methods for determination of anti-Parkinsonian drug in pharmaceutical formulations and in biological samples using sulphonphthalein acid dyes / H.A. Omara, A.S. Amin // *Journal of Saudi Chemical Society*. — 2012. — 16(1). — P. 75–81. — DOI: 10.1016/j.jscs.2010.11.001
14. Praveen P.S. Extractive spectrophotometric method for the determination of Memantine / P.S. Praveen, V. Jagathi, G.D. Rao et al. // *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. — 2010. — 1(3). — P. 222–225.
15. Omara H.A. Extractive-spectrophotometric methods for determination of Alzheimer's drug in pharmaceutical formulations and in biological samples using sulphonphthalein acid dye / H.A. Omara, A.S. Amin // *Canadian Chemical Transactions*. — 2016. — 4(1). — P. 17–31.
16. Rani A.P. Determination of memantine hydrochloride by spectrophotometry using anionic dyes, bromothymol blue and solochrome black T, in bulk and tablet dosage forms / A.P. Rani, S. Bhawani, C. Nagalakshmi et al. // *Chemical Sciences Journal*. — 2012. — P. 35–39.
17. Sobczak A. Determination of adamantane derivatives in pharmaceutical formulations by using spectrophotometric UV-Vis method / A. Sobczak, I. Muszalska, P. Rohowska et al. // *Drug Development and Industrial Pharmacy*. — 2013. — 39(5). — P. 657–661. — DOI: 10.3109/03639045.2012.684391
18. Atia N.N. Utility of chromogenic property of 2,2-dihydroxyindane-1,3-dione for quantification of Memantine hydrochloride in pure, pharmaceutical preparation and application to uniformity testing / N.N. Atia, M.A. Marzouq, A.I. Hassan et al. // *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. — 2020. — 227. — P. 117640. — DOI: 10.1016/j.saa.2019.117640
19. Omara H.A. Spectrophotometric determination of Alzheimer's drug, memantine hydrochloride in biological samples using ninhydrin and ferric chloride / H.A. Omara, H.M. Younis // *IOSR Journal of Applied Chemistry*. — 2017. — 10(2). — P. 52–59. — DOI: 10.9790/5736-1002015259
20. Oraby M. Rapid and simple Spectrophotometric Method for the determination of antiviral and anti-parkinsonism drugs / M. Oraby, A.A. Abdelhamid, K.M. Mohamed et al. // *Journal of Applied Spectroscopy*. — 2020. — 87(2). — P. 289–295. — DOI: 10.1007/s10812-020-00998-0
21. Yan X.Q. The halogen bond between amantadine and iodine and its application in the determination of amantadine hydrochloride in pharmaceuticals / X.Q. Yan, H. Wang, C.W. Di et al. // *Analytical Sciences*. — 2014. — 30(3). — P. 365–370. — DOI: 10.2116/analsci.30.365
22. Navneet K. Estimation of memantine hydrochloride using ultraviolet-visible spectrophotometry in bulk drug and formulation / K. Navneet, M. Karan, N. Rishabh et al. // *Journal of Pharmaceutical Research*. — 2011. — 10(2). — P. 80–82.
23. Choi K. Spectrophotometric determination of amantadine sulfate after ion-pairing with methyl orange / K. Choi, J.K. Choi, G.S. Yoo // *Archives of Pharmacal Research*. — 1991. — 14(4). — P. 85–89. — DOI: 10.1007/BF02876871



24. Muszalska I. 1,2-Naphthoquinone-4-sulfonic acid sodium salt as a reagent for spectrophotometric determination of rimantadine and memantine / I. Muszalska, A. Sobczak, I. Kiaszewicz et al. // *Journal of Analytical Chemistry*. — 2015. — 70(3). — P. 320–327. — DOI: 10.1134/S1061934815030120
25. Naffiz S.K. Validated spectrophotometric methods for the determination of memantine hydrochloride in pure and tablet dosage form by using different chromogenic reagents / S.K. Naffiz, S.D. Ameena, M.M. Eswarudu et al. // *World Journal of Pharmaceutical Research*. — 2017. — 6(5). — P. 1198–1209.
26. Rizk M.S. Ultraviolet spectrophotometric determination of primary amine-containing drugs via their charge-transfer complexes with tetracyanoethylene / M.S. Rizk, S.S. Toubar, M.A. Sultan et al. // *Microchimica Acta*. — 2003. — 143(4). — P. 281–285. — DOI: 10.1007/s00604-003-0035-z
27. Gürsoy A. Spectrophotometric determination of amantadine hydrochloride in capsules / A. Gürsoy, S. Özkirimli, O. Ersoy // *Journal of Faculty of Pharmacy of Istanbul University*. — 1998. — 32. — P. 63–68.
28. Mahmoud A.M. Selective Spectrophotometric and Spectrofluorometric Methods for the Determination of Amantadine Hydrochloride in Capsules and Plasma via Derivatization with 1,2-Naphthoquinone-4-sulphonate / A.M. Mahmoud, N.Y. Khalil, I.A. Darwish et al. // *International Journal of Analytical Chemistry*. — 2009. — 2009(1). — P. 810104. — DOI: 10.1155/2009/810104
29. Hammadi W.T. Dependable Spectrophotometric analytical determination of Amantadine in pharmaceutical formulation / W.T. Hammadi, S.S. Ali // *Pakistan Journal of Life & Social Sciences*. — 2024. — 22(1). — P. 1634–1642.
30. Amin A.H. Spectrophotometric methods for the quantitative determination of memantine hydrochloride in pure form and pharmaceutical formulations / A.H. Amin, R.E. Sheikh, G.M.A. Fattah et al. // *International Journal of Applied Pharmaceutics*. — 2022. — 14(2). — P. 206–214. — DOI: 10.22159/ijap.2022v14i2.43924
31. Bahazeq A.A. Assay of memantine hydrochloride by UV spectrophotometer / A.A. Bahazeq, W.N. Syeda, N.F. Isba et al. // *International Journal of Pharma Sciences and Research*. — 2019. — 10(1). — P. 27–30.
32. Yaru H.L. Kinetic Spectrophotometric Determination of Memantine Hydrochloride Based on the Formation of Its Dinitrochlorobenzene Adduct / H.L. Yaru, N.P. Kapuriya, J.J. Bhalodia et al. // *Journal of Analytical Chemistry*. — 2024. — 79(10). — P. 1431–1438. — DOI: 10.1134/S1061934824700813
33. Sayed R.A. Non-extractive spectrophotometric determination of memantine HCl, clomipramine HCl and fluvoxamine maleate in pure form and in pharmaceutical products by ion-pair complex formation with rose bengal / R.A. Sayed, W. El-Alfy, O.A. Ismaiel et al. // *Annales Pharmaceutiques Françaises*. — 2021. — 79(4). — P. 375–386. — DOI: 10.1016/j.pharma.2020.11.009
34. Yaru H.L. An Expeditious Spectrophotometric Estimation of Memantine Hydrochloride by Facile Derivatization Using N, N-Dimethyl Aniline / H.L. Yaru, N.P. Kapuriya, J.J. Bhalodia et al. // *Journal of Analytical Chemistry*. — 2022. — 77(11). — P. 1433–1439. — DOI: 10.1134/S1061934822110144
35. Varma R.J. Spectrophotometric method for estimation of aliphatic primary amines in biological samples / R.J. Varma, B.G. Gaikwad // *World Journal of Microbiology and Biotechnology*. — 2008. — 24(4). — P. 573–576. — DOI: 10.1007/s11274-007-9499-z
36. Citron I.M. The simultaneous spectrophotometric determination of primary and tertiary amines in aqueous solution with copper-(ethylene dinitrilo) tetraacetic acid / I.M. Citron, D. Dolan // *Analytica Chimica Acta*. — 1965. — 33. — P. 612–618. — DOI: 10.1016/S0003-2670(01)84954-0
37. Citron I.M. Spectrophotometric Determination of Primary Amines in Aqueous Solution with Copper-(Ethylenedinitrilo) tetraacetic Acid / I.M. Citron, A. Mills // *Analytical Chemistry*. — 1964. — 36(1). — P. 208–210. — DOI: 10.1021/ac60207a064
38. Hershenson H.M. Photometric Determination of Aliphatic Amines / H.M. Hershenson, D.N. Hume // *Analytical Chemistry*. — 1957. — 29(1). — P. 16–19.
39. Florence T.M. Spectrophotometric determination of ppb levels of long-chain amines in waters and raffinates / T.M. Florence, Y.J. Farrar // *Analytica Chimica Acta*. — 1973. — 63(2). — P. 255–262. — DOI: 10.1016/S0003-2670(01)82351-5
40. Lee A.W. Ultraviolet spectrophotometric determination of primary and secondary aliphatic amines by formation of dithiocarbamates / A.W. Lee, W.H. Chan, C.M. Chiu et al. // *Analytica Chimica Acta*. — 1989. — 218. — P. 157–160. — DOI: 10.1016/S0003-2670(00)80294-9
41. Theia'a N. Selective spectrophotometric determination of some primary amines using 2,4-dinitrofluorobenzene reagent / N. Theia'a, I.A. Hamody // *Arabian Journal of Chemistry*. — 2015. — 8(4). — P. 465–473. — DOI: 10.1016/j.arabjc.2011.01.024
42. McIntire F.C. 1-Fluoro-2,4-dinitrobenzene as Quantitative Reagent for Primary and Secondary Amines / F.C. McIntire, L.M. Clements, M. Sproull // *Analytical Chemistry*. — 1953. — 25(11). — P. 1757–1758. — DOI: 10.1021/ac60083a050