

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ О. О. БОГОМОЛЬЦЯ
ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ
КАФЕДРА АНАЛІТИЧНОЇ, ФІЗИЧНОЇ ТА КОЛОЇДНОЇ ХІМІЇ

ВИПУСКНА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА
на тему **«КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ КАТІОНІВ АРГЕНТУМУ У**
РІДКИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМАХ СОБЦІЙНО-АТОМНО-
АБСОРЦІЙНИМ МЕТОДОМ»

Виконав: здобувач вищої освіти 3-го курсу, групи 11Б2А напряму підготовки 22 «Охорона здоров'я» освітня програма «Фармація»
Аширов Рамазан Редванович

Керівниця: завідувачка кафедри, к.х.н., доцентка Зайцева Галина Миколаївна

Рецензентка: к.б.н., доцентка
Махиня Лариса Миколаївна

Київ – 2024

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень, символів, скорочень і термінів.		4
Вступ.		5
Основна частина. Розділ 1. Срібло, методи визначення.		8
1.1	Застосування сполук срібла у медицині та фармації, механізм дії.	8
1.2	Фізико-хімічні властивості сполук іонного срібла.	9
1.3	Фізико-хімічні властивості сполук колоїдного срібла.	10
1.4	Фізіологічна роль та метаболізм катіонів Аргентуму.	11
1.5.	Методи вилучення катіонів Аргентуму з розчинів.	12
1.6.	Метод атомно-адсорбційної спектроскопії (ААС).	13
Розділ 2. Об'єкти, реагенти та методи дослідження.		14
2.1.	Об'єкти дослідження.	14
2.2	Матеріали та методи.	15
2.2.1	Посуд та обладнання.	15
2.2.2	Реактиви.	15
2.3.	Приготування розчинів.	16
2.3.1	Приготування модельного розчину протарголу.	16
2.3.2.	Приготування стандартного розчину срібла.	17
2.4.	Методи та методика експерименту.	17
2.4.1.	Методика визначення вмісту катіонів Аргентуму у розчині методом ААС.	18
2.4.2.	Методика побудови градуювального графіка визначення вмісту катіонів Аргентуму у розчині методом ААС.	19
2.4.3.	Методика визначення залежності ступеня твердофазної екстракції (сорбції) катіонів Аргентуму від тривалості контакту фаз та кислотності середовища.	19

2.4.4.	Запропонована альтернативна методика визначення вмісту катіонів Аргентуму у рідкій лікарській формі (зразку).	20
Розділ 3. Результати та їх обговорення.		21
3.1.	Визначення концентрації катіонів Аргентуму у модельному розчині протарголу.	22
3.2	Визначення оптимальних умов вилучення катіонів Аргентуму з модельного розчину протарголу.	23
3.3	Побудова градувального графіка та статистична оцінка параметрів лінійної залежності.	25
3.4	Результати визначення вмісту катіонів Аргентуму у РЛФ (Зразок) та часткова валідація методики.	27
	Висновки.	30
	Список використаних джерел.	31
	Додатки.	34
	Анотація (Summary).	41

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

ВКР – випускна кваліфікаційна робота.

ДФУ - державна фармакопея України.

Ph.Eur. – European Pharmacopoeia.

РЛФ – рідка лікарська форма.

ТЕ – твердофазна екстракція.

ХМК – хімічно-модифікований кремнезем.

НМУ – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця.

ГГ – градувальний графік.

NetS-SiO₂ - кремнеземом, з ковалентно закріпленими групами пропілтіоетиламіну на поверхні.

г – грам.

мл – мілілітр.

С⁰ – градуси Цельсія.

ААС – атомно-абсорбційна спектроскопія.

ВСТУП.

Антимікробні властивості сполук срібла відомі людству ще з часів до нашої ери і стародавня цивілізація використовувала ці властивості у побуті (у срібному посуді зберігали воду, вино, молоко тощо) та при лікуванні гнійних ран, лишай, травмах та порізах. Цю бактерицидну властивість сполуки срібла проявляють завдяки присутності у речовині катіона Аргентуму (Ag^+), який є достатньо сильним окисником. До відкриття антибіотиків і сульфаніламідних препаратів, тобто навіть у ХХ сторіччі, сполуки срібла використовували у медицині також і з профілактичною метою оскільки бактерицидна властивість катіона Аргентуму виражена більш ніж чим у хлору, хлорного вапна, фенолу тощо. Відомо, що присутність золота посилює бактерицидну властивість срібла. З найбільш популярних сполук при використанні вважався срібла нітрат та сульфадіазинова мазь. Відомо, що крім бактерицидних властивостей, катіон Аргентуму проявляє протизапальну, антисептичну та вяжучу дію.

Актуальність теми. Срібло у формі йонного, колоїдного, наносрібла як антибактеріальний засіб входить до складу низки лікарських засобів у широкому інтервалі концентрацій. Для контролю вмісту мікрокількостей катіонів Аргентуму у лікарських засобах та препаратах застосовують гібридні фізико-хімічні методи аналізу. З урахуванням специфіки лікарських засобів, які складаються, у переважній більшості, з широкого преліку компонентів, нагальною задачею є відокремлення цільового компоненту від матриці. У цьому напрямку перспективними є твердофазні екстрагенти (ТЕ), що містять ковалентно закріплені функціонально-аналітичні ліганди здатні до специфічної взаємодії з заданими йонами.

Катіон Аргентуму є типовим комплексоутворювачем, тому для його вилучення з розчинів лікарських засобів доцільно застосувати твердофазні екстрагенти, що містять на поверхні ковалентно закріплені S,N-вмісні аналітичні ліганди.

Мета: розробити та апробувати альтернативну методику кількісного сорбційно-атомно-абсорбційного визначення катіонів Аргентуму у рідких лікарських формах.

Завдання:

- 1 На основі бібліосемантичного методу проаналізувати основні методи визначення катіону Аргентуму та обрати твердофазний екстрагент для його вилучення з рідкої лікарської форми.
- 2 Вивчити сорбційно/десорбційні процеси вилучення катіонів Аргентуму твердофазним екстрагентом і розробити та апробувати сорбційно-атомно-абсорбційну методику кількісного визначення Ag(I) у рідких лікарських формах.
- 3 Провести часткову валідацію запропонованої методики.

Методи дослідження: бібліосемантичний, твердофазна екстракція (ТЕ), атомно-абсорбційний.

Новизна та значення одержаних результатів: Визначено оптимальні умови вилучення катіонів Аргентуму з розчину Протарголу в залежності від рН та тривалості контакту фаз; умови десорбції A^{g+} з фази сорбенту. Розроблено та апробовано сорбційно-атомно-абсорбційну методику кількісного визначення катіонів Аргентуму у рідких лікарських формах.

Проведено валідацію запропонованої методики за лінійністю, специфічністю, правильністю та збіжністю результатів визначення, результати яких свідчать про відповідність методики критеріям прийнятності згідно ДФУ.

Апробація результатів дослідження:

Результати роботи представлено на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Фармацевтична освіта, наука та практика: стан,

проблеми, перспективи розвитку», присвячена 25-річчю фармацевтичного факультету, 19-20.12.2023 (Додаток 6).

Структура роботи

Таблиць -4, Рисунків – 4, Додатків – 6, загальний обсяг 42 сторінки.

ОСНОВНА ЧАСТИНА. Розділ 1. Срібло, методи визначення.

1.1. Застосування сполук срібла у медицині та фармації, механізм дії.

Терапія препаратами, до складу яких входить срібло, пояснюється не тільки високими протимікробними властивостями цього металу а й тим, що резистентність мікроорганізмів до срібла розвивається повільно [1]. Саме тому сьогоднішній інтерес до лікарських препаратів зі сріблом зростає і кількісне визначення катіонів Аргентуму у рідких лікарських формах є перспективним та актуальним.

У медицині використовують як колоїдні розчини срібла (суспензія часточок металу Ag) так і іонне срібло (розчини, які містять катіони Аргентуму). Хоча обидва препарати мають бактерицидну дію, механізм дії колоїдного срібла та іонного срібла в організмі має суттєві відмінності.

Як антисептики. Протимікробним засобом вважають розчин колоїдного срібла і використовують при запаленні очей, кон'юктивіті, гонореї, при лікуванні інших інфекцій [1-5]. Сполуки срібла можна використовувати і при знезараженні питної води, але треба мати на увазі, що концентрація катіонів Аргентуму у воді не повинна перебільшувати значення 0,05 мг/л, оскільки надлишок у концентрації катіонів Аргентуму призводить до інтоксикації організму і захворюванню на аргироз. Характерною ознакою аргирозу є блакитний віддіток шкіри і порушення роботи шлунково-кишкового тракту [1].

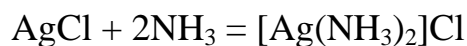
Антигрибкові препарати. Антигрибкову активність проявляє нітрат срібла оскільки має здатність зв'язувати ключові функціональні групи грибкових ферментів а також впливає на гальмування зростання дріжджоподібних грибів *Cryforcoccus neoformans* оскільки накопичується у вакуолях клітин.

Відомий антигрибковими властивостями і сульфадіазин срібла, який використовують при терапії опіків і в офтальмологічній практиці . При лікуванні дерматологічних патологій використовують сульфаніламідні солі срібла, наприклад, дермазин (крем) та сульфаргін (мазь). Такі лікарські засоби мають широкий спектр дій завдяки тому, що крім антимікробних властивостей ці препарати можуть стимулювати процеси репаративної регенерації тканин [3,4].

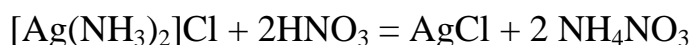
1.2. Фізико-хімічні властивості сполук іонного срібла.

Ідентифікація (Додаток 1).

Фармакопейна реакція [6]. При дії на катіони Аргентуму невеликої кількості хлоридної кислоти утворюється білий осад хлориду срібла. Осад розчиняється у розчині амоніаку з утворенням комплексної безбарвної сполуки. Ця реакція лежить в основі виділення катіонів Аргентуму від інших катіонів:



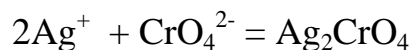
Комплекс руйнується при додаванні HNO_3 :



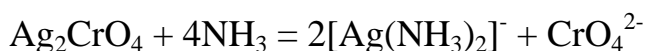
При дії на солі срібла NaOH випадає бурий осад оксиду срібла:



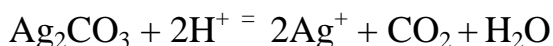
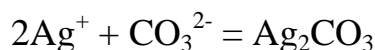
При дії хроматів на солі срібла утворюється осад цегляного кольору:



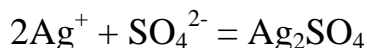
Осад розчиняється у розчині амоніаку та сильних кислотах:



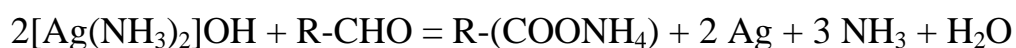
Дія карбонатів. При дії на солі срібла карбонатів утворюється білий осад, який розчиняється у сильних мінеральних кислотах, наприклад, нітратної:



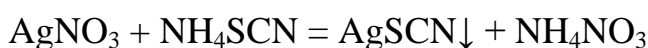
Дія сульфатів. При дії на солі срібла сульфатів утворюється білий осад:



Специфічна реакція «срібного дзеркала». Внаслідок взаємодії амонійного розчину срібла $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]\text{OH}$ з альдегідами при кип'ятінні на стінках пробірки з'являється блискучий наліт:



Кількісне визначення. За ДФУ (Додаток 1) вміст у субстанції катіонів Аргентуму визначають титриметрією [6]. Стандартом обирають розчин амонію тіоціанат, титрують у присутності розчину солі амонійнозалізного галуна прямим титруванням. Середовище кисле, титрують до появи червоного забарвлення:



Спочатку утворюється білий осад тіоціанату срібла і у точці еквівалентності з'являється червоне забарвлення завдяки утворенню червоного комплексу $[\text{Fe}(\text{SCN})_3]$.

1.3. Фізико-хімічні властивості сполук колоїдного срібла.

Колоїдне срібло являє собою суспензію часточок вільного металу високої чистоти і розміром від 5 нм до 10 нм у воді [5]. В незахищеному від світла місті суспензія темніє. Колоїдне срібло одержують за способом іскрової плазми, для стійкості розчинів обов'язково до цієї гетерогенної системи додають стабілізатор (як правило, білок). Колоїдне срібло гідролізує і з часом піддається процесу окиснення Оксигеном повітря, при цьому утворюються катіони Аргентуму. Таким чином, колоїдне срібло є «генератором» катіонів Аргентуму.

1.4. Фізіологічна роль та метаболізм катіонів Аргентуму.

Протимікробна дія катіонів Аргентуму послаблюється при взаємодії металу з тіоловим та сульфідрильними групами оскільки срібло має високу здатність утворювати з Сульфуром міцні комплекси і, відповідно, амінокислоти, які мають у складі сульфовмісні групи, нейтралізують срібло. Але не впливають на дію катіонів Аргентуму групи, які мають у своєму складі дисульфідні (S-S) зв'язки (цистатіон, цистеїнова кислота, таурин тощо). Лукенс припустив, що катіони Аргентуму зв'язують ключові функціональні групи грибкових ферментів і вивільнюють катіони Калію. Крім того, катіони Аргентуму гальмують зростання *Cryforococcus neoformans* і відкладаються у вакуолях, пошкоджуючи оболонку клітини, взаємодіють з нуклеїновими кислотами (але з основами у ДНК, а не з фосфатними групами).

Сульфатіазол срібла (до складу якого також входить катіон Аргентуму) впливає на грампозитивні та грамнегативні бактерії і гальмує дію та пригнічує зростання *Pseudomonasaeruginosa*. Це призводить до порушення синтезу дигідрофолієвої кислоти, без якої неможливо існування піримідинів у мікробній клітині. Помічено також вплив сульфатіазолу срібла на вірус простого герпеса. Задяки проявам знеболюючої дії сульфатіазол срібла входить до складу мазі від опіків «Аргосульфан».

Найбільш відомим препаратом, до складу якого входить срібло, є протаргол [8].

Протаргол відносять до антибактеріальних засобів і призначають при отоларінгологічних патологіях оскільки препарат проявляє протинабрякову та антисептичну дію. Передозування препаратом призводить до алергічних проявів, до дерматологічних патологій оскільки накопичення у шкірі срібла призводить до вироблення пігментації. Крім того, надлишок в організмі срібла може призводити до гепатоксичності, кардіоміопатії, амнезії тощо [8].

1.5. Методи вилучення катіонів Аргентуму з розчинів.

Оскільки вміст катіонів Аргентуму в об'єктах дослідження (лікарських засобах) дуже низький, першочерговою задачею аналітиків є концентрування катіонів. Одним з перспективних і сучасних методів концентрування іонів металів, якщо в досліджуваному розчині присутність їх дуже низька (10^{-4} - 10^{-7} М) є процес твердофазної екстракції (ТЕ) [6,9,10]. Тезисно процес твердофазної екстракції можна представити як хімічну реакцію (або фізичну взаємодію) катіонів металів (у нашому випадку це катіони Аргентуму) з певними активними функціональними центрами на поверхні екстрагента, що призводить до утворення міцних комплексів «функціональний центр екстрагента – катіон Аргентуму» [11,12]. Твердофазними екстрагентами може виступати силікагель, функціональні активні групи прививаються на його поверхні, як правило, методом «поверхневої зборки», тобто аналітики проводять, іноді багатостадійний, синтез, результатом якого є одержання хімічно- модифікованих кремнеземів (ХМК) [13]. Унікальність використання ХМК заключається у тому, що усі вони мають специфічність по відношенню до металів, а це, у свою чергу, дозволяє концентрувати на поверхні ХМК певні катіони у присутності інших. Як правило, процес комплексоутворення відбувається при $pH \geq 5,0$ і є оборотним, тобто при створенні кислого середовища ($pH = 1,0-2,0$) відбувається процес десорбції катіонів металів з поверхні ХМК у розчин. Потім концентрацію катіонів у розчині можна визначати різноманітними інструментальними методами дослідження [13,14].

Концентруванню катіонів Аргентуму з різних об'єктів дослідження присвячено багато досліджень [10-15], але найбільш ефективним виявився кремнезем, поверхня якого іммобілізована лігандами, до складу яких входить Сульфур [15].

1.6. Метод атомно-адсорбційної спектроскопії (ААС).

Метод ААС заснований на тому, що елементи в атомному стані поглинають світло при певній довжині хвилі і переходять зі спокійного стану у збуджений, кількість енергії, яка поглинається, пропорційна кількості атомів аналіта на шляху розповсюдження випромінювання [16].

Концентрацію аналізованої речовини встановлюють за калібрувальним (градувальним) графіком, який відображає залежність поглинання від концентрації речовини.

Схема приладу може бути представлена так:

- Лампа з полім катодом (як правило, ксенонова) приладу випромінює світло, яке відповідає відповідній аналізованій речовині;
- Атомізатор перетворює рідинну пробу у вільні атоми через стадії десольватації, випаровування, атомізації, збудження та іонізації;
- Монохроматор виділяє певну довжину хвилі, яку використовують при вимірюванні;
- Детектор вимірює інтенсивність світлового потоку, яка поглинається атомами.

Основні етапи проведення аналізу:

1. Пробовідбір, пробопідготовка.
2. Розчинення (при необхідності) проби.
3. Приготування серії стандартних розчинів.
4. Визначення оптимальних умов проведення аналізу.
5. Введення проби в аналізатор, вимірювання аналітичного сигналу.
6. Послідовне введення в аналізатор стандартних розчинів, одержання залежності між аналітичним сигналом та концентрацією, будівництво градувального графіку.
7. Визначення концентрації досліджуваної речовини.

Розділ 2. Об'єкти, реагенти та методи дослідження.

Випускна кваліфікаційна робота виконана на кафедрі аналітичної, фізичної та колоїдної хімії НМУ і аналітичної хімії Київського національного університету імені Тараса Шевченка у рамках діючої угоди від 19.06.2023.

2.1. Об'єкти дослідження.

Об'єктом дослідження ми обрали препарат протаргол, далі -Зразок, діюча речовина срібла протеїнат (у 100 г розчину міститься 2 г) [17], Рис.1..



Рис. 1. Зразок.

Допоміжні речовини:

- динатрій гідрофосфат,
- калій дигідрофосфат,
- імідосечовина,
- вода

2.2. Матеріали та методи.

2.2.1. Посуд та обладнання:

1. Ваги лабораторні MettlerToledoXS204 (Додаток 2).
2. рН – метр (Додаток 3).
3. Мірний посуд класу А (Додаток 4).
4. Спектрофотометр "Сатурн" , пропан-бутан-повітряне полум'я (Додаток 5).

2.2.2. Реактиви.

1. Кислота нітратна, стандарт-титр 0,1 моль/л.
2. Натрій гідроксид, стандарт-титр 0,1 моль/л.
3. Кислота нітратна, концентрована містить 65-68% HNO_3 (густина-1,40-1,41 г/мл), Україна.
4. Тіосечовина, ч.д.а., Китай.
5. Як твердофазний екстрагент застосовували NetS-SiO₂ (кремнезем, з ковалентно закріпленими групами пропілтіетиламіну на поверхні). Для одержання NetS-SiO₂ використано силікагель (Aldrich): розмір часточок 70-230 (mesh), діаметр 60Å і об'єм пор 0,75м³/г та, як модифікатор, 3-меркаптопропілтриметоксисилан (МПТС) марки "Aldrich". Синтез здійснювали за методикою, описаною в [14].
6. Срібло електролізне 999, Україна.
7. Як модельний розчин використовували порошок масою 0,2 г у флаконі для розчину для інтраназального застосування (протаргол ТОВ "Исток-Плюс", Україна), Рис.2.:



Рис.2. Порошок для приготування модельного розчину.

2.3. Приготування розчинів.

Розчин HNO_3 0,1 моль/л готували зі стандарт-титру шляхом розчинення вмісту ампули водою очищеною у мірній колбі на 1000мл.;

Розчин NaOH 0,1 моль/л готували зі стандарт-титру шляхом розчинення вмісту ампули водою очищеною у мірній колбі на 1000мл.;

Розчин кислоти нітратної 1:1 готували змішуванням 20мл кислоти нітратної концентрованої, відміряної мірним циліндром, та 20 мл води очищеної.

Розчин 10% тіосечовини готували розчиненням 10 г тіосечовини у 100 мл дистильованої води.

2.3.1. Приготування модельного розчину протарголу.

Цей розчин використовували для дослідження сорбційних процесів.

Модельний розчин 2% протарголу готували з порошку Протаргол масою 0,2 г у флаконі (Рис.2). Для цього до порошку у флаконі додають розчинник (вода для ін'єкцій) об'ємом 10 мл, закривають ковпачком флакон та збовтують до повного розчинення. Розчин готовий для використання через

10 хв. після початку розчинення. Розчини з меншою концентрацією готували шляхом розчинення аліквотної частини стандартного розчину у воді очищеній.

Вміст катіонів Аргентуму у стандартному розчині протарголу визначали атомно-абсорбційним методом.

2.3.2. Приготування стандартного розчину срібла.

Вихідний розчин срібла готували розчиненням точної наважки металічного срібла 0,1079 г у кислоті нітратній (1:1). Для цього наважку срібла переносили у мірну колбу на 100 мл і поступово при перемішуванні додавали нітратну кислоту 1:1 до повного розчинення металу. Після цього додавали воду очищену до позначки, закривали пробкою та ретельно перемішували.

Розчин, що містить катіони Аргентуму концентрації 1×10^{-4} моль/л готували розведенням 1 мл стандартного розчину водою очищеною у мірній колбі на 100мл.

Для приготування розчину срібла концентрації 5×10^{-6} моль/л 5 мл розчину 1×10^{-4} моль/л переносили у мірну колбу ємністю 100мл і доводили до позначки водою очищеною. Такий розчин є вихідним для побудови градуювального графіка.

2.4. Методи та методика експерименту.

Бібліосемантичний метод застосували для вибору твердофазного екстрагента.

Сорбційно-десорбційні процеси вивчали методом твердофазної екстракції, вміст катіонів Аргентуму у розчинах визначали атомно-абсорбційним методом. Часткову валідацію запропонованої нами методики здійснювали хемометричним методом.

Залежність ступеня вилучення катіонів Аргентуму з розчинів протарголу від кислотності середовища, тривалості контакту фаз до досягнення максимальної сорбції, а також десорбційні процеси катіонів Аргентуму з поверхні NetS-SiO₂ досліджували у статичному режимі на модельному розчині.

Вивчення сорбційно/десорбційних характеристик здійснювали при співвідношенні маса сорбенту(г) : об'єм розчину(мл) = 1:500 (0,05г:25мл) при кімнатній температурі.

2.4.1. Методика визначення вмісту катіонів Аргентуму у розчині методом ААС.

Вміст катіонів Аргентуму у розчинах визначали атомно-абсорбційним методом на атомно-абсорбційному спектрофотометрі “Сатурн” у повітряно-пропан-бутановому полум'ї. Умови визначення аналітичного сигналу: довжина хвилі, 328,1 нм; ширина щілини, 0,2 нм; струм лампи, 12 мА; характеристична концентрація, 0,04 мкг/см³.

Вміст катіонів Аргентуму визначали за градувальним графіком. Паралельно проводили холостий дослід.

Розрахунки. Вміст катіонів Аргентуму у розчинах (C_x) визначали з формулою:

$$C_x = C_{ел} / V$$

де C_{ел} – концентрація катіонів Аргентуму в елюаті (моль/л), визначена за градувальним графіком, V- об'єм розчину (л).

2.4.2. Методика побудови градуювального графіка визначення вмісту катіонів Аргентуму у розчині методом ААС.

За допомогою піпетки відбирали 0.5; 1,0; 2.0; 4,0; 8,0 мл розчину срібла з концентрацією 5×10^{-6} моль/л (п.2.3.2.) та переносили у мірні колби на 25 мл. До позначки доводили водою очищеною та перемішували. Аналітичний сигнал вимірювали за умов, вказаних у п. 2.4.1.

2.4.3. Методика визначення залежності ступеня твердофазної екстракції (сорбції) катіонів Аргентуму від тривалості контакту фаз та кислотності середовища

Методику опрацьовували на модельному розчині (п.2.3.1.).

Залежність ступеня сорбції катіонів Аргентуму з розчину протарголу, що містить катіони Аргентуму, від тривалості контакту розчин/ NetS-SiO₂ досліджували наступний чином. Модельний розчин протарголу об'ємом 10 мл переносили у мірну колбу на 200 мл, додавали воду очищену до позначки та перемішували. З цього розчину відбирали по 25 мл піпеткою та додавали до 0,05 г NetS-SiO₂, який поміщали у кожну з чотирьох контактних колб та перемішували а магнітній мішалці. Через 5, 10, 15, 20 хвилин відповідно дослідам 1,2,3,4 тверду фазу відокремлювали фільтруванням та визначали вміст катіонів Аргентуму у розчині ААС (п.2.4.1.).

Результати експерименту представляють як графічну залежність $R, \% = f(\tau)$, де $R, \%$ ступінь вилучення.

Розрахунок ступеня вилучення ($R, \%$) проводили за формулою:

$$R = \frac{C_0 - C_p}{C_0} \cdot 100 (\%),$$

Де:

C_0 - вихідна концентрація катіонів Аргентуму у розчині, моль/л.

C_p – рівноважна концентрація катіонів Аргентуму у розчині, моль/л.

Залежність сорбції катіонів Аргентуму з модельного розчину протарголу на NetS-SiO₂ від кислотності середовища досліджували у статичних умовах. У мірні колби на 25 мл переносили аліквотну частину 0,2 мл (мікропіпеткою на 0,2 мл) модельного розчину протарголу, додавали 10-15 мл води очищеної та створювали розчином нітратної кислоти 0,1 моль/л необхідне значення рН, додавали воду до позначки та перемішували. Приготовлені розчини контактували з 0,05 г сорбенту впродовж часу, необхідного для кількісного вилучення катіонів Аргентуму із розчину при постійному перемішування. Після цього тверду фазу відокремлювали від розчину методом декантації та аналізували розчин на вміст катіонів Аргентуму так, як описано у п.2.4.1.

Вміст катіонів Аргентуму у фазі сорбенту визначали за різницею між вихідною та рівноважною концентраціями катіонів Аргентуму у розчині після проведення сорбції.

Результати експерименту подавали як графічну залежність $R, \% = f(pH)$.

2.4.4. Запропонована альтернативна методика визначення вмісту катіонів Аргентуму у рідкій лікарській формі (зразку).

Принцип методу. Запропонована методика ґрунтується на вилученні катіонів Аргентуму з розведеного розчину зразка (1:125) на NetS-SiO₂ при рН=1,5-3 з послідуочим десорбуванням катіонів Аргентуму з поверхні NetS-SiO₂ розчином тіосечовини 10% і визначенні вмісту катіонів Аргентуму атомно-абсорбційним методом. При цьому можливі домішки катіонів Zn²⁺, Cd²⁺, Pb²⁺, Cu²⁺, Fe²⁺, Ni²⁺, лужних та лужноземельних не взаємодіють із сорбентом за вказаних вище умов.

Заважаючі речовини. В оптимальних умовах вилучення катіонів Аргентуму (рН = 1,5-3,0) не заважають катіони Zn^{2+} , Cd^{2+} , Pb^{2+} та Cu^{2+} та ін. Допоміжні речовини динатрію гідрофосфат, калію дигідрофосфат, імідосечовина, які містяться у зразку не взаємодіють із NetS-SiO₂.

Методика аналізу. За допомогою мікропіпетки на 0,2 мл відбирають порцію рідкої лікарської форми (зразок) об'ємом 0,2 мл та переносять у мірну колбу на 25 мл. Додають 10-15 мл води очищеної, створюють за допомогою розчину нітратної кислоти 0,1 моль/л рН в інтервалі 1,5-3,0 і доводять до позначки 25 мл водою очищеною. Отриманий розчин перемішують та додають до сорбенту масою 0,05 г, поміщеного у контактну колбу. Суміш перемішують впродовж 10-15 хв, відокремлюють тверду фазу шляхом фільтрування через фільтр "жовта стрічка". На фільтрі сорбент промивають 10-20 мл дистильованої води та висушують на повітрі. Сорбент переносять у хімічний стакан ємністю 10 мл та додають 5 мл 10% розчину тіосечовини. Суміш перемішують впродовж 15 хв та визначають вміст катіонів Аргентуму атомно-абсорбційним методом. Розрахунки проводять на основі градуовального графіка.

Розділ 3. Результати та їх обговорення.

Протікання сорбційно-десорбційних процесів залежить від певних факторів, таких як хіміко-аналітичні властивості досліджуваного іону металу і комплексоутворюючого ліганду, закріпленого на поверхні кремнезему в залежності від кислотності середовища, часу контакту, об'єму розчину, присутності інших хімічних сполук тощо. Відомо [12], що катіони Аргентуму існують у вигляді комплексу $\text{Ag}(\text{H}_2\text{O})_2^+$ у кислому і слабкокислому середовищі і утворюють гідроксокомплекси при $\text{pH} \sim 8$. Тому вплив кислотності розчину на вилучення катіонів Аргентуму з модельного розчину протарголу доцільно вивчати в інтервалі $\text{pH} = 1-8$. Окрім того, відомо, що NetS-SiO_2 взаємодіє з більшістю іонів важких металів при pH більше ніж 4,00, а у кислому середовищі з водних розчинів вилучаються лише катіони Ауруму, Аргентуму та Платини [15].

3.1. Визначення концентрації катіонів Аргентуму у модельному розчині протарголу.

Відомо, що до складу протарголу (срібла протеінату) входять 8 % срібла та 92 % натрій лізальбінату або протальбінату (зазначено в інструкції для медичного застосування). Точний вміст катіонів Аргентуму у розчині, приготовленому відповідно п. 2.3.1. визначали за методиками, описаними у п.2.4.1 , п. 2.4.3. Результати визначення представлено у Таблиці 1:

Таким чином, вміст катіонів Аргентуму у розчині протарголу 2% складає 1,4375 ммоль/л.

Таблиця 1. Результати визначення вмісту катіонів Аргентуму у модельному розчині протарголу.

№ п/п	$C(\text{Ag}^+)$, ммоль/л	Середнє значення $C(\text{Ag}^+)$, ммоль/л
1	1,45	1,4375
2	1,43	
3	1,43	
4	1,44	

3.2. Визначення оптимальних умов вилучення катіонів Аргентуму з модельного розчину протарголу.

Вивчення залежності ступеня сорбції катіонів Аргентуму з розчину протарголу від тривалості контакту розчин/ NetS-SiO₂ показав, що сорбційна рівновага у системі встановлюється через 10 хв в умовах проведеного експерименту (п.2.4.3). Результати дослідження наведено у Таблиці 2.

Таблиця 2. Ступінь вилучення катіонів Аргентуму з розчину протарголу в залежності від тривалості контакту фаз. Маса сорбента 0,05 г, $C(\text{Ag}^+)=7,19 \cdot 10^{-5}$ моль/л, об'єм розчину 25 мл.

Тривалість контакту, хв	$C(\text{Ag}^+)$, мкмоль/л у розчині після сорбції	Ступінь вилучення, R%
5	7,55	89,5
10	0,79	98,9
15	0,86	98,8
20	0,79	98,9

Таким чином, для встановлення сорбційної рівноваги контакт фаз має тривати 10-15 хв.

Результати дослідження впливу рН розчину на ступінь вилучення катіонів Аргентуму з модельного розчину протарголу представлено на Рис.3.

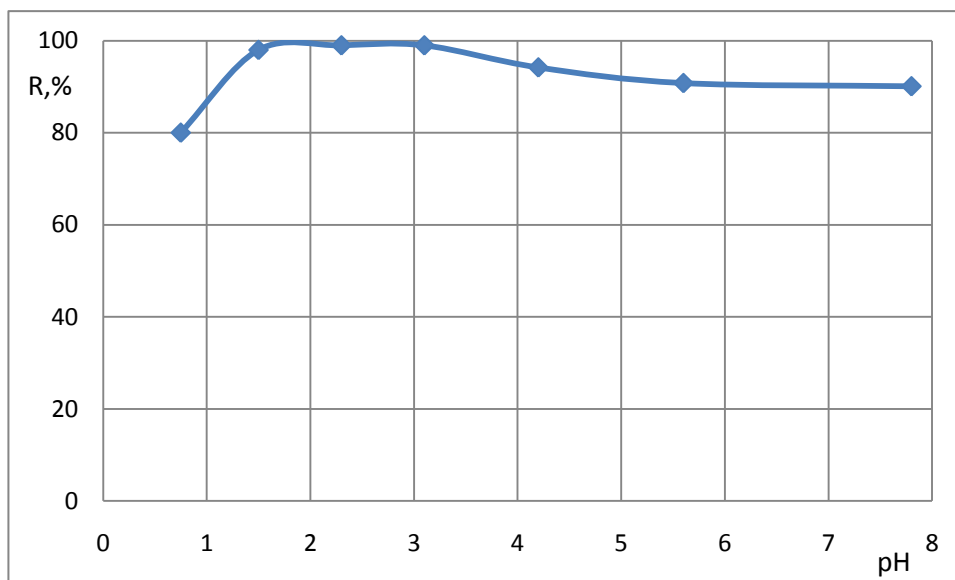


Рис.3. Залежність ступеня вилучення катіонів Аргентуму R,% від кислотності розчину на NetS-SiO₂: C_{Me} = 1·10⁻⁴ моль/л; V_{p-ну} = 25мл; m_c = 0,05г; τ = 10 - 15хв.

Як видно з Рис.3, оптимальним значенням рН є діапазон 1,5-3,0.

Для елюювання катіонів Аргентуму з поверхні NetS-SiO₂ після завершення процесу сорбції використовували 10% розчин тіосечовини об'ємом 5 мл [18]. Результати визначення вмісту катіонів Аргентуму у розчині елюату свідчать про кількісну десорбцію (Таблиця 3).

Таблиця 3. Результати визначення вмісту катіонів Аргентуму в елюенті. Маса сорбента 0,05 г, $C(\text{Ag}^+) = 7,19 \cdot 10^{-5}$ моль/л, об'єм досліджуваного розчину 25 мл, елюент 10% розчин тіосечовини, об'єм елюенту 5 мл.

Тривалість контакту, хв	Ступінь вилучення, R%	$C(\text{Ag}^+)$, 10^{-5} моль/л у елюаті	Ступінь елюювання, E, %
5	89,5	6,37	99,5
10	98,9	7,10	99,9
15	98,8	7,09	100
20	98,9	7,11	99,9

3.3. Побудова градуувального графіка та статистична оцінка параметрів лінійної залежності.

Методика побудови градуувального графіка описана у п. 2.3.2 і для наочності ГГ представлено на Рис.4.:

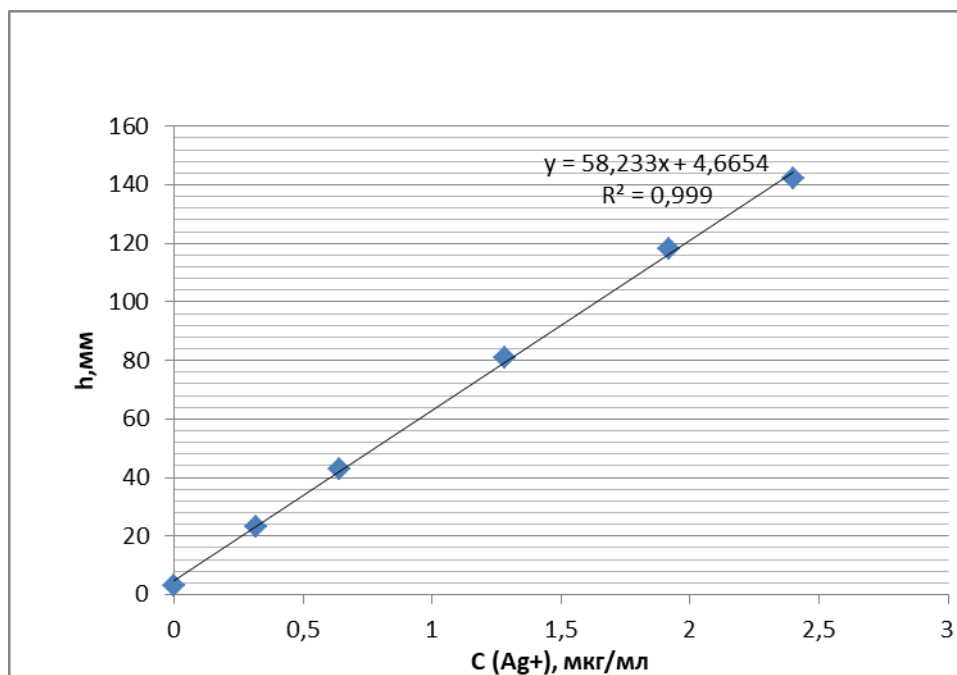


Рис.4. Градуувальний графік визначення вмісту катіонів Аргентуму.

Залишкову дисперсію s_0^2 визначали за загальновідомою стандартною залежністю:

$$s_0^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (y_i - Y_i)^2}{v} = \frac{\sum_{i=1}^n y_i^2 - a \cdot \sum_{i=1}^n y_i - b \cdot \sum_{i=1}^n x_i \cdot y_i}{v}, \quad s_0^2 = 3,859$$

Дисперсії констант a і b визначали за нижчезазначеними формулами:

$$s_b^2 = \frac{n \cdot s_0^2}{n \cdot \sum_{i=1}^n x_i^2 - (\sum_{i=1}^n x_i)^2}, \quad s_b^2 = 0,872$$

$$s_a^2 = \frac{s_b^2}{n} \cdot \sum_{i=1}^n x_i^2, \quad s_a^2 = 1,686$$

Стандартні відхилення (напівширини довірчих інтервалів) розраховували за рівнянням:

$$s_b = \sqrt{s_b^2}, \quad s_b = 0,934$$

$$s_a = \sqrt{s_a^2}, \quad s_a = 1,298$$

$$\Delta_b = t(P, v) \cdot s_b,$$

$$t(0.95, 4) = 2,7764$$

$$\Delta_b = 2,5930$$

$$\Delta_a = t(P, v) \cdot s_a, \quad v = n - 2. \quad \Delta_a = 3,605$$

Відповідно, довірчі інтервали для констант a і b розраховують за рівняннями:

$$a \pm s_a \cdot t(P, v), \quad b \pm s_b \cdot t(P, v),$$

Рівняння лінійної регресії: $y = 58,233x + 4,6654$ ($y = ax + b$)

Довірчий інтервал для коефіцієнта a : $58,233 \pm 3,605$

Довірчий інтервал для коефіцієнта b : $4,6654 \pm 2,5930$

3.4. Результати визначення вмісту катіонів Аргентуму у РЛФ (Зразок) та часткова валідація методики.

Результати кількісного визначення вмісту катіонів Аргентуму в об'єкті дослідження наведено у Таблиці 4. Вміст катіонів Аргентуму у зразку рідкої лікарської форми визначали у різні дні. Розчини реагентів для проведення аналізу готували у день визначення.

Таблиця 4. Кількісне визначення катіонів Аргентуму у об'єкті дослідження. (Вміст срібла відповідно до інструкції застосування складає 8%). Маса сорбента 0,05 г, об'єм досліджуваного розчину 25 мл, елюент 10% розчин тіосечовини, об'єм елюенту 5 мл.

№ п/п	*Дослід 1	*Дослід 2
	Вміст срібла, %	
1	7,94	7,93
2	7,97	7,96
3	7,93	7,94
4	7,95	7,95
Середнє значення	7,95	7,94
RSD $RSD = s_r \cdot 100\%$	0,017	0,013
$s_r = \frac{s}{\bar{x}}$	0,00215	0,00162
RSD, %	0,215	0,162
дисперсія	0,000292	0,000167
Відносна похибка середнього значення $\bar{\varepsilon} = \frac{\Delta\bar{x}}{\bar{x}} \cdot 100\%$	0,34	0,26

*Дослід 1 – результати отримано при аналізі об'єкту дослідження вперше.

*Дослід 2 - результати отримано при аналізі об'єкту дослідження при повторенні методики через 9 днів.

Оцінка збіжності.

Для даної методики відома прийнята оцінка стандартного відхилення s , тому максимальна різниця результатів двох рівнобіжних визначень має задовольняти нерівність:

$$|x_1 - x_n| < L(P, n) \cdot s,$$

де x_1 – найменше значення вибірки, x_n – найбільше значення вибірки, s – стандартне відхилення, $L(P, n)$ – фактор, розрахований за Пірсоном при довірчій ймовірності $P = 0,95$ та відповідному обсязі вибірки n .

Нижнезазначено табличне значення $L(95\%, n)$:

Значення фактору $L(95\%, n)$ для різного обсягу вибірки

n	2	3	4
$L(P, n)$	2,77	3,31	3,65

$$|x_1 - x_n| < L(P, n) \cdot s$$

Дослід 1

$$7,97 - 7,93 < 0,017 \cdot 3,65$$

$$0,040 < 0,062$$

Дослід 2

$$7,96 - 7,93 < 0,0129 \cdot 3,65$$

$$0,030 < 0,047$$

Згідно ДФУ, результати можна вважати збіжними [19,20].

Оцінка внутрішньолабораторної точності.

	День 1	День 9
Середнє значення	7,95	7,94
Об'єднане середнє	7,95	
Відносне стандартне відхилення (%)	0,177	
Коефіцієнт Стюдента (95%, 7)	2,3646	
Відносний довірчий інтервал (%)	0,419	
Критичне значення для збіжності результатів	0,419% < 2%	

Результати досліджень відповідають критерію прийнятності оскільки відносний довірчий інтервал не перевищує 0,5% [19 -21].

ВИСНОВКИ

- 1 У результаті бібліосемантичного аналізу встановлено, що пріоритетним методом для вилученні катіонів аргентуму з розчинів є твердофазна екстракція. Як сорбент для досліджень обрано кремнезем з ковалентно закріпленим пропілтіоетиламіном.
- 2 Визначено, що оптимальними умовами вилучення катіонів Аргентуму з розчину Протарголу є рН 1,5-3,0, тривалість контакту фаз -10 хв, об'єм розчину 25 мл. Кількісна десорбція Ag^+ досягається 5 мл 10% розчину тіосечовини. Розроблено та апробовано сорбційно-атомно-абсорбційну методику кількісного визначення катіонів Аргентуму у рідких лікарських формах.
- 3 Проведено валідацію запропонованої методики за лінійністю, специфічністю, правильністю та збіжністю результатів визначення, результати яких свідчать про відповідність методики критеріям прийнятності згідно ДФУ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. <https://uk.wikipedia.org/wiki>
2. Ліки в оториноларингології / за ред. Олександра Кіцери; Львів. держ. мед. ун-т ім. Данила Галицького, Каф. оториноларингології. — Л.: Медицина світу, 1999. — 407 с. — ISBN 966-7475-03-4
3. Борщевський, Г. І. Розробка методики кількісного визначення діючих речовин ліпосомального спрею для зовнішнього застосування «Ефіаль» / Г. І. Борщевський, Т. Г. Ярних, В. Н. Чабаний // Управління, економіка та забезпечення якості у фармації. – 2014. – № 6. – С. 15–24.
4. Г. Д. Дудок, Н. Б. Семенюк, Т. В. Скорохода, Ю. Я. Мельник, В. Я. Шалата/ Дослідження закономірностей одержання наночастинок срібла з використанням полівінілпіролідону ТА ЇХ ВПЛИВ НА ФУНГІБАКТЕРИЦИДНІ ВЛАСТИВОСТІ КОМПОЗИТИВ/ Chemistry, Technology and Application of Substances, Vol. 4, No. 1, 2021? С. 237- 242. <https://doi.org/10.23939/ctas2021.01.237>
5. Chekman, Y. S., Movchan, B. A., Zahorodnyi, M. Y. (2008). Nanoserebro: tekhnolohyia poluchenyia, farmakolohycheskye svoistva, pokazanyia kpryumenenyiu. *Mystetstvo likuvannia*, 5(51), 32–34
6. Савченко Д. С. Дослідження протимікробних властивостей нанокompозиту «Високодисперсного кремнезему-кластерів срібла», препарату «Силікс» і срібла нітрату // Запорожский медицинский журнал. Научно-практический журнал — 2012, № 4 (73)
7. Державна фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий експертний фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Державне підприємство «Український науковий експертний фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.

8. <https://nektarnik.com.ua/sialor-protargol-instrukciya-iz-zastosuvannya-latinske-protargol/>
9. Трохименко О.М. Атомно-абсорбційне визначення срібла в воді після концентрування пінополіуретаном, модифікованим 18-молібдо-2-фосфатом // Хімія і технологія води - 2003. – 25, № 5. - С. 452-457.
10. Liu P., Pu Q., Su Z. Synthesis of silica gel immobilized thiourea and its application to the on-line preconcentration and separation of silver, gold and palladium //Analyst – 2000.Vol. 125, P. 147-150.
11. Madrakian T., Afkhami A., Zolfigol M.A., Solgi M. Separation, preconcentration and determination of silver ion from water samples using silica gel modified with 2,4,6-trimorpholino-1,3,5-triazin // Journal of Hazardous Materials – 2006. Vol. 128, P. 67-72.
12. Пятницький І.В., Сухан В.В. Аналітична хімія срібла. – М.: Наука, 1975. – 264 с.
13. Зайцев В.М. Хімічно модифіковані кремнеземи. Фоліо. 1997, 345с.
14. Luiza N.H. Arakaki, Claudio Airoidi // Ethylenimine in the synthetic routes of a new silylating agent: chelating ability of nitrogen and sulfur donor atoms after anchoring onto the surface of silica gel // Polyhedron -2000. №19. –P. 367-373
15. Г.М. Зайцева, О.П. Коноплицька, В.А. Халаф, В.М. Зайцев Сорбційно-атомно-абсорбційне визначення Cu(II), Cd(II), Zn(II), та Pb(II) у питній воді за допомогою кремнезему, модифікованого пропілтіоетиламіном // Укр. Хім. Журн. - 2006. - Т.72. №10 - С. 108-113.
16. Аналітична хімія.: Підручник для ВНЗ. Н.К. Федущак, Ю.І. Бідниченко, С.Ю. Крамаренко, В.О. Калібабчук та ін. – Вінниця: Нова Книга, 2012. – С. 602
17. <https://compendium.com.ua/uk/dec/266059-diagnozy/>

18. Коноплицька О.П. (асп.), Зайцев В.М., Зайцева Г.М. Сорбційно-атомно-абсорбційне визначення срібла у воді // *Методи и объекты химического анализа.* – 2007. - Т.2, №1. – С.56-62.
19. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків, 2015. в 3 т. Т.1. 1128 с.
20. Валідація аналітичних методик і випробувань. Державна Фармакопея України. Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е видання. Харків : РІРЕГ, 2001. С.58 – 67. Доповнення 1. 2004. С. 2 – 4
21. Георгіянц В.А. Валідація аналітичних методик у фармації : теорія, нормативні аспекти, проблеми практики. В.А. Георгіянц. О.А. Євтіфєєва. *Фармацевтичний часопис.* 2007. №2. С.13 – 18.

ДОДАТКИ.

Додаток 1. Витяг з Державної фармакопеї України.

Срібла нітрат

Прозорість розчину (2.2.1). Розчин S має бути прозорим.

Кольоровість розчину (2.2.2, метод II). Розчин S має бути безбарвним.

Альдегідн. Не більше 0.15 %, у перерахунку на C_2H_4O .

1.0 г субстанції розчиняють у суміші 30 мл води P і 50 мл 2-пропанолу P, доводять рН до 4 0.1 M розчином хлористоводневої кислоти або 0.1 M розчином натрію гідроксиду і доводять об'єм розчину водою P до 100 мл. До 10 мл одержаного розчину додають 1 мл фуксину знебарвленого розчину P і витримують протягом 30 хв. Забарвлення розчину має бути не інтенсивнішим за забарвлення еталону, приготованого аналогічно до випробовуваного розчину додаванням 1 мл фуксину знебарвленого розчину P до суміші 1.5 мл ацетальдегіду еталонного розчину (100 ppm C_2H_4O) P, 4 мл 2-пропанолу P і 4.5 мл води P.

Важкі метали (2.4.8, метод B). Не більше 0.001 % (10 ppm).

12 мл розчину S мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням 5 мл свинцю еталонного розчину (1 ppm Pb) P і 5 мл етанолу (96 %) P.

Вода (2.5.12). Не більше 1.0 %. Визначення проводять із 2.000 г субстанції.

Сульфатна зола (2.4.14). Не більше 0.2 %. Визначення проводять з 1.0 г субстанції.

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

0.1000 г субстанції розчиняють у 20 мл етанолу (96 %) P і титрують 0.1 M розчином натрію гідроксиду до рожевого забарвлення, використовуючи як індикатор 0.2 мл фенолфталеїну розчину P.

1 мл 0.1 M розчину натрію гідроксиду відповідає 11.21 мг $C_6H_5O_2$.

ЗБЕРІГАННЯ

У захищеному від світла місці.

СРІБЛА НІТРАТ

Argentii nitras

SILVER NITRATE

$AgNO_3$ М.м. 169.9
[7761-88-8]

Вміст: не менше 99.0 % і не більше 100.5 %.

ВЛАСТИВОСТІ

Опис. Кристалічний порошок білого або майже білого кольору або прозорі, безбарвні кристали.

Розчинність. Дуже легко розчинний у воді P, розчинний в етанолі (96 %) P.

ІДЕНТИФІКАЦІЯ

A. 10 мг субстанції дають реакцію на нітрати (2.3.1).

B. 10 мг субстанції дають реакцію на срібло (2.3.1).

ВИПРОБУВАННЯ

Розчин S. 2.0 г субстанції розчиняють у воді P і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 50 мл.

Прозорість розчину (2.2.1). Розчин S має бути прозорим.

Кольоровість розчину (2.2.2, метод II). Розчин S має бути безбарвним.

Кислотність або лужність. До 2 мл розчину S додають 0.1 мл бромкрезолового зеленого розчину P, розчин має бути синім. До 2 мл розчину S додають 0.1 мл фенолового червоного розчину P, розчин має бути жовтим.

Сторонні солі. Не більше 0.3 %.

До 30 мл розчину S додають 7.5 мл хлористоводневої кислоти розведеної P, ретельно струшують, нагрівають протягом 5 хв на водяній бані та фільтрують. 20 мл фільтрату упарюють насухо на водяній бані та висушують при температурі (100-105) °C. Маса сухого залишку не має перевищувати 2 мг.

Алюміній, свинець, мідь і вісмут. 1.0 г субстанції розчиняють у суміші 4 мл аміаку розчину концентрованого P і 6 мл води P. Розчин має бути прозорим (2.2.1) і безбарвним (2.2.2, метод II).

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

0.300 г субстанції розчиняють у 50 мл *води Р*, додають 2 мл *азотної кислоти розведеної Р*, 2 мл *заліза(III) амонію сульфату розчину Р2* і титрують 0.1 М розчином амонію тіоціанату до червонувато-жовтого забарвлення.

1 мл 0.1 М розчину амонію тіоціанату відповідає 16.99 мг AgNO_3 .

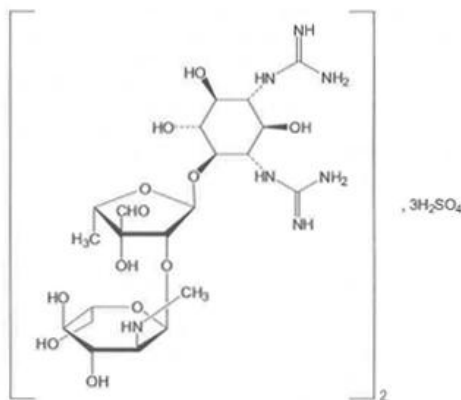
ЗБЕРІГАННЯ

У неметалевому контейнері, у захищеному від світла місці.

СТРЕПТОМІЦИНУ СУЛЬФАТ

Streptomycini sulfas

STREPTOMYCIN SULPHATE



$\text{C}_{42}\text{H}_{84}\text{N}_{14}\text{O}_{36}\text{S}_3$
[3810-74-0]

М.м. 1457

Стрептоміцину сульфат являє собою біс[*N,N'*-біс(аміноімінометил)-4-*O*-[5-деокси-2-*O*-(2-деокси-2-(метиламіно)- α -L-глюкопіранозил]-3-*C*-форміл- α -L-ліксофуранозил]-*D*-стрептаміну] трисульфат. Субстанція, продукована певними штамми *Streptomyces griseus* або одержана будь-якими іншими способами. Можуть бути додані стабілізатори. Антимікробна активність має бути не менше 720 МО/мг, у перерахунку на суху речовину.

ВИРОБНИЦТВО

Спосіб виробництва субстанції має виключити або звести до мінімуму вміст речовин, що знижують кров'яний тиск.

Спосіб виробництва субстанції валідують для підтвердження того, що при тестуванні субстанція витримує наведене нижче випробування.

Аномальна токсичність (2.6.9). Уводять кожній миші розчин, що містить 1 мг субстанції в 0.5 мл *води для ін'єкцій Р*.

ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Опис. Порошок білого або майже білого кольору. Гігроскопічний.

Розчинність. Дуже легко розчинний у *воді Р*, практично не розчинний в *етанолі (96 %) Р*.

ІДЕНТИФІКАЦІЯ

А. Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи пластинку, вкриту шаром суміші завтовшки 0.75 мм. Суміш одержують таким чином: 0.3 г *карбомеру Р* змішують із 240 мл *води Р*, витримують, постійно перемішуючи, протягом 1 год, доводять рН одержаної суміші до 7, додаючи порціями, постійно перемішуючи, *натрію гідроксиду розчин розведений Р*, потім додають 30 г *силікагелю Н Р*.

Пластинку нагрівають при температурі 110 °С протягом 1 год, охолоджують і відразу використовують.

Випробовуваний розчин. 10 мг субстанції розчиняють у *воді Р* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

Розчин порівняння (а). 10 мг *ФСЗ стрептоміцину сульфату* розчиняють у *воді Р* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

Розчин порівняння (б). 10 мг *ФСЗ канаміцину моносульфату*, 10 мг *ФСЗ неомицину сульфату* і 10 мг *ФСЗ стрептоміцину сульфату* розчиняють у *воді Р* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

На лінію старту хроматографічної пластинки наносять 10 мкл кожного розчину. Пластинку поміщують у камеру із розчином 70 г/л *калію дигідрофосфату Р*. Коли фронт розчинника пройде 12 см від лінії старту, пластинку виймають із камери, сушать у потоці теплого повітря й обприскують сумішшю рівних об'ємів розчину 2 г/л *1,3-дигідроксинафталіну Р* в *етанолі (96 %) Р* і розчину 460 г/л *сірчаної кислоти Р*. Пластинку нагрівають при температурі 150 °С протягом від 5 хв до 10 хв.

Додаток 2.

Ваги лабораторні MettlerToledo XS204, допустиме навантаження становить 220 г, дискретність – 0,1 мг.



Додаток 3.

pH-метр Metrohm 826 pHmobile.



Діапазон вимірювання	pH 0 ... 14 (-8 ... 22)
Потенціал U	± 1200 mV
Температура	-150.0 ... +250.0 ° C (Pt 1000); -5.0 ... + 250 ° C (NTC)
Дозвіл pH	0.001
Дозвіл U	0.1 mV
Дозвіл T	0.1 °C

Додаток 4.

Мірний посуд класу А.



Додаток 5. Атомно-абсорбційний спектрофотометр.





СОРБЦІЙНО-АТОМНО-АБСОРЦІЙНЕ ВИЗНАЧЕННЯ СРІБЛА В ПРЕПАРАТАХ, ЩО МІСТЯТЬ ПРОТАЛГОЛ

Зайцева Г.М.¹, Аширов Р.Р.²

Кафедра аналітичної, фізичної та колоїдної хімії

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця,

²Київський національний університет імені Тараса Шевченка
м. Київ Україна

Вступ. Срібло у формі йонного, колоїдного, наносрібла як антибактеріальний засіб є складовою низки лікарських засобів. Протаргол містить 8 % срібла та 92 % натрій лізальбінату або протальбінату. Для контролю вмісту катіонів срібла у лікарських засобах та препаратах перспективними є твердофазні екстрагенти (ТЕ), що містять ковалентно закріплені функціонально-аналітичні ліганди здатні до специфічної взаємодії з заданими йонами. Для вилучення срібла з препарату у даному дослідженні запропоновано кремнезем з ковалентно закріпленими групами тіопропіламіну.

Мета дослідження. Розробити сорбційно-атомно-абсорбційну методику визначення срібла у препаратах на основі проталголу.

Методи дослідження. Атомно-абсорбційний, хемометричний.

Результати. Встановлено залежність ступеню вилучення іонів срібла з розчинів проталголу від кислотності середовища, від маси наважки ТЕ, ступеня розвернення лікарського препарату у статичному режимі. Досліджено десорбційні процеси іонів срібла з поверхні ТЕ. Визначено оптимальні умови відокремлення іонів срібла від макрокомпонентів препаратів, що містять проталгол.

Отримані дані покладено в основу методики визначення вмісту срібла у препаратах на основі проталголу. Принцип методу полягає селективному вилученні срібла завдяки комплексоутворенню з закріпленим на поверхні ТЕ нітроген-, сірко-вмісним лігандом з кислих розчинів. Кількісна десорбція досягається шляхом контакту ТЕ з розчином тіосечовини у хлоридній кислоті.

458

Детектування вмісту срібла у елюаті проводять атомно-абсорбційним методом. Результати визначення срібла у зразках модельних розчинів і препаратів добре корелюють між собою. Правильність методики перевірено методом «введено-знайдено». Отримані дані свідчать про достатню точність і відтворюваність запропонованої методики.

Висновки. Запропоновано методику сорбційно-атомно-абсорбційного визначення іонів срібла у препаратах на основі проталголу. Методика дозволяє визначати срібло у діючій речовині проталгол у присутності допоміжних речовин препаратів.

Quantitative determination of silver ions in liquid dosage forms by sorption-atomic-absorption method

Introduction. Silver in the form of ionic, colloidal, nanosilver as an antibacterial agent is a component of a number of medicinal products. Protargol contains 8% silver and 92% sodium lysalbinate or protalbinate. To control the content of silver cations in medicines and preparations, solid-phase extractants (TE) containing covalently fixed functional-analytical ligands capable of specific interaction with given ions are promising. Silica with covalently attached thiopropylamine groups was proposed in this study to extract silver from the drug.

The purpose of the research is to develop a sorption-atomic-absorption technique for the determination of silver in preparations based on protargol.

Research methods: atomic absorption, chemometric.

Research results. The dependence of the degree of extraction of silver ions from protargol solutions on the acidity of the medium, on the mass of the TE weight, and the degree of dissolution of the medicinal product in the static mode was established. The desorption processes of silver ions from the TE surface were investigated. The optimal conditions for the separation of silver ions from the macrocomponents of preparations containing protargol have been determined.

The obtained data are the basis of the methodology for determining the content of silver in preparations based on protargol. The principle of the method consists in the selective extraction of silver due to complexation with a nitrogen- and sulfur-containing ligand fixed on the TE surface from acidic solutions. Quantitative desorption is achieved by contacting TE with a solution of thiourea in hydrochloric acid. Detection of the silver content in the eluate is carried out by the atomic absorption method. The results of determination of silver in samples of model solutions and preparations correlate well with each other. The correctness of the

method was checked by the "entered-found" method. The obtained data indicate sufficient accuracy and reproducibility of the proposed method.

Conclusions. A method of sorption-atomic-absorption determination of silver ions in preparations based on protalgol is proposed. The method allows you to determine silver in the active substance protalgol in the presence of auxiliary substances of the drugs.