

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я**  
**НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О.БОГОМОЛЬЦЯ**

**ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ**  
**КАФЕДРА АНАЛІТИЧНОЇ, ФІЗИЧНОЇ ТА КОЛОЇДНОЇ ХІМІЇ**

**ВИПУСКНА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**  
**НА ТЕМУ «СОРБЦІЙНО-АТОМНО-АБСОРБЦІЙНЕ**  
**ВИЗНАЧЕННЯ ВМІСТУ АУРУМУ(I) У ТВЕРДИХ ЛІКАРСЬКИХ**  
**ФОРМАХ»**

Виконала: здобувачка вищої освіти 3 курсу,  
групи 118Б2А  
напряму підготовки 226 «Охорона здоров'я»  
освітня програма «Фармація»  
Півень Юлія Віталіївна

Керівниця: завідувачка кафедри, кандидатка  
хімічних наук, доцентка  
Зайцева Галина Миколаївна

Рецензентка: д.фарм.н., професорка  
Вельчинська Олена Василівна

**Київ – 2024**

## ЗМІСТ

Перелік умовних позначень, символів, скорочень і термінів.	4
Вступ.	5-7
Основна частина. Розділ 1. Золото, методи визначення.	8-15
1.1. Застосування лікарських засобів, до складу який входить золото.	9
1.2. Фізико-хімічні властивості золота.	9-10
1.3. Механізм дії та метаболізм катіонів золота.	10
1.4. Фармакологічні ефекти, побічні ефекти та передозування препаратами, до складу яких входить золото	10-12
1.5. ХМК з ковалентно закріпленими групами пропілтіоетиламіну (=NRS-SiO <sub>2</sub> ).	13
1.6. Атомно-абсорбційний аналіз.	13-15
Розділ 2. Експериментальна частина	16-20
2.1. Матеріали та методи.	16-18
2.1.1. Мета дослідження.	16
2.1.2. Об'єкти дослідження.	16-17
2.1.3. Посуд та обладнання.	17-18
2.1.4. Реактиви.	18
2.2. Приготування розчинів.	18-19
2.2.1. Приготування стандартного розчину.	18-19
2.3. Методики дослідження процесу сорбції/десорбції від рН розчину.	19-20

2.4. Методика побудови градуєвального графіка.	20
Розділ 3. Результати та обговорення.	21-29
3.1. Вибір хімічно модифікованого кремнезему.	21
3.2. Оптимальні умови вилучення катіонів Ауруму.	21-22
3.3. Побудова градуєвального графіка та оцінка лінійності методики.	22-25
3.4. Результати визначення вмісту золота у ТЛФ та часткова валідація методики.	25-29
3.4.1. Методика кількісного визначення золота у ТЛФ сорбційно-атомно-абсорбційним методом	25-29
3.4.2. Перевірка правильності методики	29-30
Висновки	31
Список використаних джерел	32-34
Додатки.	35-43
Анотація (Summary).	44-45

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

ВКР – випускна кваліфікаційна робота.

ДФУ - державна фармакопея України

Ph.Eur. – European Pharmacopoeia

НМУ – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

ТЛФ – тверда лікарська форма

ХМК – хімічно-модифікований кремнезем

=NRS-SiO<sub>2</sub> - кремнезем, з ковалентно закріпленими групами пропілтіоетиламіну на поверхні.

ГГ – градувальний графік

ААС – атомно-абсорбційна спектроскопія

г – грам

мл – мілілітр

С<sup>0</sup> – градуси Цельсія

М – моль/л

## Вступ.

На Європейському континенті вперше знаходить підтвердження використання золота у медичних цілях у XVI сторіччі і ці спроби були набагато успішнішими, ніж пошук «філософського каменю». Наші предки використовували золото для лікування різноманітних хвороб, від дерматологічних до серцевних. Відома фраза Парацельса про панацею золота «Не перетворення металу на золото повинно бути метою, а приготування ліків». І у цьому висловленні, зрозуміло, присутня істина, оскільки золото, дійсно, є унікальним металом.

У наш час сполуки золота також мають місце у фармації, медицині та косметичі, найбільш відомими виявилися аурум тіосульфат та аурум натрій тіосульфат оскільки рекомендовані офіційною медициною при лікуванні еритиматозного вовчаку [1-3]. Але, з часом, крім вищезазначених неорганічних сполук золота, для боротьби з туберкульозом стали використовувати і органічні сполуки (кризолган, трифал, криназол) [1,2]. Нажаль, ці препарати мають певну токсичність.

Після відкриття радіоактивності золота і виділення його радіоізотопів цікавість до препаратів з золотом значно зросла оскільки колоїдні частки ізотопів використовують при боротьбі з онкологічними захворюваннями [1,4].

На відміну від інших препаратів, які використовуються в онкології, колоїдні частки золота є фізіологічно інертними і тому не потребують якомога надшвидкісного виводу їх з організму. Крім того, радіоактивне золото діє лише на уражені місця і за його допомогою вдається вилікувати певні форми онкологічного захворювання, наприклад пухлину молочної залози.

**Актуальність теми:** Концентрація сполук золота у лікарських засобах низька, тому кількісне визначення на фоні значного вмісту макрокомпонентів потребує попереднього концентрування цього металу. Оскільки золото має

високу спорідненість до аміно-груп та тіолових груп [5], ми ставили задачу дослідити можливість застосування твердофазних екстрагентів (хімічно модифікованих кремнеземів з закріпленими донорними центрами S- та N-, ХМК), для концентрування золота з лікарських засобів та наступним їх кількісним визначенням атомно-абсорбційним методом.

**Мета:** розробити сорбційно-атомно-абсорбційну методику кількісного визначення вмісту золота у твердих лікарських формах (ТЛФ).

**Завдання:**

- 1 Дослідити сорбційно/десорбційні умови вилучення іонів золота (I) кремнеземом, з ковалентно закріпленими групами пропілтіоетиламіну на поверхні ( $=\text{NRS-SiO}_2$ ).
- 2 Розробити та апробувати методику кількісного визначення іонів золота (I) у зразках твердої лікарської форми, що містить комплексні сполуки золота (I), сорбційно-атомно-абсорбційним методом.
- 3 Провести часткову валідацію запропонованої методики.

**Методи дослідження:** атомно-абсорбційний, бібліосемантичний.

**Новизна та значення одержаних результатів:**

Встановлено, що катіони золота з розчину ТЛФ ауранофін селективно вилучаються хімічно модифікованим кремнеземом  $=\text{NRS-SiO}_2$ . Доведено придатність вищезазначеного ХМК для кількісної твердофазної екстракції катіонів золота з наступним визначенням їх кількісного вмісту атомно-абсорбційним методом після елюювання розчином тіосечовини у кислому середовищі.

**Практичне значення отриманих результатів:** Встановлені оптимальні умови кількісного вилучення іонів ауруму з розчинів лікарських засобів (таблетована форма), що містять сполуки золота (I), твердофазним адсорбентом  $=\text{NRS-SiO}_2$  та розроблено та валідовано методику сорбційного

концентрування золота на  $=\text{NRS-SiO}_2$  з послідувачим визначення вмісту іонів аурому у елюаті атомно-абсорбційним методом.

***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 5).

***Структура роботи:***

Таблиць -4,

Рисунків – 5,

Додатків – 5,

загальний обсяг 45 сторінки.

## ОСНОВНА ЧАСТИНА

### Розділ 1. Золото, методи визначення.

Вміст золота в організмі людини є дуже низьким і становить  $1 \cdot 10^{-6}\%$ , це мікроелемент, біологічна роль якого майже не досліджена [1]. У хімічних сполуках золото може перебувати у вигляді катіонів зі ступенем окиснення +1 та у вигляді катіонів та аніонів зі ступенем окиснення +3, причому останні є сильними окисниками і сполуки у вигляді катіонів можуть перебувати тільки у сильноокислому середовищі. На відміну від інших металів, золото може існувати не тільки у вигляді катіонів та аніонів, але і у вільному вигляді, Рис 1:



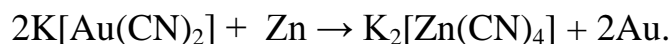
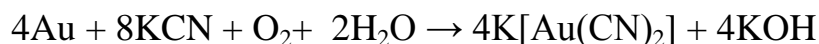
Рис.1 Золото.

Одержання:

Існує декілька способів одержання золота. За першим способом золото переводять у амальгаму (твердий розчин золота з ртуттю), потім проводять



відгонку ртуті. За другим - спочатку золото, що містить домішки, розчиняють у ціанідах із одержаного розчину відновлюють цинком:



### **1.1 Застосування лікарських засобів, до складу яких входить золото.**

Золото використовують у стоматологічній практиці для виготовлення протезів. Станом на сьогодні ця практика все менше використовується у сучасній стоматології, але тепер існує величезний прогрес використання препаратів золота в онкологічній практиці [1,4]. Для лікування злоякісних пухлин застосовують ізотоп  $^{198}\text{Au}$ , колоїдне золото має бактерицидну властивість і більшість сполук золота не є солями, а за хімічною будовою є нейтральними тіолятними комплексами.

У медичній практиці використовують сполуки золота зі ступенем окиснення +1 [1-4].

### **1.2. Фізико-хімічні властивості золота.**

У природі метал Золото знаходиться, переважно, у вільному стані або входить до складу твердих розчинів, певних поліметалічних руд.

У періодичній системі Д.І. Менделєєва елемент золото під номером 79, міжнародна назва Aurum, молярна маса 196,967 г/моль. Завдяки високому значенню величини електродного потенціалу метал відносять до інертних елементів. За звичайних умов він реагує тільки з ртуттю.

Дія сильних окисників при нагріванні розчиняє золото. При кімнатній температурі золото можна розчинити лише сумішшю концентрованої нітратної та хлоридної кислот (суміш має назву «царська горілка»).

Золото виявляє підвищену здатність до утворення комплексних сполук. Найбільш типове координаційне число у його комплексних сполуках – 4, наприклад,  $\text{H}[\text{AuCl}_4]$ ,  $\text{Na}[\text{Au}(\text{OH})_4]$ ,  $\text{H}[\text{Au}(\text{OH})\text{Cl}_3]$

Аурум проявляє у сполуках такі ступені окиснення +1, +2, +3.

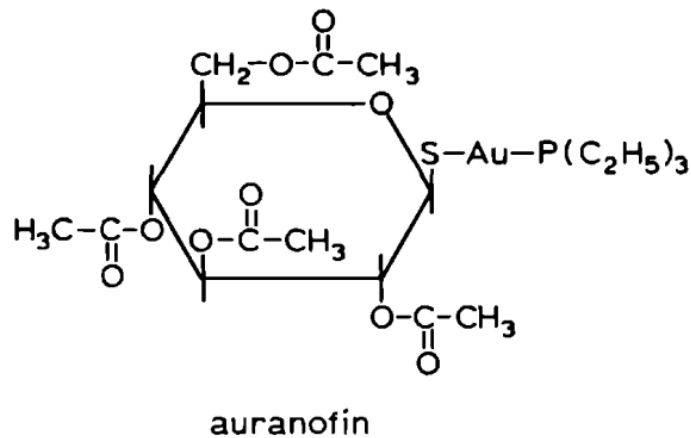
Неорганічні сполуки Au(I) — нестійкі на відміну від його комплексних сполук з органічними лігандами. Сполуки Au (III) виявляють властивості сильних окисників. Колоїдний розчин золота, який має червоне забарвлення, можна отримати завдяки окисно-відновній взаємодії розчину солей Au (III) з відновниками, такими як SnCl<sub>2</sub>.

### **1.3. Механізм дії та метаболізм золота.**

Як було вище зазначене, сполуки золота зі ступенем окиснення +3 є сильними окисниками, тому у хризотерапії (розділ медицини, який займається терапевтичним ефектом сполук золота) вивчають лікувальний ефект золотовмісних солей та солеподібних речовин, де елемент проявляє ступінь окиснення +1. Це, як правило, комплексні сполуки з S- та P-вмісними лігандами [6]. Золотовмісні лікарські препарати проявляють імунодепресивну дію, знижують фагоцитарну активність моноцитів. Проявляючи останню функцію, порушують захоплення ними частинок золота і вивільнення з них інтерлейкіну [6.7]. Це призводить до пригнічення проліферації Т-лімфоцитів, зниження активності Т-хелперів, пригнічення продукції В-лімфоцитами імуноглобулінів, у т.ч. ревматоїдного фактору. Ефекти, які, проявляють лікарські засоби золота, є тривалими, тому терапевтична дія препаратів, до складу яких входить золото, значно відрізняється від інших лікарських засобів зі схожими ефектами [7].

### **1.4. Фармакологічні ефекти, побічні ефекти та передозування препаратами, до складу яких входить золото.**

Ауранофін є сполукою золота (I), схвалена управлінням з контролю за продуктами та ліками США як основний засіб для лікування ревматоїдного артриту, випускається у вигляді твердої лікарської форми [8-10]:



Фактично це є комплексом водорозчинної ауротіоглюкози з лігандами сульфуру та фосфору. Після процесу необоротного окиснення, який супроводжується гідролізом, відбувається процес деацетилювання з утворенням катіону триетилфосфіного золота і тіоглюкози золота. Ауорофін має високу селективність до білків (лігандів сульфуру та селену) з вільними цистеїнами і бере участь у клітинному окисно-відновному гомеостазі, окислює майже 500 цистеїновмісних пептидів [9]. Препарат реалізуються аптечними мережами під торговою маркою Ridaura, призначається перорально при терапії ревматоїдного артрити.

Ridaura виявляє протизапальну, десенсибілізуючу та імунодепресивну дію, блокує вихід у тканини лізосомальних ферментів, уповільнює перебіг інфекційно-алергічної хвороби групи колагенозів, що характеризується хронічним прогресуючим запаленням суглобів. Результатом цього є зменшення запалення великих та дрібних суглобів, знижується ймовірність розвитку алергії. Блокування цих основних проявів ревматоїдного артрити уповільнює розвиток захворювання, дозволяє зменшити шкоду, що вона задає суглобам, знімає біль, сприяє покращенню рухової активності. Це призводить до покращення якості життя хворого. Препарат можна одночасно приймати з нестероїдними протизапальними засобами.

Основним механізмом дії ауранофіну вважається управління аутоімунною відповіддю через гальмування інфільтрації імунних клітин до

вогнищ запалень завдяки зниженню Т-клітинного мітогенезу та цитотоксичності макрофагів.

Автори роботи [11] зробили наголос на тому, що ауранафін, у більшому ступені, інгібує лейкоцити та макрофаги на клітинах, які були взяті у хворих з активною стадією ревматоїдного артриту. Було доведено, що золото в аурафені знаходиться в лізосомах тканинних макрофагів і ауранафін є ефективним у зниженні вивільнення лізосомальних тканинних мікрофагів [11].

Але, дослідники впливу ауранафіну на організм відмічали і побічну дію, як то галюцинації, гальмування у русі, запаморочення, судоми, агранулоцитоз, лейкопенія, нудота, діарея, некротичний ентерит, гепатит, колит, пневмонія, вагініт, алергічні прояви. Побічні ефекти посилюють цитостатичні, гепатоксичні та нефротоксичні препарати. Ауранафін не сумісний з деякими антибіотиками групи пеніцилінів, левамизолом та хлорохином.

Крім ауранафіну, у медицині використовують ще ауротіомалат натрію (тауредон). Тауредон випускається у вигляді рідкої лікарської форми для внутрішньомязових ін'єкцій.

При використанні РЛФ у вигляді ін'єкцій майже 90% золота зв'язується з альбуміном сироватки крові і лише 3% пов'язано з еритроцитами. У цьому випадку золото виводиться на 70% з сечею і на 30% - через кишечник. При лікуванні твердими лікарськими формами (ауранафін) золото зв'язується з еритроцитами у кількості до 50% і виводиться шлунково-кишковим трактом на 95% [11, 12-17].

Крім вищезазначеного, у сучасній медичній практиці сполуки золота знайшли власну перспективну нішу при терапії злоякісних пухлин. Відмічено, що протипухлинні препарати з золотом переважно націлені, на відміну на інших препаратів, на білки. І з точки зору нових клінічних досліджень заслуговують увагу 5 діючих речовин: ауранафін,  $\text{Au}(\text{NHC})\text{Cl}$ ,  $[\text{Au}(\text{NHC})_2]\text{PF}_6$ , Аубірус і Ауохоб [7]

### **1.5. ХМК з ковалентно закріпленими групами пропілтіетиламіну (=NRS-SiO<sub>2</sub>).**

Враховуючи незначну концентрацію золота у ТЛФ, для його чутливого кількісного визначення необхідно використовувати процедуру концентрування. Ми обрали твердофазну екстракцію. У даному дослідженні для твердофазної екстракції та відокремлення катіонів Ауруму у складі комплексу від матриці пропонуємо твердофазний екстрагент на основі кремнезему з хімічно модифікованими групами пропілтіетиламіну (=NRS-SiO<sub>2</sub>), синтезованого за методикою [18]. У попередніх дослідженнях було з'ясовано, що даний ХМК є кінетично активним, легко регенерується, зберігає свої хіміко-аналітичні властивості у результаті проведення процесів сорбування-десорбування. Треба зробити наголос на тому, що, на відміну від інших металів, катіони Ауруму взаємодіють з лігандами на поверхні ХМК навіть за умов сильноокислого середовища, при яких комплекси з іншими металами ще не утворюються або нестійкі [18]. Це, безумовно, дає змогу відокремлення золота від ряду супутніх елементів при одночасному концентруванні.

Для досліджень було використано =NRS-SiO<sub>2</sub> з концентрацією закріплених лігандів 0,67 ммоль/г.

### **1.6. Атомно-абсорбційний аналіз.**

Атомно-абсорбційний аналіз є методом ідентифікації та кількісного визначення [19]. У цьому фізичному методі аналізу сполука під дією теплової енергії розкладається на атоми, перехід атомів з одного рівня на інший (зі стаціонарного на другий) супроводжується випромінюванням або поглинанням світла. Для атомізації необхідна висока температура (до 3000<sup>0</sup>С). У температурному інтервалі 2000<sup>0</sup>С - 3000<sup>0</sup>С майже 90% атомів знаходяться не у збудженому стані, а це означає, що інші атоми або молекули не впливають на аналіз, тобто метод є селективним та вибіркоким.

Джерелами випромінювання, в залежності від марки приладу (Рис.2.), можуть бути лампи з порожнистим катодом, безелектродні газорозрядні лампи тощо:



Рис.2. Атомно-абсорбційний спектрофотометр.

Аналіз проводять за фіксуванням змін у найбільш чутливих до поглинання спектральних лініях.

Сутність методу можна визначити нижчезазначеними тезами. Речовина переводиться в атомарний газоподібний стан. Через речовину у газоподібному стані пропускається випромінювання, яке співпадає з частотою переходу електронів з основного рівня на найбільш близький до нього і яке поглинається. За ступенем послаблення інтенсивності спектральних ліній досліджуваного елемента визначають його концентрацію за законом Бугера-Ламберта – Бера:

$$A = \lg(I_0/I) = klC,$$

Де:  $A$ — оптична густина,

$I_0$  — вихідна інтенсивність збуджуючого світла;

$I$  — інтенсивність світла, що пройшло через зразок;

$k$  — коефіцієнт поглинання;

$l$  — товщина шару поглинання;

$C$  — концентрація елемента, який визначається.

Коефіцієнт поглинання є величиною, яка пропорційна імовірності резонансного переходу і не залежить від температури.

Методика ААС методу є значно простою і високочутливою оскільки можна визначати до 70 елементів концентрації  $10^{-4}$ – $10^{-9}\%$ , на сьогодні метод вважається одним із найбільш селективних, експресних і недорогих.

Але метод має і недоліки, і, найбільш суттєвим на нашу думку є неможливість виявлення у пробі кількох елементів [19].

## **Розділ 2. Експериментальна частина.**

Випускна кваліфікаційна робота була виконана на кафедрі аналітичної хімії Київського національного університету імені Тараса Шевченка у рамках діючої угоди щодо співпраці між кафедрами аналітичної, фізичної та колоїдної хімії НМУ імені О.О. Богомольця та аналітичної хімії Київського національного університету імені Тараса Шевченка.

### **2.1. Матеріали та методи.**

#### **2.1.1. Мета дослідження.**

Метою дослідження ВКР було розробка та апробація нової експресної методики кількісного визначення золота у твердій лікарській формі Ridaura сорбційно-атомно-абсорбційним методом.

#### **2.1.2. Об'єкт дослідження.**

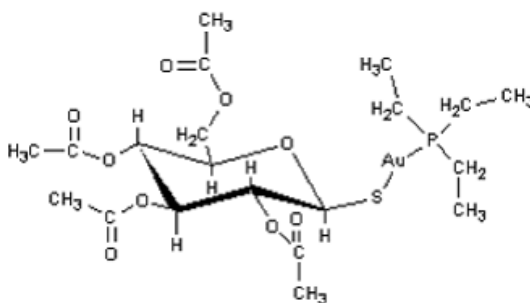
Об'єктом нашого дослідження (далі Зразок) була ТЛФ Ridaura, виробник Astellas pharma (Рис.3.):





Рис.3. ТЛФ Ridaura.

Діюча речовина Ауранофін (2,3,4,6-тетра-О-ацетил-1-тіо-β-D-глюкопіранозато-S-) (триетилфосфін) золото), Міжнародна назва Auropofin. Ауранофін містить 29% золота і має таку хімічну структуру:



RIDAURA (ауранофін) випускається в пероральній формі у вигляді капсул.



У 3 мг ТЛФ міститься 0,87 мг золота, маса 1 капсули 0,003 г.

Неактивні інгредієнти: бензиловий спирт, мікрокристалічна целюлоза, цетилпіридинію хлорид, D&C червоний № 33, FD&C синій № 1, FD&C червоний № 40, FD&C жовтий № 6, желатин, лактоза, магнію стеарат, повідон, натрію лаурилсульфат, натрію гліколят, крохмаль гартопляний, кукурудзяний крохмаль, діоксид титану

### 2.1.3. Посуд та обладнання.

1. Ваги лабораторні MettlerToledoXS204 (Додаток 1).

2. Рівноважну концентрацію іонів металу у розчині чи елюаті визначали атомно-абсорбційним методом на спектрофотометрі "Сатурн" з використанням пропан-бутан-повітряного полум'я.

3. рН – метр (Додаток 2).

4. Мірний посуд класу А (Додаток 3).

#### **2.1.4. Реактиви.**

1. Кислота хлоридна, фіксанал, 0,1 М.

2. Натрій гідроксид, фіксанал, 0,1 М.

3. Тіосечовина, ч.д.а., Україна.

4. Стандарт Ауранофін ( $\geq 98\%$  чистоти) Sigma-Aldrich (Сент-Луїс, США).

5. Кремнезем хімічно-модифікований групами пропілтіоетиламіну ( $\text{SiO}_2\text{-=NRS}$ ). В оптимальних умовах сорбційна ємність  $\text{=NRS-SiO}_2$  у відношенні до іонів золота становить 0,67 ммоль/г.

#### **2.2. Приготування розчинів.**

*Розчин кислоти хлоридної 0,1 М* готували зі стандарт-титру;

*Розчин натрій гідроксиду 0,1 М* готували зі стандарт-титру;

*Розчин тіосечовини 10%* у 0,1 М НСІ готували розчиненням 10 г тіосечовини у 50 мл дистильованої води, з наступним додаванням 10 мл 1 М НСІ і доведенням дистильованою водою до 100 мл.

##### **2.2.1. Приготування стандартного розчину.**

Точну наважку стандарту Ауранофін 0,6785 г. ( $\geq 98\%$  чистоти, М.м = 678,49 г/моль) Sigma-Aldrich (Сент-Луїс, США) зважують, переносять у

мірну колбу на 100 мл, перемішують. Концентрація стандартного розчину складає  $1 \cdot 10^{-2}$  моль/л. В перерахунку на Аурум - 1,97 мг/мл.

Приготований розчин концентрації 0,01М використовують для подальших досліджень. Більш розведені розчини готують розведенням стандартного загальновідомими методиками.

### **2.3. Методики дослідження процесу сорбції/десорбції від рН розчину.**

Процес сорбції катіонів Ауруму вивчали у статичному режимі.

Для цього наважку ХМК =NRS-SiO<sub>2</sub> масою 0,05 г поміщали у контактну колбу (хімічний стакан), додавали 25 мл розчину ауранофіну з концентрацією  $1 \times 10^{-4}$  М (готували розведенням зі стандартного розчину) і створювали у кожній колбі певне значення рН від 1,0 до 3,0. Перемішували протягом 15 хвилин. Після завершення твердофазної екстракції сорбенти відокремлювали від розчинів фільтруванням. Концентрацію іонів Ауруму у розчині визначали атомно-абсорбційним методом. Рівноважну концентрацію катіонів Ауруму у результаті твердофазної екстракції розраховували за різницею між початковою ( $1 \times 10^{-4}$ М) та рівноважною концентраціями, визначеними за градувальним графіком (п.2.5).

Сорбент на фільтрі промивали дистильованою водою та висушували на повітрі, переносили кількісно у хімічний стакан місткістю 10 мл, додавали 5 мл приготовленого 10% розчину тіосечовини у 0,1 М НСІ та перемішували впродовж 15хв. Тверду фазу відокремлювали методом декантації, а розчин аналізували атомно-абсорбційним методом за вказаних у Таблиці 1 умов:

Таблиця 1. Умови визначення золота на атомно-абсорбційному спектрофотометрі “Сатурн” у повітряно-пропан-бутановому полум’ї.

Джерело світла - лампа положо катоду на елемент	Параметри		
	Довжина хвилі, нм	Ширина щілини, нм	Струм лампи, мА
Au	242,8	0,15	30

Вміст елемента визначали за градувальним графіком (п.2.4). Готували холостий дослід та аналізували його, як описано у вищезазначеній методиці.

#### 2.4. Методика побудови градувального графіка

Використовували розчин, який готували розведенням стандартного. Концентрація розведеного розчину була  $1,0 \cdot 10^{-5}$  М. У мірні колби на 25 мл переносять аліквоту розчину, що містить іони аурому, по 0,25; 0,50; 1,00; 2,00; 4,00; 8,00 мл. Розчин у колбі доводять до мітки водою очищеною, перемішують та вимірюють інтенсивність поглинання за умов, які зазначених у Таблиці 1.

Результати представляють у вигляді графічної залежності  $h, \text{mm} - C, \text{мкг/мл}$ .

### **Розділ 3. Результати та їх обговорення.**

Концентрація сполук золота у лікарських засобах низька, тому кількісне визначення на фоні значного вмісту макрокомпонентів потребує попереднього концентрування іонів ауруму. Перспективними матеріалами для вилучення іонів ауруму (III) та ауруму (I) з їх розчинів є твердофазні екстрагенти на основі кремнезему з ковалентно закріпленими нітроген-, сірковмісними аналітичними лігандами. Одним із такого класу сорбентів є кремнезем, хімічно модифікований групами пропілтіетиламіну ( $=\text{NRS}-\text{SiO}_2$ ), який зарекомендував себе як ефективний реагент для вилучення і концентрування іонів ауруму (III). Тому представляло інтерес дослідити хімічну поведінку системи іони ауруму (I) та  $=\text{NRS}-\text{SiO}_2$ .

#### **3.1. Вибір хімічно модифікованого кремнезему.**

Нами було проведено бібліосемантичний аналіз [18, 20-22], у результаті якого було з'ясовано, що в аналітичній практиці проводять синтез кремнеземів двома зборками – гомогенною та гетерогенною. Для подальших досліджень ми обрали ХМК, який був синтезований гетерогенним складанням [20].

Привиті ліганди проявляють підвищену спорідненість до деяких металів ( у тому числі і для золота) завдяки присутності групи  $=\text{NRS}-$ , тому вони є перспективним сорбентами для кількісного вилучення катіонів Ауруму (I).

#### **3.2. Оптимальні умови вилучення катіонів Ауруму (I)**

Одним з найважливіших параметрів найкращої твердофазної екстракції є показник рН, при якому кількісне вилучення катіонів Ауруму (I) на поверхні ХМК є максимальним. В результаті проведених досліджень (п. 2.3.)

було з'ясовано, що при значенні рН = 3,0 твердофазна екстракція катіонів Ауруму (I) з розчину ауранофіну відбувається стовідсотково. Для наочності на Рис.4 представлено залежність сорбції катіонів Ауруму (I) з розчину ауранофіну від рН розчину.

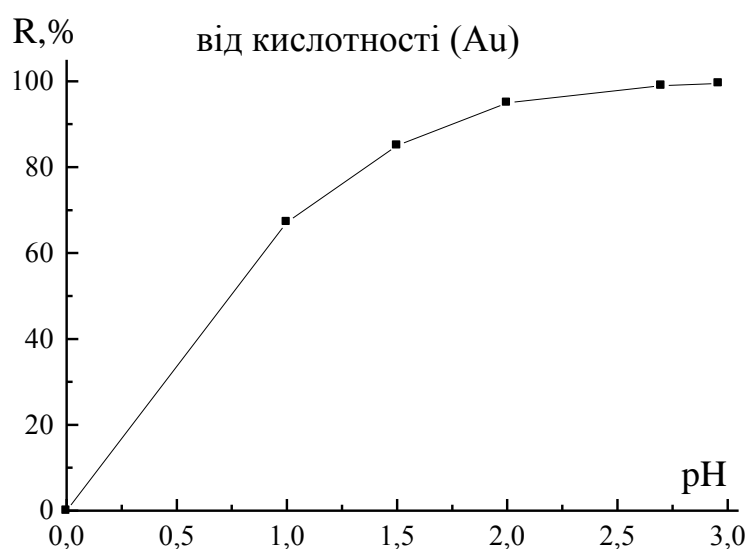


Рис.4. Залежність % сорбції катіонів Ауруму на поверхні ХМК - =NRS-SiO<sub>2</sub> від кислотності середовища., m (сорбенту) = 0.05 г, V = 25 мл, C(ауранофіну) = 1·10<sup>-4</sup> моль/л, τ = 15 хв.

Отже, іони ауруму(I) з розчину ауранофіну вилучаються сорбентом з кислих розчинів і при рН 3 практично повністю (99%) знаходяться у фазі сорбенту. Іони ауруму виявляють високу спорідненість до закріпленого на поверхні сорбенту нітроген-, сірковмісного ліганду, тому кількісно елюювати іони ауруму(I) розчинами мінеральних кислот при рН>1 не вдається. Розчин 10% тіосечовини у 0,1 моль/л хлоридної кислоти об'ємом 5 мл елює аналіт кількісно.

### 3.3. Побудова градууювального графіка та оцінка лінійності методики.

Готували серію розчинів ауранофіну (вихідна концентрація ауранофіну  $1,0 \cdot 10^{-5}$  моль/л), як описано у п. 2.4, та вимірювали аналітичний сигнал Ауруму при  $\lambda(\text{Au})=242,8$  нм атомно-абсорбційним методом. За результатами вимірів будували градувальний графік (Рис.5.) та оцінювали лінійність методики аналізуючи певні статистичні величини[23-26].

*Величина залишкової дисперсії.*

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

$$s_0^2 = 1,4536$$

У свою чергу дисперсії констант  $a$  і  $b$  розраховують за рівняннями:

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

$$s_b^2 = 0,04797$$

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

$$s_a^2 = 0,3927$$

*Стандартні відхилення  $s_b$  і  $s_a$  величини  $\Delta_b$  і  $\Delta_a$  (напівширини довірчих інтервалів), необхідні для оцінки довірчих інтервалів констант, розраховують за рівняннями:*

$$s_b = \sqrt{s_b^2},$$

$$s_b \approx 0,2190$$

$$s_a = \sqrt{s_a^2},$$

$$s_a \approx 0,6267$$

$$\Delta_b = t(P, v) \cdot s_b, v = n - 2,$$

$$t(0.95,5) = 2,5706$$

$$\Delta_b = 0,5630$$

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

$$\Delta_a \approx 1,611$$

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

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

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

Рівняння лінійної регресії:  $y = 21,068x - 0,7126$ .

Довірчий інтервал для коефіцієнта  $a$ :  $21,068 \pm 1,611$ .

Довірчий інтервал для коефіцієнта  $b$ :  $0,7126 \pm 0,5630$ .

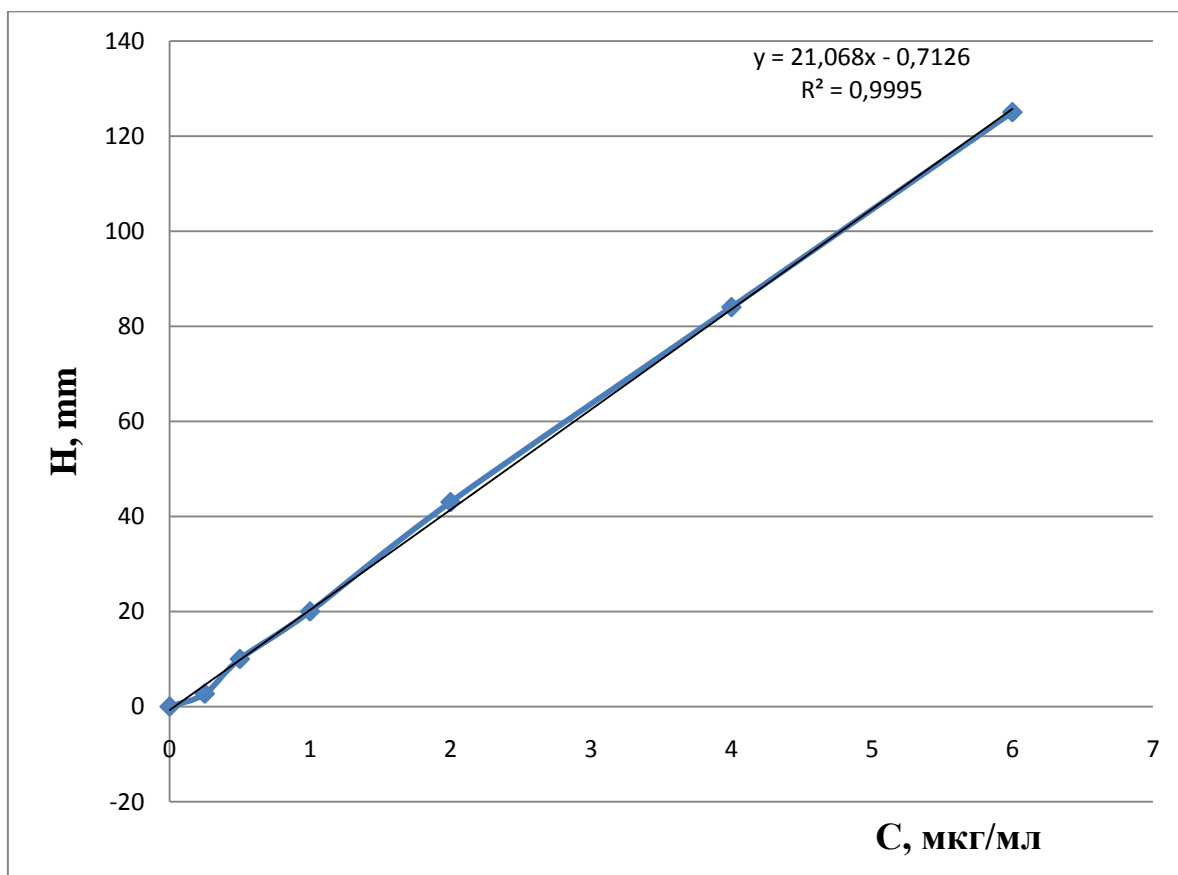




Рис.5. Градувальний графік визначення Ауруму атомно-абсорбційним методом.  $C(\text{ауранофіну}) = 1,0 \cdot 10^{-5}$  моль/л,  $\lambda(\text{Au}) = 242,8$  нм

Враховуючі наведені дані та аналізуючи вимоги ДФУ, можна вважати методику лінійною[23-26].

### **3.4. Результати визначення вмісту золота у ТЛФ та валідація методики.**

В оптимальних умовах вилучення ( $\text{pH} = 2,5-3$ ) практично всі інші іони важких металів [18], а також допоміжні речовини, які входять до складу ТЛФ не вилучаються сорбентом, тому можна стверджувати, що запропонована методика є специфічною.

У фармацевтичній лабораторній практиці або в аналітичній практиці при розробці та апробації методик для виключення систематичних помилок порівнюють між собою експериментальні дані, які були отримані у різних лабораторних умовах (Додаток 4). У нашому випадку ми порівнювали експериментальні дані, які були отримані у різні дні.

#### **3.4.1. Методика кількісного визначення золота у ТЛФ сорбційно-атомно-абсорбційним методом.**

Наважку  $XMK = \text{NRS} - \text{SiO}_2$  масою 0,05 г поміщають у контактну колбу. Готують розчин аналізованої твердої лікарської форми. Для цього одну капсулу зразка розчиняють у 100 мл води. Вміст Ауруму у приготовленому аналізованому розчині становить 8,7 мкг/мл. Далі 10 мл цього розчину переносять у мірну колбу на 25 мл, створюють  $\text{pH} = 3,0$ , доводять до позначки водою та додають до сорбенту у контактній колбі. Контакт фаз складає 20 хвилин. Після завершення твердофазної екстракції сорбент відокремлюють від розчину фільтруванням. Тверду фазу

промивають дистильованою водою та висушують на повітрі, переносять кількісно у хімічний стакан місткістю 10 мл. У стакан додають 5 мл приготованого 10% розчину тіосечовини у 0,1 М НСІ та перемішують впродовж 15хв. Тверду фазу відокремлюють методом декантації, а розчин аналізують атомно-абсорбційним методом. Параметри та умови ААС вимірів вказані у Таблиці 1. Виконують 4 паралельні дослідження та проводять холостий дослід через всі етапи методики. Вміст елементу золото визначають за градувальним графіком (п.2.4, рис.5).

Визначення Ауруму у зразку твердої лікарської форми проводили у різні дні з використанням одних і тих же розчинів реагентів, приготвлених у день визначення.

Результати кількісного визначення золота в об'єкті дослідження наведено у Таблиці 2.

Таблиця 2. Кількісне визначення Ауруму у об'єкті дослідження (враховуючи розведення). Вміст Ауруму згідно з інструкцією для медичного застосування 0,87 мг.

	Дослід 1*	Дослід 2*
	Вміст золота, мг	
1	0,81	0,84
2	0,84	0,87
3	0,85	0,82
4	0,86	0,84

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

\*Дослід 2 - результати отримано при аналізі об'єкту дослідження при повторенні методики через 7 днів.

1) середнє визначення результатів досліду 1 та досліду 2:

$$\bar{x} = \frac{x_1+x_2+\dots+x_n}{n},$$

$$\bar{x} \text{ (дослід 1)} = 0,84$$

$$\bar{x} \text{ (дослід 2)} = 0,84$$

2) RSD – відносне стандартне відхилення у відсотках визначали за формулами:

$$RSD = s_r \cdot 100\%,$$

$$s_r = \frac{s}{\bar{x}}, \text{ s – стандартне відхилення}$$

$$s \text{ (дослід 1)} = 0,0216$$

$$s \text{ (дослід 2)} = 0,0206$$

$$s_r \text{ (дослід 1)} = 0,0257$$

$$s_r \text{ (дослід 2)} = 0,0245$$

$$RSD \text{ (дослід 1)} = 2,57\%$$

$$RSD \text{ (дослід 2)} = 2,45\%$$

3) значення дисперсії:

$$s^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{v},$$

або

$$s^2 = \frac{\sum_{i=1}^n x_i^2 - n \cdot \bar{x}^2}{v},$$

де  $v$  – число ступенів свободи,  $n$  – обсяг вибірки,  $\bar{x}$  – середнє значення,  $x_i$  – усі значення вибірки.

$$s^2 \text{ (дослід 1)} = 0,000467$$

$$s^2 \text{ (дослід 2)} = 0,000425$$

4) визначення довірчого інтервалу та оцінка правильності результатів:

$$\bar{x} \pm t_{p,v} \frac{s}{\sqrt{n}} = \bar{x} \pm \Delta_{\bar{x}},$$

де  $\bar{x}$  – середнє значення вибірки,  $s$  – стандартне відхилення,  $n$  – обсяг вибірки,  $t_{p,v}$  – коефіцієнт Стюдента або  $t$ -критерій,  $\Delta_{\bar{x}}$  – напівширина

довірчого інтервалу; коефіцієнт Стьюдента при  $P=0,95$  та числі ступенів свободи  $3 - 3,1824$ .

В даному випадку за допомогою довірчого інтервалу ми оцінювали правильність отриманих результатів.

Дослід 1:

$$\Delta_{\bar{x}} (\text{дослід 1}) = 0,0343 \approx 0,034$$

Довірчий інтервал приймає вигляд:

$$\bar{x} \pm \Delta_{\bar{x}} = 0,84 \pm 0,034$$

Іншими словами довірчий інтервал перебуває у межах від 0,806 до 0,874. Вміст золота згідно з інструкцією для медичного застосування 0,87 мг. Значення 0,87 мг потрапляє у знайдений довірчий інтервал, отримані результати можна вважати правильними, використаний метод не містить систематичної помилки.

Дослід 2:

$$\Delta_{\bar{x}} (\text{дослід 2}) = 0,0328 \approx 0,033$$

$$\bar{x} \pm \Delta_{\bar{x}} = 0,84 \pm 0,033$$

Отже довірчий інтервал для зразку 2 перебуває у межах від 0,807 до 0,873. Вміст золота згідно з інструкцією для медичного застосування 0,87 мг. Значення 0,87 мг потрапляє у знайдений довірчий інтервал, отримані результати можна вважати правильними, використаний метод не містить систематичної помилки.

5) оцінка відносної похибки середнього значення:

$$\bar{\varepsilon} = \frac{\Delta_{\bar{x}}}{\bar{x}} \cdot 100\%$$

$$\bar{\varepsilon} (\text{дослід 1}) = 4,09\%$$

$$\bar{\varepsilon} (\text{дослід 2}) = 3,89\%$$

6) оцінку збіжності наведено у Таблиці 3:

Таблиця 3. Значення фактору  $L$  (95%,  $n$ ) для різного обсягу вибірки

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

Дослід 1:

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

$$0,86 - 0,81 < 3,65 * 0,0216$$

$$0,05 < 0,079$$

Результати можна вважати збіжними.

Дослід 2:

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

$$0,87 - 0,82 < 3,65 * 0,0206$$

$$0,05 < 0,075$$

Результати можна вважати збіжними.

### 3.4.2. Перевірка правильності методики

Правильність запропонованої альтернативної методики перевірено методом «введено-знайдено». Отримані результати корелюють із регламентованим вмістом золота у твердій лікарській формі ауранофін, порівняння експериментальних даних щодо вмісту золота у модельних зразках лікарських препаратів свідчить про достатню точність запропонованого методу (Таблиця 4) [23-26].

Таблиця 4. Результати сорбційно-атомно-абсорбційного визначення іонів аурому в зразках твердої лікарської форми запропонованим методом та методом добавок:  $m_c = 0,1$  г;  $pH = 2,8-3$ ;  $V_{ел.} = 5$  мл, елюент 10% Thio ;  $n = 3$

	V проби, см <sup>3</sup>	Введено, аурому, мг	Знайдено, мг	Знайдено запропонованим методом, мг	Sr
Зразок 1	25	1,00	1,79±0,03	0,84±0,026	0,001
	50	1,00	1,85±0,03		
	25	1,50	2,33±0,02		

## ВИСНОВКИ

- Іони Ауруму (I) селективно вилучаються з водного розчину аурунафіну кремнеземом з ковалентно закріпленими групами пропілтіоетиламіну. Кількісне вилучення іонів Ауруму (I) досягається при  $\text{pH} = 3.0$ , а кількісне елюювання - 5 мл 10% розчином  $\text{Thio}$  у 0,1М  $\text{HCl}$ .
- Розроблено та апробовано методику сорбційно-атомно-абсорбційного визначення  $\text{Au(I)}$  в твердій лікарській формі. Методика дозволяє вилучати іони Ауруму (I) на фоні макрокомпонентів без відділення матриці.
- Валідаційні характеристики розробленої методики за специфічністю, лінійністю та правильністю відповідають критеріям прийнятності згідно ДФУ

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. R Tyler Mertens, Sailajah Gukathasan, Adedamola S Arojojoye, Chibuzor Olelewe, Samuel G Awuah Next Generation Gold Drugs and Probes: Chemistry and Biomedical Applications. Chem Rev 2023 May 24;123(10):6612-6667. doi: 10.1021/acs.chemrev.2c00649.
2. C. Abbehausen, C.M. Manzano, P.P. Corbi<sup>a</sup>, N.P. Farrell. Effects of coordination mode of 2-mercaptothiazoline on reactivity of Au(I) compounds with thiols and sulfur-containing proteins. Journal of Inorganic Biochemistry. Volume 165, December 2016, Pages 136-145 <https://doi.org/10.1016>
3. Shaw CF "Gold-based therapeutic agents". Chemical Reviews. **99** (9): 2589–600. doi:10.1021/cr980431o. PMID 11749494
4. Next Generation Gold Drugs and Probes: Chemistry and Biomedical Applications/ R Tyler Mertens<sup>1</sup>, Sailajah Gukathasan<sup>1</sup>, Adedamola S Arojojoye<sup>1</sup>, Chibuzor Olelewe<sup>1</sup>, Samuel G Awuah<sup>1</sup> Chem Rev/ 2023 May 24;123(10):6612-6667. doi: 10.1021/acs.chemrev.2c00649
5. Чекман І.С., Прискока А.О. Нанозолото та нанопокриття із золота: стан наукових досліджень, перспективи застосування у медицині. Український медичний часопис., 2010. с.37-43.
6. <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/1613/zoloto>
7. Protein Metalation by Medicinal Gold Compounds: Identification of the Main Features of the Metalation Process through ESI MS Experiments. Molecules. 2023 Jul 04; 28(13)
8. Paul Davis Clinics in Rheumatic Diseases. Volume 10, Issue 2, August 1984, Pages 369-383 [https://doi.org/10.1016/S0307-742X\(21\)00508-7](https://doi.org/10.1016/S0307-742X(21)00508-7)
9. Farah H. Abdalbari<sup>1</sup> · Carlos M. Telleria. The gold complex auranofin: new perspectives for cancer therapy. Discover Oncology. Perspective. (2021) 12:42 | <https://doi.org/10.1007/s12672-021-00439-0>



10. Huang J, Fu X, Chen X, Li Z, Huang Y, Liang C. Перспективні терапевтичні цілі для лікування ревматоїдного артриту. *Передній імунол.* 2021;12:686155.
11. Davis P, Johnston C. Effects of gold compounds on function of phagocytic cells. Comparative inhibition of activated polymorphonuclear leukocytes and monocytes from rheumatoid arthritis and control subjects. *Inflammation.* 1986;10(3):311–20.
12. Фармакологія за Рангом і Дейлом, пер.9-го англ.вид. у 2-х томах Т.1/Джеймс М.Рітер, Род Флавер, ГремГендерсон, Юн Конг Лоук, Девід Мак К,юн, Гемфрі П Ранг; наук.ред.перекл. Ганна Зайченко, Микола Хайтович.-К.ВСВ ”Медицина“, 2021-588 с.
13. Фармакологія з основами патології / Колесник Ю.М.,Чекман І.С., Беленічев І.Ф., Горчакова Н.О., Нагорна О.О., Бухтіярова Н.В., Моргунцова С.А., Зайченко Г.В. : підручник. Вінниця: Нова книга, 2021. – 572 с.
14. Побічна дія ліків: підручник для студентів вищих навчальних закладів медичної освіти /Беленічев І.Ф., Горчакова Н.О., Бухтіярова Н.В, Самура Т.А., Бухтіярова Т.А., Нагорна О.О., Моргунцова С.А., Єгоров А.А., Риженко О.В., Тихоновський О.В. Запоріжський державний медичний Університет. Вінниця: Нова книга, 2021. – 360 с.
15. Фармакологія. Підручник для медичних і стоматологічного факультетів Вищих медичних навчальних закладів освіти. І.С.Чекман, В.М.Бобирьов, В.В.Кресюн, В.В.Годован, Н.О.Горчакова, Л.І.Казак, Т.В.Кава, Г.Ю.ОстровськаТ.А.Петрова, Л.М.РябушкоВінниця: Нова книга, 2020. – 472 с.
16. Довідник еквівалентності лікарських засобів Rx index Спеціалізоване медичне видання / за ред І.А. Зупанця, В.П. Черних 4 вид. Перероблене К.: Фармацевт практик- 2020. – 2033 с.
17. Pharmacology / [M. A. Clark, R. Finkel, J. A. Rey et al.]. – [7th ed.]. – Baltimore : Lippincott Williams & Wilkins, 2018. – 638 p

18. ВМ Зайцев, ОП Коноплицька, ГМ Зайцева. Кремнезем з ковалентно закріпленими групами пропілтіоетиламіну як адсорбент для концентрування іонів золота (III) та паладію (II) з хлоридних розчинів. *Методи и объекты химического анализа*, 2008. Т. 3 (2), 178-184
19. <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/3906/atomno-absorbciijnij-spektralnij-analiz>.
20. ГМ Зайцева, ОП Коноплицька, ВА Халаф, ВМ Зайцев. Сорбційно-атомно-абсорбційне визначення Cu (II), Cd (II), Zn (II), та Pb (II) у питній воді за допомогою кремнезему, модифікованого пропілтіоетиламіном. *Укр. хим. журн.*—2006.—72, 108-113
21. ОП Коноплицька, ГМ Зайцева, ВМ Зайцев. Визначення Au (III) в технічних розчинах з попереднім сорбційним концентруванням. Міжнародна наукова конференція «Мембранні та сорбційні процеси I технологи Київ, 5 - 7 березня 2007 р. , тези доповідей. С. 63.
22. Tsysin G.I., Kovalev I.A., Nesterenko P.N. et al. // *Separation and Purification Technology*.-2003.-P.11—24.
23. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків, 2015. в 3 т. Т.1. 1128 с.
24. *European Pharmacopoeia*. 8.0.— P. 3003.
25. 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.
26. Георгіянц В.А. Валідація аналітичних методик у фармації : теорія, нормативні аспекти, проблеми практики. В.А. Георгіянц. О.А. Євтіфеева. *Фармацевтичний часопис*. 2007. №2. С.13 – 18.

## ДОДАТКИ.

### Додаток 1.

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



## Додаток 2.

pH-метр Metrohm 826 pHmobile.



Діапазон вимірювання	pH 0 ... 14 (-8 ... 22)
Потенціал U	$\pm 1200$ 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 3.

Мірний посуд класу А.



## Додаток 4. Витяг з ДФУ.

1-2018

ФАРМАКОМ

### 5.3.N.1. СТАТИСТИЧНИЙ АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ХІМІЧНОГО ЕКСПЕРИМЕНТУ<sup>N</sup>

2.4.2.2. Критерій практичної  
незначущості систе-  
матичної похибки

#### ЗМІСТ

#### 1. ВИБІРКА

- 1.1. Середнє значення та стандартне відхилення
- 1.2. Перевірка однорідності вибірки. Виключення значень варіант, що випадають
  - 1.2.1. Вибірки, малі за обсягом
  - 1.2.2. Вибірки, великі за обсягом
  - 1.2.3. Загальні зауваження щодо ідентифікації варіант, що випадають
- 1.3. Об'єднання вибірок
  - 1.3.1. Об'єднана дисперсія й об'єднане середнє
  - 1.3.2. Критерій Бартлета
  - 1.3.3. Критерій Кокрена
- 1.4. Довірчі інтервали й оцінка їх величини
- 1.5. Однобічні та двобічні довірчі інтервали

#### 2. МЕТРОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ МЕТОДИКИ АНАЛІЗУ

- 2.1. Представлення метрологічних характеристик
- 2.2. Формулювання аналітичної задачі
- 2.3. Особливості контролю якості лікарських засобів за показником «Кількісне визначення»
  - 2.3.1. Загальні положення
  - 2.3.2. Доказовий підхід
  - 2.3.3. Підтверджуючий підхід
- 2.4. Оцінка значущості систематичної похибки
  - 2.4.1. Статистична значущість систематичної похибки
  - 2.4.2. Практична значущість систематичної похибки
    - 2.4.2.1. Принцип незначущості

#### 3. ПОРІВНЯННЯ ДВОХ МЕТОДИК АНАЛІЗУ ЗА ВІДТВОРЮВАНІСТЮ

#### 4. МЕТРОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА СЕРЕДНЬОГО РЕЗУЛЬТАТУ

#### 5. ПОРІВНЯННЯ СЕРЕДНІХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДВОХ ВИБІРОК

- 5.1. Розходження дисперсій  $s_1^2$  і  $s_2^2$  статистично невірогідно
- 5.2. Розходження дисперсій  $s_1^2$  і  $s_2^2$  статистично вірогідно
- 5.3. Відоме точне значення величини  $A$
- 5.4. Використання довірчих інтервалів

#### 6. ІНТЕРПРЕТАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ АНАЛІЗУ

- 6.1. Оцінка збіжності результатів паралельних випробувань
- 6.2. Забезпечення якості результатів
  - 6.2.1. Кваліфікація мірного посуду
  - 6.2.2. Придатність хроматографічної системи
- 6.3. Гарантія якості продукції
  - 6.3.1. Метрологічно атестована методика
  - 6.3.2. Валідована методика
  - 6.3.3. Урахування факторів неоднорідності для дозованих одиниць
- 6.4. Оцінка результатів тестування
  - 6.4.1. Розрахунок метрологічних характеристик міжлабораторної вибірки
  - 6.4.2. Оцінка якості результатів учасників тестування
  - 6.4.3. Внутрішньолабораторне тестування
  - 6.4.4. Зовнішнє тестування
    - 6.4.4.1. Використання метрологічних характеристик результатів вибірки учасників
    - 6.4.4.2. Використання максимально допустимої не-

- визначеності методики аналізу
- 6.4.4.2.1. Наявність загальної систематичної похибки результатів учасників
- 6.4.4.2.2. Загальна характеристика якості результатів учасників
- 7. РОЗРАХУНОК І СТАТИСТИЧНА ОЦІНКА ПАРАМЕТРІВ ЛІНІЙНОЇ ЗАЛЕЖНОСТІ**
- 8. ПРИКЛАДИ**
- 8.1. Обчислення середнього значення та дисперсії
- 8.2. Перевірка однорідності вибірки малого обсягу
- 8.3. Обчислення довірчих інтервалів і невизначеностей вимірювань
- 8.4. Перевірка гіпотези рівності дисперсій
- 8.4.1. Об'єднання результатів вибірок, різних за обсягом
- 8.4.2. Об'єднання результатів вибірок, однакових за обсягом
- 8.5. Порівняння двох методик аналізу за прецизійністю і правильністю результатів. Статистична і практична значущість систематичної похибки
- 8.5.1. Збіжність та наявність статистично значущої систематичної похибки
- 8.5.2. Наявність практично значущої систематичної похибки
- 8.6. Порівняння середніх результатів двох вибірок
- 8.6.1. Використання дисперсій
- 8.6.2. Використання максимально допустимої невизначеності
- 8.7. Забезпечення якості результатів
- 8.7.1. Кваліфікація градуйованої піпетки місткістю 5 мл
- 8.8. Гарантуючі допуски
- 8.8.1. Метрологічно атестована методика
- 8.8.2. Валідована методика
- 8.8.3. Урахування факторів неоднорідності для дозованих одиниць
- 8.8.4. Граничні допуски вмісту за специфікацією для дозованих одиниць
- 8.9. Оцінка результатів тестування
- 8.9.1. Внутрішньолабораторне тестування персоналу за результатами верифікації градуйованої піпетки місткістю 5 мл
- 8.9.2. Зовнішнє тестування: визначення вмісту домішки В лінкоміцину в субстанції лінкоміцину методом ВЕРХ
- 9. РОЗРАХУНОК НЕВИЗНАЧЕНОСТІ ФУНКЦІЇ ДЕКІЛЬКОХ ВИПАДКОВИХ ЗМІННИХ**
- 9.1. Лінійна модель
- 9.1.1. Зважене середнє
- 9.2. Підхід Уелча — Сатертуейта
- 9.3. Приклади розрахунків невизначеності функції декількох змінних
- 9.3.1. Розрахунок невизначеності аналізу готового лікарського засобу за допомогою високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ)
- 9.3.2. Прогноз невизначеності спектрофотометричного аналізу готового лікарського засобу
- 9.3.3. Розрахунок середнього значення декількох нерівноточних вибірок
- 10. ДОДАТОК**
- Таблиця 10.1. Числові значення контрольного критерію  $Q(P, n)$
- Таблиця 10.2. Числові значення критерію Стьюдента  $t(p, \nu)$
- Таблиця 10.3. Відсоткові точки розподілу  $\chi^2(P, \nu)$
- Таблиця 10.4. Критерій Кокрена
- Таблиця 10.5. Відсоткові точки розподілу Фішера ( $F(P_1, \nu_1, \nu_2)$  — розподіл)
- Таблиця 10.6. Відсоткові точки вибіркового коефіцієнта кореляції  $r$



$\Delta_{x,r}$	напівширина відносного довірчого інтервалу одичного визначення;
$\Delta_{\pi,r}$	напівширина відносного довірчого інтервалу середнього результату;
$\Delta_{\Delta,r}$	сумарна невизначеність аналізу;
$\Delta_{FAO,r}$	невизначеність кінцевої аналітичної операції;
$\Delta_{RS,r}$	невизначеність атестації стандартного зразка;
$\Delta_{SP,r}$	невизначеність пробопідготовки;
$\delta$	відносна величина систематичної похибки;
$\epsilon, \bar{\epsilon}$	відносні невизначеності відповідно результату окремого визначення і середнього результату;
$\mu$	справжнє значення вимірюваної величини;
$\nu$	число ступенів свободи; перемінний обсяг вибірки при послідовному аналізі;
$\nu_p$	об'єднане число ступенів свободи;
$\nu_{eff}$	«ефективне» число ступенів свободи в підході Уелча-Сартуейта;
$\Sigma$	знак підсумовування (сума);
$\sigma$	стандартне відхилення генеральної сукупності;
$\sigma^2$	дисперсія генеральної сукупності;
$\chi^2$	критерій «хі-квадрат».

Метрологічні характеристики методик і результатів, одержуваних при статистичній обробці даних експерименту, дозволяють проводити оцінку та порівняння як експериментальних методик, так і досліджуваних об'єктів і на цій підставі розв'язувати низку прикладних задач, пов'язаних із визначенням статистичної вірогідності результатів випробування. Зокрема, описані нижче статистичні підходи та метрологічні характеристики використовують при валідації розроблюваних методик і для оцінки коректності одержаних результатів аналізу.

У розділах 1–8 викладені підходи, що застосовуються при статистичному аналізі результатів, які є функцією однієї випадкової змінної. Застосування цих підходів для функцій декількох випадкових змінних описано в розділі 9. У розділі 10 наведені необхідні статистичні таблиці.

При викладі матеріалу використовують терміни, прийняті у загальній статті 5.3.N.2. *Валідація аналітичних методик і випробувань*.

## 1. ВИБІРКА

Терміном «вибірка» позначають сукупність статистично еквівалентних результатів (варіант). Як таку сукупність можна, наприклад, розглядати ряд результатів, одержаних при рівнобіжних визначеннях вмісту речовини в однорідній за складом пробі.

Окремі значення варіант вибірки обсягу  $n$  прийнято позначати через  $x_i$  ( $1 \leq i \leq n$ ). Упорядкована у порядку зростання вибірка може бути подана у вигляді

$$x_1; x_2; \dots; x_i; \dots; x_{n-1}; x_n. \quad (1.1)$$

Результати, одержані при статистичній обробці вибірки, будуть вірогідні, лише якщо ця вибірка однорідна. Перевірка однорідності вибірки розглядається в розділі 1.2. Але, якщо метою випробувань є перевірка однорідності серії препарату (наприклад, при проведенні випробування «Однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу»), оцінюють усі одержані результати (значення варіант) без попередньої перевірки однорідності вибірки.

### 1.1. СЕРЕДНЄ ЗНАЧЕННЯ ТА СТАНДАРТНЕ ВІДХИЛЕННЯ

У більшості випадків середнє вибірки  $\bar{x}$  є найкращою оцінкою справжнього значення вимірюваної величини  $\mu$ , якщо його обчислюють як середнє арифметичне усіх варіант:

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n}. \quad (1.2)$$

При цьому розкид варіант  $x_i$  навколо середнього  $\bar{x}$  характеризується величиною стандартного відхилення  $s$ . У кількісному хімічному аналізі величина  $s$  часто розглядається як міра випадкової похибки, властивої даній методиці аналізу. Квадрат цієї величини  $s^2$  називають дисперсією. Величина дисперсії може розглядатися як міра



відтворюваності (збіжності) результатів, поданих у даній вибірці. Обчислення величин  $s^2$  і  $s$  проводять за рівняннями 1.5 і 1.6. Іноді для цього попередньо визначають значення відхилень  $d_i$  і число ступенів свободи (число незалежних варіант)  $v$ :

$$d_i = x_i - \bar{x}, \quad (1.3)$$

$$v = n - 1, \quad (1.4)$$

$$s^2 = \frac{\sum_{i=1}^n d_i^2}{v} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i^2 - n \times \bar{x}^2}{v}, \quad (1.5)$$

$$s = \sqrt{s^2}. \quad (1.6)$$

Стандартне відхилення середнього результату  $s_{\bar{x}}$  обчислюють за формулою:

$$s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}} \quad (1.7)$$

Зазвичай при контролі якості лікарських засобів доцільно використовувати відносні (по відношенню до  $\bar{x}$ ) величини — відносне стандартне відхилення  $s_r$ , відносну дисперсію  $s_r^2$  і відносне стандартне відхилення середнього результату  $s_{\bar{x},r}$ . Їх обчислюють за формулами:

$$s_r^2 = \frac{s^2}{\bar{x}^2}, \quad (1.5a)$$

$$s_r = \frac{s}{\bar{x}}, \quad (1.6a)$$

$$s_{\bar{x},r} = \frac{s_r}{\sqrt{n}}. \quad (1.7a)$$

Ці відносні величини, залежно від розв'язуваної задачі, можуть виражатися також і у відсотках до  $\bar{x}$ . У цьому разі вони часто позначаються відповідно як  $RSD$  і  $RSD_{\bar{x}}$ :

$$RSD = s_r \times 100 \%, \quad (1.6b)$$

$$RSD_{\bar{x}} = s_{\bar{x},r} \times 100 \%. \quad (1.7b)$$

У фармакопейному аналізі абсолютні величини зазвичай використовують для прямих, а відносні — для непрямих методів аналізу.

Приклад обчислень наведений у розділі 8.1.

Якщо при вимірюваннях одержують логарифми шуканих варіант, середнє вибірки обчислюють як середнє геометричне, використовуючи логарифм варіант:

$$\lg \bar{x}_g = \frac{\sum_{i=1}^n \lg x_i}{n} \quad (1.8)$$

звідки:

$$\bar{x}_g = \sqrt[n]{x_1 \times x_2 \times \dots \times x_n} = \text{anti lg}(\lg \bar{x}_g). \quad (1.9)$$

Значення  $s^2$ ,  $s$  і  $s_{\bar{x}}$  у цьому разі також розраховують виходячи з логарифмів варіант і позначають відповідно через  $s_{lg}^2$ ,  $s_{lg}$  і  $s_{lg\bar{x}}$ .

## 1.2. ПЕРЕВІРКА ОДНОРІДНОСТІ ВИБІРКИ. ВИКЛЮЧЕННЯ ЗНАЧЕНЬ ВАРІАНТ, ЩО ВИПАДАЮТЬ

Як було зазначено вище, значення  $\bar{x}$ ,  $s^2$ ,  $s$  і  $s_{\bar{x}}$  можуть бути визнані вірогідними, якщо жодна з варіант вибірки не обтяжена грубою похибкою, тобто якщо вибірка однорідна. Виявлення грубих похибок — дуже складне завдання, щодо якого в літературі немає єдиної усталеної думки (див. розділ 7.3. статті 5.3. *Статистичний аналіз результатів біологічних випробувань і кількісних визначень*). Це особливо стосується вибірок, зовсім малих за обсягом (3–5 вимірювань). Нижче наводяться підходи, що найчастіше використовують для перевірки однорідності вибірок, малих ( $n \leq 10$ ) та великих ( $n > 10$ ) за обсягом.

### 1.2.1. Вибірки, малі за обсягом

Перевірка однорідності вибірок, малих за обсягом ( $n \leq 10$ ), здійснюється без попереднього обчислення статистичних характеристик. Із цією метою після подання вибірки у вигляді (1.1) для крайніх варіант  $x_1$  і  $x_n$  (які передбачаються такими, що випадають) розраховують значення контрольного критерію  $Q$  виходячи зі значення розмаху варіювання  $R$ :

$$R = \begin{cases} |x_1 - x_n| & \text{для } n = 3 \dots 7 \\ |x_1 - x_{n-1}| & \text{для } n = 8 \dots 10 \end{cases}, \quad (1.10)$$

$$Q_1 = \frac{|x_1 - x_2|}{R}, \quad (1.11a)$$

$$Q_n = \frac{|x_n - x_{n-1}|}{R}. \quad (1.11b)$$

Вибірка визнається неоднорідною, якщо хоча б одне з обчислених значень  $Q_1$  чи  $Q_n$  перевищує табличне значення  $Q(P_1, n)$ , знайдене для довірчої імовірності  $P_1$  (див. Табл. 10.1 Додатка). Варіанти  $x_1$  або  $x_n$ , для яких відповідне значення  $Q > Q(P_1, n)$ , відкидаються, і для одержаної вибірки зменшеного обсягу виконують новий цикл

обчислень за рівняннями 1.10 і 1.11 із метою перевірки її однорідності.

Якщо у вихідній вибірці виконуються нерівності  $|x_1 - x_2| < |x_2 - x_3|$  і  $|x_n - x_{n-1}| < |x_{n-1} - x_{n-2}|$ , то рівняння (1.11a) і (1.11б) набувають вигляду:

$$Q_1 = \frac{|x_2 - x_3|}{R}, \quad Q_n = \frac{x_{n-1} - x_{n-2}}{R}. \quad (1.12)$$

Одержану в кінцевому підсумку однорідну вибірку використовують для обчислення  $\bar{x}$ ,  $s^2$ ,  $s$  і  $s_{\pi}$ .

Приклад обчислень наведений у розділі 8.2.

Застосування підходу, що оснований на співвідношеннях (1.10–1.12), накладає обмеження на достатню чутливість шкали вимірювань (див. розділ 1.2.3).

### 1.2.2. Вибірки, великі за обсягом

Для вибірок, великих за обсягом ( $n > 10$ ), перевірку однорідності проводять після попереднього обчислення статистичних характеристик  $\bar{x}$ ,  $s^2$ ,  $s$  і  $s_{\pi}$ . При цьому вибірка визнається однорідною, якщо для усіх варіант відхилення  $d_i$  (1.3) задовольняє вимоги 3s-критерію:

$$|d_i| \leq 3 \times s. \quad (1.13)$$

Якщо вибірка визнана неоднорідною, варіанти, для яких  $|d_i| > 3s$ , відкидаються як обтяжені грубими похибками з довірчою ймовірністю  $P_2 > 99.0\%$ . У цьому разі для одержаної вибірки скороченого обсягу повторюють цикл обчислень статистичних характеристик за формулами (1.2–1.7) і знову проводять перевірку однорідності. Обчислення статистичних характеристик вважають закінченим, коли вибірка скороченого об'єму виявляється однорідною.

Приклад застосування 3s-критерію (1.12) для виключення варіант, що випадають, наведений у розділі 8.9.2.

### 1.2.3. Загальні зауваження щодо ідентифікації варіант, що випадають

Для малих вибірок існує практична проблема недостатньої чутливості шкали вимірювань. Якщо завдяки занадто грубій шкалі усі варіанти, за винятком одного значення, співпадають, то, незалежно від того, як така варіанта відрізняється від інших, вона буде помилково детектуватися як така, що випадає. Така ситуація може зустрічатися для невеликої кількості варіант.

Наприклад, в експерименті були одержані такі значення оптичної густини: 0.4335, 0.4334,

0.4335. Згідно з підходом 1.2.1, величина 0.4334 випадає, що є абсурдним.

Для коректного застосування підходу розділу 1.2.1 необхідно, щоб мінімальний крок шкали вимірювань ( $d$ ) був незначущий порівнюючи з розмахом варіювання  $R$ . Тобто, згідно зі співвідношенням (2.6), має виконуватися нерівність:

$$d \leq 0.32 \times R.$$

При малих вибірках великою є невизначеність статистичних характеристик, що призводить до високої статистичної незначущості грубих похибок. Так, із Табл. 10.1 Додатка видно, що  $Q = 0.94$  для  $n = 3$  (така кількість паралельних випробувань є звичайною для рутинного аналізу) і  $p = 0.95$ . Це означає, що якщо у нас, наприклад, значення  $x_3$  значно відрізняється від  $x_1$  і  $x_2$ , то ми можемо його виключити тільки у тому випадку, коли різниця  $|x_2 - x_3|$  буде у 20 разів більшою, ніж  $|x_1 - x_2|$  (див. рівняння (1.10–1.11)). У випадку  $p = 0.99$  така різниця має бути у 100 разів більше. Ці приклади ілюструють обмеженість на практиці застосування для малих вибірок чисто статистичних критеріїв для ідентифікації варіант, що випадають.

По мірі збільшення вибірки зменшується невизначеність статистичних характеристик, але й збільшується вірогідність великих відхилень від середнього результату. Якщо, наприклад, вірогідність для однієї варіанти потрапити у якийсь довірчий інтервал становить  $p_i = 0.99$ , то вірогідність того, що всі  $n$  варіант потраплять у цей самий інтервал дорівнює  $p_n = 0.99^n$ . Відповідно, вірогідність того, що хоча б одна з цих  $n$  варіант не попаде у цей довірчий інтервал, дорівнює  $p_{0,n} = 1 - 0.99^n$ . Розрахунки показують, що навіть для вибірки  $n = 10$  вірогідність  $p_{0,n} = 0.10$  (тобто перевищує прийнятний в статистиці рівень значимості 0.05), для  $n = 30$  маємо  $p_{0,n} = 0.26$ , а для  $n = 80$  маємо  $p_{0,n} = 0.55$ , тобто більше половини.

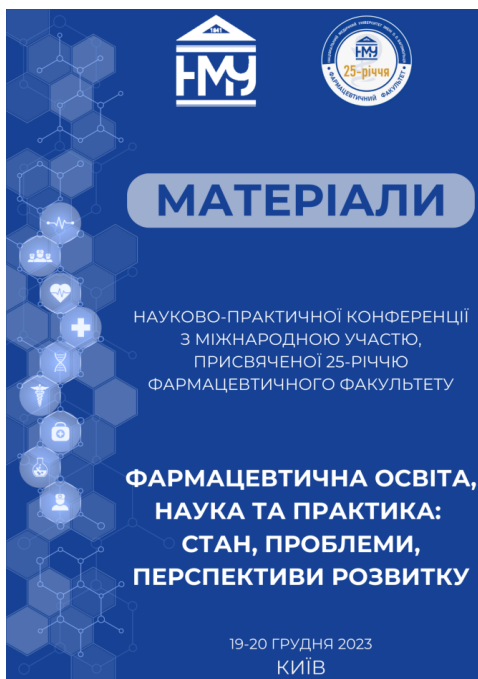
Тому для ідентифікації варіант, що випадають за думкою дослідника (наприклад, з точки зору загальної аналітичної практики), залучають, крім суто статистичних, також інші підходи (див. розділ 6.4).

## 1.3. ОБ'ЄДНАННЯ ВИБІРОК

### 1.3.1. Об'єднана дисперсія й об'єднане середнє

Якщо є  $g$  вибірок із однієї генеральної сукупності з порядковими номерами  $k$  ( $1 \leq k \leq g$ ), розрахунок дисперсії  $s_p^2$  проводять за формулою:

## Додаток 5.



### СОРБЦІЙНО-АТОМНО-АБСОРЦІЙНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ВМІСТУ АУРУМУ(I) У ТВЕРДИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМАХ

Зайцева Г.М.<sup>1</sup>, Коноплицька О.П.<sup>2</sup>, Півень Ю.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Кафедра аналітичної, фізичної та колоїдної хімії

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

<sup>2</sup>Кафедра аналітичної хімії

Київський національний університет імені Тараса Шевченка  
м. Київ, Україна

**Вступ.** Концентрація сполук золота у лікарських засобах низька, тому кількісне визначення на фоні значного вмісту макрокомпонентів потребує попереднього концентрування іонів ауруму. Перспективними матеріалами для вилучення іонів ауруму (III) та ауруму (I) з їх розчинів є твердофазні екстрагенти на основі кремнезему з ковалентно закріпленими нітроген-, сірковмісними аналітичними лігандами. Одним із такого класу сорбентів є кремнезем, хімічно модифікований групами пропілтіостиламіну (=NRS-SiO<sub>2</sub>), який зарекомендував себе як ефективний реагент для вилучення і концентрування іонів ауруму (III). Тому представляло інтерес дослідити хімічну поведінку системи іони ауруму (I) та =NRS-SiO<sub>2</sub>.

**Мета дослідження:** розробити сорбційно-атомно-абсорбційну методику кількісного визначення вмісту ауруму (I) у твердих лікарських формах. Об'єктами дослідження обрано зразок твердої лікарської форми з діючою речовиною Ауранофін-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-1-тіо-β-D-глюкопіранозато-S-) (триетилфосфін) аурум (I), міжнародна назва Auriofopin (1 капсула 3 мг містить 0,87 мг золота) і сорбент =NRS-SiO<sub>2</sub>.

**Методи дослідження.** атомно-абсорбційний, бібліосемантичний. Оптимальні умови сорбції іонів ауруму (I) на поверхні модифікованого кремнезему в залежності від кислотності розчину в інтервалі pH 1-3 та десорбції ауруму різними елюентами вивчали у статичному режимі: маса сорбенту 0,05 г, об'єм розчину 25 мл, молярна концентрація ауранофіну 110-моль/л, час контакту розчину з сорбентом – 15 хв. Розчини після сорбції аналізували на вміст іонів ауруму на атомно-абсорбційному спектрофотометрі «Сатурн» у повітряно-пропан-бутановому полум'ї при довжина хвилі 242,8 нм, ширині щілини 0,15 нм, струмі лампи 30 мА.

Стандартний розчин 0,01 моль/л ауранофіну готували за наважкою стандарту Ауранофін (≥98 % чистоти, М.м = 678,49 г/моль) Sigma-Aldrich (Сент-Луїс, США). Розчини з меншою концентрацією готували розведенням стандартного.

**Результати.** Встановлено, що іони ауруму(I) з розчину ауранофіну вилучаються сорбентом з кислих розчинів і при pH 3 практично повністю (99 %) знаходяться у фазі сорбенту. Іони ауруму виявляють високу спорідненість до закріпленого на поверхні сорбенту нітроген-, сірковмісного ліганду, тому кількісно елюювати іони ауруму(I) розчинами мінеральних кислот при pH>1 не вдається. Розчин 10 % тіосечовини у 0,1 моль/л хлоридної кислоти об'ємом 5 мл елює аналіт кількісно. Це дало можливість застосувати отримані результати

457

для кількісного визначення вмісту ауруму(I) у зразку. Результат сорбційно-атомно-адсорбційного визначення вмісту ауруму (I) у об'єкті дослідження складає 0,84 ± 0,034 мг. Правильність запропонованої методики перевірено методом «введено-знайдено». Отримані результати корелюють із регламентованим вмістом ауруму(I) у рідкій лікарській формі ауранофін, порівняння експериментальних даних щодо вмісту ауруму(I) у модельних зразках лікарських препаратів свідчить про достатню точність запропонованої методи.

**Висновки.** Встановлено, що катіони ауруму (I) з розчину твердої лікарської форми ауранофін селективно вилучаються хімічно модифікованим кремнеземом =NRS-SiO<sub>2</sub>. Доведено придатність вищезазначеного адсорбенту для кількісної твердофазної екстракції катіонів ауруму (I) з наступним визначенням їх вмісту атомно-абсорбційним методом після елюювання розчином тіосечовини у кислому середовищі.

## АНОТАЦІЯ (Summary)

### SORPTION-ATOMIC-ABSORPTION DETERMINATION OF AURUM CONTENT(S) IN SOLID MEDICINAL FORMS

Introduction. The concentration of gold compounds in medicinal products is low, therefore quantitative determination against the background of a significant content of macrocomponents requires preliminary concentration of aurum ions. Prospective materials for extracting aurum (III) and aurum (I) ions from their solutions are silica-based solid-phase extractants with covalently fixed nitrogen- and sulfur-containing analytical ligands. One of this class of sorbents is silica chemically modified with propylthioethylamine groups ( $=\text{NRS}-\text{SiO}_2$ ), which has proven itself as an effective reagent for extracting and concentrating aurum (III) ions. Therefore, it was of interest to investigate the chemical behavior of the system of aurum ions (I) and  $=\text{NRS}-\text{SiO}_2$ .

The purpose of the research: to develop a sorption-atomic-absorption technique for the quantitative determination of the content of aurum (I) in solid dosage forms. A sample of a solid dosage form with the active substance Auranofin-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-1-thio- $\beta$ -D-glucopyranosato-S-) (triethylphosphine) aurum (I) was chosen as the objects of the study. international name Auranofin (1 capsule of 3 mg contains 0.87 mg of gold) and sorbent  $=\text{NRS}-\text{SiO}_2$ .

Research methods. atomic absorption, bibliosematic. The optimal conditions for the sorption of aurum ions (I) on the surface of modified silica depending on the acidity of the solution in the pH range of 1-3 and the desorption of aurum by various eluents were studied in a static mode: the mass of the sorbent was 0.05 g, the volume of the solution was 25 ml, the molar concentration of auranofin  $1 \cdot 10^{-4}$  mol/l, contact time of the solution with the sorbent is 15 minutes. The solutions after sorption were analyzed for the content of aurum ions on the "Saturn" atomic



absorption spectrophotometer in an air-propane-butane flame at a wavelength of 242.8 nm, a slit width of 0.15 nm, and a lamp current of 30 mA.

A standard solution of 0.01 mol/L auranofin was prepared according to the weight of the Auranofin standard ( $\geq 98\%$  purity, M.m = 678.49 g/mol) Sigma-Aldrich (St. Louis, USA). Solutions with a lower concentration were prepared by diluting the standard.

Research results. It was established that aurum(I) ions from auranofin solution are extracted by a sorbent from acidic solutions and at pH 3 almost completely (99%) are in the sorbent phase. Aurum ions have a high affinity for the nitrogenous, sulfur-containing ligand fixed on the surface of the sorbent, therefore it is not possible to quantitatively elute aurum(I) ions with solutions of mineral acids at  $\text{pH} > 1$ . A solution of 10% thiourea in 0.1 mol/l hydrochloric acid in a volume of 5 ml elutes the analyte quantitatively. This made it possible to apply the obtained results for the quantitative determination of the aurum(I) content in the sample. The result of the sorption-atomic-adsorption determination of the content of aurum (I) in the research object is  $0.84 \pm 0.034$  mg. The correctness of the proposed methodology was verified by the "entered-found" method. The obtained results are correlated with the regulated content of aurum(I) in the liquid dosage form of auranofin, the comparison of experimental data on the content of aurum(I) in model samples of medicinal products shows the sufficient accuracy of the proposed method.

Conclusions. It was established that aurum (I) cations from a solution of a solid dosage form of auranofin are selectively removed by chemically modified silica =NRS-SiO<sub>2</sub>. The suitability of the above-mentioned adsorbent for quantitative solid-phase extraction of aurum (I) cations with the subsequent determination of their content by the atomic absorption method after elution with a thiourea solution in an acidic medium has been proven.