



UDC 543.442.5

ATOMIC ABSORPTION AND X-RAY FLUORESCENT DETECTION OF CHROMIUM AND COBALT IN PHARMACEUTICALS

Oleg I. Yurchenko, Tetyana V. Chernozhuk, Oleksii A. Kravchenko, Alexandr N. Baklanov

*V.N. Karazin Kharkiv National University, 4 Svobody Sq., 61022 Kharkiv, Ukraine**Received 15 August 2022; accepted 1 April 2023; available online 25 April 2023*

Abstract

An influence of SAS (Triton X-100) concentration and ultrasound treatment time on the value of analytical signal at atomic absorption detection of Chromium and Cobalt was studied. It was shown that maximal analytical signal is occurred at using Triton X-100 ($\omega = 5\%$) solutions and ultrasound treatment within 15 minutes. Sensibility of Chromium detection was increased in 1.53 times and for Cobalt is in 1.41 times. By atomic absorption and X-ray fluorescent methods the composition of the analytes in substances of paracetamol, caffeine and analgin was determined. By variation of the sample mass and by "injected-found out" method we have proved that systematic error is not significant. A method for the determination of chromium and cobalt in pharmaceutical substances has been developed. The detection limit of cobalt is $0.4 \mu\text{g} / \text{l}$, chromium $0.5 \mu\text{g} / \text{l}$.

Key words: paracetamol; caffeine; analgin; sample preparation; ultrasound; Triton X-100; atomic absorption spectrometry; X-ray fluorescent analysis.

АТОМНО-АБСОРБЦІЙНЕ ТА РЕНТГЕНОФЛУОРЕСЦЕНТНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ХРОМУ ТА КОБАЛЬТУ В ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТАХ

Олег І. Юрченко, Тетяна В. Черножук, Олексій А. Кравченко, Олександр М. Бакланов

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, пл. Свободи, 4, Харків, 61022, Україна

Анотація

Досліджено вплив концентрацій поверхнево-активних речовин та часу обробки ультразвуком на величину аналітичного сигналу при атомно-абсорбційному визначенні хрому та кобальту. Показано, що максимальний аналітичний сигнал досягається при використанні водних розчинів Тритон X-100 ($\omega = 5\%$) та обробці ультразвуком 15 хв. Чутливість визначення кобальту підвищено у 1.53 рази, а хрому у 1.41 рази. Атомно-абсорбційним та рентгенофлуоресцентним методами визначено вміст аналітів в субстанціях парацетамолу, кофеїну та анальгін. Методом «введено – знайдено» та шляхом варіювання маси наважки зразків показано, що систематична похибка методики є незначною. Розроблено методику визначення хрому та кобальту в субстанціях фармацевтичних препаратів. Межа виявлення кобальту – 0.4 мкг/л , хрому – 0.5 мкг/л .

Ключові слова: парацетамол; кофеїн; анальгін; пробопідготовка; ультразвук; тритон X-100; атомно-абсорбційна спектроскопія; рентгенофлуоресцентний аналіз.

*Corresponding author: e-mail address: baklanov_oleksandr@meta.ua

© 2023 Oles Honchar Dnipro National University;

doi: 10.15421/jchemtech.v31i1.238921

Вступ

Контроль якості та стандартизація фармацевтичних препаратів є актуальною темою сьогодні. У зв'язку з пандемією COVID Всесвітня організація охорони здоров'я (WHO) радить застосовувати препарати на основі парацетамолу. До таких препаратів належать також ті, що містять у своєму складі анальгін та/або кофеїн. Розвиток виробництва фармацевтичних препаратів пов'язаний з дослідженнями у галузях хімії, токсикології, біохімії [1]. Аналіз фармацевтичних препаратів ускладнюється різноманітністю матриць, неоднорідністю фізико-хімічних властивостей. Для аналізу фармацевтичних препаратів широко використовуються хроматографічний рентгенофлуоресцентний, спектрофотометричний та атомно-абсорбційний методи [2-5].

У виробництві ліків значну увагу приділяють проблемам безпеки (GMP), зокрема забрудненню ліків важкими металами. Важкі метали потрапляють до ліків з наступних джерел: металеві каталізатори та металеві реагенти, які використовуються під час синтезу активної фармацевтичної речовини, домішки з виробничого обладнання, вода та система закриття контейнерів, допоміжні речовини: стабілізатори, наповнювачі, зв'язуючі речовини, агенти вивільнення, ароматизатори [6]. Деякі метали використовують як активні інгредієнти фармацевтичних препаратів, щоб посилити сприятливий вплив на здоров'я людини [7]. Потрібні додаткові дослідження щоб зрозуміти складний характер проблем, пов'язаних з наявністю важких металів як забруднювачів [8]. Неорганічні домішки аналізують високочутливими інструментальними методами, які дозволяють здійснити швидкий, точний аналіз у широкому аналітичному робочому діапазоні [9-16]. Метрологічну оцінку результатів, отриманих вищеописаними методами, наведено в роботах [17-20].

Мета роботи – розробити конкурентоздатну (за метрологічними характеристиками) методику атомно-абсорбційного та рентгенофлуоресцентного визначення хрому та кобальту (прецизійність, точність, межа виявлення) в субстанціях фармацевтичних препаратів.

Експериментальна частина

У роботі використано атомно-абсорбційний спектрометр іСЕ3500 (полум'яний варіант,

лампи з порожнистими катодами, полум'я ацетилен-повітря), 5 паралельних вимірювань, довжина хвилі, нм: Cr-357.9; умови вимірювань – $C_2H_2 - N_2O$ стехіометричне, 4 л/хв C_2H_2 ; Со – 240.7; C_2H_2 – повітря, збіднене, 1 л/хв C_2H_2 ; рентгенофлуоресцентний спектрометр Elva X компанія «Елватех»; електронні ваги лабораторні OHAUS PA 64 (65/0.001); ультразвукова баня (Codyson) PS-20 Jeken; стандартні зразки водних розчинів кобальту та хрому виробництва Фізико-хімічного інституту ім. А. В. Богатського (м. Одеса); ацетилацетон, ацетилацетонати хрому та кобальту. Вихідна концентрація розчинів металів для приготування градувальних розчинів – 0.1 г/л. Тритон X-100, $C_{12}H_{22}O$ (C_2H_{40})_n, n = 9-10, Mr = 631 г/моль, ККМ = 2.9×10^4 моль/л. Зразки фармацевтичних субстанцій парацетамолу, анальгину та кофеїну відібрано для аналізу в ПАТ «Хімфармзавод Червона Зірка» м. Харків. Використана дистильована вода та хімічні реактиви кваліфікації не нижче ч.д.а.

Пробопідготовка лікарських препаратів. Відбирали серію наважок. До них додавали по 5 мл концентрованої HNO_3 . Розчини випаровували за нагрівання до вологого залишку. Після охолодження додавали 5 мл 0.1 моль/л концентрованої HNO_3 , обробляли ультразвуком 5 хв. Розчини фільтрували в мірні колби місткістю 25 мл, додавали по 2 мл Тритон X-100 ($\omega = 5\%$), 0.5 мл ацетилацетону, доводили до риски дистильованою водою та ретельно перемішували.

Метали в лікарських препаратах знаходяться у вигляді комплексів з органічними лігандами, склад неорганічних стандартних зразків складу суттєво відрізняється від складу розчинів, що аналізують. Це суттєво впливає на результати визначення аналітів. Тому необхідно замінити неорганічні стандартні зразки на комплекси іонів металів з органічними лігандами. Ультразвук використовували для інтенсифікації пробопідготовки. Подробиці використання ультразвуку для пробопідготовки описані у [21-23]. Тритон X-100 вводили для зменшення поверхневого натягу аналізованого розчину та збільшення дисперсності аерозолі, що призводило до більш повної атомізації. До цього розчину також додавали ацетилацетон для утворення ацетилацетонатів аналітів.

Градувальні розчини готували із неорганічних розчинів іонів металів та з ацетилацетонатів аналітів. Будували залеж-

ність аналітичних сигналів при атомно-абсорбційному визначенні аналітів від їх концентрації та розраховували підвищення чутливості визначення металів за методикою [3].

Результати та їх обговорення

Було проведено дослідження впливу концентрації неіоногенної поверхнево-активної речовини (ПАР) Тритон X-100 на атомно-абсорбційне (ААС) визначення

кобальту та хрому. Як відомо, ефективність розпилювання і диспергування розчинів, а звідси і концентрація атомів у полум'ї значно підвищується при використанні ПАР. Результати, отримані при ААС визначенні кобальту та хрому (Табл. 1, 2), свідчать про те, що максимальне значення аналітичного сигналу досягається при концентрації Тритон X-100 5% і далі вже не змінюється. Ця концентрація була надалі вибрана як оптимальна.

Table 1

Choice of Triton X-100 concentration for atomic absorption determination of cobalt (n = 5, P = 0.95)

Таблиця 1

w(Тритон X-100),%	Парацетамол		Анальгін		Кофеїн	
	C(Co), мг/кг		C(Co), мг/кг		C(Co), мг/кг	
	$\bar{C} \pm \frac{t_{p,f}S}{\sqrt{n}}$	S _r	$\bar{C} \pm \frac{t_{p,f}S}{\sqrt{n}}$	S _r	$\bar{C} \pm \frac{t_{p,f}S}{\sqrt{n}}$	S _r
3 %	8.85±0.02	0.03	7.49±0.03	0.03	7.05±0.03	0.03
4 %	9.24±0.04	0.03	8.18±0.02	0.03	7.39±0.02	0.03
5 %	10.18±0.03	0.03	8.77±0.03	0.03	7.61±0.03	0.03
6 %	10.18±0.02	0.03	8.77±0.03	0.03	7.60±0.03	0.03

Table 2

Choice of Triton X-100 concentration for atomic absorption determination of chromium (n = 5, P = 0.95)

Таблиця 2

w(Тритон X-100),%	Парацетамол		Анальгін		Кофеїн	
	C(Cr), мг/кг		C(Cr), мг/кг		C(Cr), мг/кг	
	$\bar{C} \pm \frac{t_{p,f}S}{\sqrt{n}}$	S _r	$\bar{C} \pm \frac{t_{p,f}S}{\sqrt{n}}$	S _r	$\bar{C} \pm \frac{t_{p,f}S}{\sqrt{n}}$	S _r
3 %	27.84±0.02	0.03	15.23±0.03	0.03	23.93±0.04	0.03
4 %	29.19±0.04	0.03	15.94±0.02	0.03	24.52±0.02	0.03
5 %	30.59±0.01	0.03	16.76±0.03	0.03	25.88±0.03	0.03
6 %	30.58±0.02	0.03	16.74±0.03	0.03	25.87±0.03	0.03

Раніше нами в багатьох роботах було показано високу ефективність ультразвуку під час розкладання органічної матриці зразків, які мають високий вміст органічних речовин [21–23]. Зв'язування іонів металів органічною матрицею змінює умови атомізації і впливає на визначення. Тому необхідною умовою ААС визначення лікарських препаратів є повне знищення органічної складової зразка. Окрім цього, для ААС визначення необхідним є кількісне переведення визначуваного елемента у розчин, що також зручно, швидко і ефективно досягається використанням

ультразвукового випромінювання. Нарешті це дає можливість досягти концентрування аналіту за наступного випаровування чи екстракції. Оскільки інтенсивність ультразвукового випромінювання була фіксованою у використаному приладі, то єдиним шляхом досягнення повноти розкладення зразка лікарського препарату було варіювання часу обробки ультразвуком. Результати досліджень щодо вибору часу обробки ультразвуком (УЗ) наведені у таблицях 3 та 4.

Table 3

Selection of ultrasonic treatment time for atomic absorption determination of cobalt (n = 5, P = 0.95)

Таблиця 3

УЗ, хв.	Парацетамол		Анальгін		Кофеїн	
	C(Co), мг/кг		C(Co), мг/кг		C(Co), мг/кг	
	$\bar{C} \pm \frac{t_{p,f}S}{\sqrt{n}}$	S _r	$\bar{C} \pm \frac{t_{p,f}S}{\sqrt{n}}$	S _r	$\bar{C} \pm \frac{t_{p,f}S}{\sqrt{n}}$	S _r
10	9.52±0.02	0.03	7.36±0.03	0.03	7.13±0.04	0.03
15	10.18±0.04	0.03	8.77±0.02	0.03	7.61±0.02	0.03
20	10.15±0.01	0.03	8.77±0.06	0.03	7.60±0.03	0.03
25	10.12±0.02	0.03	8.75±0.03	0.03	7.60±0.03	0.03

Table 4

Selection of ultrasonic treatment time for atomic absorption determination of chromium (n = 5, P = 0.95)

Таблиця 4

Вибір часу обробки ультразвуком для атомно-абсорбційного визначення хрому (n=5, P=0.95)

Уз, хв.	Парацетамол		Анальгін		Кофеїн	
	C(Cr), мг/кг	S _r	C(Cr), мг/кг	S _r	C(Cr), мг/кг	S _r
10	28.94±0.02	0.03	16.35±0.03	0.03	24.68±0.04	0.03
15	30.59±0.04	0.03	16.76±0.02	0.03	25.88±0.02	0.03
20	30.58±0.01	0.03	16.73±0.03	0.03	25.88±0.03	0.03
25	30.56±0.02	0.03	16.73±0.03	0.03	25.87±0.03	0.03

Як свідчать отримані дані, повнота розкладення досягається витримуванням розчинів впродовж 15 хв. Надалі аналітичний сигнал залишається постійним. Цей час надалі використовується як оптимальний.

Розроблена методика аналізу була використана для аналізу ряду лікарських препаратів. У таблиці 5 наведено результати атомно-абсорбційного визначення вмісту кобальту та хрому. Для перевірки і підтвердження результатів аналізів, повноти вилучення ультразвуковою обробкою було використано неруйнівний метод контролю. Також в таблиці 5 наведені результати рентгенофлуоресцентного визначення

аналітів в субстанціях лікарських препаратів. Видно, що результати аналізу двома методами не відрізняються статистично значимо. Довірчі інтервали двох методів перекриваються. Суттєвою перевагою ААС методу є набагато краща відтворюваність результатів. Це не дивно, оскільки за таких малих вмістів РФ метод частіше за все є взагалі непридатним, оскільки його чутливість набагато менша, ніж у ААС методу. Також він потребує того, щоб склад зразка і тих зразків, які використовуються для побудови градуовального графіку, був якомога ближчим.

Table 5

The results of atomic absorption determination of cobalt using surfactant Triton X-100 (w = 5 %), stabilized by ultrasound (processing time 15 minutes) (n = 5, P = 0.95)

Таблиця 5

Результати атомно-абсорбційного та рентгенофлуоресцентного визначення кобальту та хрому з використанням ПАР Тритон X-100(w = 5%), стабілізованого ультразвуком (час обробки 15 хвилин) (n = 5, P = 0.95)

Назва проби	Вміст Co, мг/кг (S _r)	Вміст Co, мг/кг	Вміст Cr, мг/кг (S _r)	Вміст Cr, мг/кг
	Метод ААС	Метод РФ	Метод ААС	Метод РФ
Парацетамол	10.18±0.04 (0.03)	10.20±0.05	30.59±0.04 (0.03)	30.60±0.06
Анальгін	8.77±0.03 (0.03)	8.75±0.06	16.76±0.04 (0.03)	16.70±0.03
Кофеїн	7.61±0.04 (0.03)	7.60±0.03	25.88±0.03 (0.02)	25.60±0.05

В таблицях 6 та 7 наведені результати перевірки правильності атомно-абсорбційного визначення металів методом

«введено-знайдено», а в таблицях 8 і 9 – шляхом варіювання маси наважки зразків.

Table 6

Verification of the correctness of atomic absorption determination of cobalt by the "introduced-found" method, paracetamol substance, (n = 5, P = 0.95)

Таблиця 6

Перевірка правильності атомно-абсорбційного визначення кобальту методом «введено-знайдено», субстанція парацетамолу, (n = 5, P = 0.95)

Вміст кобальту в пробі, г/л	Введено кобальту, г/л	Знайдено кобальту, г/л	S _r
(10.18±0.03)×10 ⁻⁴	6×10 ⁻⁴	(16.20±0.03)×10 ⁻⁴	0.01
	1.5×10 ⁻⁴	(11.65±0.02)×10 ⁻⁴	0.01

Table 7

Verification of the correctness of atomic absorption determination of chromium by the "introduced-found" method, paracetamol substance, (n = 5, P = 0.95)

Таблиця 7

Перевірка правильності атомно-абсорбційного визначення хрому методом «введено-знайдено», субстанція парацетамолу, (n=5, P=0.95)

Вміст хрому в пробі, г/л	Введено кобальту, г/л	Знайдено кобальту, г/л	S _r
(30.59±0.05)×10 ⁻⁴	6×10 ⁻⁴	(36.05±0.02)×10 ⁻⁴	0.01
	1.5×10 ⁻⁴	(32.03±0.03)×10 ⁻⁴	0.01

Показано, що розроблена методика не містить значних систематичних похибок. Проведено співставлення результатів, отриманих двома незалежними методами за критеріями Фішера та Ст'юдента. Показано, що дисперсії є однорідними, а розбіжність середніх незначимою та виправдана тільки наявністю випадкової похибки (таблиця 12). Розраховані межі виявлення атомно-абсорбційного визначення є наступними: для кобальту $C_{\min} = 0.4$ мкг/л, а для хрому – $C_{\min} = 0.5$ мкг/л. Межі виявлення кобальту та хрому,

вказані в літературі для стандартних умов є набагато вищими: $C_{\text{літ}} = 4$ мкг/л для кобальту та $C_{\text{літ}} = 3$ мкг/л для хрому.

Гранично допустимі вмісти кобальту і хрому складають 20 і 250 мг/кг відповідно. Для аналізованих зразків лікарських препаратів знайдений вміст кобальту і хрому нижче цих значень, але наближається до них. Це каже про важливість розробки методів контролю важких металів у лікарських засобах.

Table 8

Estimation of systematic error in atomic absorption determination of cobalt by variation of sample weight

Таблиця 8

Оцінка систематичної похибки при атомно-абсорбційному визначенні кобальту шляхом варіювання маси зразку

Лікарська речовина	Маса наважки, г	Аналітичний сигнал, відн.од.	Концентрація Co, мг/кг	S_r
			$\bar{C} \pm \frac{t_{p,f}S}{\sqrt{n}}$	
Парацетамол	m = 0.9970	13	10.18 ± 0.05	0.02
	m = 1.2302	19	10.24 ± 0.08	0.03
	m = 1.4586	26	10.12 ± 0.06	0.03
Анальгін	m = 0.5707	11	8.69 ± 0.04	0.03
	m = 0.8025	17	8.75 ± 0.04	0.03
	m = 1.0309	22	8.77 ± 0.04	0.03
Кофеїн	m = 0.5710	9	7.58 ± 0.05	0.03
	m = 0.7787	13	7.61 ± 0.03	0.03
	m = 0.9914	20	7.60 ± 0.03	0.03

Table 9

Estimation of systematic error in atomic absorption determination of chromium by variation of sample weight

Таблиця 9

Оцінка систематичної похибки при атомно-абсорбційному визначенні хрому шляхом варіювання маси зразку (P = 0.95; n = 5)

Лікарська речовина	Маса наважки, г	Аналітичний сигнал, відн.од.	Концентрація Cr, мг/кг	S_r
			$\bar{C} \pm \frac{t_{p,f}S}{\sqrt{n}}$	
Парацетамол	m = 0.9970	27	30.59 ± 0.05	0.03
	m = 1.2302	40	30.53 ± 0.08	0.03
	m = 1.4586	53	30.57 ± 0.06	0.03
Анальгін	m = 0.5707	13	16.70 ± 0.06	0.03
	m = 0.8025	20	16.72 ± 0.05	0.03
	m = 1.0309	25	16.78 ± 0.04	0.03
Кофеїн	m = 0.5710	22	25.81 ± 0.05	0.03
	m = 0.7787	32	25.94 ± 0.07	0.03
	m = 0.9914	45	25.88 ± 0.04	0.03

Table 10

Comparison of the results of determination of cobalt and chromium by atomic absorption and X-ray fluorescence methods in pharmaceutical substances according to Fisher's criteria

Таблиця 10

Співставлення результатів визначення кобальту та хрому атомно-абсорбційним та рентгенофлуоресцентним методами в фармацевтичних субстанціях за критеріями Фішера та Ст'юдента (n = 5, P = 0.95)

Назва проби	F	$t_{1,2}$	F	$t_{1,2}$
	Co		Cr	
Парацетамол	1.29	1.04	1.25	1.17
Анальгін	1.15	1.13	1.27	1.15
Кофеїн	1.04	0.98	1.21	1.04
	$F_{\text{табл.}} = 7.71$	$t_{\text{табл.}} = 2.132$	$F_{\text{табл.}} = 7.71$	$t_{\text{табл.}} = 2.132$

Висновки

Досліджено вплив концентрацій ПАР та часу обробки ультразвуком на величину аналітичного сигналу при атомно-абсорбційному визначенні хрому та кобальту. Показано, що максимальний аналітичний сигнал досягається за використання водних розчинів Тритон Х-100 ($\omega = 5\%$) та обробці ультразвуком протягом 15 хв. Чутливість визначення кобальту підвищується в 1.53 рази, а хрому в 1.41 рази. Розроблено методику атомно-абсорбційного та рентгенофлуоресцентного визначення хрому

та кобальту в фармацевтичних препаратах з використанням ультразвуку на стадії пробопідготовки, Тритон Х-100 та стандартних зразків складу на основі ацетилацетонатів металів. Методика не потребує використання токсичних реагентів і відповідає принципам зеленої хімії. За метрологічними характеристиками є конкурентноздатною: прецизійність, точність, межа виявлення аналітів відповідають усім вимогам до методик аналізу лікарських препаратів.

References

- [1] Siddiqui, M. R., AlOthman, Z. A., Rahman, N. (2017). Analytical techniques in pharmaceutical analysis. *Arabian J. Chem.* 10, 1409–1421. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2013.04.016>
- [2] Jwaili, M. (2019). Pharmaceutical applications of gas chromatography. *Open J. Appl. Sci.* 9, 683–690. <https://doi.org/10.4236/ojapps.2019.99055>
- [3] Yurchenko, O. I., Gubskii, S. M., Chernozhuk, T. V., Baklanov, A. N., Kravchenko, O. A. (2020). [Monitoring of content of sodium, potassium, calcium and magnesium in whey processed products]. *J. Chem. Technologies*, 28(1), 27–33 (in Ukrainian). <https://doi.org/10.15421/082004>
- [4] Vishnikin, A. B., Sklenafova, H., Solich, P., Petrushina, G. A., Tsiganok, L. P. (2018). Determination of ascorbic acid with Wells-Dawson type molybdophosphate in sequential injection system. *Anal. Lett.* 44 (1-3), 514–527. <https://doi.org/10.1080/00032719.2010.500789>
- [5] Al-Shwaiyat, M.K.E.A., Miekh, Y.V., Denisenko, T.A., Vishnikin, A.B., Andruch, V., Bazel, Ya.R. (2018). Simultaneous determination of rutin and ascorbic acid in a sequential injection lab-at-valve system. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 149, 179–184. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2017.11.006>
- [6] Busacca, C. A., Fandrick, D. R., Song, J. J., Senanayake, C. H. (2012). Transition metal catalysis in the pharmaceutical industry, in: M. L. Crawley, B. M. Trost (Eds.). *Applications of Transition Metal Catalysis in Drug Discovery and Development: An Industrial Perspective*, New York, USA: Wiley, 1–24. <https://doi.org/10.1002/9781118309872.ch1>
- [7] Alcalà, M., Blanco, M., Moyano, D., Broad, N. W., O'Brien, N., Friedrich, D., Pfeifer, F., Siesler, H. W. (2013). Qualitative and quantitative pharmaceutical analysis with a novel hand-held miniature near infrared spectrometer. *J. Near Infrared Spectrosc.* 21, 445–457. <https://doi.org/10.1255/jinirs.1084>
- [8] Kamala, C. T., Balam, V., Satyanarayanan, M., Kumar, A. K., Subramanyam K. S. V. (2014). Biomonitoring of airborne platinum group elements in urban traffic police officers. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 68(3), 2015, 421–431. <https://doi.org/10.1007/s00244-014-0114-7>
- [9] Yuan, X., Chapman, R. L., Wu, Z. (2011). Analytical methods for heavy metals in herbal medicines. *Phytochem. Anal.* 22, 189–198. <https://doi.org/10.1002/pca.1287>
- [10] Khudyakova, S. N., Vishnikin, A. B., Smityuk, N. M. (2018). A highly selective and sensitive colorimetric chemosensor based on polyurethane foam impregnated with 3-methyl-2, 6-dimercapto-1,4-thiopyrone for on-site preconcentration and determination of palladium(II). *Int. J. Environ. Anal. Chem.* 98(13), 1253–1273. <https://doi.org/10.1080/03067319.2018.1544634>
- [11] Lewen, N. (2011). The use of atomic spectroscopy in the pharmaceutical industry for the determination of trace elements in pharmaceuticals. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 55(4), 653–661. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2010.11.030>
- [12] Al-Taeb, S. A., Al-Tayeb, K. A. A., Al-Aseer, A. S., Khan, M. M. (2015). Atomic absorption analysis of toxic heavy metal impurities in various commercial Aspirin formulations. *Advances Biochem.* 3(1), 9–14. <https://doi.org/10.11648/j.ab.20150301.13>
- [13] Balaram, V., Satyanarayanan, M., Murthy, P. K., Mohapatra C., Prasad, K.L. (2013). Quantitative multi-element analysis of cobalt crust from Afanasy-Nikitin seamount in the north central Indian Ocean by inductively coupled plasma time-of-flight mass spectrometry. *J. Metrol. Soc. India* 28, 63–77. <https://doi.org/10.1007/s12647-013-0047-z>
- [14] Kazantzi, V., Drosaki, E., Skok, A., Vishnikin, A.B., Anthemidis, A. (2019). Evaluation of polypropylene and polyethylene as sorbent packing materials in on-line preconcentration columns for trace Pb(II) and Cd(II) determination by FAAS. *Microchem J.* 148, 514–520. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2019.05.033>
- [15] Kaczala, S., Costa, A. B., Posselt, E. L., Barin, J. S., Flores, E. M. M., Dressler, V. L. (2015). Element determination in pharmaceuticals using direct solid analysis electrothermal vaporization inductively coupled plasma optical emission spectrometry. *J. Braz. Chem. Soc.* 26(3), 475–483. <https://doi.org/10.5935/0103-5053.20150300>
- [16] Derkach, T. M., Baula, O. P. (2017). Pharmacopoeia methods for elemental analysis of medicines: a comparative study. *Bulletin of Dnipropetrovsk National University. Series Chemistry* 25(2), 73–83. <https://doi.org/10.15421/081711>
- [17] Vershinin, V. I., Kuleshova, M. P., Isachenko, N. A., Shiligin, P. V. (2013). Methodology of analysis of unseparated mixtures: Error limits in estimating the total analyte concentration recalculated to a standard substance. *J. Anal. Chem.* 68(6), 477–484. <https://doi.org/10.1134/S1061934813060154>
- [18] Vershinin, V. I., Brilenok, N. S., Tsytko, T. G. (2012). Methodology of the spectrophotometric analysis of organic mixtures: Error of estimating total analyte concentrations taking into account their sensitivity coefficients. *J. Anal. Chem.* 67(7), 649–654. <https://doi.org/10.1134/S1061934812070052>

- [19] Balaram, V. (2016). Recent advances in the determination of elemental impurities in pharmaceuticals – Status, challenges and moving frontiers. *Trends Anal. Chem.* 80, 83–95. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2016.02.001>
- [20] Bubnič, Z., Urleb, U., Kreft, K., Veber M. (2011). The application of atomic absorption spectrometry for the determination of residual active pharmaceutical ingredients in cleaning validation sample. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 37(3), 281–289. <https://doi.org/10.3109/03639045.2010.509726>
- [21] Chmilenko, F. A., Smityuk, N. M., Baklanov, A. N. (2002) Atomic absorption determination of metals in soils using ultrasonic sample preparation. *J. Anal. Chem.* 57(4), 372–376. <https://doi.org/10.1023/A:1014946213773>
- [22] Chmilenko, F. A., Baklanov, A. N., Sidorova, L. P., Lebedeva, E. V., Lebedeva, A.V. (2001). Ultrasonic Intensification of Sample Preparation for the Spectrophotometric Determination of Arsenic in Foodstuffs. *J. Anal. Chem.* 56(1), 13–16. <https://doi.org/10.1023/A:1026755025799>
- [23] Baklanov, A. N., Chmilenko, F. A. (2001). Use of ultrasound in sample preparation for the determination of mercury species by cold-vapor atomic absorption spectrometry. *J. Anal. Chem.* 56(7), 641–646. <https://doi.org/10.1023/A:1016792205748>