

Е. А. Мамашина, Т. Н. Боковикова, Е. П. Герникова

**МЕТОДЫ ИДЕНТИФИКАЦИИ НОВОГО РЕНТГЕНОКОНТРАСТНОГО ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО СРЕДСТВА**

Институт стандартизации и контроля лекарственных средств ФГУ НЦЭСМП, Москва, Россия

Выбраны условия разложения иттрия ортотанталата для дальнейшего определения иттрия и тантала в исследуемом фармакологическом средстве. Разработаны методики идентификации иттрия и тантала с использованием реакций комплексообразования. Методики специфичны и рекомендованы для подтверждения подлинности иттрия и тантала в фармакологическом средстве “Суспензия иттрия ортотанталата 3 % для рентгеноскопии”. Показана возможность использования методики ИК-спектроскопии для подтверждения подлинности иттрия ортотанталата в исследуемом фармакологическом средстве.

Арсенал диагностических рентгеноконтрастных веществ (РКВ) постоянно пополняется новыми препаратами.

В 60-х гг. прошлого века в литературе были опубликованы сообщения о применении металлического тантала в качестве РКВ. Однако из-за недостаточной видимости его на слизистых, а также способности проникать в альвеолы и длительно там задерживаться он не нашел применения в медицине. Дальнейшими исследованиями было установлено, что соединения его с редкоземельными элементами, в частности с иттрием, обладают лучшими контрастными свойствами и меньшими побочными эффектами.

В Институте химии твердого тела Уральского отделения Российской академии наук создано новое фармакологическое средство “Суспензия иттрия ортотанталата 3 % для рентгеноскопии” (I), состоящее из иттрия ортотанталата (II), связующего полимера (III) и воды, которое эффективно поглощает рентгеновское излучение и не оказывает токсического действия, что является необходимым условием для его использования при рентгенологическом исследовании полых органов человека и животных [1]. В настоящее время завершено доклиническое изучение препарата и материалы в установленном порядке представлены на регистрацию.

Нами проведена разработка методов контроля качества I, которые до наших исследований отсутствовали.

Действующим веществом в препарате является II, представляющий собой мелкокристаллический порошок белого или светло-бежевого цвета, нерастворимый в воде, щелочах и кислотах [2].

В соответствии с требованиями ТУ на II его физико-химические показатели ограничиваются определением внешнего вида, максимального диаметра частиц и монофазности — испытание на отсутствие рефлексов иттрия оксида и тантала оксида, определяемое методом рентгенофазового анализа, который позволяет определить каждый из присутствующих элементов [2]. С одной стороны этот метод практически недоступен для установления подлинности в рутинном фармацевтическом анализе, с другой — указанных показателей явно недостаточно для фармацевтического контроля II.

Одним из методов, широко применяемых в анализе лекарственных средств, является ИК-спектроскопия [3, 4]. В доступной литературе информации по использованию данного метода для I не обнаружено.

Нами изучена возможность использования ИК-спектроскопии для подтверждения подлинности II в препарате.

В литературе описаны качественные реакции на тантал и итрий, основанные на способности растворимых солей этих металлов образовывать окрашенные соединения, поглощающие в видимой области спектра: иттрия — с индикатором арсеназо III, тантала — с пирогаллолом [1, 2]. Для получения растворимых солей иттрия и тантала необходимо разрушить II.

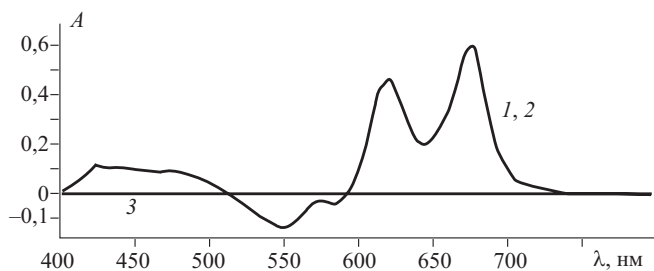


Рис. 1. Спектр иттрия оксида с арсеназо III (1), иттрия ортотанталата с арсеназо III (2), тантала оксида с арсеназо III (3).

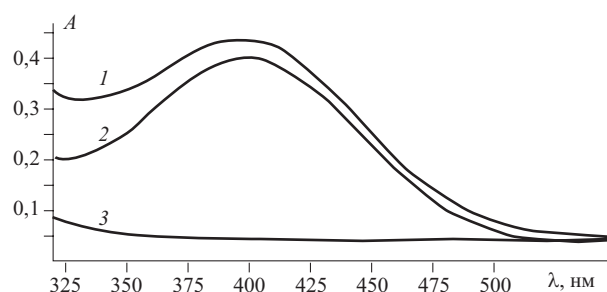


Рис. 2. Спектр тантала оксида с пирогаллолом (1) иттрия ортотанталата с пирогаллолом (2) иттрия оксида с пирогаллолом (3).

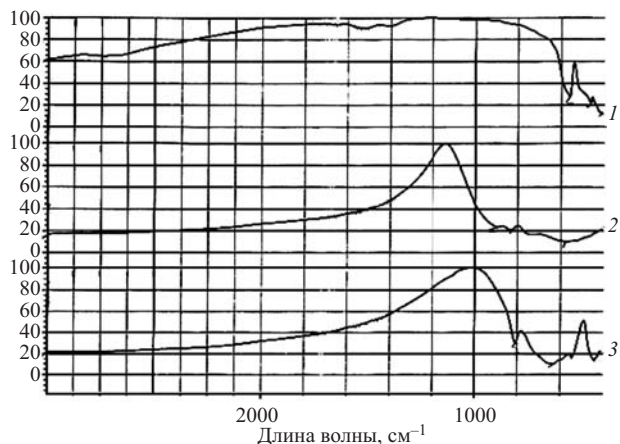


Рис. 3. Спектр иттрия оксида (1), тантала оксида (2), субстанции иттрия орто tantalата (3).

Из данных литературы известно и подтверждено нашими исследованиями, что II обладает высокой химической стойкостью к концентрированным кислотам и щелочам и его можно разрушить только с помощью многократной обработки с концентрированными кислотами при нагревании [5].

Цель настоящего исследования — разработка методик определения подлинности II в новом отечественном фармакологическом средстве “Суспензия иттрия орто tantalата 3 % для рентгенокопии”, которые могут быть использованы при контроле его качества.

#### Экспериментальная часть

Объекты исследования: I (3 % суспензия), II, III, тантала оксид, иттрия оксид, смесь оксидов тантала и иттрия, модельная смесь суспензии, приготовленная из II, III и воды в соотношении, предусмотренном составом фармакологического средства.

Изучено использование вышеуказанных реакций применительно к исследуемому средству для определения подлинности II.

В процессе эксперимента были выбраны способ освобождения от III и условия разрушения II — навеску суспензии сжигали в муфельной печи при температуре 700 °С для освобождения от III. Остаток после сжигания многократно последовательно обрабатывали фтористоводородной и серной концентрированными кислотами. Образовавшийся остаток спекали с калия пиросульфатом при температуре 750 °С.

**Определение иттрия.** К части охлажденного плава прибавляли 20 % раствор натрия лимоннокислого до значения pH 2,8 для образования растворимой соли иттрия. При добавлении 0,1 % раствора индикатора арсеназо III в среде ацетатного буфера с pH 3,6 в присутствии натрия молибденовокислого был получен комплекс зеленовато-синего цвета с максимумом поглощения при длине волны 675 нм (рис. 1).

Установлено, что тантал в описанных условиях не образует окрашенного комплекса с индикатором арсеназо III.

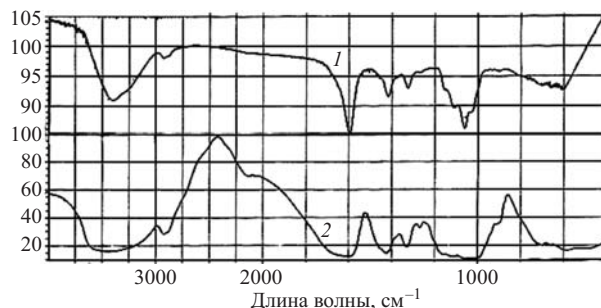


Рис. 4. Спектр модельной смеси суспензии иттрия орто tantalата (1), связующего полимера (2).

**Определение тантала.** К части охлажденного плава прибавляли 4 % раствор аммония оксалата, выдерживали в течение 30 мин при нагревании (400 °С), охлаждали, доводили pH раствора до 1,0 с помощью разведенной хлористоводородной кислоты, прибавляли 0,5 % раствор пирогаллола. Получен комплекс желтого цвета с максимумом поглощения при длине волны 399 нм (рис. 2).

Установлено, что итрий в описанных условиях не образует окрашенного комплекса с пирогаллолом.

Разработанные методики были апробированы на модельной смеси суспензии, иттрия и тантала оксидах и на II (рис. 1, 2).

Установлено, что предложенные методики специфичны и позволяют подтвердить подлинность II в исследуемом фармакологическом средстве.

**ИК-спектроскопия.** Были сняты ИК-спектры пропускания исследуемых веществ в таблетках с калия бромидом (1:300) на однолучевом ИК-Фурье спектрометре Digilab Co Pharmalyzir (США): разрешение 4 см<sup>-1</sup>, количество сканирований 32, область измерения от 400 до 4000 см<sup>-1</sup>, базовую линию проводили по воздуху.

Установлено, что для иттрия оксида, тантала оксида и II наиболее информативной является область от 400 до 1000 см<sup>-1</sup>, в которой имеются характеристические полосы поглощения указанных соединений (рис. 3):

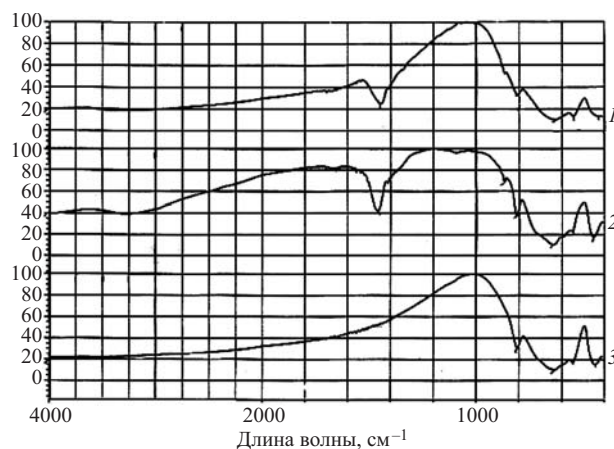


Рис. 5. Спектр суспензии иттрия орто tantalата (1), модельной смеси суспензии иттрия орто tantalата (2), субстанции иттрия орто tantalата (3).

иттрия оксида — 561, 464 и 416 см<sup>-1</sup>, тантала оксида — 894, 832 и 577 см<sup>-1</sup>, иттрия ортотанталата — 807, 633, 545 и 443 см<sup>-1</sup>.

ИК-спектр II отличается от спектров оксидов иттрия и тантала и их механической смеси. Это подтверждает структуру иттрия ортотанталата, который не является смесью оксидов иттрия и тантала.

В области от 400 до 4000 см<sup>-1</sup> в спектрах модельной смеси препарата и раствора III, предварительно высушенных при температуре 100–105 °С, имеются характерные полосы III, которые маскируют полосы иттрия ортотанталата и мешают его определению (рис. 4). Поэтому, как было указано выше, было предложено освободиться от III сжиганием исследуемого образца.

Полученные ИК-спектры I и модельной смеси суспензии в области от 400 до 1000 см<sup>-1</sup> совпадали и соответствовали спектру иттрия ортотанталата (рис. 5).

Таким образом, выбраны условия разложения иттрия ортотанталата для дальнейшего определения иттрия и тантала в исследуемом фармакологическом средстве.

Разработаны методики идентификации иттрия и тантала с использованием реакций комплексообразования.

Методики специфичны и рекомендованы для подтверждения подлинности иттрия и тантала в фармакологическом средстве “Суспензия иттрия ортотанталата 3 % для рентгеноскопии”.

Показана возможность использования методики ИК-спектроскопии для подтверждения подлинности иттрия ортотанталата в исследуемом фармакологическом средстве, которая является специфичной, быстрой и безопасной.

## ЛИТЕРАТУРА

1. М. Г. Зуев, Л. П. Ларионов, *Танталовые рентгеноконтрастные вещества*, УрО РАН, Екатеринбург (2002).
2. ТУ 2623-004-41752367-2005. Иттрийтантал оксид для рентгеноконтрастных средств, ч (ортотанталат иттрия).
3. К. Бенуэлл, *Основы молекулярной спектроскопии*, пер. с англ. Е. Б. Гордона, Мир, Москва (1985).
4. А. Смит, *Прикладная ИК-спектроскопия. Основы, техника, аналитическое применение*, пер. с англ. Б. Н. Тарасевича, Мир, Москва (1982).
5. В. Ф. Гиллебранд, Г. Э. Лендель, Г. А. Брайт, Д. И. Гофман, *Практическое руководство по неорганическому анализу*, Госхимиздат, Москва (1960).

Поступила 10.06.08

## METHODS FOR IDENTIFICATION OF THE NEW X-RAY CONTRAST AGENT YTTRIUM ORTHOTANTALATE

E. A. Mamashina, T. N. Bokovikova, and E. P. Gernikova,

Institute for Drug Standardization, State Scientific Center for Drug Expertise and Control, Moscow, Russia

Conditions have been chosen for the decomposition of yttrium orthotantalate and the subsequent determination of yttrium and tantalum content in this compound, which is used as an x-ray contrast agent. Methods are developed for the identification of yttrium and tantalum using complexation reactions. These methods have proved to be specific and can be recommended for the identification of yttrium and tantalum in the new preparation of yttrium orthotantalate 3% suspension for use in x-ray fluorography. The correctness of yttrium orthotantalate identification can be confirmed using infrared spectroscopy.