

# МЕТОДЫ

## МЕССБАУЭРОВСКАЯ СПЕКТРОМЕТРИЯ И КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

### MOSSBAUER SPECTROMETRY AND QUALITY CONTROL OF MEDICINE

Н.И. Калетина<sup>1</sup>, С.М. Иркаев<sup>2</sup>, В.Ф. Бабанин<sup>3</sup>  
N.I. Kaletina<sup>1</sup>, S.M. Irkaev<sup>2</sup>, V.F. Babanin<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова, Никитский б-р, 13, Москва 119881 Россия.

<sup>2</sup> Институт аналитического приборостроения, Санкт-Петербург 198103 Россия.

<sup>3</sup> Ярославский политехнический институт, Ярославль 150057 Россия.

<sup>1</sup> Moscow Medical Academy, Nikitsky boul. 13, Moscow 119881 Russia.

<sup>2</sup> Institute for Analytical Instrumentation, St-Petersburg 198103 Russia.

<sup>3</sup> Yaroslavl Polytechnical Institute, Yaroslavl 150057 Russia.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Мессбауэровская спектроскопия, лекарства, фармацевтика, потенциальная активность.

KEY WORDS: Mossbauer Spectrometry, medicines, pharmaceuticals, potential activity.

**РЕЗЮМЕ:** Известно, что токсический эффект многих лекарственных препаратов является результатом их взаимодействия *in vivo* с микроэлементами, приводящего к нарушению баланса микроэлементов в организме. Мессбауэровская спектроскопия была использована для фармакохимической оценки железосодержащих лекарственных препаратов. Метод предлагается применять для контроля исходного сырья и проверки качества синтезированных железосодержащих веществ.

**ABSTRACT:** It is well known that the hazardous (toxic) effect of some medicines is the result of their *in vivo* interactions with trace elements, that as a rule leads to the disturbance of the microelement balance in the living body. The Mossbauer Spectrometry technique has been used for pharmochemical evaluation of iron-bearing medicines. A method is suggested for controlling raw materials and pharmacologic quality of synthetic iron-bearing medicines.

В биологии и медицине к настоящему времени сложилось определенное представление о единой для всех живых существ биологической системе микроэлементного гомеостаза. В такой, нормально функционирующей, системе нет хаоса микроэлементов, но есть их упорядоченное поступление, утилизация, элиминация (Авцын, 1989). Обмен, циркуляция, депонирование ионов металлов объясняется, прежде всего, их способностью участвовать в многочисленных процессах комплексообразования как с природными (эндогенными), так и экзогенными

лигандами (лекарственными препаратами), вводимыми в организм человека.

Результаты ряда исследований показали, что молекулярной основой токсического действия многих лекарственных средств является их взаимодействие *in vivo* с микроэлементами и нарушение, в связи с этим, баланса микроэлементов в организме (Калетина, 1988).

Железосодержащие лекарственные вещества широко используются в медицинской практике. Большинство этих веществ содержит Fe(II), так как по сравнению с Fe(III) побочные эффекты, характерные для соединений железа, в этом случае менее выражены, а специфическая биологическая активность выше.

Для фармацевтического анализа важно селективное определение различных форм железа (двухвалентного, трехвалентного, ионного, связанного с органическими молекулами).

Большое значение имеет определение изменения содержания различных форм железа в процессе хранения железосодержащих лекарственных средств, так как железо (II) способно относительно легко окисляться в железо (III), что, как уже отмечалось, является нежелательным.

Изучение динамики перехода указанных форм железа при различных условиях хранения и при воздействии различных факторов (свет, влажность, температура) позволяет исследовать стабильность железосодержащих лекарственных препаратов и выработать научно обоснованные допустимые сроки их хранения.

В фармации часто используются титриметрические методы анализа и контроля (комплексометрия, перманганатометрия, иодометрия и др.). Они обладают высокой точностью (+0,2%) и достаточной селективностью для раздельного определения железа в степени окисления «+2» и «+3». Вместе с тем, эти методы не позволяют раздельно определить железо, связанное в органический комплекс, и неорганические формы железа, что может быть важным для контроля качества железосодержащих препаратов (Калетина, 1989). Кроме того, химические методы обладают ограниченной чувствительностью и не всегда приемлемы для анализа лекарственных форм с низким содержанием того или иного элемента. В этом случае предпочтение отдается физическим и физико-химическим методам (атомно-абсорбционная спектрометрия, рентгенофлуоресцентный анализ, спектрофотометрия).

Для независимой и объективной оценки возможностей перечисленных методов представляется целесообразным использование метода мессбауэровской спектрометрии.

В данной работе исследованы препараты двухвалентного железа: сульфата — кристаллогидрат с семью молекулами воды, ферроплекс; лактата — гемостимулин, фитоферролактол; а также феррамид, ферроцерон, железо восстановленное.

Резонансные спектры регистрировались и обрабатывались на мессбауэровском спектрометре СМ 2201 (Александров, 1999).

Доля двухвалентного железа в препарате определялась по соотношению площадей дублетов Fe(II) к общей площади спектра.

Эта величина может служить показателем потенциальной активности препарата. Реальная концентрация препарата определялась при внесении его однократной дозы в 5 мл пепсидила при 38°C и периодическом взбалтывании в течение 1,5 ч. При визуальном контроле растворимость препаратов уменьшалась в ряду: сульфат железа — феррамид — ферроплекс — гемостимулин — ферроцерон — фитоферролактол — железо восстановленное.

Кроме того, исследовались условия хранения и получения препаратов при повышенных температурах.

Мессбауэровские спектры растворов препаратов выявляют наличие ионов Fe(II) с параметрами: изомерный сдвиг  $\delta = 1,49 \pm 0,03$  мм/с, квадрупольное расщепление  $\Delta E = 3,10 \pm 0,10$  мм/с, а также загрязняющих ионов Fe(III): средние значения  $\delta = 0,66$  мм/с,  $\Delta E = 0,60$  мм/с.

Сравнение площадей спектров железа (II), перешедшего в раствор, с общей площадью спектра дает следующие значения: сульфаты — 5,12, гемостимулин — 1,02, феррамид — 0,95, железо восстановленное — 0,61. Для ферроцерона и фитоферролактола эти величины значительно меньше. Такие расхождения для препаратов с одной исходной формой железа объяснимы как различием лекарственных форм (порошок, таблетка, облатка), так и наличием веществ, способствующих или препятствующих растворению (аскорбиновая кислота, фитин).

Для гемостимулина двух партий — «активного» и с истекшим сроком хранения — «просроченного» — доля двухвалентного железа составила 82–91% и 57% соответственно (рис. 1). Потеря активности препаратов при хранении характеризуется увеличением окисной формы железа. Для фитоферролактола сравнение подобных партий дало 45 и 29% соответственно, что меньше, чем даже для «просроченного» гемостимулина. Столь малая потенциальная активность фитоферролактола в сочетании с незначительной растворимостью, а также наличие в нем фитина, препятствующего всасыванию железа, позволяют предположить наименьший терапевтический эффект у фитоферролактола.

Для сульфата железа при длительном хранении в заводской упаковке и при повышенной температуре в течение месяца доля двухвалентного железа составила свыше 90%, что позволяет считать препарат достаточно стабильным. При его рекристаллизации из водного раствора при 75°C дублет с параметрами:  $\delta = 1,52$  мм/с,  $\Delta E = 3,20$  мм/с расщепился на два дублета с параметрами  $\delta = 1,54$  мм/с,  $\Delta E = 3,68$  мм/с;  $\delta = 1,52$  мм/с,  $\Delta E = 2,94$  мм/с, что связано с образованием кристаллогидратов с различным количеством кристаллизационной воды: четырехводного при 54°C и одноводного при 64°C.

Для широкого практического применения этого метода в фармации весьма целесообразным явилась бы разработка простых специализированных приборов. Эти спектрометры, на наш взгляд, могли бы также стать эффективным инструментом при создании банка эталонных данных по содержанию различных форм железа в организме как в норме, так и при ряде заболеваний, с учетом региональных, сезонных, возрастных, половых и других особенностей.

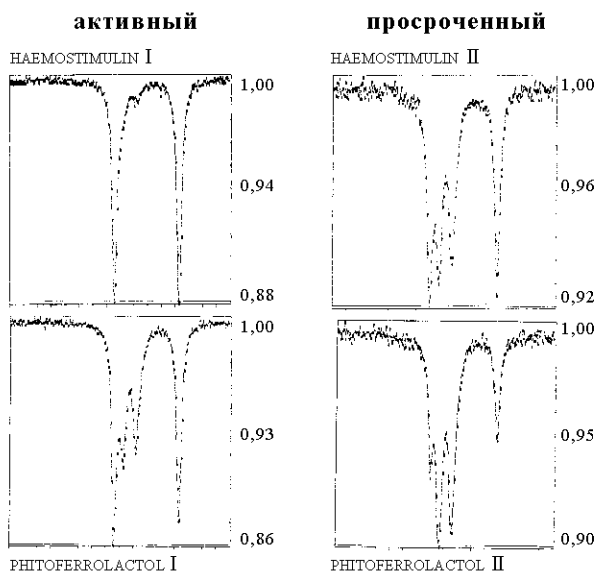


Рис. 1. Гамма-резонансные спектры лекарственных препаратов.

По оси абсцисс — скорость  $V$ , мм/с; по оси ординат — число импульсов  $N \cdot 10^2$ .

### Литература

Авцын А.П. 1989. // Материалы Всесоюзного симпозиума «Микроэлементозы человека», 15–17 ноября, Москва.  
Калетина Н.И. 1988. N-гликозиламины и микроэлементы. Ереван: изд-во АН Арм. ССР. 160 с.  
Калетина Н.И., Листов С.А. 1989. Перспективы использования гамма-резонансной спектроскопии в микро-

элементологии и фармации // Всесозн. совещание-семинар: Применение мессбауэровской спектроскопии в биологии и медицине. Л. С.5–15.  
Alexandrov M. L., Irkaev S. M., Nikolaev V. L., Maltzev Yu. N., Rjanov B. I. 1999. SCITECOR Mossbauer Instrumentation // ICAME 99, Book of Abstracts. Vol.2. Budapest. P.172.

---