

УДК 543.427

РЕНТГЕНОФЛУОРЕСЦЕНТНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВИСМУТА В ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТАХ «ДЕ-НОЛ» И «ВИКАЛИН»

О.В. Моногарова, П.Д. Поликарпова

(кафедра аналитической химии; e-mail: o_monogarova@mail.ru)

Показана принципиальная возможность эффективного использования метода рентгенофлуоресцентного анализа для определения содержания висмута в составе антибактериальных лекарственных препаратов «Де-Нол» и «Викалин», применяемых для лечения гастритов, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Предложен алгоритм расчета теоретической градуировочной зависимости для рентгенофлуоресцентного определения висмута в указанных лекарственных препаратах. Показано, что предложенный альтернативный подход позволяет обеспечить высокую правильность результатов анализа без использования образцов сравнения. Адекватность разработанных алгоритмов подтверждена результатами титриметрического метода анализа.

Ключевые слова: теоретическая градуировочная зависимость, лекарственные препараты «Де-Нол» и «Викалин», определение висмута.

Висмут в организме человека легко соединяется с белками, поэтому лекарственные препараты на его основе обладают антисептическими и вяжущими свойствами. Установлено, что соли висмута способны уничтожить бактерии *Helicobacter Pylori*, провоцирующие язвенную болезнь желудка [1]. Нитрат висмута широко применяют для лечения воспалительных процессов пищеварительной системы, энтероколитов и колитов. В качестве противоязвенного средства используют субцитрат и субнитрат висмута. Тем не менее следует отметить, что висмут относится к тяжелым металлам и обладает умеренной токсичностью. Его растворимые соли ядовиты, а по характеру воздействия на организм сравнимы с солями ртути. Несмотря на то что в медицине используют практически нерастворимые соли висмута (коллоидные растворы), длительное и интенсивное лечение соответствующими препаратами может привести к негативным последствиям (бессонница, нарушение памяти, пигментация полости рта и десен, тошнота, рвота, токсический гепатит и др.). В связи с этим особенно важным является контроль качества лекарственных препаратов, содержащих висмут, с целью выявления фальсификатов.

Традиционно, в соответствии с Фармакопеей, для анализа фармацевтических препаратов используют методы классического химического анализа. Однако их применение обуславливает необходимость длительной пробоподготовки образца, что в ряде случаев неизбежно увеличивает погрешность результатов и время анализа. В настоящей работе показана воз-

можность эффективного применения рентгенофлуоресцентного анализа (РФА) как альтернативного метода определения содержания висмута в составе антибактериальных фармацевтических препаратов «Де-Нол» и «Викалин», применяемых при лечении гастрита и язвенной болезни желудка. К сожалению, производители не всегда предоставляют полную информацию о содержании вспомогательных веществ, поэтому одной из проблем при РФ-определении висмута в указанных препаратах является сложность изготовления адекватных образцов сравнения вследствие заметного влияния состава наполнителей, структуры и морфологии образца на величину аналитического сигнала и, как следствие, на результаты анализа. Приготовление стандартных растворов висмута осложнено низкой растворимостью соединений, используемых в висмутсодержащих лекарственных препаратах. Таким образом, процесс изготовления градуировочных образцов длителен и достаточно трудоемок. Для решения этой проблемы необходимо выбрать наиболее простой и доступный способ количественного РФА.

Цель работы – определение аналитических возможностей метода количественного РФА для определения висмута в лекарственных препаратах «Де-Нол» и «Викалин», а также создание и апробация альтернативного алгоритма расчета теоретической градуировочной зависимости отношения интенсивности аналитической линии определяемого элемента к интенсивности характеристического излучения рентгеновской трубки, некогерентно рассеянного образцом, от его содержания в препарате.

Экспериментальная часть

Для измерения спектров использовали последовательный РФ-спектрометр с волновой дисперсией «СПЕКТРОСКАН МАКС-G» НПО «Спектрон» (Санкт-Петербург). Прибор укомплектован отпаянным газоразрядным пропорциональным счетчиком (в качестве газа-наполнителя использовали смесь 90% Хе + 10% CH_4 при атмосферном давлении) и мало-мощной (4 Вт) острофокусной ($d = 1,5$ мм) РТ БХ-7 прострельного типа с тонкопленочным (~ 2 мкм) Мо-анодом (толщина Ве-окна 200 мкм). Разложение вторичного излучения в волновой спектр осуществляется по методу Иоганссона с помощью кристалла-анализатора $\text{LiF}(200)$ ($2d = 0,4028$ нм). Рабочие значения напряжения и силы тока 40 кВ и 100 мкА соответственно. Угол падения первичного излучения на поверхность образца 70° , угол отбора вторичного излучения 30° .

Для определения элементного состава фармацевтических препаратов «Де-Нол» и «Викалин» измерены их обзорные РФ-спектры в диапазоне длин волн от 310 до 2000 мÅ с шагом 2 мÅ. Время экспозиции 5 с. В исследуемых препаратах обнаружен висмут. Для построения экспериментальных градуировочных зависимостей приготовлены образцы сравнения для препарата «Де-Нол» – таблетки массой 1,0000 г на основе калиевой соли лимонной кислоты («х.ч.») с содержанием оксида висмута в диапазоне от 100,0 до 500,0 мг. Образцы сравнения для РФА лекарственного средства «Викалин» изготовлены на основе нитрата висмута с добавлением карбоната магния («х.ч.»), гидрокарбоната натрия, картофельного крахмала, талька и стеариновой кислоты («ч.д.а.»). Содержание нитрата висмута в полученных модельных смесях массой 1,0000 г варьировали в интервале от 100,0 до 500,0 мг. Гомогенность образцов сравнения и анализируемых препаратов обеспечивали тщательным механическим измельчением порошков в агатовой ступке. Размер частиц устанавливали микроскопическим методом. Полученные порошки измеряли непосредственно в кювете для сыпучих материалов. Для учета возможной неоднородности химического состава пробы аналитический сигнал измеряли 4 раза при повороте на 90° , а полученные значения за вычетом фона усредняли. Для расчета поправочного коэффициента при построении теоретической градуировочной зависимости измерена интенсивность FeK_α чистого железа. Количественный РФА проводили по BiL_α -линии при длине волны 1145 мÅ. Время экспозиции 60 с. Интенсивность фона измеряли при 1050 и 1240 мÅ. Для подтверж-

дения результатов анализа, полученных с использованием предложенного подхода, применяли метод комплексонометрического титрования висмута по стандартной методике [2].

Результаты и их обсуждение

Поскольку степень специфического межэлементного влияния в препаратах «Де-Нол» и «Викалин» не слишком велика, то для определения содержания висмута можно воспользоваться способом градуировочного графика [3]. Однако адекватность используемой модели (линейной градуировочной функции) зависит от размера частиц, плотности и морфологии образца. Кроме того, матричный состав исследуемых препаратов и приготовленных для них образцов сравнения может отличаться, так как в инструкции к препаратам не всегда указывают точное соотношение компонентов вспомогательных веществ. Такую матрицу назвать инертной уже нельзя, поскольку степень влияния сопутствующих компонентов на аналитический сигнал определяемого элемента различна и может заметно зависеть от их содержания. В итоге используемая модель оказывается не совсем адекватной. При попытках решения данной проблемы применен способ «стандарта-фона» [3, 4]. В этом случае при нахождении градуировочной зависимости в качестве аналитического сигнала использовано отношение интенсивности выбранной спектральной линии висмута к интенсивности вторичного рентгеновского излучения, рассеянного образцом. Такой аналитический сигнал, пропорциональный содержанию определяемого компонента, позволяет нивелировать различие эффективности возбуждения РФ для образцов разного состава и возможные флуктуации интенсивности первичного излучения рентгеновской трубки. Однако при использовании этого способа остаются проблемы, связанные с необходимостью приготовления адекватных образцов сравнения. В связи с этим в настоящей работе предложен альтернативный путь решения задачи – комбинированный подход, основанный на построении теоретической градуировочной зависимости на базе экспериментальных данных.

Для построения теоретической градуировочной зависимости написана программа MS Excel, позволяющая моделировать РФ-спектры препаратов «Де-Нол» и «Викалин», т.е. находить интенсивность аналитических линий висмута по заданным концентрациям. Убедившись, что различие значений экспериментальной и теоретической интенсивности линий висмута для модельных образцов не превышает нескольких

процентов, вычислена интенсивность аналитических линий для пяти теоретических образцов сравнения препаратов «Де-Нол» и «Викалин», полученных варьированием содержания висмута в диапазоне значений, представляющем практический интерес. Для адекватного расчета интенсивности аналитических линий висмута использован алгоритм, включающий несколько стадий.

1. Вычисление спектра испускания рентгеновской трубки РФ-спектрометра с волновой дисперсией [5].

2. Расчет теоретических коэффициентов аппаратной чувствительности с учетом поглощения рентгеновского излучения воздухом внутри спектрометра, потери интенсивности при отражении излучения от кристалла-анализатора, ослабления рентгеновского излучения в Ве-окне детектора и эффективности захвата квантов атомами рабочего газа детектора [6]:

$$k_{\text{app}} = \frac{\sqrt{\text{ctg} \theta_{\text{Bragg}}} [1 - \exp(-\mu_{\text{fl}}^{\text{Xe}} \rho_{\text{Xe}} d_{\text{det}}^{\text{Xe}})]}{4\pi R^2 \exp(\mu_{\text{fl}}^{\text{air}} \rho_{\text{air}} R_{\text{apt}}) \exp(\mu_{\text{fl}}^{\text{Be}} \rho_{\text{Be}} d_{\text{win}}^{\text{Be}})}, \quad (1)$$

где θ_{Bragg} – угол Вульфа–Брэгга, рассчитанный по формуле $\theta_{\text{Bragg}} = \arcsin \lambda_i / 2d_{\text{LiF}}$, где λ_i – длина волны i -й линии; d_{LiF} – постоянная кристаллической решетки; $\mu_{\text{fl}}^{\text{Xe}}$ – линейный коэффициент ослабления ксеноном при длине волны флуоресцентного излучения; ρ_{Xe} , ρ_{air} , ρ_{Be} – плотность ксенона, воздуха и бериллия соответственно; $d_{\text{det}}^{\text{Xe}}$ – средний размер межэлектродного пространства детектора, R_{opt} – длина оптического пути от входной апертуры до детектора $R_{\text{opt}} = 4r_{\text{Rol}} \sin \theta_{\text{Bragg}}$ (r_{Rol} – радиус круга Ролланда); $\mu_{\text{fl}}^{\text{air}}$, $\mu_{\text{fl}}^{\text{Be}}$ – линейный коэффициент ослабления воздухом и бериллиевым окном соответственно при длине волны флуоресцентного излучения; $d_{\text{win}}^{\text{Be}}$ – толщина бериллиевого окна. Совместный вклад рабочих параметров спектрометра (площадь облучаемой поверхности анализируемого образца, длина оптического пути от образца до детектора и т.д.) определен по измерению спектра чистого железа.

3. Расчет параметров, характеризующих эффективность процессов возбуждения РФ излучением трубки, поглощения характеристического излучения элементов в анализируемом образце.

4. Вычисление параметра, характеризующего влияние размера частиц для порошка «средней» крупности на величину интенсивности аналитической линии висмута [7]:

$$\gamma_a = \frac{1}{V_a} \int \exp[-((\mu_1^a + \mu_{\text{fl}}^a) - (\bar{\mu}_1 + \bar{\mu}_{\text{fl}}))] x dV_a, \quad (2)$$

где \bar{V}_a – объем частицы, содержащей определяемый элемент; μ_1^a , $\bar{\mu}_1$ – массовые коэффициенты ослабления первичного излучения в частице и в наполнителе между поверхностью образца и частицей соответственно; μ_{fl}^a , $\bar{\mu}_{\text{fl}}$ – массовые коэффициенты ослабления флуоресцентного излучения в частице и в наполнителе между поверхностью образца и частицей соответственно, x – размер зерна порошка «средней» крупности. Для вычисления теоретической интенсивности аналитической линии висмута использовано уравнение Блохина–Шермана с учетом указанных поправок.

При построении теоретической градуировочной зависимости в качестве аналитического сигнала использовали отношение рассчитанной интенсивности аналитической линии висмута к интенсивности характеристического излучения Мо-анода рентгеновской трубки, некогерентно рассеянного образцом. Расчет интенсивности рассеянного излучения проводили по формуле:

$$I_{\text{inc}, \lambda} = k_1 s I_0 \lambda \frac{\lambda}{\lambda + \Delta\lambda} \times \frac{\sin\phi \sin\psi}{\mu_{\lambda+\Delta\lambda} \sin\phi + \mu_{\lambda} \sin\psi} \sigma_{\text{inc}, \lambda}^{\alpha}, \quad (3)$$

где k_1 – коэффициент пропорциональности, зависящий от аппаратных факторов; I_0 – интенсивность первичного рентгеновского излучения; μ и σ_{inc} – массовые коэффициенты ослабления и некогерентного рассеяния излучения для образца, зависящие от его элементного состава; s – площадь облучаемой поверхности образца; α – угол рассеяния излучения на электронных оболочках атома; ϕ , ψ – угол падения первичного излучения на поверхность образца и угол отбора вторичного излучения соответственно; $\Delta\lambda$ – изменение длины волны, обусловленное потерей энергии:

$$\Delta\lambda = \lambda_{\perp} (1 - \cos\alpha), \quad \lambda_{\perp} = 24,6 \text{ мÅ}, \quad \alpha \in [0, \pi]. \quad (4)$$

Параметры экспериментальных и теоретических градуировочных зависимостей для препарата «Де-Нол» представлены в табл. 1. Результаты, полученные с использованием предложенного алгоритма, хорошо согласуются с указанным в инструкции к препаратам содержанием висмута. Кроме того, их адекватность подтверждена методом комплексонометрического титрования (табл. 2). Таким образом, предложенный подход позволяет обеспечить высокую правильность результатов определения висмута. Очевидно, что найденная теоретическая зависимость имеет очевидные преимущества:

Т а б л и ц а 1

Параметры градуировочных зависимостей для лекарственного препарата «Де-Нол» ($m_{\text{табл.}} = 1,0000 \text{ г}$; y – аналитический сигнал; $m_{\text{Вi}}$, мг; $P = 0,95$; $n = 4$)

| | Уравнение градуировочной зависимости | Коэффициент корреляции, r^2 |
|---|--|-------------------------------|
| 1 | $y = (420 \pm 10)m + (1800 \pm 100)$ | 0,963 |
| 2 | $y = (0,58 \pm 0,05)m + (1,6 \pm 0,3)$ | 0,986 |
| 3 | $y = (0,82 \pm 0,04)m + (3,3 \pm 0,3)$ | 0,998 |

П р и м е ч а н и е. 1 – способ градуировочного графика; 2 – способ «стандарта-фона»; 3 – предложенный подход.

Т а б л и ц а 2

Результаты РФ-определения висмута в лекарственных препаратах «Де-Нол» и «Викалин» ($m_{\text{табл.}} = 1,0000 \text{ г}$; $P = 0,95$; $n = 4$)

| Содержание висмута в таблетке препарата, мг | | | | | |
|---|-------------------------------|-------|-------|-------------|------------------------|
| Метод | рентгенофлуоресцентный анализ | | | титриметрия | инструкция к препарату |
| | 1 | 2 | 3 | | |
| Подход | 1 | 2 | 3 | – | – |
| «Де-Нол» | 102±5 | 104±2 | 108±2 | 106±1 | 107,6 |
| «Викалин» | 170±10 | 193±5 | 180±4 | 183±2 | 185,0 |

П р и м е ч а н и е. 1 – способ градуировочного графика; 2 – способ «стандарта-фона»; 3 – предложенный подход.

1) для нахождения вида такой зависимости нет необходимости в использовании образцов сравнения, процесс изготовления которых сложный и достаточно трудоемкий;

2) все необходимые вычисления легко выполнить с помощью универсального программного пакета MS Excel;

3) для выполнения расчетов не нужны дорогие специализированные программы для количественного РФА. Таким образом, предложенный альтернативный алгоритм позволяет расширить анали-

тические возможности РФ-определения висмута в лекарственных препаратах без использования образцов сравнения. Данный подход можно использовать для контроля содержания висмута в многочисленных партиях препаратов «Де-Нол» и «Викалин» различных фармацевтических фирм.

Авторы выражают благодарность факультету фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова (отделение «фармация») за материальную поддержку в приобретении необходимых реактивов и препаратов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Шептулин А.А., Визе-Хрипунова М.А. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2010. 20. № 3. С. 63.
 Бусев А.И. Аналитическая химия висмута. М., 1953. 383 с.
 Лосев Н.Ф., Смагунова А.Н. Основы рентгеноспектрального флуоресцентного анализа. М., 1982. 208 с.
 Афонин В.П., Гуничева Т.Н., Пискунова Л.Ф. Рентгенофлу-

- оресцентный силикатный анализ. Новосибирск, 1984.
 Осолок К.В., Моногарова О.В. // Журн. аналит. химии. 2008. 63. № 12. С. 1287.
 Рентгенотехника: Справочник / Под общ. ред. В.В. Клюева. М., 1992. 480 с.
 Лосев Н.Ф. Количественный рентгеноспектральный флуоресцентный анализ. М., 1969.

Поступила в редакцию 20.10.14

X-RAY FLUORESCENCE DETERMINATION OF BISMUTH IN DRUGS «DE-NOL» AND «VIKALIN»

O.V. Monogarova, P.D. Polikarpova

(Division of Analytical Chemistry)

The principle possibility of effective use of X-ray fluorescence analysis for determination of bismuth contents in antibacterial drugs «De-Nol» and «Vikalin» is described. These drugs are used for treatment of gastritis, gastric ulcer and ulcer of dodecadactylon. The algorithm of calculation of theoretical calibration function for X-ray bismuth determination in drugs is offered. Proposed alternative way allows providing high accuracy of analysis results without use of standards is shown. Adequacy of the developed approaches is confirmed by results of titrimetric method of analysis.

Key words: theoretical calibration function, drugs «De-Nol» and «Vikalin», bismuth determination.

Сведения об авторах: *Моногарова Оксана Викторовна* – доцент кафедры аналитической химии химического факультета МГУ, канд. хим. наук (o_monogarova@mail.ru); *Поликарпова Полина Димитровна* – студентка химического факультета МГУ (polikarpova-polina@rambler.ru).