

**ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ
NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF ARMENIA**

Հայաստանի քիմիական հանդես
Химический журнал Армении 71, №1-2, 2018 Chemical Journal of Armenia

УДК 615.03; 548.03; 544.171

**ИЗУЧЕНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ СТРУКТУРЫ
ЙОД-ПОЛИМЕРНЫХ СИСТЕМ**

А. В. ГИНОСЯН^а, Г. Г. БАДАЛЯН^б и В. Р. АРУТЮНЯН^а

^аИнститут общей и неорганической химии им. М.Г. Манвеляна
НАН Республики Армения

Армения, Ереван, 0051, ул. Аргутяна, 2 пер., дом 10

Тел.: (+374 10 230621), E-mail: avginosyan@gmail.com

^бЕреванский государственный университет

Армения, 0025, Ереван, ул. А. Манукяна, 1

Тел.: (+374 77 288515), E-mail: hbadal@ysu.am

Поступило 8 IX 2017

Результаты сравнительного исследования образцов порошка, содержащегося в препарате «йод-декстрин» капсулы, и механической смеси компонентов исследуемого порошка с использованием рентгенофазового анализа и поляризационной оптической микроскопии (ПОМ) показали значительные отличия в сравниваемых образцах. Нами приведены результаты рентгенофазового анализа и ПОМ препарата «йод-декстрин» для выявления оптимального состава и концентрации отдельных компонентов. Проведено сравнение с данными, имеющимися в литературе, чтобы подтвердить структуру и соотношение компонентов для синтеза более стабильных и биодоступных препаратов йод-декстриновых комплексов.

Рис. 4, дифрактограмм 6, библиографических ссылок 23.

В настоящее время установлено, что йод-полимерные комплексы состоят из элементарного или ионизированного йода, связанного с полимерными носителями (например, поливинил-2-пирролидина, декстрина и т.п.), которые повышают растворимость и являются резервуаром для йода, также помогая уменьшить токсичность йодсодержащих препаратов [1, 10, 22, 23]. Большой интерес вызывает комплекс йода с полисахаридами. Полисахаридный комплекс йода с α -декстрином известен давно под названием «синий йод». Декстрин-полисахарид – модифицированный крахмал, получаемый путем термической обработки кукурузного или картофельного крахмала, в ротовой полости человека образуется

под действием альфа-амилаз при пережевывании пищи. Зарегистрирован в качестве пищевой добавки E1400.

Молекулярная масса M α -декстрина $(C_6H_{10}O_5)_n$, $-(1 \rightarrow 4)$ или $-(1 \rightarrow 6)$, равна $n \times 162.141$ г/моль, где $n \geq 47$. Продукты начальных стадий гидролиза крахмала (степень полимеризации $n \geq 47$) с йодом становятся сине-голубыми. Дальше окраска меняется: при $n = 39-46$ – сине-фиолетовый, при $n = 30-38$ – красно-фиолетовый, при $n = 25-29$ – красный, при $n = 21-24$ – коричневый. При $n \leq 20$ окрашенный комплекс не образуется [1, 2, 3, 23].

Применяемые в настоящее время йод-полимерные системы – это сложные многокомпонентные смеси, содержащие альфа-декстрин, связанный с молекулами йода, йодид анионами, катионами и анионами, находящимися в динамическом равновесии, которое изменяется в зависимости от pH, концентрации компонентов и температуры [1, 10]. Именно поэтому изучение физико-химических параметров структуры йод-полимерных комплексов вызывает большой интерес для выяснения их стабильности, описания структурных характеристик комплексов, что поможет найти оптимальный состав и концентрацию компонентов. Известно, что наиболее информативными методами исследования йод-полимерных комплексов являются рентгенофазовый анализ и ПОМ [4-9].

До настоящего времени исследований подобного рода для препаратов, содержащих йод, практически не проводилось. Единственным препаратом является «Ренессанс», представляющий собой комплекс йода с низкомолекулярным крахмалом, который был исследован вышеуказанными методами [10].

Таким образом, до настоящего времени вопросы о структуре и фазовом составе исследуемых йод-полимерных комплексов неясны, и, следовательно, вызывает повышенный интерес изучение комплексов йод-декстрина с использованием современного оборудования указанными выше методами.

Целью настоящей работы явилось исследование физико-химических параметров – стабильность, структура и текстура препарата «Йод-декстрин» в капсулах с механической смесью компонентов, входящих в препарат. Полученные результаты сравнены с препаратом «Ренессанс», содержащим крахмал и соединения йода, и «Йодорал». Последний содержит соединения йода и не содержит углеводного полимера.

Экспериментальная часть

Изучена система йод–декстрин в капсулах ($n \geq 47$) методами рентгенофазового анализа и ПОМ [8, 11, 12].

Исследуемые образцы. Порошок йод-декстрина в капсулах: содержимое 10 капсул йод-декстрина объединяли и усредняли. Порошок, по-

лученный растиранием 10 таблеток препарата «Йодорал». Смесь исходных компонентов, содержащихся в капсулах препарата «Йод-декстрин», полученная смешиванием в кварцовой ступке в течение 15 мин: калия йодид, лития хлорид, поливиниловый спирт, декстрин ($n \geq 47$) и натрия хлорид в количествах, соответствующих содержанию одной капсулы. С помощью ПОМ изучались образцы диспергированного порошка и их растворы. Растворы готовились смешением 20 мл деионизированной, свободной от йода воды, с содержимым одной капсулы йод-декстрина (485 мг) или одной таблетки йодорала (340 мг). Для сравнения также готовились растворы в том же весовом соотношении исходных компонентов, содержащихся в капсулах препарата «Йод-декстрин», полученных вышеуказанным методом.

Метод рентгенофазового анализа. Рентгенофазовый анализ проводили на дифрактометре «URD 63» с Cu K α -излучением (Carl Zeiss, Zeiss AG, Германия). Идентификация линий дифракционной картины была выполнена в соответствии с JCPDS-ICDD 2004.

Метод поляризационной оптической микроскопии. В работе использовался поляризационный микроскоп «MEIJI», Япония. Увеличение изображения (x800 вариант масштабирования) использовали для изучения образца порошка, механической смеси и компонентов по отдельности для сравнения размеров частиц, типов кристаллов и поляризации.

Для построения гистограмм использовались результаты ПОМ, обработанные программой National instrument NI Vision Assistant, версия 2011 г.

Результаты. Результаты сравнительного исследования образцов йод-декстрин порошка и смеси исходных компонентов, содержащихся в капсулах препарата «Йод-декстрин», с использованием рентгеновской дифракции и ПОМ, показали значительные отличия в сравниваемых образцах.

На рис. 1 (увеличение изображения в x800) и дифрактограмме 1 приведены результаты рентгенофазового и ПОМ анализа содержимого капсул йод-декстрина. Как видно из рис. 1а, б, в, образец состоит из отдельных сложных кристаллов с невысокой степенью кристалличности. Аналогичная картина отмечается и при проведении рентгенофазового анализа (дифрактограмма 1), где даже основные пики структурных единиц плохо проявляются. Анализ рентгенограмм позволяет заключить, что препарат «Йод-декстрин» представляет собой сложную структуру, что выражается появлением дифракционных пиков на углах $2\theta = 18^\circ$ и $2\theta = 40^\circ$, которые получаются от межлокальных расстояний 27.9 и 4.2 Å, соответственно. Последнее, вероятно, результат образования комплекса полимерных фрагментов из-за межмолекулярных электростатических связей. Как видно из рис. 1, структура представляет гомогенную аморфную матрицу с неравномерно распределенными в

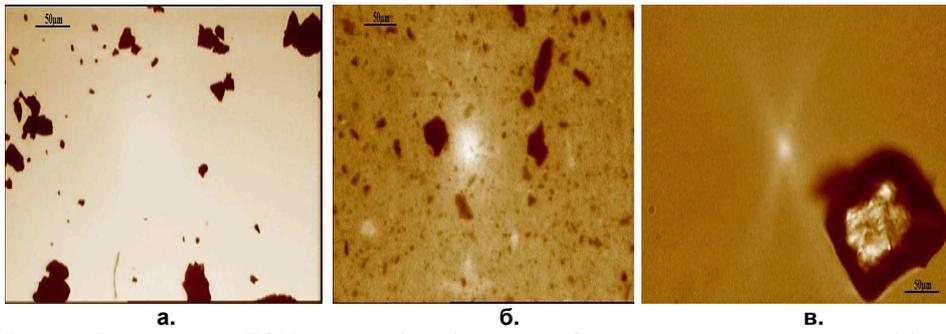


Рис. 1. Результаты ПОМ снимка (x800) сухого образца йод-декстрин капсул (а) , и содержимого одной капсулы препарата в водном растворе (б), где в отдельных регионах видна кристаллическая фаза с аморфной оболочкой (в).

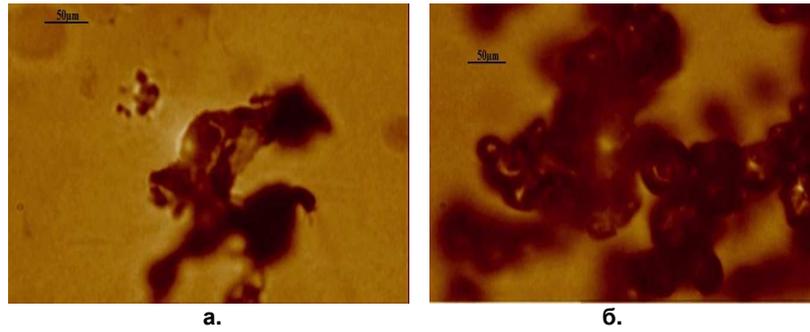


Рис. 2. Результаты ПОМ снимка (x800) смеси компонентов, содержащихся в порошке йод-декстрина (а) и смеси компонентов содержимого одной капсулы в водном растворе (б).

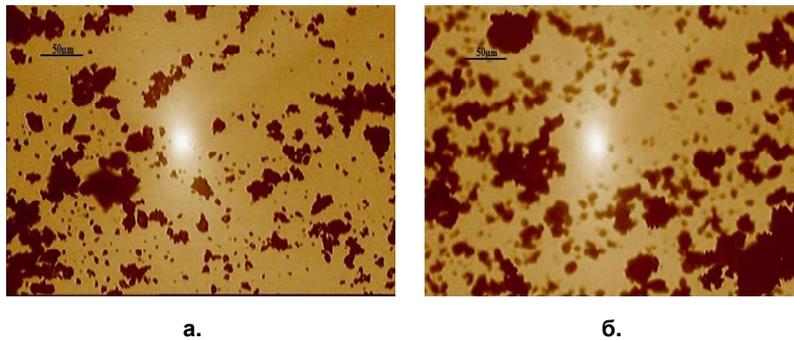


Рис. 3. Результаты ПОМ снимка (x800) порошка (а) и водного раствора (б) таблеток препарата «Йодорал».

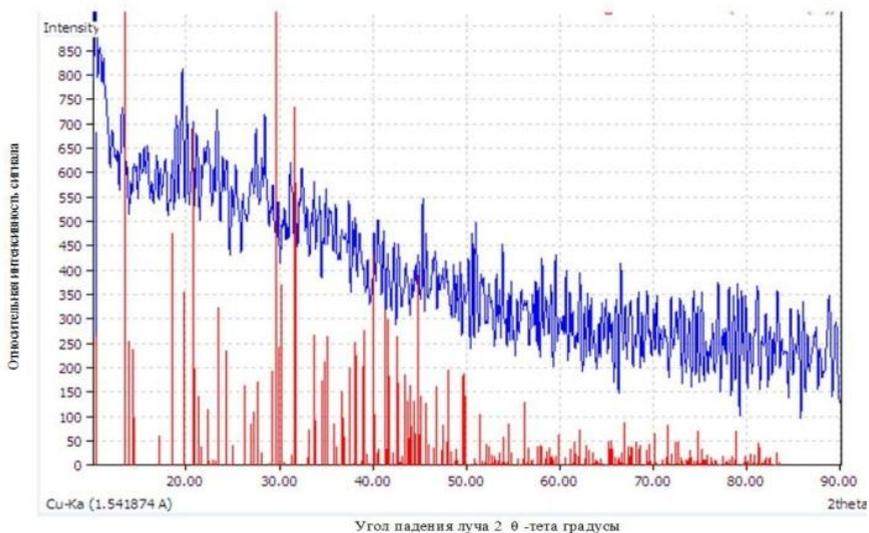
объеме кристаллами. С учетом того, что капсулы йод-декстрина принимаются внутрь, и, следовательно, после разрушения оболочки содержимое капсул растворяется в водной среде, было принято решение провести рентгенофазовый анализ исследуемых образцов также и в водной среде в виде пасты.

Кристалличность была определена с ПОМ. Из рис. 1 и 2 видно, что степень кристалличности механической смеси компонентов меньше, чем содержимого капсул. Система йод-декстрина в водном растворе более гидратирована и степень ее кристалличности ниже, чем для сухого порошка. На рис. 1 направленность объекта указывает на наличие кристалличности структуры, где в отдельных регионах видна кристаллическая фаза с аморфной оболочкой (рис. 1в).

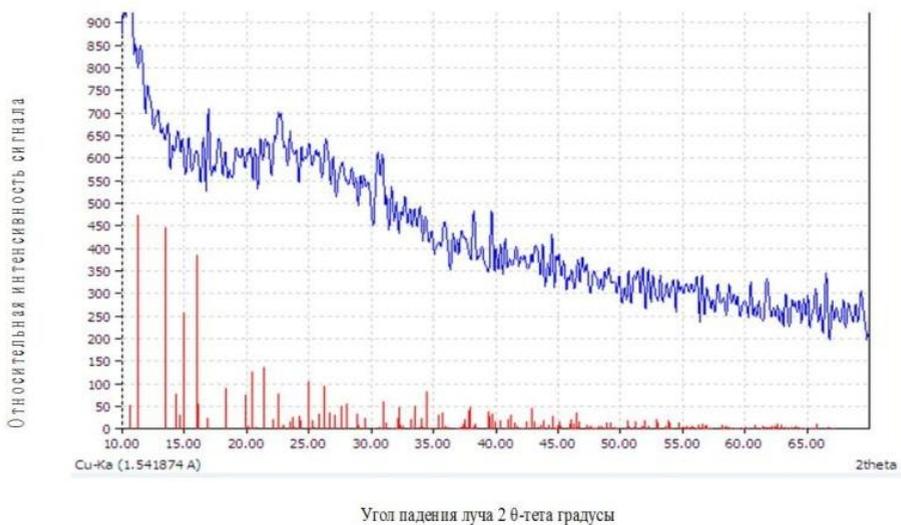
Несомненный интерес представляло также сравнение полученных результатов с данными рентгенофазового анализа известного препарата «Ренессанс» (дифрактограмма 4) [10]. Сравнение рентгенограмм йод-декстрина капсулы с данными рентгенофазового анализа с вышеуказанным препаратом, практически идентичного по структуре с йод-декстрином, показывает наличие схожих пиков и структурных единиц (дифрактограммы 1, 3 и 4). Отличие дифрактограмм заключается в смещении максимума при $2\theta = 20^\circ$ вместо $2\theta = 18^\circ$, наблюдаемого при анализе препарата «Ренессанс» [10].

Из дифрактограмм видно, что межплоскостное расстояние больше в йод-декстрине, чем в препарате «Ренессанс», что свидетельствует о более высокой устойчивости комплекса йод-крахмал препарата «Ренессанс», чем йод-декстрина. Меньшая стабильность комплекса йод-декстрина в исследуемом препарате, вероятно, может способствовать его более быстрому переносу через биологические мембраны, что в свою очередь может привести к повышению биодоступности йода при пероральном применении препарата.

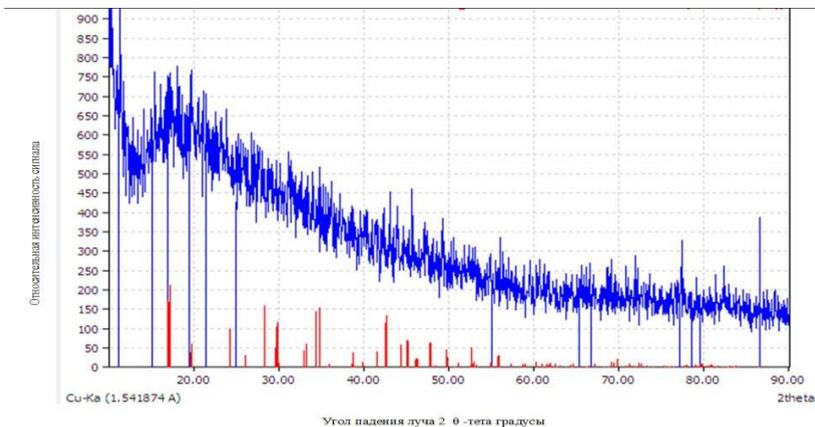
Интересным представляется исследование таблеток йодорала, которые в настоящее время широко используются для диагностики йододефицита [13, 14]. В связи с этим были проведены сравнительные физико-химические исследования таблеток йодорала и капсул йод-декстрина. Выше приведены результаты исследования таблеток йодорала, проведенного с использованием рентгеновской дифракции и ПОМ в аналогичных условиях, примененных при анализе йод-декстрина (дифрактограммы 5 и 6, рис. 1, 3, 4а, б, д, е).



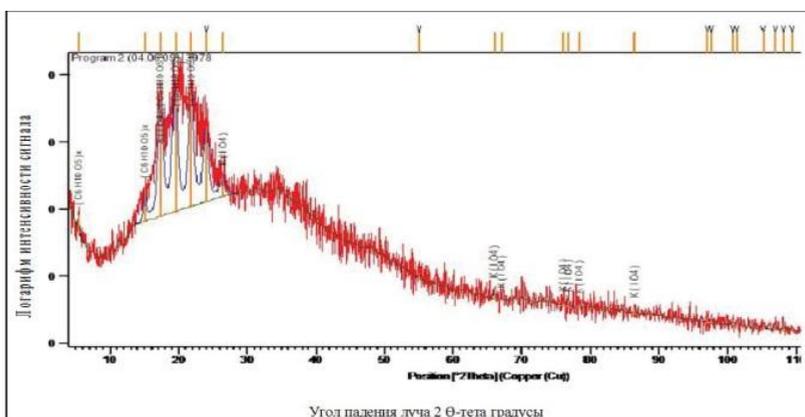
Дифрактограмма 1. Результаты рентгенофазового изучения содержимого капсул йод-декстрина с отметкой структурных единиц.



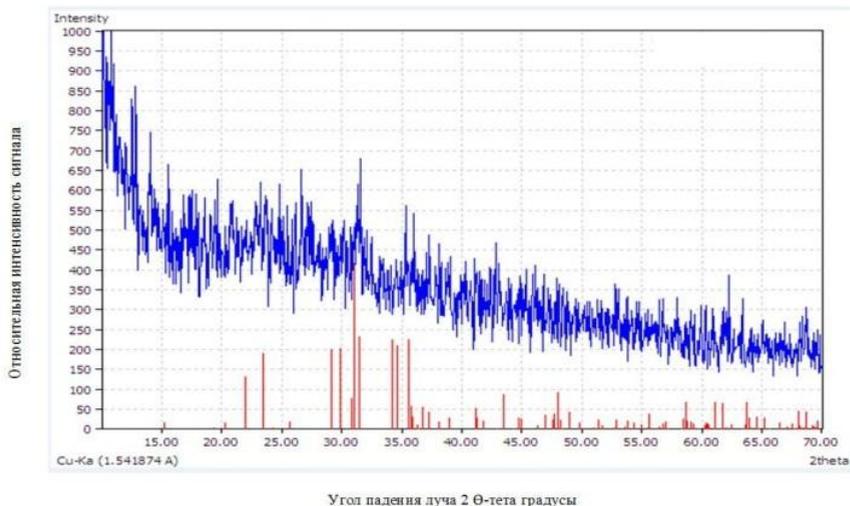
Дифрактограмма 2. Результаты рентгенофазового изучения смеси компонентов, содержащихся в порошке йод-декстрина.



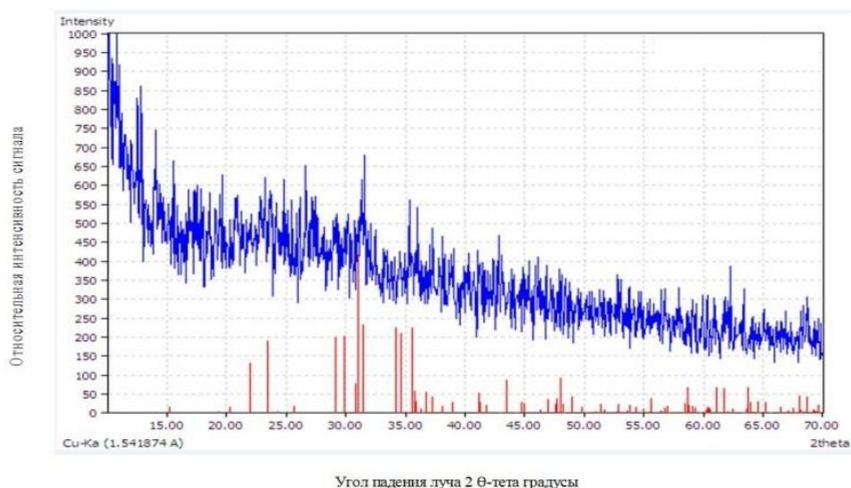
Дифрактограмма 3. Результаты рентгенофазового изучения смеси йода и декстрина с отметкой структурных единиц.



Дифрактограмма 4. Результаты рентгенофазового изучения препарата «Ренессанс» [10].



Дифрактограмма 5. Результаты рентгенофазового изучения порошка препарата «Йодорал» с отметкой структурных единиц.



Дифрактограмма 6. Результаты рентгенофазового изучения порошка препарата «Йодорал» в пасте с отметкой структурных единиц.

Ярко выраженный максимум в гистограммах обусловлен степенью измельченности йода и калия йодида, точнее, гранулометрическим составом изучаемого образца. Полуширина гистограммы механической смеси шире (рис. 4в, г), чем содержимого капсулы (рис. 4а, б).

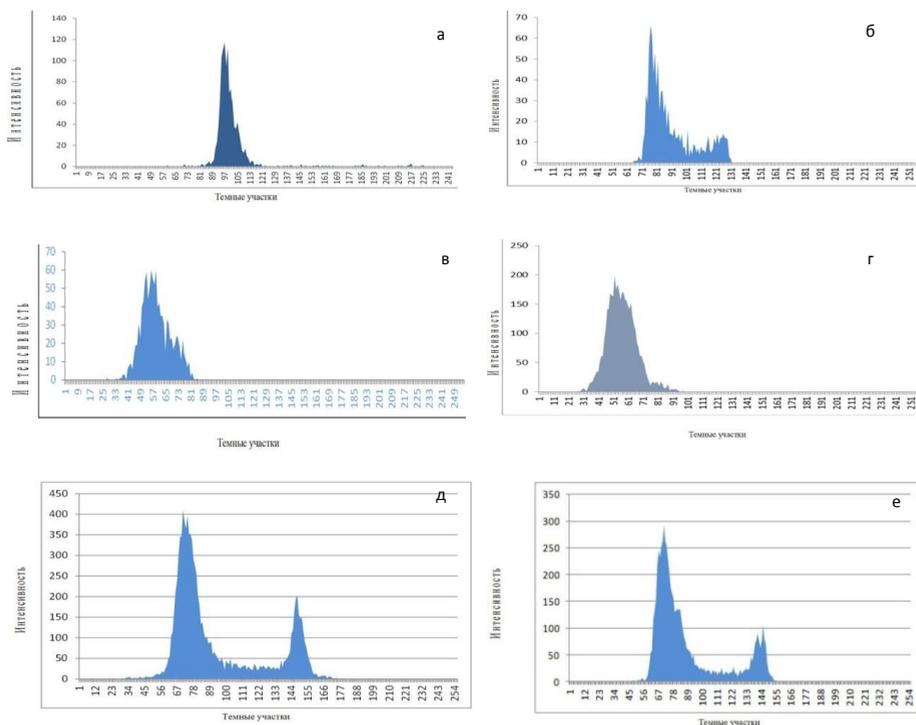


Рис. 4. Гистограмма а) сухого порошка препарата «Йод-декстрина», б) водного раствора порошка йод-декстрина, в) смеси компонентов порошка йод-декстрина, г) водного раствора смеси компонентов йод-декстрина, д) порошка из таблеток йодорала, е) водного раствора йодорала.

Как видно из дифрактограмм 5 и 6, гистограмм и микрофотометрии (рис. 3 и 4) ПОМ, в препарате «Йодорал» существуют два компонента (калий йодид и йод) с разной степенью кристалличности. В водном растворе появляется четкая аморфная фаза, что свидетельствует о значительном уменьшении степени кристалличности порошка (дифрактограммы 5, 6, рис. 4). В отличие от йодорала порошок йод-декстрина в водном растворе представляется значительно более аморфной структурой, что делает перенос молекулы йода через биологические мембраны более простым [15-18].

Следовательно, можно использовать йод-декстрин не только внутривенно, но и в виде капсул. Последнее косвенно указывает на то, что капсулы йод-декстрина можно использовать как диагностический препарат. Сухой порошок йод-декстрина более стабилен, чем его водный раствор.

Таким образом, обобщая результаты рентгенфазового анализа и ПОМ, можно заключить, что при механическом смешивании компонентов, содержащихся в порошке йод-декстрина, практически не происходит комплексообразования, характерного для препарата «Йод-декстрин». В образцах порошка йод-декстрина наблюдается аморфная фаза, что приводит к более быстрому и полному всасыванию препарата в системный кровоток и проникновению йода в ткани. Это было показано ранее при изучении его фармакокинетики [15-18]. В результате этого при применении йод-декстрина в капсулах, благодаря наличию аморфной фазы, перенос йодид аниона через клеточные мембраны происходит, скорее всего, по механизму пассивного транспорта йода, путем опосредованной диффузии, в отличие от кристаллического йода, который, как известно, переносится через биологические мембраны активным транспортом [19-22]. С использованием полученных результатов можно выявить оптимальное соотношение йода и декстрина с помощью гистограмм, полученных методом ПОМ. Порошок йод-декстрина по своей кристаллической структуре резко отличается от таблеток йодорала.

В заключение отметим следующее. Полученные результаты говорят о том, что при механическом смешивании всех компонентов, входящих в состав исследованного препарата, не наблюдается образования комплекса, в отличие от препарата «Йод-декстрин». В водных растворах порошка йод-декстрина комплексная энергия ниже по сравнению с сухими образцами (межмолекулярные расстояния больше), вследствие чего образуется аморфная фаза. Наличие в препарате аморфной фазы, характерной для комплекса йод-декстрин, способствует более быстрому и полному всасыванию йода в системный кровоток и его проникновению в биологические ткани организма.

**ՅՈՂ-ՊՈԼԻՄԵՐԱՅԻՆ ՆԱՄԱԿԱՐԳԻ ՖԻԶԻԿԱՔԻՄԻԱԿԱՆ
ՆԱՏԿԱՆԻՇՆԵՐԻ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆ**

Ա. Վ. ԳԻՆՈՍՅԱՆ, Ն. Գ. ԲԱԴԱԼՅԱՆ և Վ. Ռ. ՆԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ

Ռենտգենֆազային անալիզի և բևեռացված օպտիկական մանրադիտակի օգնությամբ ուսումնասիրվել և համեմատվել է յոդ-դեքստրին դեղապատիճների պատրաստուկի պարունակությունը երանյութերի մեխանիկական խառնուրդի, ինչպես նաև առկա համանման պրեպարատների հետ: Ցույց է տրվել, որ առկա են ակնհայտ տարբերություններ: Իրականացվել է ստացված տվյալների համեմատություն գրականական տվյալների հետ, որի արդյունքում հաստատվել են առավել կայուն և կենսահամարժեք պրեպարատի ստացման համար անհրաժեշտ բաղադրիչների կառուցվածքը և օպտիմալ հարաբերակցությունը:

**STUDY OF THE IODINE-POLYMER COMPLEX
STRUCTURE PHYSICO-CHEMICAL PARAMETERS**

A. V. GINOSYAN^a, H. G. BADALYAN^b and V. R. HARUTYUNYAN^a

^a M.G.Manvelyan Institute of General and Inorganic Chemistry NAS RA

10, d.2, Argutyan Str., Yerevan, 0051, Armenia

Phone (+374 10 230621), E-mail:avginosyan@gmail.com

^b Yerevan State University

Phone (+374 77 288515), E-mail: hbadal@ysu.com

The results of a comparative study of the content of iodine-dextrin capsule medicine and mixture of the components raw materials using X-ray diffraction and polarized optical microscopy showed significant differences in the compared samples. This study presents the results of X-ray spectral analysis and microscopy of the iodine-dextrin complex, to reveal the optimal composition and concentration of individual components. In addition, a comparison is made with the information available in the literature to confirm the structure and the ratio of components for the synthesis of more stable and bioavailable forms of iodine-dextrin complexes.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Davtyan T.K., Mkhitaryan L.M., Gabrielyan E.S. // Current Pharmaceutical Design, 2009, v. 15, p. 1172.
- [2] Peter J. Stung, Victor V. Zhdankin // Chemicals Reviews, 1996, v. 96, No 3, p.1123.
- [3] Marjorie A. Swanson // J. Biol. Chem., 1948, v.172, p.825.
- [4] Noltemeyer M., Saenger W. // Journal of the American Chemical Society / 102:8. 1980
- [5] Katrin Gessler, Isabel Usón, Takeshi Takaha, Norbert Krauss, Steven M. Smith, Shigetaka Okada, George M. Sheldrick, Wolfram // Proc Natl Acad Sci USA, 1999, Apr. 13, 96(8), p.4246.
- [6] Nimz O., Gefler K., Uso'n I., Laettig S., Welfle H., Sheldrick G.M., Saenger W. // Elsevier, 2003, v. 338, p.977.
- [7] Noltemeyer M., Saenger B. // Nature Publishing Group, 1976, v. 259.
- [8] Badalyan H.G., Grigoryan P.A., Mnasyanc M.Kh., Sedrakyan M.Kh. // Works "Physics", 2007, p. 36.

- [9] *Badalyan H.G., Stepanyan M.A., Ghazaryan Kh.M.* / Материалы Международной конференции "X-ray Scattering", Meghri, Armenia, 2010, p. 220.
- [10] *Каримсаков М., Изатуллаев Е., Вентури С., Рысулы М., Махатов Б.М., Ажибекова Р.Ж., Фатеева А.А.* Органический йод: новые горизонты применения в медицине, 2014, ТОО «Типография Форма Плюс».
- [11] <https://en.wikipedia.org/wiki/X-ray>
- [12] https://en.wikipedia.org/wiki/Optical_microscope
- [13] Iodoral® & Iodoral® IOD-50, <http://www.optimox.com/iodoral>. 2015
- [14] *Оганесян А.С., Абраамян А.Г.* / Материалы IV Международной конференции «Современные аспекты реабилитации в медицине». Ереван-Агверан, 22-24 сентября. 2009, с.209.
- [15] *Оганесян А.С.* // Вестник МАНЭБ, 2007, т. 12, № 4(2), с.53.
- [16] *Абраамян А.Г., Оганесян А.С.* // Лекарства и медицина, 2009, № 3, с.60.
- [17] *Ginosyan A.V., Novhannisyanyan A.S.* // Pharma Journal, 2016, №12, pg.3.
- [18] *Гиносян А.В., Оганесян А.С.* / Сборник статей научно-информационного центра «Знание». Материалы XII Международной заочной научно-практической конференции «Развитие науки в XXI веке», г. Харьков, 2016, ч.1, с.71.
- [19] *Guy E., Abraham M.D.* // ОПТИМОХ, 2014. <http://www.optimox.com/iodine-study-6>
- [20] *Begaliyev S.S., Abdullabekova R.M.* // Medicines from Iodine polymers, Astana, 2014.
- [21] *Xiong Wei Du, Hong Jie An, Zhong Dong Liu, Hong Shun Yang, Li Juan Wei.* //Wiley Periodicals, Inc., 2014, v. 36, p.394.
- [22] Iodine, <https://en.wikipedia.org/wiki/Iodine>
- [23] Dextrin, <https://en.wikipedia.org/wiki/Dextrin>