

О. С. Саблина¹, Л. В. Левчук¹, А. А. Тумашов², А. С. Гаврилов¹

ИЗУЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЙОДСОДЕРЖАЩИХ ТВЕРДЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

¹ ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития РФ, Екатеринбург, Россия, e-mail: oxudgen@yandex.ru;

² Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН, Екатеринбург, Россия

Исследована стабильность и эффективность йодсодержащей карамели. Установлено, что включение калия йодида в массив карамельной массы снижает потери йода при хранении в течение 3 мес при 60 °С до 7,9 %. Доклиническими испытаниями показано, что эффективность карамели по показателю йодурии выше в сравнении с таблетками. Клинические испытания карамели показали достоверное увеличение медианы йодурии до 126,1 мкг/л у младших школьников в сравнении с начальным уровнем 97,1 мкг/л ($p < 0,05$).

Ключевые слова: стабильность йода, карамель, йододефицит.

Разработка препаратов для профилактики и лечения заболеваний, обусловленных дефицитом йода, в том числе у детей, требует решения комплекса задач, связанных с биодоступностью и удобством применения. Особенно важной является проблема стабильности, основанная на реакции окисления йодида с последующим образованием йода [1].

В литературе известен метод стабилизации лабильных веществ путем инкапсулирования в газонепроницаемый массив карамели [2]. В качестве основы используются расплавы сахарозы [3] или пребиотиков (изомальта). Применение последнего предпочтительно, так как данное вещество способствует росту полезной микрофлоры, а нарушение формирования кишечной среды негативно сказывается на всасывании жир- и водорастворимых витаминов и особенно минералов [4, 5].

Настоящая работа посвящена изучению стабильности йода в составе карамели и таблеток, сравнению эффективности данных лекарственных форм в лабораторных и клинических экспериментах.

Экспериментальная часть

В работе использовали калия йодид (ГОСТ 4232), изомальт (Veneo), патоку (ГОСТ 5194), кислоту лимонную (ГОСТ 908), рибофлавин (ФС 42-2954), эфирное масло лимона (ОСТ 10-237), микрокристаллическую целлюлозу (Avicel-101), лактозу для прямого прессования (Granulac-70), стевиозид, магния стеарат, аэросил по действующим НД.

В выпарительную чашку загружали 5,0 мл 0,033 % раствора калия йодида в воде (из расчета 50 мкг йода в 1 карамели массой 2,0 г), 8,0 г патоки (здесь и далее количество патоки установлено в расчете на сухие вещества), 42,0 г изомальта, 0,035 г стевиозида, перемешивали и уваривали при температуре 143 – 150 °С до влажности менее 4 %. Карамельную массу выгружали на пластину из фторопласта. Охлаждали до 80 – 90 °С, добавляли лимонную кислоту, рибофлавин и эфирное масло, затем вручную формировали карамельный

жгут, разрезали его на части, получая карамель массой 1,8 – 2,2 г.

Инкапсулирование калия йодида: 0,23 г калия йодида растворяли в 2 мл воды, добавляли 9,77 г изомальта, перемешивали и уваривали при температуре 143 – 150 °С до влажности менее 4 %, измельчали в порошок.

Таблетки (опыт, из расчета 200 мкг йода в 1 таблетке): в ступку загружали 10,0 г порошка инкапсулированного калия йодида, аэросила 3,0 г, стеарата кальция 2,0 г, изомальта до массы 200,0 г; прессовали пуансонами диаметром 9,0 мм, масса таблетки 0,23 г.

Таблетки (контроль): в ступке смешивали магния карбоната основного 56,0 г, лактозы моногидрата 100,0 г, увлажняли раствором (8,0 г желатина, 0,23 г калия йодида в 35 мл воды), сушили при температуре 65 – 80 °С до влажности 2,0 – 3,0 %, гранулировали, добавляли аэросила 3,0 г, магния стеарата 2,0 г, микрокристаллической целлюлозы до массы 200,0 г; прессовали пуансонами диаметром 9,0 мм, масса таблетки 0,23 г.

Исследование стабильности при хранении проводили методом “ускоренного старения” при температуре 60 °С. Качество таблеток и содержание калия йодида контролировали через каждые 10 дней.

Показатели “средняя масса и отклонение от средней массы”, “прочность на истирание”, “распадаемость” анализировали по [6]. Количественное определение калия йодида, растворение, однородность дозирования изучали методом ион-парной ВЭЖХ [7], подлинность йодид-иона определяли с помощью ВЭЖХ, калия-иона методом атомно-абсорбционной спектроскопии.

Доклинические исследования проводили на 3 группах по 20 крыс подтипа линии Wistar обоего пола массой 300 – 350 г. Лабораторные животные содержались в стандартных условиях вивария и получали одинаковый рацион. Группа 1 дополнительно получала йод в виде раствора калия йодида в дозе 10 мкг/кг в день (в пересчете на йод), группа 2 — раствор йодсодержащей карамели (йод — 10 мкг/кг, изомальт — 0,4 г/кг в

Качество контрольных и опытных образцов

| Показатель | Наименование образца | | |
|--|----------------------|-----------------|---------------------|
| | карамель (опыт) | таблетки (опыт) | таблетки (контроль) |
| Подлинность | соответствует | соответствует | соответствует |
| Средняя масса, г | 2,011 | 0,2310 | 0,2343 |
| Отклонение от массы отдельных таблеток/карамельей, % | -1,0 + 1,8 | -3,3 + 4,9 | -3,5 + 3,3 |
| Распадаемость, мин | 10,5 ± 0,5 | 9,0 ± 0,3 | 2,0 ± 0,5 |
| Растворение, % | 98 ± 0,7 | 90 ± 0,5 | 95 ± 5,0 |
| Однородность дозирования, % | 95 – 115 | 90 – 120 | 90 – 110 |
| Прочность, % | 100 | 99,0 | 98,5 |
| Содержание йода в 1 таблетке/карамельи, мкг | 48,0 ± 2,0 | 195,0 ± 10,0 | 190,0 ± 10,0 |
| Потери йода от загруженного количества, % | 4,0 | 2,5 | 5,0 |

день), группа 3 — контрольная. Эксперимент проводили в течение 60 сут. Эффективность поступления йода у крыс контролировали по показателю йодурия и уровню тиреоидных гормонов в крови (трийодтиронина и тироксина). Токсическое действие на организм лабораторных животных отмечали по изменениям уровня ферментов печени (АЛАТ, АСАТ), амилазы и щелочной фосфатазы.

В клинических исследованиях участвовали 66 детей младшего школьного возраста (от 7 до 11 лет). Первая группа в течение 90 дней принимала 100 мкг йода в день в виде карамели “Йодинка” (свидетельство о государственной регистрации № 77.99.11.003.Е.001624.02.11); вторая — в виде таблеток калия йодида (100 мкг). В ходе исследования проводили общий клинический анализ крови (Adviva-120), изучали тиреоидный объем с применением пальпации и УЗИ (Sonoline-G50), определяли уровень ТТГ, СТЗ, СТ4 (Architect System-8200) и экскрецию йода с мочой. Результаты обрабатывали статистически в пакете программ Statistica® v.5.5 (StatSoft).

Результаты и их обсуждение

Известно, что все источники йода (йодат калия, комплексные соединения йода с казеином, крахмалом) в ЖКТ восстанавливаются до йодида [8]. Поэтому в качестве действующего вещества было предложено использовать калия йодид. В опытах исследовали стабильность действующего вещества в карамели и таблетках, изготовленных с применением инкапсулированного калия йодида (таблетки-опыт). В качестве

контроля использовали таблетки калия йодида 200 мкг, полученные влажной грануляцией (таблетки-контроль).

Результаты анализа полученных образцов и их стабильность при хранении представлены в табл. 1, 2.

Из табл. 1 видно, что введение калия йодида в состав карамельной массы сопровождается инактивацией 4,0 % йода от загруженного количества. Технология прямого прессования более эффективна, чем влажное гранулирование (потери йода при технологических операциях составляют 2,5 и 5,0 % соответственно).

Данные табл. 2 свидетельствуют о том, что включение источника йода в массив карамельной массы повышает стабильность при хранении (60 °С в течение 3 мес) до 92,1 ± 1,7 % (карамель), 90 ± 0,7 % (таблетки, полученные из инкапсулированного порошка) в сравнении с 71,4 ± 0,9 % (таблетки, полученные влажной грануляцией). По нашему мнению молекулы калия йодида, окруженные карамельным стеклом, как бы покрываются инертной газонепроницаемой оболочкой и почти не поддаются химическим изменениям.

Эффективность и безопасность применения йодсодержащей карамели в сравнении с таблетками изучали в ходе доклинических исследований.

На основании данных табл. 3 можно сделать вывод, что показатели эффективности применения (тироксин и трийодтиронин) йодсодержащей карамели и таблеток статистически равны. Сравнение биохимических показателей обмена веществ (АСАТ, АЛАТ, амилаза, щелочная фосфатаза) показало, что в организме лабораторных животных не происходит достоверных изменений в сравнении с контролем. При этом имеется статистически достоверная разница ($p < 0,05$) с контролем при анализе показателя йодурия. Исходный уровень медианы йодурии составил 144,2 мкг/л. Уровень йода в моче после 45 сут приёма раствора карамели (йод — 10 мкг/кг, изомальт — 0,4 г/кг в день) составил 153,3 мкг/л, а после приема раствора калия йодида (йод — 10 мкг/кг) 148,2 мкг/л.

Таким образом, в ходе доклинических испытаний установлено, что карамель с калия йодидом является эффективной и безопасной лекарственной формой.

Таблица 2

Стабильность йода при хранении, %

| Экспозиция, сут | Карамель опыт (50 мкг) | Таблетки | |
|-----------------|------------------------|----------------|--------------------|
| | | опыт (200 мкг) | контроль (200 мкг) |
| 0 | 100 | 100 | 100 |
| 20 | 96,1 ± 0,7 | 95,1 ± 1,4 | 91,1 ± 1,4 |
| 40 | 96,8 ± 1,2 | 93,3 ± 0,7 | 89,3 ± 0,7 |
| 60 | 95,5 ± 1,1 | 91,4 ± 0,9 | 81,4 ± 0,9 |
| 90 | 92,1 ± 1,7 | 90,0 ± 0,7 | 71,4 ± 0,9 |

Таблица 3

Биохимические показатели и уровень тиреоидных гормонов в крови крыс

| Показатель | Карамель (опыт) | Таблетки (контроль) | Контроль* |
|--------------------------|-----------------|---------------------|-------------|
| Трийодтиронин, пмоль/л | 4,3 ± 0,7 | 4,3 ± 0,7 | 3,5 ± 0,9 |
| Тироксин, пмоль/л | 23,9 ± 1,1 | 23,1 ± 1,3 | 21,1 ± 1,3 |
| АСАТ, МЕ/л | 78,5 ± 2,6 | 78,0 ± 2,4 | 75,3 ± 2,2 |
| АЛАТ, МЕ/л | 45,5 ± 5,5 | 41,3 ± 3,4 | 42,3 ± 4,0 |
| Амилаза, Ед/л | 191,4 ± 6,7 | 198,8 ± 8,4 | 193,6 ± 5,9 |
| Щелочная фосфатаза, МЕ/л | 176,5 ± 8,3 | 180,0 ± 8,2 | 152,7 ± 7,0 |

* — интактные крысы.

Проводили клинические испытания биологически активной добавки — карамели “Йодинка” (свидетельство о государственной регистрации № 77.99.11.003.Е.001624.02.11) в сравнении с таблетками калия йодида при одинаковой дозе йода (100 мкг). Перед началом клинических исследований было выявлено, что медиана йодурии детей младшего школьного возраста составила 97,1 мкг/л.

По окончании приема карамели с йодом получено увеличение медианы йодурии до 126,1 мкг/л, а после приема таблеток до 120,4 мкг/л. По нашему мнению более высокая эффективность карамели, в сравнении с таблетками, объясняется пребиотическим действием изомальта, прием которого в течение эксперимента стимулировал развитие полезной микрофлоры кишечника, улучшая тем самым общее состояние организма и биодоступность действующего вещества. Это предположение согласуется с данными литературы, в которых зарегистрирован положительный эффект пребиотиков на всасывание витаминов и микроэлементов [9].

После приема карамели у детей достоверно улучшились показатели функции щитовидной железы: снижен уровень тиреотропного гормона, увеличена

секреция тироксина и трийодтиронина. Частота выявления диффузных изменений щитовидной железы уменьшилась и составила 7,7 % у младших школьников. Побочных эффектов при проведении клинических испытаний не установлено. Все дети с удовольствием принимали карамель.

Таким образом, включение источника йода в массив карамельной массы повышает стабильность при хранении (60 °С в течение 3 мес) до 92,1 ± 1,7 % (карамель), 90,0 ± 0,7 % (таблетки, полученные из измельченной карамели) в сравнении с 71,4 ± 0,9 % (таблетки, полученные влажной грануляцией).

В ходе доклинических испытаний исходный уровень медианы йодурии составил 144,2 мкг/л. Уровень йода в моче крыс после 45 сут приема раствора карамели (йод — 10 мкг/кг, изомальт — 0,4 г/кг в день) составил 153,3 мкг/л, а после приема раствора калия йодида (йод — 10 мкг/кг) 148,2 мкг/л.

Проведенные клинические исследования карамели показали, что по окончании приема карамели с йодом получено увеличение медианы йодурии до 126,1 мкг/л, а после приема таблеток до 120,4 мкг/л у детей младшего школьного возраста в сравнении с начальным уровнем 97,1 мкг/л.

ЛИТЕРАТУРА

1. L. L. Diosady, J. O. Alberti, M. G. Venkatesh Mannar and T. G. Stone, *Food Nutr. Bul.*, **18**, 388 – 396 (1997).
2. Патент РФ 2197228, *Бюл. изобрет.*, № 1 (2003).
3. Патент РФ 2168906, *Бюл. изобрет.*, № 18 (2001).
4. О. П. Гребнева, Л. И. Анчикова, *Пробл. эндокринолог.*, № 1, 26 – 28 (2001).
5. А. В. Васильев, А. Б. Петухов, Г. Ю. Мальцев, *Вопр. питания*, № 4, 36 – 40 (2004).
6. *Государственная Фармакопея XI*, т. 2, Москва (1998), с. 154.
7. S. Andersson, *J. Chromatography*, **25**, 53 – 59 (1997).
8. В. А. Lamberg, *Eur. J. Clin. Nutr.*, **47**, 1 – 8 (1993).
9. Е. И. Ткаченко, *Тер. архив*, № 2, 67 – 71 (2004).

Поступила 01.08.11

INVESTIGATION OF STABILITY AND EFFICACY OF IODINE-CONTAINING DRUGS IN SOLID DOSAGE FORMS

O. S. Sablina¹, L. V. Levchuk¹, A. A. Tymashov², and A. S. Gavrilov¹

¹ Ural State Medical Academy, Yekaterinburg, 620219, Russia;

² Postovsky Institute of Organic Synthesis, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, 620219, Russia

* e-mail: oxydgen@yandex.ru;

The storage stability and efficiency of iodine-containing sugar-free caramel have been investigated. In the case of a caramel containing potassium iodine, iodine losses upon three-month storage at 60 °C do not exceed 7.9 %. Preclinical trials showed the use of this caramel increased urinary iodine level to a greater extent than did reference iodine-containing tablets. Clinical trials with caramel showed an increase in the urinary iodine level up to 126.1 µg /L in primary school children against the initial level of 97.1 µg /L ($p < 0.05$).

Key words: stability of iodine; caramel; iodine deficiency