

УДК 577.161.22: 615.453: 612.015.6; 618.2-089.163; 618.6

DOI 10.17021/2018.13.4.43.54

© Д.В. Компанцев, Т.С. Гутнова,

Т.А. Шаталова, 2018

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ХОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛА (ВИТАМИНА D₃) И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ТВЕРДОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ НА ЕГО ОСНОВЕ

Компанцев Дмитрий Владиславович, доктор фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 357500, г. Пятигорск, проспект Кирова, д. 33, тел.: (8793) 39-10-88, e-mail: d.v.kompancev@pmedpharm.ru.

Гутнова Таисия Скандарбековна, аспирант кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 357500, г. Пятигорск, проспект Кирова, д. 33, тел.: (8793) 39-10-88, e-mail: tgutnova@mail.ru.

Шаталова Татьяна Анатольевна, кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 357500, г. Пятигорск, проспект Кирова, д. 33, тел.: (8793) 39-10-88, e-mail: shata61@bk.ru.

Сведения о биологической и физиологической роли витамина D₃ за последние 30 лет существенно изменились. Стало известно о его значительном влиянии на фертильность как мужчин, так и женщин. Проведено исследование современных данных о фармакологических эффектах, оптимальных дозах и ассортименте лекарственных форм витамина D₃. Анализ показал, что в состав лекарственных препаратов витамина D₃, разрешенных к применению в Российской Федерации, входят: холекальциферол, альфакальцидол, парикальцитол, кальцитриол. Лечебную дозу витамина D для женщин содержат всего три препарата импортного производства: Аквадетрим, Вигантол, D₃-капелька, поэтому разработка отечественного препарата весьма актуальна. При нарушениях процессов метаболизма всасывается только 50 % пероральной дозы витамина D₃. Подтверждена необходимость создания новой твердой лекарственной формы витамина D₃ с концентрацией холекальциферола не менее 3 000 МЕ. Для ее производства предполагается использовать циклодекстрин и маннитол (Parteck НРВ и Parteck М, «Merck KGaA», Германия), которые могут обеспечить стабильность препарата в организме и его хорошую усвояемость. Таблетки витамина D₃, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, удобные для применения, стабильные при хранении, обеспечивающие необходимый фармакологический эффект, могут стать альтернативой уже известным импортным препаратам.

Ключевые слова: дефицит витамина D₃, холекальциферол, биодоступность, внескелетные эффекты, репродуктивное здоровье, беременность, период лактации, циклодекстрин, маннит (Mannitol).

MODERN ASPECTS OF THE USE OF CHOLECALCIFEROL (VITAMIN D₃) AND PROSPECTS OF THE DEVELOPMENT OF SOLID DOSAGE FORMS BASED ON IT

Kompantsev Dmitriy V., Dr. Sci. (Pharm.), Associate Professor, Head of Department, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – a branch of Volgograd State Medical University, 33 Kirova St., Pyatigorsk, 357500, Russian, tel.: (8793) 39-10-88, e-mail: d.v.kompancev@pmedpharm.ru.

Gutnova Taisiya S., post-graduate student, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – a branch of Volgograd State Medical University, 33 Kirova St., Pyatigorsk, 357500, Russian, tel.: (8793) 39-10-88, e-mail: tgutnova@mail.ru.

Shatalova Tatyana A., Cand. Sci. (Pharm.), Senior teacher, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – a branch of Volgograd State Medical University, 33 Kirova St., Pyatigorsk, 357500, Russian, tel.: (8793) 39-10-88, e-mail: shata61@bk.ru.

Data on the biological and physiological role of vitamin D₃ have changed significantly over the past 30 years. It became known about its significant impact on fertility of both men and women. We have studied the current data on

pharmacological effects and optimal doses, the range of dosage forms of vitamin D₃. The analysis showed that the composition of drugs of vitamin D₃, permitted for use in the Russian Federation, include: cholecalciferol, alfacalcidol, paricalcitol, calcitriol. Only three drugs of foreign production contain a medical dose of vitamin D for women: Akvadetrim, Vigantol, D₃-droplet, therefore, the development of domestic drug is relevant. Only 50 % of the oral dose of vitamin D₃ is absorbed in metabolic disorders. We have confirmed the need to create a new solid dosage form of vitamin D₃ with a concentration of cholecalciferol of at least 3000 IU. For its production we suggest using the cyclodextrin and mannitol (Parteck HPB and Parteck M, "Merck KGaA", Germany). They can ensure the stability of the drug in the body and its good digestibility. Vitamin D₃ tablets, coated with an intestinal-soluble shell will be convenient for use, stable during storage, provide the necessary pharmacological effect. Such dosage form can be an alternative to the already known imported drugs.

Key words: *vitamin D₃ deficiency, cholecalciferol, bioavailability, extraskelatal effects, reproductive health, pregnancy, lactation, cyclodextrin, Mannitol.*

Значительное расширение спектра доказанных фармакологических эффектов от использования различных лекарственных форм витамина D₃ сформировало обеспеченный спрос на его монопрепараты [8]. Промышленность выпускает витамин D₃ в виде растворов (растворители: масло, спирт), эмульсии М/В, капсул и жевательных таблеток [27]. Спиртовой раствор этого витамина не удобен в применении, так как после вскрытия упаковки с раствором происходит испарение растворителя, концентрация витамина повышается. С точки зрения биодоступности и полноты всасывания масляный раствор витамина D₃ имеет преимущества по сравнению со спиртовыми растворами, так как он быстрее всасывается в тонком кишечнике. Неудобство масляного раствора состоит в сложности дозирования из-за его высокой вязкости, в его неприятном вкусе, коротком сроке хранения из-за нестабильности самих масел как растворителей [1, 15, 25]. Эмульсии витамина D₃ быстро всасываются (скорость выше, чем у масляного раствора), приятны на вкус, однако содержат достаточно большое количество вспомогательных веществ (стабилизаторов и антиоксидантов), которые могут вызывать аллергические реакции [30, 36].

Более удобны в этом отношении таблетки и капсулы. Таблетки являются удобной для применения лекарственной формой: не требуют особых материалов для упаковки, условий транспортировки и хранения, имеют более продолжительный срок хранения (чем капсулы) [23].

При использовании препаратов витамина D₃ следует учитывать, что они обладают кумулятивными свойствами. Их надо принимать под лабораторным наблюдением, при длительном применении следует производить исследование содержания кальция в крови и моче [27, 36].

В представленной работе изучены современные данные о фармакологических эффектах и оптимальных дозах витамина D, ассортименте зарегистрированных и представленных в розничной продаже лекарственных форм витамина D₃. Кроме того, по заявленной теме был проведен анализ научных публикаций, которые указывают на необходимость конструирования и исследования твердой лекарственной формы витамина D₃, построенной с учетом современных тенденций фармацевтической технологии, а также актуальных данных о метаболизме витамина D.

Такой лекарственной формой должны стать таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой. Ядро таблетки предполагается создать с использованием современных вспомогательных веществ, способных оказывать активное влияние на всасывание препарата из кишечника. Сконструированный таким образом препарат обеспечит пролонгацию эффекта и лучшую по сравнению с существующими аналогами всасываемость активного начала.

В начале XX века вследствие развития органической химии наблюдался активный интерес исследователей разных стран к изучению биологически активных соединений, содержащихся в продуктах питания, для лечения таких распространенных заболеваний, как бери-бери, цинга, рахит. Результатом этих изысканий стало открытие витаминов [6, 31].

Историю открытия и изучения физиологической роли витамина D можно разделить на несколько этапов, первый из которых ознаменовался определением роли витамина D в предотвращении рахита и установлением его химической структуры.

В 1914 г. Э. Мелленби было установлено, что рыбий жир предотвращает рахит у животных [31]. В 1922 г. Э. Макколам и М. Дэвис нейтрализовали витамин А в рыбьем жире и подтвердили сохранение лечебного эффекта очищенного жира при рахите. Они предположили, что такой эффект обусловлен наличием нового витамина. Впоследствии открытый витамин получил имя четвертой буквы латинского алфавита – «D» [35].

В 1924 г. А. Гессом было показано, что при облучении ультрафиолетовыми лучами некоторых

видов пищи [32] ее противорахитическое действие усиливается. Кроме того, ученый доказал, что витамин D образуется в коже человека под действием солнечного света [32].

В 1928 г. А. Виндаус получил Нобелевскую премию за изучение химической структуры холекальциферола (витамин D₃) [32].

В настоящее время известно несколько соединений-стеринов, которые можно отнести к формам витамина D. Наиболее известны эргокальферол (D₂) и холекальциферол (D₃) [41], играющие наиболее важную роль в обмене веществ человека.

Эргокальциферол попадает в организм человека с растительной пищей, а холекальциферол – с животной. Эти соединения являются жирорастворимыми и поэтому всасываются в 12-перстной кишке, попадают в печень, гидроксилируются [4, 21]. Витамин D₂ становится сначала 25-гидроксиэргокальциферолом, а D₃ – 25-гидроксихолекальциферолом, а затем происходит формирование 25-дигидроксиэргокальциферола и 25-гидроксихолекальциферола [41].

Холекальциферол участвует в метаболизме кальция и фосфора: влияет на всасывание из желудочно-кишечного тракта, обеспечивает депонирование в костной ткани. Недостаточная концентрация витамина D₃ в организме приводит к снижению усвояемости кальция организмом и «выходу» кальция из костной ткани. У детей (при еще не полностью сформированном скелете) это приводит к остеопении, а затем к деформации костей, развитию рахита. У взрослых остеопения приводит к развитию остеопороза, который заканчивается переломами костей [5, 26].

Эргокальциферол проходит в организме человека такой же путь метаболизма, как и холекальциферол [16]. Однако его метаболиты менее активны, поэтому с 2012 г. в Российской Федерации препараты витамина D₂ не применяются [16].

Второй этап изучения функции витамина D в организме человека начался в 80-х годах XX века [33], что было связано с открытием его «внекостных» эффектов [7, 13, 40].

В настоящее время установлены следующие «внекостные эффекты» витамина D₃, опосредованно связанные с обменом кальция и фосфора: регулирование процессов нервного возбуждения, тонуса мускулатуры, свертывания крови [7], влияние на экспрессию генов, которые имеют широкий спектр биологических функций, связанных с некоторыми видами онкологических заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний и аутоиммунными нарушениями [43].

Эксперты Российской ассоциации эндокринологов обосновали внескелетные эффекты витамина D₃ и его применение для профилактики и лечения следующих заболеваний [28, 29]:

- различных видов онкологических заболеваний молочных желез, яичников, простаты, желудочно-кишечного тракта и других (холекальциферол вызывает угнетение инвазивного клеточного роста и усиление дифференцировки клеток [20, 43];
- сахарного диабета 1 и 2 типа (препарат изменяет толерантность к глюкозе [38, 43, 44, 47, 48];
- ревматоидного артрита (витамин D₃ регулирует экспрессию генов, связанных с предрасположенностью к аутоиммунным расстройствам [43, 45];
- респираторных вирусных заболеваний (холекальциферол влияет на гены, связанные с иммунными функциями) [43];
- нарушений репродуктивных функций человека [17, 18, 19, 39].

Особый интерес представляют данные о выраженном влиянии витамина D₃ на репродуктивную функцию человека и рождение здорового потомства [2, 3]. Такие эффекты связаны с наличием рецепторов к витамину D₃ в яичниках, эндометрии, плаценте и яичках [28, 29].

Холекальциферол увеличивает продукцию тестостерона у мужчин и снижает уровень иммуноглобулина, связывающего половые гормоны [10]. Кроме того, выявлена связь между андрогенным статусом и временем года. Солнечная радиация влияет на уровень витамина D в коже человека. Отмечены пики (март, август), в которые концентрация тестостерона была выше на 16–18 % [37]. Было показано, что концентрация витамина D в сыворотке крови мужчин должна составлять 64,4–124,8 нмоль/л, а более низкий и более высокий уровень витамина D₃ может стать предпосылкой для развития мужского бесплодия [28, 29].

В настоящее время доказано, что витамин D₃ влияет и на содержание эстрогенов [19]. Дефицит холекальциферола увеличивает риск развития синдрома поликистозных яичников [24], во время беременности повышает предрасположенность к ее неблагоприятным исходам: повышенный риск преэклампсии, инфекций, преждевременных родов, кесарева сечения, гестационного сахарного диабета. Результаты исследований подтверждают, что больше 50 % женщин страдают дефицитом или недостаточностью витамина D [20].

Недостаток витамина D₃ отображается и на здоровье потомства. Считается, что он приводит к

более низкому весу при рождении, риску развития сахарного диабета, а также острым и хроническим заболеваниями дыхательных путей [46].

Рекомендованная доза витамина D для приема во время беременности должна составлять до 2 000–4 000 МЕ. В некоторых случаях требуется прием несколько большего количества витамина D беременным женщинам по сравнению с небеременными в целях достижения адекватной концентрации, в таком случае дозировка составляет чуть более 4 000 МЕ ежедневно [18].

Из разных источников следует, что концентрации витамина D, содержащегося в мультивитаминных комплексах для беременных, недостаточно для нормального формирования и развития плода. Средняя профилактическая доза для взрослых составляет 5 000 МЕ ежедневно или 600 000 МЕ 1 раз в месяц, лечебная доза – 5 000–25 000 МЕ ежедневно, профилактическая доза при беременности приравнивается к 6 000 МЕ ежедневно [11].

Изучены возможные пути поступления в организм человека витамина D₃, например, с пищей (табл. 1) или в составе мультикомплексов биологически активных добавок.

Таблица 1

Пищевые источники витамина D₃

Продукт*	Содержание витамина* D ₃ МЕ/100 г
Печень трески	5 000–8 000
Сельдь	294–1 676
Лосось дикий	600–1 000
Лосось консервированный	200–800
Масло сливочное	52
Сметана	50
Яичный желток	20 МЕ в 1 шт.
Сыр	44
Говяжья печень	45–15

Примечание: * – по данным Е.А. Пигаровой с соавторами [28, 29]

Анализ данных, представленных в таблице 1, показал, что для создания в организме оптимальной концентрации витамина D необходимо употреблять достаточно большое количество продуктов животного происхождения.

Изучение ассортимента лекарственных форм и торговых марок, находящихся в обороте на фармацевтическом рынке Российской Федерации, показало наличие ограниченного перечня монопрепаратов витамина D [36]. Находящиеся в обращении фармацевтические продукты обладают рядом ограничений в отношении удобства приема и дозирования, имеют ограниченные сроки годности из-за возможной порчи вспомогательных компонентов (прогоркание жиров). Детям до 2 лет не рекомендованы комплексные препараты с минералами, поскольку микроэлементы приводят к активации ферментов [14]. Результаты анализа представлены в таблице 2.

Таблица 2

Лекарственные препараты витамина D₃ и его аналоги

Название препарата, производитель	Доза витамина D ₃	Вспомогательные вещества	Форма выпуска
1	2	3	4
Холекальциферол (Холекальциферол) («АкваДетрим», фирма-производитель «Medana PharmaS.A.», Польша)	15 000 МЕ/мл	Бензиловый спирт, макрогола глицерилтрицинолеат	Мицеллярный раствор (наноэмульсия)
Холекальциферол («Вигантол», фирма-производитель «MERCK KGaA», Германия)	20 000 МЕ/мл	Триглицериды	Масляный раствор
Холекальциферол («Д ₃ -капелька», фирма-производитель «Teva Pharmaceutical Industries Ltd», Израиль)	4 000 МЕ/мл	Метилпарагидроксибензоат, макрогола глицерилгидроксистеарат, пропиленгликоль	Микроэмульсия
Холекальциферол + Кальция карбонат («Кальций D ₃ Никомед Форте», фирма-производитель «Такеда АС», Норвегия)	400 МЕ/ таблетка	Сорбитол, повидон	Таблетки жевательные

1	2	3	4
Холекальциферол + Кальция карбонат + Алендроновая кислота («Осталон кальций – Д», фирма-производитель «GEDEON RICHTER Plc.», Венгрия)	400 МЕ/таблетка	Микрокристаллическая целлюлоза, кроскармеллоза натрия, кремния диоксид	Таблетки
Альфакальцидол («Альфа Д ₃ -Тева», фирма-производитель «Teva Pharmaceutical Industries Ltd», Израиль)	10 МЕ/капсула, 20 МЕ/ капсула	Этанол абсолютный; арахисовое масло	Капсулы
Альфакальцидол («Альфадол», фирма-производитель «PANACEA BIOTEC Ltd», Индия)	10 МЕ/ капсула	Масло кукурузное	Капсулы
Альфакальцидол («Оксидевит», фирма-производитель «ЗАО “НПК ЭХО”», Россия)	360 МЕ/мл	Ионол пищевой, масло подсолнечное рафинированное дезодорированное	Масляный раствор
Альфакальцидол («Этальфа», фирма-производитель «Leo Pharmaceutical Products», Дания)	капсулы – 10 МЕ/капсула; капли для приема внутрь – 80 МЕ/мл; раствор для внутривенного введения – 80 МЕ/мл	Кунжутное масло, витамин Е; этанол, макроголглицеролгидроксистерат; кислота лимонная моногидрат; этанол	Капсулы, капли для приема внутрь, раствор для внутривенного введения
Альфакальцидол + алендроновая кислота («Тевабон», фирма-производитель «Teva Pharmaceutical Industries», Израиль)	40 МЕ/капсула	Этанол; арахисовое масло	Таблетки
Альфакальцидол + алендроновая кислота («Тевабон», фирма-производитель «R. P. SCHERER», Германия)	40 МЕ/капсула	Этанол; арахисовое масло	Капсулы
Парикальцитол («Земплар», фирма-производитель «CALENT PHARMA SOLUTIONS LLS», США)	40 МЕ/капсула	Триглицериды среднецепочечные, желатин, глицерин	Капсулы
Парикальцитол «Земплар», фирма-производитель «HOSPIRA» (Италия)	80 МЕ/мл	Этанол, полиэтиленгликоль	Раствор для внутривенного введения
Кальцитриол («Остеотриол», фирма-производитель «Teva Pharmaceutical Industries Ltd.», Израиль)	10 МЕ/капсула; 20 МЕ/капсула	Бутилгидроксианизол, бутилгидрокситолуол, глицерил каприлокапрат	Капсулы
Кальцитриол («Рокальтрол», фирма-производитель «R. P. SCHERER», Германия)	10 МЕ/капсула; 20 МЕ/капсула	Бутилгидрокситолуол, бутилгидроксианизол, масло кокосовое фракционированное	Капсулы

Анализ данных таблицы 2 показал, что в состав лекарственных препаратов витамина D, разрешенных к применению в Российской Федерации, входят:

1) Холекальциферол (Холекальциферол) (АкваДетрим, Вигантол, Д₃-капелька, Кальций Д₃ Никомед Форте, Осталон кальций – Д);

2) Альфакальцидол – метаболит 1-альфа, 25-дигидроксивитамина D₃ (Альфа-Д₃ Тева, Альфадол, Этальфа, Тевабон);

3) Парикальцитол – синтетический аналог витамина D (Земплар);

4) Кальцитриол – активная форма витамина D₃ (Остеотриол, Рокальтрол). Рекомендованную выше лечебную дозу витамина D для женщин содержат всего три препарата: АкваДетрим, Вигантол, Д₃-капелька.

Все вышеуказанные препараты импортного производства.

Примеры некоторых витаминных комплексов для беременных [36] представлены в таблице 3.

Таблица 3

Примеры некоторых витаминных комплексов для беременных

Название препарата	Форма выпуска	Содержание витамина D ₃ , МЕ
Элевит Пронаталь (Elevit Pronatal)	Таблетки, покрытые оболочкой	500
АЛФАВИТ Мамино здоровье витаминно-минеральный комплекс	Таблетки, покрытые оболочкой и без оболочки	400
Витрум Пренатал форте (Vitrum Prenatal forte)	Таблетки, покрытые оболочкой	400
Витажиналь	Капсулы	200
Мульти-табс Перинатал (Multi-tabs Perinatal)	Таблетки, покрытые оболочкой	200

Анализ состава витаминных комплексов для беременных и кормящих грудью женщин, представленных в таблице 3, выявил, что содержание в них холекальциферола намного меньше рекомендуемого минимального потребления витамина D, что делает очень важным дополнительный прием препаратов витамина D₃ и кальция. Исходя из этого, подтверждается необходимость создания новой таблеточной лекарственной формы витамина D₃ с концентрацией холекальциферола не менее 3 000 МЕ. Большее количество биологически активных добавок, содержащих витамин D₃ (не более 600 МЕ), не покрывает его суточной физиологической потребности беременных и кормящих грудью женщин [22], не говоря уже о терапевтически значимых дозах, обеспечивающих эффект достоверного улучшения состояния метаболизма человека с клиническими проявлениями недостаточности указанного витамина.

Грудное молоко не способно удовлетворить суточную потребность ребенка в витамине D [42], так как в молозиве и материнском молоке его содержание крайне мало – около 16 МЕ/л. Это свидетельствует о том, что младенцы, находящиеся на грудном вскармливании, имеют риск развития рахита. Однако существует и обратная связь, так как симптомы развития рахита у ребенка являются отчетливым индикатором дефицитной нехватки витамина D у матери [12].

Таким образом, разработка отечественной лекарственной формы витамина D₃ с оптимальной лечебной дозировкой для взрослых весьма актуальна. В связи с тем, что всасывание витамина D₃ происходит в тонком кишечнике, планируется создать таблетки с кишечнорастворимой оболочкой. Отличительной особенностью таких таблеток является специальное покрытие или специальные вещества, обеспечивающие отсроченное высвобождение действующего вещества, его устойчивость в желудочном соке, и локализацию основного терапевтического действия в кишечном тракте [23], пролонгирующие в определенной степени воздействие активного вещества на рецепторы. Кишечнорастворимые покрытия предохраняют слизистую желудка от раздражающего действия некоторых фармацевтических субстанций, обладают более выраженными влагозащитными свойствами, чем другие группы покрытий. Они выдерживают 2–4 часа и более воздействия желудочного сока, что позволяет таким таблеткам в неизменном виде пройти через желудок. В кишечном же соке они распадаются в течение 1 часа, обеспечивая высвобождение лекарственного вещества в кишечнике [23].

Витамин D₃ всасывается из дистального отдела тонкой кишки вместе с жирами, для абсорбции требует наличия желчных кислот и поглощается с помощью хиломикронов в лимфатическую систему. Далее он связывается с липопротеинами крови и переносится в систему кровообращения. При нарушениях процессов метаболизма всасывается только 50 % пероральной дозы витамина D₃ [28]. Для увеличения биодоступности препарата необходимо разобраться с механизмом всасывания этого вещества. При создании лекарственных форм с витамином D₃ очень важно подобрать вспомогательное вещество, которое будет содействовать поступлению холекальциферола в дистальный отдел кишечника в неизменном виде.

Известно, что снижение размера частиц лекарственной субстанции повышает ее всасываемость, однако процесс измельчения имеет ряд существенных недостатков: потери, воздействие повышенной температуры, отсыревание и т.д. Хорошей альтернативой процессу измельчения может быть использование солюбилизаторов, которые активно способствуют превращению частиц твердой таблетки в хорошо усваиваемый организмом продукт. Наиболее востребованные фармацевтической отраслью солюбилизаторы – это производные органических кислот и спиртов, эфиры сахарозы; производные сульфокислот, сорбит, ксилит, органические полисорбаты, природные полимеры (крахмал, желатин), многие другие поверхностно-активные вещества различной химической природы (производные растительных масел, холат, олеат натрия, лаураты калия и натрия) [23].

Для создания современных лекарственных форм и повышения биодоступности различных лекарственных веществ в настоящее время широко используют циклодекстрин и маннитол (маннит) серии Parteck (соответственно Parteck НРВ, Parteck М), которые производятся немецкой фармацевтической компанией «Merck KGaA».

Циклодекстрины являются водорастворимыми циклическими олигосахаридами, состоящими из шести, семи и восьми α -(1-4) – связанных глюкопиранозных субъединиц [9]. В работе А.А. Сандамова (2016) обсуждаются успехи применения циклодекстринов для солюбилизации и растворения ряда труднорастворимых лекарственных веществ и, как следствие, повышения их биодоступности [34]. Каждая молекула циклодекстрина имеет полость, в которую включено лекарственное вещество. Образование «соединение-включения» позволяет защитить лекарственное вещество от трансформации, воздействия кислорода, гидролиза или солнечного света. Таким образом, использование циклодекстрина при разработке таблеток с витамином D₃ позволит повысить его биодоступность и растворимость.

В настоящее время для получения таблеток все чаще используют технологию прямого прессования [23]. Для процесса прямого прессования как для наиболее экономически эффективного способа изготовления таблетированных лекарственных форм снижение доли лекарственного вещества до 1 % и менее может стать проблематичным из-за возникновения проблем с однородностью. Физическое перемешивание в таких случаях может не давать гарантии стабильности и гомогенности распределения действующего вещества. Согласно общей теории, смесь обладает лучшей стабильностью в случае, если частицы лекарственного и вспомогательного веществ обладают одинаковыми размерами. Однако современные лекарственные вещества зачастую применяются в микронизированной форме. Таким образом, актуальность вспомогательных веществ, которые способны формировать стабильные смеси с микронизированными веществами в процессе прямого прессования, становится особенно высокой. Как заключил А.А. Сандамов в своей статье [34]: «Уникальность Parteck М заключается в очень большой площади поверхности, что обуславливает высококачественную прессуемость и способность адсорбировать дополнительные компоненты. Это позволяет производителю уменьшить размер таблетки, сокращая расход вспомогательного вещества. Уникальная конструкция поверхности Parteck М обуславливает ускоренное разложение и растворение получаемых таблеток. Свойства поверхности таковы, что происходит эффективная адсорбция и высокая однородность распределения действующего вещества в таблетках». На рисунках представлены фотографии частиц смесей аскорбиновой кислоты с маннитолом (рис. 1) и Parteck М 200 (рис. 2) [34], сделанные с помощью электронного микроскопа. Для получения продукта были использованы технологические операции: распылительная сушка (рис. 1) и прямое прессование (рис. 2) [34].

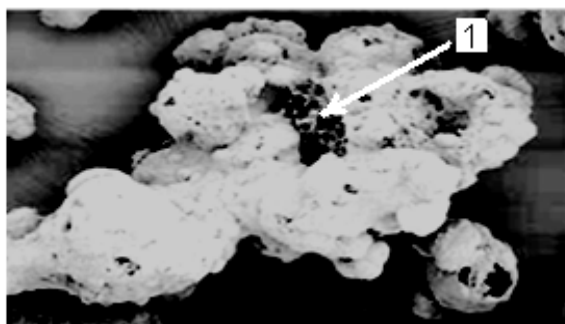


Рис. 1. Маннитол с аскорбиновой кислотой
(частицы аскорбиновой кислоты – 1),
(размер частиц 30 мкм) [34]



Рис. 2. Смесь Parteck М 200 с аскорбиновой кислотой
(частицы аскорбиновой кислоты – 2),
(размер частиц 30 мкм) [34]

Результаты исследований, представленные на рисунках 1 и 2 [34], показывают, что в случае использования Parteck М 200 частицы аскорбиновой кислоты распределяются в толще материала более равномерно, имеют одинаковый размер, что позволяет обеспечить стабильность смеси и однородность дозирования при таблетировании.

Заключение. В состав лекарственных препаратов витамина D, разрешенных к применению в Российской Федерации, входят: холекальциферол (колекальциферол), альфакальцидол, парикальцитол, кальцитриол. Лечебную дозу витамина D для женщин содержат всего три препарата импортного

производства: АкваДетрим, Вигантол, Дз-капелька, поэтому разработка отечественного препарата актуальна. Таблетки витамина D₃, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, удобные для применения, стабильные при хранении, обеспечивающие необходимый фармакологический эффект, могут стать альтернативой уже известным импортным препаратам.

Список литературы

1. Бирбасова, А. В. Устойчивость к окислению растительных масел в зависимости от жирнокислотного состава / А. В. Бирбасова, Т. И. Тимофеев, С. Н. Никонович, А. И. Шейко // Известия высших учебных заведений. Пищевая технология. – 2015. – № 1 (343). – С. 61–64.
2. Васильева, Э. Н. Метаболические изменения у пациенток с преэклампсией и пациенток группы высокого риска развития преэклампсии при дефиците витамина D / Э. Н. Васильева, Л. И. Мальцева, Т. Г. Денисова, Л. А. Тутубалина // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 3. – С. 151.
3. Васильева, Э. Н. Особенности состояния здоровья новорожденных в зависимости от обеспеченности их матерей витамином D во время беременности / Э. Н. Васильева, Л. И. Мальцева, Т. Г. Денисова, Л. И. Герасимова // Казанский медицинский журнал. – 2017. – Т. 98, № 5. – С. 691–696.
4. Громова, О. А. Витамин D. Смена парадигмы / О. А. Громова, И. Ю. Торшин; под ред. Е. И. Гусева, И. Н. Захаровой. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 568 с.
5. Древаль, А. В. Кальций и витамин D в профилактике и лечении остеопороза / А. В. Древаль, Л. А. Марченкова, О. М. Лесняк // Врач. – 2008. – № 11. – С. 20–24.
6. Жбанова, Е. В. Витамины : от истории открытия – до наших дней / Е. В. Жбанова. – Мичуринск : Мичуринский государственный аграрный университет, 2009. – 231 с.
7. Захарова, И. Н. Известные и неизвестные эффекты витамина D / И. Н. Захарова, С. В. Яблочкова, Ю. А. Дмитриева // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – Т. 12, № 2. – С. 20–25.
8. Захарова, И. Н. Рахит и гиповитаминоз D – новый взгляд на давно существующую проблему : пособие для врачей / И. Н. Захарова, Н. А. Коровина, Т. Э. Боровик, Ю. А. Дмитриева. – М. : Российская медицинская академия последилового образования Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2010. – 96 с.
9. Иванова, Л. А. Получение комплексов циклодекстринов с биологически активными веществами / Л. А. Иванова, Д. Г. Шипарева, С. А. Скрылева, И. С. Тихонова // Пищевая промышленность. – 2011. – № 10. – С. 67–69.
10. Калинин, С. Ю. Витамин D как новый стероидный гормон и его значение для мужского здоровья / С. Ю. Калинин, И. А. Тюзиков, Д. А. Гусакова, Л. О. Ворслов, Ю. А. Тишова, Е. А. Греков, А. М. Фомин // Эффективная фармакотерапия. – 2015. – № 27. – С. 38–47.
11. Клиническая фармакология : учебник для вузов / под ред. В. Г. Кукеса; 4-е издание, переработанное и дополненное. – 2009. – 1056 с. – Режим доступа: http://vmede.org/sait/?page=1&id=Farmakologija_klin_farm_y4ebnik_kykes_2009&menu=Farmakologija_klin_farm_y4ebnik_kykes_2009, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 20.12.2018.
12. Коденцова, В. М. Физиологическая потребность и эффективные дозы витамина D для коррекции его дефицита. Современное состояние проблемы / В. М. Коденцова, О. И. Мендель, С. А. Хотимченко, А. К. Батулин, Д. Б. Никитюк, В. А. Тутельян // Вопросы питания. – 2017. – № 2. – С. 47–62.
13. Коровина, Н. А. Современные представления о физиологической роли витамина D у здоровых и больных детей / Н. А. Коровина, И. Н. Захарова, Ю. А. Дмитриева // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2008. – Т. 87, № 4. – С. 124–129.
14. Кузьмичева, К. П. Значение витаминно-минеральных комплексов в практике врача педиатра / К. П. Кузьмичева, Е. И. Малинина, И. П. Рассохина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т. 62, № 4. – С. 232–233.
15. Ламоткин, С. А. Исследование устойчивости растительных масел к окислению при разработке функциональных масложировых продуктов / С. А. Ламоткин, Г. Н. Ильина // Труды БГТУ. Серия 2: Химические технологии, биотехнология, геоэкология. – 2017. – № 1 (193). – С. 10–14.
16. Мальцев, С. В. Метаболизм витамина D и пути реализации его основных функций / С. В. Мальцев, Г. Ш. Мансурова // Практическая медицина. – 2014. – № 9 (85). – С. 12–18.
17. Мальцева, Л. И. Витамин D и риск метаболического синдрома у больных с нарушением репродуктивной функции / Л. И. Мальцева, Е. А. Гафарова // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 4. – С. 120–125.
18. Мальцева, Л. И. Обеспеченность витамином D и коррекция его дефицита при беременности / Л. И. Мальцева, Э. Н. Васильева, Т. Г. Денисова, Л. И. Герасимова // Практическая медицина. – 2017. – № 5 (106). – С. 18–21.
19. Мальцева, Л. И. Роль витамина D в снижении плотности молочных желез у женщин с диффузной формой мастопатии / Л. И. Мальцева, Ю. В. Гарифуллова, М. Г. Калинкина // Практическая медицина. – 2018. – № 6. – С. 111–117.
20. Мальцева, Л. И. Роль витамина D в сохранении здоровья и репродуктивного потенциала женщин / Л. И. Мальцева, А. С. Полукеева, Ю. В. Гарифуллова // Практическая медицина. – 2015. – № 1 (86). – С. 26–31.

21. Мари, Р. Биохимия человека / Р. Марри, Д. Греннер, П. Мейес, В. Родуэлл. – М. : Мир, 1993. – Т. 2. – 415 с.
22. Методические рекомендации МР 2.3.1.1915-04. «2.3.1. Рациональное питание. Рекомендуемые уровни потребления пищевых и биологически активных веществ» (утв. Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 2 июля 2004 г.). – М., 2004. – 44 с. – Режим доступа : <http://docs.cntd.ru/document/1200037560>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 20.12.2018.
23. Мичник, Л. А. Производство лекарственных препаратов в условиях крупных и малых фармацевтических предприятий. Сборы. Порошки. Таблетки. Мази. Пластыри. Карандаши. Суппозитории. Лекарства для инъекций и инфузий. Глазные лекарственные формы. Ветеринарные, косметические, гомеопатические средства : учебное пособие по фармацевтической технологии : 8 семестр / Л. А. Мичник, О. В. Мичник, А. В. Кузнецов, А. М. Шевченко, Т. А. Шаталова, Л. С. Кузнецова, Н. А. Романцова, Т. Ю. Манджиголодзе, Н. Н. Гужва, Н. В. Никитина, Е. А. Кульгав, Р. М. Гусов, А. Н. Стачинский. – Пятигорск, 2012. – 424 с.
24. Можинская, Ю. В. Возможности использования витамина D3 в лечении бесплодия, обусловленного синдромом поликистозных яичников / Ю. В. Можинская, С. Н. Белик, И. В. Подгорный, Е. Г. Евдокимова // Молодой ученый. – 2016. – № 18–1 (122). – С. 58–60.
25. Муравьева, Д. А. Фармакогнозия / Д. А. Муравьева, И. А. Самылина, Г. П. Яковлев. – М. : Медицина, 2002. – 656 с.
26. Остеопороз : Диагностика, профилактика и лечение (клинические рекомендации) / под ред. Л. И. Беневоленской, О. М. Лесняк. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 176 с.
27. Перечень лекарственных средств в государственном реестре (ГРЛС) Минздрава РФ. – Режим доступа : <http://zdramedinform.ru/grls/medicaments.html>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 15.12.2018).
28. Пигарова, Е. А. Дефицит витамина D у взрослых : диагностика, лечение и профилактика : клинические рекомендации / Е. А. Пигарова, Л. Я. Рожинская, Ж. Е. Белая, Л. К. Дзеранова, Т. Л. Каронова, А. В. Ильин. – М., 2015. – 75 с.
29. Пигарова, Е. А. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых / Е. А. Пигарова, Л. Я. Рожинская, Ж. Е. Белая, Л. К. Дзеранова, Т. Л. Каронова, А. В. Ильин, Г. А. Мельниченко, И. И. Дедов // Проблемы эндокринологии. – 2016. – Т. 62, № 4. – С. 60–84.
30. Погорелов, В. И. Изготовление лекарственных препаратов в условиях аптеки / В. И. Погорелов, О. В. Мичник, Л. А. Мичник, З. Д. Хаджиева, Т. А. Шаталова, М. В. Молчанов, А. В. Кузнецов, А. В. Погребняк, Л. С. Кузнецова, Т. Ф. Маринина, Л. Н. Савченко, Н. А. Романцова, Л. В. Погребняк, Е. А. Кульгав, Н. Н. Гужва, А. М. Темирбулатова. – Пятигорск : Пятигорская государственная фармацевтическая академия, 2011. – 736 с.
31. Прайс, К. Витамин D : история нашей одержимости витаминами / К. Прайс ; пер. с англ. Е. Погосян, К. Логинова. – М. : Манн, Иванов и Фербер, 2015. – 292 с.
32. Примаков, Р. Витамин D : вновь в центре внимания / Р. Примаков // Фармацевт Практик. – 2015 – № 04. – Режим доступа : <http://fp.com.ua/articles/vitamin-d-vnov-v-tsentre-vnimaniya>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 15.12.2018.
33. Салухов, В. В. Костные и внекостные эффекты витамина D, а также возможности медикаментозной коррекции его дефицита / В. В. Салухов, Е. А. Ковалевская, В. В. Курбанова // Медицинский совет. – 2018. – № 4. – С. 90–99.
34. Сандамов, А. А. Высококачественные фармацевтические ингредиенты Merck – стандарт качества в индустрии / А. А. Сандамов // Фармацевтические технологии и упаковка. – 2016. – № 2. – С. 28–31.
35. Семин, С. Г. Перспективы изучения биологической роли витамина D / С. Г. Семин, Л. В. Волкова, А. Б. Моисеев, Н. В. Никитина // Педиатрия. – 2012. – Т. 91, № 2. – С. 122–131.
36. Справочник Видаль «Лекарственные препараты в России». – Режим доступа : <https://www.vidal.ru/drugs/clinic-pointer/16.04.01.01>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 15.12.2018.
37. Bischoff-Ferrari, H. A. Additive benefit of higher testosterone levels and vitamin D plus calcium supplementation in regard to fall risk reduction among older men and women / H. A. Bischoff-Ferrari, E. J. Orav, B. Dawson-Hughes // Osteoporosis international. – 2008. – № 9. – P. 8.
38. Gedik, O. Effects of vitamin D deficiency and repletion on insulin and glucagon secretion in man / O. Gedik, S. Akalin // Diabetologia. – 1986. – Vol. 29, № 3. – P. 142–145.
39. Harmon, Q. E. Use of Estrogen-Containing Contraception Is Associated With Increased Concentrations of 25-Hydroxy Vitamin D / Q. E. Harmon, D. M. Umbach, D. D. Baird // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2016. – Vol. 101, № 9. – P. 3370–3377.
40. Holick, M. F. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers and cardiovascular disease / M. F. Holick // Am. J. Clin. Nutr. – 2004. – Vol. 80 (Suppl 6). – P. 1678S–1688S.
41. Holick, M. F. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency : an Endocrine society clinical practice guideline / M. F. Holick, N. C. Binkley, H. A. Bischoff-Ferrari, C. M. Gordon, D. A. Hanley, R. P. Heaney, M. H. Murad, C. M. Weaver // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2011. – Vol. 96, № 7. – P. 1911–1930.

42. Hollis, B. W. Vitamin D and pregnancy : skeletal effects, nonskeletal effects, and birth outcomes / B. W. Hollis, C. L. Wagner // *Calcified Tissue International*. – 2013. – Vol. 92, № 2. – P. 128–139.
43. Hossein-nezhad, A. Influence of Vitamin D Status and Vitamin D₃ Supplementation on Genome Wide Expression of White Blood Cells : A Randomized Double-Blind Clinical Trial / A. Hossein-nezhad, A. Spira, M. F. Holick // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, № 3. – P. e58725. doi: 10.1371/journal.pone.0058725.
44. Hyppönen, E. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes : a birth-cohort study / E. Hyppönen, E. Läärä, A. Reunanen, M. R. Järvelin, S. M. Virtanen // *Lancet*. – 2001. – Vol. 358, № 9292. – P. 1500–1503.
45. Müller, K. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ inhibits cytokine production by human blood monocytes at the post-transcriptional level / K. Müller, P. M. Haahr, M. Diamant, K. Rieneck, A. Kharazmi, K. Bendtzen // *Cytokine*. – 1992. – Vol. 4, № 6. – P. 506–512.
46. Roth, D. E. Vitamin D supplementation during pregnancy : safety considerations in the design and interpretation of clinical trials / D. E. Roth // *J. Perinatol*. – 2011. – Vol. 31, № 7. – P. 449–459.
47. Vaidya, A. Vitamin D and insulin sensitivity : Can gene association and pharmacogenetic studies of the vitamin D receptor provide clarity / A. Vaidya, J. S. Williams // *Metabolism*. – 2012. – Vol. 61, № 6. – P. 759–761.
48. Zhang, M. X. Vitamin D Deficiency Increases the Risk of Gestational Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Observational Studies / M. X. Zhang, G. T. Pan, J. F. Guo, B. Y. Li, L. Q. Qin, Z. L. Zhang // *Nutrients*. – 2015. – Vol. 7, № 10. – P. 8366–8375.

References

1. Birbasova A. V., Timofeenko T. I., Nikonovich S. N., Sheyko A. I. Ustoychivost' k okisleniyu rastitel'nykh masel v zavisimosti ot zhirmokislotochnogo sostava [Resistance to oxidation of vegetable oils depending on the fatty acid composition]. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. – Pishchevaya tekhnologiya* [News of higher educational institutions. Food technology.], 2015, no. 1 (343), pp. 61–64.
2. Vasil'eva E. N., Mal'tseva L. I., Denisova T. G., Tutubalina L. A. Metabolicheskie izmeneniya u patsientok s preeklampsiei i patsientok gruppy vysokogo riska razvitiya preeklampsii pri defitsite vitamina D [Metabolic changes in patients with preeclampsia and patients at high risk of preeclampsia with vitamin d deficiency.]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education], 2016, no. 3, pp. 151.
3. Vasil'eva E. N., Mal'tseva L. I., Denisova T. G., Gerasimova L. I. Osobennosti sostoyaniya zdorov'ya novorozhdennykh v zavisimosti ot obespechennosti ikh materey vitaminom D vo vremya beremennosti [Features of the health status of newborns depending on the provision of their mothers with vitamin D during pregnancy]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal* [Kazan Medical Journal], 2017, vol. 98, no. 5, pp. 691–696.
4. Gromova O. A., Torshin I. Yu. Vitamin D. Smena paradigmy. [Vitamin D. Paradigm shift.]. Ed. E. I. Gusev, I. N. Zaharova. Moscow, GEOTAR-Media, 2017, 568 p.
5. Dreval' A. V., Marchenkova L. A., Lesnyak O. M. Kal'tsiy i vitamin D v profilaktike i lechenii osteoporoza [Calcium and vitamin D in the prevention and treatment of osteoporosis]. *Vrach* [Doctor], 2008, no. 11, pp. 20–24.
6. Zhanova E. V. Vitaminy: ot istorii otkrytiya - do nashih dney [Vitamins: from the history of discovery to the present day]. Michurinsk: Michurinsk State Agrarian University, 2009, 231 p.
7. Zakharova I. N., Yablochkova S. V., Dmitrieva Yu. A. Izvestnye i neizvestnye efekty vitamina D [Known and unknown effects of vitamin D.]. *Voprosy sovremennoy pediatrii* [Issues of modern Pediatrics], 2013, vol. 12, no. 2, pp. 20–25.
8. Zakharova I. N., Korovina N. A., Borovik T. E., Dmitrieva Yu. A. Rakhit i gipovitaminoz D – novyy vzglyad na davno sushchestvuyushchuyu problemu. Posobie dlya vrachev [Rickets and hypovitaminosis D – a new look at a long-standing problem: a Guide for doctors]. Moscow, Rossiyskaya meditsinskaya akademiya posleddiplomnogo obrazovaniya [Russian Medical Academy of Postgraduate Education], 2010, 96 p.
9. Ivanova, L. A., Shipareva D. G., Skryleva S. A., Tikhonova I. S. Poluchenie kompleksov tsiklodekstrinov s biologicheskimi aktivnymi veshchestvami [Obtaining complexes of cyclodextrins with biologically active substances.]. *Pishchevaya Promyshlennost'* [Food Industry], 2011, no. 10, pp. 67–69.
10. Kalinchenko S. Yu., Tyuzikov I. A., Guskova D. A., Vorslov L. O., Tishova Yu. A., Grekov E. A., Fomin A. M. Vitamin D kak novyy steroidnyy gormon i ego znachenie dlya muzhskogo zdorov'ya [Vitamin D as a new steroid hormone and its importance for male health]. *Effektivnaya farmakoterapiya* [Effective pharmacotherapy], 2015, no. 27, pp. 38–47.
11. *Klinicheskaya farmakologiya : uchebnik dlya vuzov* [Clinical pharmacology: textbook for universities]. Ed. V. G. Kukes. 2009, 1056 p. Available at: http://vmede.org/sait/?page=1&id=Farmakologiya_klin_farm_y4ebnik_kykes_2009&menu=Farmakologiya_klin_farm_y4ebnik_kykes_2009 (accessed 20 December 2018).
12. Kodentsova V. M., Mendel' O. I., Khotimchenko S. A., Baturin A. K., Nikityuk D. B., Tutel'yan V. A. Fiziologicheskaya potrebnost' i effektivnye dozy vitamina D dlya korrektsii ego defitsita. sovremennoe sostoyanie problemy [Physiological need and effective doses of vitamin D to correct its deficiency. the current state of the problem.]. *Voprosy pitaniya* [Nutrition issues], 2017, no. 2, pp. 47–62.
13. Korovina N. A., Zakharova I. N., Dmitrieva Yu. A. Sovremennye predstavleniya o fiziologicheskoy roli vitamina D u zdorovykh i bol'nykh detey [Current understanding of the physiological role of vitamin D in healthy and sick children]. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* [Pediatriya. Journal named after G.N. Speransky], 2008, vol. 87, no. 4, pp. 124–129.

14. Kuz'micheva K. P., Malinina E. I., Rassokhina I. P. Znachenie vitaminno-mineral'nykh kompleksov v praktike vracha peditra [The importance of vitamin and mineral complexes in the practice of a pediatrician]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* [Russian Journal of Perinatology and Pediatrics], 2017, vol. 62, no. 4, pp. 232–233.
15. Lamotkin S. A., Il'ina G. N. Issledovanie ustoychivosti rastitel'nykh masel k okisleniyu pri razrabotke funktsional'nykh maslozhirovykh produktov [Study of the oxidation stability of vegetable oils in the development of functional fat-and-oil products.]. *Trudy Belorusskogo Gosudarstvennogo Tekhnologicheskogo Universiteta, seriya 2, Khimicheskie tekhnologii, biotekhnologiya, geoekologiya* [Proceedings of the Belarusian State Medical University. Series 2: Chemical technology, biotechnology, geo-ecology], 2017, no. 1 (193), pp. 10–14.
16. Mal'tsev S. V., Mansurova G. Sh. Metabolizm vitamina D i puti realizatsii ego osnovnykh funktsiy [Metabolism of vitamin D and means of its main functions' implementation] *Prakticheskaya meditsina* [Practical medicine], 2014, no 9 (85), pp. 12–18.
17. Mal'tseva L. I., Gafarova E. A. Vitamin D i risk metabolicheskogo sindroma u bol'nykh s narusheniem reproduktivnoy funktsii [Vitamin D and the risk of metabolic syndrome in patients with reproductive disorders]. *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and gynecology], 2016, no. 4, pp. 120–125.
18. Mal'tseva L. I., Vasil'eva E. N., Denisova T. G., Gerasimova L. I. Obespechennost' vitaminom D i korrektsiya ego defitsita pri beremennosti [Vitamin D supply and correction of its deficiency during pregnancy]. *Prakticheskaya meditsina* [Practical medicine], 2017, no. 5 (106), pp. 18–21.
19. Mal'tseva L. I., Garifullova Yu. V., Kalinkina M. G. Rol' vitamina D v snizhenii plotnosti molochnykh zhelez u zhenshchin s diffuznoy formoy mastopatii [The role of vitamin D in reducing breast density in women with diffuse mastopathy]. *Prakticheskaya meditsina* [Practical medicine], 2018, no. 6, pp. 111–117.
20. Mal'tseva L. I., Polukeeva A. S., Garifullova Yu. V. Rol' vitamina D v sokhranении zdorov'ya i reproduktivnogo potentsiala zhenshchin [The role of vitamin D in maintaining women's health and reproductive potential]. *Prakticheskaya meditsina* [Practical medicine], 2015, no. 1 (86), pp. 26–31.
21. Marri R., Grenner D., Meyes P., Roduell V. Biokhimiya cheloveka [The biochemistry of the human]. Moscow, Mir, 1993, vol. 2, 415 p.
22. Metodicheskie rekomendatsii MR 2.3.1.1915-04. “2.3.1. Ratsional'noe pitanie. Rekomenduemye urovni potrebleniya pishchevykh i biologicheskii aktivnykh veshchestv” (utv. Federal'noy sluzhboy po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ey i blagopoluchiya cheloveka 2 iyulya 2004 g.) [Guidelines 2.3.1.1915-04. “2.3.1. Balanced diet. Recommended levels of consumption of food and biologically active substances” (approved by the Federal service for supervision of consumer rights protection and human welfare July 2, 2004)]. Moscow. Available at : <http://docs.cntd.ru/document/1200037560>, free, title screen, russian language (accessed 20 December 2018).
23. Michnik L. A., Michnik O. V., Kuznetsov A. V., Shevchenko A. M., Shatalova T. A., Kuznetsova L. S., Romantsova N. A., Mandzhigoladze T. Yu., Guzhva N. N., Nikitina N. V., Kul'gav E. A., Gusov R. M., Stachinskiy A. N. Proizvodstvo lekarstvennykh preparatov v usloviyakh krupnykh i mal'nykh farmatsevticheskikh predpriyatiy. Sbornik. Poroshki. Tabletki. Mazi. Plastyri. Karandashi. Suppozitorii. Lekarstva dlya in'ektsiy i infuziy. Glaznye lekarstvennye formy. Veterinarnye, kosmeticheskie, gomeopatische sredstva: uchebnoe posobie po farmatsevticheskoy tekhnologii: 8 semestr [Production of medicines in the conditions of large and small pharmaceutical enterprises. Tallage. Powders. Tablets. Ointments. Patches. Pencils. Suppositories. Drugs for injections and infusions. Eye dosage forms. Veterinary, cosmetic, homeopathic remedies: textbook on pharmaceutical technology: 8 semester]. Pyatigorsk, 2012, 424 p.
24. Mozhinskaya Yu. V., Belik S. N., Podgornyy I. V., Evdokimova E. G. Vozmozhnosti ispol'zovaniya vitamina D3 v lechenii besplodiya, obuslovlennogo sindromom polikistoznykh yaichnikov [The possibility of using vitamin D3 in the treatment of infertility caused by polycystic ovary syndrome.]. *Molodoy uchenyy* [Young scientist], 2016, no. 18-1 (122), pp. 58–60.
25. Murav'eva D. A., Samylina I. A., Yakovlev G.P. Farmakognoziya [Pharmacognosy]. Moscow, Medicina, 2002, 656 p.
26. Osteoporoz: Diagnostika, profilaktika i lechenie (klinicheskie rekomendatsii) [Osteoporosis: Diagnosis, prevention and treatment (clinical guidelines)]. Ed. L. I. Benevolenskaya, O. M. Lesnyak, Moscow, GEOTAR-Media, 2005, 176 p.
27. Perechen' lekarstvennykh sredstv v gosudarstvennom reestre (GRLS) Minzdrava RF [List of medicines in the state register of the Ministry of health of the Russian Federation]. Available at : <http://zdravmedinform.ru/grls/medicaments.html> (accessed 15 December 2018).
28. Pigarova E. A., Rozhinskaya L. Ya., Belaya Zh. E., Dzeranova L. K., Karonova T. L., Il'in A. V. Defitsit vitamina D u vzroslykh: diagnostika, lechenie i profilaktika: klinicheskie rekomendatsii [Vitamin D deficiency in adults: diagnosis, treatment and prevention: clinical recommendations]. Moscow, 2015, 75 p.
29. Pigarova E. A., Rozhinskaya L. Ya., Belaya Zh. E., Dzeranova L. K., Karonova T. L., Il'in A. V., Mel'nichenko G. A., Dedov I. I. Klinicheskie rekomendatsii Rossiyskoy assotsiatsii endokrinologov po diagnostike, lecheniyu i profilaktike defitsita vitamina D u vzroslykh [Clinical recommendations of the Russian Association of endocrinologists for the diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults]. *Problemy endokrinologii* [Problems of endocrinology], 2016, vol. 62, no. 4, pp. 60–84.

30. Pogorelov V. I., Michnik O. V., Michnik L. A., Khadzhieva Z. D., Shatalova T. A., Molchanov M. V., Kuznetsov A. V., Pogrebnyak A. V., Kuznetsova L. S., Marinina T. F., Savchenko L. N., Romantsova N. A., Pogrebnyak L. V., Kul'gav E. A., Guzhva N. N., Temirbulatova A. M. Izgotovlenie lekarstvennykh preparatov v usloviyakh apteki [Manufacture of medicines in a pharmacy]. Pyatigorsk, Pyatigorsk State Pharmaceutical Academy, 2011, 736 p.
31. Prays K. Vitaminiya: istoriya nashey oderzhimosti vitaminami [Vitamins: the story of our obsession with vitamins]. Translation from English E. Pogosyan, K. Loginova. Moscow, Mann, Ivanov i Ferber, 2015, 292 p.
32. Primak R. Vitamin D: vnov' v tsentre vnimaniya [Vitamin D: back in the spotlight]. Farmatsevt Praktik. [The Pharmacist Practices], 2015, no. 4. Available at : <http://fp.com.ua/articles/vitamin-d-vnov-v-tsentre-vnimaniya> (accessed 15 December 2018).
33. Salukhov V. V., Kovalevskaya E. A., Kurbanova V. V. Kostnye i vnekostnye efekty vitamina D, a takzhe vozmozhnosti medikamentoznoy korektsii ego defitsita [Bone and nekotrye effects of vitamin D, as well as the possibility of drug correction of its deficit]. Meditsinskiy sovet [Medical advice], 2018, no. 4, pp. 90–99.
34. Sandamov A. A. Vysokokachestvennye farmacevticheskie ingredienty Merck – standart kachestva v industrii [High quality pharmaceutical ingredients Merck is the industry standard of quality]. Farmatsevticheskie tekhnologii i upakovka [Pharmaceutical technology and packaging], 2016, no. 2, pp. 28–31.
35. Semin S. G., Volkova L. V., Moiseev A. B., Nikitina N. V. Perspektivy izucheniya biologicheskoy roli vitamina D [Prospects of studying the biological role of vitamin D.]. Pediatriya [Pediatrics], 2012, vol. 91, no. 2, pp. 122–131.
36. Spravochnik Vidal' "Lekarstvennye preparaty v Rossii" [Reference Vidal "Drugs in Russia"]. Available at : <https://www.vidal.ru/drugs/clinic-pointer/16.04.01.01> (accessed 15 December 2018).
37. Bischoff-Ferrari H. A., Orav E. J., Dawson-Hughes B. Additive benefit of higher testosterone levels and vitamin D plus calcium supplementation in regard to fall risk reduction among older men and women. Osteoporosis international, 2008, no. 9, p. 8.
38. Gedik O., Akalin S., Effects of vitamin D deficiency and repletion on insulin and glucagon secretion in man. Diabetologia, 1986, vol. 29, no. 3, pp. 142–145.
39. Harmon Q. E., Umbach D. M., Baird D. D. Use of Estrogen-Containing Contraception Is Associated With Increased Concentrations of 25-Hydroxy Vitamin D. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2016, vol. 101, no. 9, pp. 3370–3377.
40. Holick M. F. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers and cardiovascular disease. Am. J. Clin. Nutr., 2004, vol. 80 (Suppl 6), pp. 1678S–1688S.
41. Holick M. F., Binkley N. C., Bischoff-Ferrari H. A., Gordon C. M., Hanley D. A., Heaney R. P., Murad M. H., Weaver C. M. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine society clinical practice guideline. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2011, vol. 96, no. 7, pp. 1911–1930.
42. Hollis B. W., Wagner C. L. Vitamin D and pregnancy: skeletal effects, nonskeletal effects, and birth outcomes. Calcified Tissue International, 2013, vol. 92, no. 2, pp. 128–139.
43. Hossein-nezhad A., Spira A., Holick M. F. Influence of Vitamin D Status and Vitamin D₃ Supplementation on Genome Wide Expression of White Blood Cells: A Randomized Double-Blind Clinical Trial. PLoS One, 2013, vol. 8, no. 3, pp. e58725, doi: 10.1371/journal.pone.0058725.
44. Hyppönen E., Läärä E., Reunanen A., Järvelin M. R., Virtanen S. M. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. Lancet, 2001, vol. 358, no. 9292, pp. 1500–1503.
45. Müller K., Haahr P. M., Diamant M., Rieneck K., Kharazmi A., Bendtzen K. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ inhibits cytokine production by human blood monocytes at the post-transcriptional level. Cytokine, 1992, vol. 4, no. 6, pp. 506–512.
46. Roth D. E. Vitamin D supplementation during pregnancy: safety considerations in the design and interpretation of clinical trials. J. Perinatol., 2011, vol. 31, no. 7, pp. 449–459.
47. Vaidya A., Williams J. S. Vitamin D and insulin sensitivity: can gene association and pharmacogenetic studies of the vitamin D receptor provide clarity. Metabolism, 2012, vol. 61, no. 6, pp. 759–761.
48. Zhang M. X., Pan G. T., Guo J. F., Li B. Y., Qin L. Q., Zhang Z. L. Vitamin D Deficiency Increases the Risk of Gestational Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Observational Studies. Nutrients, 2015, vol. 7, no. 10, pp. 8366–8375.