

Фундаментальная наука
и технологии - перспективные
разработки

*Fundamental
science and
technology -
promising
developments XXIV*

spc Academic

ISBN 978-1-716-34792-4



A standard linear barcode representing the ISBN number 9781716347924. The barcode is composed of vertical black bars of varying widths on a white background.

9 781716 347924 >

Publisher: **Lulu Press, Inc.**
627 Davis Drive, Suite 300,
Morrisville, NC, USA 27560

2020

*Материалы XXIV международной научно-практической
конференции*

**Фундаментальная наука
и технологии -
перспективные разработки**

7-8 декабря 2020 г.

North Charleston, USA

УДК 4+37+51+53+54+55+57+91+61+159.9+316+62+101+330

ББК 72

ISBN: 9781716347924

В сборнике опубликованы материалы докладов XXIV международной научно-практической конференции "Фундаментальная наука и технологии - перспективные разработки"

Все статьи представлены в авторской редакции.

© Авторы научных статей, н.-и. ц. «Академический»

Компанцев Д.В.¹, Гутнова Т.С.², Бугаёв Ф.С.³

¹доцент, доктор фармацевтических наук, зав. кафедрой ФТскМБ ПМФИ – филиал Волгоградского государственного медицинского университета

²аспирант кафедры ФТскМБ ПМФИ – филиал Волгоградского государственного медицинского университета

³Начальник производственного отдела ООО«Квадрат-С»

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ТАБЛЕТОК ВИТАМИНА D₃

Недостаточность витамина D затрагивает почти 50% населения во всем мире [6]. По разным оценкам, около 1 миллиарда человек во всем мире независимо от возрастных групп имеют дефицит витамина D [8,5] Пандемию гиповитаминоза D можно отнести к образу жизни и факторам окружающей среды, которые снижают воздействие солнечного света, необходимый для производства витамина D в коже под действием ультрафиолетового излучения [7].

Высокая распространенность недостаточности витамина D особенно актуальна для общественного здравоохранения, поскольку гиповитаминоз D является независимым фактором риска общей смертности среди населения в целом [4]. Новейшие исследования подтверждают возможную роль витамина D в борьбе с раком, сердечными заболеваниями, переломами, аутоиммунными заболеваниями, ОРВИ, диабетом 2 типа и депрессией.

В статье представлены исследования, посвященные оценке технологических показателей разработанной твердой лекарственной формы витамина D₃ – таблетки с высоким содержанием витамина D₃ (5 000 МЕ).

При разработке рецептуры таблеток витамина D были использованы вспомогательные вещества, имеющие специфическую структуру, которые сообщают активному фармацевтическому ингредиенту (АФИ) улучшенные биофармацевтические свойства по показателям: распадаемость и растворимость. Среди этих вспомогательных веществ особую роль играют циклодекстрины и Parteck M 200.

Молекула циклодекстрина представляет собой полый конус с гидрофильной внешней стороной и гидрофобной внутренней. Он способен образовывать комплекс со слаборастворимыми лекарственными веществами. Комплекс включения ЛВ-ЦД обладает большей растворимостью, что повышает биодоступность препарата.

Уникальность Parteck M заключается в очень большой площади поверхности, что обуславливает высококачественную прессуемость и способность адсорбировать дополнительные компоненты. Свойства поверхности таковы, что происходит эффективная адсорбция и

увеличивается однородность распределения действующего вещества в таблетках. [3]

Методика.

Исследование технологических показателей модельных таблеток витамин D₃ 5000 МЕ (0,125 г) проводили по следующим показателям:

1 *Внешний вид (типоразмеры).* С помощью портативного штангенциркуля измеряется диаметр и высота таблетки в мм.

2 *Истираемость (механическая прочность на истирание).* Оценивали по стандартной методике ОФС 1.4.2.0004.15 Истираемость таблеток [1] на таблеточном анализаторе РJ-3. Для этого 10 таблеток, обеспыленных и взвешенных с точностью до 0,001 г, помещают в барабан, на котором расположены 12 лопастей под углом 20° к касательной барабана. Привинчивают крышку барабана и включают устройство на 5 мин, что соответствует 100 оборотам барабана. По истечении установленного времени таблетки извлекают из барабана, обеспыливают и снова взвешивают с точностью до 0,001 г.

3 *Распадаемость.* Определяли по методике, описанной в ОФС 1.4.2.0013.15 Распадаемость таблеток и капсул [1] на таблеточном анализаторе РJ-3. Для проведения исследования отбирали 18 образцов таблеток, которые помещали в трубки. Корзинки с трубками опускали в воду очищенную и измеряли время, в течение которого таблетки растворяются.

4 *Механическая прочность на сжатие.* Эта величина показывает степень силы, необходимая для разрушения таблетки. Определение прочности таблеток на раздавливание проводили по методике, изложенной в ОФС 1.4.2.0011.15 Прочность таблеток на раздавливание [1] на таблеточном анализаторе РJ-3. Таблетку помещают между зажимами ребром по отношению к движущейся части прибора и сжимают до разрушения. Измерения проводят для 10 таблеток. Указывают среднее, минимальное и максимальное значения измеренной силы в ньютонах (Н).

5 *Отклонения от средней массы.* Отклонения от средней массы оценивали согласно методике, описанной в ОФС 1.4.2.0009.15 Однородность массы дозированных лекарственных форм [1]. Определяют среднюю массу взвешиванием 20 таблеток, каждую единицу взвешивают в отдельности с точностью до 0,001 г.

Результаты исследования и их обсуждение

Разработка состава таблеток витамина D₃ обсуждалась в прошлой работе [2]. Составы исследуемых образцов таблеток на основе витамина D₃ представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Прописи состава таблеток витамина D₃

№ № серий таблеток*	Субстанция Витамин D ₃ 0,27%, г	Витамин Е**50%, г	Магния стеарат, г	Наполнитель, г

Наполнитель - МКЦ 102, г				
1.1	0,0463	-	0,001	0,0527
1.2	0,0463	0,0000625	0,001	0,0526375
1.3	0,0463	0,000125	0,001	0,052575
1.4	0,0463	0,00025	0,001	0,05245
1.5	0,0463	0,00463	0,001	0,04807
Наполнитель - SuperTab® 30GR, г				
2.1	0,0463	-	0,001	0,0527
2.2	0,0463	0,0000625	0,001	0,0526375
2.3	0,0463	0,000125	0,001	0,052575
2.4	0,0463	0,00025	0,001	0,05245
2.5	0,0463	0,00463	0,001	0,04807
Наполнитель - Parteck® M200, г				
3.1	0,0463	-	0,001	0,0527
3.2	0,0463	0,0000625	0,001	0,0526375
3.3	0,0463	0,000125	0,001	0,052575
3.4	0,0463	0,00025	0,001	0,05245
3.5	0,0463	0,00463	0,001	0,04807

Давление прессования – это нагрузка, которая подается на пуансон и матрицу для получения таблетки. Давление прессование было одинаковым и составило 15-20 kN.

Результаты технологических показателей разработанных таблеток витамина D₃ 5 000МЕ указаны в таблице 2.

Таблица 2 – Технологические показатели модельных таблеток витамина D₃ 5 000МЕ (0,125)

Серия №	Типоразмеры	Истираемость	Распадаемость	Прочность на сжатие, Н	Отклонения от средней массы, %
1.1	d=6,06 мм h=2,81 мм	M ₂₀ таб до =2,0472 M ₂₀ таб после =2,0469 M ₂₀ таб после / M ₂₀ таб до =99,985%	Σ=16 мин 15 с	126,4 111,7 137,5	Σ _m =0,12512 г 0,1%
1.2	d=6,07 мм h=2,80 мм	M ₂₀ таб до =2,0556 M ₂₀ таб после =2,0539 M ₂₀ таб после / M ₂₀ таб до =99,917%	Σ=16 мин 25с	127,5 119,1 136,2	Σ _m =0,12586 г 0,7%
1.3	d=6,07 мм h=2,82 мм	M ₂₀ таб до =2,0175 M ₂₀ таб после =2,0168 M ₂₀ таб после / M ₂₀ таб до =99,965%	Σ=17 мин 40 с	89,1 76,0 95,0	Σ _m =0,12498 г 0,02%
1.4	d=6,07 мм h=2,81 мм	M ₂₀ таб до =2,0377 M ₂₀ таб после =2,0365 M ₂₀ таб после / M ₂₀ таб до =99,941%	Σ=16 мин 15 с	111,1 112,6 121,6	Σ _m = 0,12658 г 1,26%
1.5	d=6,07 мм h=2,85 мм	M ₂₀ таб до =2,0476 M ₂₀ таб после =2,0465 M ₂₀ таб после / M ₂₀ таб до =99,946%	Σ=9 мин 35 с	125,3 111,6 138,7	Σ _m = 0,12647 г 1,18%

2.1	d=6,07 мм h=2,86 мм	M _{20 таб до} =2,0559 M _{20 таб после} =2,0542 M _{20 таб после / M_{20 таб до}} =99,917%	$\Sigma=16$ мин 20 с	125,5 120,1 137,2	$\Sigma_m = 0,12698$ г 1,58%
2.2	d=6,08 мм h=2,86 мм	M _{20 таб до} =2,0178 M _{20 таб после} =2,0163 M _{20 таб после / M_{20 таб до}} =99,925%	$\Sigma=17$ мин 10 с	89,6 76,9 95,2	$\Sigma_m = 0,12712$ г 1,70%
2.3	d=6,07 мм h=2,84 мм	M_{20 таб до}=2,0367 M_{20 таб после}=2,0355 M_{20 таб после / M_{20 таб до}}=99,941%	$\Sigma=9$ мин 50 с	112,1 111,9 123,1	$\Sigma_m = 0,12878$ 3,02%
2.4	d=6,06 мм h=2,83 мм	M _{20 таб до} =2,0479 M _{20 таб после} =2,0465 M _{20 таб после / M_{20 таб до}} =99,931%	$\Sigma=17$ мин 35 с	125,1 112,1 138,1	$\Sigma_m = 0,12647$ г 1,18%
2.5	d=6,07 мм h=2,86 мм	M_{20 таб до}=2,0472 M_{20 таб после}=2,0469 M_{20 таб после / M_{20 таб до}}=99,985%	$\Sigma=7$ мин 50 с	128,9 112,8 133,3	$\Sigma_m = 0,12586$ г 0,7%
3.1	d=6,05 мм h=2,81 мм	M _{20 таб до} =2,0470 M _{20 таб после} =2,0464 M _{20 таб после / M_{20 таб до}} =99,970%	$\Sigma=17$ мин 25 с	126,2 113,1 136,4	$\Sigma_m = 0,12512$ г 0,1%
3.2	d=6,07 мм h=2,83 мм	M _{20 таб до} =2,0472 M _{20 таб после} =2,0469 M _{20 таб после / M_{20 таб до}} =99,985%	$\Sigma=16$ мин 30 с	127,1 110,9 138,3	$\Sigma_m = 0,12878$ 3,02%
3.3	d=6,08 мм h=2,86 мм	M _{20 таб до} =2,0556 M _{20 таб после} =2,0539 M _{20 таб после / M_{20 таб до}} =99,917%	$\Sigma=17$ мин 10 с	127,5 119,1 136,2	$\Sigma_m = 0,12647$ г 1,18%
3.4	d=6,05 мм h=2,79 мм	M_{20 таб до}=2,0175 M_{20 таб после}=2,0168 M_{20 таб после / M_{20 таб до}}=99,965%	$\Sigma=7$ мин 55 с	89,1 76,0 95,0	$\Sigma_m = 0,12498$ г 0,02%
3.5	d=6,03 мм h=2,82 мм	M_{20 таб до}=2,0377 M_{20 таб после}=2,0365 M_{20 таб после / M_{20 таб до}}=99,941%	$\Sigma=9$ мин 50 с	112,6 111,1 121,6	$\Sigma_m = 0,12586$ г 0,7%

Таблетки отвечают требованиям ОФС 1.4.2.0004.15 Истираемость таблеток, если потеря в массе не превышает 3 %.

Согласно ОФС 1.4.2.0013.15 Распадаемость таблеток и капсул таблетки без оболочки должны распадаться в течение 15 минут.

Минимально допустимая прочность для таблеток диаметром 6 мм составляет 30 Н.

Допустимое отклонение от средней массы для таблеток без оболочки составляет 10 %.

Вывод. Концентрация витамина D₃ в таблетируемой массе составляет 37%. Такой уровень концентрации АФИ (по нашим наблюдениям) является технологическим оптимумом, гарантирующим однородность и стабильность прессуемой смеси. Использование комплекса вспомогательных веществ (МКЦ 102, SuperTab 30GR, Parteck M200, магния стеарат) в следующих экспериментальных сериях: 1.5, 2.3, 2.5, 3.4, 3.5 придает таблетируемой массе уникальные физико-химические свойства, позволяющие получить таблетки, отвечающие требованиям ГФ XIV.

Список литературы

1. Государственная Фармакопея XIV издания. Режим доступа: <http://www.femb.ru/femb/pharmacopea.php> (дата обращения: 09.11.20)
2. Гутнова Т.С., Компанцев Д.В., Бугаёв Ф.С., Шаталова Т.А., Мичник Л.А., Хаджиева З.Д. Разработка состава таблеток витамина D3 и определение срока их годности.// *Health and Education Millennium*", 2019. Vol. 21. № 5. С. 27-32.
3. Сандалов А.А. Высококачественные фармацевтические ингредиенты Merck – стандарт качества в индустрии. Фармацевтические технологии и упаковка №2, 2016.
4. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2007;167:1730–7.
5. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington DC: The National Academies Press; 2011. IOM (Institute of Medicine).
6. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357:266–81.
7. Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med.* 2008;168:1629–37.
8. Stolzenberg-Solomon RZ, Hayes RB, Horst RL, Anderson KE, Hollis BW, Silverman DT. Serum vitamin D and risk of pancreatic cancer in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Screening Trial. *Cancer Res.* . 2009;69: 1439-47.