

ISSN 2225-6016

# ВЕСТНИК

*Смоленской государственной  
медицинской академии*

*Том 18, №2*

2019



**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ****ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**

УДК 615.453.62; 615.356

**ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ И ФИЗИЧЕСКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СУБСТАНЦИИ ВИТАМИНА D<sub>3</sub>**

© Гутнова Т.С., Компанцев Д.В., Кульгав Е.А., Крымова А.А.

ПМФИ – филиал Волгоградского государственного медицинского университета, Россия, 357500, Пятигорск, пр. Калинина, 11

*Резюме*

**Цель.** Изучить физико-химические и фармако-технологические свойства субстанции витамина D<sub>3</sub> и перспективы получения на ее основе специализированных таблетированных лекарственных форм.

**Методика.** В процессе работы проводились исследования по изучению физико-химических и фармако-технологических свойств субстанции по методикам, описанным в ГФ XIII и ГФ XIV; по ГОСТ 8074-82 «Микроскопы инструментальные. Типы, основные параметры и размеры. Технические требования»; по национальному стандарту GB/T 16913.3-1997 «Методы определения характеристик пыли. Часть 3. Определение насыпной плотности. Метод натуральной насыпной массы».

**Результаты.** В ходе работы изучены физико-химические и фармако-технологические свойства субстанции витамина D<sub>3</sub>, сформулированы правила изготовления лекарственных форм с использованием субстанции витамина D<sub>3</sub> и предложены некоторые вспомогательные вещества для получения твердых лекарственных форм на основе витамина D<sub>3</sub>.

**Заключение.** Согласно проведенным исследованиям субстанция витамина D<sub>3</sub> соответствует требованиям ГФ XIII и XIV. Будущие исследования будут направлены на изучение взаимодействий данной субстанции с другими действующими и вспомогательными веществами, на разработку составов и технологии специализированных таблетированных препаратов на основе витамина D.

*Ключевые слова:* витамин D<sub>3</sub>, прессуемость, сыпучесть, угол естественного откоса, насыпная масса, гранулометрический состав

**STUDY OF PHARMACO-TECHNOLOGICAL AND PHYSICAL AND CHEMICAL PROPERTIES OF THE SUBSTANCE OF VITAMIN D<sub>3</sub>**

Gutnova T.S., Kompantsev D.V., Kulgav E.A., Krymova A.A.

PMFI – branch of Volgograd State Medical University, 11, Kalinin Ave., 357500, Pyatigorsk, Russia

*Abstract*

**Objective.** To study the physico-chemical and pharmaco-technological properties of the substance of vitamin D<sub>3</sub> and the prospects for obtaining on its basis specialized tablet dosage forms.

**Methods.** Studies were carried out to analyze the physicochemical and pharmaco-technological properties of the substance according to the methods described in GF XIII and GF XIV; GOST 8074-82 "Instrument microscopes. Types, basic parameters and dimensions. Technical requirements"; according to the national standard GB/T 16913.3-1997 "Methods for determining the characteristics of dust. Part 3. Determination of bulk density. Method of natural bulk mass".

**Results.** In the course of the study, the physicochemical and pharmaco-technological properties of the substance of vitamin D<sub>3</sub> were assessed, rules for the manufacture of dosage forms with vitamin D<sub>3</sub> were formulated, and some auxiliary substances were proposed for the preparation of solid dosage forms based on vitamin D<sub>3</sub>.

**Conclusion.** According to the research, the substance of vitamin D<sub>3</sub> meets the requirements of GF IIIХ and XIV. Future research will be focused on the study of the interactions of this substance with other active and auxiliary substances, on the development of formulations and technology of specialized tablet preparations based on vitamin D.

*Keywords:* vitamin D<sub>3</sub>, compressibility, flowability, angle of repose, bulk density, particle size distribution

## Введение

Технологические и физико-химические свойства порошковых субстанций имеют ключевое значение при разработке состава и технологии таблетированных форм. От них также зависят биофармацевтические свойства готовой продукции (биодоступность). Для каждого таблетированного лекарственного вещества, в зависимости от совокупности характеристик физико-химических и технологических свойств, определяющих способность к таблетированию, выбираются соответствующая технологическая схема и условия производства [1, 4, 7]. Технологические характеристики порошков используются в фармацевтической промышленности для осуществления массового контроля всех поступающих в производство лекарственных субстанций.

Цель исследования – изучение технологических свойств субстанции витамина D<sub>3</sub>, производства «SWEDLIGT AB» (Транос, Швеция), для разработки составов и технологии специализированных таблетированных препаратов на основе витамина D.

## Методика

Гранулометрический (фракционный) состав. Определение проводили путем просеивания 100,0 г субстанции витамина D<sub>3</sub> через набор сит, состоящий из 3 сит с диаметром ячеек 0,75; 0,5 мм и 0,25 мм. Набор герметично закрывали кожухом. Просеивали на виброустановке с числом колебаний 340-360/мин в течение 5 мин. Операцию повторяли 3 раза и рассчитывали средние значения массы вещества прошедшего через сито определенного диаметра.

Форма и размер частиц. Форму и размер частиц определяли на оптическом микроскопе БИОМЕД-1, с диапазоном увеличений от 4-х до 64-х крат, и стереоскопическом панкратическом микроскопе «Альтами СМ0655-Т», с диапазоном увеличений от 6-х до 110-х, (по ГОСТ 8074-82 «Микроскопы инструментальные. Типы, основные параметры и размеры. Технические требования»). Микроскоп «Альтами СМ0655-Т» оборудован специальной цифровой камерой «Альтами UCМOSO3100КРА», которая позволяет передавать изображение объекта исследования на компьютер. Анализ проводили по методике, описанной в ОФС.1.2.1.0009.15 «Оптическая микроскопия» ГФ XIV издания.

Около 10 мг изучаемого порошка помещали на предметное стекло, смачивали вазелиновым маслом и накрывали покровным стеклом. Микропрепарат изучали при увеличении 36-х и 40-х, фотографировали полученные изображения.

Растворимость субстанции. Субстанция витамина D<sub>3</sub> представляет собой белые микросферы, не растворимые в воде и растительном масле, хорошо растворимы в органических растворителях тяжелее этанола (в этиловом спирте 95% не растворим), чувствительны к действию света и кислорода воздуха, особенно при нагревании [1, 3, 6]. При взаимодействии 1,0 субстанции и 30 мл очищенной воды образуется устойчивая опалесцирующая эмульсия. Анализ был проведен согласно методике, описанной в ОФС.1.2.1.0005.15 «Растворимость» ГФ XIV издания.

Угол естественного откоса. Определение угла естественного откоса проводили на специальном приборе «Измерительное оборудование угла естественного откоса DF-1-05», соответствующий государственному стандарту Китайской Народной Республики GB/T16913-2008. Воронка измерительного прибора состоит из нержавеющей стали с диаметром отверстия 5 мм.

Измерения проводили в 3 повторениях (по методике изложенной в ОФС.1.4.2.0016.15 «Степень сыпучести порошков» ГФ XIV издания) при помощи угломера в 3 плоскостях и выражали в угловых градусах.

Степень сыпучести. Определяли на приборе для измерения угла естественного откоса, по методике, изложенной в ОФС.1.4.2.0016.15 «Степень сыпучести порошков» ГФ XIV издания. Это время, в течение которого определенная масса вещества проходит (протекает) через отверстие определенного размера. Проводили 3 последовательных определения и рассчитывали среднее значение, выраженное в секундах.

Измерение проводили при разных условиях: в первом случае использовали воронку диаметром 5 мм без воздействия вибрации; во втором случае диаметр воронки составил 10 мм, испытание проводили на виброустановке.

Определение остаточной влажности проводили на приборе «Элвиз-2С» – анализаторе влажности. Прибор имеет программный блок позволяющий автоматизировать процесс измерения остаточной влажности образца. Перед началом работы он настраивается на автоматический режим, после чего запускается программа высушивания, которое происходит под действием инфракрасной лампы, смонтированной в крышку прибора. По окончании процесса автоматически рассчитанные параметры выводятся на цифровой дисплей, производятся расчеты и на алфавитно-цифровой индикатор выводятся результаты измерения: процентное содержание влаги или процентное содержание сухого вещества в образце.

Определение плотности. Исследование проводили на приборе «Измеритель естественной плотности укладки DF-1-03», соответствующий национальному стандарту GB/T 16913.3-1997 «Методы определения характеристик пыли. Часть 3. Определение насыпной плотности. Метод натуральной насыпной массы». Прибор состоит из воронки (диаметр 12,7 мм), бункерного стержня из нержавеющей стали и измерительного цилиндра из нержавеющей стали объемом 100 мл.

Навеску образца 100,0 г. загружают в воронку, предварительно закрытую стопорным стержнем. Далее убирают стержень, для того чтобы образец в воронке вытек в измерительный цилиндр. Проводили 3 измерения, после каждого определения измеряли массу образца в измерительном цилиндре. Масса пустого измерительного цилиндра равна 209,662 г.

Прессуемость исследуемой субстанции определяли на приборе «Пресс гидравлический ПГПР №222» с усилием в 4 тонны. Прессуемость оценивается по прочности таблеток на сжатие и выражается в абсолютных величинах в мПа или через коэффициент прессуемости, который выражается отношением массы таблетки к ее высоте.

Для определения коэффициента прессуемости навеску материала, которая составляла 0,4 и 0,6 г, прессовали в матрице 10 или 12 мм соответственно, на гидравлическом прессе [4] при давлении 4,14 мПа. Полученные таблетки взвешивали на аналитических весах, для определения массы таблетки; высоту таблеток определяли с помощью микрометра. Коэффициент прессуемости вычисляли по формуле:

$$K_{np} = \frac{m}{h}$$

где  $m$  – масса таблетки, г;  $h$  – высота таблетки, мм

## Результаты исследования и их обсуждение

На первом этапе исследования проводили определение гранулометрического (фракционного состава). Согласно данным, представленным в табл. 1, данная порошкообразная масса состоит из 3-х фракций. Преобладает фракция с размером частиц менее 0,25 мм.

Порошкообразная масса содержит более 70% мелкой фракции (размер частиц менее 0,2 мм), что может быть причиной плохой дозируемости, поэтому необходимо проводить направленное укрупнение частиц таких смесей [5], т.е. грануляцию. Если мелкой фракции содержится до 15%, возможно использование метода прямого прессования.

Далее изучали форму и размер частиц представленной субстанции. Результаты исследования представлены на рис. 2 и 3. Согласно ГФ РФ XIV (ОФС.1.2.1.0009.15 «Оптическая микроскопия» (стр. 561-566) частицы субстанции представляют собой микросферы с эквивалентным диаметром (диаметр окружности, площадь которой равна площади проекции частицы) равным от 0,1 до 0,5 мм. Поверхность частиц – шероховатая, частицы непрозрачные и без каких-либо включений. Что позволяет предположить, что в процессе получения кристаллов, субстанция была очищена в

достаточной степени и в толще кристаллической решётки нет инородных включений. Исследования формы и размера частиц субстанции дает возможность сделать вывод о том, что данная субстанция витамина D<sub>3</sub> обладает одной из важнейших свойств кристаллических веществ – однородностью (свойства кристаллов одинаковы во всех его точках). Но, абсолютной однородности практически не бывает, потому что реальные кристаллы очень часто содержат постоянные примеси и включения, искажающие их кристаллические решетки [2].

Таблица 1. Результаты определения гранулометрического состава субстанции витамина D<sub>3</sub>

d ячеек	I	II	III	Σ
0,75	-	-	-	-
0,5	0,033	0,037	0,040	0,036
0,25	25,101	24,910	24,741	24,92
менее 0,25	74,588	75,009	74,328	74,64

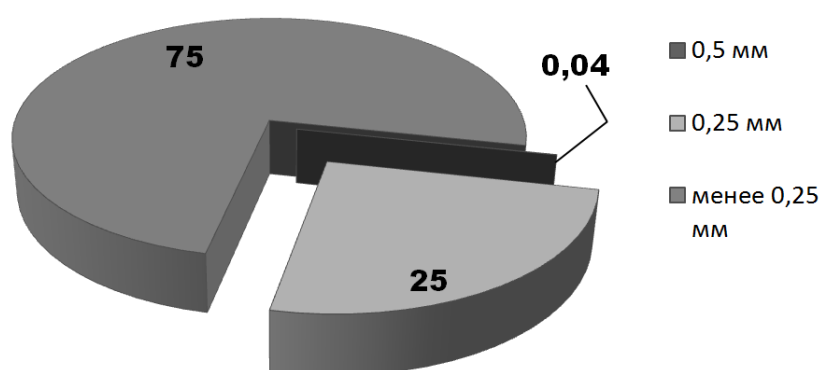


Рис. 1. Фракционный состав субстанции витамина D<sub>3</sub>, %

Следующим шагом было определение угла естественного откоса и степени сыпучести. Навеска образца составила 50,0 г. Результаты представлены в табл. 2. Средний угол естественного откоса составил 29,2°, что характерно для хорошо сыпучих материалов.

Навеска образца для определения степени сыпучести составила 50,0 г. На основании значений двух последних определений можно сделать вывод о том, что субстанция витамина D<sub>3</sub>, согласно ОФС.1.4.2.0016.15 «Степень сыпучести порошков» ГФ РФ XIV издания, обладает очень хорошей сыпучестью. Эта характеристика объясняется тем, что кристаллы витамина D<sub>3</sub> имеют сферическую конфигурацию.

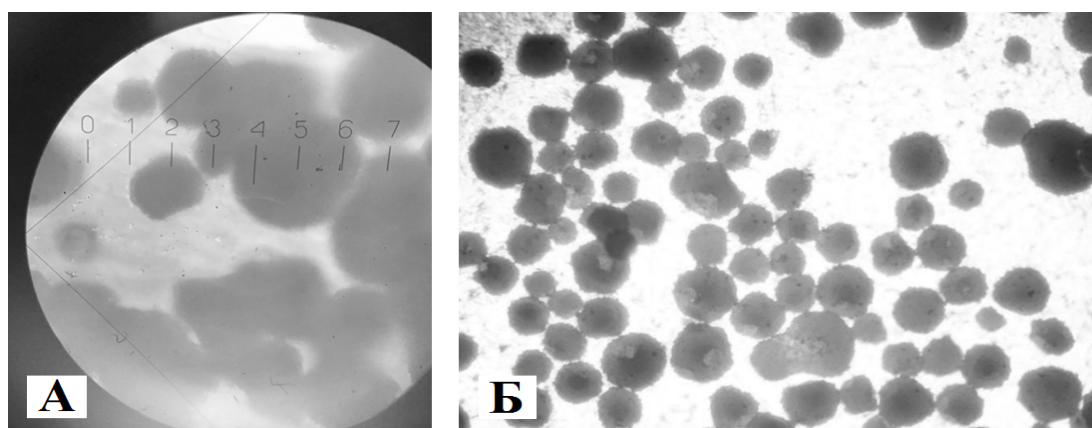


Рис. 2. Снимки субстанции витамина D<sub>3</sub>, полученные с оптического микроскопа «БИОМЕД-1» ×40 (А) и с микроскопа «Альтами СМ0655-Т» ×36 (Б)

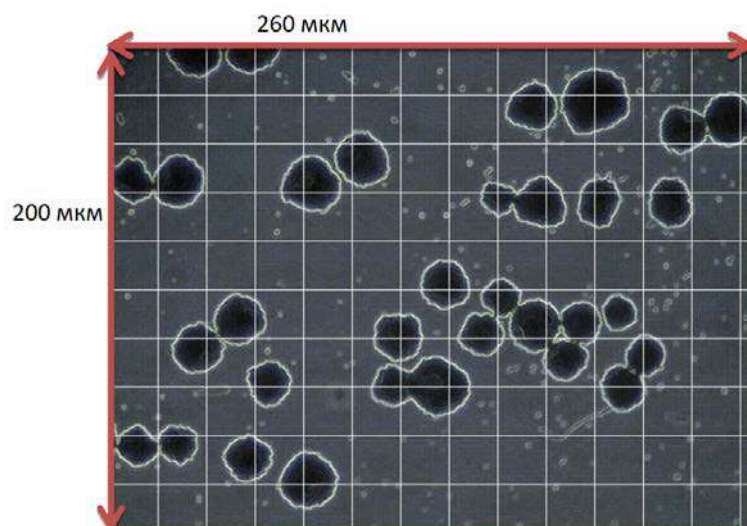


Рис. 3. Снимок субстанции витамина D<sub>3</sub>, полученный с использованием микроскопа «Альтами СМ0655-Т» ×40

Таблица 2. Результаты измерений угла естественного откоса субстанции Вит. D<sub>3</sub>

№ п/п	I	II	III	Σ	Σ среднее
1	30°	30°	30°	30°	29,2°
2	31°	29°	29°	29,7°	
3	28°	28°	28°	28°	

Навеска образца для определения остаточной влажности до сушки составила 3,0 г. после испарения влаги – 2,864. Содержание влаги в образце составило 4,41%. Исследование проводили при температуре 105°С. Время экспозиции – 06 мин. 20 с. Полученная величина процентного содержания влаги в анализируемом объекте соответствует сертификату качества субстанции витамина D<sub>3</sub>, согласно которому, потеря в массе при высушивании должна составлять не более 6% при прочих равных условиях. Результаты измерения плотности образца представлены в граммах:

$$\begin{array}{l}
 m_1 - 62,236 \\
 m_2 - 62,243 \\
 m_3 - 62,140
 \end{array}
 \begin{array}{l}
 \nearrow \\
 \longrightarrow \\
 \nearrow
 \end{array}
 \Sigma 62,206$$

Плотность рассчитывали по формуле:

$$\rho^o = \left( \frac{1}{3} (m_1 + m_2 + m_3) \right) / V, \text{ где}$$

$\rho^o$  – плотность образца, г/см<sup>3</sup>;

$m_1, m_2, m_3$  – масса образца, г;

$V$  – объем измерительного цилиндра, мл

Согласно вышеизложенной формуле и массам образца – плотность субстанции витамина D<sub>3</sub> составила 0,6221 г/см<sup>3</sup>. Соответственно, субстанцию витамина D<sub>3</sub> необходимо смешивать с близкими по величине плотности компонентами таблетуемой массы. При большой разнице плотностей наблюдается неравномерное распределение частиц и наступает расслоение таблетуемой массы.

По результатам определения прессуемости таблеточных масс выбирают технологию таблетирования (рис. 4).

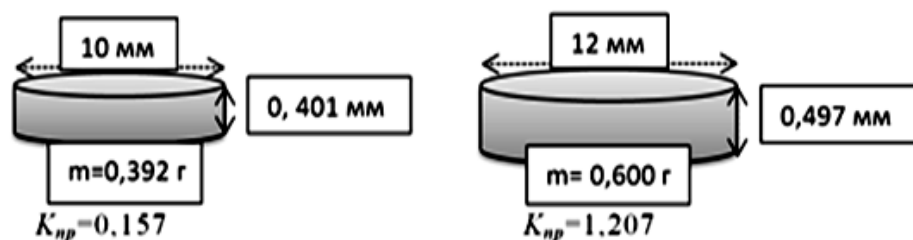


Рис. 4. Макет полученных таблеток (диаметром 10 и 12 мм соответственно) с указанием коэффициента прессуемости.

Установлено, что для веществ с прочностью таблеток более 40 мПа применяются чистые растворители для процесса грануляции; если же это крупнодисперсные порошки с хорошей сыпучестью, то они прессуются непосредственно, т.е. прямым прессованием.

## Выводы

1. Результаты определения физико-химических и фармако-технологических свойств, позволяют сделать вывод о том, что субстанция витамина D<sub>3</sub> соответствует сертификату качества и нормативной документации; субстанция достаточно очищена и в толще кристаллической решетки нет инородных включений, обладает хорошей сыпучестью и однородностью.
2. Для получения таблетированного препарата витамина D<sub>3</sub> целесообразно использовать метод предварительного влажного гранулирования, который позволит получить таблетки хорошего качества. При этом субстанцию витамина D<sub>3</sub> необходимо смешивать со вспомогательными веществами с плотностью близкой к величине плотности субстанции. При соблюдении рекомендаций и правил производства, полученные таблетки должны отвечать показателям качества и требованиям нормативной документации.

## Литература (references)

1. Алексеев К.В., Суслина С.Н. Фармацевтическая технология: учебное пособие. – Ростов-на-Дону: Феникс, 2016. – 411 с. [Alekseev K.V., Suslina S.N. *Farmaceuticheskaya tekhnologiya: uchebnoe posobie*. Pharmaceutical technology: textbook. – Rostov-na-Donu: Feniks, 2016. – P. 411. (in Russian)]
2. Картонова Л.В. Основы кристаллографии: учебное пособие; Владим. гос. ун-т им. А.Г. и Н.Г. Столетовых.– Владимир, 2015. – 80 с. [Kartonova L.V. *Osnovy kristallografiy: uchebnoe posobie*. Basics of crystallography: textbook. – Vladimir, 2015. – P. 80. (in Russian)]
3. Компанцев Д.В., Гутнова Т.С., Шаталова Т.А. Современные аспекты использования холекальциферола (витамина D<sub>3</sub>) и перспективы разработки твердой лекарственной формы на его основе // Астраханский медицинский журнал. – 2018. – №4. – С. 43-54. [Kompancev D.V., Gutnova T.S., SHatalova T.A. *Astrahanskij medicinskij zhurnal*. Astrahanskij medicinskij zhurnal. – 2018. – N4.– P. 43-54. (in Russian)]
4. Мичник Л.А., Мичник О.В., Кузнецов А.В. и др. 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. – Пятигорск, 2012. – 424 с. [Michnik L.A., Michnik O.V., Kuznetsov A.V. i dr. *Proizvodstvo lekarstvennyh preparatov v usloviyah krupnyh i malyh farmacevticheskikh predpriyatij*. (Sbory. Poroshki. Tabletki. Mazi. Plastyri. Karandashi. Suppozitorii. Lekarstva dlya in"ekcij i infuzij. Glaznye lekarstvennye formy. Veterinarnye, kosmeticheskie, gomeopaticheskie sredstva): uchebnoe posobie po farmacevticheskoy tekhnologii: 8 semestr. Production of drugs in the conditions of large and small pharmaceutical enterprises. (Fees. Powders. Tablets. Ointments. Plasters. Pencils. Suppositories. Medicines for injections and infusions. Eye dosage forms. Veterinary, cosmetic, homeopathic remedies): textbook on pharmaceutical technology: 8 semester. – Pyatigorsk, 2012. – P. 424. (in Russian)]

5. Халикова М.А., Фадеева Д.А., Жилякова Е.Т. и др. Определение технологических показателей гидроксипропилметилцеллюлозы. Научные ведомости. – 2010. – №22(93). – С. 77-80. [Halikova M.A., Fadeeva D.A., Zhilyakova E.T. i dr. *Opređenje tehnologičeskikh pokazatelej gidroksipropilmetilcellulozy. Determination of technological parameters of hydroxypropyl methylcellulose.* – Nauchnye vedomosti. – 2010. – N22(93). – P. 77-80. (in Russian)]
6. Химическая Энциклопедия. – <http://www.xumuk.ru/encyklopedia/770.html> [*Himicheskaya Enciklopediya. Chemical Encyclopedia.* – <http://www.xumuk.ru/encyklopedia/770.html> (in Russian)]
7. Чуешов В.И. Технология лекарств промышленного производства. Электронный учебник. – 2014. – <https://www.twirpx.com/file/717690/> [Chueshov V.I. *Tekhnologiya lekarstv promyshlennogo proizvodstva. Elektronnyj uchebnik.* Technology of industrial drugs. Electronic textbook. – 2014. – <https://www.twirpx.com/file/717690/> (in Russian)]

### Информация об авторах

*Гутнова Таисия Скандарбековна* – аспирант кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии ПМФИ филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [tgutnova@mail.ru](mailto:tgutnova@mail.ru)

*Компанцев Дмитрий Владиславович* – доктор фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии ПМФИ филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [d.v.kompancev@pmedpharm.ru](mailto:d.v.kompancev@pmedpharm.ru)

*Кульгав Елена Александровна* – кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии ПМФИ филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [elena.kulgav.72@mail.ru](mailto:elena.kulgav.72@mail.ru)

*Крымова Анна Александровна* – студентка ПМФИ филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [an\\_krymova@mail.ru](mailto:an_krymova@mail.ru)