



УДК: 615.453.21

РАЗРАБОТКА МУЛЬТИВИТАМИННОГО ПРЕПАРАТА С УЧЕТОМ ОСОБЕННОСТЕЙ МИКРОНУТРИЕНТНОГО ПРОФИЛЯ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ

А.В. ФИЛИМОНОВА¹**А.С. ГАВРИЛОВ¹****Л.В. ЛЕВЧУК¹****Н.Е. САННИКОВА¹****Л.В. СОТНИКОВА²****Г.В. МАЛЮГИНА³**

¹⁾ Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург

²⁾ ООО "Центр фармацевтической информации УРФО", г. Екатеринбург

³⁾ ОАО «Уралбиофарм», г. Екатеринбург

e-mail: filimonovaann@yandex.ru

Исследователями показано, что более половины детского населения РФ испытывают внесезонный сочетанный дефицит микронутриентов. Имеющиеся в аптеках композиции зачастую не учитывают региональные особенности обеспеченности витаминами и минералами и отличаются пересыщенным количеством входящих в состав витаминов и минералов. В статье приведено обоснование необходимости разработки витаминно-минеральных комплексов в соответствии с региональными особенностями витаминно-минеральной обеспеченности детей Свердловской области, в соответствии с которыми разработан и внедрен в производство состав витаминно-минерального средства для детей от 3 лет и взрослых в форме порошка для приема внутрь.

Ключевые слова: микронутриенты, витамины, препарат, состав.

Важная роль в профилактике коррекции гипо – и авитаминозных состояний отводится мультивитаминным препаратам. Удовлетворить потребность в витаминах и минералах только за счет диеты не представляется возможным. Особенно остро проблема относится к детскому населению. Имеются многочисленные данные, что более чем у половины детей наблюдается хронический дефицит микронутриентов [1] особенно жирорастворимых витаминов и микроэлементов [2]. Отмечается сочетанный внесезонный его характер [3, 8], обусловленный региональными особенностями питания [4]. Например, в северных регионах наблюдается дефицит в питании витаминов группы В [5], на Урале – А, Д, Е, йода и цинка [6]. Таким образом, разработка мультивитаминных композиций с учетом региональных особенностей микронутриентного профиля детей представляется актуальной задачей.

Целью настоящего исследования является разработка мультивитаминного препарата с учетом особенностей микронутриентного профиля детского населения Свердловской области в оптимальной для применения лекарственной форме в дозировке 40-70% РСР для ребенка возрастом 3-7 лет и 16-36% РСР – взрослого.

Для реализации поставленной цели было необходимо реализовать следующие практические задачи:

1. Провести контент-анализ витаминсодержащих препаратов и БАД.
2. Обобщить данные исследований микронутриентного профиля обеспеченности детского населения Свердловской области и, на основании выявленных особенностей, разработать состав мультивитаминной компоненты.
3. Изучить свойства разрабатываемой композиции и предложить оптимальные состав и технологию производства порошка для приема внутрь.

Материалы. Наполнители: лактоза 200 Mesh (Doe Pharmatec, Канада), сорбит 50 Mesh (UD chemie), олигофруктоза (Beneo P95, Orafiti), изомальт DC (Beneo, Orafiti), изомальт STPF (Beneo, Orafiti), инулин (Beneo GR, Orafiti), лактулоза (Фелицата холдинг, Санкт-Петербург), сахарная пудра 50 Mesh. Вкусоароматические ингредиенты: лимонная кислота (ГОСТ 908-2004), ароматизатор «Зеленое яблоко» (ГОСТ Р 52177-2003). Витамины и минералы: витамин А (ацетат), витамин Е (ацетат), витамин С (аскорбат натрия), никотинамид, цинк (сульфат), йод (калия йодид), железо (лактат), селен (натрия селенит), витамин D₃ (премикс 100 CWS/AM DSM) (Nutritional Products, Швейцария).

Методы. Маркетинговый анализ проводили по методике [7] на различных уровнях локализации: Государственный регистр лекарственных средств, Реестр свидетельств о государственной регистрации в рамках ТС ЕврАзЭС, данные о витаминных препаратах, имеющихся в наличии в аптеках города Екатеринбурга (ООО "ЦФИ УРФО" 21.03.2014) и результаты анкетирования работников первого стола 20 аптек и двух аптечных пунктов. АВС анализ проводили по принятой методике, разделяя



витаминные препараты на три категории: менее 100 руб. за упаковку № 50, 100-200 руб. и более 200 руб. Статистическая обработка данных Statistica-11 (StatSoft USA).

Для получения лабораторных образцов в лабораторный дражировочный котел по принципу «от меньшего к большему» загружали расчетные навески ингредиентов. Лимонную кислоту предварительно измельчали до размера частиц 0,63мм.

Промышленные испытания проводили в условиях цеха № 2 ОАО "Уралбиофарм". В смесителе смешивали расчетные навески компонентов (объем серии 2500 упаковок № 10), определяли однородность, фасовали, упаковывали в соответствии с требованиями [8].

Сыпучесть определяли по принятой методике [9]. Гигроскопичность порошков исследовали в климатической камере при 45°C при влажности 90% по результатам экспозиции в течение 3 суток. Влажность определяли по ГФ XI, вып. 1, ст. 24. Растворение проводили при температуре 30°C при перемешивании навески 2,0 г порошка магнитной мешалкой (100 об/мин) в 50 мл воды.

Равномерность смешивания исследовали с использованием модельных смесей, содержащих 200,0 г наполнителя и 0,5% рибофлавина. В лабораторный дражировочный котел диаметром 20 см, вращающийся со скоростью 40 об/мин загружали навеску 200 г наполнителя и 1,0 г рибофлавина. Перемешивали в течение 26 минут, отбирая каждые 2 минуты пробу на количественный анализ по ГФ X ст. 585.

Стабильность к расслаиванию определяли с использованием модельных смесей, полученных после перемешивания 26 минут в предыдущем опыте. Смеси подвергали воздействию вибрации (вибрационный стол ВС-100) в течение 5 минут с интенсивностью 50 Гц, амплитудой 0,2 мм, отбирая каждые 30 секунд пробу на количественное определение рибофлавина по ГФ X ст. 585.

Органолептические свойства определяли группой шести добровольцев методом закрытой дегустации по пятибалльной шкале; за 5 принимали органолептические свойства пакета №2 (см. контроль).

Количественное определение витаминов по ГОСТ 30627.1-98, ГОСТ Р 50928-96, Р 4.1.1672-03, ГОСТ 30627.2-98, ГОСТ 30627.3-98, ГОСТ 30627.4-98, ГОСТ 26928-86, ГОСТ 26929-94, ГОСТ 30627.4-98, МУК 4.1.1.1106-02 в условиях лаборатории «Уралтест» (Екатеринбург). Образцы расфасовывали в пакеты из ламинированной бумаги, герметично запаивали. Стабильность определяли при хранении «ускоренно» при 40 °C [10] и при комнатной температуре.

Оценку эффективности использования различных наполнителей проводили с помощью функции Харрингтона [11] по отклику функции желательности определенного признака по шкале от 0 до 1; где 0 – наименее желаемый результат или свойство (использование практически невозможно), а 1 – наиболее желаемый. Экспериментальные данные ранжировали в порядке убывания желательности результатов (например, в порядке убывания сыпучести порошков, или в порядке увеличения времени, необходимого для однородного смешивания) и присваивали оценки в соответствии с критериями [11].

Результаты и обсуждение. Для выявления наиболее перспективных направлений разработки витаминсодержащих фармацевтических композиций был изучен ассортимент витаминно-минеральных лекарственных препаратов и биологически активных добавок.

Установлено, что на территории России зарегистрировано шестьсот лекарственных витаминсодержащих препаратов 10 групп по АТХ-классификации. Наибольшее число (23%) относятся к группам А11А «Витамины с макро – и микроэлементами», 17% – А11С витамины А и D их комбинации, 14% А11D – витамины группы «В» и их комбинации. С другой стороны группа поливитаминов с кальцием и поливитамины с железом представлена не столь широко (суммарно 3,5%) [12]. По нашему мнению, такое отличие объясняется интересом фармацевтических компаний выпускать препараты для максимально широкого круга потребителей. Поэтому в состав включают практически все известные витамины и минералы. Стоит отметить, что значительная доля аптечного ассортимента мультивитаминовых препаратов (около 70% наименований) представлена композициями импортного производства, в большинстве своем компаниями Ferrosan®, (Дания), Юнифарм® Инк. (США), Супрадин®, Байер (Германия), Центрум® Вайет (Канада). Практически все импортные препараты содержат в своем составе более 15 витаминов, в том числе шесть-восемь – группы «В», не менее трех жирорастворимых и разнообразие микроэлементов от железа и цинка до экзотичных вольфрама, ванадия, молибдена, что подтверждает высказанное нами выше предположение.

Установлено, что соотношение моно/поли/мульти компонентных препаратов составляет 34, 26, 40% соответственно. Высокая доля моновитаминов объясняется тем, что представители данной группы входят в стандарты оказания лекарственной помощи. Фармацевтические компании заинтересованы в данном сегменте рынка и регистрируют монопрепараты под многочисленными торговыми наименованиями.

Была подсчитана доля лекарственных форм в группе витаминных препаратов. Установлено, что из 600 наименований витаминных препаратов жидкие лекарственные формы занимают около 20% в том числе: 12% – растворы для инъекций, для приема внутрь (6%), сиропы (2%). Твердые ЛФ

занимают (80%), в том числе, драже 5% наименований, в капсулах 12%, таблетки 60%, из них: 15% – жевательные, 13% – шипучие и 72% – для приема внутрь. Лекарственная форма порошок для приготовления раствора для приема внутрь составляет самую малую долю зарегистрированных наименований твердых лекарственных форм – 4%.

Анализ данных справочной службы города Екатеринбурга свидетельствует о том, что суммарно, в аптеках города среди 600 наименований зарегистрированных витаминных препаратов фактически в наличии имеется 352 (58 %). При этом анкетирование работников аптечных учреждений показало, что на витринах представлено не более 30 наименований, в среднем 18, и они занимают не более 5% объема продаж. Проведенный ABC анализ не позволил выделить ценовую группу и предпочтения потребителей по составу витаминно-минеральной компоненты. По нашему мнению, это объясняется отсутствием целенаправленной политики в области пропаганды эффективности отдельных витаминов и микроэлементов. Поэтому, спрос на конкретные наименования мультивитаминных комплексов в основном формируется активностью фармацевтических представителей соответствующих компаний и ассортиментной политикой аптечных сетей, направленной на продвижение композиций максимальной стоимости.

Также была подсчитана доля композиций, предназначенных для детей. Среди зарегистрированных наименований (за исключением инъекционных растворов) для применения в педиатрической практике предназначено не более 5% композиций.

Среди более 2000 зарегистрированных в РФ биологически активных добавок, применяемых в качестве дополнительного источника витаминов и/или минералов наибольший вес имеют композиции, обладающие общеукрепляющим действием (38%). Самой многочисленной группой являются БАД, источники моновитаминов, поливитаминов, витаминов и минералов (20%), содержащие кальций и фосфор (14%) и биологически активные добавки, содержащие железо (17%). Сравнительно меньший вес имеют БАДы хромсодержащие (3%), содержащие цинк, медь и марганец (3%), а так же источники калия и магния (3%). Таким образом, распределение рынка поливитаминовых БАД по группам во многом аналогично лекарственным средствам. Как и в сегменте лекарственных препаратов, наиболее широко представлены композиции, являющиеся мультикомпонентными источниками витаминов и минералов. Для применения в педиатрической практике предназначено не более 4% БАД.

Интересно отметить, что в отличие от ЛС 70% биологически активных добавок витаминных направлений выпускаются российскими производителями. По данным справочной службы среди биологически активных добавок в аптеках Екатеринбурга имеется около 55 % наименований. На витринах аптек БАД представлены большим разнообразием, чем ЛС, в среднем, до 50 наименований и занимают в среднем 5-7% общего объема продаж. Группа наибольшей реализации представлена категорией С (более 200 руб. за упаковку № 50).

Такие отличия рынка БАД объясняется нами особенностью государственного регулирования оборота ЛС и БАД. Существенная разница в стоимости государственной регистрации, отсутствие требований посерийного контроля привели к соответствующему дисбалансу, хотя с точки зрения эффективности и безопасности, доля ЛС на витринах аптек, должна быть преобладающей. Однако, этот вывод является спорным, т.к. по определению – витамины и минералы являются биологически активными добавками к питанию, а не лекарством.

Результаты маркетинговых исследований свидетельствуют о том, что основную долю рынка мультивитаминных ЛП и БАД занимают витаминно-минеральные композиции на основе 20 и более активных составляющих в виде таблетированных лекарственных форм зарубежного производства для взрослого населения и детей возрастом от 12 лет. Стоит отметить, что большинство препаратов и БАД имеют в своем составе высокое содержание витаминов группы «В», способные вызывать аллергические реакции, а также более семи микроэлементов, таких вольфрам, ванадий, олово, никель в дозировках 5-25 мкг, разработаны с учетом норм потребления витаминов и микроэлементов, отличных от потребностей жителей России. Также отмечено малое количество лекарственных препаратов и биологически активных добавок для применения в педиатрической практике.

По мнению опрошенных нами педиатров для применения у детей наиболее удобны жевательные таблетки, сиропы порошки для приготовления растворов для приема внутрь, поскольку данные лекарственные формы имеют приятные органолептические характеристики и удобны для применения. Несмотря на вышесказанное, среди вышперечисленных лекарственных средств (за исключением инъекционных) для детей до 12 лет предназначено не более 4% лекарственных препаратов и 5% БАД. Локализация отечественного производства составляет около 30%.

В ходе изучения вспомогательных веществ витаминно-минеральных лекарственных препаратов и БАД было отмечено, что в состав большинства популярных среди населения и практических врачей комплексов, например, таблеток Мульти-табс® Малыш, сиропов (Пиковит®, Пиковит®Пребиотик) и порошков для приема внутрь (Алфавит Наш малыш®) в качестве вспомогательного вещества входит сахароза или глюкоза, которые позволяют обеспечить высокие органолептические



характеристики. В то же время, при применении композиций с ярко выраженным сладким вкусом у детей может с раннего возраста формироваться приверженность к сладкому. Также стоит заметить, что применение глюкозы или сахарозы значительно сужает круг потенциальных потребителей, исключая возможность приема лицами с нарушениями углеводного обмена. Поэтому, актуальным направлением совершенствования составов вспомогательных веществ для педиатрических лекарственных форм является поиск наполнителей, обладающих фармакологической инертностью, а так же оптимальными физико-химическими, технологическими и органолептическими характеристиками.

Таким образом, в результате маркетинговых исследований было сформулировано предложение разработать состав мультивитаминного препарата для детей в возрасте от трех лет в виде порошка для приготовления раствора без сахара, красителей и консервантов с учетом результатов исследований, проведенными под руководством проф. Санниковой Н.Е. «об особенностях микронутриентного профиля детей Свердловской области». Были показаны: достаточная обеспеченность по витаминам группы «В» и дефицит жирорастворимых витаминов, микроэлементов (цинк, йод, железо, селен) [13]. В результате нами был предложен следующий состав порошка для приготовления раствора на основе жирорастворимых витаминов и минералов, в дозировке 40-70% РСП для ребенка возрастом 3-7 лет и 16-36% РСП – взрослого [14]: витамин А (ацетат) – 1080 МЕ; витамин Е (ацетат) – 3,3 мг; витамин С (аскорбат натрия) – 25 мг; никотинамид – 2,6 мг; цинк (сульфат) – 3,4мкг; йод (калия йодид) – 40 мкг; железо (лактат) – 2,9 мг; селен (натрия селенит) 14 мкг; витамин D₃ (200 МЕ); ароматизатор 0,015 г; кислота лимонная – 0,016 г; наполнитель – q.s; масса общая – 2,000 г.

Ниже представлены результаты разработки состава и технологии производства, промышленных испытаний нового витаминно-минерального комплекса в виде порошка для приготовления раствора для приема внутрь Витаешка®, данные стабильности при хранении.

В первой стадии экспериментов исследовали влияние витаминов и вспомогательных веществ на технологические и органолептические свойства смеси. В качестве наполнителя была использована сахарная пудра, аналогично контролю (пакет № 1).

Таблица 1

Состав опытных и контрольных образцов

Наименование ингредиента	№ опыта						Контроль*
	ед. изм.	1	2	3	4	5	
Витамин А	мг	0,152	0,206	0,327	0,448	0,485	-
Витамин Е	мг	1,300	2,6	3,3	4	6,6	2,8
Витамин С	мг	10,000	20	25	30	50	31,5
Витамин Д	мг	0,002	0,003	0,005	0,006	0,01	0,005
Никотинамид	мг	1	2,1	2,6	3,1	4	6,4
Цинк	мг	1,5	2,7	3,4	4,1	6	3,5
Йод	мг	0,01	0,03	0,04	0,05	0,09	0,035
Железо	мг	1,5	2,3	2,9	3,5	5	5
Селен	мг	0,006	0,009	0,014	0,019	0,025	-
Ароматизатор	мг	12	14	15	16	20	-
Кислота лимонная	мг	13	15	16	17	19	-
Сахарная пудра	мг	1460	1641	1931	2222	2389	q.s.
Масса общая	мг	1500	1700	2000	2300	2500	2540

Примечание: *контроль дополнительно содержит: пакет №1: пантотеновой кислоты 1,88 мг, витамина В₁₂ 0,035 мкг, фолиевой кислоты 40 мкг, кальция 80 мкг, аэросил, сахар до массы 2,54; пакет №2: бета-каротин 1,35 мг, В₂ 0,72 мг, В₆ 0,72 мг, магний 8 мг, аэросил, сахар до массы 2,86; пакет №3: бета-каротин 1,35 мг, В₁ 0,6 мг, фолиевая кислота 40 мкг, аэросил, сахар до массы 2,94 г.

Результаты испытания физико-химических и органолептических свойств опытных и контрольных вариантов представлены в табл. 2 и 3.

Из таблицы 2 видно, что увеличение витаминов от 2% до 7% (суммарно) приводит к снижению сыпучести смеси с 15,1±0,35 до 10,27±0,67 г/сек, что практически в два раза превышает контроль. Гигроскопичность опытных вариантов в несколько выше контроля (влажность смеси после трех суток испытания в климатической камере составила в среднем 11,1± 2,5%, в сравнении с контролем 7,1±10,3 %. По нашему мнению это объясняется более крупным размером частиц в опыте, чем в контроле. Растворимость, органолептические свойства опытных вариантов №№ 2-4 находится на уровне контроля



Таблица 2

Технологические свойства образцов*

Наименование показателя, единицы измерения	№ опыта					Контроль Пакет №1
	1	2	3	4	5	
Среднее время растворения, секунд**	5,5±2,5	6,4±2,5	7,5±2,5	9,5±2,5	11,0±2,0	14,2±2,5
Сыпучесть г/с	10,27±0,67	11,8±0,71	12,76±0,52	13,7±0,47	15,1±0,35	6,36±0,24
Влажность после трех суток, %***	10,3±2,4	10,8±2,1	11,1±2,5	12,1±3,2	12,3±2,8	7,8±0,2
Органолептические свойства, бал****	4,3	4,9	5,0	5,0	4,4	5

Примечание:

(*) фракционный состав опыт – фракция более 0,8 мм – более 50%; контроль -0,2 мм – более 80%;

(**) температура 30°C при перемешивании магнитной мешалкой (100 об/мин) в 50 мл воды4;

(***) исходную влажность порошков принимали за 0;

(****) по пятибалльной шкале, за 5 принимали органолептические свойства пакета № 1 – контроль.

Согласно цели настоящей работы качеству наполнителя было предложено использовать полиолы, которые не только улучшают технологические свойства (высокая сыпучесть, низкая гигроскопичность), но разрешены к применению для лиц с избыточной массой тела кариесом. Кроме того, полиолы являются пребиотиками, и способствуют росту полезной микрофлоры кишечника. Кроме того, показано, что пребиотики способствуют увеличению и биодоступности микроэлементов[8].

На следующей стадии работ исследовали влияние замены сахарной пудры (опыт № 3 табл. 1) на полиолы и пребиотики на скорость растворения, гигроскопичность и сыпучесть смесей, органолептические свойства. Гигроскопичность образцов с инулином и лактулозой статистически не отличается от контроля. В экстремальных условиях эксперимента (влажность 90% и температура 45°C) варианты порошков, изготовленные на сорбите, изомальте, лактулозе и инулине выдержали испытания, был сделан вывод о возможности применения полиолов в качестве наполнителя витаминного препарата

Установлено, что наполнители оказывают существенное влияние на сыпучесть смеси. Наилучшие результаты получены в экспериментах с изомальтом DC, затем сорбитом, сахарной пудрой, лактулозой, инулином, изомальтом ST-PF и определяются средним размером частиц порошка. Однако использование крупных частиц препятствует однородности смешивания и снижает устойчивость смеси к расслаиванию, что важно при промышленном фасовании.

Таблица 3

Технологические свойства порошков, приготовленных с использованием различных пребиотиков

Наименование показателя, единицы измерения	Наименование наполнителя							Контроль Пакет № 1
	сорбит	изо-мальт DC	изо-мальт ST-PF	инулин	лактозула	лактоза	сахароза	
Среднее время растворения, секунд*	7,5±2,5	7,8±2,1	4,9±2,1	9,5± 2,5	9,7±2,5	7,8±2,6	9,5±2,5	14,2±2,5
Сыпучесть г/с	12,76±0,52	13,4±1,2	5,30±0,92	5,44±0,17	6,09±0,21	5,76±0,42	10,21±0,51	6,36±0,24
Влажность после трех суток, %**	11,1±2,5	10,4±1,8	10,4±1,7	7,1±0,3	7,1±1,3	11,2± 3,1	10,0± 2,1	7,8±0,2
Органолептические свойства, бал***	5,0	4,8	4,8	4,7	4,8	4,6	5,0	5,0

Примечание :

(*) – температура 30 °C при перемешивании магнитной мешалкой (100 об/мин) в 50 мл воды;

(**) исходную влажность порошков принимали за 0;

(***) по пятибалльной шкале, за 5 принимали органолептические свойства пакета № 1.

Для подтверждения равномерности распределения активных компонентов необходимо было оценить равномерность распределения витаминов по компоненту, содержащемуся в минимальном



количестве. Опыты проводили на модельной смеси при соотношении рибофлавин/наполнитель 1:200. Выбор рибофлавина и соотношения основан на соответствующем значении витамина D, а так же относительно простой методикой анализа для многократных измерений. Установлено, что оптимальное время смешивания, по истечению которого отклонение в массе навесок модельного вещества составляет не более 10% составляет 18-20 минут в практически для всех изученных наполнителей. При этом, для наполнителей, имеющих более крупный фракционный состав (фракция, более 0,8 мм более 90%) (сорбит, изомальт DC) равномерное смешивание достигается после 12-14 минут перемешивании, в то время как для равномерного распределения минорного компонента в инулине, изомальте STPF и сахарной пудре необходимо 22-24 минут.

Важной характеристикой фармацевтических порошков является стабильность к расслаиванию. Значение отклонение в массе рибофлавина от среднего значения составляло $-4+5\%$ для всех образцов, не подвергавшихся воздействию вибрации.

Установлено, что наполнители, имеющие более мелкий фракционный состав (инулин, изомальт STPF, сахарная пудра) более устойчивы к расслаиванию. Отклонение от среднего значения после воздействия 5 минут вибрации составляет $-7+5\%$, в то время как наполнители, имеющие в своем составе более крупные фракции, показывают несколько большие значения отклонений ($-12+15\%$).

Таким образом, результаты экспериментов не позволяют сделать однозначный вывод о предпочтительном использовании какого-то одного наполнителя. Поэтому проводили интегральную оценку качества экспериментальных составов с использованием функции обобщенной желательности Харрингтона.

Каждый состав оценивался по отклику функции желательности определенного признака (по шкале от 0 до 1). Обобщенную желательность рассчитывали по формуле

$$D = \sqrt[5]{d_1 \times d_2 \times d_3 \times d_4 \times d_5}.$$

Результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4

Значения функции обобщенной желательности Харрингтона

Отклики функции желательности	Сыпучесть, d1	Стабильность к расслаиванию, d2	Время смешивания, d3	Влияние на углеводный обмен, d4	Стоимость за кг, d5	Обобщенная желательность, D
Наименование наполнителя						
Сорбит	0,9	0,7	0,9	0,9	0,9	0,85588
Сахароза (пудра)	0,3	0,7	0,8	0,1	0,9	0,43242
Изомальт DC	0,9	0,7	0,9	0,9	0,7	0,81393
Лактоза	0,8	0,8	0,7	0,8	0,8	0,77892
Изомальт STPF	0,3	0,9	0,2	0,9	0,7	0,50857
Лактулоза	0,1	0,9	0,2	0,9	0,2	0,31777
Инулин	0,2	0,9	0,2	0,9	0,7	0,46895

Из таблицы видно, что наиболее подходящими наполнителями ($D=0,8-1,0$) для фармацевтической композиции является сорбит или изомальт DC. Сахароза обладает низким индексом желательности исключительно вследствие низкого значения d4. Исходя из экономической целесообразности d5, в состав витаминно-минерального средства предложено использовать сорбит в качестве наполнителя, хотя и все изученные наполнители удовлетворяют заданным требованиям.

Задачей следующего раздела работы было проведение промышленных испытаний в условиях цеха № 2 ОАО «Уралбиофарм». В смеситель загружали сорбит, витамины, вкусоароматические ингредиенты; лимонную кислоту предварительно измельчали. Перемешивали до однородного внешнего вида (ГФ Х1, вып. 2, с.150), проводили полный анализ по требованиям ТУ и фасовали в пакеты из ламинированной бумаги по 2,0 г.

Общий выход производства составил 98% от загруженного.

В ходе испытаний были оценены потери витаминов при изготовлении порошка на примере аскорбиновой кислоты. Было выявлено, что потери аскорбиновой кислоты на стадии смешивания и фасовки не превышают $0,4 \pm 0,1\%$, от массы, загруженной в состав порошка.



Для определения однородности перемешивания образцы порошка заявленного состава в десяти повторениях анализировали на содержание микроэлемента, находящегося в самом малом количестве (йода) по методике МУК 4.1.1106-02 в условиях лаборатории «Уралтест». Установлено, что предложенный технологический процесс позволяет добиться однородности дозирования -7+11% от среднего содержания. При анализе контроля два результата из десяти имели содержание йода, отличающиеся от среднего на -7 и + 15%.

Полученные образцы исследовали стабильность методом ускоренного старения [9]. Представленные в таблице 5 данные свидетельствуют о том, что разработанное витаминно-минеральное средство стабильно при хранении в течение одного года. Потери микроэлементов и витаминов составили менее 10%.

Таблица 5

Стабильность витаминно-минерального средства

Показатели качества в соответствии с проектом ТУ	Внешний вид	Средняя масса одного порошка, г	Отклонение от средней массы отдельных порошков, %	Содержание витамина А в одном порошке (2,0 г), МЕ	Содержание витамина Е в одном порошке (2,0 г), г	Содержание витамина Д в одном порошке (2,0 г), МЕ	Микробиологическая чистота
Норма	Порошок белого или с кремовым оттенком цвета	2,0±0,3	15%	1080±400	0,004±0,002	200±50	СанПиН 2.3.2.1078: КМАФАнМ, КОЕ/г, не более 5000; БГКП в 1,0 г – не допускаются; патогенные микроорганизмы в 10 г не допускаются
Срок хранения, лет	0	2,04	2,2	1380	0,005	240	Соотв.
	1	1,97	2,4	1290	0,003	200	Соотв.
	1,5	1,96	2,0	1100	0,003	180	Соотв.

Данные таблицы 5 свидетельствуют о стабильности разработанного витаминно-минерального средства в процессе хранения в течение установленного срока годности (1 год).

Выводы:

1. Проведен контент-анализ витаминно-минеральных лекарственных средств и биологически активных добавок. Установлено, что практически все препараты содержат в своем составе более 15 витаминов, в том числе шесть-восемь – группы «В», не менее трех жирорастворимых и разнообразие микроэлементов от железа и цинка до экзотичных вольфрама, ванадия, молибдена без учета региональных особенностей микронутриентного профиля населения. Предложено наиболее перспективными направлениями разработки фармацевтических композиций считать разработку и внедрение мультивитаминных комплексов, отвечающих потребностям жителей Уральского федерального округа по составу витаминов и микроэлементов в виде порошка для приготовления раствора.

2. Разработан состав мультивитаминного препарата с учетом особенностей микронутриентного профиля детского населения Свердловской области в оптимальной для применения лекарственной форме – порошок для приготовления раствора, содержащий только жирорастворимые витамины и аскорбиновую кислоту и минералы в дозировке 40-70% РСП для ребенка возрастом 3-7 лет и 16-36% РСП – взрослого.

3. Проведены промышленные испытания технологии производства новой мультивитаминной композиции в виде порошка для приготовления раствора для приема внутрь. Отмечена стабильная работа промышленного оборудования и полное соответствие полученного порошка требованиям НД [7], а также стабильность порошка при хранении.



Литература

1. Духарева, О. В. Результаты мониторинга йодного дефицита у московских детей [Текст] / О. В. Духарева, М. Б. Анциферов // Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского. – 2007. – Т. 86. – № 3. – С. 44-47.
2. Дефицит витаминов и микроэлементов у детей и их коррекция [Текст] / И. Н. Захарова [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского. – 2007. – Т. 86. – № 3. – С. 112-118
3. Йодная недостаточность: диагностика и коррекция [Текст] / В.И. Широкова [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского. – 2005. – Т. 86. – № 6. – С. 68-72
4. Gordon, Neil. Дефицит железа и интеллект [Текст] / Neil Gordon // Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского. – 2005. – Т. 86. – № 1. – С. 92-97
5. Лясковик, А. Ц. Научное обоснование концепции организации медицинской помощи детскому населению, проживающему в регионах крайнего севера с низкой плотностью населения [Текст] : автореферат на соискание ученой степени доктора медицинских наук: 14.00.33, 14.00.09. – Анатолий Цезаревич Лясковик. – СПб, 2004. – 40 с.
6. Вахлова, И. В. Клиническое значение дефицита микронутриентов для здоровья матери и ребенка в Уральском регионе. Принципы профилактики и коррекции [Текст]: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук: 14.00.09 – Ирина Вениаминовна Вахлова. Екатеринбург, 2005 – 44 с.
7. Нэреш, К. Малхотра. Маркетинговые исследования [Текст] : практическое руководство : [пер. с англ.] / К. Малхотра Нэреш. – 3-е издание. – М.: Издательский дом "Вильямс", 2002. – 960 с.
8. Биологически активная добавка к пище Порошок для приготовления раствора, содержащий витамины и минералы без сахара содержащий витамины и минералы с добавлением сока лесных ягод и фруктов на фруктозе и сорбите без сахара «Витаешка» (порошок по 2 г) Изготовлена в соответствии с документами ТУ 9197-004-6905552-2011. Изготовитель (производитель): ОАО "Уралбиофарм" 620026, г.Екатеринбург, ул.Куйбышева, 60. Получатель: ООО "Арком ИНВЕСТ", 623702, Свердловская обл., г.Березовский, ул. Шиловская д.30 Б. – свидетельство о государственной регистрации №RU.77.99.11.003.Е040682.09.11 от 29.09.2011 – типографский бланк № 0152516.
9. Технология таблетированных лекарственных форм [Текст]: методические указания / сост. А. С. Гаврилов [и др.] // под ред. А. Ю. Петрова. – Екатеринбург : Издательство УГМА, 2013. – 36 с.
10. Временная инструкция по проведению работ с целью определения сроков хранения лекарственных средств на основе метода ускоренного старения при повышенной температуре МЗ СССР И-42-2-82 / Инструкция И 42-2-2-82. МЗ СССР. ММП. – М. – 1983. – 13 с.
11. Королева, С. В. Практические аспекты использования функции желатильности в медико-биологическом эксперименте. Современные проблемы науки и образования [Текст] / С. В. Королева // Современные проблемы науки и образования. – 2011. – № 6.
12. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс] – Режим доступа :<http://www.grls.rosminzdrav.ru>, свободный, дата обращения: 10.07.2014. – Загл. с экрана.
13. Анализ йодной обеспеченности детей г. Екатеринбурга и варианты профилактики йододефицитных состояний [Текст] / О. С. Саблина [и др.] // Вестник уральской медицинской и академической науки. – 2012. – № 1. – С. 26.28.
14. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации [Текст]: методические рекомендации МР 2.3.1.2432-08 / утв. главным государственным санитарным врачом Г. И. Онищенко 18.12.2008.

DEVELOPMENT OF MULTIVITAMINE COMPOSITION ACCORDING TO FEATURES OF URAL REGION CHILDREN MICRONUTRIENT PROFILE

A.V. FILIMONOVA¹
A.S. GAVRILOV¹
L.V. LUVCHUK¹
N.E. SANNIKOVA¹
L.V. SOTNIKOVA²
G.V. MALUGINA³

¹⁾ *Ural State Medical University, Ekaterinburg*

²⁾ *Centre of pharmaceutical information URFO, Ekaterinburg*

³⁾ *JSC «Uralbiofarm», Ekaterinburg*

e-mail:
filimonovaann@yandex.ru

It was shown, that more than half of Russian children have comprehensive off-season micronutrient deficiency. Compositions that are available in pharmacies often do not consider regional features of vitamins and minerals supply. In most cases these complexes can be also characterized by inefficiently large number of different vitamins and minerals in their composition. The article gives the rationale for the development of vitamin-mineral complexes in accordance with the characteristics of the provision of Sverdlovsk region children with vitamins and minerals. In accordance those regional features a vitamin and mineral composition for children from 3 years and adults in the form of a powder for oral intake was developed and implemented in the production.

Key words: micronutrients, vitamins, composition