

На правах рукописи

**Сульдин Александр Сергеевич**

**СОЗДАНИЕ ТВЕРДЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ  
ЛАДАСТЕНА И КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА  
ПСИХОТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ**

14.04.01 – технология получения лекарств

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата фармацевтических наук

Пермь – 2015

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова» Российской академии медицинских наук

Научный руководитель:

**Блынская Евгения Викторовна** кандидат фармацевтических наук, ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»

**Официальные оппоненты:**

**Петров Александр Юрьевич** доктор фармацевтических наук, профессор, ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующий кафедрой фармации

**Пучнин Владимир Сергеевич** кандидат фармацевтических наук, ЗАО «Обнинская химико-фармацевтическая компания», генеральный директор

**Ведущая организация:**

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Тюменская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится 14 апреля 2015 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.068.01 при ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России по адресу: 614990, г. Пермь, ул. Полевая, 2. Тел./факс (342) 233-55-01.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке при ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России по адресу: 614070, г. Пермь, ул. Крупской, 46.

Текст диссертации размещен на сайте ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России <http://www.pfa.ru> 19 декабря 2014 г.

Дата размещения объявления о защите диссертации на сайте Министерства образования и науки Российской Федерации <http://www.mon.gov.ru> «\_\_» \_\_\_\_\_ 2015 г.

Автореферат, отзыв научного руководителя и объявление о защите диссертации размещены на сайте ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России <http://www.pfa.ru> «\_\_» \_\_\_\_\_ 2015 г.

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2015 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 208.068.01

Н.В. Слепова

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность.** В последнее время наблюдается увеличение у населения всех возрастов числа невротических расстройств различной этиологии, проявляющихся повышенной утомляемостью, уменьшением умственной и физической работоспособности. При данных нарушениях применяются психотропные средства, в первую очередь психостимуляторы (психоаналептиками).

На сегодняшний день психостимуляторы применяются, так же в разных областях профессиональной деятельности, где требуется длительное и непрерывное поддержание работоспособности на высоком уровне. Психостимуляторы позволяют быстро мобилизовать ресурсы организма на выполнение сложных и ответственных заданий.

В частности, боеспособность армии в связи с усложнением систем управления военной техникой, оснащением ее компьютерами все более зависит от функционального состояния организма и работоспособности человека-оператора. Деятельность личного состава воинских подразделений, особенно спецформирований, часто осуществляется в ситуациях, требующих экстренного повышения бое- и работоспособности, переносимости высоких физических и эмоциональных нагрузок. Кроме того, работа в экстремальных условиях (ликвидация последствий аварий и катастроф, работа в районах вооруженных конфликтов) создает повышенный риск формирования психоэмоциональных расстройств.

Вследствие этого, проблема разработки и создания качественно нового лекарственного препарата, лишенного побочных эффектов, ограничивающих его применение для профилактики и коррекции психоэмоциональных расстройств у активно работающих людей, выдвигается на первый план.

Ладастен – оригинальное лекарственное средство, разработанное в НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН, является перспективным представителем психотропных средств, обладающий анксиолитическим и психостимулирующим действием. Анксиолитический эффект ладастена отчетливо проявляется в спектре его психотропной активности, что выгодно отличает этот препарат как от известных психостимуляторов, так и от типичных транквилизаторов и позволяет характеризовать его как психотропное средство нового типа, сочетающее психостимулирующее и анксиолитическое действие.

Основными недостатками используемых в настоящее время производных фенамина и сидномина являются малая продолжительность стимулирующего эффекта и его зависимость от ряда факторов, в том числе и от эмоционально-стрессового состояния субъекта; нарушения когнитивной деятельности; значительное последействие, выражающееся в истощении организма и сопровождающееся снижением физической и умственной работоспособности; значительный наркоманический потенциал; наличие в человеческой популяции большого (до 15 %) количества людей с инверсной реакцией. Указанные недостатки существенным образом ограничивают использование имеющихся психостимуляторов, особенно в условиях выполнения индивидом профессиональной деятельности в экстремальных условиях.

Одним из важнейших способов преодоления указанных недостатков является создание комбинированного препарата. В ГУ НИИ фармакологии им. В.В.Закусова РАМН разработана и запатентована комбинация сиднокарба с ладастеном, обеспечивающая необходимый фармакологический эффект.

Препарат из данной фармакологической комбинации действующих веществ получил название «Локсидан».

При изучении «Локсидана» выполнен необходимый комплекс доклинических фармакологических исследований в соответствии с рекомендациями Фармакологического комитета Минздрава РФ по изучению психотропных средств, исследование безопасности препарата, его фармакокинетики. Для сравнения использовали отдельно вводимые психостимуляторы сиднокарб и ладастен.

Установлено, что психостимулирующий эффект «Локсидана» проявляется независимо от фенотипа эмоционально-стрессовой реакции, дополнительных условий испытаний (наличия или отсутствия эмоционально-стрессовой стимуляции); инверсного действия препарата не обнаружено.

Таким образом, актуальной задачей является создание твердых лекарственных форм ладастена и комбинированного препарата психотропного действия «Локсидан».

**Целью работы является** проведение комплекса исследований по разработке состава и обоснованию рациональной технологии твердой дозированной лекарственной формы ладастена и комбинированного препарата психотропного действия, содержащего в качестве действующих веществ ладастен и сиднокарб.

**Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие задачи:**

- Изучить физико-химические и технологические свойства субстанций ладастена и сиднокарба.
- Разработать составы и технологию получения препаратов.
- Изучить влияние вспомогательных веществ на свойства субстанций ладастена и сиднокарба, разработать оптимальные составы и рациональную технологию производства комбинированного препарата «Локсидан».
- Провести стандартизацию и изучить стабильность разработанных лекарственных форм.
- На основании полученных результатов разработать нормативную документацию (ФСП и ОПР) на таблетки ладастена 50 мг и 100 мг и комбинированного препарата «Локсидан».

#### **Научная новизна**

Проведено изучение технологических характеристик вспомогательных веществ, используемых в современной технологии прямого прессования.

Изучено влияние вспомогательных веществ, условий таблетирования и способа получения таблетлируемой массы на качество таблеток.

В результате проведенных исследований с использованием физико-химических и технологических методов разработан и научно обоснован состав таблеток ладастена, получаемых методами влажной грануляции и прямого прессования. Подобраны вспомогательные вещества, обеспечивающие необходимые структурно-механические и медико-биологические свойства лекарственной формы.

Впервые разработаны составы и технологии получения твердых дозированных лекарственных форм препарата «Локсидан», в виде таблеток и твердых желатиновых капсул. С использованием математической модели планирования эксперимента проведен выбор вспомогательных веществ.

Новизна проведенных исследований по созданию таблетированной лекарственной формы ладастена подтверждена на уровне изобретения (патент RU 2376986 «Фармацевтическая композиция на основе ладастена» - № 2006142336, приоритет от 30.11.2006, опубл. 27.12.2009).

Новизна проведенных исследований по созданию таблетированной лекарственной формы комбинированного препарата психотропного действия подтверждена на уровне изобретения (патент RU 2427987 «Бином» - № 2009410021, приоритет от 07.07.2009, опубл. 28.07.2011).

#### **Практическая значимость и внедрение результатов работы.**

На основании проведенных исследований разработаны и внедрены:

- оптимальные составы и технология получения нового отечественного препарата «Ладастен, таблетки 50 и 100 мг», (ФСП 42-9474-08, регламент производства, акты внедрения ОТО ГУ НИИФ РАМН от 17.08.2008);
- состав и технология получения таблеток препарата «Локсидан» (проект ФСП, регламент производства, акт внедрения ОТО ГУ НИИФ РАМН от 17.08.2008). Технология апробирована и внедрена в ОАО "Усолье-Сибирский химико-фармацевтический завод".
- состав и технология получения твердых желатиновых капсул «Локсидан» (проект ФСП, ОПР, акты внедрения ОТО ГУ НИИФ РАМН от 17.08.2008).

#### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Результаты изучения физико-химических и технологических свойств субстанций ладастена и сиднокарба.
2. Результаты исследования по разработке, теоретическому обоснованию состава и технологии препарата «Ладастен, таблетки 50 и 100 мг», полученных методом влажного гранулирования и «Ладастен, таблетки 50 мг», прямым прессованием.
3. Обоснование выбора состава и оптимальной технологии таблеток и твердых желатиновых капсул комбинированного препарата «Локсидан».
4. Результаты изучения стабильности препарата «Ладастен, таблетки 50 и 100 мг».
5. Результаты изучения стабильности таблеток и твердых желатиновых капсул «Локсидан».

**Апробация работы.** Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на VI международной научно-практической конференции «Здоровье и Образование в XXI веке» (Москва, 2005), 4-ой международной конференции «Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам» (Москва, 2006), XIV российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2007), VIII международном конгрессе молодых ученых и специалистов «Науки о человеке» (Томск, 2007), «Стратегия развития российской Фармации» в рамках национального конгресса «Человек и лекарство» (Москва, 2008), научно-практической конференции памяти профессора А.В. Казьянина (Пермь, 2014).

**Публикации.** По теме диссертационной работы опубликованы 16 работ, в том числе 5 публикации в журналах, рекомендуемых ВАК.

**Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтических наук.** Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ГУ НИИ Фармакологии им. В.В. Закусова «Изучение и разработка новых оригинальных нейрпсихотропных средств» (№ государственной регистрации темы 01.2006 06601).

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности.** Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.04.01 – технология получения лекарств. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 2, 3, 4 паспорта специальности – технология получения лекарств.

**Объем и структура диссертации.** Диссертационная работа изложена на 158 страницах машинописного текста, содержит 34 таблицы, 21 рисунок; состоит из введения, обзора литературы, описания объектов и методов исследований, двух глав экспериментальных исследований, общих выводов, списка литературы, включающего 132 источника литературы, в т.ч. 32 на иностранных языках, приложения.

**Во введении** изложены актуальность, цель и задачи исследования, показана научная новизна и практическая значимость работы, представлены основные положения, выносимые на защиту.

**В первой главе** представлен обзор литературы по теме диссертации, включающий описание психостимуляторов, приведена их классификацию. Освещены вопросы, касающиеся фармакологического действия нового психостимулирующего препарата – Ладастен и комбинированного препарата психотропного действия «Локсидан». Представлены данные об ассортименте современных вспомогательных веществ, применяемых в технологии твердых дозированных лекарственных форм.

**Вторая глава** содержит характеристики используемых материалов и описание методик проведения исследований.

**Глава третья** посвящена разработке состава и технологии препарата «Ладастен таблетки по 50 и 100 мг». Изучены структурно-механические и технологические характеристики субстанции ладастена и таблеточных смесей. Изучено влияние вспомогательных веществ на процесс получения таблеток. На основании проведенных исследований предложены оптимальные составы, отвечающих требованиям ГФ XI и технологические схемы получения указанных таблеток с использованием метода влажного гранулирования и прямого прессования. Представлены результаты оценки качества и стандартизации препарата «Ладастен таблетки по 50 и 100 мг».

**В четвертой главе** представлены результаты экспериментальных исследований по разработке состава и технологии таблеток комбинированного препарата «Локсидан», полученных методом прямого прессования. Изучены физико-химические и технологические свойства субстанции сиднокарба и таблеточных масс, оптимизирован состав с использованием метода планирования эксперимента. Изучено влияние давления прессования на качество таблеток, представлена технологическая схема производства таблеток «Локсидан» методом прямого прессования.

В данной главе также изложены результаты исследования по разработке состава и технологии твердых желатиновых капсул «Локсидан». Аргументирован выбор вспомогательных веществ. На основании проведенных исследований предложен оптимальный состав и технологическая схема получения производства твердых желатиновых капсул препарата «Локсидан».

Представлены результаты оценки качества и стандартизации твердых дозированных лекарственных форм комбинированного препарата «Локсидан».

В приложение представлены титульные листы лабораторных и промышленных регламентов, ФСП и патентов. Приобщены акты проведения апробации и внедрения технологии производства, подтверждающие практическую значимость.

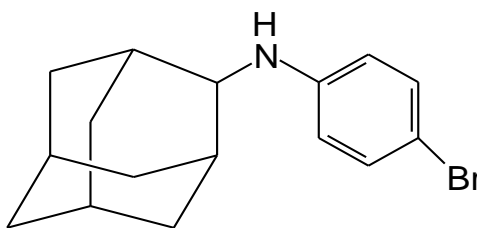
## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Объекты и методы исследования

Объектами исследований являются препараты ладастен и сиднокарб, а также вспомогательные вещества, используемые для получения твердых дозированных лекарственных форм методами прямого прессования и влажного гранулирования.

Ладастен является оригинальным препаратом, синтезированным в химико-технологической лаборатории опытно-технологического отдела ФГБУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» РАМН. Выпускается фирмой Эррегиере С.п.А. (Италия), по заказу ЗАО «Мастерфарм» (Россия) - ЛСР-009264/08 от 21.11.2008 г. В зарубежных фармакопеях не описан.

Ладастен - N-(адамант-2-ил)-N-(пара-бромфенил)амин.



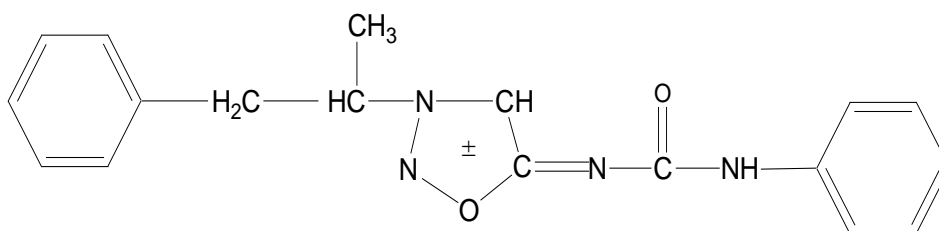
$C_{16}H_{20}NBr$

М.м. 306,24

Рисунок 1 – Химическая формула Ладастена.

Сиднокарб [Мезокарб] - оригинальный отечественный психостимулятор, синтезирован на химико-фармацевтическом заводе ОАО «Фармакон» (Санкт-Петербург) и соответствует всем требованиям ФСП 42-0008-2876-02.

Сиднокарб - 3-(β-фенил-изопропил)-N-фенилкарбамоилсиднонимин



$C_{18}H_{18}N_4O_2$

М.м. 322,37

Рисунок 2 – Химическая формула Сиднокарба.

### Исследования технологических и физико-химических свойств субстанций ладастена и сиднокарба

Субстанция ладастена представляет собой белый или почти белый мелкокристаллический порошок, обладающий выраженными гидрофобными свойствами. Ладастен легко растворим в хлороформе, ацетоне, 1,4-диоксане, умеренно растворим в гексане, мало растворим в спирте этиловом 95 %, практически нерастворим в воде.

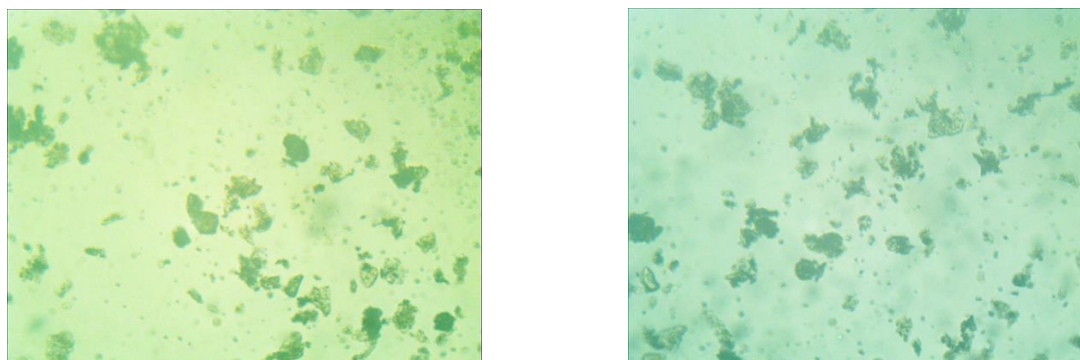


Рисунок 3 - Кристаллы ладастена (слева) и сиднокарба (справа) при 600-кратном увеличении в среде глицерина

С целью подбора состава вспомогательных веществ и теоретического обоснования технологии получения таблеток были изучены физико-химические и технологические свойства субстанций: сыпучесть, угол естественного откоса, насыпная масса, форма и размер частиц, смачиваемость, влагосодержание, удельная поверхность, пористость, прессуемость.

Таблица 1 - Технологические и физико-химические показатели субстанций ладастена и сиднокарба

Показатель	Размерность	Ладастен	Сиднокарб
Сыпучесть	г/с	неудовлетворительная	
Насыпная масса до уплотнения	кг/м <sup>3</sup>	389,9 ± 15,4	416,5 ± 11,9
Насыпная масса после уплотнения	кг/м <sup>3</sup>	465,0 ± 25,0	560,4 ± 8,7
Удельная поверхность	м <sup>2</sup> /кг	774,5 ± 3,9	610,0 ± 4,5
Пористость	%	63 ± 1,0	56 ± 2,0
Прессуемость,	Н	67,03 ± 5,34	65,07 ± 3,89
Плотность	кг/м <sup>3</sup> *10 <sup>3</sup>	1,26 ± 0,4	1,27 ± 0,3
Влагосодержание	%	0	0
Распадаемость модельных таблеток	мин	➤ 15,0	➤ 15,0
Эквивалентный диаметр частиц	мкм	6,15 ± 0,9	7,75 ± 1,2

Субстанции ладастена и сиднокарба (табл. 1) представляют собой мелкокристаллические порошки анизометричной формы с размером частиц не более 10 мкм, хорошей прессуемостью (65,02 ± 2,2 и 67,03 ± 5,34 Н, соответственно) и отсутствием сыпучести (0 г/с). Для получения массы для таблетирования с необходимыми технологическими характеристиками требуется введение специальных вспомогательных веществ.

#### **Разработка состава и технология получения таблеток ладастена медом влажной грануляции**

В качестве вспомогательных веществ изучены: сахарная пудра, лактоза, крахмал картофельный, целлюлоза микрокристаллическая, магний углекислый основной, кальция фосфат двузамещенный, магния карбонат основной, магния стеарат и др. вещества.

Ввиду того, что ладастен обладает выраженными гидрофобными свойствами, вспомогательные вещества должны создать условия для достаточно быстрого проникновения растворяющей среды в таблетку. Этими качествами обладает крахмал, вызывающий образование в таблетке пористой структуры, которая способствует быстрому



проникновению воды в её массу. Поэтому в исследованиях по разработке состава таблеток ладастена, для проявления более сильного разрыхляющего эффекта использовались синергично действующую смесь крахмала и нерастворимых дезинтегрантов. Капиллярный эффект крахмала усиливается расклинивающим действием частиц набухающего вещества.

В качестве увлажнителей использован 5 % и 7,5 % крахмальный клейстер, 2 % и 3 % раствор натрия карбоксиметилцеллюлозы, сахарный сироп и 3% раствор метилцеллюлозы. В состав таблеточной смеси также введен магния стеарат в количестве 1 % от массы таблетки.

Таблица 2 - Технологические характеристики гранулятов и таблеток ладастена

№	Состав таблеточной массы	Кол-во, г	Связующий раствор	Сыпучесть, г/с	Насыпная плотность, кг/м <sup>3</sup>		Прочность таблеток, Н	Распадаемость, мин	Растворение, %
					До уплотн.	После уплотн.			
1.	Ладастен Крахмал Na-КМЦ Mg стеарат	0,05 0,048 0,001 0,001	2,0 % раствор Na-КМЦ	10,5 ± 0,6	439,5 ± 8,2	500,2 ± 11,1	60,27 ± 1,3	9,5 ± 1,0	53,1 ± 2,4
2.	Ладастен Крахмал Na-КМЦ Mg стеарат	0,05 0,048 0,001 0,001	3,0 % раствор Na-КМЦ	9,3 ± 0,5	455,8 ± 10,5	513,3 ± 12,8	81,34 ± 1,5	12,5 ± 1,0	51,5 ± 2,1
3.	Ладастен Крахмал МЦ - 100 Mg стеарат	0,05 0,0475 0,0015 0,001	3,0 % раствор МЦ	8,35 ± 0,5	513,7 ± 14,6	578,4 ± 9,3	63,15 ± 1,4	10,5 ± 1,0	52,0 ± 1,9
4.	Ладастен Крахмал Сахар Mg стеарат	0,05 0,044 0,025 0,001	60,0 % сахарный сироп	8,75 ± 0,7	521,4 ± 10,3	610,3 ± 13,8	35,77 ± 1,2	9,0 ± 1,3	58,7 ± 2,7
5.	Ладастен Крахмал Mg стеарат	0,05 0,049 0,001	5,0 % крахмал. клейстер	9,9 ± 0,6	550,3 ± 11,1	622,9 ± 10,2	43,77 ± 1,9	7,0 ± 0,9	61,2 ± 2,3
6.	Ладастен Крахмал Mg стеарат	0,05 0,049 0,001	7,5 % крахмал. клейстер	10,0 ± 0,5	525,6 ± 14,3	601,1 ± 16,3	49,05 ± 2,2	7,5 ± 1,0	64,5 ± 1,5
7.	Ладастен Крахмал Mg стеарат	0,05 0,0985 0,0015	7,5 % крахмал. клейстер	8,15 ± 0,6	533,1 ± 10,5	594,0 ± 14,6	36,49 ± 1,7	6,5 ± 1,2	65,1 ± 2,7
8.	Ладастен Крахмал МКЦ 102 Mg стеарат	0,05 0,03 0,0586 0,0014	5,0 % крахмал. клейстер	7,95 ± 0,7	523,8 ± 7,7	581,2 ± 11,0	45,21 ± 2,3	7,2 ± 0,8	60,3 ± 1,8
9.	Ладастен Крахмал МКЦ 102 Mg стеарат	0,05 0,03 0,0685 0,0015	5,0 % крахмал. клейстер	8,36 ± 0,9	535,9 ± 10,3	589,6 ± 9,8	48,34 ± 5,1	7,0 ± 1,3	61,6 ± 1,4
10.	Ладастен Крахмал МКЦ 102 Mg стеарат	0,05 0,035 0,0635 0,0015	7,5 % крахмал. клейстер	8,11 ± 1,2	541,1 ± 10,3	592,3 ± 12,1	48,34 ± 5,1	7,0 ± 1,3	63,2 ± 2,5

Качество полученных гранулятов и таблеток определяли по показателям: сыпучесть, насыпная масса, прочность на радиальное сжатие, распадаемость (табл. 2).

Установлено, что в качестве связующего агента и дезинтегранта, позволяющего получить гранулят с отличной сыпучестью, высокой прочностью таблеток, целесообразно использовать крахмал картофельный в количестве 45,5 % от массы таблетки; в качестве гранулирующего агента – 7,5 % крахмальный клейстер в количестве 3,5 % (в пересчете на сухое вещество – крахмал картофельный); в качестве антифрикционного средства – магния стеарата в количестве 1 %.

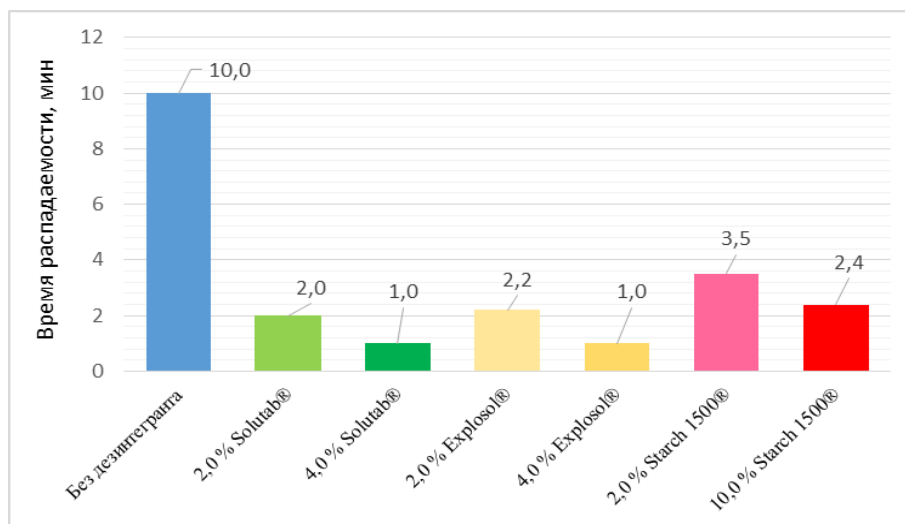


Рисунок 4 - Зависимость времени распадаемости таблеток ладастена от количества и вида дезинтегрантов

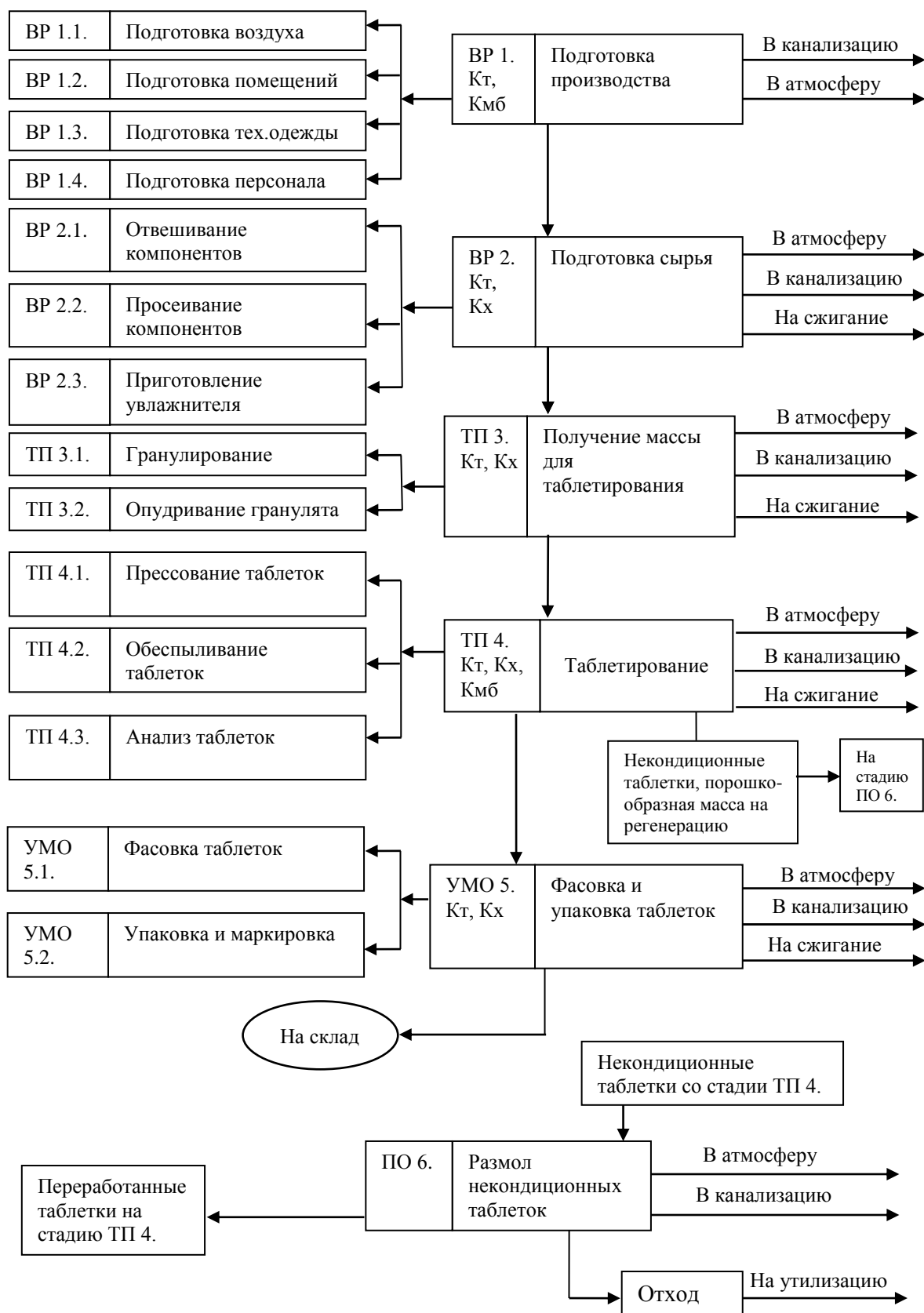
При масштабировании производства и наработке промышленной серии таблеток ладастена по 50 мг время распадаемости увеличивается до 10-12 минут. С целью улучшения распадаемости таблеток изучена возможность введения в состав модельных таблеток вспомогательных веществ, применяемых на современном фармацевтическом рынке в качестве супердезинтегрантов: натрия гликолята крахмал (Explosol® - Blanver Farmoquimica Ltda), кроскармеллоза натрия (Solutab® - Blanver Farmoquimica Ltda), частично модифицированный кукурузный крахмал (Starch 1500® - Colorcon).

В результате проведенных исследований рекомендован следующий состав таблеток ладастена по 50 и 100 мг (табл. 3).

Таблица 3 - Ладастен таблетки по 50 и 100 мг

Наименование компонентов	Содержание в одной таблетке		
	г	г	%
Ладастен	0,05	0,1	50,0
<i>Вспомогательные вещества:</i>			
Крахмал картофельный	0,039	0,078	39,0
Крахмал 1500 (Starch 1500)	0,010	0,020	10,0
Магния стеарат	0,001	0,002	1,0
<b>Итого:</b>	<b>0,10</b>	<b>0,20</b>	<b>100,0</b>

Технологическая схема получения таблеток ладастен, методом влажного гранулирования, представлена на рис. 5.



Кт – контроль технологический;  
 Кх – контроль химический;  
 Кмб – контроль микробиологический.

Рисунок 5 - Технологическая схема получения таблеток ладостен по 50 и 100 мг методом влажной грануляции.

Стандартизацию таблетированной лекарственной формы ладастена по 50 и 100 мг проводили по таким показателям качества, как описание, подлинность, определение средней массы и распадаемости, посторонние примеси, микробиологическая чистота, растворение, однородность дозирования и количественное содержание, по нормам ФСП.

Разработанный лекарственный препарат представляет собой таблетки белого или почти белого цвета плоскоцилиндрической формы, без риски, диаметром 6,0 мм, массой 0,1 г для 50 мг и диаметром 8,0 мм, массой 0,2 г для 100 мг ладастена. Для изучения стабильности при хранении в естественных условиях таблетки анализировали с периодичностью 0,5 года в течение срока наблюдения 2 года. Количество примесей в таблетках ладастена по 50 и 100 мг растет в допустимых пределах, показатели качества не изменяются, таблетки стабильны при хранении.

### Разработка состава и технологии получения таблеток ладастена методом прямого прессования

Для обоснования рационального состава таблеток ладастена 50 мг приготовлены модельные составы с ладастеном и вспомогательными веществами в соотношении 1:1, 1:2 и 1:3. Полученную массу таблетировали на прессе «KORSCH» (Германия) с рабочей частью пресс-инструмента диаметром 6,0 мм (для составов № 1 - 8), 7,0 мм (для составов № 9 - 16) и 8,0 мм (для составов № 17 - 24).

С целью установления оптимального состава таблеточной массы и создания таблеток ладастена использовали один из вариантов математического планирования эксперимента — построение функции желательности.

Градации технологических свойств по уровням желательности представлены в табл. 4.

Таблица 4 - Базовые отметки шкалы желательности

Количественная отметка по шкале желательности	Желательность значения отклика	Прочность,	Распадаемость,	Сыпучесть,
		Н d <sub>1</sub>	мин d <sub>2</sub>	г/с d <sub>3</sub>
0,75 - 1,0	Отлично	40-60	Менее 5	8-10
0,5 - 0,75	Хорошо	30-40	5-10	6-8
0,25 - 0,5	Удовлетворительно	20-30	10-15	4-6
0 - 0,25	Плохо	0-20	15-30	2-4

По результатам построения обобщенной функции желательности и матрицы планирования эксперимента, наиболее рациональным является состав с использованием в качестве наполнителя вспомогательное вещества Лудипресс (состав 22), в количестве 0,15 г на одну таблетку (табл. 5).

Таблица 5 - Матрица планирования эксперимента и обобщенная функция желательности выбора составов таблеток ладастена

№	Состав таблеточной массы	Кол-во, г	Прочность		Распадаемость		Сыпучесть		Д
			Н	d <sub>1</sub>	мин	d <sub>2</sub>	г/с	d <sub>3</sub>	
1.	Ладастен Formaxx® CaCO <sub>3</sub> 70	0,05 0,05	24,19	0.403	24	0.102	0	0	<b>0.00</b>
2.	Ладастен Parteck® M	0,05 0,05	20,22	0.337	21	0.153	5,71	0.476	<b>0.29</b>
3.	Ладастен Compri Sugar®	0,05 0,05	25,23	0.421	22	0.136	3,51	0.219	<b>0.23</b>

4.	Ладастен Microcel® MC 102	0,05 0,05	69,45	1	24	0.102	0	0	<b>0.00</b>
5.	Ладастен Microcel® MC 500	0,05 0,05	22,71	0.379	21	0.153	4,01	0.334	<b>0.27</b>
6.	Ладастен Лудипресс	0,05 0,05	28,21	0.47	8	0.6	4,65	0.388	<b>0.48</b>
7.	Ладастен Таблеттоза 80	0,05 0,05	13,11	0.164	23	0.119	5,24	0.437	<b>0.20</b>
8.	Ладастен Лактозно-крах.гранулят	0,05 0,05	20,49	0.342	9	0.55	4,29	0.361	<b>0.41</b>
9.	Ладастен Formaxx® CaCO3 70	0,05 0,10	30,54	0.573	21	0.153	4,09	0.358	<b>0.32</b>
10.	Ладастен Parteck® M	0,05 0,10	25,98	0.433	17	0.216	5,75	0.479	<b>0.36</b>
11.	Ладастен Compri Sugar®	0,05 0,10	32,14	0.603	16	0.199	4,80	0.4	<b>0.36</b>
12.	Ладастен Microcel® MC 102	0,05 0,10	70,07	1	22	0.136	3,39	0.212	<b>0.31</b>
13.	Ладастен Microcel® MC 500	0,05 0,10	28,45	0.474	15	0.25	5,8	0.483	<b>0.39</b>
14.	Ладастен Лудипресс	0,05 0,10	31,07	0.583	7	0.65	6,05	0.567	<b>0.60</b>
15.	Ладастен Таблеттоза 80	0,05 0,10	15,54	0.194	19	0.187	7,22	0.677	<b>0.29</b>
16.	Ладастен Лактозно-крах. гранулят	0,05 0,10	25,12	0.419	8	0.6	4,99	0.416	<b>0.47</b>
17.	Ладастен Formaxx® CaCO3 70	0,05 0,15	35,12	0.659	14	0.3	6,47	0.607	<b>0.49</b>
18.	Ладастен Parteck® M	0,05 0,15	31,13	0.584	16	0.199	5,84	0.487	<b>0.38</b>
19.	Ладастен Compri Sugar®	0,05 0,15	33,09	0.621	17	0.216	5,50	0.458	<b>0.39</b>
20.	Ладастен Microcel® MC 102	0,05 0,15	73,58	1	20	0.17	3,74	0.234	<b>0.34</b>
21.	Ладастен Microcel® MC 500	0,05 0,15	33,19	0.622	13	0.4	7,1	0.666	<b>0.55</b>
22.	Ладастен Лудипресс	0,05 0,15	34,51	0.647	6	0.7	7,86	0.737	<b>0.69</b>
23.	Ладастен Таблеттоза 80	0,05 0,15	18,90	0.236	18	0.204	8,34	0.782	<b>0.34</b>
24.	Ладастен Лактозно-крах. гранулят	0,05 0,15	29,54	0.492	7	0.65	5,32	0.443	<b>0.52</b>

Для уменьшения времени распадаемости в состав таблетной массы включен натрия гликолята крахмал (Explosol®). Оптимальным является содержание Explosol® в количестве 2,0-3,0 % от массы таблетки.

На основании проведенных исследований предложен оптимальный состав таблеток ладастен по 50 мг, полученных прямым прессованием (табл. 6).

Исходя из результатов изучения зависимости силы выталкивания, механической прочности на сжатие и времени распадаемости таблеток от величины прилагаемого давления прессования, оптимальный диапазон давления составляет от 120 до 180 МПа.

Таблица 6 - Состав таблеток Ладастен по 50 мг

Наименование компонентов	Содержание в одной таблетке	
	г	%
Ладастен	0,05	25,00
Лудипресс	0,144	72,00
Натрия гликолята крахмал (Explosol®)	0,004	2,00
Магния стеарат	0,002	1,00
<b>Итого:</b>	<b>0,20</b>	<b>100,0</b>

Определение соответствия таблеток ладастена нормам качества разработанных показателей проекта ФСП оценены на 3 сериях препарата. Полученные по данной технологии лекарственный препарат представляет из себя таблетки белого или почти белого цвета плоскоцилиндрической формы, без риски, диаметром 8,0 мм и массой 0,200 г.

При изучение стабильности при хранении в естественных условиях, таблетки анализировали с периодичностью 0,5 года в течение срока наблюдения 2 года. Установлено, что количество единичных и суммарных примесей в исходных таблетках (0,06–0,07 %) и после двух лет хранения (0,15–0,18 %), находятся в допустимых пределах. Растворение ладастена в течение всего срока хранения значимо не изменяется (68,5-69,5 % и 63,9-67,3 %, соответственно). Так как содержание примесей в процессе производства таблеток не изменяется, то возможно оценить выбранную технологию как оптимальную.

На основании проведенных исследований установлено, что таблетки ладастена по 50 мг, полученных прямым прессованием, стабильны при хранении.

#### **Разработка состава и технологии таблеток комбинированного препарата «Локсидан»**

Оптимальная величина дозы активных компонентов в таблетках, установленная в результате фармакологических исследований, составляет 0,01 г ладастена и 0,01 г сиднокарба. Необходимо введение в состав лекарственной формы вспомогательных веществ для обеспечения оптимальных показателей качества таблеток, в том числе распадаемость в течение установленного срока, достаточную механическую прочность, а также способность действующего вещества наиболее полно всасываться из желудочно-кишечного тракта.

При выборе наполнителей учитывались их объемно-технологические характеристики: насыпная плотность порошков, прессуемость, пористость, коэффициент уплотнения и др. Учет этих показателей позволяет прогнозировать качество получаемых таблеток. Исходя из данных литературы, в качестве наполнителей для разработки состава и технологии таблеток «Локсидан» были использованы современные вспомогательные вещества.

Для обоснования рационального состава таблеток «Локсидан» изучены технологические характеристики таблеточных масс, полученных смешением вспомогательных веществ и субстанций, в различных соотношениях. Модельные составы таблетировали на прессе «KORSCH» (Германия) с рабочей частью пресс-инструмента диаметром 6,0 мм (для составов № 1 - 7), 7,0 мм (для составов № 8 - 14) и 8,0 мм (для составов № 14 - 21).

Технологические характеристики таблетуемых масс и таблеток «Локсидан», полученных методом прямого прессования, представлены в табл. 7.

Таблица 7 - Технологические характеристики таблетуемых масс и таблеток «Локсидан»

№	Состав таблеточной массы	Кол-во, г	Характеристики таблеточной массы				Характеристики таблеток		
			Сыпучесть, г/с	Угол естес. откоса, °	Насыпная масса, кг/м <sup>3</sup>		Прочность, Н	Истираемость, %	Распадаемость, мин
					упл.	аэр.			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	Ладастен Сиднокарб Fогmaxx® СаСОЗ 70	0,01 0,01 0,08	5,56 ± 0,37	34,3 ± 1,0	754,4 ± 2,0	680,3 ± 1,6	13,39 ± 2,31	1,7	11-12
2	Ладастен Сиднокарб Parteck® М	0,01 0,01 0,08	5,03 ± 0,24	34,0 ± 1,0	682,1 ± 2,3	590,46 ± 1,8	34,02 ± 4,22	1,2	9-10
3	Ладастен Сиднокарб Сахароза прессуемая	0,01 0,01 0,08	5,71 ± 0,29	34,3 ± 1,2	752,3 ± 1,2	659,8 ± 1,7	30,28 ± 1,0	1,6	11
4	Ладастен Сиднокарб Microcel® МС 102	0,01 0,01 0,08	-	42,3 ± 0,6	371,5 ± 2,1	310,1 ± 2,6	56,12 ± 2,22	0,6	12
5	Ладастен Сиднокарб Лудипресс	0,01 0,01 0,08	6,53 ± 0,73	37,0 ± 2,0	614,3 ± 2,4	527,0 ± 1,5	27,12 ± 1,34	1,1	4-5
6	Ладастен Сиднокарб Таблеттоза 80	0,01 0,01 0,08	4,68 ± 0,71	33,0 ± 1,2	657,1 ± 1,2	593,7 ± 3,1	9,41 ± 0,88	1,8	11
7	Ладастен Сиднокарб Лактозно-крах. гранулят	0,01 0,01 0,08	4,17 ± 0,35	38,7 ± 2,0	612,4 ± 2,4	552,3 ± 3,2	22,78 ± 2,11	1,1	6
8	Ладастен Сиднокарб Fогmaxx® СаСОЗ 70»	0,01 0,01 0,13	7,64 ± 0,25	33,0 ± 0,4	801,1 4 ± 3,4	723,76 ± 2,3	15,09 ± 1,12	1,4	9-10
9	Ладастен Сиднокарб Parteck® М	0,01 0,01 0,13	5,37 ± 1,03	33,3 ± 1,0	656,0 5 ± 2,6	563,23 ± 1,5	34,11 ± 5,21	0,6	6
10	Ладастен Сиднокарб Сахароза прессуемая	0,01 0,01 0,13	6,98 ± 0,34	33,0 ± 1,2	794,7 ± 3,4	705,78 ± 0,9	32,92 ± 2,67	0,5	9-10
11	Ладастен Сиднокарб Microcel® МС 102	0,01 0,01 0,13	3,51 ± 0,23	39,9 ± 0,7	388,2 1 ± 1,7	327,35 ± 1,9	57,67 ± 3,75	0,3	11-12
12	Ладастен Сиднокарб Лудипресс	0,01 0,01 0,13	8,22 ± 0,78	35,2 ± 2,1	590,3 1 ± 0,78	505,9 ± 3,4	28,91 ± 1,68	0,7	4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
13	Ладастен Сиднокарб Таблеттоза 80	0,01 0,01 0,13	5,77 ± 0,93	31,9 ± 1,0	632,7 ± 2,6	571,4 ± 4,1	10,98 ± 1,07	1,5	9-10
14	Ладастен Сиднокарб Лактозно-крах. гранулят	0,01 0,01 0,13	4,99 ± 2,34	36,0 ± 1,4	586,13 ± 0,9	530,57 ± 2,2	24,12 ± 2,5	0,8	4-5
15	Ладастен Сиднокарб Formaxx® CaCO <sub>3</sub> 70	0,01 0,01 0,18	9,22 ± 0,20	31,0 ± 1,7	842,83 ± 1,79	777,17 ± 1,26	19,40 ± 3,05	0,9	8,5-9
16	Ладастен Сиднокарб Pardeck® M	0,01 0,01 0,18	6,62 ± 0,17	32,2 ± 1,2	613,83 ± 1,53	526,33 ± 1,21	36,45 ± 4,62	0,3	4
17	Ладастен Сиднокарб Сахароза прессуемая	0,01 0,01 0,18	8,81 ± 0,35	32,0 ± 2,0	837,67 ± 0,29	741,50 ± 1,0	35,23 ± 2,39	0,3	7,5-8
18	Ладастен Сиднокарб Microcel® MC 102	0,01 0,01 0,18	4,25 ± 0,18	37,3 ± 1,5	404,67 ± 0,76	345,17 ± 2,1	60,01 ± 4,1	0,1	9
19	Ладастен Сиднокарб Лудипресс	0,01 0,01 0,18	10,20 ± 0,93	33,3 ± 1,0	572,50 ± 2,5	521,33 ± 2,8	30,34 ± 2,26	0,3	3
20	Ладастен Сиднокарб Таблеттоза 80	0,01 0,01 0,18	6,35 ± 0,14	31,0 ± 1,6	616,67 ± 2,7	555,00 ± 1,2	12,74 ± 0,98	1,2	8-9
21	Ладастен Сиднокарб Лактозно-крах. гранулят	0,01 0,01 0,18	8,19 ± 0,14	34,2 ± 1,2	569,67 ± 2,5	507,67 ± 2,3	24,34 ± 1,9	0,4	3-4

Для оптимизации состава и технологии таблеток «Локсидан», использован один из вариантов математического планирования эксперимента - построение обобщенной функции желательности.

По результатам расчетов обобщенной функции желательности составов, изученных в ходе проведения исследований по разработке твердой дозированной лекарственной формы фармакологической комбинации «Локсидан», целесообразным является использования в качестве основного наполнителя Лудипресс, представляющего из себя комбинацию лактозы моногидрата с двумя видами ПВП (состав 19). Данное комбинированное вспомогательное вещество обладает оптимальными технологическими характеристиками, а так же наиболее экономично как по стоимости, так и в применении.

На основании проведенных исследований был предложен следующий состав таблеток комбинированного препарата:

Таблица 8 – Состав таблеток «Локсидан»

Наименование компонентов	Содержание в одной таблетке	
	г	%
1. Ладастен	0,01	5,00
2. Сиднокарб	0,01	5,00
3. Лудипресс	0,178	89,00
4. Магния стеарат	0,002	1,00
<b>Итого:</b>	<b>0,20</b>	<b>100,00</b>



На рисунке 6 приведена технологическая схема получения таблеток «Локсидан», методом прямого прессования (так же по данной методике получают препарат Ладастен по 50 мг, методом прямого прессования).

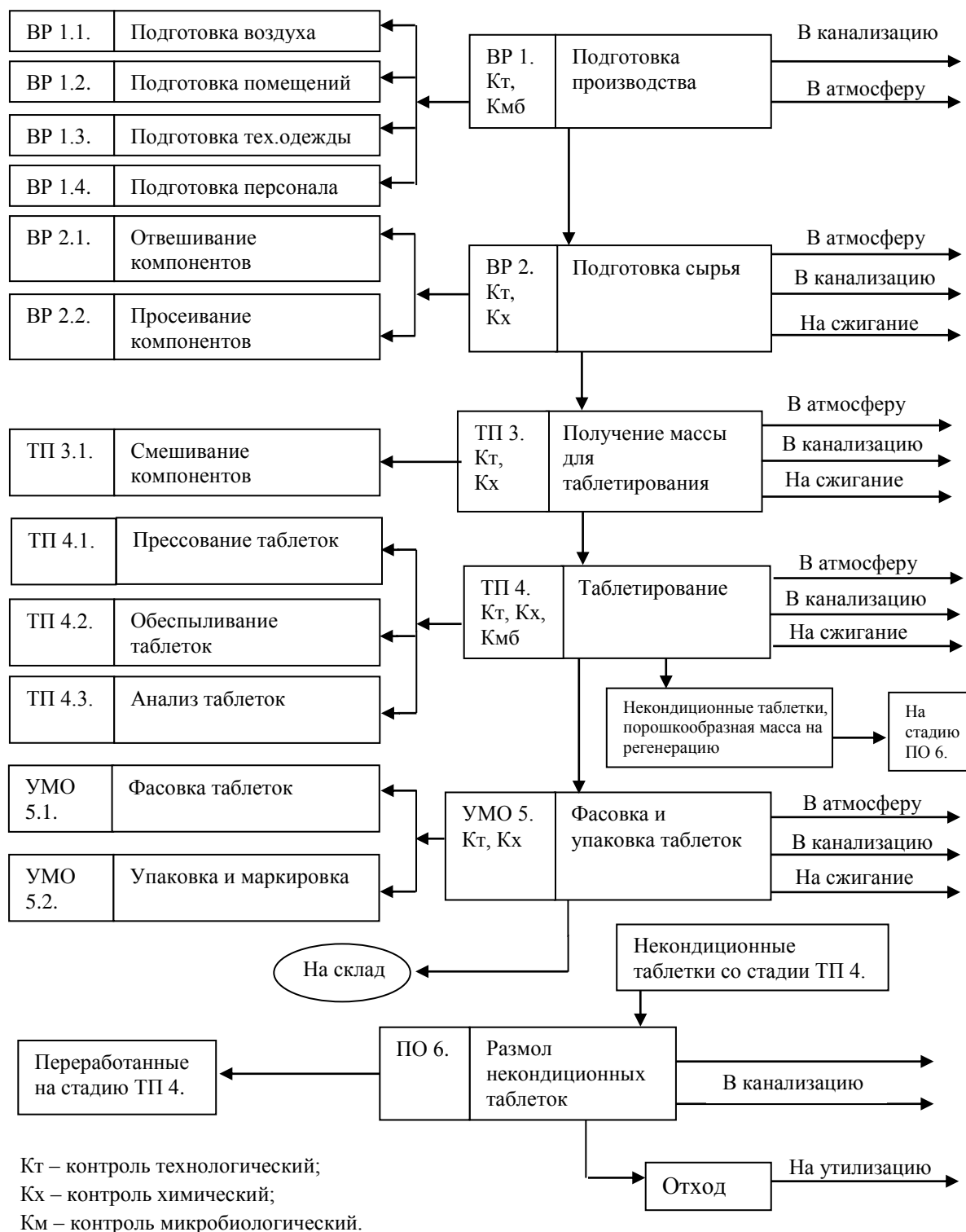


Рисунок 6 - Технологическая схема получения таблеток ладастена по 50 мг и таблеток «Локсидан», методом прямого прессования.

Таблеточная масса, полученная по данной рецептуре имеет следующие показатели: сыпучесть -  $10,20 \pm 0,93$  г/с, угол естественного откоса -  $33,3 \pm 1,0$  °, насыпная масса

уплотненная -  $572,50 \pm 2,5$  кг/м<sup>3</sup>, насыпная масса до уплотнения -  $521,33 \pm 2,8$  кг/м<sup>3</sup>. Полученные таблетки имели прочность -  $30,34 \pm 2,26$  Н, истираемость – 0,3 %, распадаемость – 3 мин. По тесту «Растворение» получены следующие показатели: ладастен –  $79,5 \pm 2,7$  %, сиднокарб –  $99,2 \pm 1,3$  %.

Для определения стабильности разработанной лекарственной формы образцы заложены на хранение в естественных условиях в банки полимерные с винтовой горловиной и навинчиваемой крышкой для лекарственных средств и витаминов. Анализ проводили через каждые 0,5 года. По результатам оценки качества комбинированного препарата по нормам проекта ФСП, установлено, что таблетки препарата «Локсидан», полученные прямым прессованием, стабильны в течение 2 лет хранения (табл. 9).

Таблица 9 - Спецификация таблеток «Локсидан»

Показатели	Метод испытания	Нормы
Описание	Визуально	Таблетки белого или почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с риской
Подлинность	Спектрофотометрия в УФ-области  ТСХ	1. УФ-спектр раствора, приготовленного для количественного определения, в области от 225 до 400 нм имеет максимумы поглощения при длинах волн $258 \pm 2$ нм и $340 \pm 2$ нм 2. ТСХ с идентификацией по свидетелю
Средняя масса	ГФ XI, вып.2, с.154	От 0,185 г до 0,215 г
Отклонение от средней массы	ГФ XI, вып.2, с.154	18/20: $\pm 7,5$ %; 2/20: $\pm 15$ %
Распадаемость	ГФ XI, вып.2, с.154	Не более 15 мин
Однородность дозирования	Спектрофотометрия в УФ-области	10/10: $\pm 15$ %
Посторонние примеси	ТСХ	Суммарное содержание всех примесей в препарате допускается не более 2,0 %
Микробиологическая чистота	ГФ XI, вып. 2, с. 193	Категория 3А
Растворение	Спектрофотометрия в УФ-области	За 3 часа: ладастен – не менее 75 %, сиднокарб – не менее 80 %
Количественное содержание	Спектрофотометрия в УФ-области	Ладастен: от 0,0093 г до 0,0108 г ( $0,01 \pm 7,5$ %) Сиднокарб: от 0,0093 г до 0,0108 г ( $0,01 \pm 7,5$ %)

#### Разработка состава и технологии капсул «Локсидан»

С целью подбора оптимального состава вспомогательных веществ, выбраны вспомогательные вещества CapsuLac 60, Primalac 40, Sashelac 80 и приготовлены капсульные массы в трех соотношениях. Капсульную массу оценивали по показателям сыпучесть, насыпная масса, однородность дозирования, коэффициент уплотнения, а капсулы – распадаемость и тест «Растворение». Результаты исследования технологических характеристик массы для капсулирования различных составов представлены в табл. 10.

Наилучшие показатели сыпучести капсульной массы достигнуты при использовании в качестве наполнителя лактозы моногидрата с размером частиц 60 mesh - КапсуЛак 60, который увеличивает сыпучесть капсульной массы и улучшает растворение (состав 3).

Таблица 10 - Технологические характеристики капсульных масс и капсул модельных составов «Локсидан»

№	Состав	Кол-во, г	Характеристики капсульной массы				Характеристика капсул		
			Сыпучесть, г/с	Насыпная масса, кг/м <sup>3</sup>		Коэф. уплот.	Распадаемость, мин	Тест «Растворение», %	
				до упл.	после упл.			Ладас-тен	Сидно-карб
1.	Ладастен Сиднокарб CapsuLac 60 Mg стеарат	0,01 0,01 0,0295 0,0005	6,3 ± 1,03	536,0 ± 7,0	710 ± 5,5	1,325	4,6 ± 1,7	72,1	95,6
2.	Ладастен Сиднокарб CapsuLac 60 Mg стеарат	0,01 0,01 0,079 0,001	8,8 ± 0,18	576,0 ± 1,5	720,0 ± 1,9	1,250	4,8 ± 1,6	75,4	96,4
3.	Ладастен Сиднокарб CapsuLac 60 Mg стеарат	0,01 0,01 0,1285 0,0015	10,14 ± 0,9	587,5 ± 2,2	718,0 ± 1,7	1,222	5,0 ± 1,3	79,3	97,7
4.	Ладастен Сиднокарб Sashelac 80 Mg стеарат	0,01 0,01 0,0295 0,0005	6,13 ± 0,22	505,8 ± 3,7	616,6 ± 3,6	1,219	5,5 ± 1,5	70,2	94,0
5.	Ладастен Сиднокарб Sashelac 80 Mg стеарат	0,01 0,01 0,079 0,001	8,16 ± 0,13	516,7 ± 0,7	661,1 ± 1,2	1,279	5,2 ± 1,3	73,5	96,6
6.	Ладастен Сиднокарб Sashelac 80 Mg стеарат	0,01 0,01 0,1285 0,0015	9,54 ± 0,16	539,0 ± 6,3	708,1 ± 5,2	1,313	5,1 ± 1,5	77,8	97,3
7.	Ладастен Сиднокарб Prismalac 40 Mg стеарат	0,01 0,01 0,0295 0,0005	5,6 ± 0,31	342,9 ± 4,7	557,3 ± 2,5	1,625	5,2 ± 1,1	71,1	93,8
8.	Ладастен Сиднокарб Prismalac 40 Mg стеарат	0,01 0,01 0,079 0,001	7,8 ± 0,22	406,7 ± 0,7	582,3 ± 1,2	1,434	4,9 ± 1,3	75,6	95,2
9.	Ладастен Сиднокарб Prismalac 40 Mg стеарат	0,01 0,01 0,1285 0,0015	9,12 ± 0,16	441,4 ± 1,7	603,7 ± 0,6	1,368	4,8 ± 1,1	78,8	96,3

Для повышения распадаемости и растворения капсул в состав порошкообразной смеси введен StarCap 1500 (смесь кукурузного и прежелатинизированного крахмалов) в количестве 10 % от общей массы. На основании анализа полученных результатов предложен оптимальный состав, представленный в таблице 11.

Таблица 11 – Состав капсул твердых желатиновых «Локсидан»

Наименование компонентов	Содержание в одной капсуле	
	г	%
1. Ладастен	0,01	6,67
2. Сиднокарб	0,01	6,67
3. Лактозы моногидрата (КапсуЛак 60)	0,1135	75,66
4. Крахмал прежелатинизированный	0,015	10,00
5. Магния стеарат	0,0015	1,00
<b>Всего:</b>	<b>0,150</b>	<b>100,00</b>

По физико-химическим характеристикам, а именно насыпной массе и в следствии предварительных лабораторных испытаний, для заполнения выбраны капсулы номер 3.

Предложенный состава обладает следующими технологическими характеристиками: сыпучесть - 13,2 г/с; угол естественного откоса - 31,2 °; насыпная масса до уплотнения – 594,0 кг/м<sup>3</sup>, после уплотнения – 762,0 кг/м<sup>3</sup>.

На основании проведенных исследований стабильности разработанной лекарственной формы при хранение в естественных условиях установлено, что препарат «Локсидан» в виде твердых желатиновых капсул стабилен в течение всего срока хранения, который составляет 2 года.

## ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Изучена и проанализирована отечественная и зарубежная литература по современным технологиям создания твердых дозированных лекарственных форм препаратов в виде таблеток и капсул.
2. Исследованы физико-химические и технологические свойства субстанции ладастена и сиднокарба: форма и размер частиц, пористость, смачиваемость, структурно-механические характеристики.
3. На основе комплекса теоретических, технологических и аналитических исследований разработаны таблетки ладастена по 50 и 100 мг, твердая дозированная лекарственная форма комбинированного препарата психотропного действия «Локсидан» - таблетки и твердые желатиновые капсулы.
4. Отработан режим гранулирования ладастена, изучено влияние технологических факторов на процесс таблетирования, в том числе остаточной влажности гранулята, насыпной массы, сыпучести и давления прессования.
5. Установлены оптимальные режимы, обеспечивающие получение таблеток ладастена по 50 мг и таблеток «Локсидан» методом прямого прессования, удовлетворяющих требованиям ГФ XI.
6. Экспериментально обоснована рациональная промышленная технология производства таблеток ладастена методами влажного гранулирования и прямого прессования, а также таблеток комбинированного препарата «Локсидан». Оформлены опытно-промышленные регламенты.
7. Изучена стабильность таблеток ладастена, полученных методами влажного гранулирования и прямого прессования. Установленный срок годности препарата составляет 2 года. Получен патент РФ № 2376986 «Фармацевтическая композиция на основе ладастена» и утверждена ФСП 9474-08 «Ладастен таблетки, 50 мг и 100 мг».
8. Экспериментально установлен в условиях естественного хранения срок годности твердых дозированных лекарственных форм комбинированного препарата психотропного действия «Локсидан» в виде таблеток и твердых желатиновых капсул, составляющий 2 года. Получен патент РФ № 2427987 «Бином» и разработан проект ФСП.

**Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Сульдин А.С. Изучение возможности получения комбинированного лекарственного препарата психотропного действия / Сульдин А.С. и [др.] // VI Международная научно-практическая конференция «Здоровье и Образование в XXI веке». Сборник научных трудов, Москва, 8 – 10 декабря 2005 г. - М. – 2005. – С. 454.
2. Сульдин А.С. Изучение возможности создания твердой лекарственной формы комбинированного препарата психотропного действия / Сульдин А.С. и [др.] // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции. Сборник научных трудов. Выпуск 61. Пятигорск, 2006 – С. 138.
3. Сульдин А.С. Изучение возможности получения комбинированного лекарственного препарата психотропного действия / Сульдин А.С., Грушевская Л.Н., Пятин Б.М., Алексеев К.В., Авдюнина Н.И., Зими́на И.А. // Материалы 4 Международной конференции «Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам». – Москва, 2006. – С. 70.
4. Сульдин А.С. Оптимизация состава комбинированного лекарственного препарата психотропного действия // Пятая международная научная конференция студентов и молодых ученых «Актуальные вопросы спортивной медицины, лечебной физической культуры, физиотерапии и курортологии», посвященная 100-летию Российского государственного медицинского университета, 21 апреля 2006 г. – С. 48.
5. Сульдин А.С. Разработка теста «Растворение» для таблеток ладастен / Сульдин А.С., Алексеев К.В., Грушевская Л.Н., Авдюнина Н.И., Климова Н.В. // Материалы III съезда фармакологов России. Фармакология – практическому здравоохранению. – Санкт-Петербург, 2007. –Т.7, ч. 2. - С. 642.
6. Сульдин А.С. Изучение зависимости силы выталкивания и прочности модельных таблеток психостимулирующего препарата ладастен от давления прессования / Сульдин А.С., К.В. Алексеев, Б.М. Пятин, И.А. Зими́на // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции. Сборник научных трудов. Выпуск 62. Пятигорск, 23 -27 января 2007 г. – С. 220.
7. Сульдин А.С. Определение технологических свойств гранулята и характеристик таблеток препарата психостимулирующего действия / Сульдин А.С., Алексеев К.В., Пятин Б.М., Зими́на И.А. // Тезисы докладов XIV Российского Национального конгресса «Человек и лекарство». - Москва, 2007 - С. 881.
8. Сульдин А.С. Сравнительное изучение вспомогательных веществ, применяемых при таблетирование методом прямого прессования / Сульдин А.С., Алексеев К.В., Сизяков С.А., Дитковская А.Г., Ковшова Н.В., Алексеева С.К. // Сборник "Науки о человеке": материалы VIII конгресса молодых ученых и специалистов / Под ред. Л.М. Огородовой, Л.В. Капилевича. – Томск: СибГМУ. – 2007. – С. 238-240.
9. Сульдин А.С. **Современные вспомогательные вещества в технологии прямого прессования / Сульдин А.С., Алексеев К.В., Алексеева С.К., Сизяков С.А. // Фармация, 2008. - N 4. - С. 48-55.**
10. Сульдин А.С. **Разработка состава и методик анализа таблеток ладастена, полученных прямым прессованием / Сульдин А.С., Л.Н. Грушевская, Е.В. Блынская, М.Е. Коночкина,**

**М.Ю. Волкова, Б.М. Пятин, С.Н. Сулина, К.В. Алексеев // Вестник Российского университета дружбы народов: Медицина. - 2008. - № 4. - С. 10-15. Библиогр.: 3 назв.**

11. Сульдин А.С. Сравнительное изучение вспомогательных веществ, применяемых при капсулировании / Сульдин А.С., К.В. Алексеев, Е.В. Блынская, А.Б. Машутин, С.К. Алексеева, С.Н. Сулина, О.М. Шекдера, Н.В. Ковшова // **Материалы конференции «Стратегия развития российской Фармации». В рамках национального конгресса «Человек и лекарство», - М., -2008,- С. 130-132.**

12. Сульдин А.С. Технологические аспекты разработки твердых лекарственных форм методом прямого прессования / Сульдин А.С., К.В. Алексеев, Е.В. Блынская, С.К. Алексеева (С.К. Агапова) и др. // **Материалы конференции «Стратегия развития российской Фармации». В рамках национального конгресса «Человек и лекарство». - М., 2008 - С. 132-134.**

**13. Сульдин А.С. Вспомогательные вещества в технологии твердых капсул / Сульдин А.С., Алексеев К.В., Дитковская А.Г., Алексеева С.К. (С.К. Агапова), Сизяков С.А., Блынская Е.В. // Фармация, 2009. - N 5. - С. 31-36. Библиогр.: 7 назв.**

14. Сульдин А.С. Разработка состава и технологии твердой дозированной формы ладастена и комбинированного препарата психотропного действия / Доклад. Научно-практической конференции памяти профессора А.В. Казьянина, г. Пермь, 20 ноября 2014 г.

**15. Патент RU 2376986, МПК А61К31/136, А61К47/12, А61К47/38, А61К47/40, А61К9/20, А61Р25/22, А61Р25/28, А61Р37/04. Фармацевтическая композиция на основе ладастена / Сульдин А.С., Середенин С.Б., Пятин Б.М., Авдюнина Н.И., Алексеев К.В., Грушевская Л.Н. - № 2006142336, Заявлено 30.11.2006, Опубл. 27.12.2009.**

**16. Патент RU 2427987. «Бином» / Сульдин А.С., Середенин С.Б., Ярокова М.А., Бадыштов Б.А., Колотилинская Н.В., Левина М.Н., Пятин Б.М., Авдюнина Н.И., Алексеев К.В., Грушевская Л.Н. - № 2009410021, Заявлено 07.07.2009, Опубл. 28.07.2011.**

Сульдин Александр Сергеевич (Россия)

**Создание твердых лекарственных форм ладастена и комбинированного препарата психотропного действия**

Изучены физико-химические и технологические характеристики субстанций ладастена и сиднокарба.

Проведен подбор оптимального состава и технологии для таблеток ладастена, обеспечивающий высокую биологическую доступность действующего вещества.

Впервые разработан состав и технология таблеток и капсул комбинированного препарата психотропного действия, содержащий ладастен и сиднокарб.

Определены сроки годности таблеток и капсул. Разработан проект фармакопейной статьи предприятия и опытно-промышленный регламент.

Sul'din Alexander (Russia)

**Creating solid dosage forms Ladasten and combined psychotropic drug**

The physical and chemical and the technological characteristics of substances Ladasten and Sydnocarbe are studied.

The optimal composition and technology for the Ladasten tablets is selected, providing a high bioavailability of active substance.

Composition and technology of tablets and capsules of the combined preparation of psychotropic action containing Ladasten and Sydnocarbe are first time developed.

The expiration date of the tablets and hard gelatin capsules is established. The proposal for pharmacopeia enterprise article and trial regulations is given.