

ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

СУЛЬДИН АЛЕКСАНДР СЕРГЕЕВИЧ

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

**14.04.01 – технология получения лекарств
Диссертация на соискание ученой степени кандидата
фармацевтических наук**

**Научный руководитель:
кандидат фармацевтических
наук
Блынская Евгения Викторовна**

Пермь 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1. Психостимуляторы, их классификация	11
1.2. Фармакологическое действие нового психостимулирующего препарата – Ладастен	13
1.3. Фармакологическое действие комбинированного препарата психотропного действия – Локсидан	15
1.4. Твердые дозированные лекарственные формы. Таблетки и капсулы ..	18
1.5. Современные вспомогательные вещества в технологии ТДЛФ.....	28
Заключение.....	36
ГЛАВА II. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	37
2.1. Характеристика объектов исследования	37
2.2. Вспомогательные вещества, использованные при разработке составов и технологии твердых дозированных лекарственных форм	38
2.3. Методики определения физико-химических свойств и технологических характеристик порошков и гранулятов, используемых в производстве таблеток и капсул	40
2.4. Методы оценки качества таблеток	50
2.5. Показатели качества и оценка стабильности таблеток ладастена	53
2.6 Показатели качества и оценка стабильности таблеток и капсул «Локсидан»	57
2.7. Методы статистической обработки результатов	62
ГЛАВА III. РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК ЛАДАСТЕНА	63
3.1. Исследования субстанции ладастена	63
3.2 Разработка состава и технологии таблеток ладастена методом влажной грануляции	65
3.3 Разработка состава и технологии таблеток ладастена методом прямого прессования.....	86
Заключение.....	106
ГЛАВА IV. РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТДЛФ КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА «ЛОКСИДАН».....	108

4.1. Исследования физико-химических субстанций.....	108
4.2. Разработка состава и технологии таблеток «Локсидан» методом прямого прессования	110
4.3. Разработка состава и технологии твердых желатиновых	126
капсул «Локсидан».....	126
Заключение.....	138
Общие выводы.....	139
Библиографический список	141
Приложения	159

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВР – британская фармакопея
ЕР – европейская фармакопея
USP/NF – американская фармакопея
БАД – биологически активная добавка
ВР – вспомогательные работы
ВВ – вспомогательные вещества
ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография
ГОСТ – государственный стандарт
ГФ – Государственная фармакопея
ГЭБ – гематоэнцефалический барьер
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИК – инфракрасный
КТ – контрольная точка
МКЦ – микрокристаллическая целлюлоза
НД – нормативный документ
ОПР – опытно-промышленный регламент
ПАВ – поверхностно-активное вещество
РСО – рабочий стандартный образец
СО – стандартный образец
СФМ – спектрофотометрия
ТДФ – твердая дозированная форма
ТО – технологическая операция
ТП – технологический процесс
ТСХ – тонкослойная хроматография
ТУ – технические условия
УМО – упаковка, маркировка, отпуск
УФ – ультрафиолетовый
ФСП – фармакопейная статья предприятия

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы.

В последнее время наблюдается увеличение у населения всех возрастов 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 [9, 96].

Основными ограничениями в использовании разрешенных в РФ для клинического применения психостимуляторов являются недостаточная выраженность и кратковременность основного эффекта, его зависимость от различных факторов, широкий спектр побочных эффектов.

Создания нового лекарственного препарата для профилактики и коррекции психоэмоциональных расстройств выдвигается на первый план [1, 5].

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 (фенамин, сиднокарб), так и от типичных транквилизаторов (диазепам, феназепам, альпрозолам) и позволяет характеризовать его как психотропное средство нового типа, сочетающее психостимулирующее и анксиолитическое действие [20, 21].

Основными недостатками используемых в настоящее время производных фенамина и сиднонимина являются малая продолжительность стимулирующего эффекта и его зависимость от ряда факторов, в том числе и от эмоционально-стрессового состояния субъекта; нарушения когнитивной деятельности; значительное последствие, 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 [43]. 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 («Локсидан») [59].

Психостимулирующий эффект «Локсидана» проявляется независимо от фенотипа эмоционально-стрессовой реакции, инверсного действия препарата не обнаружено [91].

Актуальной задачей является создание твердых лекарственных форм ладастена и комбинированного препарата психотропного действия «Локсидан».

Целью работы является проведение комплекса исследований по разработке состава и технологии твердой дозированной лекарственной формы ладастена и комбинированного препарата ладастена и сиднокарба.

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 твердых дозированных лекарственных формы 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 твердые дозированные лекарственные формы комбинированного препарата «Локсидан».

Научная новизна исследований.

В результате комплекса проведенных теоретических и экспериментальных исследований изучена и предложена рациональная технология таблеток ладастена.

Экспериментально обоснован выбор вспомогательных веществ, способ получения таблетлируемой массы и условий таблетирования препаратов ладастена и «Локсидана» с оптимальными биофармацевтическими свойствами.

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 весь комплекс необходимых структурно-механических и медико-биологических свойств лекарственной формы.

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

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).

Личный вклад автора

Автор диссертационной работы является основным исполнителем проведенного исследования на всех этапах: анализе и обобщении литературных данных по теме диссертационной работы, проведении экспериментальной части исследования и анализе полученных результатов. Базой проведения исследований являлась лаборатория технологии ГЛФ опытно-технологического отдела ФГБУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» РАМН.

Практическая значимость

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 17.10.2008);
- состав и технология получения таблеток препарата «Локсидан» (проект ФСП, регламент производства, акт внедрения ОТО ГУ НИИФ РАМН от 17.10.2008). Технология апробирована и внедрена в ОАО "Усолъе-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).

Публикаций. 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 РАМН в рамках исследований, направленных на поиск и изучение новых фармакологически активных веществ, способных воздействовать на нормальные и патологически измененные функции нервной системы «Изучение и разработка новых оригинальных нейропсихотропных 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 3 и 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 источников литературы, в т.ч. 32 на иностранных языках, приложения.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Психостимуляторы, их классификация

Психостимуляторы представляют собой группу психоаналептических средств. Их характерными свойствами являются повышение умственной и физической работоспособности, выносливости к нагрузкам, уменьшение утомления, сохранение и продление состояния бодрствования и временное снижение потребности в сне, улучшение настроения, подавление чувства голода и потребности в пище. Препаратам данной группы присуща важная особенность: стимулирующий эффект особенно отчетливо проявляется при утомлении, т. е. при снижении работоспособности, а в здоровом организме он минимален или отсутствует. Нередко эти препараты именуют психоэнергизирующими средствами, психотониками, психомоторными стимуляторами [1, 82].

Классификация психостимуляторов основана на их химическом строении. Важнейшие препараты данной группы представлены в табл. 1.

Таблица 1.

Основные представители психостимуляторов

Химическое строение	Препараты
<i>Производные ксантина</i>	Кофеин, кофеин-бензоат натрия
<i>Производные фенилалкиламина</i>	Амфетамин сульфат (фенамин)
<i>Производные фенилалкилсиднонимина</i>	Сиднокарб, сиднофен
<i>Производные пиперидина</i>	Метилфенидат (меридил, риталин, центедрин)

В настоящее время по медицинским показаниям психостимуляторы применяются при не психотических расстройствах различной этиологии с преобладанием анергических нарушений, астенической и апатической симптоматики, при нарколепсии (повышенной сонливости), торпидных формах умственной отсталости у детей.

Психостимулирующее действие проявляется уменьшением вялости, сонливости, появлением ощущения бодрости, повышением физической и

интеллектуальной работоспособности. Наиболее значительно этот эффект выражен у производных фенилалкиламина (амфетамин), менее — у метилфенидата, мезокарба и еще слабее — у кофеина. Психостимуляторы из группы производных арилалкиламина оказывают также умеренное антидепрессивное действие, уменьшают аппетит.

Психостимуляторы назначаются внутрь (за исключением кофеина-бензоата натрия), в основном хорошо всасываются из ЖКТ и проникают через ГЭБ. Для предотвращения нарушений сна принимают в первой половине дня (до 15 ч).

Психостимуляторы уменьшают эффект седативных средств, усиливают действие средств со стимулирующими ЦНС свойствами. При одновременном применении с нейролептиками возможно обострение шизофрении.

Психостимуляторы нельзя сочетать с ингибиторами МАО [26].

Основными показаниями к применению психостимуляторов являются снижение физической и умственной работоспособности, сонливость, вялость, заторможенность, апатия при астенических состояниях различного генеза, депрессия, в т.ч. депрессия с явлениями социальной отчужденности или психомоторной заторможенности у пожилых пациентов, наличие тяжелой соматической патологии, хронический алкоголизм, нарколепсия. Эти препараты уменьшают побочные эффекты транквилизаторов, нейролептиков, снотворных средств. Они предназначены для кратковременного повышения умственной и физической работоспособности у здоровых лиц в экстремальных, стрессовых ситуациях (применяют кофеин, мезокарб, в исключительных ситуациях кратковременно — амфетамин). При синдроме гиперактивности с дефицитом внимания у детей (в США и ряде западных стран) применяют метилфенидат, амфетамин [5, 96, 128].

Психостимуляторы противопоказаны при гиперчувствительности, возбуждении, тревоге, нарушениях сна, артериальной гипертензии, атеросклерозе, органических заболеваниях сердечно-сосудистой системы. При

печеночной недостаточности противопоказан амфетамин, при глаукоме — кофеин.

В отечественной медицинской практике применяются в основном мезокарб и кофеин (в т.ч. в составе комбинированных препаратов) [63, 82].

1.2. Фармакологическое действие нового психостимулирующего лекарственного средства Ладастен

Бромопроизводное 2-аминоадамантана ладастен (N-(2-адамантил)-N-парабромфениламин), синтезированный и фармакологически изученный в ГУ НИИ фармакологии им. В.В.Закусова РАМН, разработан в качестве лекарственного средства, обладающего психостимулирующим, селективным анксиолитическим и имунотропным свойствами [65, 74, 83].

Анализ механизмов психостимулирующего действия ладастена показал его способность ингибировать обратный захват дофамина, стимулировать его высвобождение; в условиях блокады ДОФА-декарбоксилазы ладастен способствовал накоплению L-ДОФА, что может быть следствием его влияния на синтез и/или активность тирозингидроксилазы - ключевого фермента биосинтеза катехоламинов [69, 88, 100].

С использованием фармакогенетической методологии установлено, что ладастен вызывает анксиолитическое действие у животных с выраженной реакцией страха в условиях эмоционально-стрессового воздействия. Изучение механизмов эффекта ладастена показало его способность предотвращать стресс-индуцированное падение бензодиазепиновой рецепции у крыс MR и мышей BALB/c с реакцией замирания в тесте “Открытое поле”. У противоположных по поведению активных крыс MNRA и мышей C57Bl/6 изменений в ГАМК А-бензодиазепиновом рецепторном комплексе не зарегистрировано ни при стрессе, ни при введении ладастена. В тоже время ладастен вызывал дофамин- и серотонин-позитивное действие в структурах мозга крыс MNRA, не влияя на показатели данных систем у MR.

Полученные результаты позволили сделать заключение, что активация поведения при введении ладастена связана с различными механизмами в зависимости от фенотипа ответа на эмоциональный стресс. У животных с активной стратегией поведения она определяется усилением моноаминэргических процессов, а при реакции замирания – предотвращением развития ангиогенеза, обусловленного снижением ГАМК-трансмиссии [17, 32, 74, 100].

Обладая психостимулирующими, транквилизирующими, иммуностимулирующими свойствами и положительным влиянием на когнитивные функции, ладастен может применяться для лечения астенических состояний и в случае необходимости повышения операторской и физической работоспособности, особенно в экстремальных условиях. При этом он не имеет недостатков известных психостимуляторов фенилалкиламиновой структуры и их аналогов [8, 84, 87].

Ладастен, сочетая в себе нейро- и имунотропную активность, относится к классу нейроиммунотропных. Его психостимулирующее действие значительно более слабое, чем у фенамина и сиднокарба. Но он, в отличие от последних, существенно повышает физическую работоспособность в обычных и осложненных условиях. Кроме того, ладастену свойственна иммунокорректорная активность при вторичных иммунодефицитах.

В противоположность сиднокарбу и фенамину ладастен не обладает наркоманическим потенциалом, не вызывает избыточной и истощающей активации симпатoadренальной системы, не замедляет восстановление при профилактическом применении перед предстоящей деятельностью в осложненных условиях и не характеризуется прогипоксической активностью. Плюс ко всему препарат мало токсичен (LD_{50} 5640 мг/кг) и практически не имеет побочных эффектов [18, 25, 57].

1.3. Фармакологическое действие комбинированного препарата психотропного действия – Локсидан

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

Новый психостимулятор «Локсидан» представляет собой фармакологическую комбинацию сиднокарба и ладастена в соотношении 1:1.

Сиднокарб – оригинальный отечественный стимулятор ЦНС. Его применяют при лечении астенических и неврастенических расстройств, сопровождающихся вялостью, заторможенностью, апатией, сонливостью, пониженной работоспособностью, и при астении, обусловленной применением нейролептических средств. Сиднокарб повышает психическую активность, ясность сознания, яркость восприятия, психическую работоспособность, препятствует сонливости и засыпанию. В связи с этим у здоровых людей применение сиднокарба возможно при необходимости выполнить какую-нибудь работу в сжатые сроки для устранения чувства утомления и сонливости, хотя после этого необходим достаточный отдых, так как ощущение утомления устраняется за счет использования энергетических резервов [4].

По сравнению с фенамином он значительно менее токсичен и не оказывает выраженного периферического симпатомиметического влияния. Его стимулирующее действие развивается постепенно (отсутствует резкий начальный активирующий эффект), по сравнению с фенамином оно более длительно и не сопровождается эйфорией и двигательным возбуждением. Стимулирующий эффект не сопровождается тахикардией, резким повышением артериального давления и другими периферическими симпатомиметическими эффектами. В периоде последействия не отмечается общей слабости и сонливости. По нейрохимическому механизму действия сиднокарб отличается от фенамина. Экспериментальные данные показывают,

что сиднокарб сильнее действует на норадренергические, чем на дофаминергические, структуры мозга, в то время как фенамин отличается более сильным дофаминергическим действием. Не исключено, что сиднокарб отличается также от фенамина по активности высвобождения катехоламинов из различных нейрональных депо.

Можно полагать, что эти нейрохимические особенности действия сиднокарба в какой-то мере определяют различия в клинической эффективности и переносимости сиднокарба по сравнению с фенамином. Применяют сиднокарб при разных видах астенических состояний, протекающих с заторможенностью, вялостью, апатией, снижением работоспособности, ипохондричностью, повышенной сонливостью. Он эффективен при лечении ступорозных, субступорозных и апатоабулических состояний, при астенических и неврастенических расстройствах у больных, перенесших интоксикации, инфекции и травмы головного мозга; при вялотекущей шизофрении с преобладанием астенических расстройств (при отсутствии продуктивной симптоматики). Сиднокарб можно также применять для искусственного обострения шизофренического процесса с целью преодоления резистентности к терапии психотропными препаратами. Сиднокарб является эффективным средством, купирующим астенические явления, возникающие при применении нейролептических препаратов. Он является эффективным корректором, уменьшающим или снимающим побочные явления (миорелаксацию, сонливость), вызываемые транквилизаторами бензодиазепинового ряда (феназепамом и др.); при этом он не уменьшает транквилизирующий эффект. Сиднокарб может быть рекомендован для лечения больных алкоголизмом с преобладанием в клинической картине заторможенности, вялости, а также при астеноневротических реакциях в период «отнятия алкоголя», при алкогольной депрессии с адинамической симптоматикой. Учитывая стимулирующий эффект сиднокарба, его можно применять для уменьшения явлений абстиненции. Сиднокарб эффективен также у детей с задержкой умственного

развития, при адинамии, аспонтанности, органических заболеваниях центральной нервной системы при преобладании в клинической картине вялости, заторможенности, астении. Отмечена значительная эффективность сиднокарба при лечении гипердинамического синдрома у детей младшего возраста. Препарат эффективен также при ночном недержании мочи [49, 79, 125].

Сиднокарб, воспроизводит фармакологический спектр действия амфетамина. Хотя его эффективность примерно в 10 раз менее выражена, чем у амфетамина, что обуславливает большую «мягкость» препарата, недостатки амфетамина, связанные с кратковременностью действия, наступлением истощения, зависимостью эффекта от фенотипа эмоционально-стрессовой реакции свойственны также и сиднокарбу [96, 128].

Выбор ладастена в качестве «корректора» эффектов сиднокарба обусловлен его способностью предотвращать вызванное эмоционально-стрессовым воздействием падение рецепции в бензодиазепиновом сайте ГАМК А-бензодиазепинового рецепторного комплекса и вызывать в мозге экспрессию гена тирозингидроксилазы, ключевого фермента синтеза катехоламинов.

Изучено влияние ладастена, сиднокарба и их комбинации в дозах 10 и 20 мг/кг на физическую работоспособность мышеч в тесте плавания с нагрузкой. Показано, что по сравнению с отдельно введенными препаратами их комбинация оказывает более выраженное и продолжительное позитивное действие на физическую работоспособность [59, 91].

Локсидан как психостимулятор эффективен в диапазоне доз композиций, содержащих по 10 - 30 мг/кг сиднокарба и ладастена. По психостимулирующему эффекту Локсидан близок или превосходит сиднокарб и ладастен, а по продолжительности – превышает оба психостимулятора. Выявлено положительное влияние «Локсидана» на физическую работоспособность и устойчивость к перегреванию. Фармакологическая

комбинация «Локсидан» не вызывает зависимости, толерантности, синдрома отмены.

Результаты исследований 1 фазы клинических испытаний препарата «Локсидан» свидетельствуют, что он обладает выраженным психостимулирующим эффектом у здоровых добровольцев, оказывает позитивное действие на физическую работоспособность и состояние систем организма обеспечивающих проявление физической выносливости, демонстрирует большую, чем сиднокарб продолжительность специфического фармакологического действия, обладает хорошей переносимостью, оцениваемой по реакции на препарат сердечнососудистой системы и метаболических систем организма. Таким образом, результаты доклинических исследований и клинических испытаний препарата свидетельствуют о возможности использования «Локсидана» в качестве средства профилактики и коррекции умственной и физической работоспособности в условиях напряженной профессиональной деятельности, в том числе в осложненных условиях (гипоксия, перегревание, эмоциональный стресс). В качестве лечебного средства «Локсидан» рекомендован для применения при астенических расстройствах различного генеза при сочетании в клинической картине проявлений слабости и повышенной истощаемости психической деятельности [19].

1.4. Твердые дозированные лекарственные формы. Таблетки и капсулы

Таблетки - твёрдая дозированная лекарственная форма, получаемая прессованием лекарственных или смеси лекарственных и вспомогательных веществ, предназначенная для внутреннего, наружного, сублингвального, имплантационного или парентерального применения. Первые сведения о прессовании порошков относятся середине XIX столетия.

Таблетки являются одной из самых распространённых и перспективных лекарственных форм.

В настоящее время они составляют около 90 % от общего объёма готовых лекарственных средств. Это объясняется тем, что таблетки обладают рядом преимуществ перед другими лекарственными формами.

Медико-фармацевтические преимущества: удобство применения; точность дозирования; возможность регулирования всасывания лекарственных веществ из таблетки по месту растворения (желудок, кишечник, и т.д.) и во времени (например, пролонгирование); возможность сочетания лекарственных веществ, несовместимых по физико-химическим свойствам и терапевтическому действию; возможность замаскировать неприятный вкус, запах, цвет; оперативный отпуск и возможность предупреждения ошибок при отпуске и применении; возможность приёма в любой обстановке и портативность; достаточно высокая точность дозировки входящих в состав таблетки лекарственных соединений; повышение стабильности лекарств в спрессованном виде (уменьшение воздействия света, воздуха, влаги).

Производственные преимущества: возможность полной механизации и автоматизации производства; высокая производительность и экономичность по сравнению с ручным трудом; безопасность; гигиеничность; серийность и массовость производства.

Эксплуатационные преимущества: высокая компактность, портативность, устойчивость к воздействию неблагоприятных механических и климатических факторов, удобство транспортировки, хранения и отпуска; простота и безопасность в обращении; продолжительный срок годности.

Однако, наряду с этим имеются и некоторые недостатки:

- Возможность снижения распадаемости вследствие цементирования или наоборот, разрушения таблеток в процессе хранения;
- Присутствие в таблетках вспомогательных веществ, которые могут быть как терапевтически неактивными компонентами, так и вызывающими некоторые побочные явления, также отрицательно влияющие на важнейшие характеристики таблеток (распадаемость, растворение);

- При растворении таблеток в желудочно-кишечном тракте создаются высоко концентрированные растворы в случае применения таких веществ, как бромид калия и бромид натрия, которые в этом случае раздражают слизистые оболочки ЖКТ;
- Невозможность приёма таблеток некоторыми больными [2, 52, 104].

В настоящее время имеются три принципиально различающиеся технологические схемы таблетирования лекарственных препаратов: влажное гранулирование (смешение сухих порошков, увлажнение, грануляция, сушка, смешение со скользящими); грануляция прессованием или прокаткой (смешение сухих порошков, компактирование, отсев, смешение); прямое прессование смеси компонентов (смешение, таблетирование) [53, 76, 102].

Влажное гранулирование – протирание влажной массы, с целью уплотнения порошка и получения равномерных зерен – гранул, обладающих хорошей сыпучестью. Метод влажного гранулирования включает следующие операции:

1. смешивание порошков;
2. увлажнение порошков раствором связывающих веществ и перемешивание;
3. гранулирование влажной массы;
4. сушка влажных гранул;
5. обработка сухих гранул.

В производстве таблеток лекарственных веществ наиболее широко в настоящее время применяется традиционный метод влажного гранулирования, предусматривающий обработку сухих ингредиентов растворами склеивающих веществ, обычно высокомолекулярной природы. Часто, наряду с функцией связывающего вещества, гранулирующий агент выполняет функцию разрыхлителя. В последнее время, кроме обычных разрыхлителей за рубежом получили распространение сильно набухающие вещества, так называемые «супердезинтегранты»: нерастворимые (натриевая соль гликолята крахмала - Примогель, Explosol, Explotab; поперечно-сшитый поливинилпирролидон – Кросповидон, Колидон, Полипласдон), а также

частично растворимые в воде (монозамещенная натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы - Нимцел). Эти вещества проявляют хороший разрыхляющий эффект в таблетировании трудно растворимых соединений. Однако при использовании в качестве наполнителя лактозы и др. лекарственных веществ частично растворимый разрыхлитель может создавать вязкий барьер, затрудняющий дезинтеграцию и растворение таблеток [9, 22, 23].

Преимущества нерастворимых разрыхлителей известны давно. Растворимые дезинтегранты (натриевые соли альгиновой кислоты и карбоксиметилцеллюлозы при контакте с водой пептизируются и образуют вязкие коллоидные растворы, затрудняющие проникновение воды в капиллярную систему таблетки. Для проявления более сильного разрыхляющего эффекта предложено использовать синергично действующую смесь крахмала и нерастворимых дезинтегрантов: капиллярный эффект крахмала усиливается расклинивающим действием частиц набухающего вещества.

Для таблеток, содержащих растворимое вещество или растворимые наполнители, для улучшения растворения и повышения прочности на истираемость крахмал как связывающее вещество целесообразно вводить перед влажным гранулированием. Сухой крахмал, введенный на стадии опудривания гранул, выполняет роль разрыхлителя [46, 55].

Влажная масса гранулируется на специальных машинах-грануляторах, принцип работы которых состоит в том, что материал протирается лопастями, пружинящими валиками или другими приспособлениями через перфорированный цилиндр или сетку.

В настоящее время влажная грануляция – основной вид грануляции в производстве таблеток, однако он имеет ряд недостатков:

- Длительное воздействие влаги на лекарственные и вспомогательные вещества;
- Ухудшение распадаемости (растворимости) таблеток;

- Необходимость использования специального оборудования;
- Длительность и трудоемкость процесса.

Гранулирование в псевдооживленном слое, представляющее разновидность влажного гранулирования, осуществляется в разнообразной аппаратуре, выпускаемой как зарубежными фирмами («Глатт», Германия; «Аэроматик», Швейцария; фирм Changzhou Xianfeng Drying Equipment Company Ltd. и SEMi Co. Ltd., Китай; Stamicarbon, Нидерланды и т.п.), так и отечественной промышленностью (НПО «Прогресс», Санкт-Петербург). Конструкция аппаратов позволяет объединить ряд операций: смешивание компонентов, распыление гранулирующей жидкости через форсунку, гранулообразование, сушка, опудривание скользящими веществами. Данная технология имеет ряд преимуществ по сравнению с традиционными получением гранулятов: сокращение энергоемкости, производственных площадей и затрат на оборудование, уменьшение продолжительности процесса [2, 27, 28, 119].

Новой разновидностью влажной грануляции является грануляция в аппаратах типа «Топо». Особенностью этой конструкции является совмещение ряда операций в рамках одной герметичной конструкции: автоматическая загрузка порошков в аппарат под действием вакуума; перемешивание их с помощью спиральной мешалки в вакууме; нагрев перемешиваемой массы до 80-85° С, подача гранулирующей жидкости; удаление паров жидкости посредством конденсации и гранулообразования после достижения максимальной вязкости массы; опудривание автоматически подаваемыми скользящими веществами; просеивание готового гранулята, совмещенное с выгрузкой из аппарата.

Конструкция «Топо» позволяет также наносить частицы лекарственного вещества на кристаллы носителя, порывые пленкой растворителя и связующего вещества. После вакуумной сушки продукт представляет собой гранулят с высокой степенью однородности распределения вещества на носителе [53, 78].

Прямое прессование – это совокупность различных технологических приемов, позволяющих улучшить основные технологические свойства таблетлируемого материала – сыпучесть и прессуемость, и получить из него таблетки, минуя стадию грануляции.

В настоящее время таблетирование без грануляции осуществляется:

- с добавлением вспомогательных веществ, улучшающих технологические свойства материала;
- путем принудительной подачи таблетлируемого материала из загрузочной воронки таблеточной машины в матрицу;
- с предварительной направленной кристаллизацией прессуемого вещества.

Процесс прямого прессования, благодаря отсутствию операций увлажнения, сушки и сухого гранулирования обладает рядом преимуществ: исключается воздействие влаги на нестабильные лекарственные вещества, метод дает существенную экономию производственных площадей, расходов на оборудование, энергии и рабочей силы [54, 56].

Таблетки, полученные прямым прессованием, характеризуются значительно меньшей микробной загрязненностью, чем при методе влажной грануляции. Прямое таблетирование позволяет значительно повысить производительность труда и одновременно улучшить качество таблеток. Однако, внедрение прямого прессования требует более высокой культуры производства, усиления контроля за качеством исходного сырья, условиями его транспортировки, хранения, смешения и таблетирования [42].

Ограничением для применения данного метода чаще всего являются низкие реологические свойства не гранулированных порошков, ухудшающиеся при повышении их дисперсности, что требуется в ряде случаев для повышения биодоступности препарата [61, 121].

Перспективным методом подготовки материала к таблетированию является прессовое гранулирование, заключающееся в уплотнении порошков и их смесей в специальных грануляторах без увлажнения до получения прочных, примерно одинаковых по форме гранул [78, 94].

Преимущества прессового гранулирования, кроме исключения воздействия влаги на лекарственные вещества, заключается в возможности развивать высокое прессующее усилие (до 1000-2000 МПа), что позволяет гранулировать смеси, характеризующиеся незначительной прессуемостью.

Капсулы — дозированная лекарственная форма, представляющая собой лекарственный препарат, заключенный в оболочку, основным компонентом которой является, как правило, желатин.

Капсулированные лекарства в настоящее время во многих странах мира являются наиболее распространенной лекарственной формой для приема внутрь после таблеток. Капсулы, как одна из современных лекарственных форм, все более широко внедряются в отечественное производство и медицинскую практику.

Большое разнообразие препаратов в форме капсул, различие физико-химических характеристик инкапсулируемых веществ требует достаточно широкого разнообразия в подходах к созданию препаратов в этой лекарственной форме.

Наиболее широкое применение в современной медицинской и фармацевтической промышленности получили твердые желатиновые капсулы.

Преимущества твердых желатиновых капсул перед таблетками.

Столь высокая популярность этой лекарственной формы у производителей, потребителей и врачей объясняется целым рядом преимуществ и положительных характеристик, в частности:

- Точность дозирования — современное оборудование обеспечивает высокую точность заполнения капсул наполнителем (с допуском не превышающим $\pm 3\%$) и минимальные потери;
- Высокая производительность — в зависимости от используемого оборудования, методов наполнения, характеристик наполнителя и его дозировки современные автоматы позволяют получать до 120 тысяч капсул в час;

- Высокая биодоступность — исследования, проводившиеся целым рядом ученых (Эккерт, Линдвальд и др.) показали, что капсулы зачастую быстрее распадаются, чем таблетки или драже, а их жидкое или неспрессованное твердое содержимое быстрее и легче абсорбируется в организме человека;
- Расширение показаний к применению — в некоторых случаях капсулы, как лекарственная форма препаратов, помогают выявить новые виды фармакологической активности, которые не проявлялись при одинаковых дозах в других лекарственных формах (например, группой ученых научной лаборатории итальянской фирмы «Pharmagel» было установлено, что таблетки темазепама в дозе 20 мг проявляли транквилизирующие свойства, в то время, как эта же доза в капсулах дает гипнотический эффект и позволяет использовать его в качестве снотворного);
- Высокая стабильность — оболочка капсул обеспечивает достаточно высокую герметичность и изоляцию лабильных компонентов содержимого от различных неблагоприятных факторов внешней среды (кислород воздуха, прямой солнечный свет, перепады влажности и др.), благодаря чему зачастую можно избежать необходимости применения антиоксидантов или стабилизаторов, либо снизить их количества;
- Корректирующая способность — оболочка капсул также помогает скрыть неприятный вкус, которым обладают многие лекарственные вещества. Это особенно важно в педиатрии, так как применение такой популярной в этой области медицины лекарственной формы, как сиропы, не всегда рационально (например из-за неточности дозирования, недостаточной стабильности некоторых лекарственных веществ и т. д.);
- Сведение к минимуму возможности производственных ошибок — возможность применения различных окрашиваний, а также нанесения маркировки позволяет снизить опасность ошибок и замены препаратов в процессе производства;
- Высокая эстетичность — также достигается благодаря применению различных красителей при получении оболочек капсул. В этой связи

примечательно наблюдение, сделанное доктором Максом Люшером из Швейцарии, длительное время занимавшимся анализом значения цвета для лекарственных средств. Он утверждает, что хотя цвет и не является объективным фактором выбора медикаментов, он, тем не менее, является важным психологическим фактором выбора того или иного препарата. На этом основано использование добавочного терапевтического действия цвета. Сегодня ведущими фармацевтическими фирмами применяется до 1000 различных цветов и оттенков для окрашивания оболочек капсул;

- Возможность задавать лекарственным средствам определенные свойства — наиболее наглядно это можно продемонстрировать на примере создания так называемых кишечнорастворимых капсул (устойчивых к действию желудочного сока, но легко разрушающихся в среде тонкого кишечника), а также капсул-ретард (с пролонгированным высвобождением лекарственного средства), что может достигаться различными технологическими приемами;
- Щадящие технологические режимы — технологические приемы инкапсулирования позволяют избежать нежелательных для многих лабильных веществ воздействий влаги (например при влажном гранулировании), давлении (например при прессовании таблеток) и другие.

Значительное расширение номенклатуры современных лекарственных препаратов и технологических возможностей их получения позволяют разделить капсулы по месту введения: кроме широко применяющихся энтеральных капсул (для применения внутрь), в настоящее время выпускаются препараты в форме капсул для местного применения (ректальные, вагинальные, сублингвальные, известны работы по созданию капсул для жевания, а также содержащих капли ушные и глазные). Кроме того, энтеральные капсулы можно подразделить по месту высвобождения лекарственного средства на распадающиеся в желудке (большинство) и на кишечнорастворимые (стойкие к действию желудочного сока, но быстро распадающиеся в среде тонкого кишечника). Отдельную подгруппу

составляют капсулы с пролонгированным высвобождением лекарственного средства (капсулы-ретард).

В современной фармацевтической промышленности получили широкое применение капсулы Coni-Snap SUPRO™ с «ямочками». Такая капсула имеет 4 ямочковидных выемки в дополнение к двум обычным выемкам. Новый механизм закрытия значительно уменьшает число открываний пустых капсул во время транспортировки и наполнения. Капсула избавлена от риска манипулирования содержимым, так как ее невозможно открыть руками без повреждений, состоит из двух частей, но крышечка так сильно накрывает корпус, что виден только его круглый конец. Этот тип капсул – новое достижение в безопасности лекарств, в области повышенной защищенности лекарственной формы от детей и увеличения твердости капсул за счет двойной стенки [67, 68, 95, 90, 110].

Характеристики твердых желатиновых капсул стандартных типоразмеров (от 5 до 00) представлены в табл. 2.

Таблица 2.

Технические характеристики твердых желатиновых капсул

Параметр / Капсула	00	0	1	2	3	4	5	Погрешность
Полезный объем, мл	0,95	0,68	0,50	0,38	0,29	0,20	0,13	±2%
Длина в закрытом виде, мм	23,1	21,6	19,4	18,1	15,9	14,4	11,1	±0,4
Длина нижней части (корпуса), мм	20,2	18,5	16,7	15,3	13,7	12,4	9,3	±0,3
Длина верхней части (крышки), мм	11,7	11,0	9,8	8,9	8,1	7,3	6,2	±0,3
Диаметр нижней части (корпуса), мм	8,19	7,27	6,54	6,07	5,49	4,98	4,68	±0,06
Диаметр верхней части (крышки), мм	8,54	7,59	6,85	6,41	5,80	5,26	4,91	±0,06
Средняя масса пустой капсулы, мг	118	97	76	63	48	37	28	±10%

1.5. Современные вспомогательные вещества в технологии ТДЛФ

Каждое лекарственное вещество, обладая присущими только ему определенными физико-химическими, фармакологическими и фармакокинетическими свойствами, требует индивидуального подхода при создании лекарственной формы. Вследствие того, что большинство лекарственных веществ обладают низкими показателями сыпучести и неудовлетворительными физико-механическими характеристиками, в состав таблеточной и инкапсулируемой масс, для получения необходимых реологических и технологических свойств, вводятся различные вспомогательные вещества [7, 38].

При малых дозах лекарственного вещества необходим выбор оптимальных композиций вспомогательных веществ, обладающих достаточными технологическими и структурно-механическими свойствами, чтобы нивелировать негативное влияние свойств таблетлируемого вещества. При больших дозах необходимо найти методы улучшения свойств при малых количествах вспомогательных веществ.

Большинство составов твердых лекарственных форм (70-80 %) содержат более высокое количество вспомогательных ингредиентов, чем лекарственных веществ. Вспомогательные вещества не являются индифферентными формообразователями, а оказывают сложное, многогранное влияние на лекарственный препарат, на его фармакокинетику, а в конечном итоге на терапевтическую эффективность лекарственного препарата. Поэтому научно-обоснованный выбор вспомогательных веществ в каждом конкретном случае является одним из важных условий получения таблетированных препаратов с максимальной терапевтической активностью, при минимуме дозировки и побочного действия [7, 89, 115].

Создание новых препаратов с каждым годом становится все дороже и сопряжено с большими финансовыми рисками. Вследствие этого, выбор технологических подходов с использованием метода прямого прессования для создания твердых дозированных лекарственных форм становятся все более

актуальными благодаря своей экономичности по сравнению с процедурой влажной грануляции [97, 101].

Предпосылками к разработке новых вспомогательных веществ, относятся:

- Растущая популярность получения твердых лекарственных средств с применением метода прямого прессования;
- Увеличение потребности в наполнителях, которые смогут заменить два и более обычных вспомогательных вещества в составе твердой лекарственной формы;
- Использование высокоскоростных таблеточных машин, требующих от вспомогательных веществ обладанием хорошей текучестью, прессуемостью и малым изменением веса в короткие промежутки времени;
- Недостатки свойств ряда вспомогательных веществ, такие как низкая прессуемость, сыпучесть, чувствительность к влаге;
- Малое количество веществ, которые обращаются к потребностям отдельных пациентов, например больных с сахарным диабетом, артериальной гипертензией;
- Способность улучшить растворимость, стабильность, биодоступность лекарственных веществ.

Изучив современные литературные источники по данному вопросу и проанализировав перечень веществ, предоставляемых ведущими поставщиками фармацевтических вспомогательных веществ и субстанций в России, были выбраны наиболее распространенные и доступные вспомогательные вещества, применяемые для создания твердых дозированных лекарственных форм:

➤ Лактоза продолжает оставаться широко распространенным наполнителем при таблетировании и капсулировании. Химически она является естественным дисахаридом, содержащим глюкозу и галактозу. Встречается в виде безводной лактозы, лактозы моногидрата и дигидрата. Моногидрат лактозы широко используемый как наполнитель или разбавитель в таблетках,

капсулах, младенческих молочных смесях и лиофилизированных продуктах. Лактоза является наполнителем с относительно низкой стоимостью.

Идеально просеянная и высушенная распылением лактоза дает хорошую прессуемость, смешиваемость и высокую адгезивную активность, низкую чувствительность к лубрикантам, способствует быстрой дезинтеграции таблеток и быстрому растворению лекарственных веществ в воде.

Разработка модифицированной лактозы привела к улучшению процесса прессования и позволила внедрить в фармацевтическую промышленность наиболее простую трехступенчатую схему прессования [58, 113].

Комбинированные вспомогательные вещества на основе лактозы включают большей частью хрупкий материал лактозы моногидрат и меньшей частью пластичный материал (ПВП, целлюлоза, МКЦ). Пластично деформируемый материал обуславливает прессуемость.

Лудипресс - вспомогательное средство для прямого прессования таблеток на основе лактозы. Представляет собой белый легкосыпучий гранулят с нейтральным запахом и вкусом, содержащий комбинацию вспомогательных веществ: лактоза моногидрат, Коллидон 30 и Коллидон CL (Лудипрес LCE - лактоза моногидрат, Коллидон 30) [60, 112, 117].

Целлактоза 80 – вспомогательное вещество фирмы MEGGLE, представляет собой пульверизированную высушенную смесь, состоящую из 75% лактозы моногидрата и 25% порошкообразной целлюлозы. Целлактоза 80 специально разработана для прямого прессования и сочетает индивидуальные и групповые свойства двух компонентов.

MicroseLak100 - представляет собой пульверизированную высушенную порошковую смесь, состоящую из 75% просеянной лактозы моногидрата и 25% МКЦ. MicroseLak100 применяют в производстве маленьких таблеток, препаратов, содержащих минералы, продолговатых таблеток, препаратов с высоким содержанием и низкой текучестью лекарственных веществ.

StarLac - пульверизированная высушенная смесь, состоящая из 85% лактозы и 15 % кукурузного крахмала. StarLac специально разработан для

прямого прессования. Он сочетает хорошую текучесть, прессуемость и отличные дезинтеграционные свойства, позволяет добиться хорошей однородности дозирования при низком содержании лекарственных веществ и получать ровную поверхность ядер таблеток для легкого и экономичного покрытия оболочкой.

➤ В последние годы в зарубежной фармацевтической промышленности все шире используют различные виды модифицированных крахмалов на разных стадиях технологического процесса таблетирования лекарственных средств. В отечественной фармацевтической промышленности все чаще используются в качестве вспомогательных веществ модифицированные крахмалы зарубежного производства.

В отечественной фармацевтической практике разрешены к использованию только четыре вида нативных крахмалов: пшеничный, кукурузный, рисовый и картофельный. Крахмал нерастворим в холодной воде, спирте, эфире. Крахмалы в результате физического, химического, биологического или комбинированного воздействия легко изменяют свою структуру и свойства. Крахмалы с измененными свойствами называют модифицированными крахмалами.

StarCap 1500 – это уникальная смесь кукурузного крахмала и прежелатинизированного крахмала. Применяемая в качестве вспомогательного вещества и предназначенная для обеспечения быстрой распадаемости во всём диапазоне pH пищеварительного тракта человека [3].

Для StarCap 1500 характерна низкая степень желатинизирования, он не может желатинизироваться в кислой среде, характерной для пищеварительного тракта человека. Поэтому StarCap не может образовывать высоковязких гелей, которые могут снизить скорость растворения или увеличить время распадаемости. StarCap также имеет преимущество переднежелатинизированными крахмалами вследствие сниженной ферментативной активности. Это улучшает микробиологическую стабильность и снижает выделение глюкозы в пищеварительном тракте.

- Высококачественные сорбиты для прямого прессования - Parteck® SI и NEOSORB® P. Представляет собой рыхло упакованные, хаотично расположенные, переплетенные нитевидные кристаллы. Обладает хорошей сыпучестью, превосходной прессуемостью, высокой растворимостью, химической инертностью. Сладость составляет приблизительно 60% от сахарозы. Может использоваться для диабетиков, низко калорийный. Превосходный наполнитель при производстве таблеток методом прямого прессования (в том числе сосательных и шипучих, жевательных таблеток без сахара).
- Parteck® M — маннит отличного качества для прямого прессования. Parteck® M производится с использованием новой уникальной технологии. Специфическая открытая волокнистая структура частиц Parteck® M позволяет получать прочные таблетки при достаточно малых силах прессования и однородные по составу капсулы. Обладает отличной сыпучестью, низкой гигроскопичностью, химической инертностью, быстрой дезинтеграцией и растворением.

Маннит серии Pearlitol® является многофункциональным устойчивым наполнителем для фармацевтических препаратов. Компания Roquette производит D-маннит путем каталитического гидрирования D-фруктозы, получаемой в свою очередь, из инвертного сахара или крахмала.

Pearlitol® DC — первое поколение текстурированного маннита, обладающего крупным размером частиц и высокой плотностью. Превосходный хорошо растворимый наполнитель рекомендуемый для прямого прессования.

Pearlitol® SD — второе поколение маннита полученное с помощью спреевой сушки. Обладает мелкопористой структурой частиц и низкой плотностью. Имея хорошую растворимость и пористую структуру гранул является более эффективным наполнителем для прямого прессования.

Маннит для прямого прессования - Parteck® M и Pearlitol® DC (SD) - превосходный наполнитель при производстве таблеток методом прямого

прессования (в том числе сосательных, жевательных и шипучих), наполнитель для капсул и порошкообразных форм, связующее для таблеток, где активный компонент влажный или химически нестабильный.

➤ В отличие от лактозы, сахароза является достаточно инертным веществом и является удобным эксципиентом при производстве лекарственных форм, содержащих амины.

Сахара Comprі являются агломератами, которые можно прессовать без дальнейшей подготовки, они идеально подходят для процесса высокоскоростного прессования. Comprі Sugar® - гранулы с хорошими сыпучими свойствами.

Сахароза в пелеттах Surinerts® - инертный наполнитель при производстве твердых лекарственных форм. В качестве наполнителя при прямом прессовании (в количестве 10-50 %) рекомендуется использование микросфер стандартного, малого и ультрамалого размера (содержание частиц необходимого размера — не менее 90 %). В зависимости от фракционного состава, возможен выбор наиболее подходящих для наполнения капсул сахарных пелетт (отличающихся размером частиц, насыпной плотностью, углом естественного откоса и т.д.) Является носителем для высокоактивных субстанций.

➤ Микrokристаллическая целлюлоза — это экологически чистый продукт растительного происхождения для применения в таблетках, капсулах, гранулах и абсорбционных лекарственных средствах в твердой форме. Микrokристаллическая целлюлоза получена в результате частичного кислотного гидролиза высокоочищенной целлюлозы, что приводит к частичной деполимеризации полимерных цепей. Полученный продукт не растворим в воде вследствие наличия межмолекулярных водородных связей, в наибольшем количестве присутствующих в кристаллических областях и представляет собой белый мелкий порошок с различным размером частиц и разной степенью влажности (что соответствует разным типам МКЦ), благодаря чему, имеет различные свойства и применения.

Модифицированная микрокристаллическая целлюлоза - Prosolv SMCC®, является многофункциональным наполнителем, связующим, представляющим собой микрокристаллическую целлюлозу, преобразованную диоксидом кремния. Обладает хорошей сыпучестью, прессуемостью, ускоряет время распадаемости.

➤ Кальция карбонат и комбинированный наполнитель на его основе.

Vivapress® - чистый осажденный кальция карбонат, обладает хорошей сыпучестью, высокой плотностью, применяется при прямом прессовании.

Formaxx® CaCO₃ 70 - представляет собой «сопряженные» карбонат кальция (70 %) и сорбит (30 %), является оптимальным для прямого прессования и проявляет отличные показатели прессуемости при низких давлениях. Является источником кальция для витаминно-минеральных смесей, обладает отличной сыпучестью и прессуемостью, уменьшает размер таблеток, увеличивает биодоступность препарата за счет более быстрой дезинтеграции, маскирует скрипящий вкус мела - карбоната кальция.

Данные технической документации ряда вспомогательных веществ и опытах применение их при производстве твердых лекарственных форм отечественными и зарубежными фармацевтическими предприятиями, показывают, что достаточно широко в сочетании с лактозой для прямого прессования используют МКЦ, которая имеет низкую сыпучесть, но при этом отлично прессуется. Разработка модифицированной лактозы и комбинированных вспомогательных веществ на основе лактозы, включающих большей частью хрупкий материал лактозы моногидрат и меньшей частью пластичный материал (ПВП, целлюлоза, МКЦ), привело к улучшению процесса прессования и позволило использовать наиболее простую трехступенчатую схему прессования.

Все вышеуказанное разнообразие в подходах к созданию твердых дозированных лекарственных форм и технологии их получения необходимо учитывать при разработке лекарственных препаратов в форме таблеток и твердых желатиновых капсул. Каждая лекарственная субстанция, обладая

присущими только ей определенными физико-химическими и требуемыми фармакологическими и фармакокинетическими свойствами, требует индивидуального подхода при создании лекарственной формы [24, 48, 108, 111, 116].

Заключение

Изученные препараты являются эффективными психотропными лекарственными средствами, которые разработаны отечественными специалистами на базе ГУ НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН.

Ладастен, сочетая в себе нейро- и иммунотропную активность, относится к классу нейро- и иммуномодуляторов. В отличие от фенамина и сиднокарба он, существенно повышает физическую работоспособность в обычных и критических условиях. Кроме того, ладастену свойственна иммунокорректорная активность при вторичных иммунодефицитных состояниях.

Фармакологическая комбинация «Локсидан» обладает выраженным психостимулирующим эффектом, оказывает позитивное действие на физическую работоспособность и состояние систем организма, обеспечивающих проявление физической выносливости, демонстрирует большую, чем сиднокарб продолжительность специфического фармакологического действия, обладает хорошей переносимостью, оцениваемой по реакции на препарат сердечно-сосудистой системы и метаболических систем организма.

Таким образом, проведение исследований по разработке новых лекарственных препаратов с психостимулирующим эффектом, изученных на базе ГУ НИИ Фармакологии им. В.В. Закусова РАМН, являются инновационными и перспективными.

Актуальной задачей является создание твердых лекарственных форм ладастена и комбинированного препарата психотропного действия «Локсидан».

ГЛАВА II. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

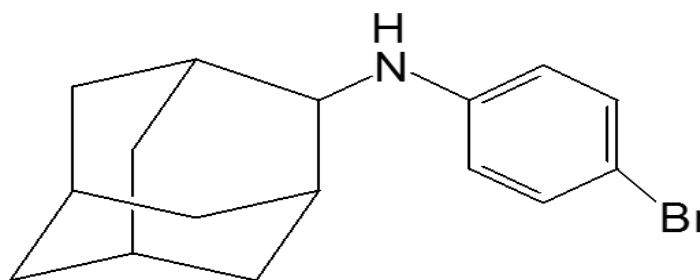
2.1. Характеристика объектов исследования

Объектами исследований являются препараты ладастен и комбинированный препарат, содержащий сиднокарб и ладастена.

2.1.1. Физико-химические свойства ладастена

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.

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



$C_{16}H_{20}NBr$

М.м. 306,24

Рисунок 1. Ладастен

Субстанция ладастена представляет собой белый или почти белый мелкокристаллический порошок, легко растворимый в хлороформе, ацетоне, 1,4-диоксане, умеренно растворимый в гексане, мало растворимый в спирте этиловом 95 %, практически нерастворимый в воде.

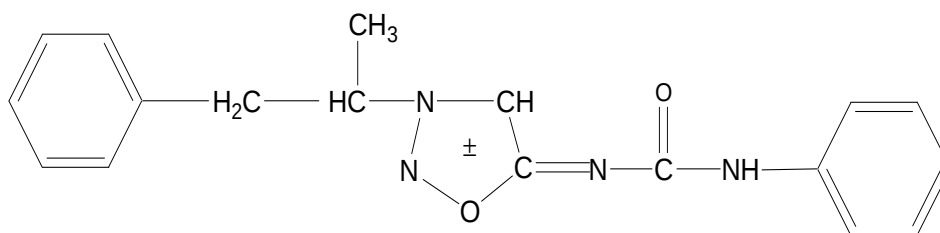
Подлинность ладастена определяется методом ИК-спектроскопии и УФ-спектроскопии. Инфракрасный спектр поглощения препарата в таблетке с калия бромидом в области от 500 до 3500 cm^{-1} , для подтверждения подлинности. Ультрафиолетовый спектр 0,001 % раствора препарата в смеси хлороформ - спирт этиловый 95 % (1:100) в области от 250 до 300 нм имеет максимум поглощения при (260 ± 2) нм и плечо в интервале от (285 ± 2) нм до (295 ± 2) нм.

Температура плавления ладастена от 104 до 109 °C [47].

2.1.2. Физико-химические свойства сиднокарба

Сиднокарб [Мезокарб] - оригинальный отечественный психостимулятор, выпускается химико-фармацевтическом заводом ОАО «Фармакон» (Санкт-Петербург) в соответствии требованиям ФСП 42-0008-2876-02.

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



$C_{18}H_{18}N_4O_2$

М.м. 322,37

Рисунок 2. Сиднокарб

Субстанция сиднокарба представляет собой белый с желтовато-зеленым оттенком кристаллический порошок. Сиднокарб легко растворим в хлороформе, диоксане и ацетоне, умеренно растворим в 95 % спирте, практически нерастворим в воде. Ультрафиолетовый спектр 0,001 % раствора препарата в 95 % спирте в области от 220 до 350 нм имеет максимумы поглощения при 255 ± 2 нм и 340 ± 2 нм. Субстанция сиднокарба плавится в интервале температур $132 - 138$ °С с разложением.

Хранится в сухом, защищенном от света месте. Список А [34, 93].

2.2. Вспомогательные вещества, использованные при разработке составов и технологии твердых дозированных лекарственных форм

Вспомогательные вещества вводятся в лекарственную форму с целью придания им требуемых структурно-механических, физико-химических и биофармацевтических свойств, определённых уровней качества готовых лекарственных средств.

В зависимости от физико-химических свойств лекарственных веществ, их дозировки и метода получения для приготовления таблеток применяют связующие вещества, разбавители, разрыхлители (дизинтегранты), скользящие, смазывающие вещества и другие группы вспомогательных веществ [2].

Качество современных вспомогательных веществ определяется рядом требований: фармакологическая индифферентность, эффективность и широта технологических свойств, стабильность физических показателей, необходимая химическая чистота, доступная стоимость и наличие производственной базы. Вспомогательные вещества в ряде случаев влияют на биологическую доступность таблетированных лекарственных форм, и это необходимо учитывать при разработке состава [22, 91, 131].

При разработке рационального состава и технологии таблеток ладастена и комбинированного препарата «Локсидан» использовали следующие вспомогательные вещества, разрешенные к медицинскому применению и отвечающие требованиям соответствующих НД:

Таблица 3.

**Вспомогательные вещества, использованные при разработке
состава и технологии таблеток**

Вспомогательное вещество	Нормативный документ
D-маннит (Parteck® M)	ЕР или USP/NF
Вода очищенная	ФС 42-2619-97
Кальция фосфат дигидрат	НД 42-15405-08, ЕР или USP/NF
Кальция карбонат	ЕР или USP/NF
Кальция карбонат основой с сорбитом «сопряженные» - Formaxx® CaCO ₃ 70	ВР, ЕР или USP/NF, а также E170/E42
Крахмал картофельный	ЕР или USP/NF
Крахмал кукурузный	ГОСТ Р 51985-2002, сорт высший
Крахмал прежелатинизированный – Starch 1500, Starcap 1500	ЕР или USP/NF
Лактоза (в т.ч. Лактопресс, Табеттоза 80)	ЕР или USP/NF
Лудипресс	НД 42-8803-05, ЕР или USP/NF
Магния карбонат основной	ФСП 42-3989-08, ЕР или USP/NF
Магния стеарат	ЕР или USP/NF

Метилцеллюлоза	EP или USP/NF
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102, Merck; Microcel® MC 102, Microcel® MC 500, Blanver)	BP, EP или USP/NF
Натрия карбоксиметилкрахмал	EP или USP/NF
Натрия гликолят крахмал	EP или USP/NF
Натрия кроскармеллоза	EP или USP/NF
Поливиниловый спирт	EP или USP/NF
Поливинилпирролидон низкомолекулярный для медицинских целей или коллидон	EP или USP/NF
Сахароза прессуемая – Compri Sugar®	EP или USP/NF
Сахар прямопрессуемый - Di-Pac	EP или USP/NF
Сорбитол - Neosorb	EP или USP/NF
Спирт этиловый 95%, 96%	ФС 42-3072-00

2.3. Методики определения физико-химических свойств и технологических характеристик порошков и гранулятов, используемых в производстве таблеток и капсул

При выборе методов получения таблетированных и капсулированных препаратов, а также при подборе вспомогательных веществ, большое значение имеют физико-химические и технологические свойства субстанции, а именно: сыпучесть, выражаемая через массовую скорость истечения порошка из вибрирующей воронки, угол естественного откоса, насыпная масса, форма и размер частиц, смачиваемость, удельная поверхность, прессуемость. Немаловажное значение имеет также плотность вещества. Эти характеристики могут в значительной степени определять биофармацевтические свойства лекарственных форм [12, 14, 39, 41, 104].

Технологические характеристики субстанции, вспомогательных веществ, гранулятов и таблеток определяли с помощью общепринятых в фармацевтической практике методик, результаты экспериментов обрабатывались статистически.

2.3.1. Определение сыпучих свойств порошкованных материалов

Должная подвижность порошкообразных препаратов — основное

условие равномерного заполнения матричного отверстия. Разные препараты обладают разной текучестью (сыпучестью). Разная сыпучесть порошков объясняется различием частиц по форме и размерам, электростатическими явлениями вследствие электризации частиц порошка трением (возникающим между контактными поверхностями при скольжении), что вызывает прилипание частиц к стенкам воронки и друг к другу, влажностью материала.

Изучение вышеперечисленных факторов выявляет следующую зависимость: наименьшей сыпучестью обладают порошки с частицами небольшого размера, неоднородными по гранулометрическому составу, с повышенной влажностью. Уменьшение насыпной плотности снижает сыпучесть, но при равных значениях насыпной плотности вещества будут иметь разную текучесть, так как она зависит еще и от коэффициентов межчастичного трения. Также плохой сыпучестью будут обладать порошки при наличии значительных различий по размеру и форме между частицами, так как возрастает величина удельной поверхности. Сыпучесть определяется по массовой скорости истечения и углу естественного откоса.

Сыпучесть исходного порошка, а также композиций его со вспомогательными веществами (гранулят), оценивали по скорости высыпания порошка или гранул с помощью виброворонки серийного прибора ВП-12А с диаметром выпускного отверстия 12 мм. Частота и амплитуда вибрации виброворонки составляет 50 Гц и 0,08 мм соответственно.

Для оценки сыпучести использовали прибор, который состоит из металлической воронки с отрезанным стеблем, которая имеет диаметр выпускного отверстия 12 мм, укрепленной на вибраторе. Вибратор – механический, эксцентриковый, дающий частоту вибрации 50 Гц. В воронку, закрытую снизу заслонкой, высыпают навеску порошка или гранулята без уплотнения в количестве до 30 г, взятую с точностью до 0,01 г. Включают вибрацию и одновременно включают секундомер, после 20 секунд, для получения стабильных показателей, заслонку открывают и замеряют время

высыпания материала из воронки с точностью до 0,02 с. Для определения сыпучести проводят пять параллельных измерений [14].

Величину сыпучести определяют по формуле:

$$C = P/(t-20),$$

где: С - сыпучесть, г/с;

Р - навеска, г;

t - среднее время высыпания порошка, с.

Оптимальные значения сыпучести представлены на рисунке 3.

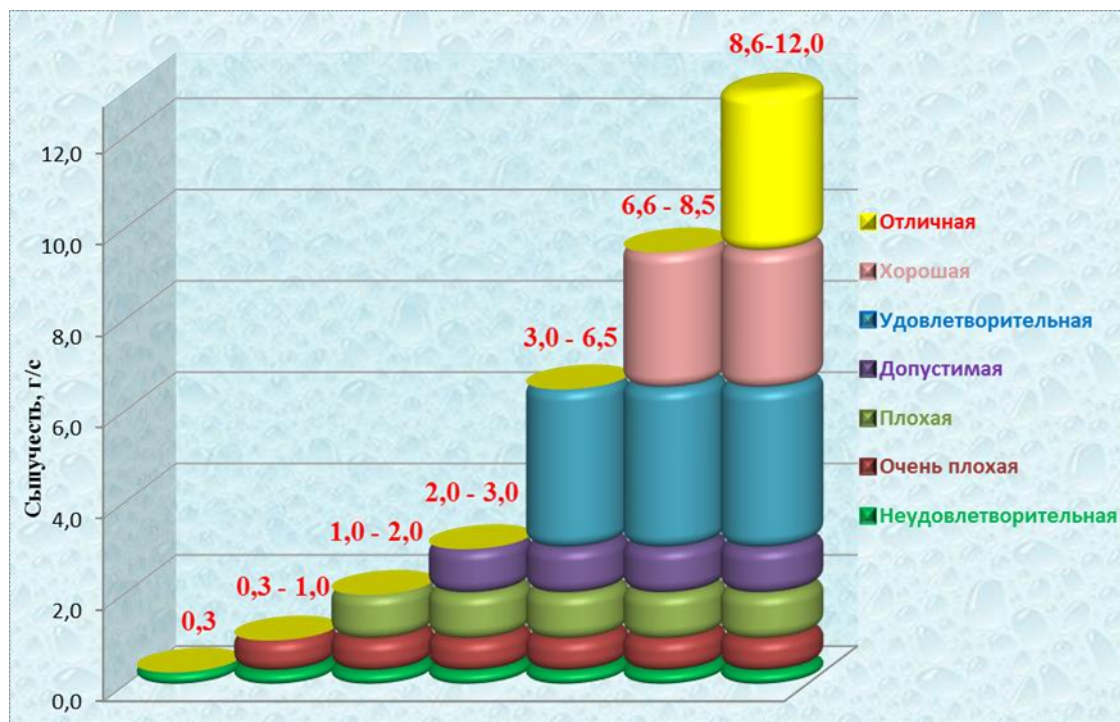


Рисунок 3. Характеристики показателей сыпучести.

2.3.2. Определение угла естественного откоса

Углом естественного откоса называется угол между образующей горки свободно насыпанного материала и горизонтальной плоскостью. Этот показатель характеризует способность вещества при дозировании равномерно заполнять матричный стакан [39].

Для измерения этого показателя был использован тот же прибор, что и для определения сыпучести. Порошок высыпается при строго постоянной высоте падения - 15 см. После высыпания материала отсчитывали значение угла естественного откоса с помощью угломера.

Угол естественного откоса изменяется в широких пределах — от 25 до

30° для хорошо сыпучих материалов, от 60 до 70° для связных материалов. Таким образом, угол естественного откоса является показателем, определяющим потенциальную сыпучесть материала.

2.3.3 Определение остаточной влажности

Содержание влаги в материале оказывает большое влияние на сыпучесть и прессуемость порошков. Повышенная влажность прессуемого материала снижает его сыпучесть, а при недостаточном влагосодержании снижается сила сцепления между частицами прессуемого материала и уменьшается прочность таблеток. Поэтому таблетлируемый материал должен иметь оптимальную влажность.

Определение остаточной влажности проводилось экспрессным методом определения массовой доли влаги на влагомере термогравиметрическом «ЭВЛАС-2М». Основу прибора составляет металлический корпус, внутри которого размещена сушильная камера с крестовиной взвешивающего устройства и с чашей для проб. Индикация результата производится в цифровой форме. Время прогрева и установления рабочего режима влагомера – не более 20 мин. В начале влагомер прогревают, а затем производят тарирование и градуирование взвешивающего устройства и только после этого измеряют влажность. Для определения влажности берется навеска гранулята 5,0 г. Высушивание проводится при 70 °С, время высушивания составляет 10 - 15 минут. Конец высушивания определяется постоянством веса материала после удаления влаги. Влажность определяется по индикации на экране прибора [28, 44].

2.3.4. Прессуемость

Прессуемость порошков — это способность его частиц к когезии под давлением, к образованию прочных структурированных систем. От степени проявлений этой способности зависит прочность таблетки после снятия давления. Значение этой величины позволяет подобрать вспомогательные

вещества, метод гранулирования, соответствующие пресс-формы и правильно выбрать величину давления прессования для получения качественных таблеток. Прессуемость может быть выражена в абсолютных величинах через прочность таблетки в Ньютонах (Н). Прессуемость определяется по величине нагрузки сжатия, с учетом формы и размеров таблеток [16].

При определении этого показателя брали навеску порошка в количестве 0,3 г с точностью до 0,01 г. Прессование навески проводили на ручном гидравлическом прессе, в матрице диаметром 9 мм при давлении 120 МПа. Полученную таблетку взвешивают на торсионных весах, высоту измеряют микрометром и коэффициент прессуемости ($K_{\text{пресс}}$, г/мм) вычисляют по формуле:

$$K_{\text{пресс}} = m / H,$$

где: m – масса таблетки, г;

H – высота таблетки, мм.

Установлено, что:

- для веществ с прочностью таблеток выше 7 кг/см² применяются чистые растворители для процесса грануляции; если же это крупнодисперсные порошки с хорошей сыпучестью, то они прессуются непосредственно, т.е. прямым прессованием;
- для веществ с прочностью таблеток 4-7 кг/см² достаточно применение обычных связывающих веществ;
- для веществ с прочностью таблеток 1-4 кг/см² необходимо применение высокоэффективных связывающих веществ.

По результатам определения прессуемости таблеточных масс делают заключение о технологии таблетирования.

Механическую прочность таблеток на сжатие определяли на приборе ТВТ фирмы «Эрвека».

2.3.5. Определение насыпной массы

Насыпная масса (насыпная плотность) – масса единицы веса свободно насыпанного порошкообразного лекарственного препарата в килограммах на кубический метр. Она отражает способность его частиц к компактированию и зависит от удельной массы порошка и от пористости. Поскольку в таблеточных и капсулонаполняющих машинах дозирование происходит по объему, очень важно знать насыпную массу ЛП и их смесей с вспомогательными веществами.

Насыпная масса определялась на приборе с вибрирующей воронкой. Порошок из воронки высыпается в цилиндр с измеренным объемом и весом. После заполнения цилиндра избыток порошка, возвышающийся над поверхностью цилиндра, аккуратно снимается ровной пластинкой. Цилиндр с порошком взвешивается с точностью до 0,01 г. Величина насыпной массы определяется по формуле:

$$P = (P_{п+ц} - P_{ц}) / V,$$

где: P - насыпная масса порошка, кг/м³;
 $P_{ц}$ - масса пустого цилиндра, кг;
 $P_{п+ц}$ - средняя масса цилиндра, заполненного порошком, кг;
 V - объем цилиндра, м³.

В зависимости от насыпной плотности различают порошки следующим образом:

- Насыпная плотность порошка > 2000 кг/м³ – весьма тяжелые;
- 2000 > Насыпная плотность порошка > 1100 кг/м³ – тяжелые;
- 1100 > Насыпная плотность порошка > 600 кг/м³ – средние;
- Насыпная плотность порошка < 600 кг/м³ – легкие.

2.3.6. Определение плотности

Плотность определяли пикнометрически. С точностью до 0,2 мг на аналитических весах были взвешены: чистый пикнометр (P_1) вместимостью 25 мл; пикнометр с навеской порошка (около 0,5 г) - (P_2); пикнометр с жидкостью (q); пикнометр с порошком и жидкостью - (F). Два последних измерения

проводят после предварительного термостатирования в течение одного часа при 20° С. После термостатирования проверяют уровень жидкости в пикнометре. В случае необходимости снова доводят до метки. Измерения проводят в трех параллельных пикнометрах. Точность определения $\pm 5 \%$.

Плотность порошка определяется по формуле:

$$\rho = P \cdot d / (P + q - F),$$

где: $P = P_2 - P_1$ - масса порошка, г;
 ρ - плотность порошка, г/см³;
 d - плотность жидкости;
 q - масса пикнометра с жидкостью, г;
 F - масса пикнометра с жидкостью и порошком, г,

2.3.7. Пористость

Расчет этого показателя проводили, исходя из значений плотности и насыпной массы. Пористость определяли по формуле:

$$\Pi = (1 - P / \rho) \cdot 100\%$$

где: Π – пористость, %;
 P - насыпная масса, г/см³;
 ρ – плотность, г/см³.

Установленные выше показатели - плотность, насыпная масса, пористость - это объемные характеристики порошка. Можно отметить следующую зависимость: чем больше пористость при прочих равных условиях, тем меньше насыпная масса. Чем больше удельный вес порошка, тем выше при прочих равных условиях его насыпная масса. Насыпную массу порошков необходимо учитывать при конструировании пресс-форм [39].

2.3.8. Форма и размер частиц

Порошкообразные лекарственные препараты являются грубодисперсными системами и состоят из частиц различных форм и размеров. Большинство их является кристаллическими системами, аморфное состояние встречается редко.

У многих лекарственных препаратов частицы анизодиаметрические (несимметричные, разноосные). Они могут быть удлиненной формы, когда длина значительно превышает поперечные размеры (палочки, иголки и т.п.), или пластинчатыми, когда длина и ширина значительно больше толщины (пластинки, чешуйки, таблички, листочки и т.п.). Меньшая часть порошкообразных веществ имеет частицы изодиаметрические (симметричные, равноосные) – это шаровидные образования, глыбки, многогранники и т.п.

Этот параметр важен для определения процесса прессования. Если частицы изометричны и приблизительно равного гранулометрического состава, они обладают хорошей сыпучестью и достаточно хорошо прессуются. В этом случае для получения таблеток может быть применено прямое прессование [2].

Форму частиц устанавливают по отношению средней длины частиц к средней ширине. При этом методе частицы условно подразделяются на три основных вида: удлиненные – отношение длины к ширине – более чем 3:1; пластинчатые – длина превышает ширину и толщину, но не более чем в 3 раза; равноосные – имеют шарообразную, многогранную форму близкую к изодиаметрической.

Форму и размер частиц определяли с помощью микроскопа Biolam 6.

2.3.9. Определение гранулометрического (фракционного) состава

Гранулометрический состав, или распределение частиц материала по крупности, оказывает определенное влияние на сыпучесть, а следовательно, на ритмичную работу таблеточных машин, стабильность получаемых таблеток, точность дозировки лекарственного вещества, а также на качественные характеристики таблеток, такие, как внешний вид, распадаемость, прочность и др.

Определение фракционного состава производили методом ситового анализа. Определенную массу (100 г) гранул или порошков просеивали через

набор сит с различным диаметром отверстий: 2,0; 1,0; 0,5; 0,25; 0,125 мм.

Навеска помещается на самое крупное сито, и весь комплект сит встряхивается в течение 5 мин (по секундомеру). Затем сита снимают по очереди одно за другим, каждое сито встряхивают отдельно над листом гладкой бумаги. Просеивание считается законченным, если количество материала, проходящее сквозь сито при дополнительном встряхивании в течение 1 минуты, составит по массе менее 1 %, оставшегося на сите. Материал на сите взвешивается. Содержание фракций различной крупности выражают в процентах от массы образца.

2.3.10. Определение удельной поверхности

В основе определения внешней удельной поверхности лежит измерение воздухопроницаемости через слой спрессованного порошка при постоянном перепаде давления, равному времени прохождения жидкости между двумя рисками на шкале манометра. Установка состоит из кюветы, плунжера, манометра, крана и резиновой груши. В кювету помещают два кружка фильтровальной бумаги, вырезанных по ее внутреннему диаметру. После этого в кювету вставляют плунжер, плотно прижимая его ко дну и измеряют общую высоту верхнего бортика кюветы и бортика плунжера – h_1 . Затем плунжер и один кружок фильтровальной бумаги вынимают из кюветы, засыпают в нее навеску испытуемого порошка, разравнивают и помещают сверху кружок фильтровальной бумаги и плунжером уплотняют порошок. После этого снова измеряют высоту бортиков кюветы и плунжера – h_2 , в этом случае в нее входит и расстояние, которое равняется измеренной высоте слоя спрессованного порошка. Эта высота вычисляется по формуле:

$$h = h_2 - h_1.$$

h - высота слоя порошка, мм;

где: h_1 - результат первого измерения, мм;

h_2 - результат второго измерения, мм.

Замер h_1 и h_2 проводят штангенциркулем с точностью по 0.1 мм.

Плунжер удаляется из кюветы, открывается кран и посредством груши

создается разряжение под слоем материала. Разряжение должно быть таким, чтобы жидкость в манометре поднялась до уровня верхней колбочки. После этого кран закрывается и по секундомеру измеряется время (в секундах) прохождения мениска жидкости в манометре между двумя рисками. (При быстром оседании столба жидкости - между рисками 3-4, при медленном - между рисками 1-2). Проводятся три параллельных измерения. Удельная поверхность рассчитывается по формуле:

$$S = K \times \frac{M}{\rho} \times \frac{\sqrt{t}}{10000}$$

где: S - удельная поверхность, $\text{м}^2/\text{г}$;

K - постоянная прибора для той пары рисок, между которыми проводилось измерение. Значение K определяется по стандартному порошку;

M - коэффициент, величина которого зависит от высоты слоя образца (h) и температуры (t °C), табличные данные;

t - время прохождения жидкости в манометре между двумя рисками, с;

ρ - величина навески, взятая с точностью до 0,01 г

По величине удельной поверхности были рассчитаны средние размеры (эквивалентный диаметр) частиц ЛВ по формуле:

$$d = \frac{6}{S \times \rho}$$

где: d - средний размер частиц, мкм;

S - удельная поверхность, $\text{м}^2/\text{г}$;

ρ - плотность, $\text{г}/\text{см}^3$.

2.3.11. Определение смачиваемости

Смачиваемость характеризует взаимодействие жидкости с поверхностью частиц порошка. Смачиваемость проявляется в частичном или полном растекании жидкой капли, соприкасающейся с поверхностью частиц. Практическое значение смачиваемости заключается в том, в таблетку из хорошо смачиваемых порошков легко проникает вода, что ускоряет распадаемость таблетки, поэтому зная этот показатель, можно подбирать

вспомогательные вещества, улучшающие распадаемость таблетки. Смачиваемость характеризует отношение к полярным и неполярным жидкостям и определяется по краевому углу смачиваемости $\cos \Theta$. Определение Θ основано на применении закона Пуазейля к течению жидкости по порам порошка с учетом капиллярной природы действующей силы. Метод включает сравнение скоростей пропитки порошка изучаемой и стандартной, полностью смачивающей образец жидкостями. Навеска порошка помещалась в стеклянный цилиндр, дно которого представляло собой кружок фильтровальной бумаги. Цилиндр помещали в ячейку из полиметилметакрилата, соединенную с градуированным капилляром, ячейку и капилляр заполняли в первом случае водой, во втором случае деканом, определяли скорость пропитки слоя порошка двумя жидкостями, смачиваемость рассчитывали по формуле:

$$\cos \Theta = N \times \frac{V_1}{V_2}, \text{ где } N = \frac{\sigma_1}{\sigma_2} \times \frac{\eta_1}{\eta_2}$$

где: V_1 - скорость пропитки водой;

V_2 - скорость пропитки деканом;

σ - поверхностное натяжение: σ_1 - воды, σ_2 - декана;

η - вязкость жидкости: η_1 - воды, η_2 - декана.

Значение N находится по графику зависимости N от температуры воздуха.

2.4. Методы оценки качества таблеток

2.4.1. Прочность

В процессе производства, транспортировки и хранения таблетки могут быть повреждены, что приводит к ухудшению товарного вида и частичной потере заданной дозировки, поэтому таблетки должны обладать достаточной прочностью.

Механическая прочность - основная характеристика качества, которая играет важнейшую роль при конструировании и использовании фасовочных машин, при установлении высоты и массы засыпки в контейнер таблеток.

Кроме этого механическая прочность определяет условия транспортировки, упаковки и хранения.

В процессе таблетирования давление можно развивать очень быстро - жёсткое давление (по ударному механизму), что может привести к переходу механической энергии в тепловую, что крайне нежелательно. Поэтому, в современных таблеточных машинах пуансон опускается плавно, за счёт чего увеличивается время воздействия силы на прессовку. Существует промежуточный режим прессования, при котором происходит чередование жёстких усилий прессования.

Увеличение скорости прессования обычно приводит к росту необходимого давления и снижению точности дозировки, увеличению расслоения таблеток при выталкивании. Применение смазки канала матрицы или добавление скользящих веществ в порошок, покрытие рабочих поверхностей инструмента тонким слоем фторопласта ведёт к уменьшению этих явлений.

Прочность таблеток во многом зависит от влажности гранулята. Увеличение и уменьшение содержания влаги, в отличие от оптимальной, приводит к снижению прочности. Поэтому для каждого препарата необходимо подбирать оптимальный интервал остаточной влажности таблеточной массы.

Механическая прочность таблеток на сжатие определяли на приборе ТВТ фирмы «Egweka». Прибор имеет регулируемую по высоте матрицу, с помощью которой таблетка подводится к конусовидному поршню. Стрелка прибора фиксирует давление, разрушающее таблетку. Стрелка прибора фиксирует давление (Р), разрушающее таблетку. Шкала прибора отградуирована в кг силы. Прочность n выражается в Ньютонах:

$$n = P \cdot 9,8$$

Показатели прочности должны быть не менее 30 Н [16].

Механическая прочность определяется также с помощью теста на истираемость. Истираемость определяли на барабанном ффриабилляторе типа

ТАР фирмы «Erweka», имеющем внутри барабана 12 лопастей. Скорость вращения барабана 20 об/мин., время вращения барабана 5 мин.

Испытания проводились на 20 таблетках, которые предварительно взвешивались с точностью до 0,001г. После испытания таблетки взвешивали, предварительно удалив с них пыль и крошки (ГФ XI вып.2 стр. 154).

Прочность (П) таблеток на истирание рассчитывали по формуле:

$$П = 100 - (m_1 - m_2) / m_1 \cdot 100 \%,$$

где: m_1 - масса таблеток до испытания, г;

m_2 - масса таблеток после испытания, г.

Прочность таблеток на истирание должна быть не менее 97%.

2.4.2. Сила выталкивания

Для выталкивания запрессованной таблетки из матрицы требуется затратить силу, чтобы преодолеть трение и сцепление между боковой поверхностью таблетки и стенкой матрицы. Сопротивление, возникающее при выталкивании таблетки из матрицы зависит от свойств прессуемых материалов и является одним из показателей для определения количества скользящих и смазывающих веществ. Сила выталкивания увеличивается при большом проценте мелкой фракции, измельчении, оптимальной влажности и давления прессования [11].

Для определения силы выталкивания навеску порошка (гранулята) прессовали в таблетку на гидравлическом прессе. Выталкивание запрессованной таблетки производили нижним пуансоном. Выталкивающее усилие регистрировали с помощью манометра.

Силу выталкивания определяют в Ньютонах и рассчитывают давление выталкивания (P_v) в МПа по формуле:

$$P_v = \frac{F_v}{S_b} \cdot 10^{-6},$$

где: F_v - сила выталкивания, Н;

S_b - боковая поверхность таблетки, m^2 .

Площадь боковой поверхности таблетки рассчитывается по формуле:

$$S_{\phi} = 2 \cdot \pi \cdot r \cdot h$$

где: r – радиус таблетки, м;
 h – высота таблетки, м.

2.4.3. Распадаемость

Определение распадаемости проводят на лабораторном идентификаторе процесса распадаемости [ГФ XI, том 2, стр.158]. Испытания проводят в воде очищенной при температуре 37 ± 2 °C на 6 образцах таблеток. Все образцы должны полностью распадаться, о чём судят по отсутствию частиц на сетке диска. Если один или два образца не распались, повторяют испытание ещё на 12 образцах. Не менее 16 или 18 образцов должны полностью распасться.

Время распадаемости таблеток ладастен по 50 мг и 100 мг и таблеток «Локсидан» не должно превышать 15 минут.

Капсулы, предназначенные для внутреннего применения должны распадаться или растворяться в желудочно-кишечном тракте. Определение распадаемости проводят согласно приложению 3 к статье «Таблетки». Если в частных статьях нет других указаний, капсулы должны распадаться в течение не более 20 мин.

2.5. Показатели качества и оценка стабильности таблеток ладастена

Методы аналитического контроля разработаны под руководством кандидата фармацевтических наук М.Е. Дуденковой в аналитической группе опытно-технологического отдела (руководитель - доктор фармацевтических наук, профессор Б.М. Пятин) ГУ НИИ фармакологии им В.В. Закусова РАМН [47, 81].

2.5.1. Исследование таблеток ладастена на наличие посторонних примесей

Определение отсутствия посторонних примесей в таблетках ладастена, полученных методами влажного гранулирования и прямого прессования, проводили с применением метода ТСХ и ВЭЖХ.

Метод ТСХ. Около 0,2 г порошка растертых таблеток взбалтывают в течение 10 мин с 5 мл ацетона и фильтруют через фильтр типа “Миллипор” с диаметром пор 0,45 мкм (испытуемый раствор), отбрасывая первые порции фильтрата. На линию старта пластинки Кизельгель 60 F254 Мерк или аналогичной размером 10 X 15 см, предварительно обработанной в указанной ниже системе растворителей, наносят по 0,01 мл испытуемого раствора (200 мкг), растворов Б (0,1 мкг), В (0,2 мкг), Г (0,3 мкг), Д (0,4 мкг) рабочего стандартного образца (РСО) ладастена и раствора смеси свидетелей ладастена и п-броманилина. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе в течение пяти минут, помещают в камеру со смесью растворителей гексан - ацетон (6:1) и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт растворителя пройдет расстояние 10 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе в течение десяти минут и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора помимо основного пятна ладастена допускаются дополнительные пятна, которые по величине и интенсивности сравнивают со шкалой свидетелей. Пятно индивидуальной примеси не должно превышать пятна свидетеля из раствора Д (не более 0,2%). Сумма примесей не должна превышать 0,5%.

Метод ВЭЖХ. ВЭЖХ проводят на стальной колонке Ultra 5 мкм C₁₈ (250 x 4,6 мм) с предколонкой Ultra 5 мкм C₁₈ (30 x 4,6 мм).

Разделения ладастена и примесей в подвижной фазе: ацетонитрил – метанол – вода, доведенной до pH $2,50 \pm 0,05$ фосфорной кислотой (7:2:2) с применением программирования скорости. Скорость потока ПФ – 1 мл/мин в течение 4 мин, затем увеличение от 1 до 1,9 мл/мин за 0,2 мин. Температура

колонки комнатная, аналитическая длина волны 245 нм, концентрация испытуемого раствора 1 мг/мл, объем пробы 20 мкл.

В этих условиях относительные времена удерживания АПБФА и ПБА (относительно ладастена) составляли 0,22 и 0,24 соответственно. Пределы обнаружения составляли для АПБФА-0,002 мкг; ПБА-0,0021 мкг; ладастена-0,01 мкг.

Для проверки пригодности хроматографической системы готовят раствор с содержанием РСО ладастена 0,01 мг/мл и образца примеси ПБА 0,01 мг/мл. Пригодность системы оценивают по эффективности хроматографической колонки, рассчитанной по пику ладастена (не менее 5000 теоретических тарелок), коэффициенту асимметрии пика ладастена (не более 1,5), относительному стандартному отклонению, рассчитанному для площадей пиков ладастена по пяти измерениям (не более 2%) и относительному времени удерживания ПБА относительно ладастена ($0,24 \pm 0,01$).

2.5.2. Определение однородности дозирования таблеток ладастена

Однородность дозирования. Испытания проводят в соответствии с требованиями ГФ XI, вып.2, с.154.

Одну таблетку по 0,05 г помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл хлороформа, взбалтывают в течение 10 мин. Доводят объем раствора хлороформом до метки и перемешивают. Раствор фильтруют через фильтр типа “Миллипор” с диаметром пор 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата.

1 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора спиртом 95 % до метки и перемешивают.

Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре при длине волны 260 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

В качестве раствора сравнения используют смесь растворителей: хлороформ - спирт 95 % (1:100).

Одновременно проводят измерение оптической плотности раствора РСО ладастена. Содержание ладастена в одной таблетке в граммах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_1 * a_0 * 100 * 100 * 1}{D_0 * 1 * 200 * 100} = \frac{D_1 * a_0}{D_0 * 1},$$

где: D_1 - оптическая плотность испытуемого раствора;
 D_0 - оптическая плотность раствора РСО ладастена;
 a_0 - навеска РСО ладастена, в граммах;

2.5.3. Определение растворения таблеток ладастена

Определение проводится на приборе типа «Лопастная мешалка».

Среда растворения – 2% водный раствор натрия додецилсульфата (НаДС). Скорость вращения – 100 об/мин, температура – $37 \pm 1^\circ\text{C}$. Объем среды растворения 900 мл. Количественное содержание ладастена в растворе определяли методом УФ-спектрофотометрии при длине волны 258 нм.

Из всех образцов таблеток за 240 минут в раствор должно высвобождаться не менее 60 % ладастена.

2.5.4. Определение количественного содержания ладастена в таблетках

Для количественного определения ладастена в таблетках двух составов применяли методы СФМ и ВЭЖХ.

При методики СФМ извлечение ладастена из таблеточной массы проводили смесью хлороформ-спирт этиловый 95% (1:99).

Линейная зависимость оптической плотности растворов ладастена от концентрации при длине волны 260 нм (максимум поглощения растворов в УФ-области спектра), наблюдается в интервале от 0,001 до 0,04 мг/мл (коэффициент корреляции 0,9998), рабочая концентрация 0,01 мг/мл.

В качестве альтернативного метода определения количественного содержания ладастена в лекарственной форме был применен метод ВЭЖХ.

Исследования проведены на колонке Ultra 5 мкм C18 (250 x 4,6 мм) с предколонкой Ultra 5 мкм C18 (30 x 4,6 мм), в подвижной фазе – ацетонитрил – метанол – вода очищенная, доведенная до pH $2,50 \pm 0,05$ фосфорной кислотой (7:2:1); скорость потока 1,0 мл/мин; режим элюирования – изократический, аналитическая длина волны – 260 нм.

В этих условиях разделение пиков АПБФА и ПБА происходило не полностью, однако скорость проведения анализа значительно увеличивалась, по сравнению со скоростью анализа при определении посторонних примесей.

Линейная зависимость площадей пиков от концентрации растворов ладастена наблюдалась в интервале от 0,0005 до 0,015 мг/мл; коэффициент корреляции 0,9998. Рабочая концентрация растворов ладастена – 0,01 мг/мл. Предел количественного определения ладастена составлял 0,016 мкг, предел обнаружения – 0,008 мкг.

Точность и сходимость методики оценивали для обоих составов таблеток, путем анализа модельных смесей известных количеств ладастена с плацебо на уровне 80 – 120% от концентрации действующего вещества в испытуемом растворе (0,01 мг/мл). Относительная ошибка разработанной методики количественного определения содержания ладастена в модельных смесях разного состава не превышала 0,5 % (табл. 14, 15).

Содержание ладастена во всех образцах таблеток соответствовало требованиям ГФ XI издания ($50 \text{ мг} \pm 7,5\%$ и $100 \text{ мг} \pm 5 \%$)

2.6 Показатели качества и оценка стабильности таблеток и капсул

«Локсидан»

Методы аналитического контроля разработаны под руководством кандидата фармацевтических наук Д.Е. Каравановой в аналитической группе опытно-технологического отдела (руководитель - доктор фармацевтических наук, профессор Б.М. Пятин) ГУ НИИ фармакологии им В.В. Закусова РАМН [80].

2.6.1. Исследование таблеток и капсул «Локсидан» на наличие посторонних примесей

Определение отсутствия посторонних примесей проводили с применением метода ТСХ. На хроматограмме препарата, полученной при испытании на подлинность, должно быть только два пятна на уровне пятен свидетелей.

Ультрафиолетовый спектр раствора, приготовленного для количественного определения, в области от 225 до 400 нм имеет максимумы поглощения при длинах волн (258 ± 2) нм и (340 ± 2) нм.

1 г порошка растертых таблеток взбалтывают в течение 10 мин с 5 мл ацетона и фильтруют через плотный бумажный фильтр. На линию старта пластинки Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck) или аналогичной размером 10×15 см, предварительно обработанной как описано ниже, наносят 0,01 мл полученного фильтрата (по 100 мкг ладастена и сиднокарба). Рядом в качестве свидетелей наносят по 0,01 мл (100 мкг) растворов РСО ладастена и сиднокарба.

Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе в течение 5 минут, затем помещают в камеру со смесью растворителей хлороформ – ацетон (6:1) и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт растворителей пройдет расстояние 10 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе в течение 10 минут и просматривают в УФ-свете с длиной волны 254 нм. По положению, форме и интенсивности пятна испытуемой пробы должны быть идентичны пятнам свидетелей.

2.6.2. Определение однородности дозирования таблеток и капсул «Локсидан»

Испытания проводят в соответствии с требованиями ГФ XI, вып. 2, с. 154.

Количество сиднокарба и ладастена определяют методом спектрофотометрии в УФ-области.

Одну таблетку (капсулу) помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют примерно 15 мл хлороформа и взбалтывают в течение 20 минут.

Доводят объем раствора хлороформом до метки, перемешивают и фильтруют через плотный бумажный фильтр, отбрасывая первые порции фильтрата. 1 мл фильтрата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора до метки 95% этанолом и перемешивают.

Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре при длинах волн 258 и 340 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

В качестве раствора сравнения используют смесь хлороформа и этанола 95 % (1:100).

Параллельно измеряют оптическую плотность раствора смеси РСО ладастена и сиднокарба при тех же длинах волн.

Содержание сиднокарба (X) и ладастена (Y) в одной таблетке (капсуле) в граммах вычисляют по формулам:

$$X = \frac{D^{340} \cdot S_0}{D_0^{340}} ; \quad Y = \frac{(D^{258} - D^{340} \cdot k) \cdot L_0}{D_0^{258} - D_0^{340} \cdot k} ,$$

где: D^{340} - оптическая плотность испытуемого раствора при длине волны 340 нм;
 D_0^{340} - оптическая плотность раствора смеси РСО ладастена и сиднокарба при длине волны 340 нм;
 D^{258} - оптическая плотность испытуемого раствора при длине волны 258 нм;
 D_0^{258} - оптическая плотность раствора смеси РСО ладастена и сиднокарба при длине волны 258 нм;
 S_0 – масса навески РСО сиднокарба, г;
 L_0 – масса навески РСО ладастена, г;
 k – экспериментально определенный коэффициент пересчета, равный 1,52579.

Содержание ладастена и сиднокарба в каждой таблетке (капсуле) должно соответствовать требованиям ГФ XI, вып 2, с.154.

2.6.3. Определение растворения таблеток и капсул «Локсидан»

Испытания проводят в соответствии с требованиями ГФ XI, вып. 2, с. 154 и ОФС 42-0003-04 «Растворение».

В сосуд прибора типа «лопастная мешалка» приливают 900 мл 2 % водного раствора натрия додецилсульфата и термостатируют при 37 °С. После этого помещают в сосуд одну таблетку (капсулу) и включают мешалку (скорость вращения – 100 об/мин). Через 180 минут отбирают пробу объемом 20 мл. Пробу фильтруют через фильтр «миллипор» или «владипор» с диаметром пор 0,45 мкм. 15 мл полученного фильтрата помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 0,25 мл хлороформа, доводят до метки 95% этанолом (учитывая явление контракции) и перемешивают. Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре при длинах волн 258 и 340 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Для приготовления раствора сравнения в мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1 мл хлороформа, 60 мл 2% водного раствора натрия додецилсульфата, доводят до метки 95% этанолом (с учетом явления контракции) и перемешивают.

Параллельно измеряют оптическую плотность смешанного раствора РСО сиднокарба и ладастена.

Содержание (в %) сиднокарба (X) и ладастена (Y), перешедших в раствор, вычисляют по формулам:

$$X = \frac{D^{340} \cdot S_0 \cdot 15}{D_0^{340} \cdot N_S} ;$$

$$Y = \frac{(D^{258} - D^{340} \cdot k) \cdot L_0 \cdot 15}{(D_0^{258} - D_0^{340} \cdot k) \cdot N_L} ,$$

где: D^{340} - оптическая плотность испытуемого раствора при длине волны 340 нм;

D_0^{340} - оптическая плотность раствора смеси РСО ладастена и сиднокарба при длине волны 340 нм;

D^{258} - оптическая плотность испытуемого раствора при длине

волны 258 нм;

D_0^{258} - оптическая плотность раствора смеси РСО ладастена и сиднокарба при длине волны 258 нм;

S_0 – масса навески РСО сиднокарба, г;

L_0 – масса навески РСО ладастена, г;

k – экспериментально определенный коэффициент пересчета, равный 1,52579;

N_s - содержание сиднокарба в одной таблетке (капсуле), указанное на этикетке, г;

N_L - содержание ладастена в одной таблетке (капсуле), указанное на этикетке, г.

Вычисляется среднее значение для 6 определений.

Через 3 часа в раствор должно перейти не менее 75 % ладастена и не менее 96 % сиднокарба.

2.6.4. Определение количественного содержания ладастена и сиднокарба в таблетках и капсулах «Локсидан»

Около 0,8 г (точная навеска) порошка растертых таблеток (содержимого капсул) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл хлороформа и взбалтывают в течение 15 минут. Доводят объем раствора хлороформом до метки, перемешивают и фильтруют через плотный бумажный фильтр, отбрасывая первые порции фильтрата. 1 мл фильтрата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора до метки 95% этанолом и перемешивают.

Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре при длинах волн 258 и 340 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения используют смесь хлороформа и этанола 95 % (1:100).

Параллельно измеряют оптическую плотность раствора смеси РСО ладастена и сиднокарба при тех же длинах волн.

Содержание сиднокарба (X) и ладастена (Y) в одной таблетке в граммах вычисляют по формулам:

$$X = \frac{D^{340} \cdot S_0 \cdot b}{D_0^{340} \cdot m} ;$$

$$Y = \frac{(D^{258} - D^{340} \cdot k) \cdot L_0 \cdot b}{(D_0^{258} - D_0^{340} \cdot k) \cdot m} ;$$

где: D^{340} - оптическая плотность испытуемого раствора при длине волны 340 нм;
 D_0^{340} - оптическая плотность раствора смеси РСО ладастена и сиднокарба при длине волны 340 нм;
 D^{258} - оптическая плотность испытуемого раствора при длине волны 258 нм;
 D_0^{258} - оптическая плотность раствора смеси РСО ладастена и сиднокарба при длине волны 258 нм;
 b - средняя масса таблетки, г;
 S_0 - масса навески РСО сиднокарба, г;
 L_0 - масса навески РСО ладастена, г;
 m - масса навески порошка таблеток, г;
 k - экспериментально определенный коэффициент пересчета, равный 1,52579.

Содержание ладастена в одной таблетке (капсуле) должно быть от 0,0093 г до 0,0108 г.

Содержание сиднокарба в одной таблетке (капсуле) должно быть от 0,0093 до 0,0108 г.

2.7. Методы статистической обработки результатов

Полученные в ходе исследований результаты определений обрабатывали статистически по методике ГФ XI, вып. 1, с. 199 на компьютере Pentium 350/32/6.2Gb/15``с помощью программы Excel и STAT. Статистическую значимость различий между группами оценивали с использованием непарного t-критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА III. РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК ЛАДАСТЕНА

Для разработки технологии и подбора оптимального состава таблеток ладастена необходимо рассмотреть возможность применения различных способов таблетирования, сделать вывод о целесообразности применения вспомогательных веществ.

С этой целью изучены физико-химические и технологические показатели субстанции ладастена.

Для исследования субстанций применялись методики, описанные выше в главе «Объекты и методы исследования».

3.1. Исследования субстанции ладастена

Объектами исследований являются субстанции ладастена, синтезированные в химико-технологической лаборатории опытно-технологического отдела ГУ НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН.

Таблица 4.

Результаты исследования технологических свойств субстанций ладастена

Показатель	Размерность	Субстанция ладастена		
		кристаллическая	просеянная	мелкодисперсная
Сыпучесть	г/с	Неудовлетворительная		
Насыпная масса до уплотнения	кг/м ³	408,2 ± 11,3	416,5 ± 9,8	389,9 ± 15,4
Насыпная масса после уплотнения	кг/м ³	587,4 ± 13,7	589 ± 14,2	465,0 ± 25,0
Прессуемость	Н	26,97 ± 2,5	32,37 ± 3,1	65,02 ± 2,2
Остаточная влажность	%	0,42	0,77	1,06
Удельная поверхность	м ² /кг	151 ± 4,3	340 ± 4,1	774,5 ± 3,9

Сравнительная характеристика показателей субстанций ладастена – кристаллической, просеянной через сито № 38 (не более 0,16 мм) и мелкодисперсной, представлена в табл. 4.

Из результатов исследования видно, что наилучшими физико-химическими свойствами обладает субстанция ладастена мелкодисперсная.

Дальнейшие работы по разработке состава и технологии таблеток ладастена проводили с мелкодисперсной субстанцией.

Субстанция ладастена представляет собой белый или почти белый мелкокристаллический порошок, обладающий резко 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.

С целью выбора оптимального состава вспомогательных веществ и теоретического обоснования технологии получения таблеток были изучены физико-химические и технологические свойства субстанций: сыпучесть, насыпная масса, прессуемость, удельная поверхность (определены ранее), влагосодержание, пористость, плотность, смачиваемость, форма и размер частиц. Результаты исследования представлены в табл. 5.

Таблица 5

Физико-химические и технологические свойства субстанции ладастена

Показатель	Размерность	Ладастен
Пористость	%	$63 \pm 1,0$
Плотность	кг/м ³ *10 ³	$1,26 \pm 0,4$
Смачиваемость	$\cos \theta$	0
Влагосодержание	%	0
Распадаемость модельных напрессовок	Мин	$\geq 15,0$
Эквивалентный диаметр частиц	мкм	$6,15 \pm 0,9$

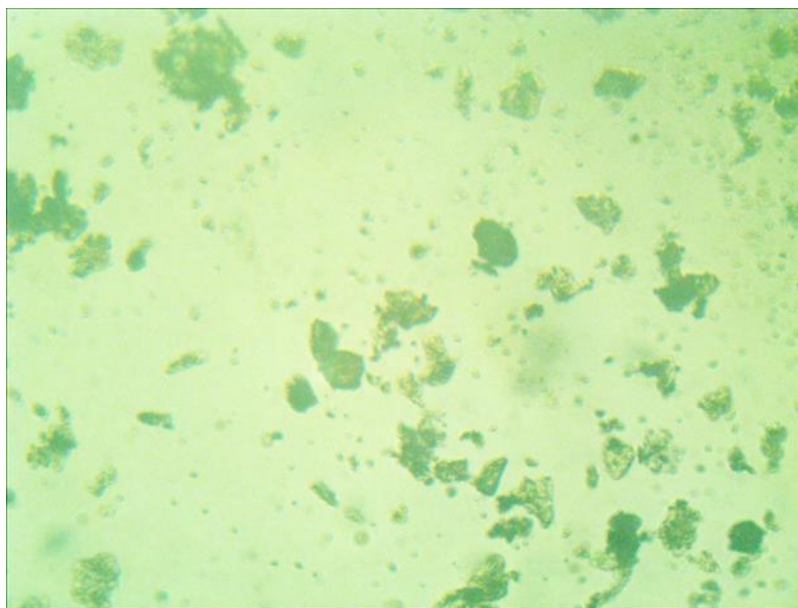


Рисунок 4. Кристаллы ладастена при 600-кратном увеличении в среде глицерина.

Форма и размер частиц (микроскопически): бесцветные анизометричные пластинки и их обломки (рис. 4). Размер частиц: менее 10 мкм.

Как видно из данных, приведенных в таблицах 4 и 5, субстанция ладастена обладает резко выраженными гидрофобными свойствами, хорошей прессуемостью ($65,02 \pm 2,2$ Н), а в следствии формы и размера частиц, электризации субстанции - неудовлетворительной сыпучестью (0 г/с). Распадаемость модельных напрессовок более 15 минут. Для получения таблеточной массы с необходимыми технологическими характеристиками требуется применение специальных вспомогательных веществ.

3.2 Разработка состава и технологии таблеток ладастена методом влажной грануляции

В производстве таблеток лекарственных веществ наиболее широко в настоящее время применяется традиционный метод влажного гранулирования, предусматривающий обработку сухих ингредиентов растворами склеивающих веществ, обычно высокомолекулярной природы. Часто, наряду с функцией связывающего вещества, гранулирующий агент выполняет функцию разрыхлителя. Разработка твердой лекарственной формы,

предполагает введение в состав комплекса вспомогательных веществ, которые обеспечат необходимые показатели 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 [27, 119, 127].

Вспомогательные вещества придают таблетлируемым порошкам необходимые технологические свойства. Они влияют не только на качество таблеток, но и на биологическую доступность лекарственного вещества, поэтому выбор вспомогательных веществ для каждого таблетированного лекарственного препарата должен быть научно обоснован.

В качестве вспомогательных веществ были изучены: сахарная пудра, лактоза, крахмал картофельный, целлюлоза микрокристаллическая, магний углекислый основной, кальция фосфат двузамещенный, магния карбонат основной, магния стеарат и др. вещества [55].

Ввиду того, что ладастен обладает резко 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 [118, 132].

3.2.1 Составы, полученные методом влажного гранулирования

Технология производства по методу влажного гранулирования предусматривает использование в качестве увлажнителей растворов высокомолекулярных соединений или сахара.

Для этой цели были использованы 5,0 % и 7,5 % крахмальный клейстер,

2,0 % и 3,0 % раствор натрия карбоксиметилцеллюлозы, 60,0 % сахарный сироп и 3,0 % раствор метилцеллюлозы.

Получение таблеток ладастена проводили по следующей технологии: приготовление водных растворов связующих веществ; просеивание, отвешивание необходимого количества ладастена и вспомогательных веществ, перемешивание компонентов, увлажнение смеси раствором гранулирующей жидкости; влажное гранулирование и сушка гранулята; сухое гранулирование; опудривание полученного гранулята. (табл. 6). Прессование таблеток проводили на ручном гидравлическом прессе с рабочей частью пресс-инструмента диаметром 6 мм и давлением 120 МПа.

Качество полученных гранулятов и таблеток определяли по показателям: сыпучесть, насыпная масса, прочность на радиальное сжатие, распадаемость, растворение (табл. 6).

Установлено, что в качестве наполнителя и разрыхлителя в таблетках ладастена по 50 мг целесообразно использовать крахмал картофельный в количестве 45,5 % от массы таблетки; в качестве гранулирующего агента – 7,5 % крахмальный клейстер в количестве 3,5 % от общей массы (в пересчете на сухое вещество – крахмал картофельный); в качестве антифрикционного средства – магния стеарат в количестве 1,0 %. Сферические зерна крахмала создают в таблетке большую микропористость, что в соединении с его высокой гидрофильностью способствует лучшему проникновению жидкости внутрь таблетки.

При значении влажности гранулята менее 3 % таблетки обладают низкой механической прочностью. Оптимальной следует считать влажность от 3 до 4 %.

По предложенной технологии и выбраному состав так же наработанны таблетки ладастена по 100 мг на пресс инструменте диаметром 8 мм, плоскоцилиндрическом с ризкой.

Разработанный состав таблеток ладастена представлен в таблице 7.

Таблица 6

Технологические характеристики гранулятов и таблеток ладастена, метод влажного гранулирования

№	Состав таблеточной массы, г		Средняя масса, г	Связующий раствор	Сыпучесть, г/с	Насыпная плотность, кг/м ³		Прочность таблеток, Н	Распадаемость, мин	Растворение, %
						До уплотн.	После уплотн.			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1.	Ладастен Крахмал Na-КМЦ Магния стеарат	0,05 0,048 0,001 0,001	0,1	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 Магния стеарат	0,05 0,048 0,001 0,001	0,1	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 Магния стеарат	0,05 0,0475 0,0015 0,001	0,1	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 Магния стеарат	0,05 0,044 0,025 0,001	0,12	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 Магния стеарат	0,05 0,049 0,001	0,1	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

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
6.	Ладастен Крахмал Магния стеарат	0,05 0,049 0,001	0,1	7,5 % крахмал. клейстер	$10,0 \pm 0,5$	$525,6 \pm 14,3$	$601,1 \pm 16,3$	$49,05 \pm 2,2$	$7,5 \pm 1,0$	$64,5 \pm 1,5$
7.	Ладастен Крахмал Магния стеарат	0,05 0,0985 0,0015	0,15	7,5 % крахмал. клейстер	$8,15 \pm 0,6$	$533,1 \pm 10,5$	$594,0 \pm 14,6$	$36,49 \pm 1,7$	$6,5 \pm 1,2$	$65,1 \pm 2,7$
8.	Ладастен Крахмал МКЦ 102 Магния стеарат	0,05 0,03 0,05860 0,0014	0,14	5,0 % крахмал. клейстер	$7,95 \pm 0,7$	$523,8 \pm 7,7$	$581,2 \pm 11,0$	$45,21 \pm 2,3$	$7,2 \pm 0,8$	$60,3 \pm 1,8$
9.	Ладастен Крахмал МКЦ 102 Магния стеарат	0,05 0,03 0,0685 0,0015	0,15	5,0 % крахмал. клейстер	$8,36 \pm 0,9$	$535,9 \pm 10,3$	$589,6 \pm 9,8$	$48,34 \pm 5,1$	$7,0 \pm 1,3$	$61,6 \pm 1,4$
10.	Ладастен Крахмал МКЦ 102 Магния стеарат	0,05 0,035 0,0635 0,0015	0,15	7,5 % крахмал. клейстер	$8,11 \pm 1,2$	$541,1 \pm 10,3$	$592,3 \pm 12,1$	$48,34 \pm 5,1$	$7,0 \pm 1,3$	$63,2 \pm 2,5$

Таблица 7.

Таблетки ладастена по 50 и 100 мг

Наименование компонентов	Ладастен, таблетки по 50 мг	Ладастен, таблетки по 100 мг	
	г	г	%
Ладастен	0,05	0,10	50,00
Вспомогательные вещества:			
Крахмал картофельный	0,049	0,098	49,00
Магния стеарат	0,001	0,002	1,00
Средняя масса:	0,100	0,200	

При масштабировании производства и наработке промышленной серии таблеток ладастена по 50 мг время распадаемости увеличилось до 10-12 минут. С целью улучшения распадаемости таблеток изучены возможности введения в состав модельных таблеток вспомогательных веществ, применяемых на современном фармацевтическом рынке в качестве супердизинтегрантов.

3.2.2. Влияние введения дезинтегрантов на распадаемость таблеток ладастена, полученных методом влажной грануляции

Таблетки ладастена, кроме механической прочности, также должны иметь хорошие показатели по распадаемости и растворению. Распадаемость зависит от ряда причин. Высокая механическая прочность таблетки влияет на ее распадаемость. Время распадаемости возрастает, что отрицательно сказывается на качестве таблетки. При достаточной механической прочности необходимо обеспечить хорошую распадаемость таблетки.

Распадаемость зависит от многих причин:

- от количества связывающих веществ. Таблетки должны содержать их столько, сколько необходимо для достижения требуемой прочности;
- от давления прессования: чрезмерное давление ухудшает распадаемость таблетки;
- от качества разрыхляющих веществ, способствующих распадаемости таблеток.

Исторически для улучшения дезинтеграции таблеток использовались такие компоненты, как крахмалы, альгинаты, ионообменные смолы, пектины и т.д. Для достижения желаемых результатов требовалось большое количество этих компонентов. Дальнейшее развитие привело к появлению компонентов с отличными дезинтеграционными свойствами. Эти новые дезинтегранты часто называют «супердезинтегранты».

Все супердезинтегранты состоят из сшитых полимерных цепочек, химически модифицированных для достижения оптимальной дезинтеграции. С целью улучшения распадаемости таблеток изучено введение в их состав супердезинтегрантов: натрия гликолят крахмала (Explosol® - Blanver Farmoquimica Ltda), кроскармеллозы натрия (Solutab® - Blanver Farmoquimica Ltda), частично прежелатинизированного модифицированного кукурузного крахмала (Starch 1500® - Colorcon).

Натрия крахмала гликолят широко используется в производстве фармацевтических препаратов в качестве дезинтегранта в составе капсул и таблеток. Он обычно используется либо для прямого прессования либо во влажной грануляции. При разработке рецептуры лекарственного средства обычной используется концентрация в диапазоне от 2 % до 8 %. Оптимальная концентрация составляет около 4 %, хотя во многих случаях достаточно 2 %. Дезинтеграция происходит за счет быстрого поглощение жидкости с последующим быстрым набуханием. В процессе влажной грануляции добавление Explosol® после формирования гранул способствует более быстрой дезинтеграции таблеток, чем введение его в состав гранул.

Кроскармеллоза натрия – классический широко используемый дезинтегрант, обеспечивающий распадаемость таблетки за счет транспорта воды внутрь. Благодаря высокой поглощающей способности, кроскармеллоза является эффективным веществом, способствующим растворению, и отличным дезинтегрантом в твердых лекарственных формах.

Частично прежелатинизированный кукурузный крахмал является уникальным вспомогательным веществом, объединения нескольких свойств в одном продукте: связующее, разрыхлитель, наполнитель. Starch 1500® имеет высокую плотность и хорошие свойства сыпучести и может использоваться в составах для влажной грануляции, прямого прессования и капсул. Заменой дорогих компонентов на Starch 1500® можно достичь существенного снижения расходов на сырьё, а также производственных затрат, сохранив оптимальные свойства хорошо подобранного состава.

Составы таблеток ладастена с применением дезинтегрантов представлены в таблице 8:

Таблица 8.

Влияние введение дезинтегрантов на распадаемость таблеток ладастена

№ п/п	Состав на одну таблетку, в г		Масса таблетки, г	Содержание дезинтег., %
1.	Ладастен Крахмал картофельный Магния стеарат	50,0 49,0 1,0	0,1	-
2.	Ладастен Крахмал картофельный Кроскармеллоза натрия (Solutab®) Магния стеарат	50,0 47,0 2,0 1,0	0,1	2,0
3.	Ладастен Крахмал картофельный Кроскармеллоза натрия (Solutab®) Магния стеарат	50,0 45,0 4,0 1,0	0,1	4,0
4.	Ладастен Крахмал картофельный Гликолят крахмал (Explosol®) Магния стеарат	50,0 47,0 2,0 1,0	0,1	2,0
5.	Ладастен Крахмал картофельный Гликолят крахмал (Explosol®) Магния стеарат	50,0 45,0 4,0 1,0	0,1	4,0
6.	Ладастен Крахмал картофельный Starch 1500® Магния стеарат	50,0 47,0 2,0 1,0	0,1	2,0

7.	Ладастен	50,0	0,1	10,0
	Крахмал картофельный	39,0		
	Starch 1500®	10,0		
	Магния стеарат	1,0		

Прессование таблеток проводили на ручном гидравлическом прессе с рабочей частью пресс-инструмента диаметром 6 мм и стандартным давлением 120 МПа, дезинтегранты вводили в таблеточную массу перед таблетированием.

Данные изучение зависимости времени распадаемости таблеток ладастена от количественного содержания и вида введенных дезинтегрантов приведены на рис. 5.

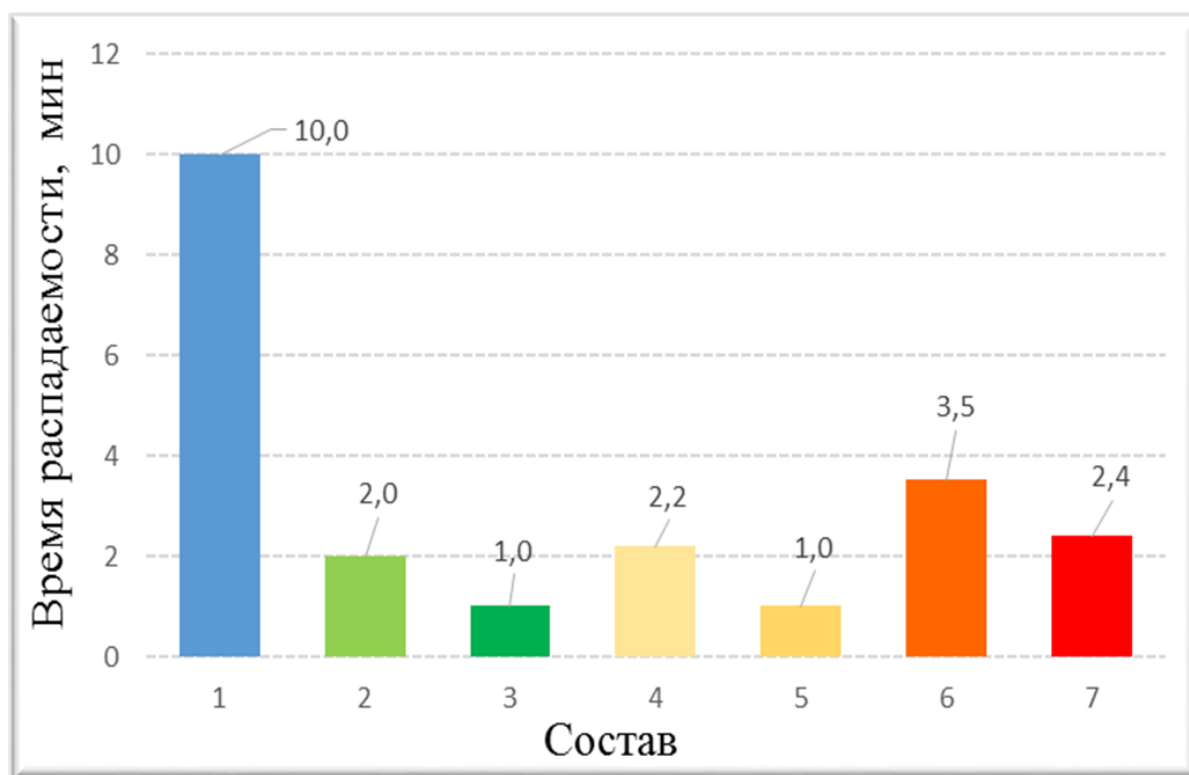


Рисунок 5. Зависимость времени распадаемости таблеток ладастена от количества и вида дезинтегрантов

Основываясь на результатах изучения влияния дезинтегрантов на время распадаемости таблеток ладастена полученных методом влажного гранулирования, можно сделать вывод, что применение всех изученных дезинтегрантов приводит к значительному снижению скорости распадаемости таблетки.

Вследствие того, что частично прежелатинизированный кукурузный крахмал значительно дешевле своих конкурентов, применение данного вспомогательного вещества, является более целесообразным.

В результате проведенных исследований выбран и рекомендован следующий состав таблеток ладастена по 50 и 100 мг (табл. 9):

Таблица 9.

Ладастен, таблетки по 50 и 100 мг:

Наименование компонентов	Содержание в одной таблетке		
	г	г	%
1. Ладастен	0,05	0,1	50,00
2. Вспомогательные вещества:			
Крахмал картофельный	0,039	0,078	39,00
Крахмал 1500 (Starch 1500)	0,010	0,020	10,00
Магния стеарат	0,001	0,002	1,00
Масса таблетки:	0,10	0,20	

3.2.3. Влияние влажности гранулята и давления прессования на качество таблеток ладастена, полученных методом влажного гранулирования

Процесс прессования таблеток существенно зависит от целого ряда факторов - фракционного состава и форм частиц прессуемого материала, остаточной влажности гранулята. При таблетировании от давления прессования в значительной степени зависит прочность таблеток, их пористость, а значит, косвенно, и скорость растворения. Для выбора наиболее рационального интервала давления прессования проведена серия опытов по изучению зависимости силы выталкивания, прочности таблеток и распадаемости от давления прессования. Характеризует трение и сцепление между боковой поверхностью таблетки и стенкой матрицы. Для выталкивания запрессованной таблетки из матрицы требуется затратить силу, чтобы преодолеть трение и сцепление между боковой поверхностью таблетки и стенкой матрицы.

Выталкивание запрессованной таблетки производят нижним пуансоном [11, 115].

Для выбора наиболее рационального интервала давления прессования проведена серия опытов по изучению зависимости силы выталкивания, прочности таблеток и распадаемости от давления прессования.

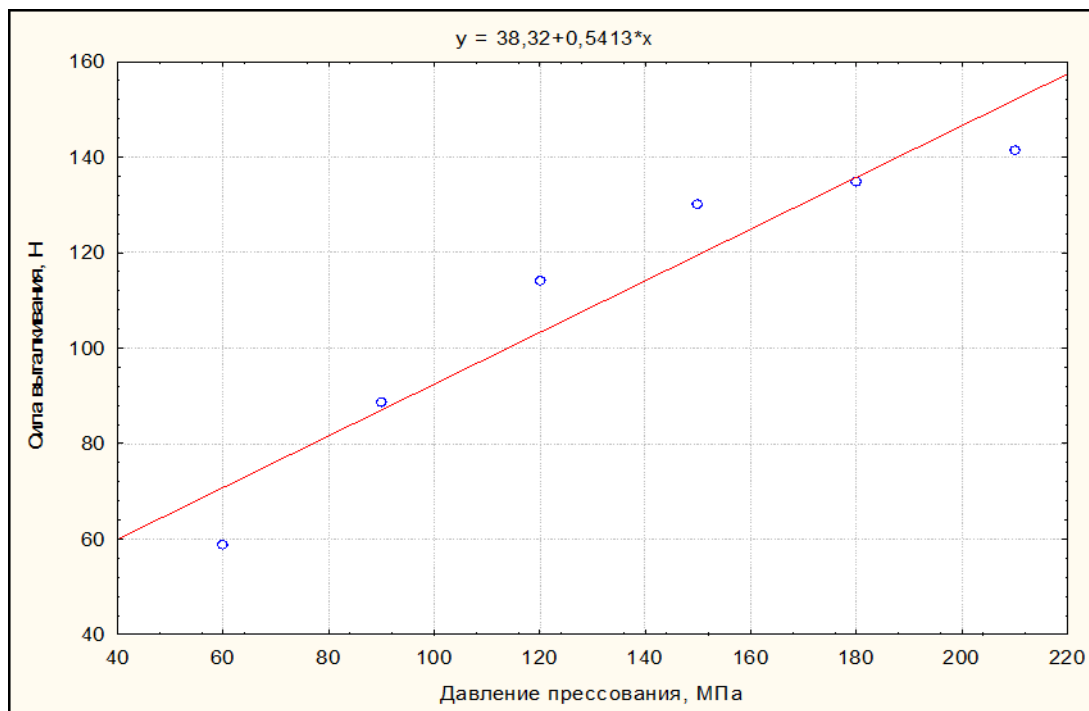


Рисунок 6. Зависимости силы выталкивания от давления прессования.

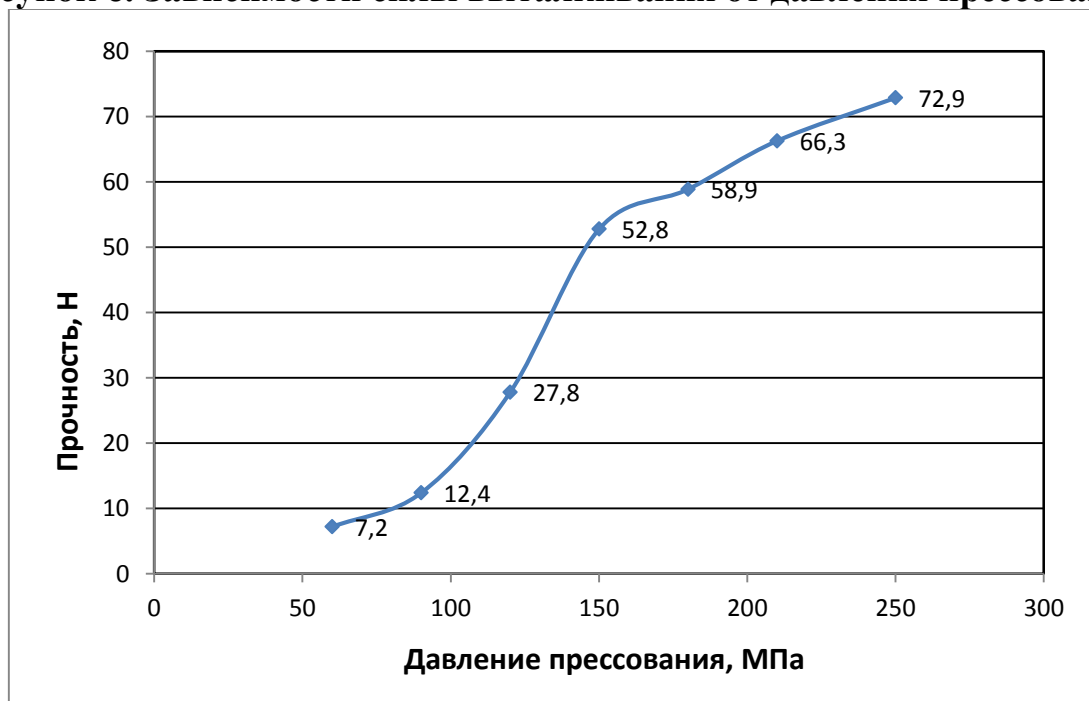


Рисунок 7. Зависимости прочности таблеток от давления прессования.

Гранулят прессовали на ручном гидравлическом прессе в таблетки массой 100 мг с рабочей частью диаметром 6 мм при давлении прессования от 60 до 250 МПа.

Результаты исследований зависимости силы выталкивания, прочности таблеток и распадаемости от давления прессования представлены на рис. 6, 7, 8.

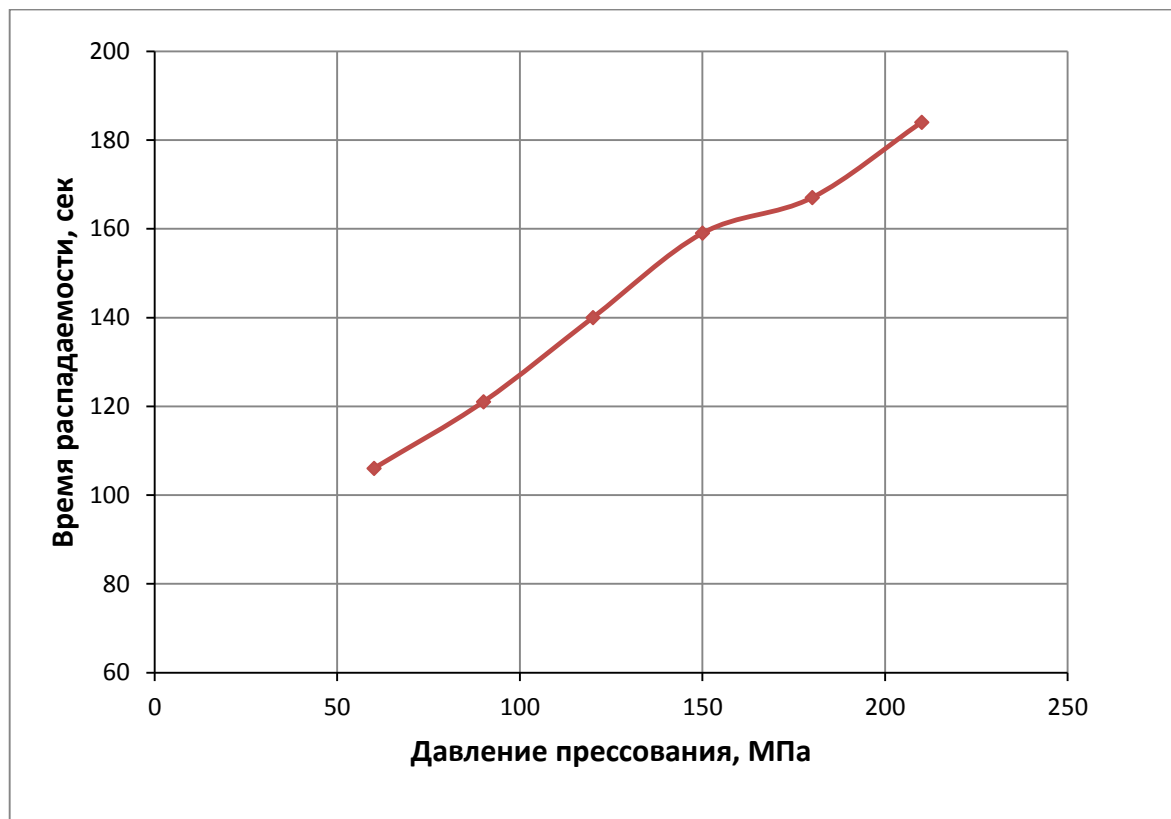


Рисунок 8. Зависимости времени распадаемости таблеток от давления прессования.

Исходя из данных, полученных в результате исследований, можно сделать вывод, что при увеличении давления прессования повышается механическая прочность на сжатие и время распадаемости таблеток. Однако, во всём рассмотренном диапазоне, время распадаемости не превышает установленные пределы.

Давление до 120 МПа не обеспечивает необходимую прочность таблеток, а при давлении выше 180 МПа возрастает сила выталкивания

таблеток, что приводит к износу пресс-инструмента и затруднению процесса таблетирования в производственных условиях.

В результате исследований оптимальным выбран интервал давления от 120 до 180 МПа.

3.2.4. Технологическая схема производства таблеток Ладастен по 50 и 100 мг методом влажной грануляции

Стадия подготовки сырья

На стадии подготовки сырья ладастен, крахмал картофельный, модифицированный кукурузный крахмал Starch 1500® и магния стеарат просеивают через сито № 38 с размером отверстий 0,15 мм [ГФ XI], собирая просеянные порошки в контейнеры.

Готовят гранулирующую жидкость – 7,5 % крахмальный клейстер.

Получение массы для таблетирования

Подготовленные компоненты массы для таблетирования (ладастен, крахмал) загружают в V-образном смесителе («АртЛайф», Россия). Смесь перемешивают в течение 10 минут. По истечении этого времени массу увлажняют необходимым количеством 7,5 % крахмальным клейстером и перемешивают для равномерного распределения увлажнителя.

Влажную массу переносят в гранулятор («Erweka», Германия) с диаметром отверстий сетки 3 – 5 мм. Полученные гранулы рассыпают ровным слоем 1,5 - 2 см на поддоны.

Сушка гранулята производится в потоке тёплого воздуха (температура 50 ± 5 °C) до остаточной влажности 3-4 %.

Сухое гранулирование осуществляют в грануляторе с диаметром отверстий сетки 1,0 – 1,5 мм. Здесь же производят измельчение некондиционных таблеток со стадии ТП.4. Полученные гранулы передаются на стадию перемешивания с модифицированным кукурузным крахмалом Starch 1500® и

опудривание магния стеаратом.

Операцию опудривания осуществляют в V-образном смесителе, куда загружают сухие гранулы, модифицированный кукурузный крахмал и магния стеарат. Процесс длится около 5 минут. От каждой серии таблеточной массы отбирают среднюю пробу для определения количественного содержания ладастена. После получения положительных результатов опудренный гранулят передают на таблетирование.

Таблетирование и отбраковка

Таблетирование осуществляется на таблетном прессе «Korch», (Германия) на плоскоцилиндрических пуансонах диаметром 6 мм для таблеток дозировкой 50 мг и диаметром 8 мм для таблеток дозировкой 100 мг.

Опудренный гранулят переносят в загрузочный бункер машины и заполняют её по мере расходования гранулята. Устанавливают требуемую массу таблетки (0,10 г для таблеток дозировкой 50 мг и 0,20 г для таблеток дозировкой 100 мг) и необходимое давление прессования (120 - 180 МПа).

Контроль качества получаемых таблеток осуществляется на данной стадии путём оценки точности дозирования взвешиванием их средней массы (От 0,090 до 0,110 г для таблеток по 50 мг и от 0,185 до 0,215 г для таблеток по 100 мг), а также по тестам на распадаемость и механическую прочность.

По окончании таблетирования таблетки отсеивают от пыли и возможного брака при помощи сит с размером отверстий 5 мм. Некондиционные таблетки передают на операцию ПО-6.

Данная технология легла в основу проекта лабораторного технологического регламента на производство таблеток ладастена по 50 и 100 мг, разработанного в соответствии с ОСТ «Продукция медицинской промышленности. Технологические регламенты производства. Содержание. Порядок разработки, согласование и утверждение» 64-02-003-2002. Регламент апробирован в Опытном-технологическом отделе ГУ НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН.

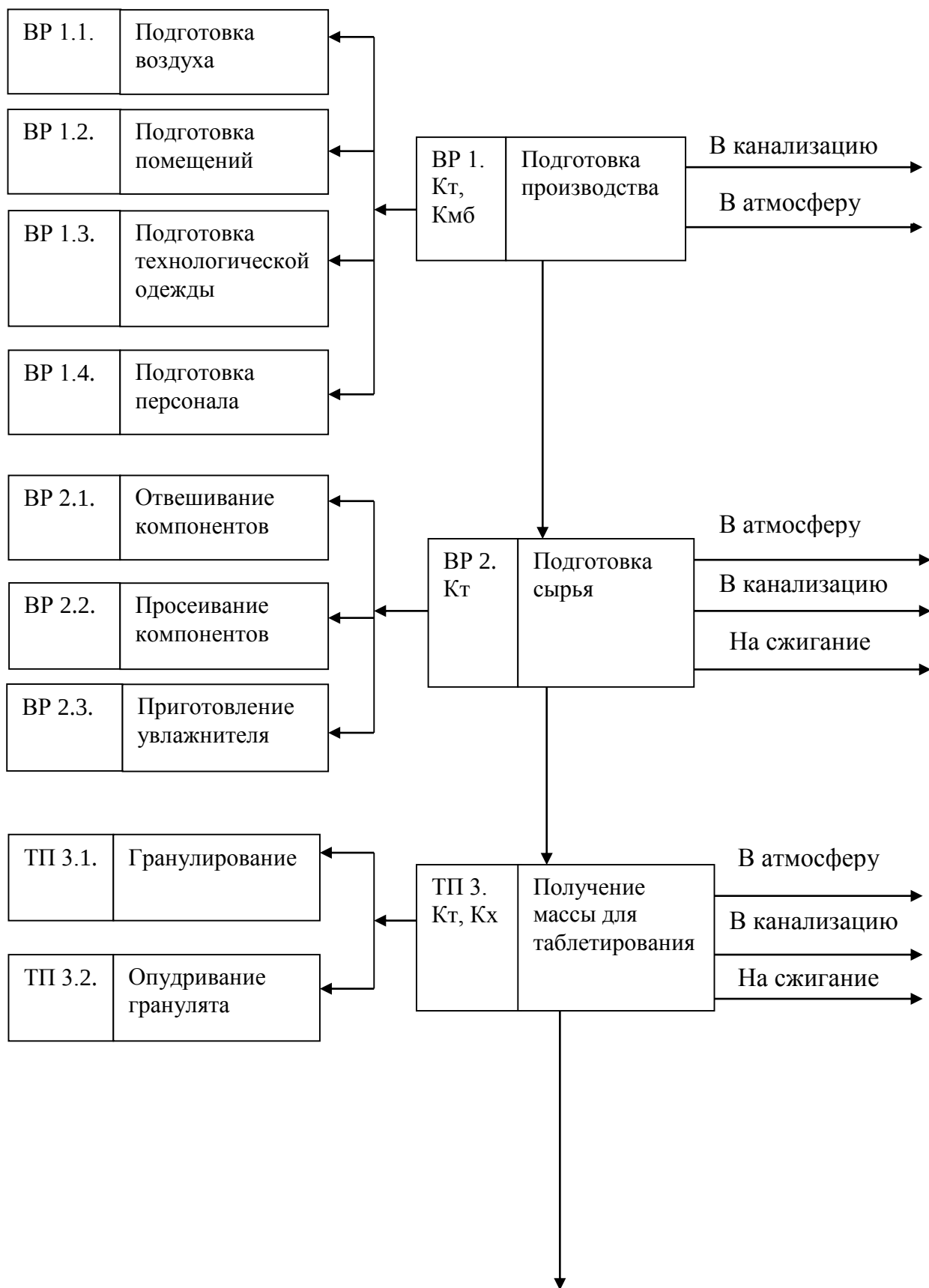


Рисунок 9. Технологическая схема получения таблеток ладастен по 50 и 100 мг методом влажной грануляции

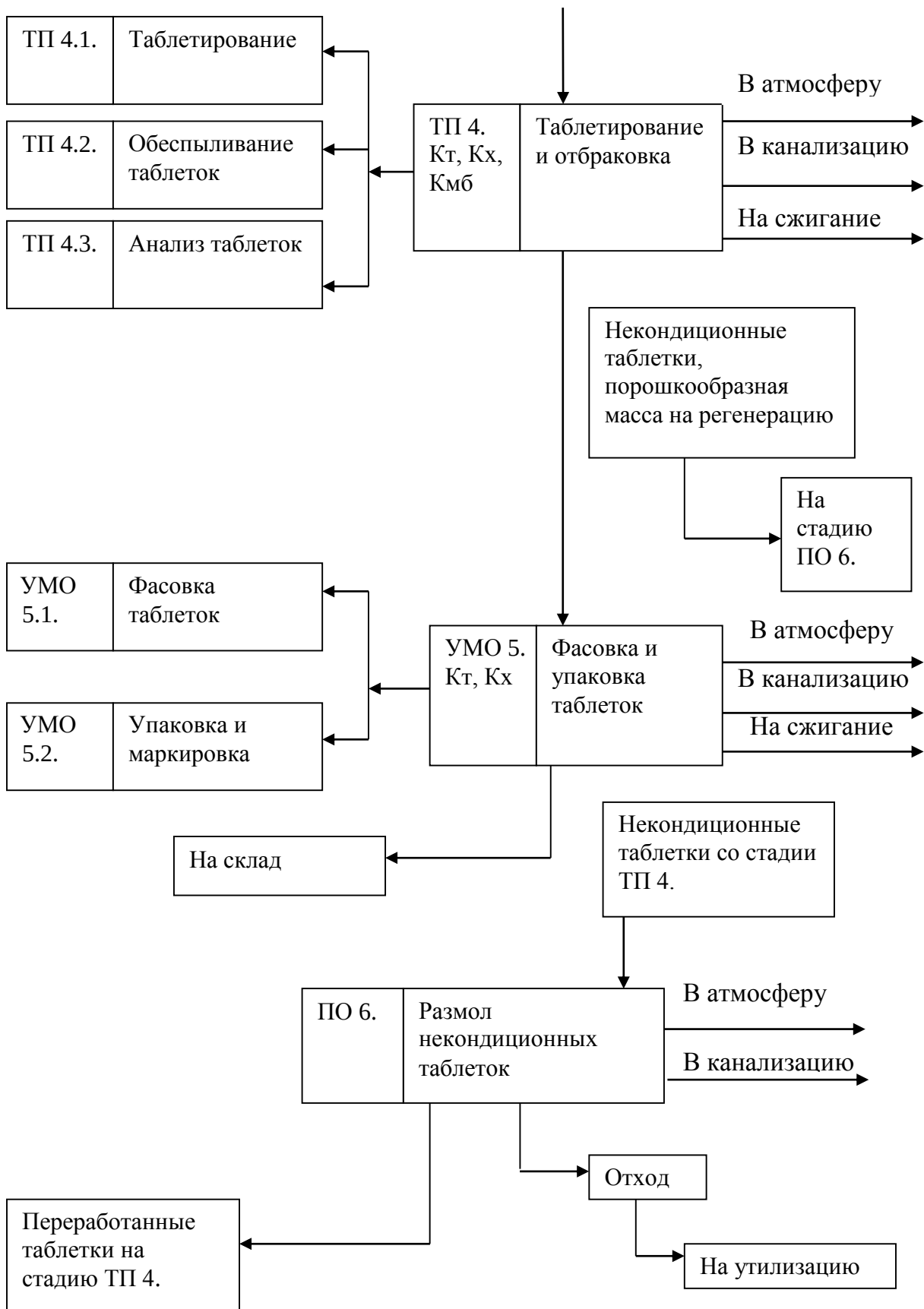


Рисунок 9. Технологическая схема получения таблеток ладастен по 50 и 100 мг методом влажной грануляции (продолжение)

3.2.5. Стандартизация и оценка качества таблеток ладастена по 50 и 100 мг методом влажной грануляции

Стандартизацию таблетированной лекарственной формы ладастена по 50 и 100 мг проводили на основе требований ГФ XI издания, соответствующих НД по таким показателям качества, как описание, подлинность, определение средней массы и распадаемости, посторонние примеси, микробиологическая чистота, растворение, однородность дозирования и количественное содержание.

Оценку качества таблеток проводили на базе аналитической лаборатории отдела технического обеспечения ГУ НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН. Нормы качества разработанной твердой дозированной лекарственной формы ладастена, представлены в табл. 10.

Результаты определения соответствия таблеток ладастена нормам качества разработанных показателей проекта ФСП оценены на 3 сериях препарата (табл. 11).

Таблица 10.

Спецификация на таблетки ладастена по 50 мг и 100 мг, полученных влажным гранулированием

Показатели	Метод испытания	Нормы
1	2	3
Описание	Органолептический	Таблетки белого или почти белого цвета плоскоцилиндрической формы, без риски
Подлинность	СФМ	УФ-спектр испытуемого раствора в области от 200 до 350 нм должен иметь максимум поглощения при длине волны (258±2) нм
	ВЭЖХ	Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно совпадать со временем удерживания пика ладастена на хроматограмме раствора стандарта
Средняя масса	ГФ XI, вып.2, с.154	От 0,09 г до 0,110 г (0,1 ± 10 %) для таблеток по 50 мг

1	2	3
		От 0,185 до 0,215 г ($0,2 \pm 7,5 \%$) для таблеток по 100 мг
Отклонение от средней массы	ГФ XI, вып.2, с.154	0,10 г $\pm 10 \%$ для таблеток по 50 мг 0,20 г $\pm 7,5 \%$ для таблеток 100 мг
Распадаемость	ГФ XI, вып.2, с.154	Не более 15 мин
Посторонние примеси	ТСХ	Единичной примеси: не более 0,2%; сумма примесей: не более 0,5%
	ВЭЖХ	
Микробиологическая чистота	ГФ XII	Категория 3А
Растворение	ГФ XI, вып.2, с.154 и ОФС 42-0003-04, СФМ	Не менее 60 % за 300 минут
Однородность дозирования	СФМ	1/10 $\pm 15 \%$; 0/10 $\pm 25 \%$ (для таблеток по 50 мг)
	ВЭЖХ	
Количественное содержание	СФМ	от 0,04625 г до 0,05375 г для таблеток по 50 мг ($0,05 \text{ г} \pm 7,5 \%$) От 0,095 до 0,105 г для таблеток по 100 мг ($0,1 \text{ г} \pm 5 \%$)
	ВЭЖХ	
Хранение	Список Б. В защищенном от света месте.	
Срок годности	2 года	
Фармакологическое действие	Психостимулирующее средство	

Изучение стабильности при хранении. 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, результаты анализов представлены в табл. 12.

На основании проведенных исследований установлено, что количество примесей в наработанных таблетках ладастена по 50 и 100 мг растет в допустимых пределах, показатели качества не изменяются, таблетки стабильны при хранении.

Таблица 11а.

Стандартизация таблеток ладастена по 50 мг, полученных методом влажного гранулирования

№ серии	Описание Таблетки белого или почти белого цвета плоскоцилиндри- ческой формы, без риски	Подлин- ность 1. СФ 2. ВЭЖХ	Средняя масса От 0,09 г до 0,110 г	Отклонение от средней массы 0,1 г ± 10 %	Распада- емость Не более 15 мин	Посторон. примеси ≤ 0,5%	Рстворение Не менее 60 % за 240 минут	Микроби- ологическая чистота Категория 3А	Однородн. дозирования 1/10 ± 15 %; 0/10 ± 25 %	Количественное содержание От 0,04625 до 0,05375 г
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
10806	соответств.	соответств.	0,102	± 4	3	0,06	63,3	соответств.	-4,11; + 3,76	0,0513
20806	соответств.	соответств.	0,099	± 3	3	0,04	62,4	соответств.	- 4,10; + 2,72	0,0516
30806	соответств.	соответств.	0,101	± 3,5	4	0,05	63,8	соответств.	-3,25; + 2,99	0,0504

Таблица 11б.

Стандартизация таблеток ладастена по 100 мг, полученных методом влажного гранулирования

№ серии	Описание Таблетки белого или почти белого цвета плоскоцилиндрическ ой формы, без риски	Подлин- ность 1. СФ 2. ВЭЖХ	Средняя масса От 0,185 до 0,215 г	Отклонение от средней массы 0,2 г ± 7,5 %	Распада- емость Не более 15 мин	Посторон. примеси ≤ 0,5%	Рстворение Не менее 60 % за 240 минут	Микробиоло- гическая чистота Категория 3А	Количественное содержание От 0,095 до 0,105 г
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
10906	соответств.	соответств.	0,202	± 5,5	3,5	0,05	62,9	соответств.	0,1023
20906	соответств.	соответств.	0,198	± 4,5	3	0,03	64,4	соответств.	0,0972
30906	соответств.	соответств.	0,200	± 3	2,5	0,05	63,5	соответств.	0,0991

Таблица 12а.

Результаты определения качества таблеток ладастена по 50 при хранении в естественных условиях

№ серии	Срок хранения (лет)	Описание Таблетки белого или почти белого цвета плоскоцилиндри- ческой формы, без риски	Подлин- ность 1. СФ 2. ВЭЖХ	Средняя масса От 0,09 г до 0,110 г	Отклоне- ние от средней массы 0,1 г ± 10 %	Распада- емость Не более 15 мин	Посторон. примеси ≤ 0,5%	Рстворение Не менее 60 % за 240 минут	Микроби- ологичес- кая чистота Категория 3А	Однор. дозир. 1/10 ± 15 %; 0/10 ± 25 %	Количес- твенное содержа- ние От 0,04625 до 0,05375 г
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
10806	---	соответств	соответств.	0,102	± 4,1	3	0,06	63,6	соответств.	-4,11; + 3,76	0,0513
	0,5	соответств	соответств.	0,105	± 5,0	3,5	0,08	64,1	соответств.	- 3,21; + 2,48	0,0509
	1,0	соответств	соответств.	0,103	± 4,0	3,3	0,10	63,4	соответств.	- 3,15; + 3,75	0,0511
	1,5	соответств	соответств.	0,102	± 3,5	4	0,13	63,2	соответств.	-3,25; + 2,99	0,0508
	2,0	соответств	соответств.	0,104	± 5,1	3,4	0,12	62,5	соответств.	- 2,42; + 2,56	0,0510
20806	---	соответств	соответств.	0,099	± 3,3	4,2	0,04	62,4	соответств.	- 4,10; + 2,72	0,0516
	0,5	соответств	соответств.	0,101	± 3,4	3,2	0,09	63,2	соответств.	- 3,11; +3,43	0,0513
	1,0	соответств	соответств.	0,100	± 4,0	4,5	0,11	61,3	соответств.	- 2,81; + 3,26	0,0511
	1,5	соответств	соответств.	0,098	± 3,4	4	0,13	64,5	соответств.	- 2,93; + 3,01	0,0515
	2,0	соответств	соответств.	0,099	± 3,5	3,5	0,15	62,4	соответств.	- 3,23; + 3,00	0,0513
30806	---	соответств	соответств.	0,101	± 3,1	4	0,05	63,8	соответств.	- 2,73; + 2,47	0,0504
	0,5	соответств	соответств.	0,104	± 4,1	3,2	0,11	63,4	соответств.	-4,11; + 3,76	0,0499
	1,0	соответств	соответств.	0,102	± 4,5	3,5	0,13	64,1	соответств.	- 3,14; + 2,11	0,0501
	1,5	соответств	соответств.	0,103	± 3,6	4	0,16	64,5	соответств.	- 3,71; + 2,38	0,0502
	2,0	соответств	соответств.	0,101	± 3,4	3,5	0,17	63,9	соответств.	- 2,40; + 3,12	0,0500

Таблица 126.

Результаты определения качества таблеток ладастена по 100 при хранение в естественных условиях

№ серии	Срок хране- ния (лет)	Описание Таблетки белого или почти белого цвета плоскоцилиндри- ческой формы, без риски	Подлин- ность 1. СФ 2. ВЭЖХ	Средняя масса От 0,185 до 0,215 г	Отклоне- ние от средней массы 0,2 г ± 7,5 %	Распада- емость Не более 15 мин	Посторон. примеси ≤ 0,5%	Рстворение Не менее 60 % за 240 минут	Микробиоло- гическая чистота Категория 3А	Количественное содержание От 0,095 до 0,105 г
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12
10806	---	соответств	соответств.	0,102	± 4,1	4,1	0,07	63,3	соответств.	0,0989
	0,5	соответств	соответств.	0,105	± 5,0	3,6	0,011	63,9	соответств.	0,0995
	1,0	соответств	соответств.	0,103	± 4,0	3,5	0,13	63,7	соответств.	0,1003
	1,5	соответств	соответств.	0,102	± 3,5	4,4	0,13	62,8	соответств.	0,0991
	2,0	соответств	соответств.	0,104	± 5,1	3,8	0,12	62,5	соответств.	0,0999
20806	---	соответств	соответств.	0,099	± 3,3	4	0,06	64,1	соответств.	0,1019
	0,5	соответств	соответств.	0,101	± 3,4	4	0,10	64,0	соответств.	0,1022
	1,0	соответств	соответств.	0,100	± 4,0	3,6	0,12	63,6	соответств.	0,1015
	1,5	соответств	соответств.	0,098	± 3,4	3	0,13	64,5	соответств.	0,1013
	2,0	соответств	соответств.	0,099	± 3,5	3	0,15	63,7	соответств.	0,1025
30806	---	соответств	соответств.	0,101	± 3,1	3,5	0,17	64,4	соответств.	0,1039
	0,5	соответств	соответств.	0,104	± 4,1	3	0,10	65,0	соответств.	0,1022
	1,0	соответств	соответств.	0,102	± 4,5	4	0,14	62,9	соответств.	0,1041
	1,5	соответств	соответств.	0,103	± 3,6	3,6	0,13	63,5	соответств.	0,1035
	2,0	соответств	соответств.	0,101	± 3,4	3,8	0,15	63,3	соответств.	0,1039

3.3 Разработка состава и технологии таблеток ладастена методом прямого прессования

Изучению влияния вспомогательных веществ на технологические характеристики таблеточной массы и готовых таблеток методом прямого прессования. Вспомогательные вещества, в комплексе с ладастеном, должны обеспечивать необходимые показатели качества таблеток, в том числе распадаемость, механическую прочность, биологическую доступность препарата.

3.3.1. Обоснование выбора вспомогательных веществ для получения таблеток ладастена методом прямого прессования

Выбор метода прямого прессования является перспективным благодаря своей экономичности по сравнению с более трудоемкой процедурой влажного гранулирования.

Прямое прессование – современная технология таблетирования лекарственных препаратов, обладающая рядом преимуществ перед другими методами таблетирования: уменьшение числа технологических операций, исключение воздействия влаги на нестабильные лекарственные вещества, меньшая вероятность микробного загрязнения, экономия производственных площадей, расходов на оборудование, энергии.

Возможность применения прямого прессования обеспечивается технологическими свойствами лекарственных веществ, которые для большинства порошкообразных веществ требуют оптимизации. Наиболее широкое распространение получил технологический прием, заключающийся в улучшении технологических свойств таблетлируемой порошкообразной субстанции путем добавления вспомогательных веществ. Широкое использование прямого прессования может быть обеспечено повышением сыпучести не гранулированных порошков, качественным смешиванием сухих лекарственных и вспомогательных веществ, уменьшением склонности веществ

к расслоению. Важным фактором в процессе прямого прессования является правильный выбор необходимых вспомогательных веществ.

При малых дозах лекарственного вещества необходим выбор оптимальных композиций вспомогательных веществ, обладающих достаточными технологическими и структурно-механическими свойствами, чтобы нивелировать негативное влияние свойств таблетлируемого вещества. При больших дозах необходимо найти методы улучшения свойств при малых количествах вспомогательных веществ.

Можно выделить следующие группы вспомогательных веществ, используемых для прямого прессования: наполнители для прямого прессования (моновспомогательные вещества), комбинированные или модифицированные вспомогательные вещества. В настоящее время на рынке широко представлены новые вспомогательные вещества для таблетирования: модифицированный крахмал - Starch-1500 (Colocron, США), Таблеттоза (Meggler, Германия), сорбит и «сопряженные» кальция карбонат и сорбит - Formaxx® CaCO₃ 70 (Merck KGaA), повидон 630-S (BASF, Германия), сахароза прессуемая - Compri Sugar® (Suedzucker AG), сорбит для прямого прессования - Parteck® SI (Merck KGaA), маннит для прямого прессования - Parteck® M (Merck KGaA), целлюлоза микрокристаллическая - Microcel® MC 102 (Blanver Farmoquimica Ltda), комбинация лактозы моногидрата с двумя видами ПВП - Лудипресс (BASF, Германия) и другие. В качестве дезинтегрантов применяются: кроскармеллоза натрия - Explocel и Solutab® (Blanver Farmoquimica Ltda), натрия гликолят крахмала (Avebe, Нидерланды) и натрия гликолят крахмала - Explosol® (Blanver Farmoquimica Ltda).

После изучения литературы, изучены вспомогательные вещества, применяемые для создания твердых дозированных лекарственных форм методом прямого прессования.

Данные определения технологических характеристик вспомогательных веществ приведены в табл. 13.

Таблица 13.

**Технологических характеристик вспомогательных веществ для
прямого прессования**

Название	Сыпучесть, г/с	Угол естествен- ного откоса, °	Насыпная масса, кг/м ³		Прессу- емость, Н
			до упл.	после упл.	
1	2	3	4	5	6
Кальция карбонат основной с сорбитом - Formaxx® CaCO ₃ 70	15,51 ± 0,9	30,0 ± 1,7	880,2 ± 0,8	971,7 ± 5,9	26,4 ± 1,14
Кальция фосфат дигидрат	12,0 ± 1,5	32,2 ± 0,9	781,5 ± 3,7	926,0 ± 6,1	29,4 ± 7,2
Кальция карбонат	10,0 ± 0,7	30,0 ± 1,5	714,6 ± 3,5	820,4 ± 3,3	34,5 ± 2,5
Маннит для прямого прессования – Parteck® M	8,90 ± 0,1	31,3 ± 0,6	635,8 ± 8,6	696,3 ± 0,9	48,2 ± 5,81
Сахароза прессуемая – Compri Sugar®	12,11 ± 0,4	32,7 ± 1,2	679,5 ± 1,9	698,1 ± 0,6	88,0 ± 6,28
Сахар прямопрессуемый Di-Pac	15,0 ± 1,0	39,6 ± 0,8	714,6 ± 4,2	806,7 ± 2,8	39,24 ± 7,4
Лактоза 80 mesh	7,0 ± 1,2	38,2 ± 0,8	724,4 ± 5,1	828,2 ± 3,8	29,4 ± 5,3
Сорбитол - Neosorb	12,1 ± 0,8	33,1 ± 0,7	658,7 ± 2,8	710,4 ± 6,1	156,9 ± 4,5
Лактоза «Spray dried» (Flow Lac 100)	16,0 ± 1,0	32,9 ± 1,2	612,6 ± 1,8	714 ± 4,2	49,1 ± 4,1
Целлактоза	5,5 ± 1,2	38,8 ± 0,9	383,3 ± 2,1	467 ± 3,9	78,2 ± 6,1
Лактопресс	7,12 ± 0,3	40,3 ± 2,1	761,3 ± 0,1	923,2 ± 0,8	12,6 ± 2,51
Лудипресс	13,30 ± 0,68	32,7 ± 0,6	628,2 ± 1,2	673,2 ± 0,2	33,6 ± 4,39
Таблеттоза 80	9,87 ± 0,18	35,7 ± 1,2	595,9 ± 0,7	840,7 ± 0,4	21,6 ± 2,7
Лактозно-крахмальный грануля	10,73 ± 0,49	33,7 ± 0,6	433,2 ± 0,6	616,6 ± 1,9	74,4 ± 7,64
МКЦ 102 – Microcel® MC 102	5,17 ± 0,31	36,7 ± 1,5	348,6 ± 2,1	449,7 ± 3,1	89,3 ± 2,27
МКЦ 102 – Avicel PH 102	3,76 ± 0,63	37,7 ± 2,5	326,2 ± 6,5	421,3 ± 3,4	137,6 ± 9,72
МКЦ 500 – Microcel® MC 500	10,6 ± 0,2	35,4 ± 1,6	448,4 ± 4,2	522,0 ± 7,5	61,3 ± 4,0

Для обоснования рационального состава таблеток ладастена приготовлены модельные составы с ладастеном и вспомогательным веществом в соотношении 1:1, 1:2 и 1:3 (содержание ладастена на таблетку - 50 мг). Для получения таблеточной массы отвешивали необходимое количество ладастена и вспомогательного вещества, по соответствующим прописям (табл. 14). Помещали компоненты в смеситель и перемешивали в течение 15 минут, после чего опудривали магния стеаратом в количестве 1 % от общей массы. 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).

При использовании **Кальция карбоната основного «сопряженного» с сорбитом** модельные таблетки имеют низкую прочность, неудовлетворительную распадаемость и сыпучесть.

С применением **Маннита** для прямого прессования, **Сахарозы** прессуемой и **МКЦ 102 (Microcel® MC 102)** модельные составы имеют хорошую прессуемость и прочность таблеток, но неудовлетворительную распадаемость.

Таблеточные массы, полученные с применением в качестве наполнителя **Таблеттозы 80**, обладают высоким показателем сыпучести, но полученные из них таблетки имеют низкую прочность и неудовлетворительную распадаемость.

Составы, в которые входят **Лактозно-крахмальный гранулят** и **Лудипресс**, имеют удовлетворительную сыпучесть, таблетки обладают хорошей прочностью и удовлетворительным временем распадаемости.

**Технологические характеристики таблетлируемых масс и таблеток ладастен по 50 мг,
полученных методом прямого прессования**

№ опыта	Состав		Характеристики таблеточной массы				Характеристики таблеток		
			Сыпучесть, г/с	Угол естеств. откоса, °	Насыпная масса, кг/м ³		Прочность, Н	Истира- емость, %	Распада- емость, мин
					упл.	аэр.			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1.	Ладастен Formaxx® CaCO ₃ 70	0,05 г 0,05 г	Нет сыпучести	61,7 ± 1,5	613,6 ± 1,4	495,3 ± 2,6	24,19 ± 3,12	3,0 ± 0,3	Более 15 минут
2.	Ладастен Маннит для прямого прессования	0,05 г 0,05 г	5,71 ± 0,29	34,3 ± 1,2	577,3 ± 4,6	459,4 ± 4,5	20,22 ± 1,19	2,5 ± 0,4	Более 15 минут
3.	Ладастен Compri Sugar®	0,05 г 0,05 г	3,51 ± 0,07	38,3 ± 0,6	641,1 ± 1,2	475,2 ± 1,0	25,23 ± 2,15	1,4 ± 0,3	Более 15 минут
4.	Ладастен Microcel® MC 102	0,05 г 0,05 г	Нет сыпучести	51,7 ± 3,5	486,3 ± 2,5	342,9 ± 4,7	69,45 ± 3,79	1,7 ± 0,3	Более 15 минут
5.	Ладастен Microcel® MC 500	0,05 г 0,05 г	4,01 ± 0,24	46,4 ± 5,3	545,6 ± 4,1	463,2 ± 3,6	22,71 ± 1,68	1,9 ± 0,6	Более 15 минут
6.	Ладастен Лудипресс	0,05 г 0,05 г	4,65 ± 0,35	45,3 ± 2,5	543,5 ± 2,7	472,4 ± 2,1	28,21 ± 2,08	2,0 ± 0,4	7 - 8
7.	Ладастен Таблеттоза 80	0,05 г 0,05 г	5,24 ± 0,46	32,0 ± 1,0	572,3 ± 1,2	479,1 ± 3,4	13,11 ± 1,14	2,7 ± 0,5	Более 15 минут
8.	Ладастен Лактозно-крахмальный гранулят	0,05 г 0,05 г	4,29 ± 0,77	48,3 ± 6,5	552,7 ± 3,5	476,4 ± 2,1	20,49 ± 0,99	2,1 ± 0,4	8 – 9
9.	Ладастен Formaxx® CaCO ₃ 70	0,05 г 0,10 г	4,09 ± 1,89	37,3 ± 1,2	777,1 ± 9,0	572,8 ± 4,6	30,54 ± 1,19	1,7 ± 0,5	Более 15 минут
10.	Ладастен Маннит для прямого прессования	0,05 г 0,10 г	5,75 ± 0,17	33,3 ± 1,2	551,2 ± 1,0	419,8 ± 2,0	25,98 ± 4,21	2,1 ± 0,3	Более 15 минут
11.	Ладастен Compri Sugar®	0,05 г 0,10 г	4,80 ± 0,15	36,0 ± 1,0	722,3 ± 7,7	503,7 ± 0,6	32,14 ± 3,06	1,1 ± 0,2	Более 15 минут

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
12.	Ладастен Microcel® MC 102	0,05 г 0,10 г	3,39 ± 0,15	41,7 ± 0,6	505,8 ± 3,7	332,4 ± 1,1	70,07 ± 5,15	1,1 ± 0,3	Более 15 минут
13.	Ладастен Microcel® MC 500	0,05 г 0,10 г	5,8 ± 3,06	44,3 ± 2,1	524,3 ± 5,7	444,7 ± 4,1	28,45 ± 1,13	1,5 ± 0,4	14 - 15
14.	Ладастен Лудипресс	0,05 г 0,10 г	6,05 ± 0,42	40,0 ± 5,0	493,7 ± 1,3	470,1 ± 5,3	31,07 ± 1,21	1,7 ± 0,4	6 - 7
15.	Ладастен Таблеттоза 80	0,05 г 0,10 г	7,22 ± 1,52	30,7 ± 1,2	559,1 ± 4,0	470,9 ± 3,4	15,54 ± 2,21	2,1 ± 0,3	Более 15 минут
16.	Ладастен Лактозно-крахмальный гранулят	0,05 г 0,10 г	4,99 ± 2,34	42,3 ± 2,5	531,11 ± 2,7	457,8 ± 3,5	25,12 ± 2,0	1,7 ± 0,3	7 - 8
17.	Ладастен Formaxx® CaCO ₃ 70	0,05 г 0,15 г	6,47 ± 0,19	33,3 ± 1,0	821,2 ± 4,0	626,6 ± 3,6	35,12 ± 4,21	0,9 ± 0,2	13 - 14
18.	Ладастен Маннит для прямого прессования	0,05 г 0,15 г	5,84 ± 0,19	33,0 ± 1,0	492,0 ± 2,0	379,7 ± 2,9	31,13 ± 2,28	2,3 ± 0,4	Более 15 минут
19.	Ладастен Compri Sugar®	0,05 г 0,15 г	5,50 ± 0,15	33,3 ± 0,6	788,4 ± 1,9	557,1 ± 4,5	33,09 ± 2,11	0,7 ± 0,3	16 - 17
20.	Ладастен Microcel® MC 102	0,05 г 0,15 г	3,74 ± 0,17	40,3 ± 0,6	516,7 ± 0,7	324,0 ± 2,6	73,58 ± 1,19	0,5 ± 0,2	Более 15 минут
21.	Ладастен Microcel® MC 500	0,05 г 0,15 г	7,1 ± 2,12	41,2 ± 0,9	496,2 ± 2,4	412,8 ± 3,3	33,19 ± 0,91	1,1 ± 0,3	12 - 13
22.	Ладастен Лудипресс	0,05 г 0,15 г	7,86 ± 0,65	35,0 ± 3,0	482,1 ± 2,5	460,4 ± 3,1	34,51 ± 3,34	1,5 ± 0,3	6
23.	Ладастен Таблеттоза 80	0,05 г 0,15 г	8,34 ± 0,74	30,7 ± 1,2	543,2 ± 2,8	451,4 ± 1,7	18,90 ± 1,33	1,9 ± 0,2	Более 15 минут
24.	Ладастен Лактозно-крахмальный гранулят	0,05 г 0,15 г	5,32 ± 0,87	40,0 ± 2,0	489,43 ± 3,1	404,3 ± 4,1	29,54 ± 1,6	1,0 ± 0,2	6 - 7

3.3.2. Оптимизация состава таблеток ладастена с использованием метода планирования эксперимента

При решении задач оптимизации процессов фармацевтической технологии используют несколько критериев (откликов). Как правило, в таких ситуациях используют для оптимизации один из критериев, так как выводы по каждому из отдельных критериев могут быть противоречивы. Необходимо объединить в общий показатель критерии, имеющие разные размерности, различный физический смысл так, чтобы величина этого показателя определяла весь технологический процесс в целом. С целью установления оптимального состава таблеточной массы и создания таблеток ладастена использовали один из вариантов математического планирования эксперимента — построение функции желательности, позволяющей отдельные технологические свойства порошкообразных веществ характеризовать через частные критерии желательности. Оценку поведения порошков при таблетировании по совокупности технологических свойств проводили по обобщенному критерию желательности - D , определяемому как среднее геометрическое из частных [10, 33].

Для построения шкалы желательности использовали метод количественных оценок с интервалом значений желательности от нуля до единицы. Желательность для отдельного свойства обозначали через d , а для набора свойств - через D . Значение $d = 0$ (или $D = 0$) соответствует абсолютно неприемлемому уровню данного свойства (очень плохое качество), а $d = 1$ (или $D = 1$) соответствует самому лучшему значению свойства (очень хорошее качество). Промежуточные значения желательности и соответствующие им числовые отметки приведены в табл. 15.

Имея несколько откликов, преобразованных в шкалу, можно рассчитать обобщенную функцию желательности, как среднее геометрическое желательности отдельных свойств.

Градация технологических свойств по уровням желательности
Базовые отметки шкалы желательности

Количественная отметка по шкале желательности	Желательность значения отклика	Прочность, Н	Распадаемость, мин	Сыпучесть, г/с
		d ₁	d ₂	d ₃
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	Удовлетворите льно	20-30	10-15	4-6
0 - 0,25	Плохо	0-20	15-30	2-4

Для построения обобщенной функции желательности преобразовали полученные экспериментальные данные (прочность таблеток, Н; распадаемость, мин; сыпучесть массы для таблетирования, г/с) в безмерную шкалу желательности (d₁, d₂, d₃) и провели расчет обобщенной функции желательности, как среднее геометрическое желательностей отдельных свойств по формуле:

$$D = \sqrt[3]{d_1 \cdot d_2 \cdot d_3}$$

При этом, если хотя бы одно из свойств полностью не удовлетворяет требованиям спецификации, обобщенная функция желательности D должна быть равна 0, независимо от уровня остальных откликов. Результаты расчетов обобщенной функции желательности приведены в табл. 16.

Наиболее рациональным считаем состав с использованием в качестве наполнителя **Лудипресс** (состав 22), представляющего из себя комбинацию лактозы моногидрата с двумя видами ПВП - (BASF, Германия), в количестве 0,15 г на одну таблетку.

**Матрица планирования эксперимента и обобщенная функция
желательности выбора составов таблеток ладастена**

Состав	Прочность, Н		Распадаемость, мин		Сыпучесть, г/с		Д
	d ₁		d ₂		d ₃		
1.	24,19	0.403	24	0.102	0	0	0.00
2.	20,22	0.337	21	0.153	5,71	0.476	0.29
3.	25,23	0.421	22	0.136	3,51	0.219	0.23
4.	69,45	1	24	0.102	0	0	0.00
5.	22,71	0.379	21	0.153	4,01	0.334	0.27
6.	28,21	0.47	8	0.6	4,65	0.388	0.48
7.	13,11	0.164	23	0.119	5,24	0.437	0.20
8.	20,49	0.342	9	0.55	4,29	0.361	0.41
9.	30,54	0.573	21	0.153	4,09	0.358	0.32
10.	25,98	0.433	17	0.216	5,75	0.479	0.36
11.	32,14	0.603	16	0.199	4,80	0.4	0.36
12.	70,07	1	22	0.136	3,39	0.212	0.31
13.	28,45	0.474	15	0.25	5,8	0.483	0.39
14.	31,07	0.583	7	0.65	6,05	0.567	0.60
15.	15,54	0.194	19	0.187	7,22	0.677	0.29
16.	25,12	0.419	8	0.6	4,99	0.416	0.47
17.	35,12	0.659	14	0.3	6,47	0.607	0.49
18.	31,13	0.584	16	0.199	5,84	0.487	0.38
19.	33,09	0.621	17	0.216	5,50	0.458	0.39
20.	73,58	1	20	0.17	3,74	0.234	0.34
21.	33,19	0.622	13	0.4	7,1	0.666	0.55
22.	34,51	0.647	6	0.7	7,86	0.737	0.69
23.	18,90	0.236	18	0.204	8,34	0.782	0.34
24.	29,54	0.492	7	0.65	5,32	0.443	0.52

3.3.3. Влияние введения дезинтегрантов на распадаемость таблеток ладастена

Разработанный в результате исследований модельный состав, обладающий наилучшими показателями реологических свойств, хорошими характеристиками насыпной массы, прочности и распадаемости таблеток: ладастен 0,05 г, лудипресс 0,148 г, магния стеарат 0,002 г (состав № 22).

Таблеточная масса имела следующие показатели: сыпучесть - $7,86 \pm 0,65$

г/с, угол естественного откоса - $35,0 \pm 3,0^\circ$, насыпная масса уплотненная - $482,1 \pm 2,5 \text{ кг/м}^3$, насыпная масса до уплотнения - $460,4 \pm 3,1 \text{ кг/м}^3$, прессуемость - $48,61 \pm 9,23 \text{ Н}$. Полученные таблетки имели прочность - $34,51 \pm 3,34 \text{ Н}$, истираемость - $1,5 \pm 0,3 \%$, распадаемость - 6 мин.

Однако, при апробации данной рецептуры и технологии таблеток в промышленных условиях на РТМ, время распадаемости полученных таблеток увеличилось до 12 - 15 минут. Для уменьшения времени распадаемости в состав таблетной массы включили крахмал натрия гликолят (Explosol-+- - Blanver Farmoquimica Ltda), эффективный супердезинтегрант и солюбилизатор, в количестве 0,5 %, 1,0 %, 2,0 %, 3,0 % и изучили зависимость времени распадаемости таблеток от количества Explosol® данные исследований представлены на рис. 10.

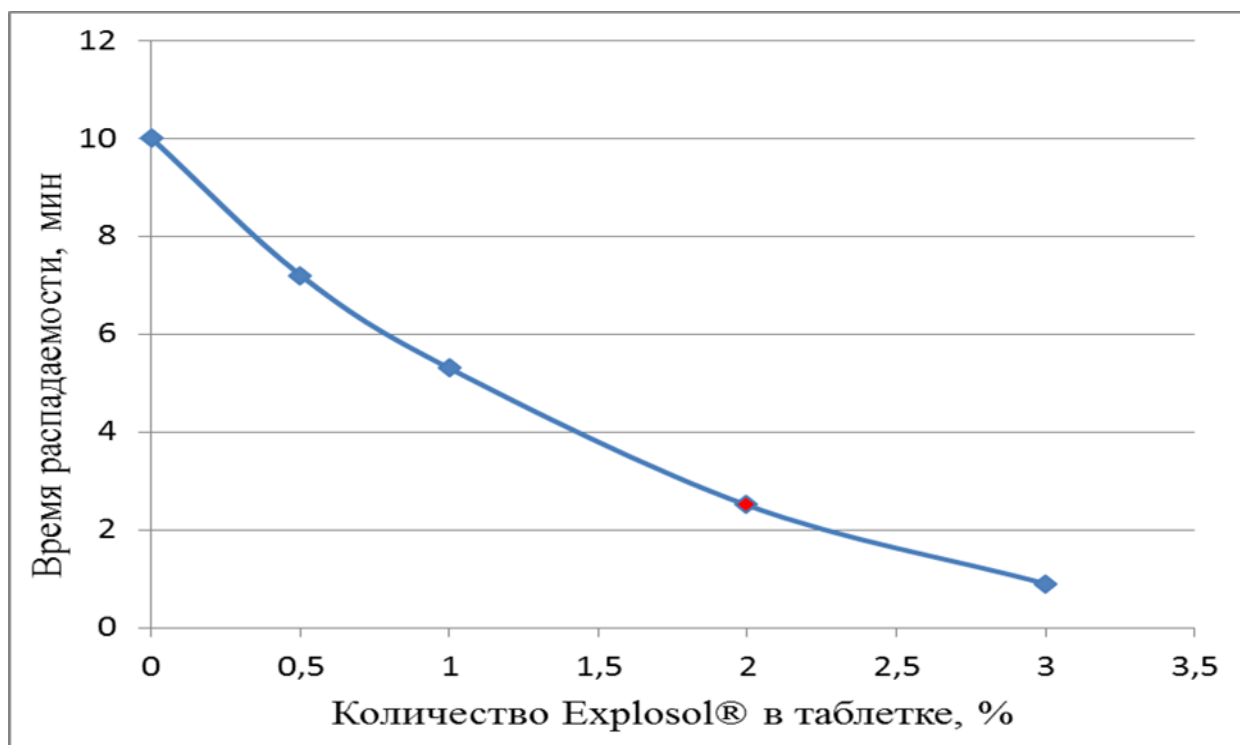


Рисунок 10. Зависимость времени распадаемости таблеток ладастена от количества Explosol®

Оптимальным оказалось содержание Explosol® в количестве 2,0-3,0 % от массы таблетки. Полученные таблетки имели показатель времени распадаемости в интервале от 1 минуты до 2,5 минут. На основании проведенных исследований был предложен оптимальный состав:

Ладастен таблетки по 50 мг:

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

3.3.4. Влияние давления прессования на качество таблеток ладастена, полученных методом прямого прессования

С целью выявления оптимального режима таблетирования было проведено изучение зависимости силы выталкивания, механической прочности на сжатие и времени распадаемости таблеток от величины прилагаемого давления прессования.

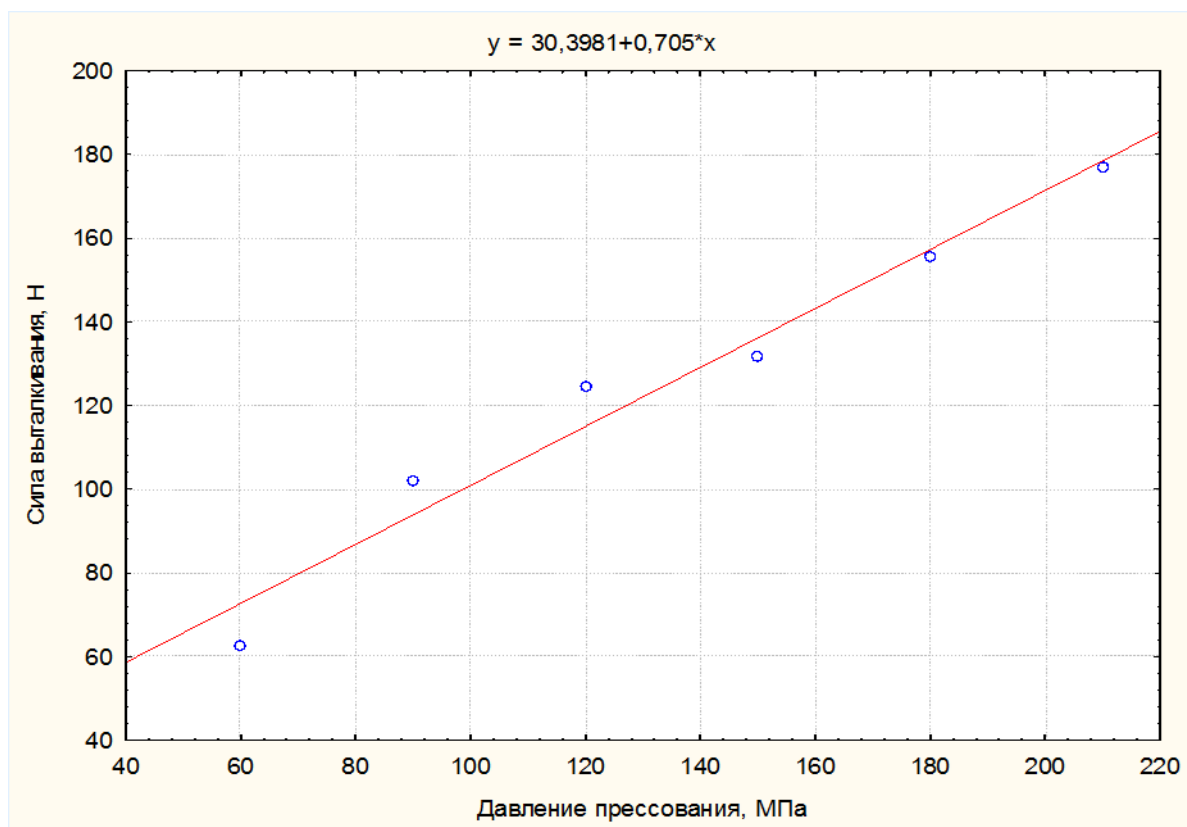


Рисунок 11. Зависимости силы выталкивания от давления прессования

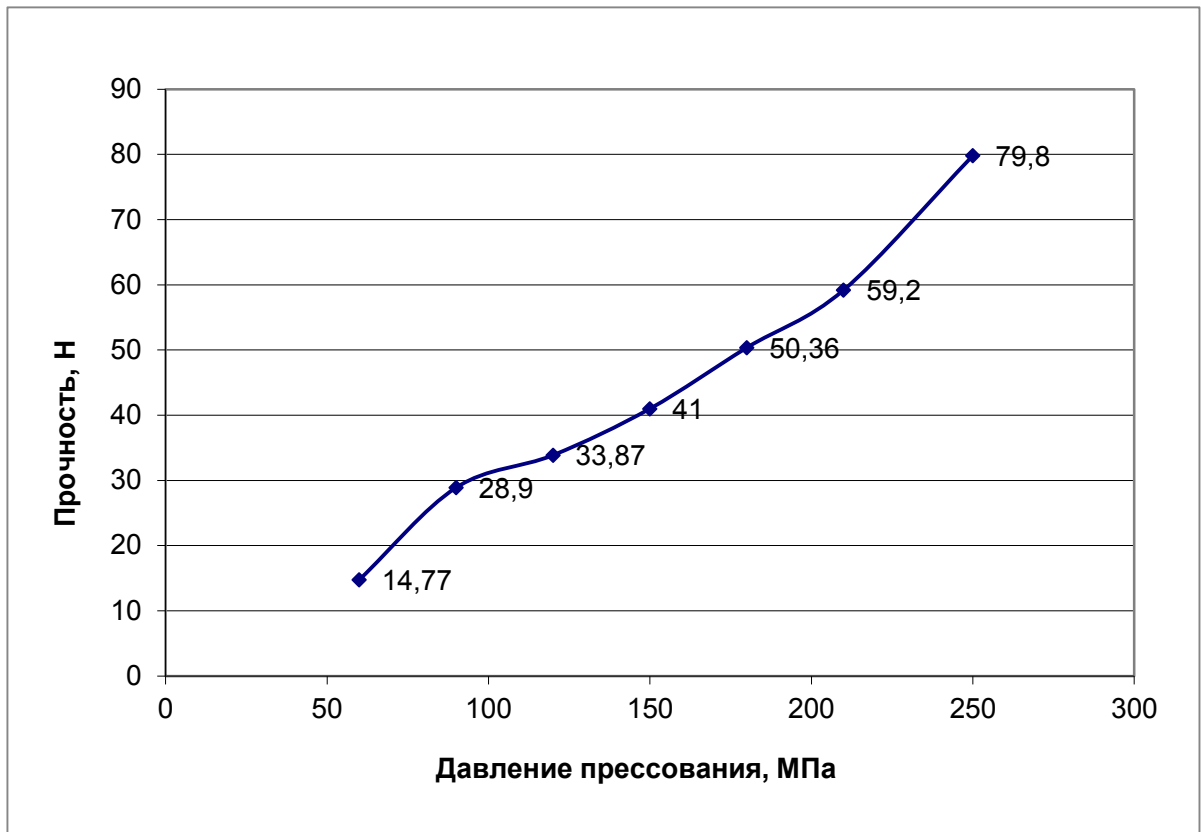


Рисунок 12. Зависимости прочности таблеток от давления прессования

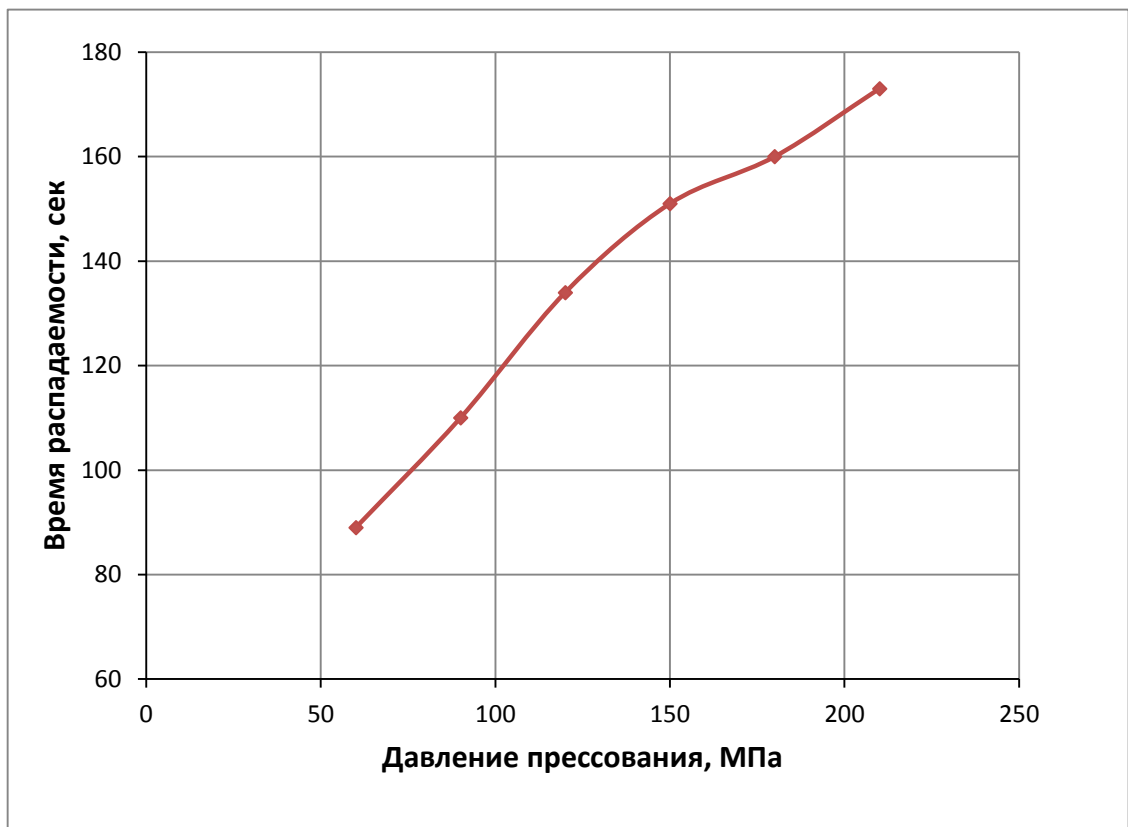


Рисунок 13. Зависимости времени распадаемости таблеток от давления прессования

Массу для таблетирования прессовали на ручном гидравлическом прессе в таблетки массой 200 мг с рабочей частью диаметром 8 мм при давлении прессования от 60 до 250 МПа.

Результаты проведенных исследований представлены на рис. 11, 12, 13.

Исходя из данных, изучение зависимости силы выталкивания, механической прочности на сжатие и времени распадаемости таблеток от величины прилагаемого давления прессования, можно сделать вывод, что при увеличении давления прессования увеличивается механическая прочность на сжатие и время распадаемости. Однако, во всём рассмотренном диапазоне, время распадаемости не превышает установленные пределы, а механическая прочность удовлетворяет требованиям при давлении прессования выше 100 МПа. При давлении прессования ниже 100 МПа таблетки получаются непрочными на излом. При увеличении давления прессования более 180 МПа прочность таблеток увеличивается, они практически не истираются, края остаются ровными.

Таким образом, оптимальный диапазон давления прессования составляет от 120 до 180 МПа.

3.3.5. Технологические стадии производства таблеток ладастена по 50 мг методом прямого прессования

Стадия подготовки сырья

На стадии подготовки сырья ладастен, натрия гликолята крахмал и магния стеарат просеивают через сито № 38 с размером отверстий 0,15 мм [ГФ XI], собирая просеянные порошки в контейнеры.

Получение массы для таблетирования

Подготовленные компоненты массы для таблетирования (ладастен, лудипресс, натрия гликолята крахмал) загружают в V-образный смеситель («АртЛайф», Россия). Смесь перемешивают в течение 10-15 минут. Далее загружают отвешенное количество просеянного магния стеарат и опудривают в течение 5-10 минут.

Таблетирование

Таблетирование осуществляется на таблетном прессе «Korch» (Германия) на плоскоцилиндрических пуансонах диаметром 8 мм.

Смесь для таблетирования переносят в загрузочный бункер машины и заполняют её по мере расходования. Устанавливают требуемую массу таблетки (0,2 г) и необходимое давление прессования (120 - 180 МПа).

Контроль качества получаемых таблеток осуществляется на данной стадии путём оценки точности дозирования взвешиванием их средней массы ($0,2 \text{ г} \pm 7,5 \%$), а также по тестам на распадаемость и механическую прочность.

По окончании таблетирования таблетки отсеивают от пыли и возможного брака при помощи сит с размером отверстий 2-3 мм. Некондиционные таблетки передают на операцию размола.

Данная технология легла в основу проекта лабораторного технологического регламента на производство таблеток ладастена по 50 мг, разработанного в соответствии с ОСТ «Продукция медицинской промышленности. Технологические регламенты производства. Содержание. Порядок разработки, согласование и утверждение» 64-02-003-2002. Лабораторный регламент апробирован в лаборатории ГЛФ Опытно-технологического отдела ГУ НИИ фармакологии им. Закусова РАМН.

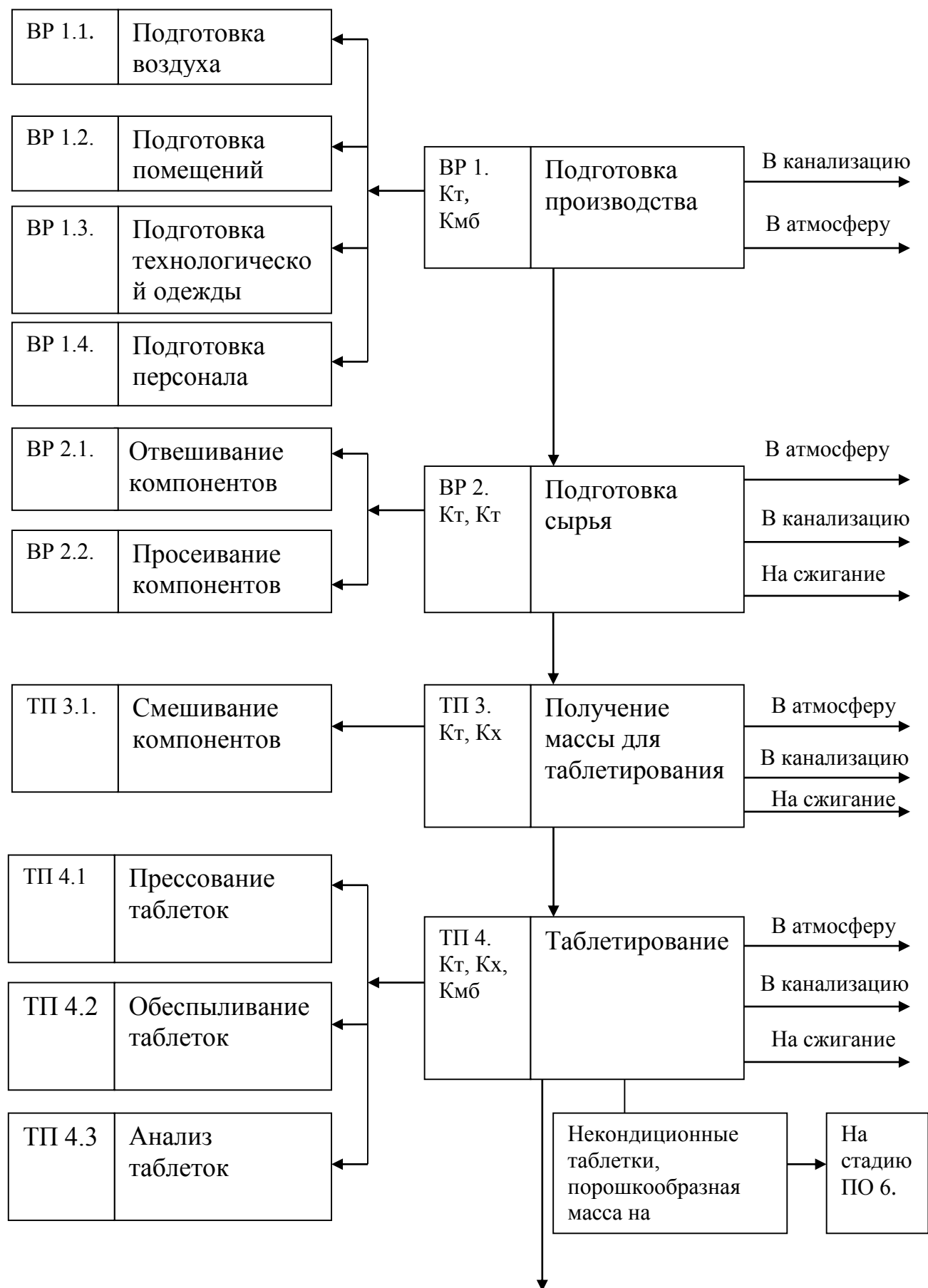
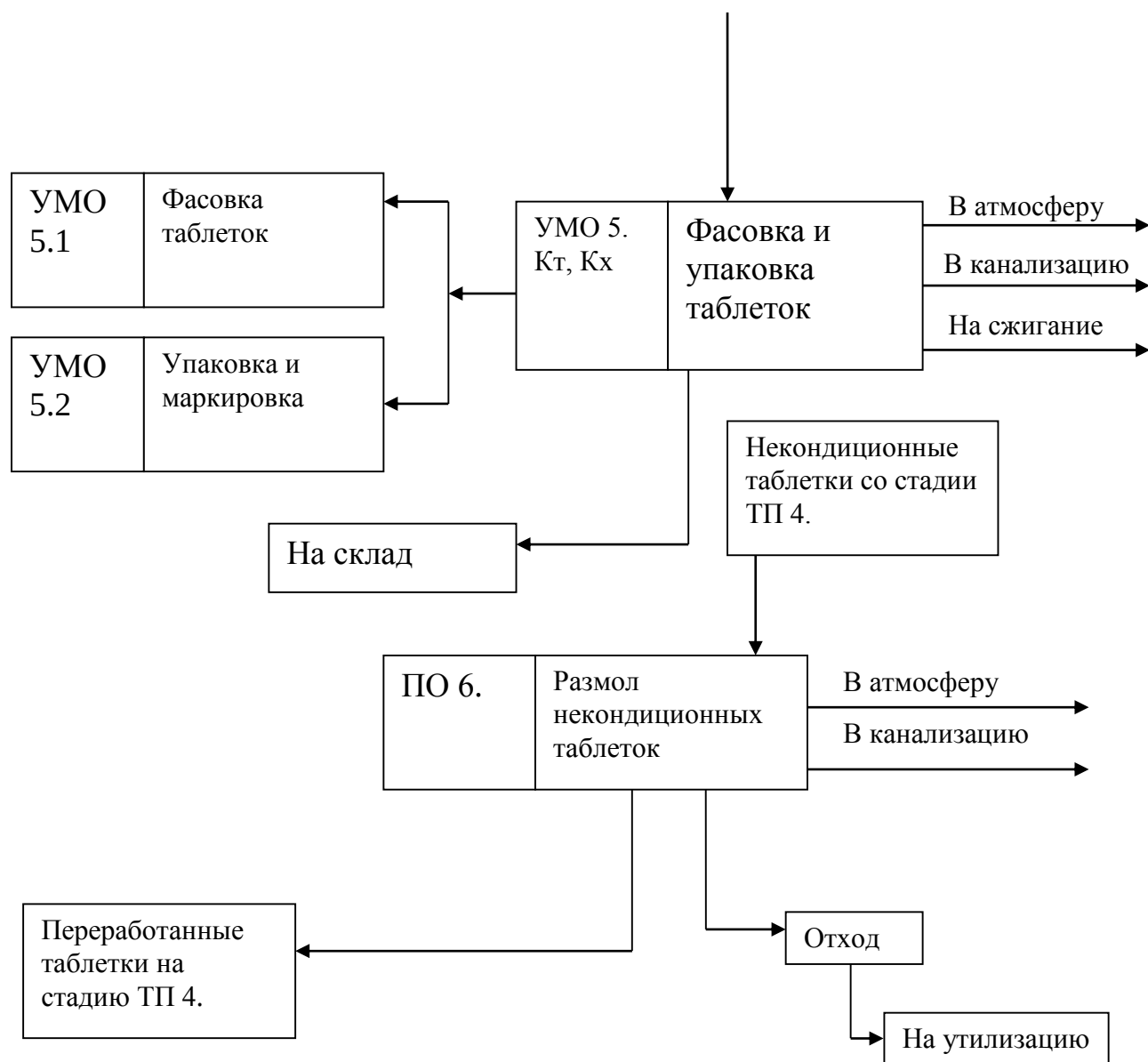


Рисунок 14. Технологическая схема получения таблеток ладастена методом прямого прессования



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

Рисунок 14. Технологическая схема получения таблеток ладастена методом прямого прессования (продолжение)

3.3.6. Стандартизация и оценка качества таблеток ладастена по 50 мг методом прямого прессования

Стандартизацию таблетированной лекарственной формы ладастена по 50 мг, полученных прямым прессованием проводили на основе требований ГФ XI издания, соответствующих НД по таким показателям качества, как описание, подлинность, определение средней массы и распадаемости, посторонние примеси, микробиологическая чистота, растворение, однородность дозирования и количественное содержание.

Оценку качества таблеток проводили на базе аналитической лаборатории отдела технического обеспечения ГУ НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН. Нормы качества разработанной твердой дозированной лекарственной формы ладастена, представлены в табл. 18.

Результаты определения соответствия таблеток ладастена нормам качества разработанных показателей проекта ФСП оценены на 3 сериях препарата (табл. 19).

Таблица 18.

Спецификация таблеток ладастена по 50 мг, полученных прямым прессованием

Показатели	Метод испытания	Нормы
1	2	3
Описание	Визуально	Таблетки белого или почти белого цвета плоскоцилиндрической формы, с риской
Подлинность	СФМ	УФ-спектр испытуемого раствора в области от 200 до 350 нм должен иметь максимум поглощения при (258 ± 2) нм
	ВЭЖХ	Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно совпадать со временем удерживания пика ладастена на хроматограмме раствора стандарта
Средняя масса	ГФ XI, вып.2, с.154	От 0,185 г до 0,215 г ($0,2 \pm 7,5\%$)
Отклонение от средней массы	ГФ XI, вып.2, с.154	18/20: $\pm 7,5\%$; 2/20: $\pm 15\%$

1	2	3
Распадаемость	ГФ XI, вып.2, с.154	Не более 15 минут
Однородность дозирования	ВЭЖХ	1/10 $\pm$ 15 %; 0/10 $\pm$ 25 %
Посторонние примеси	ВЭЖХ	Единичной примеси: не более 0,2%; сумма примесей: не более 0,5%
Микробиологическая чистота	ГФ XII	Категория 3А
Растворение	ГФ XI, вып.2, с.154 и ОФС 42-0003-04, СФМ	Не менее 60% за 240 минут
Количественное определение	ВЭЖХ	От 0,04625 г до 0,05375 г (0,05 $\pm$ 7,5%)
Хранение	Список Б. В защищенном от света месте.	
Срок годности	2 года	
Фармакологическое действие	Психостимулирующее средство	

Изучение стабильности при хранении. 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, результаты анализов представлены в табл. 20.

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

Таблица 19.

Стандартизация таблеток ладастена по 50 мг, полученных прямым прессованием

№ серии	Описание Таблетки белого или почти белого цвета плоскоцилиндри- ческой формы, без риски	Подлин- ность 1. СФ 2. ВЭЖХ	Средняя масса От 0,185 г до 0,215 г	Отклонение от средней массы 18/20: $\pm 7,5\%$; 2/20: $\pm 15\%$	Распада- емость Не более 15 мин	Посторон. примеси $\leq 0,5\%$	Рстворение Не менее 60 % за 240 минут	Микроби- ологическая чистота Категория 3А	Однородн. дозирования 1/10 $\pm 15\%$; 0/10 $\pm 25\%$	Количественное содержание От 0,04625 до 0,05375 г
10607	соответств.	соответств.	0,204	$\pm 3,6$	3,5	0,06	68,5	соответств.	- 4,11; + 3,76	0,0513
20607	соответств.	соответств.	0,201	$\pm 3,4$	3,3	0,07	69,4	соответств.	- 4,10; + 2,72	0,0516
30607	соответств.	соответств.	0,203	± 4	3,6	0,05	69,5	соответств.	- 3,25; + 2,99	0,0504

Результаты определения качества таблеток ладастена по 50 при хранение в естественных условиях

№ серии	Срок хране- ния (лет)	Описание Таблетки белого или почти белого цвета плоскоцилиндри- ческой формы, без риски	Подлин- ность 1. СФ 2. ВЭЖХ	Средняя масса От 0,185 г до 0,215 г	Отклоне- ние от средней массы 18/20: $\pm 7,5$ %; 2/20: ± 15 %	Распада- емость Не более 15 мин	Посторон. примеси $\leq 0,5\%$	Рстворение Не менее 60 % за 240 минут	Микроби- ологичес- кая чистота Категория 3А	Однор. дозир. 1/10 ± 15 %; 0/10 ± 25 %	Количес- твенное содержа- ние От 0,04625 до 0,05375 г
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
10607	---	соответств	соответств.	0,204	$\pm 3,6$	3,5	0,06	68,5	соответств.	- 4,11; + 3,76	0,0513
	0,5	соответств	соответств.	0,203	$\pm 5,5$	3,0	0,09	68,6	соответств.	- 2,09; + 2,92	0,0511
	1,0	соответств	соответств.	0,202	$\pm 5,0$	4,0	0,13	69,4	соответств.	- 2,11; + 3,00	0,0507
	1,5	соответств	соответств.	0,200	$\pm 7,4$	3,8	0,15	68,8	соответств.	-1,99; + 2,72	0,0501
	2,0	соответств	соответств.	0,203	$\pm 4,5$	4,0	0,16	67,3	соответств.	- 2,24; + 2,16	0,0506
20607	---	соответств	соответств.	0,201	$\pm 3,4$	3,3	0,07	69,4	соответств.	- 4,10; + 2,72	0,0516
	0,5	соответств	соответств.	0,206	$\pm 3,4$	3,6	0,10	69,6	соответств.	- 2,35; + 2,16	0,0521
	1,0	соответств	соответств.	0,202	$\pm 4,0$	4,5	0,11	68,7	соответств.	- 2,01; + 2,22	0,0518
	1,5	соответств	соответств.	0,191	$\pm 3,4$	4	0,13	68,9	соответств.	- 2,74; + 2,81	0,0504
	2,0	соответств	соответств.	0,195	$\pm 3,5$	3,5	0,15	67,5	соответств.	- 2,11; + 3,11	0,0519
30607	---	соответств	соответств.	0,203	± 4	3,6	0,05	69,5	соответств.	- 3,25; + 2,99	0,0504
	0,5	соответств	соответств.	0,199	$\pm 4,2$	3,8	0,09	63,4	соответств.	- 2,15; + 3,49	0,0511
	1,0	соответств	соответств.	0,202	± 4	3,6	0,11	64,1	соответств.	- 2,17; + 3,12	0,0512
	1,5	соответств	соответств.	0,198	$\pm 3,8$	4	0,15	64,5	соответств.	- 2,84; + 2,45	0,0509
	2,0	соответств	соответств.	0,201	$\pm 3,8$	4,2	0,18	63,9	соответств.	- 3,11; + 2,32	0,0507

Заключение

1. Изучены физико-химические свойства и технологические характеристики субстанции ладастена. Кристаллический порошок мелкодисперсной субстанции обладает низкими реологическими свойствами: отсутствие сыпучести (0 г/с); насыпная масса - $389,9 \pm 15,4$ кг/м³; пористость - $63 \pm 1,0$ %; влагосодержание - 0 %; плотность - $1,26 \pm 0,4$ кг/м³*10³ при хорошей прессуемости – $67,03 \pm 5,34$ Н.
2. Изучена технология получения таблеток ладастена методом прямого прессования.
3. Разработан рациональный состав таблеток ладастена по 50 мг, технология их получения методом прямого прессования. Установлено, что для получения таблеток ладастена по 50 мг оптимальным наполнителем является лудипресс, дезинтегрантом - натрия гликолят крахмал (Explosol®).
4. Проведены исследования по изучению влияния вспомогательных веществ на качество таблеточной массы и таблеток. Разработан рациональный состав таблеток ладастена и технология получения методом влажной грануляции. Установлено, что в качестве вспомогательных веществ, для получения таблеток ладастена по 50 мг и 100 мг методом влажной грануляции, оптимальным наполнителем является крахмал картофельный, связывающее вещество – 7,5 % крахмальный клейстер, дезинтегрантом - частично модифицированный кукурузный крахмал (Starch 1500).
5. Изучено влияние остаточной влажности гранулята на качество таблеток ладастена, зависимость распадаемости, силы выталкивания и прочности таблеток от величины давления прессования. Определен оптимальный режим условий таблетирования: давление прессования от 120 МПа до 180 МПа, остаточная влажность массы для таблетирования от 3,0 % до 4,0 %.

6. Предложена технологическая схема получения таблеток ладастена по 50 и 100 мг, с использованием метода влажной грануляции.
7. Изучена зависимость распадаемости, силы выталкивания и прочности таблеток ладастена, от величины давления прессования. Определен оптимальный режим условий таблетирования: давление прессования от 120 МПа до 180 МПа.
8. Предложена технологическая схема получения таблеток ладастена, с использованием прямого прессования.
9. Разработанны опытно-промышленные регламенты производства таблеток ладастена по 50 и 100 мг.
10. Метод прямого прессования является более оптимальным для таблеток ладастена, так как обладает наиболее высоким показателем растворения таблеток.

ГЛАВА IV. РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТДЛФ КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА «ЛОКСИДАН»

По результатам расширенных фармакологических исследований разработано комбинированное психостимулирующее средства содержащее в качестве действующих веществ – ладастен и сиднокарб («Локсидан»).

«Локсидан» является комбинацией сиднокарба [N-Фенилкарбамоил 3-(β-фенилизопро-пил)-сиднонимин] и ладастена [N-(2-адамантил)- N-парабромфиниламин] в соотношении 1:1.

При разработке оптимальной технологии и состава твердой дозированной лекарственной формы комбинированного препарата «Локсидан», необходимо изучить физико-технологические свойства сиднокарба, ладастен и их порошковых смесей, такие как сыпучесть, насыпная масса, прессуемость, уплотняемость и др.

Для исследования субстанций применялись методики, описанные выше в главе «Объекты и методы исследования».

4.1. Исследования физико-химических субстанций

Объектами исследований являются субстанции сиднокарба, производства ОАО «Фармакон» (МНН: Мезокарб) и ладастена, синтезированной в химико-технологической лаборатории опытно-технологического отдела ГУ НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН. Физико-химические и технологические характеристик субстанции ладастена представлены в главе 3.

Субстанция сиднокарба представляет собой белый с желтовато-зеленоватым оттенком мелкокристаллический порошок, без запаха, обладающий резко выраженными гидрофобными свойствами. Сиднокарб легко растворим в хлороформе, ацетоне, трудно растворим в спирте этиловом 95 %, практически нерастворим в воде.

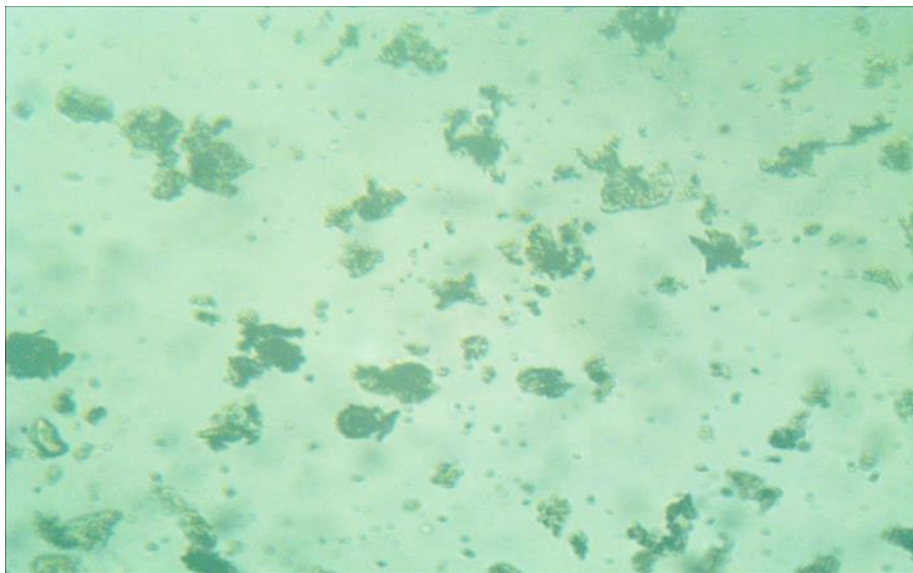


Рисунок 15. Кристаллы сиднокарба при 600-кратном увеличении в среде глицерина.

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.

Сравнительная характеристика показателей реологических свойств субстанции сиднокарба, представлена в табл. 21.

Таблица 21.

Технологические и физико-химические показатели субстанции сиднокарба

Показатель	Размерность	Сиднокарб
Сыпучесть	г/с	0
Насыпная масса до уплотнения	кг/м ³	416,5 ± 11,9
Насыпная масса после уплотнения	кг/м ³	560,4 ± 8,7
Удельная поверхность	м ² /кг	610,0 ± 4,5
Пористость	%	56 ± 2
Прессуемость	Н	67,03 ± 5,34
Плотность	кг/м ³ ·10 ³	1,27 ± 0,3
Смачиваемость	cos Θ	0
Влагосодержание	%	0
Распадаемость модельных напрессовок	мин	➤ 15,0
Эквивалентный диаметр частиц	мкм	7,75 ± 1,2

По результатам изучения свойств субстанций ладастена и сиднокарба, можно сделать вывод, что активные компоненты комбинированного препарата психотропного действия представляют из себя мелкокристаллические порошки анизометричной формы с размером частиц не более 10 мкм, обладающие резко выраженными гидрофобными свойствами, хорошей прессуемостью ($65,02 \pm 2,2$ и $67,03 \pm 5,34$ Н, соответственно) и отсутствием сыпучести (0 г/с).

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.

4.2. Разработка состава и технологии таблеток «Локсидан» методом прямого прессования

Хотя большинство лекарственных веществ сами по себе непригодны для прямого прессования при необходимых концентрациях и обладают технологическими свойствами, требующими оптимизации, этот метод в последнее время приобретает все большее значение. Известно несколько вариантов расширения возможностей использования прямого прессования. Вещества, которые затруднительно прессовать, подвергаются предварительной грануляции со связующими, после чего их можно подвергать прямому таблетированию. А также применяют вспомогательные вещества для прямого прессования. Применение прямого прессования может быть обеспечено повышением сыпучести негранулированных порошков, качественным смешиванием сухих лекарственных и вспомогательных веществ, уменьшением склонности веществ к расслоению.

Наиболее широкое распространение получил технологический прием, заключающийся в улучшении технологических свойств таблетлируемой

порошкообразной субстанции путем добавления вспомогательных веществ, предварительно обработанных в процессе производства, с определенными (оптимальными для прямого прессования) реологическими характеристиками.

4.2.1 Составы, полученные методом прямого прессования

Получение таблеток - сложный технологический процесс, который возможен лишь при определенном сочетании свойств прессуемого материала.

В зависимости от свойств лекарственных веществ для получения таблеток с оптимальными свойствами необходимо введение наполнителей, связывающих, разрыхляющих веществ, скользящих веществ.

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). В следствие того, что субстанции ладастена и сиднокарба обладают плохой сыпучестью и не растворяются в воде, основными характеристиками, на которые обращалось особое внимание, были сыпучесть таблеточной массы и распадаемость таблеток. Технологические характеристики таблетлируемых масс и таблеток «Локсидан», полученных методом прямого прессования, представлены в табл. 22.

Технологические характеристики таблетлируемых масс и таблеток «Локсидан»

№ опыта	Состав		Характеристики таблеточной массы				Характеристики таблеток		
			Сыпучесть, г/с	Угол естеств. откоса, °	Насыпная масса, кг/м³		Прочность, Н	Истираемость, %	Время распадаемости таблеток, мин
					упл.	аэр.			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1.	Ладастен Сиднокарб Formaxx® CaCO ₃ 70	0,01 г 0,01 г 0,08 г	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 Маннит для прямого прессования	0,01 г 0,01 г 0,08 г	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 г 0,01 г 0,08 г	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® MC 102	0,01 г 0,01 г 0,08 г	Не сыпется	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 г 0,01 г 0,08 г	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 г 0,01 г 0,08 г	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-крахмальный гранулят	0,01 г 0,01 г 0,08 г	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 Formaxx® CaCO ₃ 70»	0,01 г 0,01 г 0,13 г	7,64 ± 0,25	33,0 ± 0,4	801,14 ± 3,4	723,76 ± 2,3	15,09 ± 1,12	1,4	9-10
9.	Ладастен Сиднокарб Маннит для прямого прессования	0,01 г 0,01 г 0,13 г	5,37 ± 1,03	33,3 ± 1,0	656,05 ± 2,6	563,23 ± 1,5	34,11 ± 5,21	0,6	6
10.	Ладастен Сиднокарб Сахароза прессуемая	0,01 г 0,01 г 0,13 г	6,98 ± 0,34	33,0 ± 1,2	794,7 ± 3,4	705,78 ± 0,9	32,92 ± 2,67	0,5	9-10

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
11.	Ладастен Сиднокарб Microcel® MC 102	0,01 г 0,01 г 0,13 г	3,51 ± 0,23	39,9 ± 0,7	388,21 ± 1,7	327,35 ± 1,9	57,67 ± 3,75	0,3	11-12
12.	Ладастен Сиднокарб Лудипресс	0,01 г 0,01 г 0,13 г	8,22 ± 0,78	35,2 ± 2,1	590,31 ± 0,78	505,9 ± 3,4	28,91 ± 1,68	0,7	4
13.	Ладастен Сиднокарб Таблеттоза 80	0,01 г 0,01 г 0,13 г	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-крахмальный грануля	0,01 г 0,01 г 0,13 г	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 ₃ 70	0,01 г 0,01 г 0,18 г	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 Маннит для прямого прессования	0,01 г 0,01 г 0,18 г	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 г 0,01 г 0,18 г	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 г 0,01 г 0,18 г	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 г 0,01 г 0,18 г	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 г 0,01 г 0,18 г	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-крахмальный грануля	0,01 г 0,01 г 0,18 г	8,19 ± 0,14	34,2 ± 1,2	569,67 ± 2,5	507,67 ± 2,3	24,34 ± 1,9	0,4	3-4

4.2.2. Оптимизация состава таблеток «Локсидан» с использованием метода планирования эксперимента

Оптимизацию состава таблеток «Локсидан» проводили методом математического планирования эксперимента.

Для оптимизации состава и технологии таблеток «Локсидан», использован один из вариантов математического планирования эксперимента - построение обобщенной функции желательности. Учитывая существующие нормативные требования к качеству таблеток, а так же мнения исследователей по технологическим свойствам таблетлируемых масс (классификация сыпучести материалов, прочность таблеток на излом, время распадаемости), составлены базовые отметки шкалы желательности по исследуемым свойствам – сыпучесть, время распадаемости, прочность таблеток на излом, которые представлены в табл. 15, раздел 3.3.2.

Результаты расчетов обобщенной функции желательности составов, изученных в ходе проведения исследований по разработке твердой дозированной лекарственной формы фармакологической комбинации «Локсидан», приведены в табл. 23.

На основе проведенных исследований, можно сделать вывод о целесообразности 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.

**Матрица планирования эксперимента и обобщенная функция
желательности выбора составов таблеток «Локсидан»**

Состав	Прочность, Н		Распадаемость, мин		Сыпучесть, кг/с*10 ⁻³		Д
	d ₁		d ₂		d ₃		
1.	13,39	0.167	12	0.4	5,56	0.463	0,31
2.	34,02	0.638	10	0.5	5,03	0.419	0,51
3.	30,28	0.568	11	0.45	5,71	0.476	0,50
4.	56,12	0.935	12	0.4	0	0	0
5.	27,12	0.452	5	0.75	6,53	0.612	0,59
6.	9,41	0.118	11	0.45	4,68	0.39	0,27
7.	22,78	0.38	6	0.7	4,17	0.348	0,45
8.	15,09	0.187	10	0.5	7,64	0.716	0,41
9.	34,11	0.64	6	0.7	5,37	0.448	0,59
10.	32,92	0.617	10	0.5	6,98	0.654	0,59
11.	57,67	0.961	12	0.4	3,51	0.219	0,44
12.	28,91	0.482	4	0.8	8,22	0.822	0,68
13.	10,98	0.137	10	0.5	5,77	0.481	0,32
14.	24,12	0.402	5	0.75	4,99	0.416	0,50
15.	19,40	0.243	9	0.55	9,22	0.922	0,50
16.	36,45	0.683	4	0.8	6,62	0.621	0,70
17.	35,23	0.661	8	0.6	8,81	0.881	0,70
18.	60,01	1	9	0.55	4,25	0.354	0,58
19.	30,34	0.571	3	0.85	10,20	1.000	0,79
20.	12,74	0.159	9	0.55	6,35	0.595	0,37
21.	24,34	0.406	4	0.8	8,19	0.819	0,64

4.2.3. Влияние давления прессования на качество таблеток «Локсидан», полученных методом прямого прессования

Оптимальные физико-химические характеристики и технологические свойства таблеточных масс, а так же показатели качества модельных таблеток, не требующие введения дополнительных вспомогательных веществ, были получены с применением комбинированного вещества для прямого прессования «Лудипресс» (инновационный продукт немецкой компании BASF), по следующей рецептуре:

Таблица 24.

Таблетки «Локсидан»

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

Таблеточная масса, полученная по данной рецептуре имела 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/м³, насыпная масса до уплотнения - $521,33 \pm 2,8$ кг/м³. 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 – $99,2 \pm 1,3$ %.

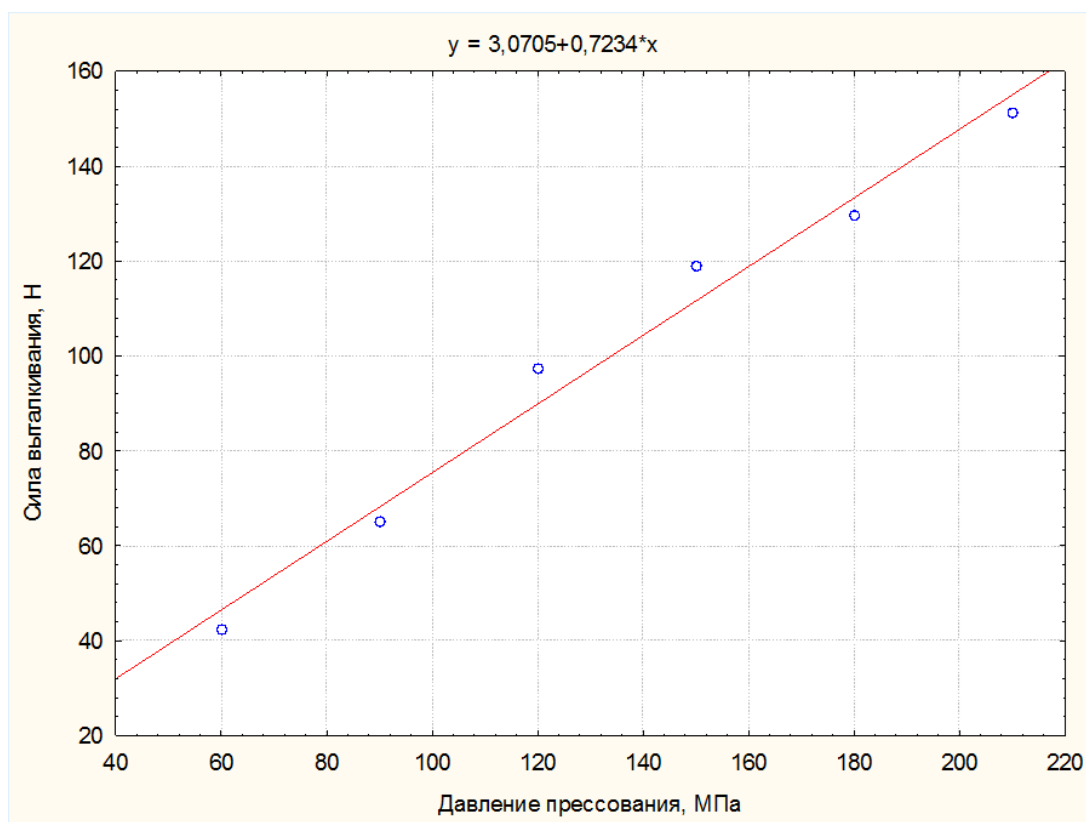


Рисунок 16. Зависимости силы выталкивания таблеток

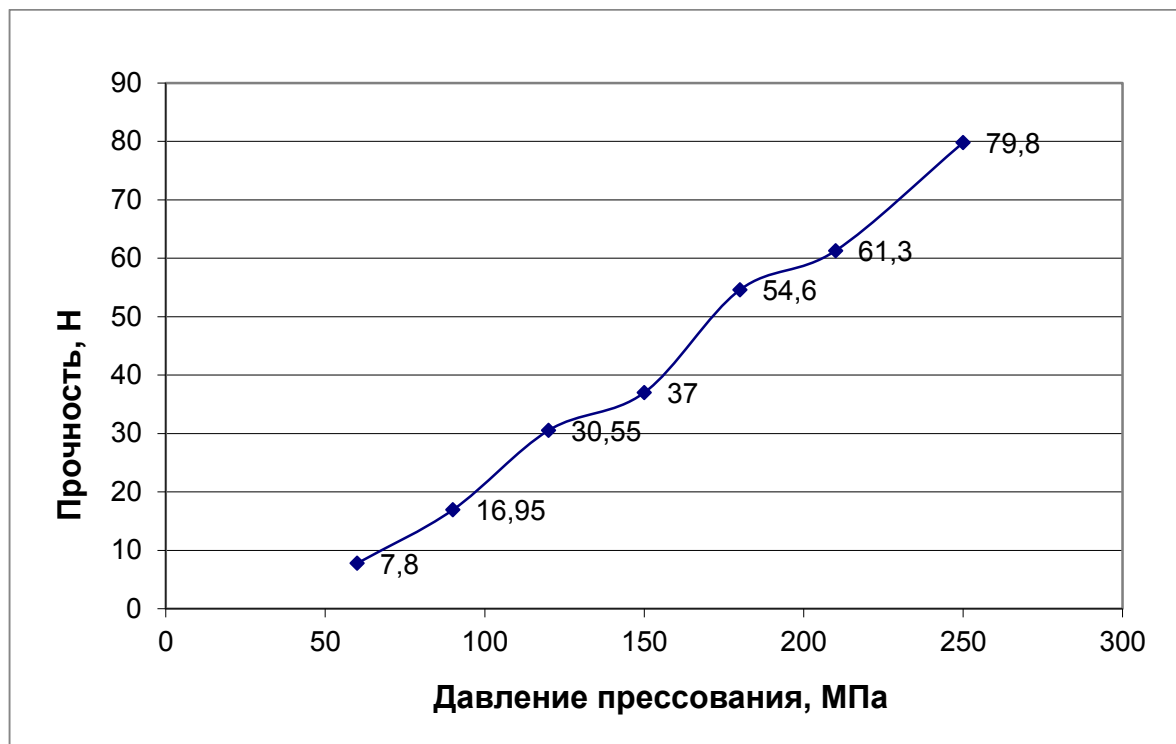
«Локсидан» от давления прессования

Рисунок 17. Зависимости прочности таблеток «Локсидан» от давления прессования

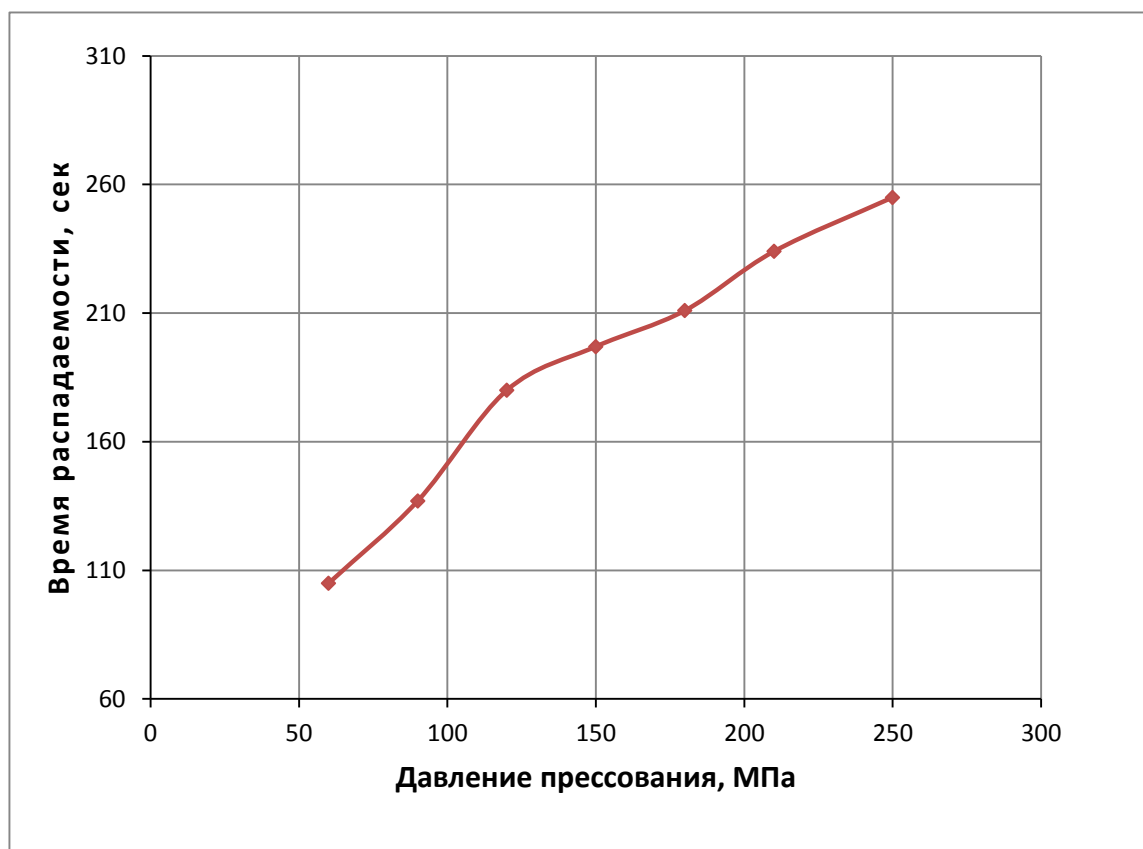


Рисунок 18. Зависимости времени распадаемости таблеток «Локсидан» от давления прессования

Для выбора наиболее рационального интервала давления прессования проведена серия опытов по изучению зависимости силы выталкивания, времени распадаемости и прочности таблеток от давления прессования.

Массу для таблетирования прессовали на ручном гидравлическом прессе в таблетки массой 200 мг с рабочей частью диаметром 8 мм при давлении прессования от 60 до 250 МПа.

Результаты проведённых исследований представлены на рис. 18, 19, 20.

Исходя из данных, изучение зависимости силы выталкивания, механической прочности на сжатие и времени распадаемости таблеток от величины прилагаемого давления прессования, можно сделать вывод, что давление до 120 МПа не обеспечивает необходимую прочность таблеток, а при давлении выше 180 МПа возрастает сила выталкивания таблеток, что приводит к износу пресс-инструмента и затруднению процесса таблетирования. Кроме того, высокие давления прессования приводят к появлению микротрещин в таблетках.

Таким образом, минимальное давление прессования, которое обеспечивает удовлетворительное качество таблеток «Локсидан», составляет 120 МПа. С увеличением давления свыше 180 МПа возрастает время дезинтеграции таблеток и сила выталкивания.

Исходя из результатов эксперимента, мы сочли целесообразным рекомендовать режим таблетирования в диапазоне давления прессования от 120 до 180 МПа.

4.2.4. Технологические стадии производства таблеток «Локсидан» методом прямого прессования

Стадия подготовки сырья

На стадии подготовки сырья ладастен, сиднокарб и магния стеарат просеивают через сито № 38 с размером отверстий 0,15 мм [ГФ XI], собирая просеянные порошки в промаркированные контейнеры.

Получение массы для таблетирования

Подготовленные компоненты массы для таблетирования (ладастен, сиднокарб, лудипресс) загружают в V-образный смеситель («АртЛайф», Россия). Смесь перемешивают в течение 10-15 минут. Далее загружают отвешенное количество просеянного магния стеарат и опудривают в течение 5-10 минут.

Таблетирование

Таблетирование осуществляется на таблетном прессе «Korch» (Германия) на плоскоцилиндрических пуансонах диаметром 8 мм.

Смесь для таблетирования переносят в загрузочный бункер машины и пополняют по мере расходования. Устанавливают требуемую массу таблетки (0,2 г) и необходимое давление прессования (120 - 180 МПа).

Контроль качества получаемых таблеток осуществляется на данной стадии путём оценки точности дозирования взвешиванием их средней массы ($0,2 \text{ г} \pm 7,5 \%$), а также по тестам на распадаемость и механическую прочность таблеток. При внешнем осмотре поверхность таблеток должна быть ровной и однородной, таблетки не должны крошиться.

Данная технология легла в основу проекта лабораторной прописи и технологического регламента на производство таблеток «Локсидан», разработанного в соответствии с ОСТ «Продукция медицинской промышленности. Технологические регламенты производства. Содержание. Порядок разработки, согласование и утверждение» 64-02-003-2002. Технологический регламент апробирован в лаборатории ГЛФ Опытнотехнологического отдела ГУ НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН.

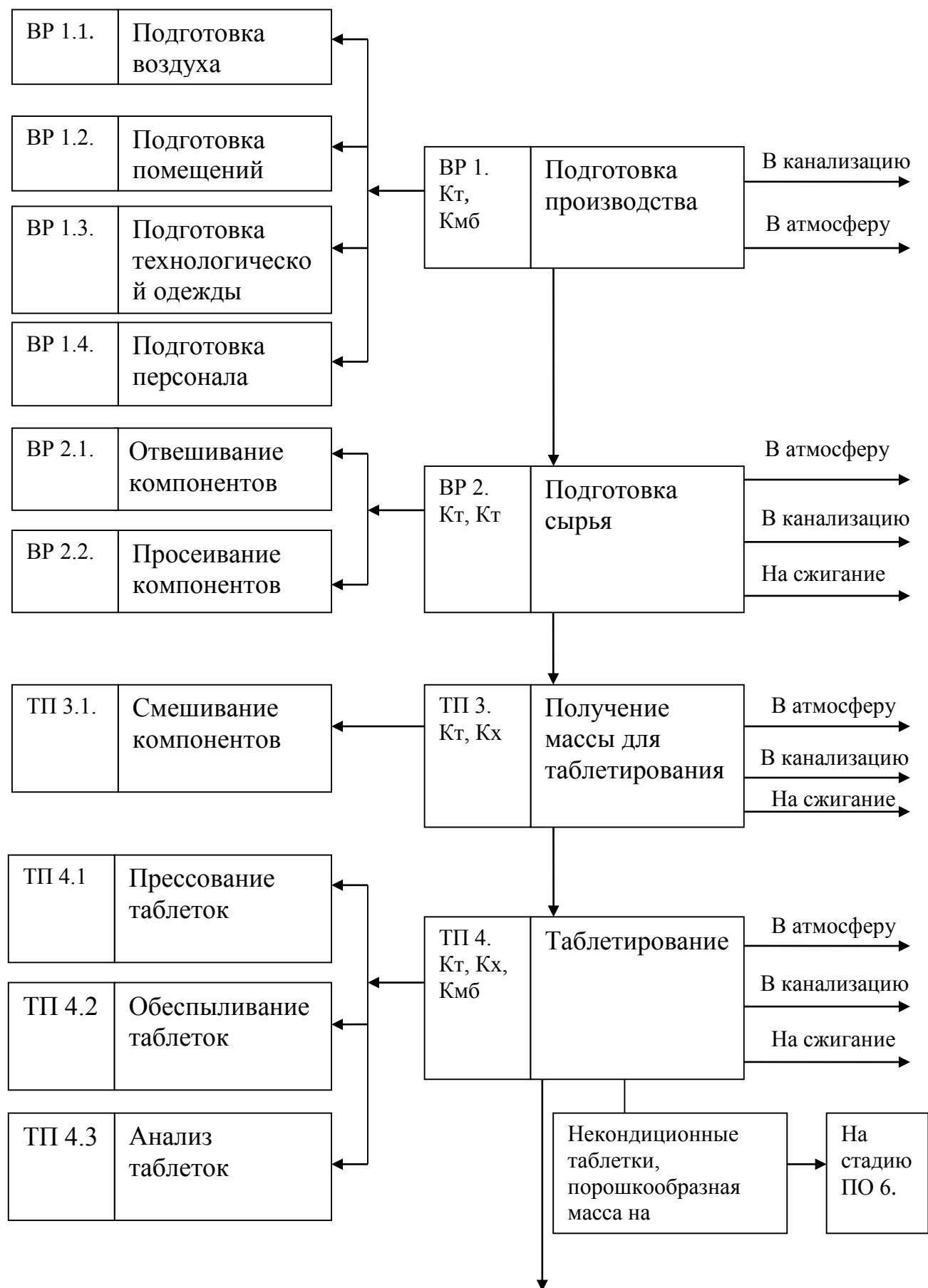
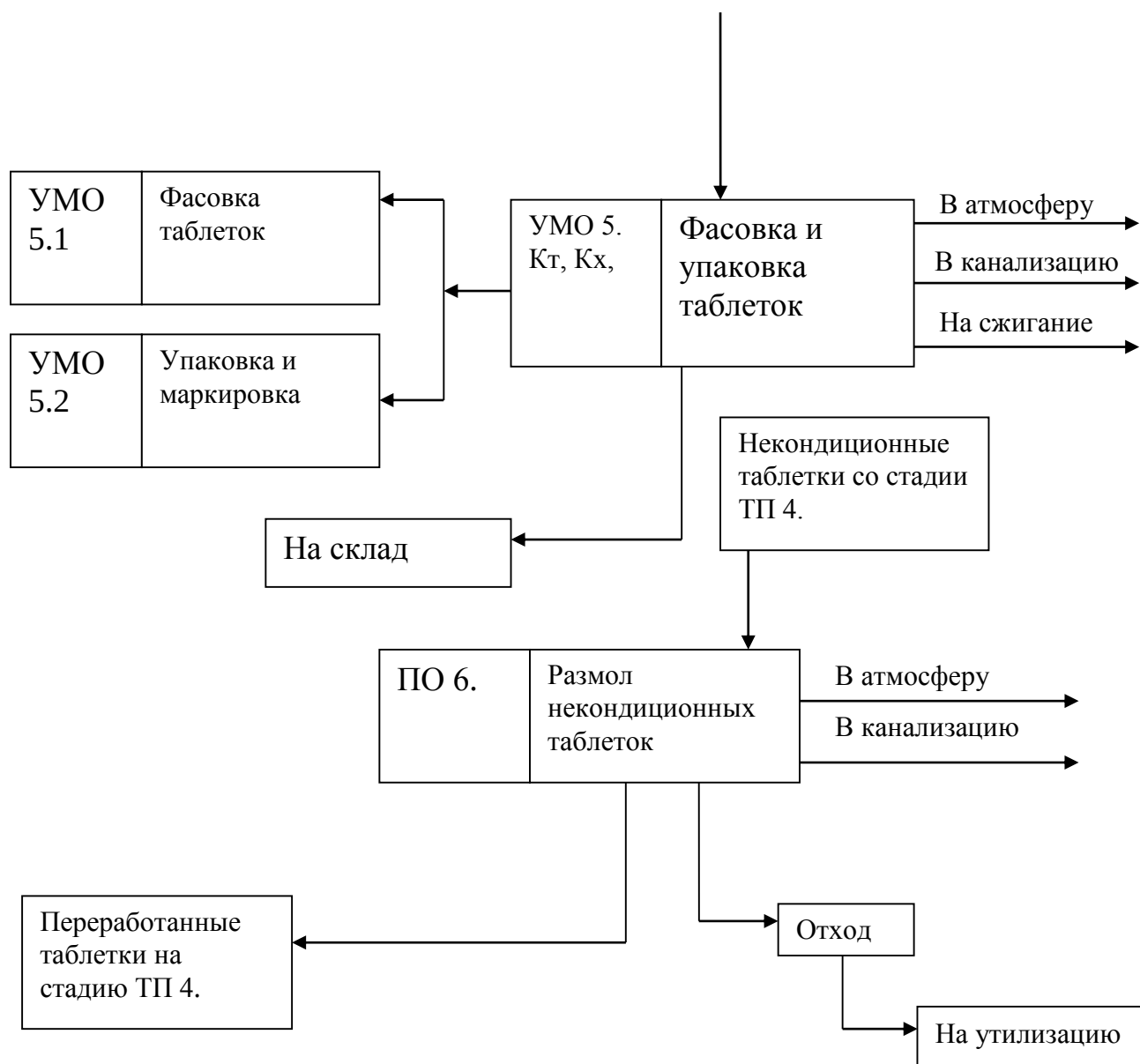


Рисунок 19. Технологическая схема получения таблеток «Локсидан» методом прямого прессования



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

Рисунок 19. Технологическая схема получения таблеток «Локсидан» методом прямого прессования (продолжение)

4.2.5. Стандартизация и оценка качества таблеток «Локсидан», полученных методом прямого прессования

Одним из основных условий промышленного производства таблеток является соответствие готовой продукции требованиям действующей нормативно-технической документации.

Стандартизацию таблетированной лекарственной формы комбинированного препарата психотропного действия «Локсидан», проводили на основе требований ГФ XI издания, соответствующих НД по таким показателям качества, как описание, подлинность, определение средней массы и распадаемости, посторонние примеси, микробиологическая чистота, растворение, однородность дозирования и количественное содержание.

Оценку качества таблеток проводили на базе аналитической лаборатории отдела технического обеспечения ГУ НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН. Нормы качества разработанной твердой дозированной лекарственной формы «Локсидан», представлены в табл. 25.

Результаты определения соответствия таблеток «Локсидан» нормам качества разработанных показателей проекта ФСП оценены на 3 сериях препарата (табл. 26).

Таблица 25.

«Локсидан» таблетки Спецификация

Показатели	Метод испытания	Нормы
1	2	3
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 ± 2) нм и (340 ± 2) нм 2. ТСХ с идентификацией по свидетелю

1	2	3
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: $\pm 15\%$ или 28/30: $\pm 15\%$, 0/30: более чем $\pm 25\%$
Посторонние примеси	ТСХ	Суммарное содержание всех примесей в препарате допускается не более 2,0 %
Микробиологическая чистота	ГФ XI, вып. 2, с. 193 и Изм. № 2 от 01.01.02.	Категория 3А
Растворение	ГФ XI, вып.2, с.154 и ОФС 42-0003-00, спектрофотометрия в УФ-области	За 3 часа: ладастен – не менее 75%, сиднокарб – не менее 96%
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 ($0,01 \pm 7,5\%$)
Хранение	Список Б. В защищенном от света месте	
Срок годности	2 года	
Фармакологическое действие	Психостимулирующее средство	

Изучение стабильности при хранении. 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, результаты анализов представлены в табл. 27.

На основании проведенных исследований установлено, что таблетки препарата «Локсидан», полученных прямым прессованием, стабильны при хранении в течение всего заявленного срока годности (табл. 27).

Таблица 26.

Стандартизация таблеток «Локсидан», полученных прямым прессованием

№ серии	Описание Таблетки белого или почти белого цвета плоскоцилиндрич еской формы с риской	Подлин- ность 1. СФМ 2. ТСХ	Средняя масса От 0,185 г до 0,215 г (0,2 ± 7,5%)	Отклонение от средней массы 18/20: ± 7,5%; 2/20: ± 15%	Распада- емость Не более 15 мин	Постор. примеси Не более 2,0 %	Рстворение, %		Однор. дозир. 10/10: ±15% или 28/30: ±15%, 0/30: более чем ±25%	Количественное содержание, г	
							Ладастен – не менее 75 %	Сиднокарб – не менее 96 %		Ладастен: от 0,0093 г до 0,0108 г	Сиднокарб: от 0,0093 г до 0,0108 г
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12	13
10507	соответств.	соответств.	0,198	± 4,5	4	отсутств.	77,5	98,3	± 6	0,0097	0,0102
20507	соответств.	соответств.	0,196	± 4	5	отсутств.	79,4	98,1	± 8	0,0094	0,0105
30507	соответств.	соответств.	0,204	± 5,3	4	отсутств.	80,2	99,6	± 7	0,0102	0,0101

Результаты определения качества таблеток «Локсидан» при хранении в естественных условиях

№ серии	Срок хране- ния (лет)	Описание Таблетки белого или почти белого цвета плоскоци- линдрической формы с риской	Подлин- ность 1. СФМ 2. ТСХ	Средняя масса От 0,185 г до 0,215 г (0,2 ± 7,5%)	Отклонение от средней массы 18/20: ± 7,5%; 2/20: ± 15%	Распада- емость Не более 15 мин	Постор. примеси Отсутств ие	Рстворение, %		Однор. дозир. 10/10: ±15% или 28/30: ±15%, 0/30: более чем ±25%	Количественное содержание	
								Ладастен – не менее 75 %	Сиднокарб – не менее 96 %		Ладастен: от 0,0093 г до 0,0108 г	Сиднокарб: от 0,0093 г до 0,0108 г
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12	13	14
10507	---	соответств.	соответств.	0,195	± 3	5	отсутств.	81,3	99,2	± 5	0,0102	0,0102
	0,5	соответств.	соответств.	0,197	± 3,5	6	отсутств.	81,0	98,6	± 6	0,0103	0,0103
	1,0	соответств.	соответств.	0,198	± 7	4	отсутств.	80,0	98,7	± 9	0,0102	0,102
	1,5	соответств.	соответств.	0,207	± 5	4	отсутств.	75,9	97,9	± 5	0,0099	0,0101
	2,0	соответств.	соответств.	0,205	± 4,5	3	отсутств.	79,2	98,6	± 7,5	0,0094	0,0097
20507	---	соответств.	соответств.	0,204	± 6,5	4	отсутств.	82,4	99,7	± 4	0,0105	0,0105
	0,5	соответств.	соответств.	0,192	± 3	4	отсутств.	75,6	97,7	± 5,5	0,0102	0,0101
	1,0	соответств.	соответств.	0,195	± 4	5	отсутств.	80,0	98,0	± 7	0,0096	0,0098
	1,5	соответств.	соответств.	0,192	± 6	4	отсутств.	77,1	96,9	± 3	0,0098	0,0100
	2,0	соответств.	соответств.	0,208	± 6	6	отсутств.	75,4	95,0	± 6	0,0101	0,0104
20507	---	соответств.	соответств.	0,189	± 4	3	отсутств.	79,1	98,3	± 6	0,0107	0,0103
	0,5	соответств.	соответств.	0,210	± 6	4	отсутств.	81,2	96,9	± 5	0,0101	0,0102
	1,0	соответств.	соответств.	0,191	± 7	4	отсутств.	78,9	97,4	± 6	0,0103	0,0099
	1,5	соответств.	соответств.	0,202	± 8	5	отсутств.	79,6	96,5	± 4	0,0099	0,0101
	2,0	соответств.	соответств.	0,198	± 5	5	отсутств.	78,1	99,2	± 5	0,0100	0,0102

4.3. Разработка состава и технологии твердых желатиновых капсул «Локсидан»

На основании изученных физико-химических и технологических свойств ладастена и сиднокарба следует, что обе субстанции представляют собой мелкокристаллические порошки, электрилизующиеся при проверки на сыпучесть, вследствие чего являются несыпучими (табл. 5 и 21). Для реализации поставленной цели проведено изучение влияния вспомогательных веществ на технологические характеристики капсулируемой массы и готовых капсул.

4.3.1. Выбор вспомогательных веществ

Базируясь на современных данных по разработке составов лекарственных форм в виде твердых желатиновых капсул можно сделать вывод о том, что применение специально обработанных вспомогательных веществ дает возможность получить массу для капсулирования с хорошей однородностью распределения лекарственного вещества и высоким показателем сыпучести.

Таблица 28.

Технологические характеристики вспомогательных веществ

№ п/п	Наименование	Сыпучесть, г/с	Насыпная масса, кг/м ³	
			до упл.	после упл.
1.	Целлактоза	5,5 ± 1,2	383,1 ± 5,7	467,2 ± 3,8
2.	КапсуЛак 60	13,9 ± 1,3	613,0 ± 3,3	684,8 ± 7,1
3.	ПризмаЛак 40	10,4 ± 0,7	467,4 ± 3,7	502,0 ± 5,4
4.	СфероЛак 100	10,7 ± 0,5	734,9 ± 6,1	877,7 ± 7,2
5.	Sashelac 80	15,3 ± 0,3	728,3 ± 4,3	663,5 ± 5,0

После исследований по выбору вспомогательных веществ, технологические характеристики которых представлены в табл. 13 и 28, а так же изучения технологической документации и современных данных по

созданию лекарственных форм в виде твердых желатиновых капсул, для дальнейших разработок состава капсульной массы выбраны лактозы фармакопейные для капсул и саше фирмы MEGGLE (CapsuLac 60, PrismaLac 40, Spherolac 100, Sashelac 80).

КапсуЛак 60, ПризмаЛак 40, СфероЛак 100, СашеЛак 80 – представляют собой торговые марки, под которыми выпускается просеянная лактоза. Соответствуют определению монографии "моногидрат лактозы" согласно Фармакопее Европы, Фармакопее США и Фармакопее Японии. Представляют из себя белый, не имеющий запаха, имеющий кристаллическую структуру свободно текучий порошок, свободно, но медленно растворимый в воде, практически нерастворимый в спирте.

На рис. 20 приведены данные фракционного анализ этих вспомогательных веществ.

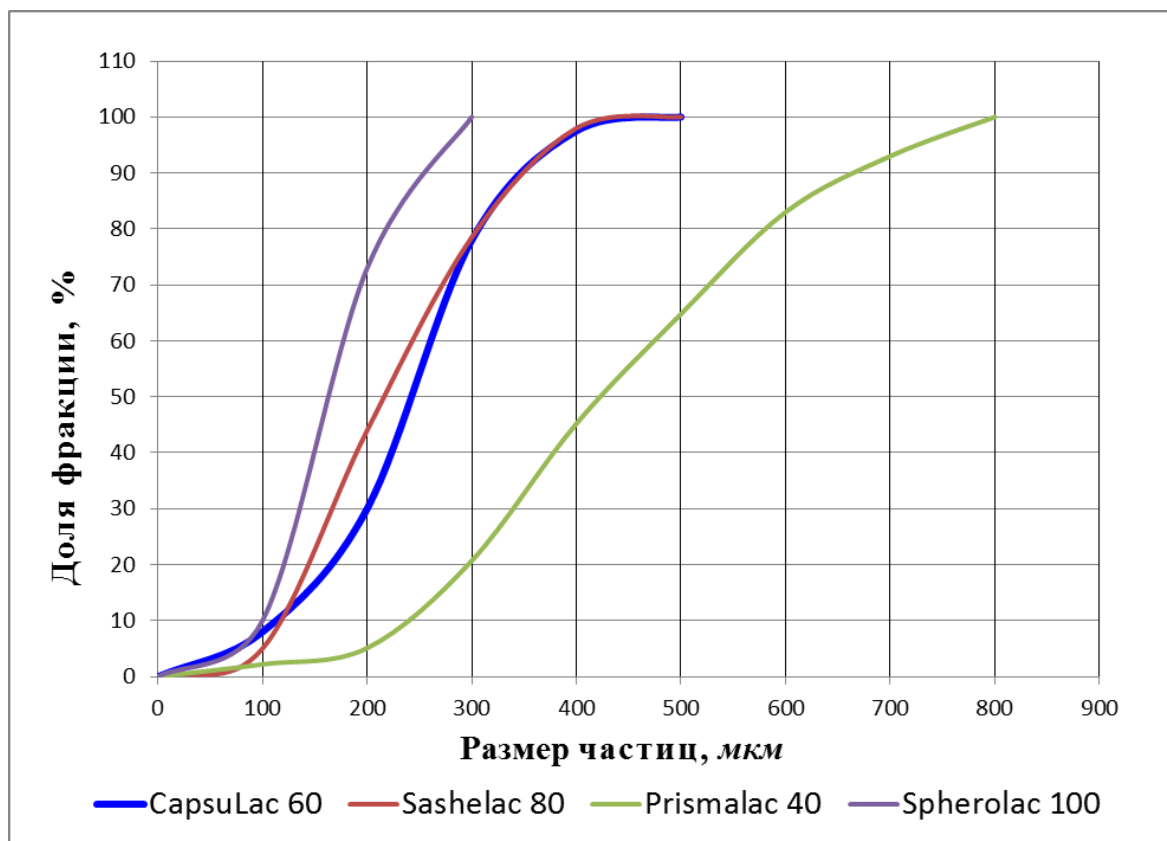


Рисунок 20. Фракционный состав лактоз фармакопейных фирмы MEGGLE

По размеру частиц марки просеянной лактозы распределяются следующим образом:

- *КапсуЛак 60*: менее 100 мкм – до 10 %, менее 250 мкм – от 40 до 70 %, менее 650 мкм – от 97 %;
- *ПризмаЛак 40*: менее 200 мкм – до 10 %, менее 500 мкм – от 40 до 70 %, менее 800 мкм – от 97 %;
- *СфероЛак 100*: менее 200 мкм – до 10 %, менее 250 мкм – от 50 до 70 %, менее 800 мкм – от 97 %;
- *СашеЛак 80*: менее 150 мкм – до 20 %, менее 300 мкм – от 60 до 70 %, менее 400 мкм – от 98 %.

С целью подбора оптимального состава вспомогательных веществ, выбраны вспомогательные вещества CapsuLac 60, PrismaLac 40, Sashelaс 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. 29.

Результаты, приведённые в табл. 29 свидетельствуют о том, что все композиции вспомогательных веществ обладают высокой сыпучестью за счет сферической формы первичных частиц или их агломератов, что позволяет использовать их для получения капсульной массы.

Наилучшие показатели сыпучести капсульной массы достигнуты при использовании в качестве наполнителя лактозы моногидрата с размером частиц 60 mesh - КапсуЛак 60, который не только увеличил сыпучесть капсульной массы, но и улучшил ее растворение (состав 3).

Для улучшения свойств порошка лекарственных веществ в состав выбранной по технологическим показателям порошкообразной смеси был введен STARCAP 1500 (смесь кукурузного и прежелатинизированного крахмалов) в количестве 10 % от общей массы для капсулирования, который обеспечил быструю распадаемость и растворение капсул.

Таблица 29.

Технологические характеристики капсульных масс и капсул модельных составов «Локсидан»

№ п/п	Состав		Характеристики капсульной массы						Характеристика капсул	
			Сыпучесть, г/с	Насыпная масса, кг/м ³		Однород. дозирования	Коэфф. уплотнения	Распадаемость, мин	Тест «Растворение», %	
				до упл.	после упл.				Ладастен	Сиднокарб
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1.	Ладастен Сиднокарб CapsuLac 60 Магния стеарат	0,01 г 0,01 г 0,0295 г 0,0005 г	6,3 ± 1,03	536,0 ± 7,0	710 ± 5,5	Соответ.	1,325	4,6 ± 1,7	72,1	95,6
2.	Ладастен Сиднокарб CapsuLac 60 Магния стеарат	0,01 г 0,01 г 0,079 г 0,001 г	8,8 ± 0,18	576,0 ± 1,5	720,0 ± 1,9	Соответ.	1,250	4,8 ± 1,6	75,4	96,4
3.	Ладастен Сиднокарб CapsuLac 60 Магния стеарат	0,01 г 0,01 г 0,1285 г 0,0015 г	10,14 ± 0,9	587,5 ± 2,2	718,0 ± 1,7	Соответ.	1,222	5,0 ± 1,3	79,3	97,7
4.	Ладастен Сиднокарб Sashelac 80 Магния стеарат	0,01 г 0,01 г 0,0295 г 0,0005 г	6,13 ± 0,22	505,8 ± 3,7	616,6 ± 3,6	Соответ.	1,219	5,5 ± 1,5	70,2	94,0
5.	Ладастен Сиднокарб Sashelac 80 Магния стеарат	0,01 г 0,01 г 0,079 г 0,001 г	8,16 ± 0,13	516,7 ± 0,7	661,1 ± 1,2	Соответ.	1,279	5,2 ± 1,3	73,5	96,6
6.	Ладастен Сиднокарб Sashelac 80 Магния стеарат	0,01 г 0,01 г 0,1285 г 0,0015 г	9,54 ± 0,16	539,0 ± 6,3	708,1 ± 5,2	Соответ.	1,313	5,1 ± 1,5	77,8	97,3
7.	Ладастен Сиднокарб Prismalac 40 Магния стеарат	0,01 г 0,01 г 0,0295 г 0,0005 г	5,6 ± 0,31	342,9 ± 4,7	557,3 ± 2,5	Соответ.	1,625	5,2 ± 1,1	71,1	93,8
8.	Ладастен Сиднокарб Prismalac 40 Магния стеарат	0,01 г 0,01 г 0,079 г 0,001 г	7,8 ± 0,22	406,7 ± 0,7	582,3 ± 1,2	Соответ.	1,434	4,9 ± 1,3	75,6	95,2
9.	Ладастен Сиднокарб Prismalac 40 Магния стеарат	0,01 г 0,01 г 0,1285 г 0,0015 г	9,12 ± 0,16	441,4 ± 1,7	603,7 ± 0,6	Соответ.	1,368	4,8 ± 1,1	78,8	96,3

Предложенный состава обладал следующими технологическими характеристиками: сыпучесть - 13,2 г/с; угол естественного откоса - 31,2 °; насыпная масса до уплотнения – 594,0 кг/м³, после уплотнения – 762,0 кг/м³.

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

Таблица 30.

Определение средней массы капсул № 3 и ее содержимого

Наполненная капсула № 3, г	Масса содержимого, г
$m_1 = 0,199$	$M_1 = 0,152$
$m_2 = 0,192$	$M_2 = 0,145$
$m_3 = 0,196$	$M_3 = 0,149$
$m_4 = 0,201$	$M_4 = 0,154$
$m_5 = 0,198$	$M_5 = 0,151$

Как видно из данных табл. 31, все твердые желатиновые капсулы, заполненные с применением предложенного состава, удовлетворяют требованиям средняя масса и отклонение от средней массы капсул и содержимого капсул. На основании анализа полученных результатов предложен оптимальный состав вспомогательных веществ капсульной массы, позволяющий получить лекарственную форму стабильного качества, представленный в таблице 31.

Таблица 31.

Капсулы твердые желатиновые «Локсидан»

Наименование компонентов	Содержание в одной капсуле	
	г	%
1. Ладастен	0,01	6,67
2. Сиднокарб	0,01	6,67
<i>Вспомогательные вещества:</i>		
3. Лактозы моногидрата (КапсуЛак 60)	0,1135	75,66
4. Крахмал прежелатинизированный (StarCap 1500)	0,015	10,00
5. Магния стеарат	0,0015	1,00
Масса содержимого капсулы:	0,150	100,00
ВСЕГО:	0,200	

На основании разработанного состава была предложена технологическая схема получения твердых желатиновых капсул «Локсидан».

4.3.2. Технологическая схема производства твердых желатиновых капсул «Локсидан»

Стадия подготовки сырья

Перед началом работы внешним осмотром проверяют чистоту и целостность сита. Просев каждого вида сырья производят отдельно.

На стадии подготовки сырья ладастен, сиднокарб, StarCap 1500 и магния стеарат просеивают через сито № 38 с размером отверстий 0,15 мм [ГФ XI], собирая просеянные порошки в промаркированные контейнеры.

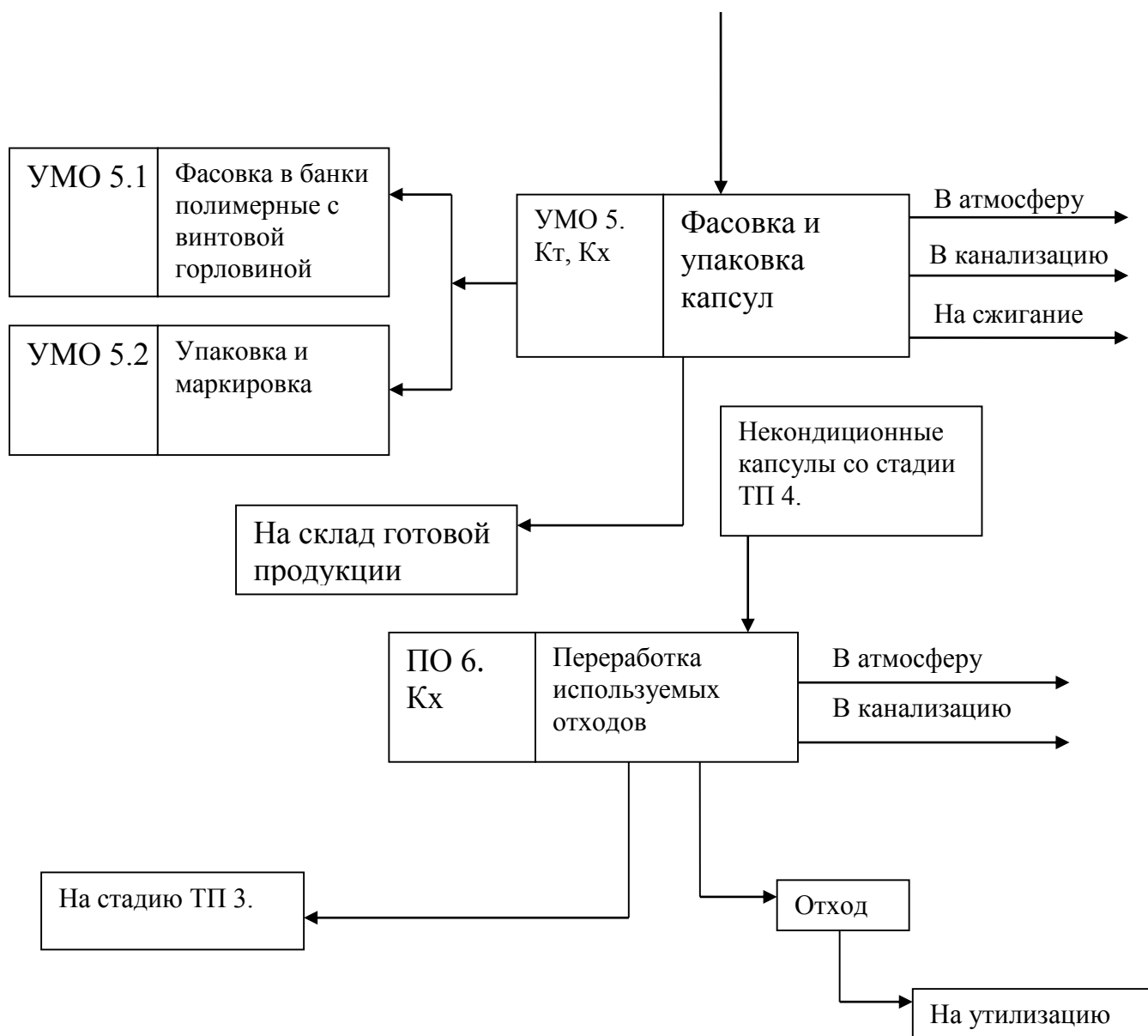
Получение массы для капсулирования

Подготовленные компоненты массы для капсулирования (ладастен, сиднокарб, КапсуЛак 60 и StarCap 1500) загружают в V-образный смеситель («АртЛайф», Россия). Смесь перемешивают в течение 10-15 минут. Далее загружают просеянный магния стеарат и опудривают в течение 5-10 минут.

Наполнение и отбраковка капсул

Наполнение твердых желатиновых капсул массой производят на ручной капсулонаполняющей машине.

Рисунок 21. Технологическая схема получения капсул «Локсидан»



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

Рисунок 21. Технологическая схема получения капсул «Локсидан»
 (продолжение)

4.3.3. Стандартизация и оценка качества твердых желатиновых капсул «Локсидан»

Стандартизацию капсулированной лекарственной формы комбинированного препарата психотропного действия «Локсидан», проводили на основе требований ГФ XI издания, соответствующих НД по таким показателям качества, как описание, подлинность, определение средней массы и распадаемости, посторонние примеси, микробиологическая чистота, растворение, однородность дозирования и количественное содержание. Определение распадаемости проводили согласно Приложению 3 к статье «Таблетки».

Оценку качества капсул проводили на базе аналитической лаборатории отдела технического обеспечения ГУ НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН. Нормы качества разработанной твердой дозированной лекарственной формы «Локсидан», представлены в табл. 32.

Результаты определения соответствия таблеток «Локсидан» нормам качества разработанных показателей проекта ФСП оценены на 5 сериях препарата (табл. 33).

Таблица 32.

«Локсидан» капсулы Спецификация

Показатели	Метод испытания	Нормы
1	2	3
Описание	Визуально	Капсулы размер №3, корпус и крышечка белого цвета; содержимое капсул - порошок белого или почти белого цвета
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 ± 2) нм и (340 ± 2) нм 2. ТСХ с идентификацией по стандарту

1	2	3
Определение средней массы содержимого капсул	ГФ XI, вып.2, с.143	От 0,1425 г до 0,1575 г (0,150 г $\pm$ 5 %)
Отклонение от средней массы	ГФ XI, вып.2, с.143	18/20 $\pm$ 10%; 2/20 $\pm$ 25%
Распадаемость	ГФ XI, вып.2, с.143	Не более 20 мин
Однородность дозирования	Спектрофотометрия в УФ-области	10/10: $\pm$ 15 % или 28/30: $\pm$ 15 %, 0/30: более чем $\pm$ 25 %
Посторонние примеси	ТСХ	Суммарное содержание всех примесей в препарате допускается не более 2,0 %
Микробиологическая чистота	ГФ XII	Категория 3А
Растворение	ОФС 42-0003-04, Спектрофотометрия в УФ-области	За 3 часа: ладастен – не менее 75%, сиднокарб – не менее 96%
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%)
Хранение	Список Б. В защищенном от света месте	
Срок годности	2 года	
Фармакологическое действие	Психостимулирующее средство	

Изучение стабильности при хранении. 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, результаты анализов представлены в табл. 34.

На основании проведенных исследований установлено, что препарат «Локсидан» в виде твердых желатиновых капсул, стабилен при хранении в течение всего срока годности.

Таблица 33.

Стандартизация капсул «Локсидан»

№ серии	Описание Капсулы размер №3, корпус и крышечка белого цвета; содержимое капсул - порошок белого или почти белого цвета	Подлин-ность 1. СФ 2. ТСХ	Средняя масса содержи-мого капсул От 0,1425 г до 0,1575 г (0,150 г $\pm$ 5 %)	Отклонение от средней массы 18/20 $\pm$ 10%; 2/20 $\pm$ 25%	Распада-емость Не более 20 мин	Постор. примеси Не более 2,0 %	Рстворение		Однор. дозир. 10/10: $\pm$ 15 % или 28/30: $\pm$ 15 %, 0/30: более чем $\pm$ 25%	Количественное содержание	
							Ладастен – не менее 75 %	Сиднокарб – не менее 96 %		Ладастен: от 0,0093 г до 0,0108 г	Сиднокарб: от 0,0093 г до 0,0108 г
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12	13
10607	соответств.	соответств.	0,199	$\pm$ 7,0	7	отсутств.	79,3	99,7	$\pm$ 7	0,0098	0,0101
20607	соответств.	соответств.	0,192	$\pm$ 5,5	6	отсутств.	76,7	99,2	$\pm$ 9	0,0096	0,0098
30607	соответств.	соответств.	0,196	$\pm$ 5	8	отсутств.	80,1	98,8	$\pm$ 8	0,0100	0,0103

Результаты определения качества капсул «Локсидан» при хранении в естественных условиях

№ серии	Срок хранения (лет)	Описание Капсулы размер №3, корпус и крышечка белого цвета; содержимое капсул - порошок белого или почти белого цвета	Подлин- ность 1. СФ 2. ТСХ	Средняя масса содержимого капсул От 0,1425 г до 0,1575 г (0,150 г ± 5 %)	Отклоне- ние от средней массы 18/20: ± 10 %; 2/20: ± 25 %	Распада- емость Не более 15 мин	Постор. примеси Не более 2,0 %	Рстворение		Однородн. дозиров. 10/10: ± 15 % или 28/30: ± 15 %, 0/30: более чем ± 25 %	Количественное содержание	
								Ладастен – не менее 75 %	Сиднокарб – не менее 96 %		Ладастен: от 0,0093 г до 0,0108 г	Сиднокарб: от 0,0093 г до 0,0108 г
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12	13	14
10607	---	соответств.	соответств.	0,149	± 8	7	отсутств.	77,8	99,5	± 8	0,0101	0,0100
	0,5	соответств.	соответств.	0,151	± 5	8	отсутств.	80,1	99,3	± 6	0,0100	0,0098
	1,0	соответств.	соответств.	0,150	± 6,5	7	отсутств.	79,3	98,9	± 7	0,0098	0,0101
	1,5	соответств.	соответств.	0,148	± 4,5	9	отсутств.	76,2	98,7	± 6,5	0,0099	0,0099
	2,0	соответств.	соответств.	0,147	± 6	9	отсутств.	76,0	98,0	± 7	0,0097	0,0098
20607	---	соответств.	соответств.	0,151	± 7	8	отсутств.	83,1	100,1	± 5	0,0104	0,0100
	0,5	соответств.	соответств.	0,148	± 6	9	отсутств.	82,0	99,8	± 5	0,0101	0,0099
	1,0	соответств.	соответств.	0,149	± 5	8	отсутств.	80,7	99,1	± 7,5	0,0102	0,0099
	1,5	соответств.	соответств.	0,147	± 7	7	отсутств.	78,8	98,6	± 6	0,0100	0,0097
	2,0	соответств.	соответств.	0,202	± 5	9	отсутств.	76,3	96,2	± 7	0,0101	0,0096
30607	---	соответств.	соответств.	0,209	± 7	7	отсутств.	81,5	99,4	± 6	0,0099	0,0101
	0,5	соответств.	соответств.	0,206	± 7	8	отсутств.	80,1	98,2	± 6	0,0102	0,0097
	1,0	соответств.	соответств.	0,198	± 6	8	отсутств.	79,5	97,1	± 7	0,0098	0,0098
	1,5	соответств.	соответств.	0,197	± 5	10	отсутств.	79,6	96,0	± 7,5	0,0100	0,0096
	2,0	соответств.	соответств.	0,199	± 6	9	отсутств.	77,7	96,1	± 6	0,0097	0,0096

Заключение

1. Изучены физико-химические свойства и технологические характеристики субстанции сиднокарба. Установлено, что субстанция препарата не обладает сыпучестью, имеет хорошую прессуемость ($65,07 \pm 3,89$ Н).
2. Определенно влияние вспомогательных веществ на процесс получения таблеток комбинированного препарата ладастена и сиднокарба. На основании изученных технологических характеристик оптимальным наполнителем признан Лудипресс производства BASF (Германия), представляющий из себя комбинацию вспомогательных веществ: лактоза моногидрат, Коллидон 30 и Коллидон CL.
3. Подобран оптимальный режим таблетирования с интервалом давления прессования от 120 МПа до 180 МПа, обеспечивающий необходимое качество таблеток.
4. Предложена технологическая схема получения таблеток «Локсидан». Разработан опытно-промышленный регламента на производство таблеток «Локсидан».
5. Изучены технологические характеристики вспомогательных веществ, используемых для производстве твердых желатиновых капсул.
6. Разработан рациональный состав и технология получения твердых желатиновых капсул «Локсидан». В качестве вспомогательного вещества для получения капсул выбрана лактоза фармакопейная с размером частиц 60 mesh - КапсуЛак 60.
7. Предложена технологическая схема получения твердых желатиновых капсул «Локсидан». Разработан опытно-промышленный регламента на производство твердых желатиновых капсул «Локсидан».

Общие выводы

1. Изучена и проанализирована отечественная и зарубежная литература по современным технологиям создания твердых дозированных лекарственных форм психотропных препаратов виде таблеток и капсул.
2. Исследованы физико-химические и технологические свойства субстанции ладастена и сиднокарба: форма и размер частиц, реологические и физико-химические характеристики, пористость, смачиваемость.
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. Установлено, что срок годности препаратов составляет 2 года. ФСП 9474-08 «Ладастен

таблетки, 50 мг и 100 мг». Получен патент РФ № 2376986 «Фармацевтическая композиция на основе ладастена».

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. Установлено, что срок годности препаратов составляет 2 года. Разработаны проекты ФСП. Получен патент РФ № 2427987 «Бином».

Библиографический список

1. Александровский, Ю.А. Психофармакотерапия пограничных психических расстройств / Ю.А. Александровский, Л.М. Барденштейн, А.С. Аведисова. - М.: ГЭОТАР Медицина, 2000. - 250 с.
2. Алексеев, К.В. Технологические аспекты производства современных твердых лекарственных форм. / К.В. Алексеев // Производство лекарств по GMP. – М.: «Медицинский бизнес», 2005. – С. 165-176.
3. Андреев, П.В. Применение отечественных модифицированных крахмалов в химико-фармацевтической промышленности (обзор) / П.В. Андреев // Химико-фармацевтический журнал. - 2004. - Т. 38, № 8. - С. 37-41.
4. Анохина, И.П. Характеристика центрального действия сиднокарба / И.П. Анохина, Г.Д. Забродин, И.А. Свириновский // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 1974. - Т. 74, № 3. - С. 594-602.
5. Арана, Д. Фармакотерапия психических расстройств / Д. Арана, Д. Розенбаум; пер. с англ. - М.: "Издательство БИНОМ", 2006. - 416 с.
6. Арзамасцев, А.П. Сравнительная оценка уровня требований к испытанию «растворение» / А.П. Арзамасцев, Н.П. Садчикова, Т.Ю. Лутцева // Химико-фармацевтический журнал. – 2003. - № 1. – С. 39-45.
7. Артемьев, А.И. Промышленное производство порошкообразных лекарственных веществ в однократной упаковке // Хим.- фармацевт. журн. - 1981. - Т. 15, № 1. - С. 98-100.

8. Арцимович, Н.Г. Адамантаны – лекарства XXI века / Н.Г. Арцимович, Т.С. Галушина, Т.А. Фадеева // International Journal Immunorehabilitation. – 2000. - № 1. - С. 54-60.
9. Баласубраманиам, Джагдиш. Влияние дезинтегрантов быстрого действия на скорость растворения твердых лекарственных форм перорального применения / Джагдиш Баласубраманиам, Тим Би // Фармацевтическая отрасль. - 2010. - № 4 (21).
10. Беликов, В.Г. Применение математического планирования и обработка результатов эксперимента в фармации. / В.Г. Беликов, В.Д. Пономарев, Н.И. Коковкин-Щербак - М.: Медицина, 1973. - 232 с.
11. Белоусов, В.А. К вопросу о выборе оптимальных давлений прессования при таблетировании лекарственных порошков / В.А. Белоусов // Химико-фармацевтический журнал. - 1976. - Т. 10, № 3. - С. 105 - 111.
12. Белоусов, В.А. Основы дозирования и таблетирования лекарственных порошков. / В.А. Белоусов, М.Б. Вальтер - М.: Медицина, 1980. - 216 с.
13. Береговых, В.В. Валидация в производстве лекарственных средств / В.В. Береговых, Ж.И. Аладышева, И.А. Самылина // Фармация. – 2008. – № 3. – С. 10-12.
14. Борзунов, Е.Е. Исследование структурно–механических свойств фармацевтических пресс–порошков / Е.Е. Борзунов, Н.Н. Крутицкий // Физико–химическая механика и лиофильность дисперсных систем – Киев: Наукова думка, 1971. – № 2. – С. 319 – 321.

15. Быков, В.А. Исследование влагообмена стеариновой кислоты, кальция стеарата и магния стеарата / В.А. Быков, В.А. Дубинская // Химико-фармацевтический журнал. – 2010. – № 2. – С. 41-45.
16. Вальтер, М.Б. Постадийный контроль в производстве таблеток / М.Б. Вальтер, Н.А. Тютенков, Филиппин П.М. – М.: Медицина, 1982. – 209 с.
17. Вахитова, Ю.В. Механизм формирования комплекса психостимулирующей, анксиолитической и иммуотропной активности оригинального фармакологического препарата ладастена : автореф. дис. ... д-ра биологических наук : 14.00.25 / Юлия Венеровна Вахитова ; Научно-исследовательский институт фармакологии Российской академии медицинских наук. – М., 2007. - 44 с.
18. Влияние ладастена на психофизиологические показатели здоровых добровольцев / Н.Г. Богдан [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2009. - Т. 72, № 3. - С. 3-9.
19. Влияние ладастена на фармакокинетику сиднокарба / В.П. Жердев [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. - 2006. - Т. 40, № 11. - С. 8-10.
20. Вознесенская, Т.Г. Лечение астенических расстройств у пациентов с психовегетативным синдромом (результаты многоцентрового исследования эффективности и переносимости ладастена) / Т.Г. Вознесенская, Н.М. Фокина, Н.Н. Яхно // Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. - 2010. - Т. 110, № 5. - С. 17-26.
21. Воронин, М.В. Изучение механизмов психотропного действия Ладастена в зависимости от фенотипа реакции на эмоциональный стресс : автореф.

дис. ... канд. мед. наук : 14.00.25 / Михаил Владимирович Воронин. – Москва, 2004. – 95 с.

22. Воскобойникова, И.В. Современные вспомогательные вещества в производстве таблеток. Использование высокомолекулярных соединений для совершенствования лекарственных форм и оптимизации технологического процесса / И.В. Воскобойникова // Химико-фармацевтический журнал. – 2005. -Т. 39. - С. 22-28.
23. Воскобойникова, И.В. Применение супердезинтегрантов в твердых дозированных лекарственных формах/ И.В. Воскобойникова [и др.] // Фармация. – 2005. – № 2. – С. 35-37.
24. Вспомогательные вещества для твердых лекарственных форм (информация производителей) [Электронный ресурс] / ООО «Витэк». - Режим доступа: <http://www.witec.com.ua>. – Загл. с экрана.
25. Вятлева, О.А. Нейро- и психофизиологические эффекты бромантана / О.А. Вятлева, В.Г. Барчуков, И.С. Морозов // Военно-медицинский журнал – 2000. - № 8. – С. 61 – 65.
26. Генерализованное тревожное расстройство – характер или заболевание? // Нейрон. Вестник неврологии и психиатрии, 2006. - № 2. - С. 1-2.
27. Глушков, Р.Г. Опыт создания новых лекарственных средств с использованием традиционных технологий / Р.Г. Глушков, С.Д. Южаков // Химико-фармацевтический журнал. – 2011. – Т. 45, № 9. – С. 3-7.
28. Городничев, В.И. Выбор и обоснование оптимальной влажности лекарственных гранулятов при таблетировании / В.И. Городничев, В.И.

- Егорова, Г.Н. Борисов // Химико-фармацевтический журнал. – 1973. – Т. 7, № 7. – С. 38 – 42.
29. Государственная фармакопея Российской Федерации. - 12-е изд. - Часть 1. - М.: Науч. центр экспертизы средств мед. применения, 2008. - 704 с.
30. Государственная фармакопея СССР. Вып. 1 : Общие методы анализа. / М-во здравоохранения СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1989. – 335 с.
31. Государственная фармакопея СССР. Вып. 2 : Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / М-во здравоохранения СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1989. – 400 с.
32. Гришин, С.А. Новый психостимулятор с анксиолитическим компонентом действия ладастен / С.А. Гришин, С.А. Сюняков, Г.Г. Незнамов // Материалы Российской конференции «Современные принципы терапии и реабилитации психически больных». - М., 2006. - С. 37.
33. Денежный, Т.А. Оптимизация технологических процессов создания лекарственных средств с помощью математического планирования эксперимента / Т. А. Денежный [и др.] // Фармацевтический журнал. - 2007. - № 1. - С. 21-29.
34. Дерибезова, О.В. Химико-токсикологическое исследование сиднокарба: дис. ... канд. фарм. наук : 15.00.02 / Ольга Валерьевна Дерибезова ; Курский гос. мед. ун-т. - Курск, 2000. – 164 с.

35. Дитковская, А.Г. Создание таблеток триметазида методом прямого прессования / А.Г. Дитковская [и др.] // Фармация. - 2007. - № 3. - С. 22-24.
36. Дмитриева, Е.В. Влияние аэросила на технологические характеристики таблетлируемых масс / Е.В. Дмитриева, С.Н. Егорова // Материалы конференции «Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции». - Пятигорск, 2011. - С. 259-260.
37. Дуденкова, М.Е. Фармацевтический анализ и стандартизация лекарственных форм тропоксина и ладастена - препаратов нейротропного действия : дис. ... канд. фарм. наук : 14.04.02 / Мария Евгеньевна Дуденкова ; ГБОУ ВПО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова МЗ РФ. – М., 2012. – 202 с.
38. Егошина, Ю.А. Современные вспомогательные вещества в таблеточном производстве / Ю.А. Егошина, Л.А. Поцелуева // Журнал "Успехи современного естествознания". - 2009. - № 10. - С. 30-33.
39. Езерский, М.Л. Методы определения технологических характеристик фармацевтических порошков. Насыпной вес, объемная плотность, сыпучесть, угол откоса, слипаемость, сопротивление сдвигу / М.Л. Езерский // Хим.- фармацевт. журн. - 1977. - Т.11, № 8. - С. 98 - 114.
40. Емшанова, С.В. Обеспечение качества отечественных лекарственных средств: (оптимизация технологии и совершенствование стандартизации таблетированных лекарственных форм) : автореф. дис. ... д-ра фармац.

наук : 15.00.01, 15.00.02 / Светлана Витальевна Емшанова ; ГОУ ВПО Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова. – М., 2008. – 48 с.

41. Емшанова, С. В. О контроле размера и формы частиц лекарственных веществ / С.В. Емшанова, Н.П. Садчикова, А.П. Зуев // Химико-фармацевтический журнал. - 2007. - Т. 41, № 1. - С. 41 - 49.
42. Емшанова С. В. Использование метода прямого прессования в технологии таблеток золпидема / С.В. Емшанова [и др.] // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2006. – № 2. – С. 173-178.
43. Жмуров, В.А. Большая энциклопедия по психиатрии / В.А. Жмуров. - М.: Джангар, 2010. - 864 с.
44. Жуйкова, Н.Н. Влияние влажности на прессование фармацевтических порошков / Н.Н. Жуйкова, О.О. Саблина, А.С. Гаврилова // Химико-фармацевтический журнал. - 2009. - № 1. - С. 44-46.
45. Зубов, Н.Н. Математические методы и модели в фармацевтической науке и практике: руководство для провизоров и руководителей фармацевтических предприятий (организаций) / Н.Н. Зубов, С.З. Умаров, С.А. Бунин. - СПб.: Изд-во Политехн. ун-та, 2008. - 249 с.
46. Карбушева Е.Ю., Выбор вспомогательных веществ при разработке таблеток тропоксина / Е.Ю. Карбушева, К.В. Алексеев, Е.В. Блынская // Фармация. - 2012. - № 3. - С. 38-40.

47. Караванова, Д.Е. Анализ и стандартизация нового психо- и иммуностропного препарата ладастен / Д.Е. Караванова и [др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2003. – Т. 10, № 43. – С. 34-36.
48. Кариева, Ё.С. Влияние некоторых вспомогательных веществ на качественные показатели прессуемой массы / Ё.С. Кариева, Х.М. Юнусова // Сборник научных трудов: Актуальные проблемы образования, науки и производства в фармации. - Ташкент, 2005. - С. 16-17.
49. Ким, А.Е. Модификация ноотропного действия пирацетама фенибутом, бемитилом и сиднокарбом : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.25 / Алексей Евгеньевич Ким ; С.-Петербург. хим.-фарм. академия. – СПб., 2004. – 24 с.
50. Кисляк Н.А. Создание твердых дозированных лекарственных форм производных адамантана: дис. ... канд. фарм. наук / Николай Александрович Кисляк. – Москва, 1989. – 168 с.
51. Ковалева, Е.Л. Гармонизация подходов к оценке распадаемости таблеток и капсул / Е.Л. Ковалева, В.Л. Багирова // Химико-фармацевтический журнал. - 2007. - Т. 41, № 4. - С. 52 - 54.
52. Коржавых, Э.А. Таблетки и их разновидности / Э.А. Коржавых, А.С. Румянцев // Рос. Аптеки. - 2003. - № 12. - С. 16-20.
53. Корягин, Д.А. Эволюция технологии производства твердых лекарственных форм за последние 20 лет / Д.А. Корягин // Производство лекарств по GMR - М.: Медицинский бизнес, 2005. - С. 183-187.

54. Краснюк, И.И. Технология лекарственных форм / И.И. Краснюк. – М.: Академия, 2004. - 455 с.
55. Кузнецов, А.В. Связывающие вспомогательные вещества в производстве таблеток (Методические рекомендации) / А.В. Кузнецов. - Пятигорск, 2006. - 24 с.
56. Кузнецов, А.В. Разработка метода оптимизации выбора вспомогательных веществ при таблетировании прямым прессованием / А.В. Кузнецов // Фармация. - 2002. - № 5. - С. 21 - 23.
57. Ладастен – перспективное средство коррекции астенических нарушений, развивающихся в экстремальных условиях / Г.Г. Незнамов [и др.] // Симпозиум, посвящ. 75–летию ГосНИИИ ВМ «Боевой стресс: механизмы стресса в экстремальных условиях». - М., 2005. – С. 142–144.
58. Лактоза и ее производные / Б.М. Синельников [и др.] ; под науч. ред. акад. РАСХН А.Г. Храмцова. – СПб.: Профессия, 2007. – 780 с., ил., табл.
59. Левина, М.Н. Сравнительное изучение влияния ладастена, сиднокарба и их комбинации на физическую работоспособность / М.Н. Левина, Б.А. Бадыштов, М.А. Яркова // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2006. - № 3. – С. 68-70.
60. Лудипресс. Техническая информация фирмы BASF, Германия. - 2007.
61. Махкамов, С.М. Основы таблеточного производства / С.М. Махкамов. - Ташкент: ФАН, 2004. - 146 с.
62. Махкамов, С.М. Совершенствование технологии таблеток на основе физико-механического анализа таблетлируемых материалов : автореф.

дис. ... д-ра фармац. наук : 15.00.01 / Махкамов Султан Махкамович ; 1-й Моск. мед. ин-т. - М., 1975. - 45 с.

63. Машковский, М.Д. Лекарственные средства. – 15-е изд., перераб., испр. и доп. / М.Д. Машковский – М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2006. — С. 123-124.
64. Машковский, М.Д. Лекарственные средства. – 16-е изд. перераб., испр. и доп. / М.Д. Машковский – М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2012. – 1216 с.
65. Морозов, И.С. Фармакология адамантанов / И.С. Морозов, В.И. Петров, С.А. Сергеева. – Волгоград : ВМедА, 2001. - 320 с.
66. Муравьев, И.А. Разработка технологии таблетирования тилорона / И.А. Муравьев, А.В. Кузнецов, П.Д. Пашнев // Химико-фармацевтический журнал. - 1985. - № 4. - С. 465 - 470.
67. Никитюк, В.Г. Некоторые особенности технологии получения капсул, подбора композиций желатиновых масс и наполнителей / В.Г. Никитюк, Н.А. Шемет // Провизор. – 1999. - № 4. – С. 22-24.
68. Никитюк, В.Г. История, преимущества и современная классификация желатиновых капсул / В.Г. Никитюк, Н.А. Шемет // Провизор. – 1999. - № 2. – С. 32-34.
69. Новый препарат со стимулирующими и анксиолитическими свойствами ладастен при лечении неврастении (результаты сравнительного клинического исследования с плацебо) / Г.Г. Незнамов [и др.] // Журнал

неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. - 2009. - Т. 109, № 5. - С. 20-26.

70. Нормативная документация НД 42-14044-06. Лудипресс ЛЦЕ (ЛС-001878, от 14.03.2008).
71. Нормативная документация НД 42-8803-05. Лудипресс / П N010393. - 14.03.2008.
72. Общая фармакопейная статья - ОФС 42-0003-04 «Растворение».
73. Патент RU 2175229, МПК A61K31/35, A61P25/22. Анксиолитическое средство / С.Б. Середенин, М.А. Яркова, Б.А. Бадыштов [и др.] - № 99127550/14; Заявлено 22.12.1999; Оpubл. 27.10.2001.
74. Патент SU 1826906, МПК A61K31/135. Иммуностимулирующее средство "бромантан" / И.С. Морозов, Н.Г. Арцимович, Т.А. Фадеева [и др.] - № 4947668/14; Заявлено 21.06.1991; Оpubл. 07.07.1993.
75. Патент RU 2261709, A61K31/4245, A61K31/136, A61K9/20, A61P25/26. Психостимулирующее средство / С.Б. Середенин, Б.А. Бадыштов, Т.А. Воронина [и др.] - № 2003125096/15; Заявлено 15.08.2003; Оpubл. 10.02.2005.
76. Петров, А.Ю. Технология, стандартизация и перспективы дальнейшего развития таблетированных лекарственных форм / А.Ю. Петров // Уральское мед. обозрение. – 2000. – №1 (28). – С. 63–66.
77. Полный медицинский справочник фармацевта. – М.: Эксмо, 2013. – С. 176-177.

78. Промышленная технология лекарств / под ред. проф. Чуешова. – Харьков: НФАУ МТК-Книга, 2002. – Т.2 – С. 394-415.
79. Путилина, М.В. Особенности терапии астенических расстройств / М.В. Путилина // Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. - 2010. - № 1. - С. 30-35.
80. Разработка методов анализа субстанции ладастена и сиднокарба при их совместном присутствии / Д.Е. Караванова [и др.] // X Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». - 2003. - С. 610-612.
81. Разработка методик и норм качества таблеток ладастена, изготовленных методом прямого прессования / М.Е. Коночкина (Дуденкова) [и др.] // XVII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». - 2010. - С. 525-526.
82. Регистр лекарственных средств России®. Фармакологическая группа – Психостимуляторы [Электронный ресурс]. – М.: Группа компаний РЛС®, 2013. – Режим доступа: <http://www.rlsnet.ru/>, свободный. – Загл. с экрана.
83. Результаты пилотного клинического исследования ладастена / С.А. Сюняков [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2006. - № 4. - С. 3-7.
84. Середенин, С.Б. Ладастен — быстрое и безопасное лечение астении / С.Б. Середенин // Фармацевтический вестник. - 2009. - № 34.
85. Синдром хронической усталости: диагностика и лечение / под ред. Ю.В. Лобзина. – СПб.: СпецЛит, 2005. – 79 с.

86. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. - М.: АстраФармСервис, 2008. - 1520 с.
87. Сравнительное (с плацебо) изучение действия антиастенического препарата Ладастен на умственную работоспособность здоровых добровольцев / С.А. Надоров [и др.] // Психофармакология и биологическая наркология. - 2007. – Т. 7, часть 2. - С. 1868.
88. Субъективная оценка действия однократных тестовых доз и объективные показатели эффективности ладастена и плацебо у больных неврастенией / М. А. Реутова [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2011. - Т. 74, № 11. - С. 6-13.
89. Терешкина, О.И. Информация о безопасности вспомогательных веществ, входящих в лекарственные препараты / О.И. Терешкина, Т.А. Гуськова // Фармация. - 2007. - № 6. - С. 6-9.
90. Турецкова, В.Ф. Государственное нормирование производства лекарственных препаратов / В.Ф. Турецкова, В.М. Воробьева, Н.И. Бормотова // Учебно-методическое пособие для студентов заочного отделения фармацевтического факультета. – Барнаул: Изд-во ГОУ ВПО АГМУ Росздрава, 2009. – 140 с.
91. Участие дофамин- и серотонинергических систем мозга в реализации психофармакологических эффектов ладастена и сиднокарба / Зимин И.А. [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2010. - Т. 73, № 2. - С. 2-5.
92. Фармакопейная статья - ФС 42-1623-99. Сиднокарб.

93. Фармакопейная статья предприятия - ФСП 42-0008-2876-02. Мезокарб (Р N001770/02-2002).
94. Фармацевтическая технология. Твердые лекарственные формы: учебное пособие / К.В. Алексеев [и др.] ; под редакцией С.А. Кедика. - М.: Институт фармацевтических технологий, 2011. - С. 88-242, 480-578.
95. Фармацевтическая технология: руководство к лабораторным занятиям: капсулы как лекарственная форма / В.А. Быков [и др.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 137 – 148.
96. Федотова, А.В. Современные подходы к терапии астенических состояний различной этиологии / А.В. Федотова // Российские аптеки. - 2006. - № 9. - С. 9 - 11.
97. Хаджиева, З.Д. Технологические аспекты использования вспомогательных веществ в производстве лекарственных препаратов / З.Д. Хаджиева, А.В. Кузнецов, Д.В. Бирюкова // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 5 (часть 2). – С. 436-440.
98. Хесс, Тобиас. Быстрая дезинтеграция – задача при разработке рецептур / Тобиас Хесс, Антон Морозов // Фармацевтическая отрасль. - 2014. - № 1 (42).
99. Чугунова, М.П. Разработка оптимального состава и технологии таблеток амлодипина 5 мг / М.П. Чугунова, Л.М. Ганичева, В.П. Вдовина // Материалы междунар. научн.-практ. конф. «Фармация и здоровье», 9-12 ноября. – Пермь, 2005. - С. 162.

100. Яркова, М.А. Изучение механизма действия ладастена / М.А. Яркова, М.В. Воронин, С.Б. Середенин // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2005. - № 3. – С. 35-39.
101. A review of co-processed directly compressible excipients / M.C. Gohel, Pranav D. Jogani // J. Pharm. Pharmaceut. Sci. – 2005. – 8 (1). – P. 76-93.
102. Abrahamson, B. The use of biopharmaceutic classification of drugs in drug discovery and development: current status and future extention/ B. Abrahamson // Journal of Pharmeuthical Pharmacology. - 2005. – Vol. 57 (3). - P. 273-285.
103. Ahmad, H. Formulation of low dose medicines / H. Ahmad, N. Shah // Theory and Practice. Amer. Pharm. Rev. - 2000. - Vol. 3 (3). – P. 1-5.
104. Ansel, H.C. Pharmaceutical Dosage Forms & Drug Delivery Systems / H.C. Ansel, L.V. Allen, N.G. Popovich // Wolters Kluwer Health, 2005. - 8 ed. - P. 121-145.
105. Arora, V. Advances in Direct Compression Technology / V. Arora, V.B. Gupta, R. Singhal // Pharma Times. - 2007. – Vol. 39 (2). – P. 26-27.
106. Baghel, P. Fast Dissolving Drug Delivery Systems: A Brief Review / P. Baghel [et al.] // Research Journal of Pharmacy and Technology. – 2013. – Vol. 6 (6). – P. 597-602.
107. Bansal, A.K. High Functionality Excipients for Solid Oral Dosage Forms / A.K. Bansal, S.K. Nachaegari // Business Briefings: Pharmagenetics. - London, 2002. - P. 38-54.

108. Bühler, V. Pharmaceutical Technology of Basf Excipients / V. Bühler // The chemical company Basf, 2 nd Edition. - 2004. – P. 13-16.
109. Development of Orally Disintegrating Tablets Based on a New Excipient / S. Kruse [et al.] // Pharm. Technol. -2008. -Vol. 32, № 11. - P. 66-70.
110. Doshi, R.D. A review on recent innovations in capsule dosage form / R.D. Doshi // International Journal of Drug Formulation and Research. - 2011. – Vol. 2 (Issue 3). - P. 77-92.
111. Drug releasing properties and tensile strenght of dry-coated tablets prepared with spray-dried composite particles of lactoseand sodium alginate / H. Takeuchi [et al.] // STP Pharma Sei. - 2000. - Vol. 10, № 2. - P. 173-179.
112. Evaluation of Ludipress as a “Multipurpose Excipeent” for Direct Compression: Part I: Powder Characteristics and Tableting Properties / Peter C. Schmidt, Claus J. W. Rubensdörfer // Drug Development and Industrial Pharmacy, 1994. -Vol. 20, № 18. – P. 2899-2925.
113. Felle, I. Alternatives for Lactose / I. Felle, R. Whiteside, R. Vollmer // News technical, JRS Pharma. - 2007.
114. Goodman and Gilman’s the Pharmacological Basic of Therapeutics. / A.G. Gilman [et al.] // Pergamon Press: New York, 1990. - P. 628 – 747.
115. Handbook of Pharmaceutical Excipients / R.C. Rowe [et al.] // Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association (London, Chicago). - 6 ed. - 2009. - 917 p.
116. Hines, E. Restocking the Excipient Superstore. - 2006. – Режим доступа : www.pharmaquality.com/excipient.html, свободный. – Загл. с экрана.

117. Heinz, R. Formulation and development of tablets based on Ludipress and scale-up from laboratory to production scale / R. Heinz [et al.] // Drug. Dev. Ind. Pharm. - 2000. - Vol. 26, № 5. - P. 513-521.
118. Iwuagwu, M.A. The effect of bleaching on the disintegrant properties of maize starch / M.A. Iwuagwu, A.A. Agidi // STP. pharma sci. - 2000. - Vol. 10, № 2. - P. 143 - 147.
119. Kristensen, J. Wet granulation in rotary processor and fluid bed: Comparison of granule and tablet properties / J. Kristensen, V.W. Hansen // AAPS PharmSciTech. - 2006. - № 7 (1). - P. 1-10.
120. Lionberger, R.A. FDA critical path initiatives: opportunities for generic drug development / R.A. Lionberger // Am.Ass.Pharm.Sci.J. - 2008. - Vol. 10. - P. 103 – 106.
121. Marwaha, M. Coprocessing of excipients: a review on excipient development for improved tableting performance / Minakshi Marwaha, Deepak Sandhu, Rakesh Kumar Marwaha // International Journal of Applied Pharmaceutics. – 2010. – Vol. 2. – P. 41-47.
122. Mateo, A. Novel Drug Formul. Syst. Delivery Devices / A. Mateo // Int. Semin. - Riga, 1999. - P. 2-8.
123. Mathers C.D. Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030 / C.D. Mathers, D. Loncar // PLoS Med. – 2006. - 3 (11). – P. 442.
124. Muller, F.S. Modified Celluloses as Multifunctional Excipients in Rapidly Dissolving Immediate Release Tablets : PhD Dissertation / F.S. Muller ; University of Basel. – Switzerland, 2008. – 191 p.

125. Neurochemical Changes and Neurotoxic Effects of an Acute Treatment with Sydnocarb, A Novel Psychostimulant: Comparison with d-Amphetamine / Bashkatova V. [et al.] // Ann. N.Y. Acad. Sci.. - 2002. – P. 180-192.
126. Panakanti, R. Impact of excipient interactions on drug bioavailability from solid dosage forms / R. Panakanti, A.S. Narang // Pharmaceutical Research. – 2013. – 29 (10). – P. 2639-2659.
127. Parikh, D. Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology / D. Parikh // Informa Healthcare, 2009. - 3 ed. - 676 p.
128. Santosh, P.J. Stimulant drugs / P.J. Santosh, E. Taylor // Child and Adolescent Psychopharmacology. European Child and Adolescent Psychiatry. - Vol. 9. - Suppl. 1. - P. 28-43.
129. Satish K. Nachaegarl, Arvind K. Bansal. Coprocessed Excipients for Solid Dosage Forms // Pharm. Technol. - 2004. - P. 52-64.
130. Starch 1500. Partially Pregelatinized Maize Starch // Information topic of company Colorcon. – USA, 2006.
131. Steinberg, M. From Inactive Ingredients to Pharmaceutical Excipients / M. Steinberg, L. Blecher, A. Mercill // Pharm. Technol. - 2001. -Vol. 25, № 7. - P. 62-64.
132. Yanze, F.M. A process to produce effervescent tablets: fluidized bed dryer melt granulation / F.M. Yanze, C. Duru, M. Jacob // Drug Dev. and Ind. Pharm. - 2000. -Vol. 26, № 11. - P. 1167-1176.

Приложения

УТВЕРЖДАЮ
Генеральный директор
ОАО "Усолье-Сибирский химико-
фармацевтический завод"
С.В.Тюстин
«04» _____ 2014 г.

АКТ внедрения результатов научно-исследовательской работы

Мы, нижеподписавшиеся: генеральный директор ОАО "Усолье-Сибирский химико-фармацевтический завод" С.В.Тюстин, начальник отдела новых технологий ОАО "Усолье-Сибирский химико-фармацевтический завод" С.А. Малин, главный технолог ОАО "Усолье-Сибирский химико-фармацевтический завод" Г.Н.Жемойдин, зам. директора по инновационной деятельности ФГБНУ "НИИ фармакологии имени В.В.Закусова", доктор фарм. наук, профессор К.В. Алексеев, с.н.с. лаборатории готовых лекарственных форм ФГБНУ "НИИ фармакологии имени В.В.Закусова", к. фарм. наук Е.В. Блынская, асс. каф. промышленной технологии лекарств с курсом биотехнологии ГБОУ ВПО Пермской государственной фармацевтической академии А.С. Сульдин, составили настоящий акт:

1. **Учреждение, где проходит внедрение:** ОАО "Усолье-Сибирский химико-фармацевтический завод"
2. **Наименование предложения:** таблетки «Локсидан»
3. **Авторы внедрения:** зам. директора по инновационной деятельности доктор фарм. наук, профессор Алексеев К.В., с.н.с., кандидат фарм. наук Блынская Е.В., Сульдин А.С.
4. **Данное предложение было разработано в ходе выполнения научно-исследовательской работы по теме:** «Организация синтеза активной фармацевтической субстанции, организация производства комбинированной лекарственной формы и разработка нормативно-технической документации»
5. **Форма внедрения:** Апробация лабораторного регламента в условиях ОАО "Усолье-Сибирский химико-фармацевтический завод"
6. **Ответственный за внедрение:** главный технолог Жемойдин Г.Н.
7. **Эффективность и целесообразность внедрения:** Лабораторный регламент на таблетки «Локсидан» может быть рекомендован к внедрению в производство с использованием стандартного оборудования.
8. **Замечания учреждения, где производится внедрение:** нет
9. **Исполнитель:** технолог участка ГЛС Воронина Н.В.
10. **Срок внедрения:** 2014 г.

**Представитель организации,
разработавшей внедрение:**

Зам. директора по инновационной
деятельности ФГБНУ
"НИИ фармакологии имени В.В.Закусова",
доктор фарм. наук
_____ профессор Алексеев К.В.

**Представители организации,
осуществляющей внедрение:**

Главный технолог
ОАО «Усолье-Сибирский химико-
фармацевтический завод»
Жемойдин Г.Н.

Начальник отдела новых технологий
ОАО «Усолье-Сибирский химико-
фармацевтический завод»
_____ Малин С.А.

Авторы внедрения:
Алексеев К.В., Блынская Е.В., Сульдин А.С.

УТВЕРЖДАЮ
Генеральный директор
ОАО "Усолье-Сибирский химико-фармацевтический завод"
С.В.Тюстин

«04» XII 2019 г.

Главный технолог
ОАО "Усолье-Сибирский химико-фармацевтический завод"
Г.Н.Жемойдин

«04» Decabr, 2019 г.

АКТ

проведения опытно-промышленной апробации технологии производства
«таблетки «Локсидан»»

Мы нижеподписавшиеся: начальник отдела новых технологий ОАО "Усолье-Сибирский химико-фармацевтический завод" Малин С.А., начальник участка ГЛС №4 ОАО "Усолье-Сибирский химико-фармацевтический завод" Фортуннов В.А., , технолог участка ГЛС ОАО "Усолье-Сибирский химико-фармацевтический завод" Воронина Н.В., начальник ОКК ОАО "Усолье-Сибирский химико-фармацевтический завод" Котоманова Е.И. составили настоящий акт о проведении апробации в условиях производства технологии получения препарата «таблетки «Локсидан»» по лабораторному регламенту и на основании проекта ФСП. Опытная партия соответствует требованиям проекта ФСП.

Полученные результаты могут быть использованы для создания опытно-промышленного регламента, а также для предоставления проекта ФСП в ФГК и ФК МЗ СР РФ и для внедрения разработки, после необходимой доработки и получения регистрационного свидетельства МЗ СР РФ.

Начальник отдела новых технологий
ОАО "Усолье-Сибирский химико-фармацевтический завод"

Начальник участка ГЛС №4
ОАО "Усолье-Сибирский химико-фармацевтический завод"

Технолог участка ГЛС
ОАО "Усолье-Сибирский химико-фармацевтический завод"

Начальник ОКК
ОАО "Усолье-Сибирский химико-фармацевтический завод"

Директор ГУ НИИ Фармакологии
им. В.В. Закусова РАМН
академик РАМН, профессор
СЕРЕДЕНИН С.Б.



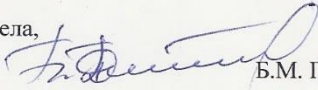
« 10 октября 2008 г.

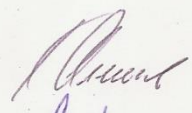
АКТ ВНЕДРЕНИЯ

результатов научно-исследовательской работы
по апробации состава и промышленной технологии
таблеток ладастен по 50 и 100 мг

Мы нижеподписавшиеся, руководитель опытно-технологического отдела ГУ НИИ Фармакологии РАМН, д.ф.н., профессор Пятин Б.М., заведующий лабораторией готовых лекарственных форм ГУ НИИ Фармакологии РАМН, д.ф.н., профессор Алексеев К.В., аспирант ГУ НИИ Фармакологии РАМН Сульдин А.С., составили настоящий акт о проведении апробации в условиях ОТО технологии таблеток «Ладастена по 50 и 100 мг» по лабораторному регламенту и на основании проекта ФСП. Опытная партия соответствует требованиям проекта ФСП.

Полученные результаты могут быть использованы для создания опытно-промышленного регламента, а также для предоставления проекта ФСП в ФГК И ФК МЗ СР РФ и для внедрения разработки, после необходимой доработки и получения регистрационного свидетельства МЗ СР РФ.

Руководитель опытно-технологического отдела,
Доктор фармацевтических наук, профессор  Б.М. Пятин

Заведующий лабораторией ГЛФ,
Доктор фармацевтических наук, профессор  К.В. Алексеев

Аспирант ГУ НИИ Фармакологии РАМН  А.С. Сульдин

Директор ГУ НИИ Фармакологии
им. В.В. Закусова РАМН
академик РАМН, профессор
СЕРЕДЕНИН С.Б.



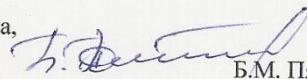
10 октября 2008 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ
результатов научно-исследовательской работы
по апробации состава и промышленной технологии
таблеток «Локсидан»

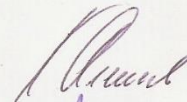
Мы нижеподписавшиеся, руководитель опытно-технологического отдела ГУ НИИ Фармакологии РАМН, д.ф.н., профессор Пятин Б.М., заведующий лабораторией готовых лекарственных форм ГУ НИИ Фармакологии РАМН, д.ф.н., профессор Алексеев К.В., аспирант ГУ НИИ Фармакологии РАМН Сульдин А.С., составили настоящий акт о проведении апробации в условиях ОТО технологии таблеток «Локсидан» по опытно-промышленному регламенту и на основании проекта ФСП. Опытная партия соответствует требованиям проекта ФСП.

Полученные результаты могут быть использованы для создания опытно-промышленного регламента, а также для предоставления проекта ФСП в ФГК И ФК МЗ СР РФ и для внедрения разработки, после необходимой доработки и получения регистрационного свидетельства МЗ СР РФ.

Руководитель опытно-технологического отдела,
Доктор фармацевтических наук, профессор

 Б.М. Пятин

Заведующий лабораторией ГЛФ,
Доктор фармацевтических наук, профессор

 К.В. Алексеев

Аспирант ГУ НИИ Фармакологии РАМН

 А.С. Сульдин

Директор ГУ НИИ Фармакологии
им. В.В. Закусова РАМН
академик РАМН, профессор
СЕРЕДЕНИН С.Б.

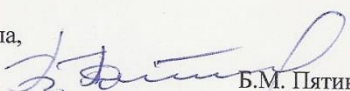


«11» октября 2008 г.

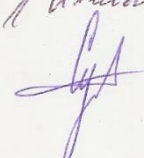
АКТ ВНЕДРЕНИЯ
результатов научно-исследовательской работы
по апробации состава и промышленной технологии
твердых желатиновых капсул «Локсидан»

Мы нижеподписавшиеся, руководитель опытно-технологического отдела ГУ НИИ Фармакологии РАМН, д.ф.н., профессор Пятин Б.М., заведующий лабораторией готовых лекарственных форм ГУ НИИ Фармакологии РАМН, д.ф.н., профессор Алексеев К.В., аспирант ГУ НИИ Фармакологии РАМН Сульдин А.С., составили настоящий акт о проведении апробации в условиях ОТО технологии твердых желатиновых капсул «Локсидан» по опытно-промышленному регламенту и на основании проекта ФСП. Опытная партия соответствует требованиям проекта ФСП.

Полученные результаты могут быть использованы для создания опытно-промышленного регламента, а также для предоставления проекта ФСП в ФГК И ФК МЗ СР РФ и для внедрения разработки, после необходимой доработки и получения регистрационного свидетельства МЗ СР РФ.

Руководитель опытно-технологического отдела,
Доктор фармацевтических наук, профессор  Б.М. Пятин

Заведующий лабораторией ГЛФ,
Доктор фармацевтических наук, профессор  К.В. Алексеев

Аспирант ГУ НИИ Фармакологии РАМН  А.С. Сульдин



Министерство здравоохранения и социального
развития
Российской Федерации

Федеральная служба по надзору
в сфере здравоохранения и
социального развития

**РЕГИСТРАЦИОННОЕ
УДОСТОВЕРЕНИЕ**
лекарственного средства

Номер ЛСР-010257/08

Дата регистрации: 19.12.2008

Дата оформления регистрационного
удостоверения

19.12.2008

**1. Название и адрес юридического лица, на имя которого выдано
регистрационное удостоверение**

ЗАО "Фармацевтическая фирма "ЛЕККО", Россия
601125, Владимирская обл., Петушинский район, поселок Вольгинский

**2. Название лекарственного средства
(оригинальное название, если имеется)**

Ладастен®

**3. Международное непатентованное
название или другое (если имеется)**

Адамантилбромфениламин

4. Код АТХ

5. Состав лекарственного средства (действующие/вспомогательные вещества)

адамантилбромфениламин 0.05 г/0.10 г, вспомогательные вещества (крахмал
картофельный, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат)

6. Лекарственная форма
таблетки

7. Форма выпуска

Дозировка (содержание действующего вещества)

50 мг, 100 мг

Первичная упаковка, количество доз в упаковке,
комплектность упаковки

упаковки ячейковые контурные - 25 - N1, N2

8. Ограничения использования лекарственного средства

Условия отпуска

По рецепту

Особенности применения

9. Сведения о местах производства лекарственного средства:

Название, адрес юридического лица,
осуществляющего завершающие стадии
производства и серийный выпуск
лекарственного средства

ЗАО "Фармацевтическая фирма "ЛЕККО",
Россия
601125, Владимирская обл., Петушинский район,
поселок Вольгинский



Министерство здравоохранения и социального
развития
Российской Федерации

Федеральная служба по надзору
в сфере здравоохранения и
социального развития

**РЕГИСТРАЦИОННОЕ
УДОСТОВЕРЕНИЕ**
лекарственного средства

Номер ЛСР-000033/09

Дата регистрации: 30.12.2009

Дата оформления регистрационного
удостоверения

30.12.2009

1. Название и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение	
Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В.Закусова РАМН, Россия 125315, г. Москва, улица Балтийская, д. 8	
2. Название лекарственного средства (оригинальное название, если имеется)	Локсидан
3. Международное непатентованное название или другое (если имеется)	Адамантилбромфениламин&+мезокарб
4. Код АТХ	N06BA
5. Состав лекарственного средства (действующие/вспомогательные вещества)	
адамантилфениламина 10 мг, мезокарба 10 мг, вспомогательные вещества (лудипресс 178 мг, магния стеарат 2 мг)	
6. Лекарственная форма	
таблетки	
7. Форма выпуска	
Дозировка (содержание действующего вещества)	Первичная упаковка, количество доз в упаковке, комплектность упаковки
10 мг + 10 мг	Банки полимерные - 1 – N30
8. Ограничения использования лекарственного средства	
Условия отпуска	Особенности применения
По рецепту	~

9. Сведения о местах производства лекарственного средства:

1. Название, адрес юридического лица, осуществляющего завершающие стадии производства и серийный выпуск лекарственного средства	Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В.Закусова РАМН, Россия 125315, г. Москва, улица Балтийская, д. 8
Стадия производства:	Производитель
2. Название, адрес юридического лица (места фактического производства), осуществляющего одну или несколько стадий производства лекарственного средства	Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В.Закусова РАМН, Россия 125315, г. Москва, улица Балтийская, д. 8
Стадия производства:	Фасовка и (или) упаковка
3. Название, адрес юридического лица (места фактического производства), осуществляющего одну или несколько стадий производства лекарственного средства	Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В.Закусова РАМН, Россия 125315, г. Москва, улица Балтийская, д. 8

10. Реквизиты нормативной документации

ЛСР-000033/09-301209

Указанное в настоящем регистрационном удостоверении лекарственное средство зарегистрировано в установленном законодательством Российской Федерации порядке. Срок действия регистрационного удостоверения не ограничен при условии сохранения в неизменности всех указанных сведений (за исключением раздела 10). В случае появления каких-либо изменений, юридическое лицо, указанное в разделе 1 настоящего регистрационного удостоверения, должно своевременно представить информацию о таких изменениях в федеральный орган исполнительной власти Российской Федерации, осуществляющий контроль и надзор в сфере обращения лекарственных средств. Действие настоящего регистрационного удостоверения может быть приостановлено, либо настоящее регистрационное удостоверение может быть отозвано в порядке, установленном законодательством Российской Федерации.

Возмещение ущерба, связанного с вредом, нанесенным здоровью человека вследствие применения лекарственных средств и противоправных действий субъектов обращения лекарственных средств, осуществляется в соответствии с законодательством Российской Федерации

Руководитель



Н.В.Юргель

0008855

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2376986

**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ОСНОВЕ
ЛАДАСТЕНА**

Патентообладатель(ли): *Учреждение Российской академии
медицинских наук Научно-исследовательский институт
фармакологии имени В.В. Закусова РАМН (RU)*

Автор(ы): *см. на обороте*

Заявка № 2006142336

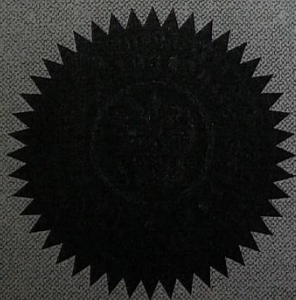
Приоритет изобретения **30 ноября 2006 г.**

Зарегистрировано в Государственном реестре
изобретений Российской Федерации **27 декабря 2009 г.**

Срок действия патента истекает **30 ноября 2026 г.**

*Руководитель Федеральной службы по интеллектуальной
собственности, патентам и товарным знакам*

Б.П. Симонов





ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2427987

«БИНОМ»

Патентообладатель(ли): *Российская Федерация, от имени которой выступает Министерство обороны Российской Федерации, Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.А. Закусова РАМН, (RU)*

Автор(ы): *Середенин Сергей Борисович, Яркова Милада Альнордовна, Бадьшинов Борис Александрович, Колотилинская Нинель Викторовна, Левина Марина Николаевна, Пятин Борис Михайлович, Авдюнина Нина Ивановна, Алексеев Константин Викторович, Грушевская Любовь Николаевна, Сульдин Александр Сергеевич, (RU)*

Заявка № 2009410021

Приоритет изобретения 07 июля 2009 г.

Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 28 июля 2011 г.

Срок действия патента истекает 07 июля 2029 г.

Министерство обороны Российской Федерации Начальник Генерального штаба Вооруженных Сил Российской Федерации-первый заместитель Министра обороны Российской Федерации

Н.Е. Макаров

Руководитель Федеральной службы по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам

Б.П. Симонов



СТАНДАРТ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА
ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ ПРЕДПРИЯТИЯ

ЗАО «Фармацевтическая фирма "ЛЕККО"»

Ладастен®

таблетки, 50 мг и 100 мг

Адамантилбромфениламин

Настоящая фармакопейная статья предприятия распространяется на Ладастен® таблетки, 50 мг и 100 мг, применяемые в качестве лекарственного средства.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

ЗАО «Фармацевтическая фирма "ЛЕККО"»

ФАСОВЩИК (ПЕРВИЧНАЯ УПАКОВКА)

ЗАО «Фармацевтическая фирма "ЛЕККО"»

УПАКОВЩИК (ВТОРИЧНАЯ/ТРЕТИЧНАЯ УПАКОВКА)

ЗАО «Фармацевтическая фирма "ЛЕККО"»

ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

ЗАО «Фармацевтическая фирма "ЛЕККО"»

ЗАЯВИТЕЛЬ

ЗАО «Фармацевтическая фирма "ЛЕККО"»

9 4 7 6 - 0 8

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
 НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
 ФАРМАКОЛОГИИ ИМ. В.В. ЗАКУСОВА
 РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИНСКИХ НАУК

« У Т В Е Р Ж Д А Ю »

Директор ГУ НИИ фармакологии
 им. В.В. Закусова РАМН
 академик РАМН

С.Б.Середенин



» сентября 2006 г.

ЛАБОРАТОРНЫЙ РЕГЛАМЕНТ
 на производство Ладастен таблетки по 50 и 100 мг

Срок действия регламента до «11» сентября 2011 г.

Москва, 2006 г.

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ФАРМАКОЛОГИИ ИМ. В.В. ЗАКУСОВА
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИНСКИХ НАУК

« У Т В Е Р Ж Д А Ю »

Директор ГУ НИИ фармакологии
им. В.В. Закусова РАМН
академик РАМН



С.Б.Середини

« 18 » октября 2008 г.

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ РЕГЛАМЕНТ
на производство капсул «ЛОКСИДАН»

Срок действия регламента до « 18 » октября 20 15 г.

Москва, 2008 г.

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ФАРМАКОЛОГИИ ИМ. В.В. ЗАКУСОВА
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИНСКИХ НАУК

« У Т В Е Р Ж Д А Ю »

Директор ГУ НИИ фармакологии
им. В.В. Закусова РАМН
академик РАМН



С.Б.Середенин

2008 г.

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ РЕГЛАМЕНТ
на производство таблеток «ЛОКСИДАН»

Срок действия регламента до «14» мая 2013 г.

Москва, 2008 г.