

## РАЗРАБОТКА СОСТАВА И МЕТОДИК АНАЛИЗА ТАБЛЕТОК ЛАДАСТЕНА, ПОЛУЧЕННЫХ ПРЯМЫМ ПРЕССОВАНИЕМ

А.С. Сульдин, Л.Н. Грушевская, Е.В. Блынская,  
М.Е. Коночкина, М.Ю. Волкова, Б.М. Пятин

ГУ НИИ Фармакологии им. В.В. Закусова РАМН  
ул. Балтийская, 8, Москва, Россия, 125315

С.Н. Суслина, К.В. Алексеев

Кафедра общей фармацевтической и биомедицинской технологии  
Медицинский факультет  
Российский университет дружбы народов  
ул. Миклухо-Маклая, 8, Москва, Россия, 117198

Ладастен — оригинальное лекарственное средство, проявляющее анксиолитическую активность, обладающее психостимулирующим действием, повышающим устойчивость организма к действию неблагоприятных факторов среды обитания и деятельности. В результате проведенных исследований разработан оптимальный состав и методики анализа таблеток ладастена, полученных прямым прессованием.

Ладастен [N-(адамантил)-N-(пара-бромфенил)амин] — оригинальное лекарственное средство, синтезированное в НИИ фармакологии РАМН, обладающее психостимулирующей, анксиолитической и иммунотропной активностью.

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 [1]. Цель настоящего исследования — разработка состава и методики анализа таблеток ладастена, полученных прямым прессованием.

Объектами исследования являлась субстанция ладастена, разработанная в НИИ Фармакологии им. В.В. Закусова РАМН.

С целью подбора оптимального состава вспомогательных веществ для получения таблеток нами изучены физико-химические и технологические характеристики субстанции ладастена [2], данные представлены в табл. 1.

Таблица 1

**Физико-химические и технологические свойства субстанции ладастена**

Наименование показателя	Значение показателя
Внешний вид субстанции	Белый или почти белый мелкокристаллический порошок
Сыпучесть, г/с	0
Насыпная масса, кг/м <sup>3</sup>	465,0 ± 25,0
Удельная поверхность, м <sup>2</sup> /г	0,774 ± 40
Пористость, %	63 ± 1
Прессуемость, Н	67,03 ± 5,34
Плотность, г/см <sup>3</sup>	1,26 ± 0,4
Смачиваемость, cos θ	0
Влагосодержание, %	0
Форма частиц субстанции	Прямоугольные кристаллы
Эквивалентный диаметр частиц, мкм	6,15 ± 0,9

Вследствие того, что субстанция ладастена обладает резко выраженными гидрофобными свойствами, хорошей прессуемостью ( $67,03 \pm 5,34$  Н) и нулевой сыпучестью (0 г/с), для получения таблеточной массы с необходимыми технологическими характеристиками требуется введение специальных вспомогательных веществ.

Нами использованы вспомогательные вещества: лудипресс («BASF»); лактозокрахмальный гранулят; кальция карбонат основной с сорбитом «сопряженные» — Formaxx 70 (Merck KGaA); маннит для прямого прессования — Parteck M (Merck KGaA); сахароза прессуемая — Compri Sugar (Suedzucker AG); таблеттоза 80 (MEGGLE), МКЦ 102 — Microcel® MC 102 [3].

Для обоснования рационального состава таблеток ладастена нами приготовлены модельные составы с ладастеном и вспомогательным веществом в соотношение 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. 2). Помещали компоненты в смеситель и перемешивали в течение 15 минут, после чего опудривали магния стеаратом. Полученную массу таблетировали на прессе с рабочей частью пресс-инструмента диаметром 8 мм.

Таблица 2

**Технологические характеристики таблеточных масс и таблеток модельных составов, полученных методом прямого прессования**

№ опыта п/п	Состав	Характеристики таблеточной массы				Характеристики таблеток			
		сыпучесть, г/с	угол естеств. откоса, °	насыпная масса, кг/м <sup>3</sup>		коэффициент прессуемости	прочность, Н	истираемость, %	время распад. таблеток
				упл.	аэр.				
1	Ладастен, 0,05 г Лудипресс, 0,10 г	6,05 ± 0,42	40,0 ± 5,0	493,7 ± 1,3	470,1 ± 5,3	0,763	31,07 ± 1,21	1,7	6,5 ± 2,5
2	Ладастен, 0,05 г Таблеттоза 80, 0,10 г	7,22 ± 1,52	30,7 ± 1,2	559,1 ± 4,0	470,9 ± 3,4	0,782	15,54 ± 2,21	2,1	Более 15 минут
3	Ладастен 0,05 г Лактозно-крахмальный гранулят 0,10 г	4,99 ± 2,34	42,3 ± 2,5	531,11 ± 2,7	457,8 ± 3,5	0,768	25,12 ± 2,0	1,7	7,7 ± 1,1
4	Ладастен 0,05 г Кальция карбонат основной с сорбитом 0,15 г	6,47 ± 0,19	33,3 ± 1,0	821,2 ± 4,0	626,6 ± 3,6	0,900	35,12 ± 4,21	0,9	13,5 ± 3,3
5	Ладастен 0,05 г Маннит для прямого прессования 0,15 г	5,84 ± 0,19	33,0 ± 1,0	492,0 ± 2,0	379,7 ± 2,9	0,727	31,13 ± 2,28	1,3	Более 15 минут
6	Ладастен 0,05 г Сахароза прессуемая 0,15 г	5,50 ± 0,15	33,3 ± 0,6	788,4 ± 1,9	557,1 ± 4,5	0,783	33,09 ± 2,11	0,7	16,5 ± 2,8
7	Ладастен 0,05 г МКЦ 102 0,15 г	3,74 ± 0,17	40,3 ± 0,6	516,7 ± 0,7	324,0 ± 2,6	0,780	73,58 ± 1,19	0,5	Более 5 минут

Наилучшими показателями реологических свойств, хорошими характеристиками насыпной массы, прочности и распадаемости таблеток обладал модельный состав, содержащий: ладастен 0,05 г, лудипресс 0,148 г, магния стеарат 0,002 г (состав № 19). Таблеточная масса имела следующие показатели: сыпучесть —  $7,86 \pm 0,65$  г/с, угол естественного откоса —  $38,0 \pm 3,0^\circ$ , насыпная масса уплот-

ненная —  $482,1 \pm 2,5$  кг/м<sup>3</sup>, насыпная масса до уплотнения —  $460,4 \pm 3,1$  кг/м<sup>3</sup>, прессуемость —  $48,61 \pm 9,23$  Н. Полученные таблетки имели прочность —  $34,51 \pm 3,34$  Н, истираемость — 1,5%, распадаемость — 6 мин.

Средняя масса и отклонение от средней массы таблеток соответствовали предъявляемым требованиям ГФ XI и составляли  $0,20$  г  $\pm$  7,5% (от 0,185 до 0,215 г).

Для идентификации ладастена в таблетках использовали метод тонкослойной хроматографии. На пластинку наносили испытуемый раствор и раствор свидетеля в объеме эквивалентном 200 мкг ладастена в ацетоне. Исследования проводили на хроматографических пластинках Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (Merck), в системе гексан — ацетон (6 : 1). Для полуколичественной оценки содержания примесей на пластинку наносили шкалу разведений свидетеля ладастена в объеме, эквивалентном 0,1 мкг (0,05%), 0,2 мкг (0,1%) и 0,4 мкг (0,2%) ладастена. Детектирование проводили в УФ-свете.

Для проверки пригодности хроматографической системы наносили раствор смеси свидетелей ладастена и п-броманилина в количестве, эквивалентном 2 мкг ладастена и 2 мкг п-броманилина.

Пригодность хроматографической системы оценивали по величине *R<sub>s</sub>* зон адсорбции ладастена и п-броманилина ( $0,22 \pm 0,03$ ), а также по наличию четко различимого пятна на хроматограмме раствора свидетеля ладастена, нанесенного в количестве, эквивалентном 0,1 мкг.

Как показали результаты анализа таблеток ладастена, на хроматограммах испытуемых образцов обнаруживалось до двух неидентифицированных примесей, по положению *R<sub>f</sub>* соответствующих примесей в субстанции. Содержание индивидуальной примеси во всех образцах не превышало 0,2%, сумма примесей не превышала 0,5%.

Количественное определение проводили методом УФ-спектрофотометрии. Рабочая концентрация растворов испытуемого препарата и РСО ладастена составляла 0,01 мг/мл. Прямолинейная зависимость оптической плотности растворов ладастена от концентрации наблюдалась в интервале от 0,002 мг/мл до 0,02 мг/мл (коэффициент корреляции 0,99).

Испытуемые растворы готовили следующим образом: около 0,2 г (точная навеска) растертой массы таблеток помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляли 30 мл хлороформа, встряхивали в течение 10 мин. Доводили объем раствора хлороформом до метки, перемешивали и фильтровали через фильтр типа «Миллипор» с диаметром пор 0,22 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата. Затем 1 мл фильтрата помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводили объем раствора спиртом этиловым 95% до метки и перемешивали (концентрация ладастена в растворе около 0,01 мг/мл).

Для приготовления раствора РСО 0,05 г субстанции ладастена растворяли в мерной колбе вместимостью 50 мл в 30 мл хлороформа и доводили раствор до метки тем же растворителем. Затем 1 мл полученного раствора помещали в мерную колбу на 100 мл, доводили объем до метки 95% этиловым спиртом и перемешивали (концентрация ладастена в растворе около 0,01 мг/мл).

Оптическую плотность испытуемого раствора и раствора РСО измеряли при длине волны 260 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм, используя в качестве раствора сравнения смесь хлороформ — спирт этиловый 95% (1 : 99).

Раствор плацебо при 260 нм практически не поглощает. Вклад плацебо в суммарное поглощение препарата не превышал 0,2%.

Правильность и сходимость методики оценивали на модельных смесях плацебо и ладастена. Результаты представлены в табл. 3.

Таблица 3

**Результаты количественного определения модельных смесей плацебо и субстанции ладастена (0,15 г плацебо и 0,05 г ладастена)**

Взято ладастена, г	Найдено ладастена, г	Найдено ладастена, %	Метрологические характеристики
0,0489	0,0486	99,39	$\bar{X} = 99,63\%$ ; $S = 0,34$ ; $S\bar{x} = 0,15$ ; $\Delta\bar{X} = 0,42\%$ ; $\delta = / \bar{X} - 100 / = 0,37\%$
	0,0489	100,00	
	0,0488	99,80	
	0,0488	99,80	
0,0512	0,0485	99,18	$\bar{X} = 99,73\%$ ; $S = 0,41$ ; $S\bar{x} = 0,18$ ; $\Delta\bar{X} = 0,51\%$ ; $\delta = / \bar{X} - 100 / = 0,27\%$
	0,0508	99,22	
	0,0511	99,80	
	0,0513	100,20	
0,0523	0,0509	99,41	$\bar{X} = 99,54\%$ ; $S = 0,29$ ; $S\bar{x} = 0,13$ ; $\Delta\bar{X} = 0,36\%$ ; $\delta = / \bar{X} - 100 / = 0,46\%$
	0,0512	100,00	
	0,0522	99,81	
	0,0519	99,24	
	0,0519	99,24	
	0,0521	99,62	
	0,0522	99,81	
$\max \Delta_{As} = 2,4\%$ ; $\max \delta = 0,77\%$			

Количественное содержание ладастена в таблетках находилось в интервале от 0,046 до 0,054 г/таб (0,05 г  $\pm$  7,5%).

Изучение стабильности таблеток ладастена в оригинальной упаковке проводили методом «ускоренного старения» при температуре 60 °С в течение сроков, эквивалентных 1 и 2 годам хранения в естественных условиях. По истечении сроков хранения качество таблеток практически не изменялось. На основании проведенных исследований был установлен предварительный срок годности таблеток — 2 года.

### Выводы

1. На основе проведенных исследований подобран оптимальный состав таблеток — ладастена 0,05 г, лудипресса 0,148 г и магния стеарата 0,002 г, получаемых методом прямого прессования.

2. Идентификацию ладастена в таблетках предложено проводить с помощью метода тонкослойной хроматографии одновременно с испытанием на посторонние примеси по соответствию интенсивности и величин  $R_f$  зон адсорбции извлечения испытуемого препарата и свидетеля ладастена, а также с помощью метода УФ-спектроскопии, одновременно с количественным определением по наличию максимума поглощения при  $260 \pm 2$  нм в области от 250 до 300 нм.

3. Изучена стабильность и установлены нормы качества полученных таблеток.

### ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Середин С.Б., Яркова М.А., Бадыштов Б.А. и др.* Середин и др. Анксиолитическое средство / Патент № 2175229, опубл. 27.10.2001, Бюл. № 30.
- [2] *Караванова Д.Е., Пятин Б.М., Климова Н.В. и др.* Анализ и стандартизация нового психо- и иммуностропного препарата ладастен // *Хим.-фармац. журн.* — 2003. — Т. 10. — № 43. — С. 34—36.
- [3] *Сулъдин А.С., Алексеев К.В., Сизяков С.А. и др.* Сравнительное изучение вспомогательных веществ, применяемых при таблетировании методом прямого прессования // VIII Международный конгресс молодых ученых «Науки о человеке»: Сборник научных трудов. — Томск, 2007. — С. 238—240.

## THE DEVELOPMENT OF COMPOSITION AND THE ELABORATION OF THE ANALYTICAL PROCEDURES OF LADASTEN TABLETS

**A.S. Sul'din, L.N. Grushevskaya, E.V. Blynskaja,  
M.E. Konochkina, M.J. Volkova, B.M. Pyatin**

State Zakusov Institute of Pharmacology RAMS  
*Baltic str., 8, Moscow, Russia, 12531*

**K.V. Alexeev, S.N. Suslina**

Department of general pharmaceutical and biomedical technology  
Medical faculty

Peoples' Friendship University of Russia  
*Mikluho-Maklaya str., 8, Moscow, Russia, 11719*

Ladasten is original anxiolytic medicine with the psychostimulant action that increases human resistance to unfavorable factors of the environment. As the result of the investigation the optimal composition was found and the methods of analysis were elaborated for the direct compression tablets.