



УДК 615.453.6:615.31'466.3'792].012/.014

DOI <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2020.3.11422>

РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОК ГАММА-АМІНОМАСЛЯНОЇ КИСЛОТИ З ТІОТРИАЗОЛІНОМ

Л. І. Кучеренко, О. В. Хромильова, О. О. Портна, Н. В. Дерев'янка

Запорізький державний медичний університет

НВО «ФармаТрон», Запоріжжя

farm_chem@bigmir.net

ІНФОРМАЦІЯ

Надійшла до редакції / Received:
02.07.2020

Після доопрацювання / Revised:
15.07.2020

Прийнято до друку / Accepted:
22.07.2020

Ключові слова:

ГАМК;
тіотриазолін;
таблетки;
нейропротекція;
метод вологої грануляції.

АНОТАЦІЯ

Мета роботи. Розробка складу та технології таблеток гамма-аміномасляної кислоти з тіотриазоліном.

Матеріали і методи. В роботі використовували гамма-аміномасляну кислоту (Sigma-Aldrich, США); тіотриазолін (Державне підприємство «Завод хімічних реактивів» Науково-технологічного комплексу «Інститут монокристалів» НАН України), допоміжні речовини як вітчизняного, так і закордонного виробництва. Таблетки ГАМК з тіотриазоліном готували методом вологої грануляції. Пресували таблетки за допомогою лабораторного таблеткового пресу 6000S (Білорусь) з діаметром пуансонів 10 мм та контролювали їх фармако-технологічні властивості.

Результати й обговорення. Для вивчення трьох факторів використовували латинський квадрат третього порядку. Вивчали вплив природи допоміжних речовин на зовнішній вигляд таблеток, однорідність маси, стираність, розпадання та стійкість до роздавлювання. За результатами експериментальних досліджень проводили дисперсійний аналіз експериментальних даних та робили висновки про вплив вивчених факторів на показники якості таблеток ГАМК з тіотриазоліном.

Висновки. За результатами проведених досліджень вивчили вплив трьох факторів допоміжних речовин на зовнішній вигляд, однорідність маси, стираність, стійкість до роздавлювання та розпадання таблеток. Дисперсійний аналіз результатів дозволив вибрати кращі ДР (МКЦ 301, 3 % розчин МЦ 100, магнію стеарат), які забезпечують всі фармакопейні фармако-технологічні вимоги, що висуваються до таблетованих лікарських форм.

Вступ. На сьогодні нейропротективна терапія набуває найважливішого значення для запобігання ушкодженням нейронів або усунення когнітивної дисфункції [1, 2]. Вона усуває або перериває патологічні каскади, що викликають дисфункцію або загибель нейронів. Особливе місце в нейропротекції займають препарати нейрометаболічної дії – ноотропи. Ноотропи здійснюють прямий активуючий вплив на на-

вчання, покращують пам'ять і розумову діяльність, а також підвищують стійкість мозку до агресивної дії гіпоксії, травм, інтоксикації [3]. Гамма-аміномасляна кислота (ГАМК) забезпечує відновлення рівноваги між процесами збудження і гальмування в центральній нервовій системі, позитивно впливає на процеси навчання і збереження пам'яті [4]. Морфолінію тіазатат (тіотриазолін) – вітчизняний антиоксидант, зумов-

лює антиоксидантну модуляцію, протиішемічну, ноотропну, кардіопротективну, нейропротективну активність препаратів рецепторного і метаболіотропного типу дії і підвищує ефективність базової терапії [5, 6]. Тому актуальним є створення нового комбінованого лікарського засобу, до складу якого входять ГАМК та тіотриазолін, що буде більш ефективним порівняно з відомими лікарськими засобами і мати значно менший побічний ефект [7]. Ми вивчили різні комбінації ГАМК з тіотриазоліном – 1:1; 2:1; 3:1; 4:1; 5:1 і встановили оптимальну комбінацію – 4:1. Для нового комбінованого лікарського засобу вибрали раціональну лікарську форму – таблетки.

Мета роботи – розробка складу та технології таблеток ГАМК з тіотриазоліном методом вологої грануляції.

Матеріали і методи. В роботі використовували ГАМК (Sigma-Aldrich, США); тіотриазолін (Державне підприємство «Завод хімічних реактивів» Науково-технологічного комплексу «Інститут монокристалів» НАН України), допоміжні речовини (ДР) вітчизняного і закордонного виробництва.

Таблетки ГАМК з тіотриазоліном готували методом вологої грануляції. Пресували таблетки за допомогою лабораторного таблеткового преса 6000S (Білорусь) з діаметром пуансонів 10 мм та контролювали їхні фармако-технологічні властивості. Для вивчення трьох якісних факторів використовували латинський квадрат 3x3. Вивчали зовнішній вигляд таблеток, однорідність маси, стійкість таблеток ГАМК з тіотриазоліном до роздавлення на приладі PHARMA TEST AG Siemensstrasse PTB 311E Hainburg (Німеччина), стираність за допомогою приладу PHARMA TEST AG Siemensstrasse 5 D-63512 Hainburg (Німеччина) та час розпадання таблеток на приладі ERWEKA ZTx20 (Німеччина).

За результатами експериментальних досліджень проводили дисперсійний аналіз експериментальних даних та робили висновки про вплив вивчених факторів на показники якості таблеток ГАМК з тіотриазоліном.

Результати й обговорення. По-перше, були проведені морфометричні дослідження порошоків

ГАМК, тіотриазоліну та їх суміші. Дослідження проводили на мікроскопі Ulab XY-B2BLED. Вивчали розміри кристалів ГАМК та тіотриазоліну, їхні технологічні властивості. Проведенні дослідження фізико-хімічних та фармако-технологічних показників субстанцій ГАМК та тіотриазоліну дозволили запропонувати можливість отримання таблеток методом вологої грануляції [8, 9]. На рисунку 1 представлено мікроснімки порошоків ГАМК, тіотриазоліну та суміші.

Далі проводили дослідження щодо вибору допоміжних речовин для отримання таблеток ГАМК з тіотриазоліном методом вологої грануляції. Допоміжні речовини за технологічними ознаками згруппували в три групи. ДР, які вивчали при розробці таблеток ГАМК з тіотриазоліном, наведено в таблиці 1.

Склад на 1 таблетку:

ГАМК 0,200

Тіотриазолін 0,050

Фактор А 0,045

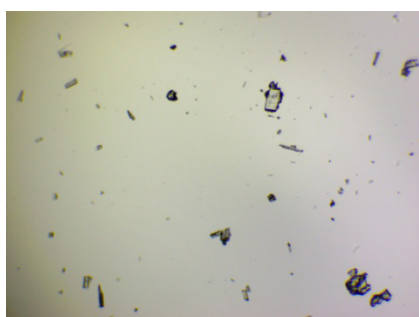
Фактор В ск. потрібно

Фактор С 0,0030

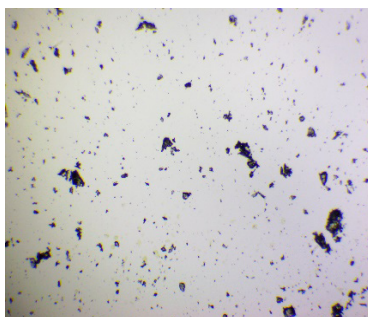
0,3000

Готували таблетки ГАМК з тіотриазоліном за класичною схемою, яка використовується для отримання таблеток методом вологої грануляції. ГАМК, тіотриазолін і наповнювач (фактор А) старанно перемішували, додавали зв'язуючий розчин (фактор В) в кількості, необхідній для отримання пластичної гомогенної маси. Вологу масу протирали через сито з розміром отворів 3 мм і висушували в сушильній шафі при температурі 40 °С до залишкової вологості не більше 0,50 %. Сухі гранули регранулювали через сито з розмірами отворів 1 мм, опудрювали змащуючою речовиною (фактор С), старанно перемішували і пресували таблетки.

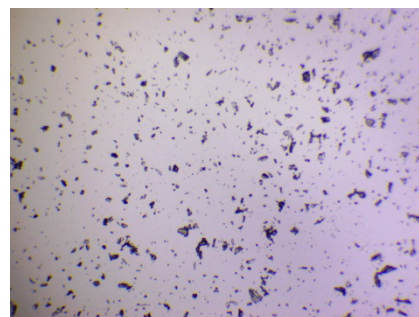
Для вивчення трьох факторів, кожен з яких взятий на чотирьох рівнях, використовували латинський квадрат третього порядку [10]. Матрицю планування експерименту і результати дослідження отриманих таблеток наведено в таблиці 2.



а



б



в

Рис. 1. Мікрофотографії порошоків:

а) ГАМК у масштабі 1:100, б) тіотриазоліну в масштабі 1:100, в) суміші ГАМК з тіотриазоліном у масштабі 1:100.

Таблиця 1

Фактори та їхні рівні, які вивчали при створенні таблеток ГАМК із тіотриазоліном

Фактори	Рівні факторів
Фактор А – наповнювачі на основі мікрокристалічної целюлози	a ₁ – МКЦ 102 a ₂ – МКЦ 200 a ₃ – МКЦ 101 a ₄ – МКЦ 301
Фактор В – зв'язуючі розчини	b ₁ – 3 % крохмальний клейстер b ₂ – 3 % розчин МЦ 100 b ₃ – 3 % розчин ГПМЦ 2910 b ₄ – 3 % розчин ПВП К-90
Фактор С – змащуючі речовини	c ₁ – кислота стеаринова 1 % c ₂ – магнію стеарат 1 % c ₃ – кальцію стеарат 1 % c ₄ – натрію лаурилсульфат

Таблиця 2

Трифакторний експеримент на основі 3х3 латинського квадрату і результати дослідження таблеток гамма-аміномасляної кислоти з тіотриазоліном

	A	B	C	y ₁	y ₁ '	y ₂	y ₂ '	y ₃	y ₃ '	y ₄	y ₄ '	y ₅	y ₅ '
1	a ₁	b ₁	c ₁	3	3	1,08	1,13	35,9	34,1	0,11	0,19	5,11	5,54
2	a ₁	b ₂	c ₂	5	4	2,32	2,55	38,4	40,6	0,81	0,76	2,24	2,16
3	a ₁	b ₃	c ₃	3	3	1,54	1,65	34,9	31,0	0,74	0,79	4,18	4,43
4	a ₁	b ₄	c ₄	4	4	2,07	2,34	45,1	43,2	0,15	0,18	2,81	2,53
5	a ₂	b ₁	c ₂	4	5	1,22	1,54	36,1	34,5	0,65	0,60	4,31	4,54
6	a ₂	b ₂	c ₃	5	5	1,22	1,25	33,8	32,4	0,06	0,07	5,2	5,54
7	a ₂	b ₃	c ₄	4	5	1,53	1,65	47,1	45,0	0,15	0,18	3,29	3,55
8	a ₂	b ₄	c ₁	4	4	1,54	1,63	44,3	42,1	0,18	0,19	3,44	3,54
9	a ₃	b ₁	c ₃	3	3	2,74	2,97	34,2	32,7	1,11	1,34	6,20	6,55
10	a ₃	b ₂	c ₄	5	5	3,09	3,02	52,5	49,8	0,08	0,09	11,52	11,62
11	a ₃	b ₃	c ₁	5	5	1,58	1,73	53,2	51,7	0,05	0,07	7,04	7,54
12	a ₃	b ₄	c ₂	5	5	1,1	1,15	42,9	42,5	0,13	0,18	5,29	5,43
13	a ₄	b ₁	c ₄	3	4	1,03	1,32	65,9	63,7	0,14	0,19	5,13	5,32
14	a ₄	b ₂	c ₁	5	5	1,91	1,99	57,9	55,7	0,05	0,07	11,06	11,36
15	a ₄	b ₃	c ₂	4	4	0,87	0,98	37,9	37,7	0,07	0,08	8,55	8,43
16	a ₄	b ₄	c ₃	3	3	1,17	1,43	34,1	33,9	0,19	0,23	5,47	5,54

Позначення: y₁ і y₁' – зовнішній вигляд таблеток першої і другої серії відповідно, бали; y₂ і y₂' – однорідність в масі таблеток першої і другої серії відповідно, ±%; y₃ і y₃' – стійкість таблеток до роздавлювання, Н; y₄ і y₄' – стираність таблеток першої і другої серії відповідно, %; y₅ і y₅' – час розпадання таблеток першої і другої серії відповідно, хв.

Вивчали вплив природи допоміжних речовин на зовнішній вигляд таблеток, однорідність маси, стираність, час розпадання та стійкість до роздавлювання, органолептичні характеристики [11].

Дисперсійний аналіз отриманих даних з оцінки зовнішнього вигляду таблеток показав, що всі фактори статистично значущі: B > C > A.

Розглянемо вплив природи зв'язуючих речовин на зовнішній вигляд таблеток (рис. 2).

За даними рисунка 2, найкращий зовнішній вигляд мали таблетки, для виготовлення яких використовували 3 % р-н МЦ 100. Ця речовина має перевагу над 3 % р-ном ГПМЦ 2910, 3 % р-ном ПВП К-90 та істотну перевагу над 3 % крохмальним клейстером.

Ряд переваг для змащуючих речовин має наступний вигляд: c₂ > c₁ > c₄ > c₃. Найкращим виявився магнію стеарат (4,5 бала), якому дещо поступаються кислота стеаринова (4,25 бала) та натрію лаурил-

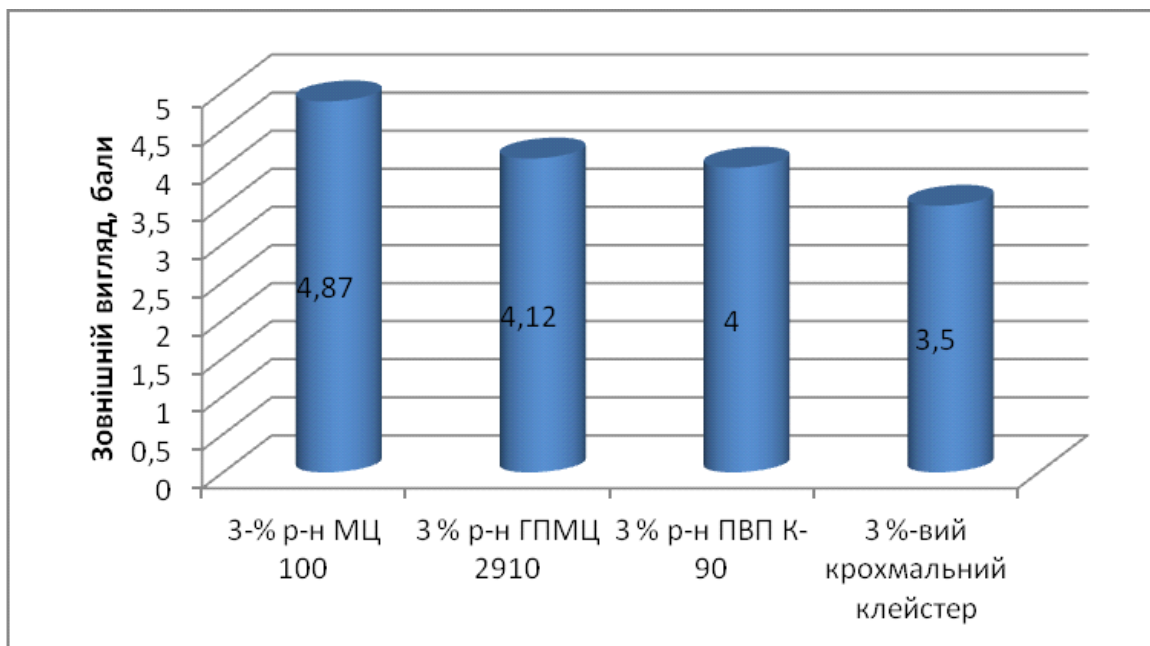


Рис. 2. Вплив природи зв'язуючих речовин на зовнішній вигляд таблеток ГАМК з тіотриазоліном.

сульфат (4,25 бала) та суттєво кальцію стеарат (3,5 бала).

Вплив наповнювачів на основі мікрокристалічної целюлози на зовнішній вигляд таблеток ілюструє наступний ряд переваг: $a_2 > a_3 > a_4 > a_1$. Найкраща якість поверхні спресованих таблеток ГАМК з тіотриазоліном спостерігається при використанні МКЦ 200 (4,5 бала). При використанні як наповнювача МКЦ 102 якість поверхні таблеток була гіршою (3,62 бала).

Дисперсійний аналіз експериментальних даних показав, що всі вивчені фактори мають вплив на однорідність маси таблеток ГАМК з тіотриазоліном із силою в ряді: $A > B > C$.

Вплив природи наповнювачів на основі мікрокристалічної целюлози на однорідність маси таблеток наведено на рисунок 3.

Порівняння наповнювачів на основі мікрокристалічної целюлози дає наступний ряд переваг: $a_4 > a_2$

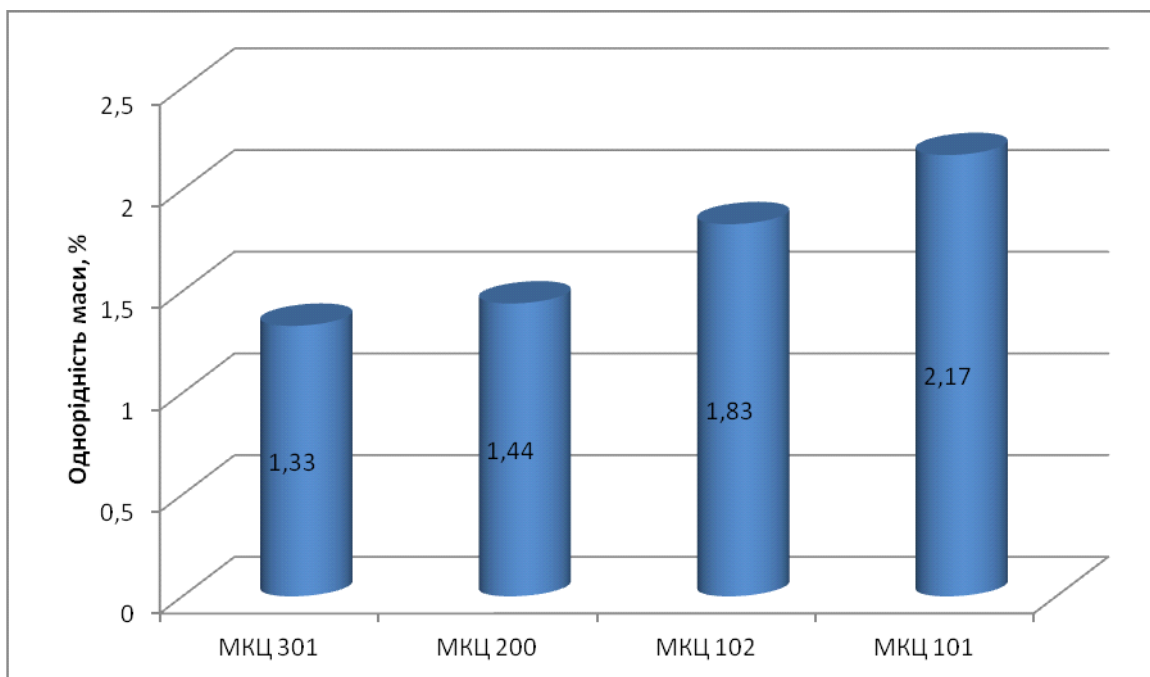


Рис. 3. Вплив природи наповнювачів на основі мікрокристалічної целюлози на однорідність маси таблеток ГАМК з тіотриазоліном.

$a_1 > a_3$. МКЦ 301 має невелику перевагу над МКЦ 200 та суттєву над МКЦ 102 та МКЦ 101.

Ефективність впливу зв'язуючих речовин на однорідність маси ілюструє наступний ряд переваг: $b_3 > b_4 > b_1 > b_2$. Найкращий результат за досліджуваним показником отримали при використанні 3 % р-ну ГПМЦ 2910 ($\pm 1,44$ %). Відхилення від середньої маси таблеток ГАМК з тіотриазоліном при використанні 3 % р-ну ПВП К-90 складало $\pm 1,55$ %, 3 % крохмального клейстеру $\pm 1,62$ %, 3 % р-ну МЦ 100 $\pm 2,18$ %.

Ряд переваг для змащуючих речовин за впливом на однорідність маси таблеток має наступний вигляд: $c_2 > c_1 > c_3 > c_4$. Найменше відхилення від середньої маси таблеток отримали при використанні магнію стеарату ($\pm 1,46$ %), який має перевагу над кислотою стеариною ($\pm 1,57$ %), кальцію стеаратом ($\pm 1,74$ %) та суттєву над натрію лаурилсульфатом ($\pm 2,06$ %).

На стійкість таблеток до роздавлювання впливають всі вивчені фактори, а сила впливу визначається наступним рядом: $C > A > B$.

Вплив змащуючих ДР на стійкість таблеток ГАМК з тіотриазоліном до роздавлювання наведено на рисунку 4.

Вплив фактора С на стійкість таблеток до роздавлювання демонструє наступна послідовність: $c_4 > c_1 > c_2 > c_3$. За даними рисунка 4, найбільш стійкі до роздавлювання таблетки ГАМК з тіотриазоліном були отримані при використанні натрію лаурилсульфат (51,53 Н), який має перевагу над кислотою стеариною (48,86 Н), магнію стеаратом (38,82 Н) і кальцію стеаратом (33,37 Н).

Серед зразків наповнювачів на основі мікрокристалічної целюлози, МКЦ 301 дозволяє отримати таблетки з найбільшою стійкістю до роздавлювання (48,35 Н).

Цьому зразку дещо поступається МКЦ 101 (44,93 Н) та суттєво МКЦ 200 (39,42 Н) і МКЦ 102 (37,9 Н).

Вплив зв'язуючих речовин на стійкість таблеток до роздавлювання має наступний вигляд: $b_2 > b_3 > b_1 > b_4$. Найкращі результати отримали при використанні 3 % р-ну МЦ 100 (45,13 Н). Найгіршу стійкість до роздавлювання виявлено в таблетках, для виготовлення яких використовували 3 % р-н ПВП К-90 (41,01Н). При використанні 3 % р-ну ГПМЦ 2910 стійкість таблеток до роздавлювання складала 42,31 Н, а при використанні 3% крохмального клейстеру – 42,13Н.

Дисперсійний аналіз експериментальних даних показав, що вплив вивчених факторів на стиранисть таблеток ГАМК з тіотриазоліном можливо зобразити наступним рядом переваг: $A > B > C$.

Вплив природи наповнювачів на основі мікрокристалічної целюлози на стиранисть таблеток ГАМК з тіотриазоліном наведено на рисунку 5.

Найменша стиранисть таблеток ГАМК з тіотриазоліном спостерігається при використанні як наповнювача на основі мікрокристалічної целюлози МКЦ 301 (0,13 %), який має перевагу над МКЦ 200 (0,54 %), МКЦ 101 (1,16 %), МКЦ 102 (1,73 %).

Вплив природи зв'язуючих речовин на стиранисть таблеток ілюструє наступний ряд переваг: $b_4 > b_2 > b_3 > b_1$. Серед досліджуваного переліку зв'язуючих речовин найбільш ефективним виявився 3 % розчин ПВП К-90 (0,25 %). Ця речовина має перевагу над іншими досліджуваними зразками: 3 % р-н МЦ 100 (0,49 %) > 3 % р-н ГПМЦ 2910 (0,56%) > 3 % крохмальний клейстер (2,34 %).

Вплив фактора С на стиранисть таблеток ілюструє наступний ряд переваг: $c_1 > c_4 > c_2 > c_3$. Отже, кращою

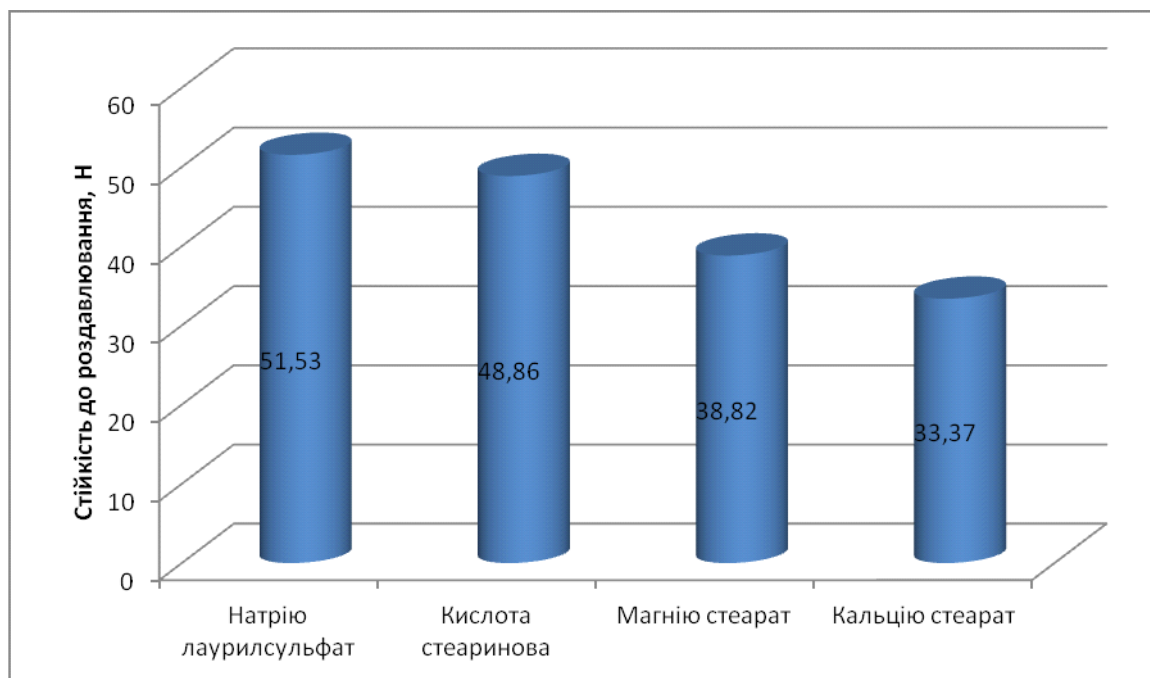


Рис. 4. Вплив змащуючих ДР на стійкість до роздавлювання таблеток ГАМК з тіотриазоліном.

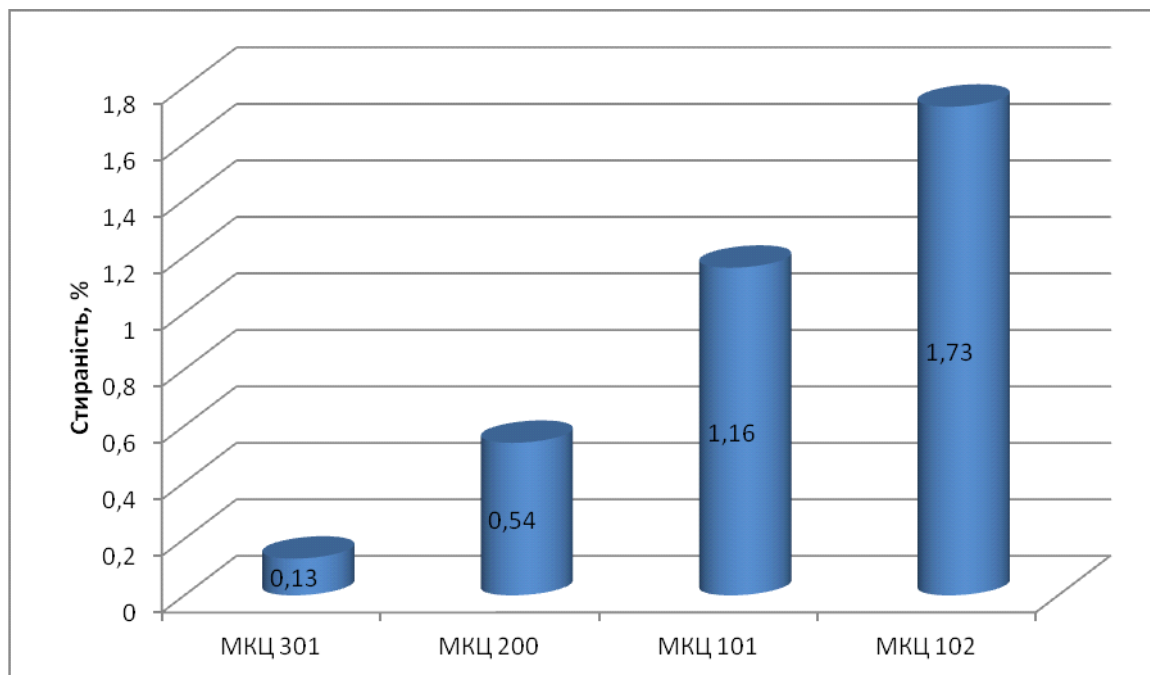


Рис. 5. Вплив природи наповнювачів на основі мікрокристалічної целюлози на стираність таблеток ГАМК з тіотриазоліном.

серед змащуючих речовин є кислота стеаринова (0,1 %), яка має перевагу над натрію лаурилсульфатом (0,31 %) та суттєву над магнію стеаратом (1,34 %) та кальцію стеаратом (2,56 %).

Дисперсійний аналіз експериментальних даних розпадання таблеток показав статистичну значущість впливу на цей показник всіх факторів: $A > B > C$.

Найкращі показники спостерігали при використанні наповнювачів на основі мікрокристалічної целюлози. Вплив зразків МКЦ має перевагу порівняно з впливом вивчених зразків зв'язуючих і змащуючих речовин.

Вплив наповнювачів на основі мікрокристалічної целюлози на час розпадання таблеток ГАМК з тіотриазоліном наведено на рисунку 6.

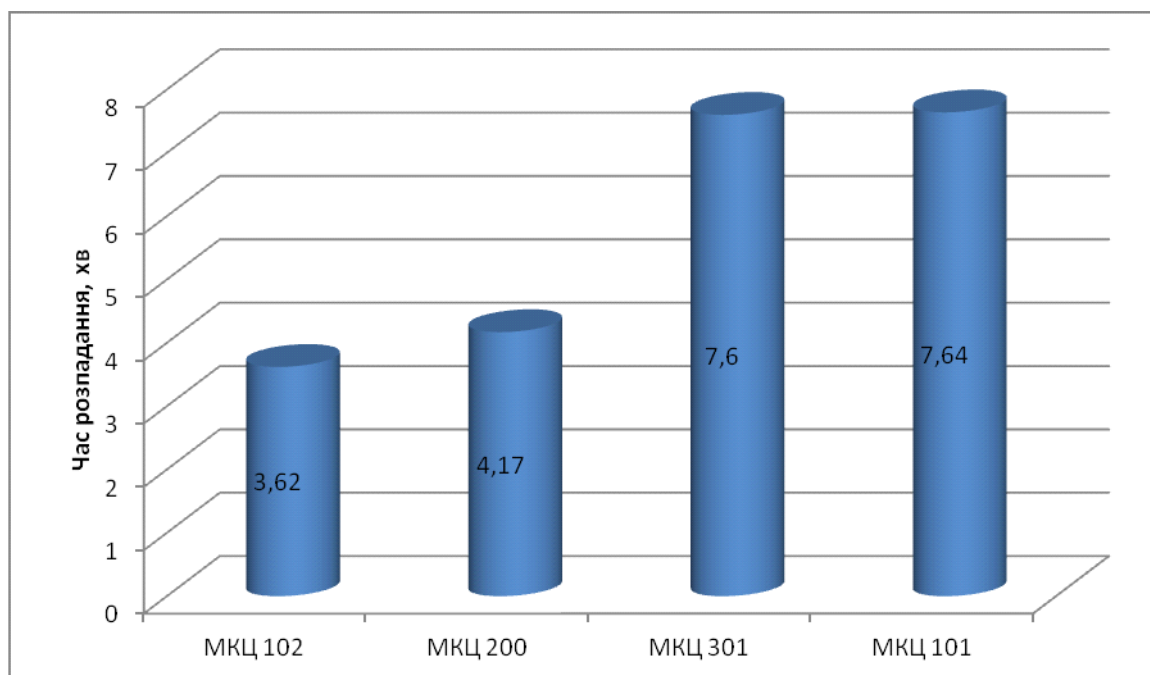


Рис. 6. Вплив наповнювачів на основі мікрокристалічної целюлози на час розпадання таблеток ГАМК з тіотриазоліном.

За даними рисунка 6, найшвидше розпадалися таблетки при використанні наповнювача МКЦ 102. Йому дещо поступається МКЦ 200. МКЦ 102 має суттєву перевагу над МКЦ 301 та МКЦ 101.

Вплив природи зв'язуючих речовин на час розпадання таблеток ГАМК із тіотриазоліном ілюструє наступний ряд переваг: $b_4 > b_1 > b_3 > b_2$.

При використанні 3 % р-ну ПВП К-90 (4,25 хв) отримували таблетки з найменшим часом розпадання. З близьким значенням за часом розпадання отримували таблетки при використанні 3 % крохмального клейстеру (5,33 хв) та 3 % р-ну ГПМЦ 2910 (5,87 хв). Найбільший час розпадання таблеток отримували при використанні 3 % р-ну МЦ 100 (7,58 хв).

Ранжувальний ряд для змащуючих речовин має наступний вигляд: $c_2 > c_3 > c_4 > c_1$. Тобто, використання магнію стеарату (5,11 хв) як змащуючої речовини, дозволяє отримати таблетки з найменшим часом розпадання. При використанні кальцію стеарату час розпадання таблеток ГАМК із тіотриазоліном складав 5,38 хв, натрію лаурилсульфату – 5,72 хв, кислоти стеаринової – 6,82 хв. Слід зазначити, що у всіх серіях дослідів середнє значення часу розпадання таблеток не перевершувало вимоги ДФУ (15 хв).

Проведені нами дослідження дозволили вивчити вплив основних груп ДР, які найчастіше використовують при створенні таблеток методом вологої грануляції. За дослідженими фармако-техноло-

гічними показниками отримано позитивні результати щодо більшості із вивчених ДР. При виборі кращих ДР для створення оптимального складу таблеток ГАМК з тіотриазоліном до уваги приймали усі досліджені відгуки.

Серед вивчених зразків наповнювачів на основі мікрокристалічної целюлози кращим раціонально вважати МКЦ 301, за допомогою якої забезпечуються кращі однорідність маси, стійкість до роздавлювання та стираність таблеток. Із зразків зв'язуючих речовин кращі фармако-технологічні показники таблеток забезпечувались за допомогою 3 % розчину МЦ 100: зовнішній вигляд, стійкість до роздавлювання таблеток, із зразків змащуючих речовин – магнію стеарат, за допомогою якого забезпечуються кращі зовнішній вигляд, однорідність маси та розпадання таблеток.

Висновки. В результаті проведених досліджень вивчили вплив трьох факторів допоміжних речовин на зовнішній вигляд, однорідність маси, стираність, стійкість до роздавлювання та розпадання таблеток. дисперсійний аналіз результатів дозволив вибрати кращі ДР (МКЦ 301, 3 % розчин МЦ 100, магнію стеарат), які забезпечують всі фармакопейні фармако-технологічні вимоги, що висуваються до таблетованих лікарських форм.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

DEVELOPMENT OF COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF GAMMA-AMINOBUTYRIC ACID TABLETS WITH THIOTRIAZOLINE

L. I. Kucherenko, O. V. Khromylova, O. O. Portna, N. V. Derevianko

Zaporizhzhia State Medical University

RPA "Farmatron"

farm_chem@bigmir.net

The aim of the work. To develop the composition and technology of gamma-aminobutyric acid with thiotriazoline tablets.

Materials and Methods. We used gamma-aminobutyric acid (manufacturer: Sigma-Aldrich, USA); thiotriazoline (manufacturer: State Enterprise "Chemical Reagents Plant" of the Scientific and Technological Complex of the Institute of Single Crystals of the National Academy of Sciences of Ukraine), excipients, both domestic and foreign production. GABA tablets with thiotriazoline were prepared by wet granulation. We compressed the tablets using a laboratory tablet press 6000S (manufacturer: Belarus) with a punch diameter of 10 mm and controlled their pharmaco-technological properties.

Results and Discussion. A third-order Latin square was used to study the three factors. The influence of the nature of excipients on the tablets appearance, the uniformity of mass, the friability, disintegration time and resistance to crushing were studied. Based on the results of experimental studies, the analysis of variance of experimental data was carried out and conclusions were made about the influence of the studied factors on the quality indicators of GABA tablets with thiotriazoline.

Conclusions. Result of the study, the influence of three excipient factors on the appearance, the uniformity of mass, the friability, disintegration time and resistance to crushing of tablets was studied. Analysis of variance of the results allowed to choose the best excipients (MCC 301, 3 % solution of MC 100, magnesium stearate), which provide all pharmacopoeial pharmaco-technological requirements for tablet dosage forms.

Key words: GABA; thiotriazoline; tablets; neuroprotection; wet granulation method.

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК ГАММА-АМИНОМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ С ТИОТРИАЗОЛИНОМ

Л. И. Кучеренко, О. В. Хромылева, Е. А. Портная, Н. В. Деревянко

Запорожский государственный медицинский университет
НПО «Фарматрон», Запорожье
farm_chem@bigmir.net

Целью работы. Разработка состава и технологии таблеток гамма-аминомасляной кислоты с тиотриазолином методом влажной грануляции.

Материалы и методы. В работе использовали гамма-аминомасляную кислоту (Sigma-Aldrich, США); тиотриазолин (Государственное предприятие «Завод химических реактивов» Научно-технологического комплекса «Институт монокристаллов» НАН Украины), вспомогательные вещества отечественного и зарубежного производства. Таблетки ГАМК с тиотриазолином готовили методом влажной грануляции. Прессовали таблетки с помощью лабораторного таблеточного пресса 6000S (Беларусь) с диаметром пуансонов 10 мм и контролировали их фармако-технологические свойства.

Результаты и обсуждение. Для изучения трех факторов использовали латинский квадрат третьего порядка. Изучали влияние природы вспомогательных веществ на внешний вид таблеток, однородность массы, истираемость, распадаемость и устойчивость к раздавливанию. По результатам экспериментальных исследований проводили дисперсионный анализ экспериментальных данных и делали выводы о влиянии изученных факторов на показатели качества таблеток ГАМК с тиотриазолином.

Выводы. В результате проведенных исследований изучили влияние трех факторов вспомогательных веществ на внешний вид, однородность массы, истираемость, устойчивость к раздавливанию и распадаемость таблеток. Дисперсионный анализ результатов позволил выбрать лучшие вспомогательные вещества (МКЦ 301, 3 % раствор МЦ 100, магния стеарат), которые обеспечивают фармако-технологические требования, предъявляемые к таблетированным лекарственным формам.

Ключевые слова: ГАМК; тиотриазолин; таблетки; нейропротекция; метод влажной грануляции.

Список бібліографічних посилань

1. Мазур И. А., Чекман И. С., Беленичев И. Ф. Метаболитотропные препараты. Запорожье, 2007. 309 с.
2. Нейропротекция и нейропластичность / Черный В. И., Бухтиярова Н. В., Кучеренко Л. И., Горчакова Н. А. Киев : Логос, 2015. 512 с.
3. Шнайдер Н. Роль и место фармакологической церебропротекции в профилактике и коррекции когнитивной недостаточности: гипотезы и доказательства. *Здоров'я України*. 2007. № 3 (160). С. 29–30.
4. Кучеренко Л. И., Хромылева О. В., Левых А. Э. Применение нейротрансмиттерных аминокислот в современной медицине. *Рец.* 2016. Т. 19. № 5. С. 616–620.
5. Горчакова Н. А., Беленичев И. Ф., Мазур И. А. Механизм антиоксидантного и противоишемического действия тиотриазолина. *Новости медицины и фармации*. 2007. № 2 (206). С.11–21.
6. Мазур І. А., Волошин Н. А., Чекман І. С. Тіотриазолін: фармакологічні аспекти та клінічне застосування. *Новини медицини та фармації*. 2005. 160 с.
7. Разработка лекарственных средств на основе фиксированных комбинаций с антиоксидантами – перспективное направление современной фармакологии / И. А. Мазур и др. *Фармакол. та лікарс. токсикол.* 2011. № 5. С. 199–200.
8. Хромильова О. В. Выбор вспомогательных веществ для получения таблеток L-аргинина с тиотриазолином методом влажной грануляции. Сообщение 1. *Рецепт.* 2018. № 4 (21). С. 516–524.
9. Кучеренко Л. І., Хромильова О. В. Вибір допоміжних речовин з метою отримання таблеток ізоніазиду з тіотриазоліном методом вологої грануляції. *Фармацевт. часоп.* 2013. № 4 (29). С. 83–87.
10. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / Грошовий Т. А. та ін. Тернопіль : ТДМУ, 2008. 367 с.
11. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Держ. п-во «Укр. науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Х. : Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 1. 1126 с.

References

1. Mazur IA, Chekman IS, Belenichev IF. Metabolitotropic drugs. [Метаболитотропные препараты] Zaporozhye; 2007. Russian.
2. Chernyy VI, Bukhtyarova NV, Kucherenko LI, Horchakova NA Neuroprotection and neuroplasticity. [Нейропротекция и нейропластичность] Kyiv: Lohos; 2015. Russian.
3. Shnayder N. [The role and place of pharmacological cerebroprotection in the prevention and correction of cognitive impairment: hypotheses and evidence]. Zdorovia Ukrainy. 2007;3(160): 29-30. Russian.
4. Kucherenko LI, Khromylova OV, Levykh AE. [The use of neurotransmitter amino acids in modern medicine]. Retsept. 2016;5(19): 616-20. Russian.
5. Horchakova NA, Belenichev IF, Mazur IA. [The mechanism of antioxidant and anti-ischemic action of thiotriazolin]. Novosti meditsyny i farmatsii. 2007; 2(206): 11-21. Russian.
6. Mazur IA, Voloshin NA, Chekman IS. Thiotriazoline: pharmacological aspects and clinical usage. [Тіотриазолін: фармакологічні аспекти та клінічне застосування]. Novosti meditsyny i farmatsii; 2005. Russian.
7. Mazur IA, Chekman IS, Belenichev IF, Kucherenko LI. [The development of medicines based on fixed combinations with antioxidants is a promising area of modern pharmacology]. Farmakol ta likar toksycol. 2011;5: 199-200. Russian.
8. Khromylova OV. [Choice of excipients to obtain tablets of L-arginine with thiotriazoline by wet granulation. Message 1.] Retsept. 2018;4(21): 516-24. Russian.
9. Kucherenko LI, Khromylova OV. [Choice of excipients to obtain tablets of Isoniazid with Thiotriazolin by wet granulation]. Farmatsevt chasop. 2013;4: 83-7. Ukrainian.
10. Hroshovyi TA, Martsenyuk VP, Kucherenko LI, Vronska LV, Huryeyeva SM. Mathematical planning of experiment in pharmacy. [Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації] Ternopil: Ternopil State Medical University; 2008. Ukrainian.
11. State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Medicines Quality. 2nd ed. [Державна Фармакопея України: в 3 т.] Kharkiv: State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Medicines Quality; 2015. Ukrainian.

Відомості про авторів

Кучеренко Л. І. – д. фармацевт. наук, професор, завідувач кафедри фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, віце-президент НВО «Фарматрон», Запоріжжя, Україна. E-mail: farm_chem@bigmir.net, ORCID 0000-0003-2229-0232.

Хромильова О. В. – канд. фармацевт. наук, доцент кафедри фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна. E-mail: hromylova.olga@gmail.com, ORCID 0000-0002-5274-9676.

Дерев'янюк Н. В. – канд. фармацевт. наук, старший викладач кафедри фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна. E-mail: farm_chem@bigmir.net, ORCID: 0000-0001-6059-6342.

Портна О. О. – канд. фармацевт. наук, доцент кафедри фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, Україна. E-mail: lyudach@mail.ru, ORCID 0000-0002-4752-1888.

Information about the authors

Kucherenko L. I. – DSc (Pharmacy), Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, the Vice-President of SPA "Farmatron", Zaporizhzhia, Ukraine. E-mail: farm_chem@bigmir.net, ORCID 0000-0003-2229-0232.

Khromylova O. V. – PhD (Pharmacy), Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine. E-mail: hromylova.olga@gmail.com, ORCID 0000-0002-5274-9676.

Derevianko N. V. – PhD (Pharmacy), Senior Lecturer of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine. E-mail: farm_chem@bigmir.net, ORCID: 0000-0001-6059-6342.

Portna O. O. – PhD (Pharmacy), Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine. E-mail: lyudach@mail.ru, ORCID 0000-0002-4752-1888.