

## ВИБІР ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН З МЕТОЮ ОТРИМАННЯ ТАБЛЕТОК ІЗОНІАЗИДУ З ТІОТРІАЗОЛІНОМ МЕТОДОМ ПРЯМОГО ПРЕСУВАННЯ

©Л. І. Кучеренко, О. В. Хромильова

Запорізький державний медичний університет

НВО «Фарматрон»

**Резюме:** за допомогою греко-латинського квадрату вивчено вплив 16 допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості комбінованих таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном. Для отримання таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном методом прямого пресування рекомендовано використовувати просолв 90, плаздон К-29/32, цукор компрі С і неусілін УС 2.

**Ключові слова:** ізоніазид, тіотріазолін, таблетки, допоміжні речовини, пряме пресування, математичне планування експерименту.

**Вступ.** Туберкульоз, одне з найпоширеніших і найзагрозливіших захворювань людини, є основною причиною смертності серед дорослого населення порівняно з іншими бактеріальними інфекціями. Боротьба з туберкульозом поки залишається проблемою в багатьох державах. Для лікування хворих на туберкульоз застосовують різноманітні лікарські засоби, такі, як похідні гідразиду ізонікотинової кислоти, антибіотики та сучасні комбіновані лікарські засоби [7]. Але й на сьогодні один з найбільш ефективних препаратів, який має високу активність відносно мікобактерій туберкульозу, є ізоніазид. Однак тривале застосування ізоніазиду, крім позитивного фармакотерапевтичного ефекту, чинить токсичний вплив на функції печінки, центральної та периферичної нервової системи, кардіо- і системну гемодинаміку. Тому актуальним залишається питання попередження токсичної дії ізоніазиду. Для зменшення токсичної дії ізоніазиду рекомендовано одночасно призначати препарат антиоксидантної дії, а саме – тіотріазолін [1, 8]. Таким чином, можна стверджувати, що створення нового комбінованого препарату на основі ізоніазиду з тіотріазоліном в вигляді таблеток для лікування туберкульозу є цілком обґрунтованим.

Мета дослідження – створення комбінованого лікарського засобу, що містить ізоніазид та тіотріазолін, а саме вибір допоміжних речовин для створення таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном.

**Методи дослідження.** В попередніх роботах обґрунтовано доцільність створення комбінованого лікарського засобу на основі ізоніазиду і тіотріазоліну у вигляді таблеток. Відомо, що порошки тіотріазоліну та ізоніазиду (вироб-

ництва індійської фірми Amsal Chem Private Limited) володіють кристалографічними та фізичними властивостями, які передбачають отримання таблеток з їх вмістом методом прямого пресування [4, 5]. Це дає нам право зазначити, що при використанні сучасних допоміжних речовин (ДР) можливо отримати таблетки ізоніазиду з тіотріазоліном найбільш раціональним методом – прямого пресування.

Для нового лікарського засобу, що містить ізоніазид та тіотріазолін, необхідно було створити раціональну лікарську форму – таблетки. Для цього готували порошкові суміші, що містили ізоніазид, тіотріазолін і ДР. Перевірку порошкових мас ізоніазиду з тіотріазоліном здійснювали за такими показниками: вільна насипна маса і насипна маса після ущільнення, текучість і кут природного відкосу. Отримані таблетки ізоніазиду з тіотріазоліном пресували на лабораторній таблетковій машині і досліджували однорідність дозування маси, стійкість до роздавлювання, стираність та час розпадання за методиками ДФ України [2, 3].

**Результати й обговорення.** При створенні таблеток ізоніазиду і тіотріазоліну відібрано ДР, які, за даними літературних джерел, слугують для створення таблеток методом прямого пресування [9,10,11]. Були досліджені чотири групи допоміжних речовин, перелік яких наведено в таблиці 1.

Перелік і кількість допоміжних речовин встановлювали на підставі інформації про їх властивості в складі таблеток, а також необхідності досягти фармако-технологічних показників готових таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном. Попередніми дослідженнями встановлено, що потрібно досягти гомогенності порошкової суміші,

**Таблиця 1.** Допоміжні речовини, що вивчалися при створенні таблеток ізоніазиду і тіотріазоліну методом прямого пресування

Фактори	Рівні факторів
А – зразки мікрокристалічної целюлози	a <sub>1</sub> – МКЦ 102 a <sub>2</sub> – МКЦ 12 a <sub>3</sub> – просолв СП a <sub>4</sub> – просолв 90
Б – зразки поліплаздонів	b <sub>1</sub> – плаздон К 90 b <sub>2</sub> – кросповідон ХЛ 10 b <sub>3</sub> – плаздон К-29/32 b <sub>4</sub> – плаздон С 630
С – зразки цукрів	c <sub>1</sub> – лудіпрес c <sub>2</sub> – лактоза моногідрат 200 c <sub>3</sub> – цукор компрі С c <sub>4</sub> – цукор компрі МЗ
Д – зразки ковзких і сорбуючих речовин	d <sub>1</sub> – тальк d <sub>2</sub> – неусілін УС 2 d <sub>3</sub> – неусілін УФЛ 2 d <sub>4</sub> – аеросил

а також стійкості таблеток до роздавлювання. Для вивчення чотирьох якісних факторів використовували один із планів дисперсійного аналізу – греко-латинський квадрат [6].

Матриця планування експерименту та результати дослідження порошкових мас і таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном наведено в таблиці 2.

Результати експериментальних досліджень піддавали дисперсійному аналізу, на підставі якого робили висновок про вплив якісних факторів на фармако-технологічні показники порошкоподібних мас і готових таблеток.

Дисперсійний аналіз експериментальних даних з визначення вільної насипної маси показав статистичну значущість чотирьох факторів:  $D > C > A > B$ . Встановлено, що найбільше значення вільної насипної порошкової маси ізоніазиду з тіотріазоліном спостерігається при використанні тальку, який має перевагу над неусіліном УФЛ 2, неусіліном УС 2 та суттєву перевагу над аеросилом. Цукор компрі С має перевагу над лудіпресом, цукром компрі МЗ та лактозою моногідратом 200.

Найбільше значення вільної насипної порошкової маси ізоніазиду з тіотріазоліном отримували при використанні МКЦ 12, яка має перевагу над просолвом СП, МКЦ 102 та просолвом 90. Серед вивчених плаздонів найбільше значення вільної насипної маси ізоніазиду з тіотріазоліном забезпечують поліплаздон С 630 і плаздон К-29/32.

На насипну масу суміші порошоків після ущільнення також впливають всі чотири якісні фактори:  $D > C > B > A$ . При цьому найкраще значення

на насипної маси отримували при використанні тальку, цукру компрі МЗ, плаздону К-29/32 і МКЦ 102.

На плинність порошкових мас ізоніазиду з тіотріазоліном впливають всі чотири вивчені фактори:  $D > B > A > C$ .

Неусілін УС 2 і тальк забезпечують найкращу плинність порошкових мас ізоніазиду з тіотріазоліном. При використанні неусіліну УФЛ 2 і аеросилу як допоміжних речовин з пухкою структурою, плинність суттєво погіршується. Найкращу плинність порошкових мас серед цукрі забезпечують компрі С і компрі МЗ. Ці ДР мають перевагу над лудіпресом і суттєву перевагу над традиційно вживаною у виробництві таблеток прямим пресуванням лактозою моногідратом. Серед вивчених зразків мікрокристалічної целюлози найкращу плинність забезпечують МКЦ 12 і просолв 90, а серед плаздонів – плаздон 90 і плаздон С 630.

На кут природнього відкосу і плинність порошкових мас ізоніазиду з тіотріазоліном впливають три вивчені фактори:  $B > D > C$ . Між зразками МКЦ немає суттєвої різниці за впливом на кут природнього відкосу порошкових мас. Найменше значення кута природнього відкосу забезпечують плаздон 90 і плаздон С 630, тальк і неусілін УС 2, а також цукор компрі МЗ. Зазначимо, що при використанні будь-якої ДР значення кута природнього відкосу не перевищувало  $32^\circ$ .

На однорідність в масі таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном впливають три вивчені фактори:  $A > B > D$ . Досліджені зразки цукрів не відрізняються за впливом на однорідність в масі отриманих таблеток.

При використанні просолву 90 відхилення в середній масі таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном складало  $\pm 2,51\%$ , МКЦ 12 –  $\pm 2,72\%$ , просолву СП –  $\pm 2,86$  і МКЦ 102 –  $\pm 3,21\%$ . При використанні плаздону К 90 відхилення в середній масі таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном складало  $\pm 2,18\%$ , плаздону С 630 –  $\pm 2,52\%$ , плаздону К-29/32 –  $\pm 2,94$  і кросповідону ХЛ 10 –  $\pm 3,36\%$ . При використанні неусіліну УС 2 відхилення в середній масі таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном складало  $\pm 2,28\%$ , неусіліну УФЛ 2 –  $\pm 2,61\%$ , тальку –  $\pm 3,12$  і аеросилу –  $\pm 3,46\%$ .

На стійкість таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном до роздавлювання впливають всі вивчені фактори:  $C > D > A > B$ .

При використанні цукру компрі С середнє значення стійкості таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном до роздавлювання складає 60 Н. Вказана ДР має суттєву перевагу над лудіпресом (середнє значення 43,1 Н), лактозою моногідратом 200 (38,4 Н) і цукром компрі МЗ (29,4 Н).

При використанні неусіліну УС 2 середнє значення стійкості таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном до роздавлювання складає 54,6 Н, неусіліну УФЛ 2 – 50,5 Н, тальку – 35,5 Н і аеросилу – 30,4 Н. Зазначимо, що в умовах досліду № 3 (табл. 2), в якому як ДР використовували неусілін УС 2 стійкість таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном до роздавлювання була більшою 80 Н.

Найбільшою мірою стійкими до роздавлювання отримували таблетки ізоніазиду з тіотріазоліном при використанні просолву 90 (53,8 Н), який має перевагу над МКЦ 102 (43,1 Н), просолвом СП (41,5 Н) і МКЦ 12 (32,7 Н).

На стиранисть таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном впливають три вивчені фактори:  $C > A > D$ .

Найменше значення стираниості таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном отримували при використанні цукру компрі С (середнє значення 0,40 %), який має перевагу над лудіпресом (0,72 %), лактозою моногідратом 200 (0,82 %) і цукром компрі МЗ (0,93 %).

Серед вивчених зразків мікрокристалічної целюлози найменше значення стираниості таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном отримували при використанні просолву 90 (0,40 %), який має перевагу над просолвом СП (0,78 %), МКЦ 12 (0,82%) і МКЦ 102 (0,88 %).

Найменше значення стираниості таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном отримували при використанні неусіліну УС 2 ( 0,50 %), який має перевагу над тальком (0,78 %), неусіліном УФЛ 2 (0,79 %) і аеросилом (0,86 %).

На розпаданнє таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном впливають чотири вивчені фактори:  $B > A > D > C$ .

При використанні кросповідону час розпаданнє таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном складав 1,7 хв, плаздону К-29/32 – 8,1 хв, плаздону К 90 – 12,7 хв і плаздону С 630 – 14,5 хв. При використанні МКЦ 12 час розпаданнє таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном складав 5,7 хв, просолву 90 – 9,1 хв, просолву СП – 9,6 хв і МКЦ 102 – 12,7 хв. При використанні аеросилу час розпаданнє таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном складав 6,4 хв, тальку – 9,6 хв, неусіліну УФЛ 2 – 10,4 хв і неусіліну УС 2 – 10,7 хв. При використанні лактози моногідрату 200 час розпаданнє таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном складав 7,5 хв, лудіпресу – 8,3 хв, цукру компрі С – 10,0 хв і цукру компрі МЗ – 11,4 хв.

Проведені дослідженнє показали, що за багатьма відгуками отримували порошкову масу ізоніазиду з тіотріазоліном і допоміжними речовинами, яка характеризувалася добрими фармако-технологічними показниками – насипною масою вільною і після ущільненнє, плинністю і

низьким значенням кута природного відкосу. Добрі характеристики порошкових мас ізоніазиду з тіотріазоліном підтверджуються процесом пресування таблеток. У всіх серіях дослідів процес пресування таблеток проходив без труднощів, проходило рівномірне заповненнє матриці, однак сила виштовхування таблеток з матриці була різною.

При виборі кращих допоміжних речовин для отримання таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном вирішальними відгуками вважали однорідність в масі таблеток, їх стійкість до роздавлювання, стиранисть і розпаданнє. Для вибору кращих допоміжних речовин з метою отримання таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном використовували узагальнений показник – функцію бажаності [6]. При цьому враховували первинні дані першої і другої серії дослідів за чотирма відгуками – однорідністю дозування в масі, стійкістю до роздавлювання, стиранистю і часом розпаданнє. Для цього первинні результати за вказаними відгуками за допомогою функції бажаності переводили в безрозмірні величини, потім визначали узагальнений показник. Результати наведено в таблиці 2.

Результати дисперсійного аналізу показали статистичну значущість всіх чотирьох факторів за впливом на узагальнений показник:  $C > A > D > B$ .

Цукор компрі С за трьома відгуками має перевагу над лудіпресом, лактозою моногідратом 200 та цукром компрі МЗ. Якщо не брати до уваги показник розпаданнє таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном, то перевага цукру компрі С над іншими допоміжними речовинами ще більш суттєва. Однак використання цієї допоміжної речовини веде до підвищеннє сили виштовхування таблеток з матриці. Вважаємо, що ефективність вказаної допоміжної речовини в складі таблеток буде проявлятися залежно від кількісного співвідношеннє з іншими групами ДР.

Нові для вітчизняної фармацевтичної технології ДР – просолв 90 та просолв СП мають суттєву перевагу над традиційно вживаним для отримання таблеток прямим пресуванням зразком МКЦ 102. Для подальших дослідженнь раціонально використати просолв 90, який є лідером за основними відгуками – однорідністю маси, стійкістю до роздавлювання і стиранистю.

Неусілін УС 2 займає перше місце серед змащувальних речовин. Неусілін УС 2 можна вважати поліфункціональною речовиною у виробництві таблеток. Він слугує для покращеннє плинності порошкових мас, дозволяє регулювати її вологовміст і отримувати таблетки з високими механічними характеристиками. Вказану речовину раціонально дослідити більш детально в складі таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном,

**Таблиця 2.** Чотирифакторний експеримент на основі греко-латинського квадрату та результати дослідження порошкових мас і таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном

№ з/П	A	B	C	D	y <sub>1</sub>	y <sub>1</sub> '	y <sub>2</sub>	y <sub>2</sub> '	y <sub>3</sub>	y <sub>3</sub> '	y <sub>4</sub>	y <sub>4</sub> '	y <sub>5</sub>	y <sub>5</sub> '	y <sub>6</sub>	y <sub>6</sub> '	y <sub>7</sub>	y <sub>7</sub> '	y <sub>8</sub>	y <sub>8</sub> '	D	D'
1	a <sub>1</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>1</sub>	d <sub>1</sub>	0,63	0,62	0,82	0,81	10,11	12,47	23	24	3,74	3,52	38,0	39,6	1,20	0,98	15,4	13,2	0,10	0,24
2	a <sub>1</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>2</sub>	d <sub>4</sub>	0,47	0,46	0,64	0,63	79,25	77,89	32	30	4,95	4,67	29,0	27,6	1,02	1,10	1,5	1,1	0,18	0,19
3	a <sub>1</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>3</sub>	d <sub>2</sub>	0,64	0,63	0,81	0,81	25	25	25	26	2,92	2,65	84,3	87,0	0,32	0,37	11,1	12,2	0,73	0,70
4	a <sub>1</sub>	b <sub>4</sub>	c <sub>4</sub>	d <sub>3</sub>	0,66	0,65	0,87	0,86	17,88	17,40	21	22	1,29	1,98	19,0	19,6	1,11	0,96	25,1	22,2	0	0
5	a <sub>2</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>2</sub>	d <sub>3</sub>	0,61	0,60	0,81	0,81	18,88	18,12	22	24	1,74	2,34	38,3	39,6	0,91	0,94	5,5	7,4	0,46	0,49
6	a <sub>2</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>1</sub>	d <sub>2</sub>	0,62	0,64	0,72	0,73	15,66	14,62	28	30	1,99	1,60	35,6	36,0	0,41	0,46	1,1	1,0	0,51	0,49
7	a <sub>2</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>4</sub>	d <sub>4</sub>	0,56	0,54	0,74	0,73	26,11	27,31	24	26	3,57	3,18	20,0	21,0	1,66	1,23	2,5	2,4	0	0,09
8	a <sub>2</sub>	b <sub>4</sub>	c <sub>3</sub>	d <sub>1</sub>	0,66	0,65	0,72	0,73	14,08	14,34	25	23	1,65	1,39	30,3	41,0	0,43	0,47	12,1	13,4	0,33	0,50
9	a <sub>3</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>3</sub>	d <sub>4</sub>	0,54	0,55	0,70	0,69	23,13	24,33	28	27	2,73	2,13	36,3	38,0	0,42	0,42	13,2	13,5	0,37	0,41
10	a <sub>3</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>4</sub>	d <sub>1</sub>	0,64	0,66	0,86	0,87	30,78	29,50	27	25	2,75	2,58	24,3	23,3	0,93	0,92	2,4	2,5	0,34	0,33
11	a <sub>3</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>1</sub>	d <sub>3</sub>	0,63	0,61	0,77	0,78	34,98	34,16	24	22	2,89	2,69	62,3	62,0	0,85	0,85	9,2	9,4	0,69	0,69
12	a <sub>3</sub>	b <sub>4</sub>	c <sub>2</sub>	d <sub>2</sub>	0,61	0,60	0,76	0,76	21,65	20,63	23	22	2,85	2,52	43,3	42,3	0,87	0,96	12,5	14,0	0,45	0,38
13	a <sub>4</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>4</sub>	d <sub>2</sub>	0,58	0,59	0,73	0,74	8,04	8,54	18	20	2,88	2,71	53,6	54,6	0,31	0,33	16,5	17,1	0,34	0,30
14	a <sub>4</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>3</sub>	d <sub>3</sub>	0,60	0,61	0,81	0,80	16,43	15,71	29	30	4,39	4,13	80,6	82,6	0,38	0,39	2,0	2,2	0,69	0,74
15	a <sub>4</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>2</sub>	d <sub>1</sub>	0,62	0,63	0,87	0,86	14,32	15,28	22	21	2,34	2,11	42,6	44,6	0,35	0,39	8,5	9,3	0,65	0,67
16	a <sub>4</sub>	b <sub>4</sub>	c <sub>1</sub>	d <sub>4</sub>	0,52	0,51	0,68	0,69	39,54	38,32	27	26	3,44	3,01	36,0	35,6	0,49	0,54	8,3	8,4	0,44	0,46

**Примітки:** y<sub>1</sub> і y<sub>1</sub>' – вільна насипна маса першої і другої серії, відповідно, г,см<sup>3</sup>; y<sub>2</sub> і y<sub>2</sub>' – насипна маса порошоків після ущільнення першої і другої серії відповідно, г,см<sup>3</sup>; y<sub>3</sub> і y<sub>3</sub>' – плинність порошкових мас першої і другої серії, відповідно, 100 г/с; y<sub>4</sub> і y<sub>4</sub>' – кут природнього відкосу порошкових мас першої і другої серії, відповідно, град.; y<sub>5</sub> і y<sub>5</sub>' – однорідність маси таблеток першої і другої серії, відповідно, ±%; y<sub>6</sub> і y<sub>6</sub>' – стійкість таблеток до роздавлювання першої і другої серії, відповідно, Н; y<sub>7</sub> і y<sub>7</sub>' – стираність таблеток першої і другої серії, відповідно, %; y<sub>8</sub> і y<sub>8</sub>' – розпадання таблеток першої і другої серії, відповідно, хв.

оскільки за рекомендацією фірми-виробника оптимальна кількість неусіліну УС 2 може знаходитися в інтервалі 1–10 %.

Природа розпушувачів найменше впливає на значення функції бажаності, серед цієї групи ДР перші місця займають плаздон К-29/32 і кросповідон ХЛ 10.

Отже, проведені дослідження показали, що найкращі значення за функцією бажаності отримували при використанні наступних допоміжних речовин: просолву 90 (a<sub>3</sub>), плаздону К 29-32 (b<sub>3</sub>), цукру компрі С(c<sub>3</sub>) і неусіліну УС 2 (d<sub>2</sub>). При цьому перевага просолву 90, цукру компрі С, плаздону К 29-32 над іншими допоміжними речовинами очевидна. Неусілін УС 2 має деяку перевагу над неусіліном УФЛ 2.

Комбінації ДР a<sub>3</sub>b<sub>3</sub>c<sub>3</sub>d<sub>2</sub> в плані експерименту (табл. 2) немає. В досліді № 11 (табл. 2) зустрічається поєднання a<sub>3</sub>b<sub>3</sub>, при цьому отримані таблетки ізоніазиду з тіотріазоліном мали стійкість

до роздавлювання більше 60 Н, стираність менше 1 %, час розпадання – менше 10 хв і однорідність дозування не більше ±3%. Отже, комбінація просолв 90, плаздон К-29-32, цукор компрі С і неусілін УС 2 є найбільш перспективною при розробці оптимального складу таблеток і підлягає експериментальній перевірці. При цьому раціонально також дослідити їх оптимальне співвідношення в складі таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном.

**Висновки.** 1. Вивчено вплив чотирьох груп допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості комбінованих таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном, які отримували методом прямого пресування.

2. Кращий результат за основними фармако-технологічними властивостями таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном забезпечують просолв 90, поліплаздон К 29/32, цукор компрі С і неусілін УС 2.

#### Література

- Беленичев И. Ф. Молекулярный механизм энерготропного и антиоксидантного действия тиотриазолина / И. Ф. Беленичев, И. А. Мазур, И. С. Чекман // Ліки. – 2006. – № 3, 4. – С. 12-16.
- Державна Фармакопея України /Державне підприємство

- мство "Науково-експертний фармакопейний центр". – 1-е вид. – Харків : РІПЕГ, 2001. – 556 с.
- Державна Фармакопея України: Доповнення 1 / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". – 1-е вид. – Х. : РІПЕГ, 2004.– 520 с.

4. Кучеренко Л. І. Вивчення впливу кількісних фармацевтичних факторів на властивості таблеток "Тіотриазолін" / Л. І. Кучеренко, Т. А. Грошовий, Т. Г. Калинюк // актуальні питання фармац. та мед. науки та практики: Зб. наук. ст. – Запоріжжя, 2002. – Випуск VIII. – С. 87-93.
5. Кучеренко Л. І. Вибір допоміжних речовин з метою отримання таблеток ізоніазиду з тіотриазоліном методом вологої грануляції / Л. І. Кучеренко, О. В. Хромильова // Вісник фармації. – 2014. – № 4. – С. 83-87.
6. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / [Т. А. Грошовий, В. П. Марценюк, Л. І. Кучеренко та ін.]. – Тернопіль: ТДМУ, 2008. – 368 с.
7. Норейко Б. В. Химиотерапия туберкулеза / Б. В. Норейко // Новости медицины и фармации. – 2008. – № 19. – С. 261.
8. Тиотриазолін / И. А. Мазур, Н. А. Волошин, И. С. Чекман и др. – Запорожье, 2005. – 156 с.
9. Comparative tablet and rheological properties of new microcrystalline cellulose: Direct compression and wet granulation methods. / D. Opota, P. Prinderre, J. Kaloustian [et al.] // Drug Dev. and Ind. Pharm. – 1999. – Vol. 25, N 6. – P. 795–799.
10. Effects of lubricant level, method of mixing, and duration of mixing on a controlled-release matrix tablet containing hydroxypropyl methylcellulose. / P. J. Sheskey, R. T. Robb, R. D. Moore [et al.] // Ibid. – 1995. – Vol. 21, N 19. – P. 2151–2165.
11. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. – 2-nd ed // Ed. By J. Swarbrick, J.C. Boylan. – New York: Marsel Dekker, Inc., 2002. – Vol. 1,2,3.

## **ВЫБОР ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ С ЦЕЛЬЮ ПОЛУЧЕНИЯ ТАБЛЕТОК ИЗОНИАЗИДА С ТИОТРИАЗОЛИНОМ МЕТОДОМ ПРЯМОГО ПРЕССОВАНИЯ**

**Л. И. Кучеренко, О. В. Хромылева**

*Запорожский государственный медицинский университет  
НПО «Фарматрон»*

**Резюме:** с помощью греко-латинского квадрата изучено влияние 16-ти вспомогательных веществ на фармако-технологические свойства комбинированных таблеток изониазида с тиотриазолином. Для получения таблеток изониазида с тиотриазолином методом прямого прессования рекомендовано использовать просолв 90, плаздон К-29/32, сахар компри и неусилин УС 2.

**Ключевые слова:** изониазид, тиотриазолін, таблетки, вспомогательные вещества, прямое прессование, математическое планирование эксперимента.

## **CHOICE OF ADJUVANTS FOR THE PREPARATION OF THE TABLETS WITH ISONIAZID AND THIOTRIASOLIN BY DIRECT COMPRESSION METHOD**

**L. I. Kucherenko, O. V. Khromylova**

*Zaporizhzhia State Medical University  
SPA «Pharmatron»*

**Summary:** using Greco-Latin square was studied the influence of 16 adjuvants on pharmaco-technological properties of combined tablets with isoniazid and thiotriazolol. For making tablets with isoniazid and thiotriazolol by direct compression method was recommended to use prosolv 90, plasdone K 29/32, sugar compri C and neusilin US 2.

**Key words:** isoniazid, thiotriazolol, tablets, adjuvants, direct compression, mathematic planning of experiment.

Отримано 20.12.13