

## **ВИБІР ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН З МЕТОЮ ОТРИМАННЯ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВІ КАРБАМАЗЕПІНУ З ТІОТРИАЗОЛІНОМ МЕТОДОМ ВОЛОГОЇ ГРАНУЛЯЦІЇ**

© Л. І. Кучеренко<sup>1,2</sup>, Г. Р. Німенко<sup>2</sup>, З. Б. Моряк<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> НВТ «Фарматрон», Запоріжжя

<sup>2</sup> Запорізький державний медичний університет

*farm\_chem@bigmir.net*

**Мета роботи.** Обґрунтувати доцільність створення комбінованого лікарського засобу на основі карбамазепіну з тіотриазоліном. Вивчити вплив ДР на процес пресування, якість поверхні та однорідність маси таблеток на основі карбамазепіну з тіотриазоліном, які отримували методом вологої грануляції.

**Матеріали і методи.** Діючі речовини – карбамазепін з тіотриазоліном (1,5:1), допоміжні речовини (наповнювачі, розпушувачі, зв'язуючі, змазуючі). Таблетки пресували методом вологої грануляції. Вплив ДР речовин на таблетки карбамазепіну з тіотриазоліном вивчали за такими показниками: процес пресування, зовнішній вигляд поверхні таблеток після виготовлення, однорідність дозування маси таблеток.

**Результати й обговорення.** За результатами дисперсійного аналізу експериментальних даних було встановлено, що на процес пресування, зовнішній вигляд поверхні таблеток після виготовлення та однорідність дозування маси таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном впливає природа наповнювача, розпушувача, зв'язуючих та змазуючих ДР. Так, на процес пресування таблеток серед наповнювачів найкращий вплив має МКЦ 101, серед розпушувачів лідером є крохмаль преджелатанізований.

На якість поверхні таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном після виготовлення серед розпушувачів найбільший позитивний вплив має крохмаль картопляний. На однорідність дозування маси таблеток серед змазуючих речовин лідером є кислота стеаринова, серед розпушувачів перевага на боці крохмалю преджелатанізованого, серед наповнювачів лідером є МКЦ 101, серед зв'язуючих найбільший вплив має 2 % розчин ГПМЦ.

**Висновки.** Вивчено вплив чотирьох груп допоміжних речовин на процес пресування, зовнішній вигляд та однорідність дозування таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном. Більшість із вивчених 16-ти ДР придатна для отримання таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном методом вологої грануляції. За дослідженими показниками (процес пресування, якість поверхні таблеток, однорідність дозування) побудовані діаграми переваг рівнів вивчених факторів.

**Ключові слова:** карбамазепін; тіотриазолін; таблетки; допоміжні речовини; метод вологої грануляції; математичне планування експерименту.

**Повідомлення 1. Вплив допоміжних речовин на процес пресування, якість поверхні та однорідність дозування таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном, отриманих методом вологої грануляції.**

**Вступ.** На сьогодні в лікуванні епілепсії широко і ефективно використовується препарат протисудомної дії карбамазепін. Первинним завданням протисудомних засобів є пригнічення постійних епілептичних розрядів, що дезорганізують роботу інтеграційних систем мозку. Карбамазепін виявляє позитивний вплив при різних формах нападів: як простих (без зміни свідомості), так і складних (поєднаних з порушенням свідомості), що свідчить про його ефективність як при симптоматичній, так і при криптогенній епілепсії. Перевагою карбамазепіну є його дія при локалізації вогнища збудження в скроневій ділянці, що нерідко призводить до дефектів психічної сфери.

Карбамазепін запобігає або редукує частоту епілептичних нападів, нормалізує ЕЕГ хворих [1].

Актуальним завданням сучасної фармакології і фармації – розробка і створення високоефективних і безпечних лікарських засобів. Відкриттями останніх десятиліть було встановлено, що більшість поширених захворювань людини, які зменшують тривалість життя і знижують його соціальну активність, особливо патологія серцево-судинної системи, дихальних шляхів, нейродегенеративні захворювання, злоякісні новоутворення, в своєму патогенезі має чітко виражену вільнорадикальну фазу. Здатність антиоксидантів гальмувати розвиток оксидативного стресу, стабілізувати структуру і функції клітинних мембран і створювати оптимальні умови для гомеостазу клітин і тканини дає патогенетичне обґрунтування для їх застосування в комплексному лікуванні інфаркту міокарда, мозкових інсультів, гепатиту, атеросклерозу і

т. д. з метою потенціювання ефективності засобів базової терапії. Останнім часом спостерігається створення лікарських засобів на основі фіксованих комбінацій, що містять сумісні за фізико-хімічними та фармакологічними характеристиками антиоксидант і препарат базової терапії, що визначає їх більш високу, порівняно з застосуванням у вигляді окремих компонентів комплексного лікування, терапевтичну ефективність та безпеку. Найбільш перспективним антиоксидантним компонентом фіксованих комбінацій є тіотриазолін. Тіотриазолін проявляє справді унікальні антиоксидантні властивості, підтверджені численними експериментальними і клінічними дослідженнями як в Україні, так і за її межами [2–4].

Таким чином, можна вважати доцільним розробку комбінованого лікарського препарату, що поєднує виражений протисудомний ефект карбамазепіну з потужною антиоксидантною дією тіотриазоліну, в співвідношенні 1,5:1 («Карбатрил») [1].

Тому **метою нашого** дослідження є обґрунтування доцільності створення комбінованого лікарського засобу на основі карбамазепіну з тіотриазоліном. Вивчити вплив ДР на процес пресування, якість поверхні та однорідність маси таблеток на основі карбамазепіну з тіотриазоліном, які отримували методом вологої грануляції.

У цьому повідомленні розглядається вплив ДР на процес пресування, зовнішній вигляд і однорідність дозування таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном.

**Матеріали і методи.** При створенні таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном враховували фізико-хімічні і технологічні властивості діючих речовин, їх співвідношення в складі таблеток, середню масу таблеток. Тіотриазолін завдяки технологічним властивостям можна віднести до речовин, з яких отримують таблетки прямим пресуванням. Карбамазепін належить до дрібнодисперсних порошків, з яких можна

отримати таблетки тільки з використанням методу вологої грануляції. Враховуючи фармако-технологічні властивості речовин та виходячи з того, що на більшості підприємств під час пресування використовується метод вологої грануляції для отримання таблеток «Карбатрил», був запропонований та використаний саме цей метод. В дослідженні використані: карбамазепін (виробник: Jubilant Organosys Ltd, Індія); тіотриазолін (виробник: Державне підприємство «Завод хімічних реактивів» Науково-технологічного комплексу «Інститут монокристалів» НАН України). Для отримання таблеток велику увагу приділяють вибору раціональних ДР, які використовуються при вологій грануляції: наповнювачі, розпушувачі, зв'язуючі, змазуючі. ДР повинні забезпечувати виконання певних фармако-технологічних вимог, які висуває ДФУ до таблеток [5, 6].

У процесі роботи було вивчено чотири групи ДР. Перелік факторів та їх рівні наведено в таблиці 1.

У роботі використовували сертифіковані ДР як вітчизняного, так і закордонного виробництва.

Таблетки карбамазепіну з тіотриазоліном готували за класичною схемою, яка використовується для отримання таблеток методом вологої грануляції [7, 8]. При цьому порошок карбамазепіну, тіотриазоліну і наповнювача (фактор А) старанно перемішували, додавали розпушувач (фактор В), знову старанно перемішували і додавали зв'язуючий розчин (фактор С) 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 60 °С до залишкової вологості не більше 0,50 %. Сухі гранули регранулювали через сито з розмірами отворів 1 мм, опудрювали змазуючою речовиною (фактор D), старанно перемішували і пресували таблетки.

Для вивчення чотирьох якісних факторів використовували греко-латинський квадрат 4x4 (табл. 2).

**Таблиця 1.** Фактори та їх рівні, які вивчалися при створенні таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном

Фактори	Рівні факторів
А – Наповнювачі	a <sub>1</sub> – лактоза моногідрат a <sub>2</sub> – цукрова пудра a <sub>3</sub> – МКЦ 101 a <sub>4</sub> – МКЦ 102
В – Розпушувачі	b <sub>1</sub> – крохмаль картопляний b <sub>2</sub> – натрію кроскармелоза b <sub>3</sub> – кросповідон ХЛ 10 b <sub>4</sub> – крохмаль преджелатанізований
С – Зв'язуючі	c <sub>1</sub> – 2 % крохмальний клейстер c <sub>2</sub> – 2,5 % розчин МЦ 15 c <sub>3</sub> – 5 % розчин ПВП c <sub>4</sub> – 2 % розчин ГПМЦ
D – Змазуючі	d <sub>1</sub> – магнію стеарат d <sub>2</sub> – кальцію стеарат d <sub>3</sub> – кислота стеаринова d <sub>4</sub> – натрій лаурилсульфат

**Таблиця 2.** Чотирифакторний експеримент на основі 4x4 греко-латинського квадрату та результати дослідження таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном

№ серії	A	B	C	D	$y_1$	$y_1'$	$y_2$	$y_2'$	$y_3$	$y_3'$
1	$a_1$	$b_1$	$c_1$	$d_1$	5	5	5	5	3,96	3,86
2	$a_1$	$b_2$	$c_2$	$d_4$	4	4	4	4	3,19	3,11
3	$a_1$	$b_3$	$c_3$	$d_2$	4	5	4	5	3,39	3,30
4	$a_1$	$b_4$	$c_4$	$d_3$	5	5	5	5	2,37	2,29
5	$a_2$	$b_1$	$c_2$	$d_3$	4	4	4	5	2,14	2,07
6	$a_2$	$b_2$	$c_1$	$d_2$	4	4	4	4	4,77	4,52
7	$a_2$	$b_3$	$c_4$	$d_4$	5	4	5	4	4,25	4,39
8	$a_2$	$b_4$	$c_3$	$d_1$	5	5	4	5	3,30	3,49
9	$a_3$	$b_1$	$c_3$	$d_4$	5	5	5	5	3,66	3,45
10	$a_3$	$b_2$	$c_4$	$d_1$	4	5	4	4	2,45	2,54
11	$a_3$	$b_3$	$c_1$	$d_3$	5	4	5	4	2,56	2,72
12	$a_3$	$b_4$	$c_2$	$d_2$	5	5	5	5	3,61	3,54
13	$a_4$	$b_1$	$c_4$	$d_2$	4	4	5	4	2,78	2,93
14	$a_4$	$b_2$	$c_3$	$d_3$	4	4	4	4	2,99	2,75
15	$a_4$	$b_3$	$c_2$	$d_1$	5	4	5	4	4,12	5,31
16	$a_4$	$b_4$	$c_1$	$d_4$	4	4	4	4	2,94	2,34

Таблетки карбамазепіну з тіотриазоліном пресували в лабораторній таблетковій машині з діаметром пуансонів 10 мм. Процес пресування таблеток оцінювали за 5-бальною шкалою. Зовнішній вигляд поверхні таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном оцінювали на якість поверхні після виготовлення таблеток. При цьому враховували блискучість всієї поверхні таблеток, наявність ознак адгезії до прес-інструменту та білизну (жовтизну) спресованих таблеток.

Таблетки карбамазепіну з тіотриазоліном досліджували на однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу, згідно з ДФУ 2 видання, том 1 п. 2.9.6.

**Результати й обговорення.** У лабораторних умовах були виготовлені 16 серій таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном у двох повторностях згідно з планом 4x4 греко-латинського квадрату 4x4 [9]. Матриця планування експерименту та результати дослідження таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном наведено в таблиці 2, де  $y_1$  і  $y_1'$  – процес пресування таблеток першої і другої серії дослідів, бали;  $y_2$  і  $y_2'$  – зовнішній вигляд поверхні таблеток після виготовлення першої і другої серії дослідів, бали;  $y_3$  і  $y_3'$  – однорідність дозування маси таблеток першої і другої серії дослідів, бали.

У результаті дослідження встановлено, що у всіх 16-ти серіях дослідів процес пресування проходив добре. У більшості серій дослідів процес пресування був оцінений на 5 балів. У тих серіях дослідів, де спостерігалось легке прилипання таблеток до пуансонів без погіршення їх поверхні, процес пресування був оцінений на 4 бали. Результати дисперсійного аналі-

зу експериментальних даних ( $y_1$  і  $y_1'$ ) показали статичну значущість факторів А і В. Вплив факторів С і D виявився статистично незначущий. Це означає, що при використанні будь-якої із вивчених діючих речовин цих груп ми отримуємо близький за значенням результат щодо процесу пресування таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном.

Для фактора А (наповнювачі) отримали наступний ряд:  $a_3 > a_1 > a_2 > a_4$  процес пресування таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном найкраще проходив при використанні як наповнювача МКЦ 101, який має переваги над лактозою моногідратом, цукровою пудрою та МКЦ 102.

Вплив природи наповнювачів на процес пресування таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном показано на рисунку 1.

Для фактора В (розпушувачі) отримали наступний ряд переваг:  $b_4 > b_1 \geq b_3 > b_2$  процес пресування таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном проходив найкраще при використанні як розпушувача крохмалю преджелатанізованого, якому дещо поступаються крохмаль картопляний та кросповідон XL 10 і суттєво поступається натрій кроскармелоза.

Дисперсійний аналіз експериментальних даних з оцінки поверхні таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном ( $y_2$  і  $y_2'$ ) показав статистичну значущість фактора В – природи розпушувача. Рівні інших трьох факторів практично однаково впливають на зовнішній вигляд таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном.

Найкраща якість поверхні спресованих таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном спостерігається при використанні крохмалю картопляного, наступні місця займають крохмаль преджелатанізований і кроспові-

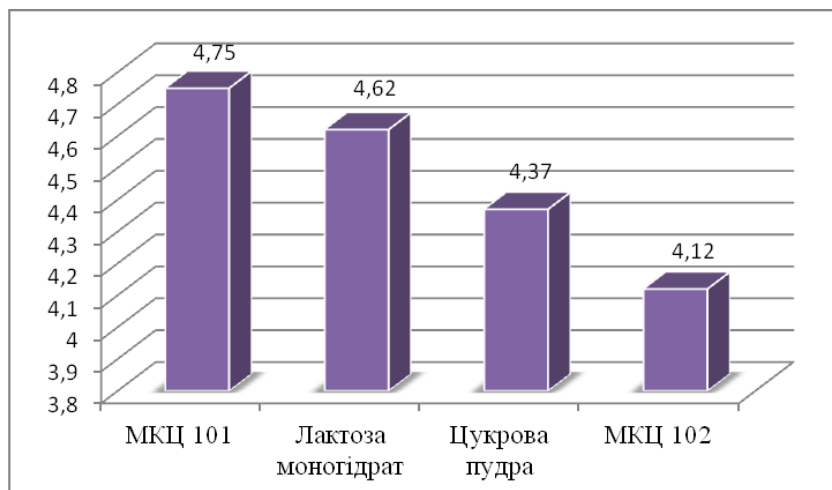


Рис. 1. Вплив природи наповнювачів на процес пресування таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном.

дон XL 10. При використанні як розпушувача натрій кроскармелози якість поверхні таблеток була гіршою (4 бали) і в деяких серіях дослідів спостерігалась жовтизна поверхні.

Вплив природи розпушувачів на якість поверхні спресованих таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном показано на рисунку 2.

Спресовані таблетки карбамазепіну з тіотриазоліном досліджували на однорідність дозування. Дисперсійний аналіз експериментальних даних за вказаним відгуком показав статистичну значущість залишку (взаємодії) та лінійних факторів:  $res > D > B > A > C$ . Фізичний зміст взаємодії ( $res$ ) означає, що залежно від зміни рівнів одного із факторів змінюється поведінка рівнів інших факторів. Наприклад, для рівня

$a_1$  фактора А найкраще поєднання є з рівнем  $c_2$  фактора С, а для рівня  $a_2$  фактора А – рівень  $c_4$  фактора С.

Вплив змазуючих речовин на однорідність маси таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном можна проілюструвати наступним рядом переваг:  $d_3 > d_4 > d_2 > d_1$ .

Вплив природи змазуючих речовин на однорідність маси таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном зображено на рисунку 3.

Найкращу однорідність маси таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном отримували при використанні як розпушувача (фактор В) крохмалю преджелатанізованого ( $b_4$ ), якому незначно поступається крохмаль картопляний ( $b_1$ ) і суттєво поступаються натрій кроскармелоза ( $b_2$ ) та кросповідон ХЛ 10 ( $b_3$ ).

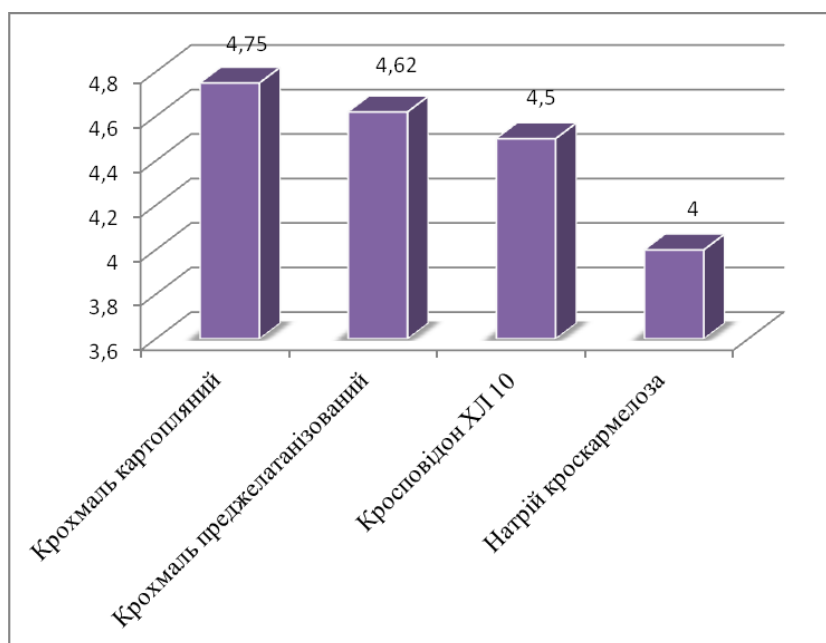


Рис. 2. Вплив природи розпушувачів на зовнішній вигляд таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном.

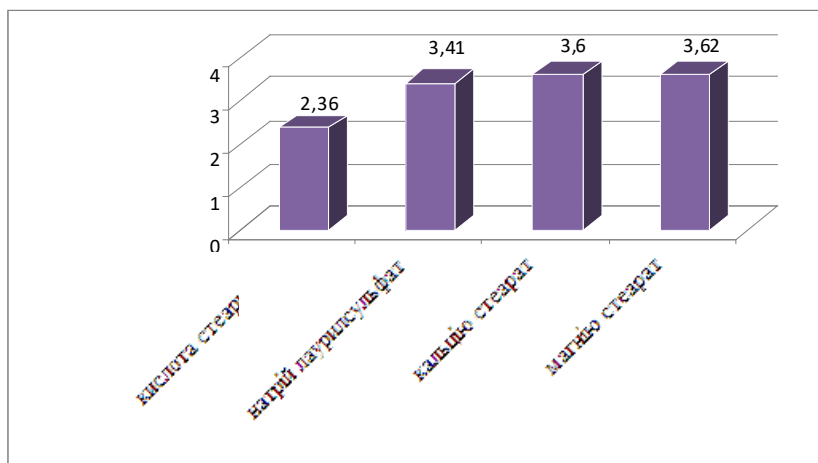


Рис. 3. Вплив природи змазуючих речовин на однорідність маси таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном.

При використанні як наповнювача (фактор А) МКЦ 101 однорідність маси таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном найкраща ( $a_3$ ), наступні місця в ряду переваг займають лактоза моногідрат ( $a_1$ ), МКЦ 102 ( $a_4$ ) та цукрова пудра ( $a_2$ ).

Ефективність дії природи зв'язуючих розчинів (фактор С) на однорідність маси таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном ілюструє наступний ранжований ряд переваг:  $c_4 > c_3 > c_2 > c_1$ .

Вплив зв'язуючих розчинів на однорідність маси таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном зображено на рисунку 4.

Вплив зв'язуючих розчинів на однорідність маси таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном зображено на рисунку 4.

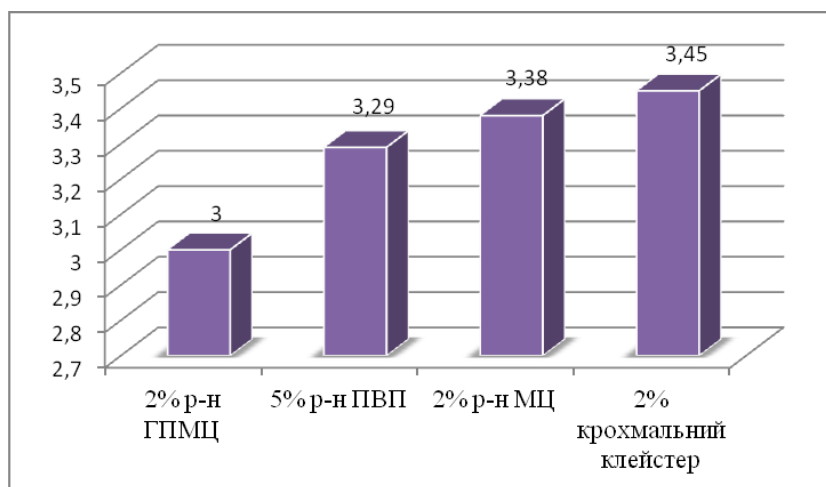


Рис. 4. Вплив зв'язуючих розчинів на однорідність маси таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном.

**Висновок.** Вивчено вплив чотирьох груп допоміжних речовин на процес пресування, зовнішній вигляд та однорідність дозування таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном. Більшість із вивчених 16-ти ДР придатні для отримання таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном методом вологої грануляції.

За дослідженими показниками (процес пресування, якість поверхні таблеток, однорідність дозування) побудовані діаграми переваг.

## ВЫБОР ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ С ЦЕЛЬЮ ПОЛУЧЕНИЯ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВЕ КАРБАМАЗЕПИНА И ТИОТРИАЗОЛИНА МЕТОДОМ ВЛАЖНОЙ ГРАНУЛЯЦИИ

Л. И. Кучеренко<sup>1,2</sup>, А. Р. Нименко<sup>2</sup>, З. Б. Моряк<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>НПО «Фарматрон», Запорожье

<sup>2</sup>Запорожский государственный медицинский университет

*farm\_chem@bigmir.net*

**Цель работы.** Обосновать целесообразность создания комбинированного лекарственного средства на основании карбамазепина с тиотриазолином. Изучить влияние вспомогательных веществ на процесс прессования, качество поверхности и однородность массы таблеток карбамазепина с тиотриазолином, полученных методом влажной грануляции.

**Материалы и методы.** Действующие вещества – карбамазепин с тиотриазолином (1,5:1), вспомогательные вещества (наполнители, разрыхлители, связывающие, смазывающие). Таблетки прессовали методом влажной грануляции. Влияние вспомогательных веществ на таблетки изучали по следующим показателям: процесс прессования, внешний вид поверхности таблеток после изготовления, однородность дозирования массы таблеток.

**Результаты и обсуждение.** По результатам дисперсионного анализа экспериментальных данных было установлено, что на процесс прессования, внешний вид поверхности таблеток после изготовления и однородность дозирования массы таблеток карбамазепина с тиотриазолином влияет природа наполнителя, разрыхлителя, связывающих и смазывающих вспомогательных веществ. Так, на процесс прессования таблеток среди наполнителей лучшее влияние оказывает МКЦ 101, среди разрыхлителей лидером является крахмал преджелатинизированный.

На качество поверхности таблеток карбамазепина с тиотриазолином после изготовления среди разрыхлителей наибольшее положительное влияние оказывает крахмал картофельный. На однородность дозирования массы таблеток среди смазывающих веществ лидирует кислота стеариновая, среди разрыхлителей преимущество на стороне крахмала преджелатинизированного, среди наполнителей лидирует МКЦ 101, среди связывающих наибольшее влияние имеет 2% раствор ГПМЦ.

**Выводы.** Изучено влияние четырех групп вспомогательных веществ на процесс прессования, внешний вид и однородность дозирования таблеток карбамазепина с тиотриазолином. Большинство из изученных 16-ти вспомогательных веществ пригодны для получения таблеток карбамазепина с тиотриазолином методом влажной грануляции. По исследованным показателям (процесс прессования, качество поверхности таблеток, однородность дозирования) построены диаграммы преимуществ уровней изученных факторов.

**Ключевые слова:** карбамазепин; тиотриазолин; таблетки; вспомогательные вещества; метод влажной грануляции; математическое планирование эксперимента.

## EXCIPIENTS CHOICE TO OBTAIN TABLETS BASED ON CARBAMAZEPINE AND THIOTRIAZOLIN BY METHOD OF WET GRANULATION

L. I. Kucherenko<sup>1,2</sup>, G. R. Nimenko<sup>2</sup>, Z. B. Moryak<sup>1,2</sup>

RPA «Farmatron»<sup>1</sup>,

Zaporizhzhia State Medical University<sup>2</sup>

*farm\_chem@bigmir.net*

**The aim of the work.** To prove the feasibility of establishing a combined drug based on thiotriazolin and carbamazepine. To study the impact of excipients on the process of extrusion, surface quality and uniformity of tablets mass based on carbamazepine and thiotriazolin obtained by wet granulation method.

**Materials and Methods.** Active ingredients – thiotriazolin with carbamazepine (1.5: 1), excipients (fillers, disintegrants, binders, grease). Tablets were compressed by wet granulation. The influence of excipients in tablets was studied by the following indicators: the process of pressing, the exterior surface of the tablets after manufacture, dosage uniformity of tablets weight.

**Results and Discussion.** As a result of variance analysis of experimental data, it was found that the pressing process, the exterior surface of the tablets after manufacture and uniformity of weight dosage of carbamazepine and thiotriazolin tablets are affected by the nature of the filler, baking powder, binding and greasing excipients. Thus, ICC 101 has the best impact on the process of pressing tablets among fillers, pregelatinized starch is leader among weeders.

Potato starch has a positive impact on the quality of the surface of the tablets with thiotriazolin with carbamazepine after manufacture among weeders. In uniformity of tablets weight dosage stearic acid is leader among greasers, among weeders leader is pregelatinized starch, among fillers leader is MCC 101, among binders the greatest impact has a 2 % solution of HPMC.

**Conclusions.** The influence of four groups of the excipients on the process of pressing, appearance and uniformity of tablets dosage with carbamazepine and thiotriazolin is studied. Most of the studied 16 excipients are suitable for making tablets with carbamazepine and thiotriazolin by wet granulation method. For the studied parameters (the process of extrusion, surface quality of pills, uniformity of dosage) diagrams of benefits of levels studied factors are constructed.

**Key words:** carbamazepine; thiotriazolin; tablets; excipients; wet granulation method; mathematical experiment planning.

### Список літератури

1. Підвищення ефективності лікування епілепсії / Л. І. Кучеренко, І. Ф. Беленічев, В. Й. Мамчур [та ін.] // Інформ. лист про нововведення в системі охорони здоров'я / Укрмедпатентінформ; Вип. 19 з проблеми «Фармація». – 2015. – № 225–2015. – С. 4.
2. Разработка лекарственных средств на основе фиксированных комбинаций с антиоксидантами – перспективное направление современной фармакологии / И. А. Мазур, И. С. Чекман, И. Ф. Беленічев [и др.] // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2011. – № 5. – С. 199–200.
3. Park S. P. Cognitive effects of antiepileptic drugs / S. P. Park, S. H. Know // J. Clin. Neurol. – 2008. – № 4. – P. 99–106.
4. Демчук М. Б. Досвід створення комбінованих препаратів на основі Тіотриазоліну / М. Б. Демчук, О. В. Тригубчак, М. М. Васенда // Фармація України. Погляд у майбутнє : матеріали VII Нац. з'їзду фармацевтів України, 15-17 вер. 2010 р., Харків. – Харків, 2010. – Т. 1. – С. 469.
5. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність / [Перцев І. М., Дмитрієвський Д. І., Гудзенко О. П. та ін.]. – Харків : Золоті сторінки, 2010. – 600 с.
6. European Pharmacopoeia. – 6th-ed. Council of Europe. – Strasbourg, 2007. – 3857.
7. Кучеренко Л. І. Вибір допоміжних речовин з метою отримання таблеток ізоніазиду з тіотриазоліном методом вологої грануляції / Л. І. Кучеренко, О. В. Хромільова // Фармацевт. часоп. – 2013. – № 4. – С. 83–87.
8. Вибір раціональних допоміжних речовин для створення таблеток «Ангіолін» методом вологої грануляції / О. С. Бідненко, Л. І. Кучеренко, І. А. Мазур [та ін.] // Фармацевт. часоп. – 2016. – № 2. – С. 16–21.
9. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / [Грошовий Т. А., Марценюк В. П., Кучеренко Л. І. та ін.]. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2008. – 367 с.

### References

1. Kucherenko LI, Bielenichev IF, Mamchur VY, Opryshko VI, Portna O.O, Nimenko HR. Improved treatment of epilepsy, №225–2015, Упр. 19 z problemy «Farmatsiia». (Informatsiynyy lyst). Ukrainian.
2. Mazur IA, Chekman IS, Belenichev IF, Kucherenko LI. [Development of drugs based on fixed combinations with antioxidants is a promising area of modern pharmacology]. Farmacol and likar toxicol. 2011;5:199–200.
3. Park SP, Know SH. Cognitive effects of antiepileptic drugs. J Clin Neurol. 2008;4: 99-6.
4. Demchuk MB, Tryhubchak OV, Vasenda MM. Experience of combined drugs based on Thiotriazolin. Proceedings of the 7th National Congress of Pharmacists of Ukraine Pharmacy of Ukraine: Looking to the future, 2010 Sep 15-7; Kharkov. Kharkov: National University of Pharmacy; 2010:1. p.469. Ukrainian.
5. Pertsev IM, Dmytrievskiy DI, Hudzenko OP. Excipients in drug technology: influence on technological, consumer, economical characteristics and therapeutic effectiveness. [Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність] Kharkiv: National University of Pharmacy; 2010. Ukrainian.
6. European Pharmacopoeia. 6th-ed. Council of Europe. Strasbourg. 2007:3857.
7. Kucherenko LI, Khromylova OV. [Choice of excipients to obtain tablets of Isoniazid with Thiotriazolin by wet granulation]. Farmacevt chasop. 2013;4: 83-7. Ukrainian.
8. Bidnenko OS, Kucherenko LI, Mazur IA, Moryak ZB. [Choice of rational excipients to create "Angiolin" tablets by wet granulation]. Farmacevt chasop. 2016;2: 16-21. Ukrainian.
9. Hroshovyi TA, Martsenyuk VP, Kucherenko LI, Vronska LV, Huryeyeva SM. Mathematical planning of experiment in pharmacy. [Математичне планування експерименту в фармації] Ternopil: Ternopil State Medical University; 2008. Ukrainian.

Отримано 18.04.2017