

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Т. А. Грошовим
 УДК 615.31-021.633:615.31'757'792:615.453.6]012-046.67
 DOI 10.11603/2312-0967.2017.3.8118

ВИБІР ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН ДЛЯ ОТРИМАННЯ ТАБЛЕТОК L-ТРИПТОФАНУ З ТІОТРИАЗОЛІНОМ МЕТОДОМ ВОЛОГОЇ ГРАНУЛЯЦІЇ

© Л. І. Кучеренко^{1,2}, І. А. Мазур^{1,2}, С. О. Борсук², О. О. Портна^{1,2}

НВТ «Фарматрон»¹

Запорізький державний медичний університет²

farm_chem@bigmir.net

Мета роботи. Створення нового таблеткового лікарського засобу нейрорепродуктивної дії на основі L-триптофану та тіотриазоліну, підбір оптимальних допоміжних речовин, вивчення їх впливу на процес пресування, якість поверхні та однорідність маси дозування таблеток.

Матеріали і методи. Діючі речовини – L-триптофан та тіотриазолін в співвідношенні 4:1, допоміжні речовини (наповнювачі, розпушувачі, зв'язуючі розчини, солубілізатори). Таблетки пресували методом вологої грануляції. Вплив ДР речовин на таблетки, до складу яких входять L-триптофан та тіотриазолін, вивчали за такими показниками: однорідність дозування маси таблеток, процес пресування, зовнішній вигляд поверхні таблеток після виготовлення.

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 з L-триптофаном та тіотриазоліном впливає природа наповнювачів, розпушувачів, зв'язуючих розчинів, солубілізаторів. Так, на процес пресування таблеток серед наповнювачів найкращий вплив має суміш таких ДР, як МКЦ 101+крохмаль картопляний+неусілін УФЛ, серед розпушувачів лідером є натрій крохмальгліколят.

На якість поверхні таблеток L-триптофану з тіотриазоліном після виготовлення серед розпушувачів найбільший позитивний вплив має суміш МКЦ 101+ крохмаль картопляний + магній карбонат основний. На однорідність дозування маси таблеток серед зв'язуючих розчинів лідером є 5 % розчин ГПМЦ 5, серед розпушувачів перевага на боці поліплаздону ХЛ 10, серед наповнювачів лідером є суміш МКЦ 101 + крохмаль картопляний + магній карбонат основний, серед солубілізаторів найбільший вплив має аеросил.

Висновки. Вивчено вплив чотирьох груп допоміжних речовин на однорідність дозування, процес пресування та зовнішній вигляд таблеток з L-триптофаном та тіотриазоліном. Більшість із вивчених 16-ти ДР придатна для отримання таблеток на основі L-триптофану та тіотриазоліну методом вологої грануляції. За дослідженими показниками (процес пресування, якість поверхні таблеток, однорідність дозування) побудовані діаграми переваг рівнів 4-х вивчених факторів.

Ключові слова: L-триптофан; тіотриазолін, таблетки; допоміжні речовини; метод вологої грануляції; математичне планування експерименту.

Повідомлення 1. Вплив допоміжних речовин на однорідність дозування, процес пресування та зовнішній вигляд таблеток з L-триптофаном та тіотриазоліном, отриманих методом вологої грануляції.

Вступ. В зв'язку з високою поширеністю психічних патологій однією з актуальних проблем сучасної клінічної медицини є розвиток у значної частини населення патологічної відповіді людського організму на стресові впливи, розвиток важкої дезадаптації різної психічної і соматичної патології. Причиною цього є розвиток не тільки таких психічних порушень, як депресія, емоційна напруга, мнестичні розлади, а й інші патології, які виникають саме внаслідок стресу. Прикладом можуть служити гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, бронхіальна астма, гіпертире-

оз, дерматози, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, функціональний синдром роздратованого кишечника та ін. [1, 2]. Незважаючи на постійні зусилля із оптимізації лікування захворювань центральної нервової системи проблема залишається в повному обсязі невирішеною.

Тому одним із першочергових завдань фармацевтичної галузі є розробка і впровадження у виробництво нових вітчизняних препаратів для лікування ЦНС, що дозволить підвищити ефективність терапії психічних розладів та захворювань центральної нервової системи і стане наступним кроком на шляху до вирішення проблеми імпортозаміщення.

На сьогодні особливим попитом при лікуванні, а також профілактиці вищезазначених патологій з боку ЦНС користуються анксиолітичні та стрес-протекторні

лікарські засоби. Серед даних препаратів особливий інтерес при лікуванні та профілактиці даних патологій становить структурний аналог нейротрансмітерів – L-триптофан. Дана незамінна амінокислота сприяє зняттю тривожності, гіперактивності, нав'язливих станів і синдрому хронічної втоми, підвищує настрій, усуває напругу і відчуття страху, покращує хороше засинання і нормалізує сон. Але даний лікарський засіб не має ноотропної, стреспротективної та антиоксидантної дії при самостійному застосуванні, а також проявляє такі побічні ефекти, як сухість ротової порожнини, сонливість, зниження апетиту [2].

В зв'язку з цим, особливий інтерес становить потенціювання протекторних властивостей L-триптофану, а також нівелювання його побічних ефектів за рахунок комбінування з речовинами, які виявляють антиоксидантну дію і гальмують оксидативний стрес і тим самим відновлюють чутливість рецепторів нейрона, покращують енергозабезпечення головного мозку. До таких препаратів можна впевнено віднести антиоксидант, створений під керівництвом проф. І. А. Мазура тіотриазолін. Регулюючи red/oxi-залежні механізми підвищення афінності до серотонінових рецепторів, тіотриазолін здатний посилити анксиолітичну дію L-триптофану, в свою чергу, L-триптофан може посилити антиоксидантну дію тіотриазоліну. У ході опрацювання літературних джерел однією з найпоширеніших і перспективних лікарських форм (ЛФ) є таблетки, які на даний час складають близько 65 % від загального обсягу анксиолітичних та 40 % ноотропних готових лікарських форм. Дана ЛФ дає змогу застосовувати анксиолітичні та ноотропні препарати пацієнтам поза межами лікувально-профілактичного закладу [3, 4].

Виходячи з вище зазначеного, для нового комбінованого нейропсихотропного засобу, до складу якого входить L-триптофан та тіотриазолін, найбільш доцільним є розробка лікарського засобу у вигляді таблеток. Провідними фармакологами встановлено оптимальне співвідношення діючих речовин (4:1) в лікарській формі, а саме 200 мг L-триптофану та 50 мг тіотриазоліну відповідно [2].

Тому метою нашого дослідження є створення нового таблеткового лікарського засобу нейропсихотропної дії на основі L-триптофану та тіотриазоліну, підбір оптимальних ДР, вивчення їх впливу на процес пресування, якість поверхні та однорідність маси дозування таблеток.

Дані дослідження є продовженням комплексної наукової програми «Цілеспрямований пошук біологічно активних речовин в ряду азагетероциклів і створення оригінальних лікарських засобів та фіксованих комбінацій лікарських препаратів», яку реалізують співробітники НВО «Фарматрон» і фахівці кафедри фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету (ЗДМУ).

Матеріали і методи. В дослідженні використані: L-триптофан (виробник: Sigma-Aldrich); тіотриазолін

(виробник: Державне підприємство «Завод хімічних реактивів» Науково-технологічного комплексу «Інститут монокристалів» НАН України).

На першому етапі дослідження були проведені морфометричні дослідження порошоків L-триптофану та тіотриазоліну. Дослідження проводилися за допомогою мікроскопа Ulab XY-B2BLED на базі лабораторії зі стандартизації та технології лікарських засобів ЗДМУ.

На другому етапі для отримання таблеток методом вологої грануляції на основі L-триптофану та тіотриазоліну в дозі 200 мг та 50 мг, відповідно, було проведено дослідження з вибору раціональних ДР. В експериментах досліджували чотири групи ДР, а саме наповнювачі, розпушувачі, розчини зв'язуючих речовин, а також солубілізатори, які проявляють різні технологічні та фізичні властивості (табл. 1). До наповнювачів віднесли трикомпонентну суміш, що складалася з мікрокристалічної целюлози (МКЦ 101), крохмалю картопляного та магнію карбонату основного (a_1), кальцію дигідрату безводного (a_2), неусіліну УФЛ (a_3) та лактози моногідрату (a_4).

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

Таблетки L-триптофана з тіотриазоліном готували за класичною схемою, яку використовують для отримання таблеток методом вологої грануляції [5, 6]. При цьому порошок L-триптофана, тіотриазоліну і наповнювача (фактор А) старанно перемішували, додавали розпушувач (фактор В), знову старанно перемішували, потім додавали солубілізатор (окрім випадків, коли в якості солубілізатора додавали твін 80, тоді дану маслянисту рідину змішували з зв'язуючим розчином), і додавали необхідну кількість зв'язуючого розчину (фактор С) 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 кальцію стеаратом, старанно перемішували.

Таблетки L-триптофану з тіотриазоліном отримували за допомогою лабораторного настільного таблеткового пресу 6000S (виробник: Білорусь) з діаметром пуансонів 10 мм.

Процес пресування таблеток оцінювали за 5-бальною шкалою. Зовнішній вигляд поверхні таблеток оцінювали, враховуючи блискучість всієї поверхні таблеток, наявність ознак адгезії до прес-інструменту та білизну (жовтизну) спресованих таблеток.

Отримані таблетки досліджували на однорідність дозування маси таблеток згідно з ДФУ 2 видання, том 1 п. 2.9.5 [7].

Для вивчення чотирьох якісних факторів використовували греко-латинський квадрат 4x4 (табл. 2). Досліди були реалізовані двічі, що дозволило зменшити помилку експерименту та отримати інформацію про

Таблиця 1. Допоміжні речовини, які вивчали при розробці таблеток з L-триптофаном та тіотриазоліном

Фактори	Рівні факторів
А – Наповнювачі	a ₁ – МКЦ 101 + крохмаль картопляний + магній карбонат основний a ₂ – МКЦ 101+ крохмаль картопляний + кальцій дигідрофосфат безводний a ₃ – МКЦ 101 + крохмаль картопляний + неусілін УФЛ a ₄ – МКЦ 101 + крохмаль картопляний + лактоза моногідрат
В – Розпушувачі	b ₁ – натрій кроскармелоза b ₂ – поліплаздон ХЛ 10 b ₃ – натрій карбоксиметилкрохмаль b ₄ – натрій крохмальгліколят
С – Зв'язуючі розчини	c ₁ – 3 % крохмальний клейстер c ₂ – 5 % розчин ГПМЦ 5 c ₃ – 3 % розчин МЦ 15 c ₄ – 7 % розчин повідону 30
D – Солюбілізатори	d ₁ – без солюбілізатора d ₂ – твін 80 d ₃ – натрій лаурилсульфат d ₄ – аеросил

Таблиця 2. Чотирифакторний експеримент на основі 4x4 греко-латинського квадрата та результати дослідження таблеток L-триптофану з тіотриазоліном

№ з/п	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	4	5	3	4	y ₁	y' ₁
2	a ₁	b ₂	c ₂	d ₄	5	5	5	5	1,39	1,42
3	a ₁	b ₃	c ₃	d ₂	4	4	5	4	0,69	0,68
4	a ₁	b ₄	c ₄	d ₃	4	5	5	4	0,57	0,58
5	a ₂	b ₁	c ₂	d ₃	5	5	4	4	0,73	0,71
6	a ₂	b ₂	c ₁	d ₂	3	4	4	5	0,74	0,71
7	a ₂	b ₃	c ₄	d ₄	3	4	4	4	0,69	0,71
8	a ₂	b ₄	c ₃	d ₁	4	5	5	5	0,65	0,67
9	a ₃	b ₁	c ₃	d ₄	5	5	4	3	0,57	0,55
10	a ₃	b ₂	c ₄	d ₁	4	5	4	4	1,03	1,06
11	a ₃	b ₃	c ₁	d ₃	4	4	4	5	0,8	0,78
12	a ₃	b ₄	c ₂	d ₂	5	5	3	4	0,56	0,55
13	a ₄	b ₁	c ₄	d ₂	3	3	5	5	0,53	0,54
14	a ₄	b ₂	c ₃	d ₃	5	5	4	3	0,76	0,78
15	a ₄	b ₃	c ₂	d ₁	4	5	4	4	0,38	0,37
16	a ₄	b ₄	c ₁	d ₄	5	5	5	5	0,32	0,31

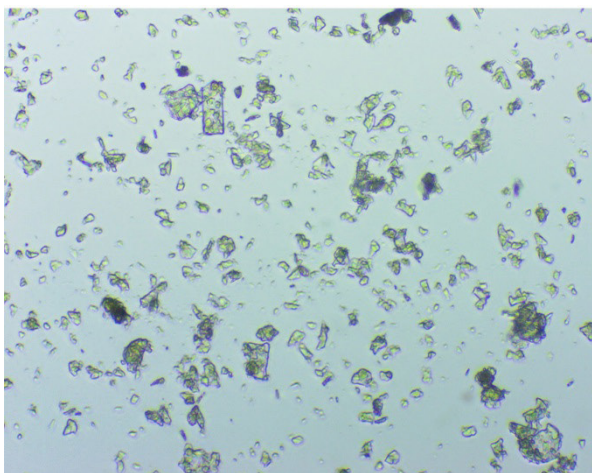
можливу взаємодію між рівнями вивчених факторів. Матриця планування експерименту та результати дослідження таблеток наведено в таблиці 2. За результатами експериментальних досліджень проводили дисперсійний аналіз експериментальних даних та робили висновки про вплив вивчених факторів на показники якості таблеток L-триптофану з тіотриазоліном [8].

Результати й обговорення. Проведені морфометричні дослідження комбінації на основі L-триптофану

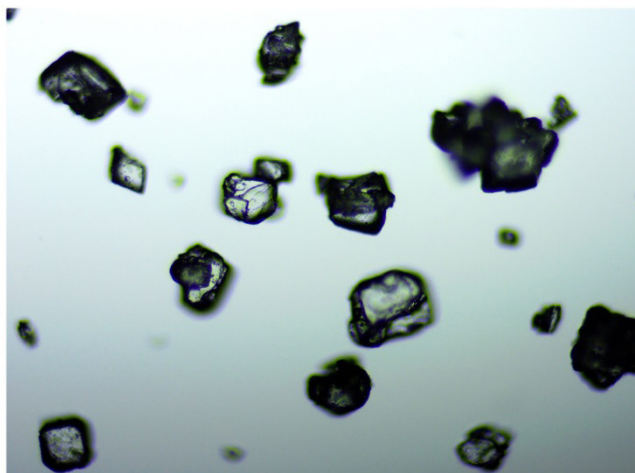
та тіотриазоліну показали, що розміри часток порошку знаходиться в діапазоні від 5 до 25 мкм, середнє значення розміру часток складає 15 мкм (рис. 1).

Дослідивши розмір кристалів L-триптофану та тіотриазоліну, які мають різну форму та розміри, їх технологічні властивості, для отримання комбінованих таблеток було запропоновано метод вологої грануляції.

У подальших лабораторних умовах були виготовлені 16 серій таблеток L-триптофану з тіотриазоліном двічі згідно з планом 4x4 греко-латинського ква-



а



б

Рис. 1. Мікроснімок порошку L-триптофану в масштабі 1:400 (а) та тіотриазоліну в масштабі 1:400 (б).

драту 4x4 [9]. Матриця планування експерименту та результати дослідження таблеток L-триптофану 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, відсотки.

У результаті дослідження встановлено, що у всіх 16-ти серіях дослідів процес пресування проходив добре. Приблизно в половині 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, на 3 бали оцінювалися ті серії таблеток, де спостерігалось прилипання таблеток до пуансонів з погіршенням їх поверхні. Результати дисперсійного аналізу експериментальних

даних (y_1 і y_1') показали статистичну значущість факторів А і В. Фактори С і D виявилися статистично незначущі. Це означає, що при використанні будь-якої із вивчених діючих речовин цих груп ми отримаємо близький за значенням результат щодо процесу пресування таблеток L-триптофану та тіотриазоліну.

Вплив природи наповнювачів на процес пресування таблеток L-триптофану з тіотриазоліном показано на рисунку 2.

Як видно з даних рисунка 2 для рівнів фактора А (наповнювачі) отримали наступний ряд: $a_3 > a_1 > a_4 > a_2$. Процес пресування таблеток L-триптофану з тіотриазоліном найкраще проходив при використанні в якості наповнювача суміші таких ДР, як МКЦ 101+крохмаль картопляний+неусілін УФЛ, який має переваги над іншими сумішами, такими як: МКЦ 101+крохмаль картопляний+магній карбонат основний, МКЦ 101 + крохмаль картопляний + лактоза моногідрат,

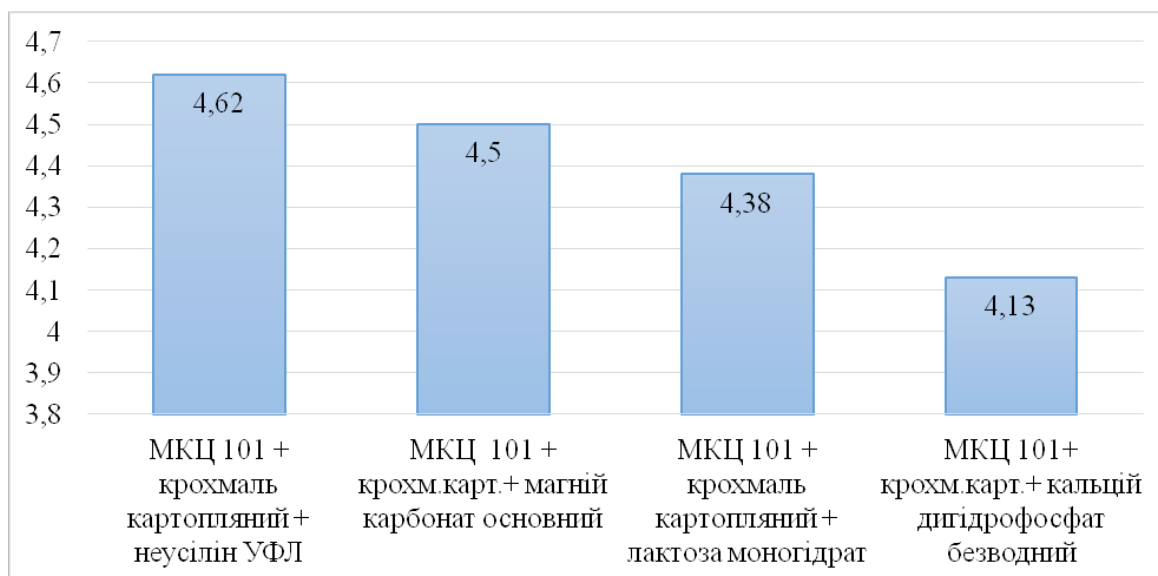


Рис. 2. Вплив наповнювачів (фактора А) на процес пресування таблеток на основі L-триптофану з тіотриазоліном.

МКЦ 101+ крохмаль картопляний + кальцій дигідрофосфат безводний.

Подібним чином розглядали вплив розпушувачів (фактор В) на процес пресування таблеток L-триптофану з тіотриазоліном. Результати даного дослідження показали, що розпушувачі за впливом на процес пресування таблеток можна розмістити в наступній послідовності: натрій крохмальгліколят > поліплаздон ХЛ 10 > натрій кроскармелоза > натрій карбоксиметилкрохмаль. Найкраще себе зарекомендував натрій крохмальгліколят.

Оскільки вплив фактора С статистично незначущий, то розглядали порівняно середні значення зв'язуючих розчинів. Найкраще впливає на процес пресування таблеток 5 % розчин ГПМЦ 5, який має перевагу над 3 % розчином МЦ 15, 3 % крохмальним клейстером та 7 % розчином повідону 30.

Серед солюбілізаторів найкраще себе зарекомендував натрій лаурилсульфат, гірше впливають аеросил без додавання солюбілізатора та твін 80.

Зпресовані таблетки L-триптофану з тіотриазоліном досліджувалися за зовнішнім виглядом (y_2 і y_2'). Дисперсійний аналіз експериментальних даних показав статистичну значущість фактора В – природи розпушувача. Рівні інших трьох факторів практично однаково впливають на зовнішній вигляд таблеток L-триптофана з тіотриазоліном.

Вплив природи розпушувачів на якість поверхні спресованих таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном подано на рисунку 3.

Найкраща якість поверхні спресованих таблеток на основі L-триптофану та тіотриазоліну спостерігається при використанні натрій крохмальгліколяту, гірше впливають натрій карбоксиметилкрохмаль, поліплаздон ХЛ 10 та натрій кроскармелоза.

Оскільки фактори А, С і D виявилися статистично незначущими, то використання будь-якої із вивчених ДР дає майже однаковий результат за впливом на зовнішній вигляд таблеток L-триптофаном та тіотриазоліном.

Також проводилися дослідження впливу ДР на однорідність дозування таблеток з L-триптофаном та тіотриазоліном. Результати дисперсійного аналізу показали, що на даний показник в досліджуваних серіях таблеток впливають всі чотири вивчені фактори: $A > B > C > D$.

На рисунку 4 наведено вплив наповнювачів (фактора А) на однорідність маси таблеток, до складу яких входить L-триптофан та тіотриазолін.

Найкращі показники спостерігали при використанні суміші МКЦ 101+ крохмалю картопляного+магній карбонату основного, який має перевагу над іншими сумішами: МКЦ 101+крохмаль картопляний+лактоза моногідрат, МКЦ 101+ крохмал картопляний+кальцій дигідрофосфат безводний, МКЦ 101+ крохмаль картопляний+неусілін УФЛ. Зазначимо, що для всіх видів досліджених наповнювачів однорідність маси отриманих таблеток знаходилась у фармакопейних нормах.

При дослідженні впливу розпушувачів (фактор В) на однорідність дозування таблеток, до складу яких входить L-триптофан та тіотриазолін, найкраща однорідність маси таблеток забезпечується при використанні поліплаздон ХЛ 10, який має переваги над натрій крохмальгліколятом, натрій кроскармелозою та натрій карбоксиметилкрохмалем.

При використанні в якості зв'язуючого розчину (фактор С) 5 % розчину ГПМЦ 5 однорідність маси таблеток L-триптофану з тіотриазоліном найкраща (a_2), наступні місця в ряду переваг займають 3 % розчин МЦ 15 (a_3), 7 % розчин повідону 30 (a_4) та 3 % крохмальний клейстер (a_1).

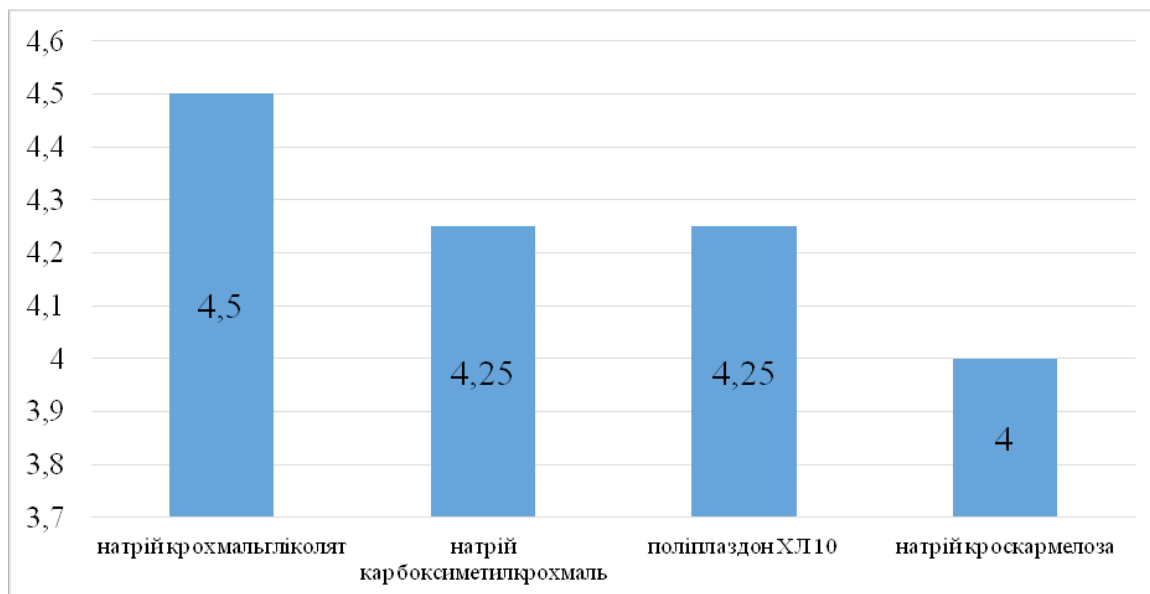


Рис. 3. Вплив розпушувачів (фактора В) на зовнішній вигляд таблеток з L-триптофаном та тіотриазоліном.

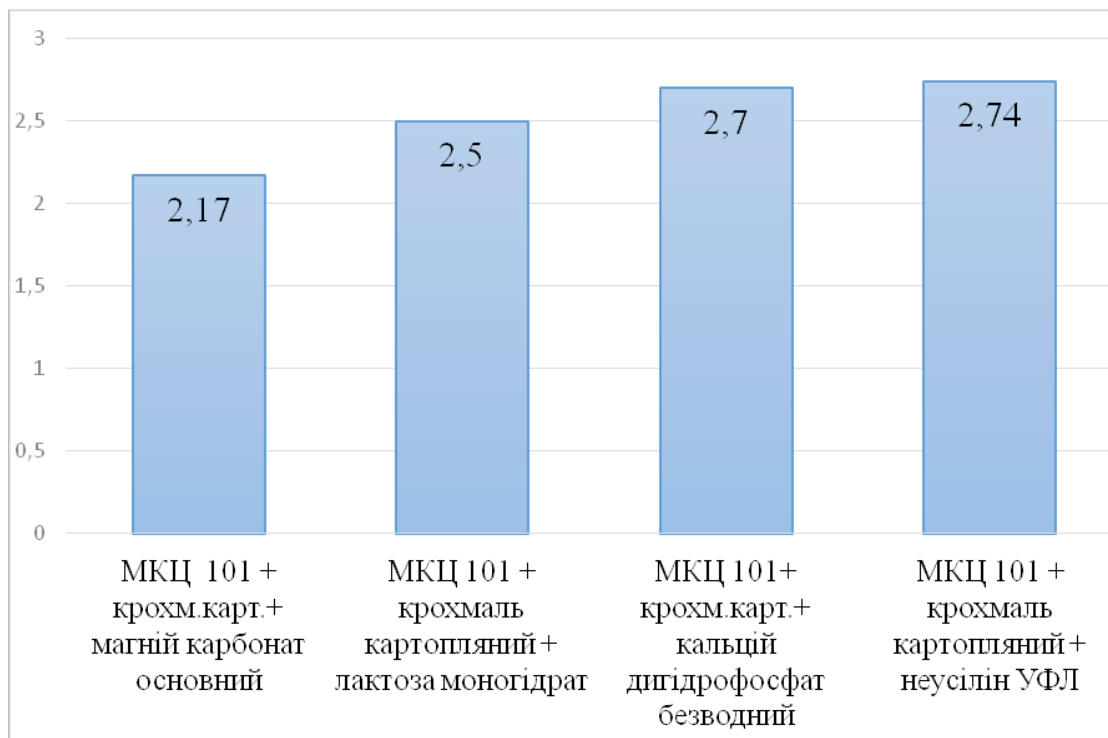


Рис. 4. Вплив наповнювачів на однорідність маси таблеток з L-триптофаном та тіотриазоліном.

Ефективність дії природи солубілізаторів (фактор D) на однорідність маси таблеток, до складу яких входить L-триптофан та тіотриазолін ілюструється наступною залежністю: аеросил (d_4) > твін 80 (d_2) > натрій лаурилсульфат (d_3) > відсутність солубілізатора (d_1).

Висновок. У результаті проведених досліджень вивчили вплив чотирьох груп допоміжних речовин на

однорідність дозування, процес пресування та зовнішній вигляд таблеток з L-триптофаном та тіотриазоліном. Більшість із вивчених 16-ти ДР придатні для отримання таблеток, на основі L-триптофану та тіотриазоліну методом вологої грануляції. За дослідженими показниками (процес пресування, якість поверхні таблеток, однорідність дозування) побудовані діаграми переваг рівнів 4-х вивчених факторів.

ВЫБОР ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ТАБЛЕТОК L-ТРИПТОФАНА С ТИОТРИАЗОЛИНОМ МЕТОДОМ ВЛАЖНОЙ ГРАНУЛЯЦИИ

Л. И. Кучеренко^{1,2}, И. А. Мазур^{1,2}, С. А. Борсук², Е. А. Портна^{1,2}

НПО «Фарматрон»¹

Запорожский государственный медицинский университет²

farm_chem@bigmir.net

Цель работы. Создание нового таблеточного лекарственного средства нейрорепрогенеративного действия на основе L-триптофана и тиотриазолина, подбор оптимальных вспомогательных веществ, изучение их влияния на процесс прессования, качество поверхности и однородность массы дозирования таблеток.

Материалы и методы. Действующие вещества – L-триптофан и тиотриазолин в соотношении 4:1, вспомогательные вещества (наполнители, разрыхлители, связующие растворы, солубилизаторы). Таблетки прессовали методом влажной грануляции. Влияние ВВ веществ на таблетки, в состав которых входят L-триптофан и тиотриазолин, изучали по следующим показателям: однородность дозирования массы таблеток, процесс прессования, внешний вид поверхности таблеток после изготовления.

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 с L-триптофаном и тиотриазолином влияет природа наполнителей, разрыхлителей,

связующих растворов, солюбилизаторов. Так, на процесс прессования таблеток среди наполнителей лучший влияние оказывает смесь ВВ, как МКЦ 101 + крахмал картофельный + неусилин УФЛ, среди разрыхлителей лидером является натрий крахмалгликолят.

На качество поверхности таблеток L-триптофана с тиотриазолином после изготовления среди разрыхлителей наиболее положительное влияние оказывает смесь МКЦ 101 + крахмал картофельный + магний карбонат основной. На однородность дозирования массы таблеток среди связующих растворов лидером является 5 % раствор ГПМЦ 5, среди разрыхлителей преимущество на стороне полиплаздона ХЛ 10, среди наполнителей лидирует смесь МКЦ 101 + крахмал картофельный + магний карбонат основной, среди солюбилизаторов наибольшее влияние имеет аэросил.

Выводы. Изучено влияние четырех групп вспомогательных веществ на однородность дозирования, процесс прессования и внешний вид таблеток с L-триптофаном и тиотриазолином. Большинство из изученных 16-ти ВВ пригодны для получения таблеток на основе L-триптофана и тиотриазолина методом влажной грануляции. По исследованным показателям (процесс прессования, качество поверхности таблеток, однородность дозирования) построены диаграммы преимуществ уровней 4-х изученных факторов.

Ключевые слова: L-триптофан; тиотриазолин; таблетки; вспомогательные вещества; метод влажной грануляции; математическое планирование эксперимента.

SELECTION OF EXCIPIENTS FOR L-TRIPTOPHANE TABLETS WITH THIOTRIAZOLINE BY WET GRANULATION

L. I. Kucherenko^{1,2}, I. A. Mazur^{1,2}, S. A. Borsuk², A. A. Portna^{1,2}

RPA «Farmatron»¹

Zaporizhzhia State Medical University²

farm_chem@bigmir.net

The aim of the work. Creation of new tablet drug with neuropsychotropic effect based on L-tryptophan and thiotriazoline, selection of optimal excipients, study of their effect on the pressing process, surface quality and uniformity of the tablet dosing mass.

Materials and Methods. The active substances are L-tryptophan and thiotriazoline in a 4:1 ratio, excipients (fillers, disintegrants, binding solutions, solubilizers). The tablets were compressed by wet granulation. The effect of the excipients on tablets containing L-tryptophan and thiotriazoline was studied according to the following parameters: uniformity of the tablet dosing mass, pressing process, appearance of tablet surface after production.

Results and Discussion. According to the results of ANOVA of the experimental data, it was found that the nature of the fillers, disintegrants, binding solutions, solubilizers influences the pressing process, the appearance of the surface of the tablets after production, and the uniformity of the tablet dosing mass with L-tryptophan and thiotriazoline. For example, the mixture of such explosives as MCC 101+potato starch+neusilin UFL has the best influence among fillers on the process of tablets pressing, sodium starch glycolate is the leader among disintegrants.

The quality of the surface of L-tryptophan tablets with thiotriazoline after production is most favorably affected by the mixture of MCC 101+potato starch+basic magnesium carbonate among disintegrants. The 5 % solution of hydroxypropylmethylcellulose 5 is the leader for uniformity of the tablet dosing mass among binders, the advantage is on the side of the polyplasdone XL 10 among disintegrants, the mixture of MCC 101+potato starch+magnesium carbonate is the main one among the fillers, aerosil is the most influential among the solubilizers.

Results. The effect of four groups of excipients on the uniformity of dosing, the pressing process and the appearance of tablets with L-tryptophan and thiotriazoline was studied. Most of the 16 studied excipients are suitable for tableting based on L-tryptophan and thiotriazoline by wet granulation. The diagrams of the advantages of the levels of 4 investigated factors were made from the studied parameters (pressing process, surface quality of tablets, uniformity of dosing).

Key words: L-tryptophan; thiotriazoline; tablets; excipients; wet granulation method; the mathematical experiment planning.

Список літератури

1. Gbiadoni L. Mental stress induces transient endothelial dysfunction in humans / L. Gbiadoni, A. Donald, M. Cropley // *Circulation*. – 2000. – №102. p. 2473–2478.
2. Изучение фармакологических свойств нового комбинированного лекарственного средства триптофана с тиотриазолином (Сообщение 1) / Л. И. Кучеренко, И. Ф. Беленичев, И. А. Мазур [и др.] // *Рецепт*. – 2016. – Т. 19, № 6. – С. 697 – 703.

3. Разработка лекарственных средств на основе фиксированных комбинаций с антиоксидантами – перспективное направление современной фармакологии / И. А. Мазур, И. С. Чекман, И. Ф. Беленичев [и др.] // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2011. – № 5. – С. 199–200.
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. Кучеренко Л. І. Вибір допоміжних речовин з метою отримання таблеток ізоніазиду з тіотриазоліном мето-

- дом вологої грануляції / Л. І. Кучеренко, О. В. Хромильова // Фармацевт. часоп. – 2013. – № 4. – С. 83–87.
6. 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.
7. 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.
8. 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. Gbiadoni L, Donald A, Cropley M. Mental stress induces transient endothelial dysfunction in humans. *Circulation*, 2000;102: 2473-8.
2. Mazur IA, Belenichev IF, Kucherenko LI. [Study of the pharmacological properties of the new combined tryptophan with thiotriazolin (Report 1)]. *Retsept*. 2016; 6: 697-703.
3. Mazur IA, Chekman IS, Belenichev IF, Kucherenko LI. [Development of drugs based on fixed combinations with antioxidants is a promising area of modern pharmacology]. *Farmakol and likar toksikol*. 2011;5: 199-200.
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; Kharkiv: National University of Pharmacy; 2010;1: 469. Ukrainian.
5. Kucherenko LI, Khromylova OV. [Choice of excipients to obtain tablets of Isoniazid with Thiotriazolin by wet granulation]. *Farmatsevt chasop*. 2013;4: 83-7. Ukrainian.
6. Bidnenko OS, Kucherenko LI, Mazur IA, Moriak ZB. [Choice of rational excipients to create "Angiolin" tablets by wet granulation]. *Farmatsevt chasop*. 2016;2: 16-21. Ukrainian.
7. State Pharmacopoeia of Ukraine. 1 vol. / State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Medicines Quality. - 2nd edn. Kharkov: State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Medicines Quality, 2015;3: 1126. Ukrainian.
8. Hroshovi TA, Martseniuk VP, Kucherenko LI, Vronska LV, Hurieieva SM. Mathematical planning of experiment in pharmacy. [Математичне планування експерименту в фармації] Ternopil: Ternopil State Medical University; 2008. Ukrainian.

Отримано 29.06.2017