

УДК 615.31-021.633:547.792]:615.453.6.012-046.67  
DOI <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2018.4.9704>

## ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН НА ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТАБЛЕТОК L-АРГІНІНУ З ТІОТРИАЗОЛІНОМ

© О. В. Хромильова

Запорізький державний медичний університет

НВО «Фармапрон»

[hromylova.olga@gmail.com](mailto:hromylova.olga@gmail.com)

**Мета роботи.** Вивчення впливу допоміжних речовин на стиранисть, стійкість до роздавлювання і час розпадання таблеток L-аргініну з тіотриазоліном.

**Матеріали і методи.** У дослідженнях використовували: L-аргінін (виробник: Sigma-Aldrich, США), тіотриазолін (виробник: Державне підприємство «Завод хімічних реактивів» Науково-технологічного комплексу «Інститут монокристалів» НАН України), сертифіковані допоміжні речовини як вітчизняного, так і закордонного виробництва.

**Результати й обговорення.** Дисперсійний аналіз результатів дослідження за показниками стиранисті таблеток, стійкості таблеток до роздавлювання і часу розпадання таблеток L-аргініну з тіотриазоліном допоміг на основі порівняння отриманих середніх значень рівнів вивчених факторів вибрати кращі допоміжні речовини: маніт із зразків наповнювачів на основі цукрів, крохмаль картопляний із зразків розпушувачів, МКЦ 301 – з групи регуляторів вологи, з групи зв'язуючих речовин обрано 3 % розчин ГПМЦ 2910.

**Висновки.** За результатами проведених досліджень ми вивчили вплив чотирьох груп допоміжних речовин на стиранисть, стійкість до роздавлювання та час розпадання таблеток L-аргініну з тіотриазоліном, отриманих методом вологої грануляції. Дисперсійний аналіз результатів експериментальних даних допоміг вибрати допоміжні речовини, які забезпечують необхідні фармако-технологічні вимоги, що висуваються до таблеткової лікарської форми ДФУ.

**Ключові слова:** L-аргінін; тіотриазолін; таблетки; допоміжні речовини; волога грануляція; математичне планування експерименту.

**Вступ.** На сьогодні серцево-судинні захворювання – одна з головних причин смертності населення всього світу. Тому актуальним завданням сучасної медицини та фармації є розробка нових вискоєфективних препаратів для лікування цих патологій. L-аргінін як активний донатор NO сприяє розширенню судин і може проявляти протиішемічну і кардіопротективну дію [1]. Перспективним є створення нового комбінованого лікарського препарату, до складу якого входять L-аргінін і тіотриазолін. Завдяки комбінуванню L-аргініну з тіотриазоліном посилюються його протекторні властивості, поліпшується енергозабезпечення ішемізованого міокарда і підвищується його біодоступність [2]. Ми вивчили різні комбінації L-аргініну з тіотриазоліном – 1:1; 2:1; 3:1; 4:1; 5:1; 6:1 і 7:1 в умовах гострої ішемії міокарда і встановили оптимальну комбінацію – 4:1 [3]. Для нового комбінованого лікарського препарату обрано раціональну лікарську форму – таблетки.

Раніше ми вивчили вплив ДР (табл. 1) на процес пресування ( $y_1$ ), зовнішній вигляд таблеток ( $y_2$ ) та однорідність маси таблеток L-аргініну з тіотриазоліном ( $y_3$ ) [4].

Мета роботи – вивчення впливу допоміжних речовин на стиранисть, стійкість до роздавлювання і час розпадання таблеток L-аргініну з тіотриазоліном.

**Матеріали і методи.** У дослідженнях використовували: L-аргінін (виробник: Sigma-Aldrich, США); тіотриазолін (виробник: Державне підприємство «Завод хімічних реактивів» Науково-технологічного комплексу «Інститут монокристалів» НАН України), сертифіковані ДР як вітчизняного, так і закордонного виробництва.

У процесі роботи вивчали чотири групи ДР (табл. 1).

Таблетки L-аргініну з тіотриазоліном готували методом вологої грануляції [4]. Пресували таблетки за допомогою лабораторного настільного таблеткового пресу 6000S (виробник: Білорусь) з діаметром пуанб сонів 10 мм.

Для вивчення чотирьох якісних чинників використовували греко-латинський квадрат 4x4 [5]. Матрицю планування експерименту та результати дослідження таблеток L-аргініну з тіотриазоліном наведено в таблиці 2.

Стійкість таблеток L-аргініну з тіотриазоліном до роздавлювання вивчали згідно з ДФУ (ДФУ 2, Т 1,

**Таблиця 1.** Допоміжні речовини, які вивчали при створенні таблеток L-аргініну з тіотриазоліном

ДР (фактори)	Рівні факторів
Фактор А – наповнювачі на основі цукрів	a <sub>1</sub> – лактоза моногідрат a <sub>2</sub> – сахароза a <sub>3</sub> – маніт a <sub>4</sub> – фруктоза
Фактор В – розпушувачі	b <sub>1</sub> – крохмаль картопляний b <sub>2</sub> – крохмаль преджелатинізований b <sub>3</sub> – натрій кроскармелоза b <sub>4</sub> – натрій карбоксиметилкрохмаль
Фактор С – наповнювачі різних груп (регулятори вологи)	c <sub>1</sub> – МКЦ 101 c <sub>2</sub> – МКЦ 301 c <sub>3</sub> – арбоцель 290 c <sub>4</sub> – арбоцель 80
Фактор D – зв'язуючі речовини	d <sub>1</sub> – 3 % крохмальний клейстер d <sub>2</sub> – 3 % розчин метилцелюлози (МЦ) 100 d <sub>3</sub> – 3 % розчин гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ) 2910 d <sub>4</sub> – 3 % розчин полівінілпіролідону (ПВП) К 17

**Таблиця 2.** Чотирифакторний експеримент на основі 4x4 греко-латинського квадрату і результати дослідження таблеток L-аргініну з тіотриазоліном

№ з/п	A	B	C	D	y <sub>4</sub>	y' <sub>4</sub>	y <sub>5</sub>	y' <sub>5</sub>	y <sub>6</sub>	y' <sub>6</sub>
1	a <sub>1</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>1</sub>	d <sub>1</sub>	0,06	0,07	72,8	74,7	0,45	0,36
2	a <sub>1</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>2</sub>	d <sub>4</sub>	0,03	0,02	64,8	69,5	1,33	1,08
3	a <sub>1</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>3</sub>	d <sub>2</sub>	0,02	0,01	36,0	38,6	2,33	2,07
4	a <sub>1</sub>	b <sub>4</sub>	c <sub>4</sub>	d <sub>3</sub>	0,03	0,02	94,3	97,9	4,11	3,50
5	a <sub>2</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>2</sub>	d <sub>3</sub>	0,08	0,07	98,6	102,4	0,24	0,18
6	a <sub>2</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>1</sub>	d <sub>2</sub>	0,06	0,05	102,6	105,4	6,11	7,54
7	a <sub>2</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>4</sub>	d <sub>4</sub>	0,04	0,05	44,5	47,6	1,44	1,14
8	a <sub>2</sub>	b <sub>4</sub>	c <sub>3</sub>	d <sub>1</sub>	0,14	0,14	49,7	52,8	0,44	0,27
9	a <sub>3</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>3</sub>	d <sub>4</sub>	0,04	0,03	65,8	68,5	4,44	3,53
10	a <sub>3</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>4</sub>	d <sub>1</sub>	0,06	0,04	78,2	82,1	5,22	4,36
11	a <sub>3</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>1</sub>	d <sub>3</sub>	0,03	0,02	109,4	112,3	5,45	4,36
12	a <sub>3</sub>	b <sub>4</sub>	c <sub>2</sub>	d <sub>2</sub>	0,03	0,02	79,6	83,6	3,33	3,26
13	a <sub>4</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>4</sub>	d <sub>2</sub>	1,23	1,54	76,9	82,3	0,34	0,23
14	a <sub>4</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>3</sub>	d <sub>3</sub>	0,02	0,01	80,3	84,8	1,55	0,58
15	a <sub>4</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>2</sub>	d <sub>1</sub>	0,02	0,01	81,3	85,0	2,44	2,08
16	a <sub>4</sub>	b <sub>4</sub>	c <sub>1</sub>	d <sub>4</sub>	2,51	3,44	74,6	74,2	0,33	0,28

Примітки: y<sub>4</sub>, y'<sub>4</sub> – стираність таблеток L-аргініну з тіотриазоліном, першої і другої серії відповідно, %;  
y<sub>5</sub>, y'<sub>5</sub> – стійкість таблеток L-аргініну з тіотриазоліном до роздавлювання, першої і другої серії відповідно, Н;  
y<sub>6</sub>, y'<sub>6</sub> – час розпадання таблеток L-аргініну з тіотриазоліном, першої і другої серії відповідно, хв.

п. 2.9.8) за допомогою приладу Pharma test PTB 311E (Hainburg, Німеччина), стираність за допомогою приладу Pharma test AG Siemensstrasse 5 D-63512 (Hainburg, Німеччина) згідно з ДФУ (ДФУ 2, Т 1, п. 2.9.7), час розпадання таблеток на приладі ERWEKA ZTx20 (Німеччина) згідно з ДФУ (ДФУ 2, Т 1 п. 2.9.1) [6].

Кожну серію дослідів реалізовували двічі. Результати експериментальних досліджень підлягали дис-

персійному аналізу за процедурою, яка описана в монографії [5].

**Результати й обговорення.** На підставі дисперсійного аналізу експериментальних даних робили висновки про статистичну значущість вивчених факторів. Для статистично значущих факторів проводили порівняння між рівнями, в окремих випадках будували діаграми.

Дисперсійний аналіз експериментальних даних показав, що вплив на стираність таблеток L-аргініну з тіотриазоліном мають фактори А, В, С. Фактор D ви явився статистично незначущий.

Вплив природи наповнювачів на стираність таблеток L-аргініну з тіотриазоліном зображено на рисунку 1.

Дані рисунка підтверджують, що найменша стираність таблеток L-аргініну з тіотриазоліном спостерігається при використанні лактози моногідрату (0,03 %), маніту (0,04 %) і сахарози (0,08 %). Вказані ДР мають суттєву перевагу над фруктозою (1,09 %).

Вплив природи розпушувачів на стираність таблеток L-аргініну з тіотриазоліном зображено на рисунку 2.

Ефективність розпушувачів за впливом на стираність таблеток L-аргініну з тіотриазоліном ілюструє наступний ряд переваг: натрій кроскармелоза (0,02 %) > крохмаль преджелатинізований (0,04 %) > крохмаль преджелатинізований

(0,04 %) > крохмаль крохмальний (0,39 %) > натрій карбоксиметилкрохмаль (0,79 %).

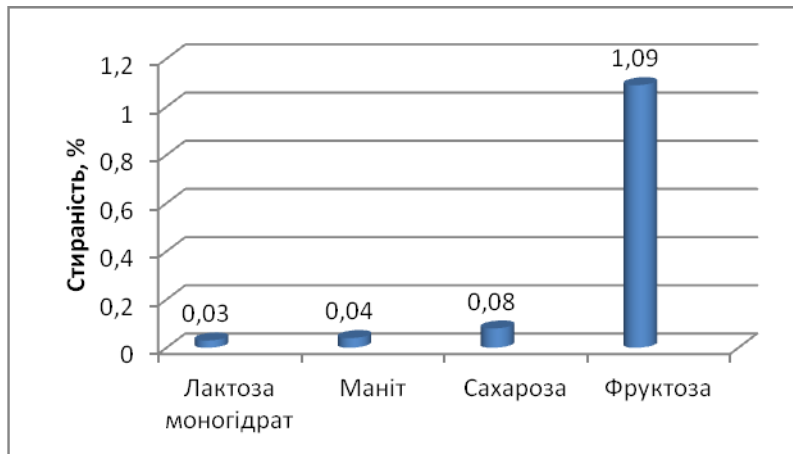
Вплив ДР із групи регуляторів вологи на стираність таблеток L-аргініну з тіотриазоліном зображено на рисунку 3.

Дані рисунка 3 показують, що найменше значення стираності таблеток L-аргініну з тіотриазоліном отримано при використанні як ДР МКЦ 301 (0,03 %) та арбоцелю 290 (0,05 %). Вказані ДР мають перевагу над арбоцелем 80 (0,37 %) та МКЦ 101 (0,78 %).

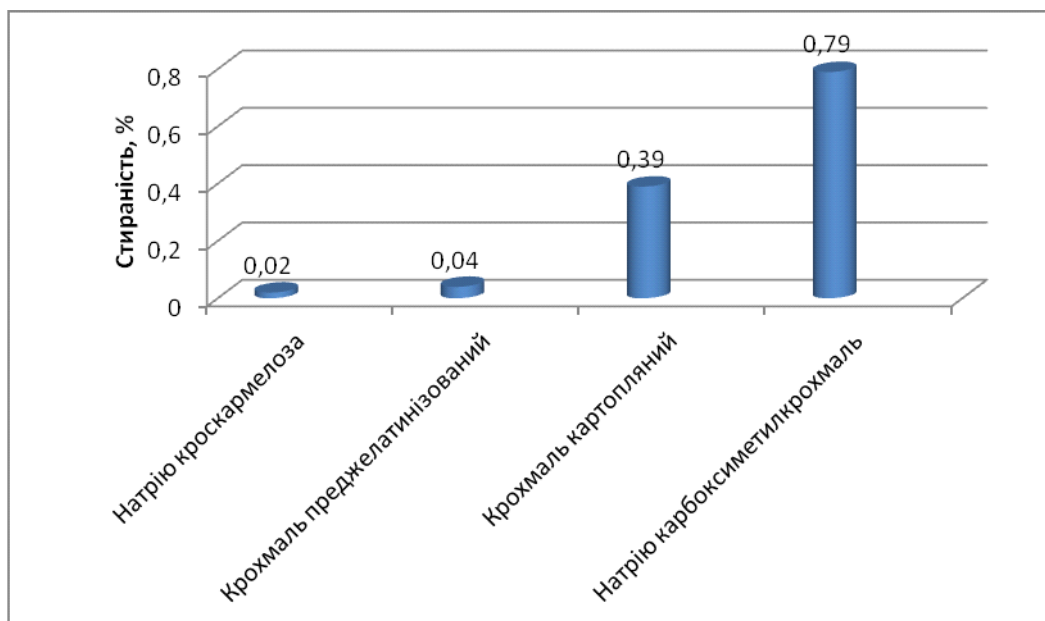
Дисперсійний аналіз показав статистичну значущість всіх факторів на стійкість таблеток L-аргініну з тіотриазоліном до роздавлювання: D > C > A > B.

Вплив природи зв'язувальних речовин на стійкість таблеток L-аргініну з тіотриазоліном до роздавлювання показано на рисунку 4.

Дані рисунка 4 показують, що найбільш стійкі до роздавлювання були таблетки L-аргініну з тіотриазоліном



**Рис. 1.** Вплив природи наповнювачів на основі цукрів на стираність таблеток L-аргініну з тіотриазоліном.



**Рис. 2.** Вплив природи розпушувачів на стираність таблеток L-аргініну з тіотриазоліном.

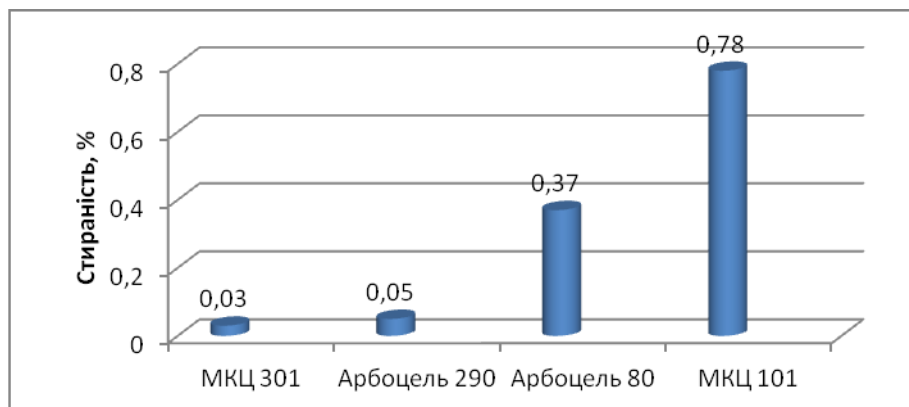


Рис. 3. Вплив регуляторів вологи на стираність таблеток L-аргініну з тіотриазоліном.

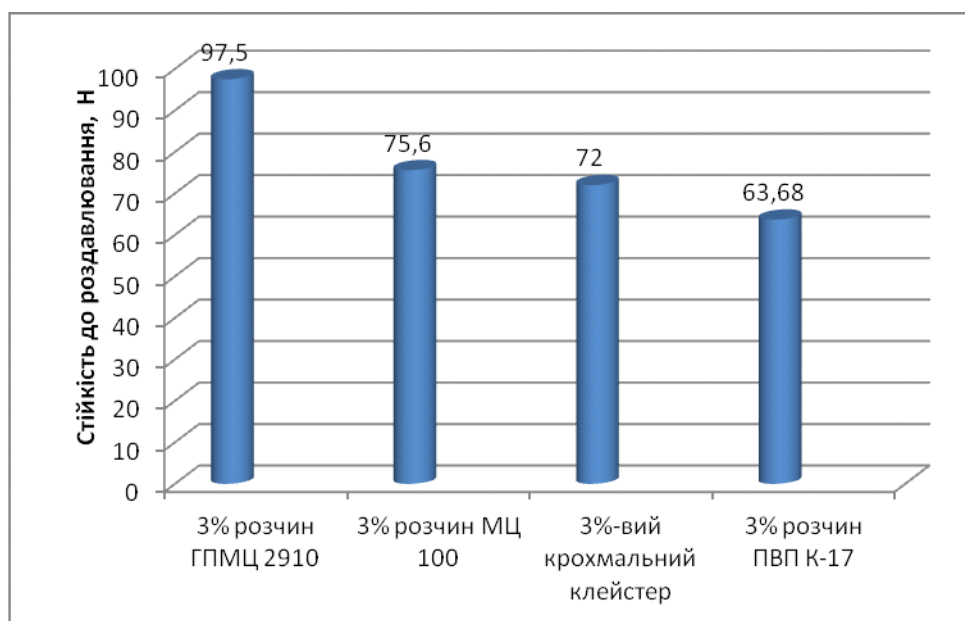


Рис. 4. Вплив природи зв'язувальних речовин на стійкість таблеток L-аргініну з тіотриазоліном до роздавлювання.

ліном при використанні 3 % розчину ГПМЦ 2910 (97,5 Н). Вказаний зв'язувальний розчин має переваги над 3 % розчином МЦ 100 (75,6 Н), 3 % крохмальним клейстером (72 Н) та 3 % розчином ПВП К 17 (63,68 Н).

Серед вивчених зразків регуляторів вологи (фактор С) за впливом на стійкість таблеток L-аргініну з тіотриазоліном до роздавлювання найкращим виявився МКЦ 101 (90,75 Н), яка має перевагу над МКЦ 301 (83,1 Н), арбоцелем 80 (75,47 Н) та арбоцелем 290 (59,56 Н).

Серед вивчених наповнювачів на основі цукрів (фактор А) за впливом на стійкість таблеток L-аргініну з тіотриазоліном до роздавлювання отримали наступний ряд переваг: маніт (83,94 Н) > фруктоза (79,92 Н) > сахароза (75,45 Н) > лактоза моногідрат (68,57 Н).

Кращою допоміжною речовиною серед вивчених розпушувачів (фактор В) був крохмаль преджелатинізований (83,48 Н), який має перевагу над крохмалем кар-

топляним (80,25 Н), натрій карбоксиметилкрохмалем (75,85Н) та натрій кроскармелозою (69,33 Н).

Дисперсійний аналіз експериментальних даних показав, що на час розпадання таблеток L-аргініну з тіотриазоліном впливають всі чотири вивчені фактори:  $A > B > D > C$ .

Вплив наповнювачів на основі цукрів (фактор А) на час розпадання таблеток L-аргініну з тіотриазоліном показано на рисунку 5.

Дані рисунка 5 показують, що найшвидше розпадалися таблетки L-аргініну з тіотриазоліном при використанні як ДР фруктозу (0,98 хв), яка має перевагу над лактозою моногідратом (1,9 хв), сахарозою (2,17 хв) та манітом (4,24 хв).

Вивчені розпушувачі за впливом на час розпадання таблеток L-аргініну з тіотриазоліном можна розмістити в такій послідовності: крохмаль картопляний (1,22 хв) > натрію карбоксиметилкрохмаль (1,94 хв) > натрію кроскармелоза (2,66 хв) > крохмаль преджелатинізований (3,47 хв).

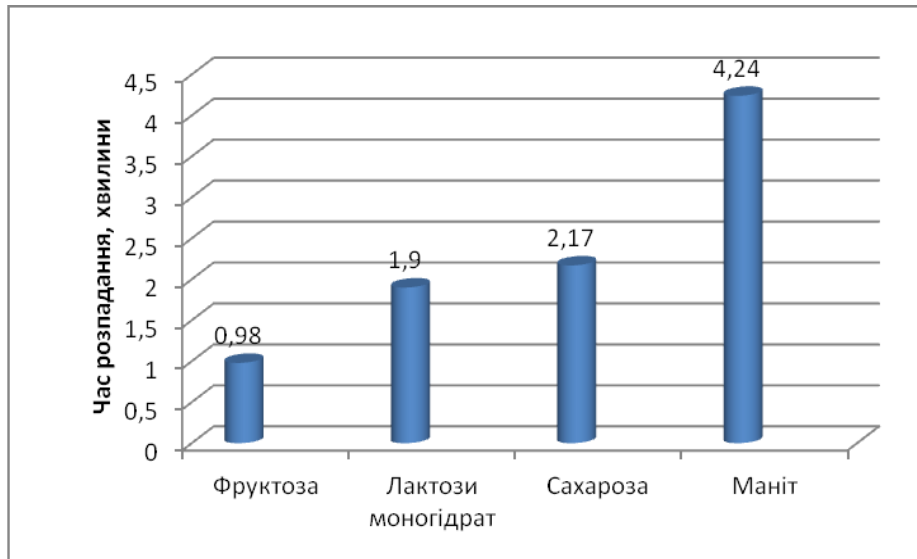


Рис. 5. Вплив природи наповнювачів на основі цукру на час розпадання таблеток L-аргініну з тіотриазоліном.

Серед вивчених зразків зв'язувальних речовин на час розпадання таблеток L-аргініну з тіотриазоліном найкращим виявився 3 % розчин ПВП К-17 (1,69 хв), який має перевагу над 3 % крохмальним клейстером (1,95 хв), 3 % розчином ГПМЦ 2910 (2,49 хв), 3 % розчином МЦ 100 (3,15 хв).

Вплив зразків регуляторів вологи на час розпадання таблеток L-аргініну з тіотриазоліном наступний: МКЦ 301 (1,74 хв) > арбоцель 290 (1,9 хв) > арбоцель 80 (2,54 хв) > МКЦ 101 (3,11 хв).

Для вибору кращих ДР з метою отримання таблеток L-аргініну з тіотриазоліном методом вологої грануляції використовували узагальнений показник – функцію бажаності [6]. Для цього первинні результати за вивченими показниками таблеток L-аргініну з тіотриазоліном переводили в безрозмірні величини.

Дисперсійний аналіз результатів дослідження, отриманих за допомогою функції бажаності, дозволив на основі порівняння отриманих середніх значень рівнів вивчених факторів вибрати кращі ДР: маніт із зразків наповнювачів на основі цукрів, крохмаль картопляний із зразків розпушувачів, МКЦ 301 з групи регуляторів вологи, з групи зв'язувальних речовин обрано 3 % розчин ГПМЦ 2910.

**Висновки.** У результаті проведених досліджень ми вивчили вплив чотирьох груп ДР на стиранисть, стійкість до роздавлювання та час розпадання таблеток L-аргініну з тіотриазоліном, отриманих методом вологої грануляції. Дисперсійний аналіз результатів допоміг вибрати ДР, які забезпечують необхідні фармако-технологічні вимоги, що висуваються до таблеткової лікарської форми ДФУ.

## ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ НА ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТАБЛЕТОК L-АРГИНИНА С ТИОТРИАЗОЛИНОМ

О. В. Хромылева

Запорожский государственный медицинский университет,

НПО «Фарматрон»

hromylova.olga@gmail.com

**Цель работы.** Изучение влияния вспомогательных веществ на истираемость, устойчивость таблеток к раздавливанию и распадаемость таблеток L-аргинина с тиотриазолином.

**Материалы и методы.** В исследованиях использовали L-аргинин (производитель: Sigma-Aldrich, США), тиотриазолин (производитель: Государственное предприятие «Завод химических реактивов» Научно-технологического комплекса «Институт монокристаллов» НАН Украины), сертифицированные вспомогательные вещества как отечественного, так и зарубежного производства.

**Результаты и обсуждение.** Дисперсионный анализ результатов по показателям истираемости таблеток, стойкости таблеток к раздавливанию и распадаемости таблеток L-аргинина с тиотриазолином позволил на основе сравнения полученных средних значений уровней изученных факторов выбрать лучшие вспомогательные вещества: маннит

из образцов наполнителей на основе сахаров, крахмал картофельный из образцов разрыхлителей, МКЦ 301 из группы регуляторов влаги, из группы связующих веществ выбрали 3 % раствор ГПМЦ 2910.

**Выводы.** В результате проведенных нами исследований изучили влияние четырех групп вспомогательных веществ на истираемость, устойчивость к раздавливанию, распадаемость таблеток L-аргинина с тиотриазолином, полученных методом влажной грануляции. Дисперсионный анализ результатов позволил выбрать вспомогательные вещества, которые обеспечивают необходимые фармако-технологические требования, предъявляемые к таблеткам ГФУ.

**Ключевые слова:** L-аргинин; тиотриазолин; таблетки; вспомогательные вещества; влажная грануляция; математическое планирование эксперимента.

## THE STUDY OF THE EXCIPIENTS INFLUENCE ON PHARMACO-TECHNOLOGICAL CHARACTERISTICS OF L-ARGININE WITH THIOTRIAZOLIN TABLETS

**O. V. Khromylova**

*Zaporizhzhia State Medical University, RPA "Farmatron"*

*hromylova.olga@gmail.com*

**The aim of the work.** The study of the excipients influence on friability, resistance to crushing of tablets and disintegration of L-arginine with thiotriazolin tablets.

**Materials and Methods.** The studies used L-arginine (manufacturer: Sigma-Aldrich, USA), thiotriazolin (manufacturer: State Enterprise Plant of Chemical Reagents of the Scientific and Technological Complex "Institute of Single Crystals" of the National Academy of Sciences of Ukraine), certified auxiliary substances, both domestic and foreign production.

**Results and Discussion.** Dispersion analysis of the results on the abrasability of tablet, strength and disintegration of L-arginine tablets with thiotriazolin allowed, based on a comparison of the average values of the studied factors, to choose the best auxiliary substances: mannitol from samples of fillers based on sugars, potato starch from baking powder samples, MCC 301 from the group of moisture regulators; from the group of binders, a 3 % solution of HPMC 2910 was chosen.

**Conclusions.** As a result of our research, we studied the effect of four groups of excipients on the abrasability, strength, disintegration of L-arginine tablets with thiotriazolin obtained by the method of wet granulation. Dispersion analysis of the results allowed to chose the excipients that provide all the pharmacotechnological requirements for SPU tablets.

**Key words:** L-arginin; thiotriazolin; tablets; excipients; wet granulation method; mathematical planning of the experiment.

### Список літератури

1. Мазур И. А. Метаболитотропные препараты : монография / И. А. Мазур, И. С. Чекман, И. Ф. Беленичев. – Запорожье, 2007. – 309 с.
2. 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.
3. Патент на винахід 110597 Україна, МПК (2015.01) А61К 31/198 (2006.01), А61К 9/00. Комбінований лікарський засіб гепатопротекторної, кардіопротекторної, плацентопротективної, токолітичної і NO-міметичної дії / Мазур І. А., Кучеренко Л. І., Беленічев І. Ф., Хромільова О. В., Сюсюка В. Г.; патентовласник ТОВ «Науково-виробниче об'єднання «Фарматрон». – № а 201506388 ; заявл. 30.06.2015; опубл. 12.01.16, Бюл. № 1.
4. Хромильова О. В. Выбор вспомогательных веществ для получения таблеток L-аргинина с тиотриазолином методом влажной грануляции. Сообщение 1. / О. В. Хромильова // Рецепт. – 2018. – № 4(21). – С. 516–524.
5. 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.
6. 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. Metabolithotropic drugs. [Метаболитотропные препараты] Zaporozhye; 2007. Russian.
2. 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.
3. Mazur IA, Kucherenko LA, Belenichev IA, Khromylova OV, Siusiuka VH. inventors; RPA "Farma-



tron", assignee. Combination drug with hepatoprotective, cardioprotective, placentoprotective, tocolytic and NO-mimetic action. [Комбінований лікарський засіб гепатопротекторної, кардіопротекторної, плацентопротективної, токолітичної і NO-міметичної дії] UA 110597. 2016 Jan 01. Ukrainian.

4. Khromylova OV. [Selection of excipients for L-arginine tablets with thiotriazoline by wet granulation (Report 1)]. Retsept. 2018;4(21): 516-24. Russian.

5. Hroshovyι TA, Martsenyuk VP, Kucherenko LI, Vronska LV, Hurieieva SM. Mathematical planning of experiment in pharmacy. [Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації] Ternopil: Ternopil State Medical University; 2008 Ukrainian.

6. State Pharmacopoeia of Ukraine: in 3 vol. [Державна Фармакопея України: в 3 т.] Kharkiv: State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Medicines Quality, 2015. Ukrainian.

Отримано 31.08.2018