

**Фармацевтична технологія, біофармація, гомеопатія**  
**Pharmaceutical technology, biopharmacy, homeopathy**

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Т. А. Грошовим  
УДК 615.453.6:[577.112.387+[615.31:547.792]].012  
DOI 0.11603/2312-0967.2017.4.8344

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

© Л. І. Кучеренко<sup>1,2</sup>, І. А. Мазур<sup>1,2</sup>, С. О. Борсук<sup>2</sup>

*НВТ «Фарматрон»<sup>1</sup>, Запоріжжя*  
*Запорізький державний медичний університет<sup>2</sup>*  
*farm\_chem@bigmir.net*

**Мета роботи.** Створення нового таблеткового лікарського засобу нейрорепродуктивної дії на основі L-триптофану та тіотриазоліну. Підбір оптимальних допоміжних речовин (ДР), вивчення їх впливу на стійкість таблеток до роздавлення, стиранисть, розпадання, зовнішній вигляд поверхні таблеток L-триптофану та тіотриазоліну після 6-ти місяців зберігання.

**Матеріали і методи.** Діючі речовини – L-триптофан та тіотриазолін у співвідношенні 4:1, ДР (наповнювачі, розпушувачі, зв'язуючі розчини, солубілізатори). Таблетки пресували методом вологої грануляції. Вплив ДР на таблетки, до складу яких входять L-триптофан та тіотриазолін, вивчали за такими показниками: стійкість таблеток до роздавлення, стиранисть, розпадання, зовнішній вигляд поверхні таблеток після 6-ти місяців зберігання.

**Результати й обговорення.** За результатами дисперсійного аналізу було встановлено, що на стійкість до роздавлення серед зв'язуючих розчинів позитивний вплив має 5 % розчин ГПМЦ; серед розпушувачів – натрій кроскармелоза; серед наповнювачів – суміш МКЦ 101 + крохмаль картопляний + лактоза моногідрат. Найменший вплив на стійкість до роздавлення таблеток L-триптофану з тіотриазоліном чинить додавання солубілізаторів. На стиранисть таблеток L-триптофану з тіотриазоліном серед солубілізаторів лідером є аеросил; серед розпушувачів – поліплаздон ХЛ 10.

При дослідженні часу розпадання таблеток найбільш значущою є суміш МКЦ 101+ крохмаль картопляний + кальцій дигідрофосфат безводний.

На зовнішній вигляд поверхні таблеток після шести місяців зберігання лідерами є натрій крохмальгліколят та суміш МКЦ 101 + крохмаль картопляний + магній карбонат основний.

**Висновки.** Вивчено вплив чотирьох груп ДР на стійкість таблеток L-триптофану з тіотриазоліном до роздавлення, стиранисть, час розпадання та зовнішній вигляд поверхні через 6 місяців зберігання. З метою отримання оптимального складу таблеток з L-триптофаном та тіотриазоліном відібрано такі ДР: суміш МКЦ 101 + крохмаль картопляний + магній карбонат основний, натрій крохмальгліколят, 5 % розчин ГПМЦ 5, аеросил, кальція стеарат. При використанні саме цих ДР були отримані таблетки L-триптофану з тіотриазоліном, які відповідають вимогам ДФУ щодо таблеток.

**Ключові слова:** L-триптофан; тіотриазолін; таблетки; допоміжні речовини; метод вологої грануляції; фармако-технологічні показники таблеток; математичне планування експерименту.

### **Повідомлення 2. Вплив допоміжних речовин на фармако-технологічні показники таблеток L-триптофану з тіотриазоліном, отриманих методом вологої грануляції.**

**Вступ.** Початок теперішнього тисячоліття ознаменувався значним зменшенням тривалості та погіршенням якості життя. Це прямо пропорційно пов'язано зі збільшенням хворих із порушеннями центральної нервової системи, які виникли в результаті негативного впливу стресу [1]. У зв'язку з цим, створення нових, безпечних лікарських засобів на основі комбінацій анксиолітичного препарату з антиоксидантами, завдяки чому зменшиться велика кількість побічних ефектів та стане можливим розширення застосування нового препарату, є одним з головних завдань сучасної фармації [2, 3].

З огляду на це розроблено та створено комбінований лікарський засіб на основі триптофану з тіотриазоліном в оптимальному співвідношенні 4:1. Саме при використанні комбінації таких діючих речовин та в цьому співвідношенні побічні ефекти триптофану, а саме сухість в ротовій порожнині, сонливість, зниження апетиту, зменшилися, а спектр фармакологічної дії розширився. Крім основної анксиолітичної дії триптофану і антиоксидантної й протиішемічної дії тіотриазоліну, дана комбінація проявляє й додаткові стреспротекторний, а також ноотропний ефекти [4, 5].

Відомо, що однією з найпоширеніших і перспективних лікарських форм (ЛФ) є таблетки, які на даний час складають близько 65 % загального обсягу анксиолітичних та 40 % ноотропних готових лікарських форм. Дана ЛФ дає змогу застосовувати анксиолітич-

ні та ноотропні препарати пацієнтам поза межами лікувально-профілактичного закладу [6].

Тому створення нового комбінованого нейропсихотропного засобу, до складу якого входить L-триптофан та тіотриазолін, є актуальною задачею сучасної медицини та фармації.

Метою нашого дослідження є створення нового таблеткового лікарського засобу нейропсихотропної дії, на основі L-триптофану та тіотриазоліну, підбір оптимальних ДР, вивчення їх впливу на стійкість таблеток до роздавлювання, стираність таблеток, розпадання таблеток, зовнішній вигляд поверхні таблеток після 6-ти місяців зберігання.

Дані дослідження є продовженням комплексної наукової програми «Цілеспрямований пошук біологічно активних речовин в ряду азаетероциклів і створення оригінальних лікарських засобів та фіксованих комбінацій лікарських препаратів», яка реалізується співробітниками НВО «Фарматрон» і фахівцями кафедри фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету.

**Матеріали і методи.** Як було зазначено в попередніх дослідженнях, при створенні таблеток L-триптофану з тіотриазоліном враховували фізико-хімічні і технологічні властивості діючих речовин, їх співвідношення в складі таблеток, а також середню масу таблеток. Завдяки технологічним властивостям, для тіотриазоліну характерне пряме пресування, L-триптофан, у свою чергу, відноситься до дрібнодисперсних порошків, з яких можна отримати таблетки тільки з використанням методу вологої грануляції. Враховуючи все вище зазначене, було прийнято рішення використовувати метод вологої грануляції для отримання таблеток, до складу яких входять L-триптофан та тіотриазолін [6]. У дослідженні використані: L-триптофан (виробник: Sigma-Aldrich); тіотриазолін (виробник: Державне підприємство «Завод хімічних реактивів» Науково-технологічного комплексу «Інститут монокристалів» НАН України).

У процесі роботи було вивчено чотири групи допоміжних речовин, фактори та їх рівні наведено в повідомленні 1 [6], а саме: комбіновані наповнювачі (фактор А) –  $a_1$  – МКЦ 101 + крохмаль картопляний+магнію карбонат основний,  $a_2$  – крохмаль картопляний + магнію карбонат основний+ кальцію дигідрофосфат безводний,  $a_3$  – крохмаль картопляний + магнію карбонат основний + неусілін УФЛ,  $a_4$  – крохмаль картопляний + магнію карбонат основний + лактоза моногідрат; розпушувачі (фактор В)  $b_1$  – натрій кроскармелоза,  $b_2$  – поліплаздон ХЛ 10,  $b_3$  – натрій карбоксиметилкрохмаль,  $b_4$  – натрій крохмальгліколят; зв'язуючі розчини (фактор С) –  $c_1$  – 3 % крохмальний клейстер,  $c_2$  – 5 % розчин гідрооксипропілметилцелюлози (ГПМЦ) 5,  $c_3$  – 3 % розчин метилцелюлози (МЦ) 15,  $c_4$  – 7 % розчин повідону 30 та солюбілізатори (фактор D) –  $d_1$  – без солюбілізатора,  $d_2$  – твін 80,  $d_3$  – натрій лаурилсульфат,  $d_4$  – аеросил.

У роботі використано сертифіковані ДР вітчизняного і закордонного виробництва.

Таблетки L-триптофану з тіотриазоліном готували за класичною схемою методом вологої грануляції [7]. Таблетки отримували за допомогою лабораторного настільного таблеткового пресу 6000S (виробник: Білорусь) з діаметром пуансонів 10 мм.

Для вивчення чотирьох якісних факторів використовували греко-латинський квадрат 4x4 [8]. Матриця планування експерименту та результати дослідження таблеток L-триптофану з тіотриазоліном наведені в таблиці 1. Досліди були реалізовані у двох повторностях, що дозволило зменшити помилку експерименту та отримати інформацію про можливу взаємодію між рівнями вивчених факторів.

Було проаналізовано стійкість таблеток до роздавлювання ( $y_4$  і  $y_4'$ ), згідно з ДФУ (ДФУ 2 Том п.2.9.8.).

Вивчали стираність таблеток L-триптофану з тіотриазоліном за допомогою приладу PHARMA TEST AG Siemensstrasse 5 D-63512 Hainburg (Germany) ( $y_5$  і  $y_5'$ ), згідно з ДФУ (ДФУ 2 Том п.2.9.7.).

Розпадання таблеток проводили на приладі ERWEKA ZTx20 ( $y_6$  і  $y_6'$ ), згідно з ДФУ (ДФУ 2 Том п.2.9.1.) [9].

Зовнішній вигляд поверхні таблеток L-триптофану з тіотриазоліном після шести місяців зберігання ( $y_7$  і  $y_7'$ ) оцінювали на якість поверхні та зміну кольору.

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.** В лабораторних умовах були виготовлені 16 серій таблеток L-триптофану з тіотриазоліном методом вологої грануляції. Матриця планування експерименту та результати дослідження таблеток, до складу яких входить L-триптофан та тіотриазолін, наведені в таблиці 1, де  $y_4$  і  $y_4'$  – стійкість таблеток до роздавлювання першої і другої серії дослідів, Н;  $y_5$  і  $y_5'$  – стираність таблеток першої і другої серії дослідів, %;  $y_6$  і  $y_6'$  – розпадання таблеток першої і другої серії дослідів, хв;  $y_7$  і  $y_7'$  – зовнішній вигляд поверхні таблеток після 6-ти місяців зберігання першої і другої серії дослідів, бали.

При дослідженні таблеток на основі L-триптофану з тіотриазоліном на стійкість до роздавлювання на підставі дисперсійного аналізу експериментальних даних встановлено, що вивчені якісні фактори можна розмістити в такій послідовності:  $C > B > A > D$ .

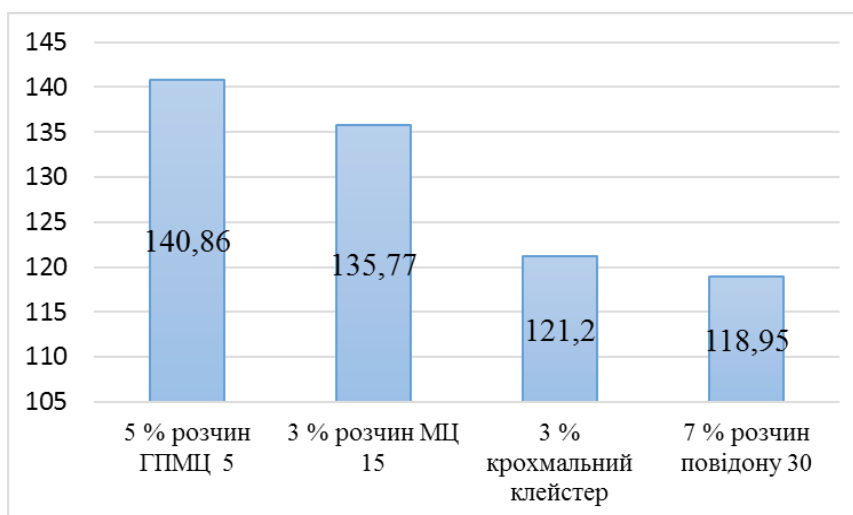
Після проведення дисперсійного аналізу експериментальних даних будували рисунки, на яких вказані середні значення вивченого показника.

Вплив природи зв'язуючого розчину на стійкість таблеток L-триптофану та тіотриазоліну до роздавлювання зображено на рисунку 1.

З даних рисунка 1 видно, що найбільш стійкі до роздавлювання таблетки з L-триптофаном та тіотриазолі-

**Таблиця 1.** Чотирифакторний експеримент на основі 4x4 греко-латинського квадрату та результати дослідження таблеток L-триптофану 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>	y <sub>7</sub>	y' <sub>7</sub>
1	a <sub>1</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>1</sub>	d <sub>1</sub>	104,5	99,8	0,37	0,39	3,43	4,93	3	4
2	a <sub>1</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>2</sub>	d <sub>4</sub>	114,9	117,4	0,06	0,11	22,02	24,10	5	5
3	a <sub>1</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>3</sub>	d <sub>2</sub>	97,6	100,5	0,26	0,27	7,42	8,23	4	4
4	a <sub>1</sub>	b <sub>4</sub>	c <sub>4</sub>	d <sub>3</sub>	119,3	124,4	0,28	0,29	39,92	40,65	5	4
5	a <sub>2</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>2</sub>	d <sub>3</sub>	130,1	135,4	0,43	0,45	3,83	4,22	4	4
6	a <sub>2</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>1</sub>	d <sub>2</sub>	68,9	67,2	0,41	0,39	3,88	4,22	4	4
7	a <sub>2</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>4</sub>	d <sub>4</sub>	134,6	133,3	0,08	0,10	37,90	35,98	4	4
8	a <sub>2</sub>	b <sub>4</sub>	c <sub>3</sub>	d <sub>1</sub>	118,6	124,3	0,17	0,16	6,68	6,97	5	5
9	a <sub>3</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>3</sub>	d <sub>4</sub>	155,1	149,9	0,24	0,26	7,92	6,28	4	3
10	a <sub>3</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>4</sub>	d <sub>1</sub>	147,8	149,2	0,17	0,17	120,22	116,93	4	3
11	a <sub>3</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>1</sub>	d <sub>3</sub>	122,1	124,4	0,15	0,16	5,15	5,50	4	5
12	a <sub>3</sub>	b <sub>4</sub>	c <sub>2</sub>	d <sub>2</sub>	150,7	148,2	0,24	0,26	28,35	25,67	3	4
13	a <sub>4</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>4</sub>	d <sub>2</sub>	69,2	73,8	0,17	0,15	9,00	8,38	5	4
14	a <sub>4</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>3</sub>	d <sub>3</sub>	171,0	169,2	0,02	0,07	9,42	9,00	4	3
15	a <sub>4</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>2</sub>	d <sub>1</sub>	167,5	162,7	0,24	0,25	32,72	28,93	4	3
16	a <sub>4</sub>	b <sub>4</sub>	c <sub>1</sub>	d <sub>4</sub>	192,4	194,5	0,21	0,23	9,25	7,45	5	5



**Рис. 1.** Вплив природи зв'язуючого розчину на стійкість таблеток L-триптофану з тіотриазоліном до роздавлювання.

ном отримано при використанні в якості зв'язуючого 5 % розчин ГПМЦ (140,86 Н), який має перевагу над 3 % розчином МЦ 15(135,77 Н), крохмальним клейстером (121,2 Н) і 7 % розчином повідону 30 (118,95 Н).

Подібним чином будували рисунки для інших вивчених якісних факторів. Встановлено, що натрій крохмальгліколят (146,5 Н) дозволяє отримати таблетки L-триптофану з тіотриазоліном з найбільшою стійкістю до роздавлювання і має переваги над натрій карбоксиметилкрохмалем (130,3 Н), поліплаздоном ХЛ 10 (125,7 Н) та натрій кроскармелозою (114,72 Н).

Найбільш стійкі до роздавлювання таблетки з L-триптофаном та тіотриазоліном отримували при

використанні в якості наповнювача (фактор А) суміші МКЦ 101 + крохмаль картопляний + лактоза моногідрат (150 Н), яка має переваги над сумішами МКЦ 101 + крохмаль картопляний + неусілін УФЛ (143,4 Н), МКЦ 101+ крохмаль картопляний + кальцій дигідрофосфат безводний (114,0 Н) і МКЦ 101 + крохмаль картопляний + магній карбонат основний (109,8 Н).

Найменший вплив на стійкість до роздавлювання таблеток L-триптофану з тіотриазоліном чинить природа сольубізаторів (фактор D). Серед них лідером є аеросил (149,0 Н), який має перевагу над натрій лаурилсульфатом (136,9 Н), без сольубізатора (134,3 Н) і твіном 80 (97,0 Н). Первинні результати та

значення середніх величин показали, що вдалося отримати таблетки L-триптофану з тіотриазоліном достатньою стійкістю до роздавлювання.

Результати дисперсійного аналізу показали, що на стираність таблеток, на основі L-триптофану та тіотриазоліну впливають всі чотири вивчені фактори:  $D > B > A > C$ .

Вплив солубілізаторів на стираність таблеток з L-триптофаном та тіотриазоліном зображено на рисунку 2.

Найменше значення стираності спостерігається в серіях таблеток, в яких було використано в якості солубілізатора аеросил (0,16 %), який має перевагу над іншими серіями таблеток з додаванням натрій лаурилсульфату (0,23 %), без додавання солубілізатора (0,24 %) та твіну 80 (0,27 %).

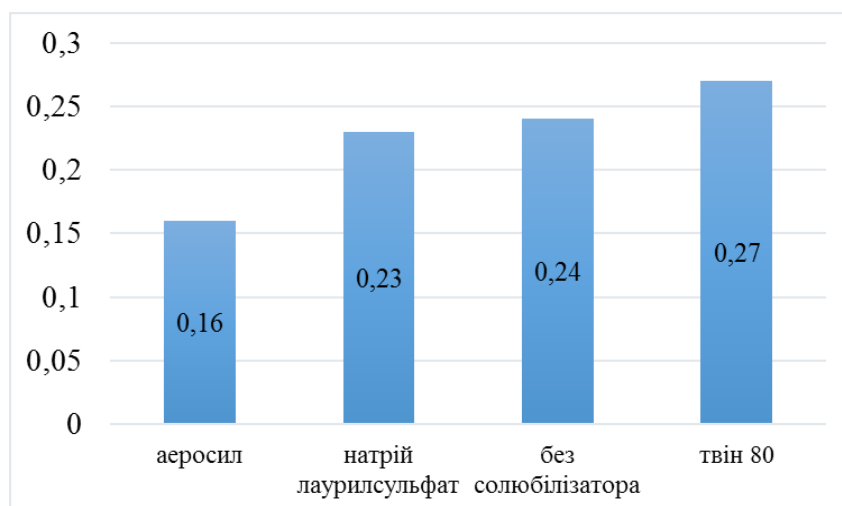
Розглянуто вплив розпушувачів (фактор В) на стираність таблеток, на основі L-триптофану та тіотриазоліну. Найменша стираність таблеток L-триптофану з тіотриазоліном отримано при використанні поліплаздону ХЛ 10 (0,17 %). При використанні карбоксиметилкрохмалю (0,18 %), натрій крохмальгліколяту (0,23 %) та натрій кроскармелози (0,31 %) стираність таблеток була більшою.

На наступному етапі роботи досліджувався вплив наповнювачів на стираність таблеток, до складу яких входять L-триптофан та тіотриазолін.

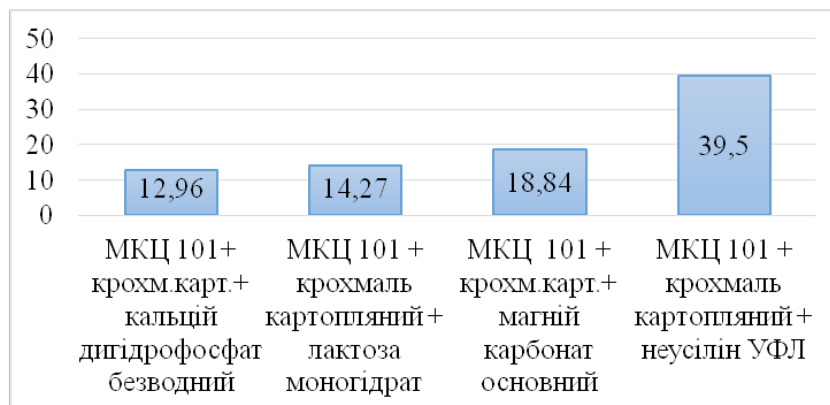
Аналіз середніх значень показав, що вивчені ДР за впливом на стираність таблеток можна розмістити в такій послідовності: МКЦ 101 + крохмаль картопляний+лактоза моногідрат (0,17 %) > МКЦ 101+ крохмаль картопляний +неусілін УФЛ (0,21 %) > МКЦ 101+крохмаль картопляний + магній карбонат основний (0,25 %) > МКЦ 101+крохмаль картопляний+кальцій дигідрофосфат безводний (0,27 %). Найкраще себе проявила суміш МКЦ 101+крохмаль картопляний+лактоза моногідрат, тоді як суміш МКЦ 101+крохмаль картопляний+кальцій дигідрофосфат безводний показала найвищий відсоток стираності таблеток. Зазначимо, що отримані таблетки L-триптофану з тіотриазоліном в усіх серіях дослідів були стійкими до стирання і первинні результати не перевершували 0,50 %.

Дисперсійний аналіз експериментальних даних показав, що вплив вивчених факторів на час розпадання таблеток з L-триптофаном та тіотриазоліном можна зобразити таким рядом переваг:  $A > D > B > res$  при статистичній незначущості фактора С.

Вплив наповнювачів на розпадання таблеток L-триптофану з тіотриазоліном зображено на рисунку 3.



**Рис. 2.** Вплив солубілізаторів на стираність таблеток з L-триптофаном та тіотриазоліном.



**Рис. 3.** Вплив наповнювачів на розпадання таблеток L-триптофану з тіотриазоліном.

Порівняння середніх значень рівнів фактора А показало, що найшвидше розпадалися таблетки, до складу яких входить L-триптофан з тіотриазоліном при використанні в якості наповнювача суміш МКЦ 101+крохмаль картопляний+кальцій дигідрофосфат безводний (12,96 хв). Вказаний розпушувач має суттєву перевагу над іншою сумішшю наповнювачів, яка складається з МКЦ 101+крохмаль картопляний+лактоза моногідрат (14,27 хв). Зауважимо, що при використанні в якості наповнювача МКЦ 101+крохмаль картопляний+магній карбонат основний (18,84 хв) та МКЦ 101+крохмаль картопляний + неусілін УФЛ (39,5 хв) середнє значення часу розпадання таблеток перевершувало вимоги ДФ України (більше 15 хв).

Серед вивчених солюбілізаторів найшвидше розпадалися таблетки L-триптофану з тіотриазоліном, це забезпечує твін 80 (11,8 хв), який має перевагу над натрію лаурилсульфат (14,7 хв), аеросилом (18,8 хв) і складом таблеток без солюбілізатора (40,1хв).

У групі розпушуючих речовин за впливом на час розпадання таблеток L-триптофану з тіотриазоліном спостерігається суттєва перевага натрій кроскармелози (5,9 хв) над натрій карбоксиметилкрохмалем (20,2 хв), натрій крохмальгліколятом (20,6 хв) та поліплаздоном ХЛ10 (26,0 хв)

Таблетки на основі L-триптофану та тіотриазоліну оцінювали за зміною зовнішнього вигляду після 6-ти місяців зберігання. Встановлено, що на цей показник впливають наступні фактори:  $B > A > ges$  при статистичній незначущості факторів C і D. На відміну від результату оцінки поверхні таблеток L-триптофану з тіотриазоліном після виготовлення таблеток, коли статистично значущим виявився фактор C (природа зв'язуючих розчинів).

Вплив розпушувачів на зовнішній вигляд таблеток L-триптофану з тіотриазоліном після 6-ти місяців зберігання зображено на рисунку 4.

Ефективність розпушувачів за впливом на якість поверхні таблеток, до складу яких входить L-триптофан з тіотриазоліном, після 6-ти місяців зберігання можна зобразити в такій послідовності: натрій крохмальгліколят (4,5 бала) > натрій карбокси-

метилкрохмаль (4,25 бала) > поліплаздон ХЛ 10 (4,25 бала) > натрій кроскармелоза (3,87 бала). Зауважимо, що при використанні натрій крохмальгліколяту зовнішній вигляд досліджуваних таблеток майже не змінився, тоді як при використанні натрій карбоксиметилкрохмалю, поліплаздону ХЛ 10 якість поверхні таблеток після 6-ти місячного зберігання зменшилась на 0,25 бала.

Найкращу якість поверхні таблеток L-триптофану з тіотриазоліном після 6-ти місяців зберігання забезпечує суміш МКЦ 101+крохмаль картопляний + магній карбонат основний (4,25 бала) та МКЦ 101+крохмаль картопляний+ кальцій дигідрофосфат безводний (4,25 бала), яким дещо поступається суміш МКЦ 101+крохмаль картопляний + лактоза моногідрат (4,12 бала) і суттєво поступається МКЦ 101 + крохмаль картопляний + неусілін УФЛ (3,75 бала).

Проведені дослідження дозволили вивчити вплив основних груп допоміжних речовин, які найчастіше використовують при створенні таблеток методом вологої грануляції. За дослідженими фармако-технологічними показниками отримані позитивні результати за відгуками щодо більшості із вивчених ДР. Рішення щодо кращих ДР для отримання таблеток L-триптофану з тіотриазоліном приймали на підставі даних, які відображені в Повідомленні 1 [6] та в цій роботі.

Серед вивчених наповнювачів найкращим раціонально вважати суміш МКЦ 101+ крохмаль картопляний+магній карбонат основний, за допомогою якої забезпечується найкраща однорідність та гомогенність таблеткової маси таблеток L-триптофану з тіотриазоліном ( $y_1$ ), зовнішній вигляд ( $y_2$ ), стиральність ( $y_3$ ) та зовнішній вигляд досліджуваних таблеток після 6 місяців зберігання ( $y_7$ ).

Серед вивчених розпушувачів найкращі фармако-технологічні показники таблеток з L-триптофаном та тіотриазоліном забезпечувались за допомогою натрій крохмальгліколяту. За допомогою вказаної ДР отримано таблетки з найкращими процесом пресування ( $y_2$ ), зовнішнім виглядом ( $y_3$ ), міцністю ( $y_4$ ) та зовнішнім виглядом після 6 місяців зберігання ( $y_7$ ).

Серед вивчених зв'язуючих розчинів немає вираженого «лідера» за всіма фармако-технологічними



**Рис. 4.** Вплив природи розпушувачів на зовнішній вигляд таблеток, до складу яких входить L-триптофану з тіотриазоліном після 6-ти місяців зберігання.

показниками таблеток на основі L-триптофану з тіотриазоліном. Встановлено, що найкраща однорідність та гомогенна маса таблеток ( $y_1$ ), процес пресування ( $y_2$ ) та міцність таблеток ( $y_4$ ) забезпечується використанням 5 % розчину ГПМЦ 5. Заслугує також на увагу 3 % крохмальний клейстер, за допомогою якого найкраще забезпечуються такі фармако-технологічні параметри: зовнішній вигляд таблеток ( $y_3$ ), процес розпадання ( $y_6$ ) та зовнішній вигляд після 6 місяців зберігання ( $y_7$ ).

Лідером серед солубілізаторів можна вважати аеросил, за допомогою якого найкраще забезпечується однорідність середньої маси таблеток із L-триптофаном та тіотриазоліном ( $y_1$ ), міцність ( $y_4$ ) та зовнішній вигляд таблеток після 6 місяців зберігання ( $y_7$ ). Серед даних ДР варто відмітити твін 80, за допомогою якого найкращий показник досягається за стиранистю ( $y_5$ ) та розпаданням таблеток L-триптофану з тіотриазоліном ( $y_6$ ). Серед змащувальних речовин відібраний кальція стеарат.

У результаті проведених досліджень були відібрані раціональні ДР для створення таблеток L-триптофану з тіотриазоліном. Для цього свій вибір зупинили на таких ДР: суміш МКЦ 101+крохмаль

картопляний+магній карбонат основний, натрій крохмальгліколят, 5 % розчин ГПМЦ 5, аеросил, кальцію стеарат. Дані допоміжні речовини забезпечують відповідність отриманих таблеток всім фармако-технологічним вимогам, вказаним в ДФУ.

**Висновки.** Були проведені дослідження з вибору раціональних допоміжних речовин методом вологої грануляції. Досліджено 16 допоміжних речовин (наповнювачі, розпушувачі, зв'язуючі розчини, солубілізатори). Відібрано оптимальні ДР, які забезпечують всі фармако-технологічні вимоги, які висуваються до таблеткової лікарської форми ДФУ.

Для створення нового комбінованого лікарського засобу, що містить L-триптофан та тіотриазолін методом вологої грануляції, з 16 ДР було відібрано 5 оптимальних (суміш МКЦ 101 + крохмаль картопляний + магній карбонат основний, натрій крохмальгліколят, 5 % розчин ГПМЦ 5, аеросил, кальцію стеарат).

Беручи до уваги результати якісного і кількісного співвідношення обраних допоміжних речовин, розроблено оптимальний склад та технологію отримання таблеток з L-триптофаном та тіотриазоліном методом вологої грануляції.

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

**Л. И. Кучеренко<sup>1,2</sup>, И. А. Мазур<sup>1,2</sup>, С. А. Борсук<sup>2</sup>**

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

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

*farm\_chem@bigmir.net*

**Цель работы.** Создание нового таблеточного лекарственного средства нейropsychотропного действия на основе L-триптофана и тиотриазолина. Подбор оптимальных вспомогательных веществ (ВВ), изучение их влияния на устойчивость таблеток к раздавливанию, истираемость, распадаемость, внешний вид поверхности таблеток L-триптофана и тиотриазолина после 6 месяцев хранения.

**Материалы и методы.** Действующие вещества – L-триптофан и тиотриазолин в соотношении 4:1, ВВ (наполнители, разрыхлители, связующие растворы, солубилизаторы). Таблетки пресовали методом влажной грануляции. Влияние ВВ на таблетки, в состав которых входят L-триптофан и тиотриазолин, изучали по следующим показателям: устойчивость таблеток к раздавливанию, истираемость, распадаемость, внешний вид поверхности таблеток после 6 месяцев хранения.

**Результаты и обсуждение.** По результатам дисперсионного анализа было установлено, что на устойчивость к раздавливанию среди связующих растворов положительное влияние имеет 5 % раствор ГПМЦ; среди разрыхлителей – натрий кроскармеллоза; среди наполнителей – смесь МКЦ 101 + крахмал картофельный + лактоза. Наименьшее влияние на устойчивость к раздавливанию таблеток L-триптофана с тиотриазолином оказывает добавление солубилизаторов.

На истираемость таблеток L-триптофана с тиотриазолином среди солубилизаторов лидером является аеросил; среди разрыхлителей – полиплаздон ХЛ 10.

При исследовании времени распадаемости таблеток наиболее значимой является смесь МКЦ 101+ крахмал картофельный + кальций дигидрофосфат безводный.

На внешний вид поверхности таблеток после шести месяцев хранения лидерами являются натрий крахмалгликолят и смесь МКЦ 101 + крахмал картофельный + магний карбонат основной.

**Выводы.** Изучено влияние четырех групп ВВ на устойчивость таблеток L-триптофана с тиотриазолином к раздавливанию, истираемость, распадаемость и внешний вид поверхности через 6 месяцев хранения. С целью получения оптимального состава таблеток с L-триптофаном и тиотриазолином отобраны такие ВВ: смесь МКЦ 101

+ крахмал картофельний + магній карбонат основний, натрія крахмалгліколят, 5 % розв'язок ГПМЦ 5, аеросил, кальція стеарат. При використанні саме цих ВВ були отримані таблетки L-триптофану з тіотриазоліном, які відповідають вимогам ГФУ по таблеткам.

**Ключові слова:** L-триптофан; тіотриазолін; таблетки; допоміжні речовини; метод вологої грануляції; фармако-технологічні показники таблеток; математичне планування експерименту.

## **SELECTION OF EXCIPIENTS FOR L-TRYPHOPHANE TABLETS WITH THIOTRIAZOLINE BY WET GRANULATION**

**L. I. Kucherenko<sup>1,2</sup>, I. A. Mazur<sup>1,2</sup>, S. A. Borsuk<sup>2</sup>**

*RPA «Farmatron»<sup>1</sup>,*

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

*farm\_chem@bigmir.net*

**The aim of the work.** Creation of a new tablet with neuro psychotropic effect based on L-tryptophan and thiotriazoline. Selection of optimal excipients, study of their effect on hardness of tablets, friability, disintegration, the external appearance of coatings of L-tryptophan and thiotriazoline tablets after 6 months of storage.

**Materials and Methods.** The active substances: L-tryptophan and thiotriazoline in a ratio of 4:1, (excipients – fillers, disintegrants, binders, solubilizers). The tablets were compressed by wet granulation method. The effect of excipients on tablets containing L-tryptophan and thiotriazoline was studied according to the following parameters: hardness, friability, decomposition, external appearance of coatings after 6 months of storage.

**Results and Discussion.** The results of analysis of variance showed that 5 % solution of hydroxypropylmethylcellulose have the best effect on the hardness among binders; sodium croscarmellose have the best effect among disintegrants; mixture of microcrystalline cellulose 101+Solani amyllum+ Lactose monohydrate – among fillers. Solubilizers have minimum effect on hardness of L-tryptophan with thiotriazoline.

Aërosilum have the maximum effect on friability of L-tryptophan with thiotriazoline among solubilizers; among disintegrants – Polyplasdone XL 10;

The mixture of MCC 101+Solani amyllum+calcium dihydrogen phosphate anhydrous have the best effect on the time of disintegration time of tablets.

Sodium starch glycolate and MCC 101+Solani amyllum+ basic magnesium carbonate have the best effect on the external appearance of coatings of tablets after six months of storage.

**Conclusions.** The effect of the four groups of excipients on the hardness, friability, disintegration time, the external appearance of coatings after six months of storage of L-tryptophan with thiotriazoline tablets was studied. The following excipients were selected in order to obtain optimal composition tablets with L-tryptophan and thiotriazoline: mixture of MCC 101 + Solani amyllum + basic magnesium carbonate, sodium starch glycolate, 5 % solution of HPMC 5, Aërosilum, calcium stearate. L-tryptophan with thiotriazoline tablets were obtained in using of these excipients which meet the requirements of the SPU regarding tablets.

**Key words:** L-tryptophan; thiotriazoline; tablets; excipients; wet granulation method; pharmacological and technological parameters of tablets; mathematical planning of the experiment.

### **Список літератури**

1. Gbiadoni L. Mental stress induces transient endothelial dysfunction in humans / L. Gbiadoni, A. Donald, M. Cropley // *Circulation*. – 2000. – No. 102. – P. 2473–2478.
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. 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.
4. Пат. на винахід № а201604961, Україна. Комбінований лікарський засіб анкіолітичної, стрес-протективної, ноотропної, антиоксидантної дії / Кучеренко Л. І., Борсук С. О., Беленичев І. Ф.; – заявл. 04.05.2016; опубл. 24.06.16, Бюл. № 12.
5. Изучение фармакологических свойств нового комбинированного лекарственного средства триптофана с тіотриазоліном (Сообщение 1) / Л. И. Кучеренко, И. Ф. Беленичев, И. А. Мазур [и др.] // *Рецепт*. – 2016. – Том 19, № 6. – С. 697 – 703.
6. Вибір допоміжних речовин для отримання таблеток L-триптофану з тіотриазоліном методом вологої грануляції (Повідомлення 1) / Л. І. Кучеренко, І. А. Мазур, С. О. Борсук, [та ін.] // *Фармацевтичний часопис*. – № 3. – 2017. – С. 31–38.

7. 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.
8. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / [Грошо-

- вий Т. А., Марценюк В. П., Кучеренко Л. І. та ін.]. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2008. – 367 с.
9. 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. Gbiadoni L, Donald, Cropley M. Mental stress induces transient endothelial dysfunction in humans. *Circulation*. 2000;102: 2473-8.
2. Mazur IA, Chekman IS, Belenichev IF. [Development of drugs based on fixed combinations with antioxidants is a promising area of modern pharmacology]. *Farmakol and likar. toksikol.* 2011;5: 199-200. Russian.
3. Demchuk MB, Tryhubchak OV, Vasenda MM. Dosvid stvorennia kombinovanykh preparativ na osnovi tiotriazolynu [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;1: 469. Ukrainian.
4. Kucherenko LI, Borsuk SO, Belenichev IF. Pat. № a201604961, Ukraine. Combined anxiolytic, stress-protective, nootropic, antioxidant drug. – Zayavl. 04.05.2016; opubl. 24.06.16, Byul. № 12. Ukrainian.
5. Mazur IA, Belenichev IF, Kucherenko LI. [Study of the pharmacological properties of the new combined tryptophan with tiotriazoline (Report 1)]. *Retsept*. 2016;6: 697-703. Ukrainian.
6. Kucherenko LI, Mazur IA, Borsuk SO. [Selection of excipients for L-tryptophane tablets with thiotriazoline by wet granulation (Report 1)]. *Farmatsevt chasop.* 2017;3: 31-8. Ukrainian.
7. Bidnenko OS, Kucherenko LI, Mazur IA, Moryak ZB. [Choice of rational excipients to create "Angiolin" tablets by wet granulation]. *Farmatsevt chasop.* 2016;2: 16-21. Ukrainian.
8. Hroshovy TA, Martsenyuk VP, Kucherenko LI, Vronska LV, Huryeyeva SM. Mathematical planning of experiment in pharmacy. [Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації] *Тернопіль: TSMU*; 2008. Ukrainian.
9. State Pharmacopoeia of Ukraine. 1 vol. [Державна Фармакопея України : в 3 т.] *Kharkiv: State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Medicines Quality*; 2015. Ukrainian.

Отримано 13.10.2017