

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

НВТ «Фарматрон»¹, Запоріжжя
Запорізький державний медичний університет²
farm_chem@bigmir.net

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

Результати й обговорення. За результатами дисперсійного аналізу було встановлено, що на стійкість до роздавлювання 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 роздавлювання таблеток L-триптофану з тіотриазоліном чинить додавання солубілізаторів. На стираність 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 роздавлювання, стираність, 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 ₄	y' ₄	y ₅	y' ₅	y ₆	y' ₆	y ₇	y' ₇
1	a ₁	b ₁	c ₁	d ₁	104,5	99,8	0,37	0,39	3,43	4,93	3	4
2	a ₁	b ₂	c ₂	d ₄	114,9	117,4	0,06	0,11	22,02	24,10	5	5
3	a ₁	b ₃	c ₃	d ₂	97,6	100,5	0,26	0,27	7,42	8,23	4	4
4	a ₁	b ₄	c ₄	d ₃	119,3	124,4	0,28	0,29	39,92	40,65	5	4
5	a ₂	b ₁	c ₂	d ₃	130,1	135,4	0,43	0,45	3,83	4,22	4	4
6	a ₂	b ₂	c ₁	d ₂	68,9	67,2	0,41	0,39	3,88	4,22	4	4
7	a ₂	b ₃	c ₄	d ₄	134,6	133,3	0,08	0,10	37,90	35,98	4	4
8	a ₂	b ₄	c ₃	d ₁	118,6	124,3	0,17	0,16	6,68	6,97	5	5
9	a ₃	b ₁	c ₃	d ₄	155,1	149,9	0,24	0,26	7,92	6,28	4	3
10	a ₃	b ₂	c ₄	d ₁	147,8	149,2	0,17	0,17	120,22	116,93	4	3
11	a ₃	b ₃	c ₁	d ₃	122,1	124,4	0,15	0,16	5,15	5,50	4	5
12	a ₃	b ₄	c ₂	d ₂	150,7	148,2	0,24	0,26	28,35	25,67	3	4
13	a ₄	b ₁	c ₄	d ₂	69,2	73,8	0,17	0,15	9,00	8,38	5	4
14	a ₄	b ₂	c ₃	d ₃	171,0	169,2	0,02	0,07	9,42	9,00	4	3
15	a ₄	b ₃	c ₂	d ₁	167,5	162,7	0,24	0,25	32,72	28,93	4	3
16	a ₄	b ₄	c ₁	d ₄	192,4	194,5	0,21	0,23	9,25	7,45	5	5

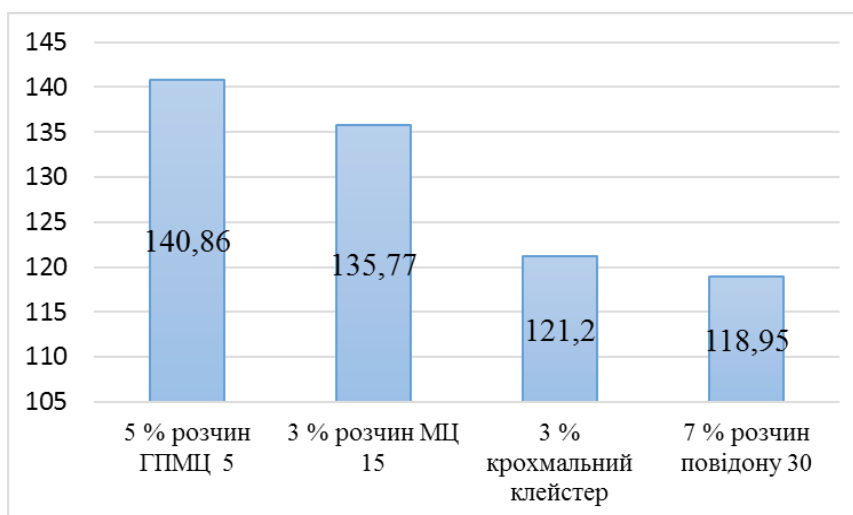


Рис. 1. Вплив природи зв'язуючого розчину на стійкість таблеток L-триптофану з тіотриазоліном до роздавлювання.

ном отримано при використанні в якості зв'язуючого 5 % розчин ГПМЦ (140,86 Н), який має перевагу над 3 % розчином МЦЦ 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.

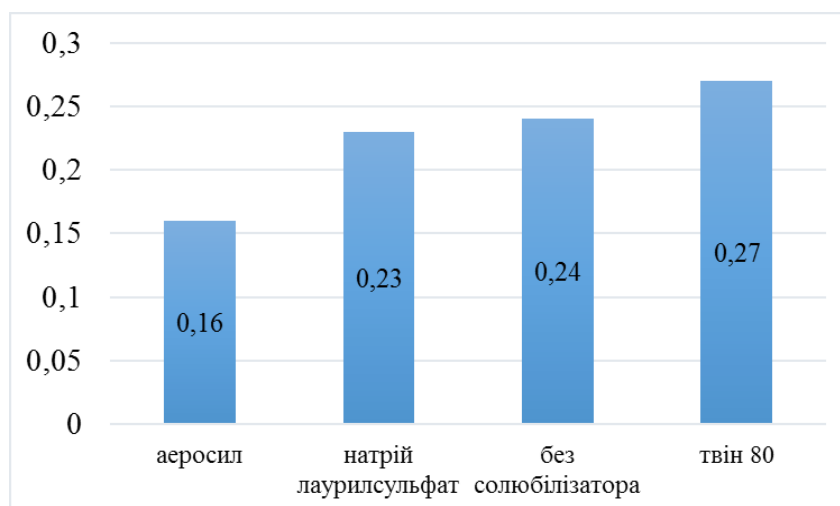


Рис. 2. Вплив солубілізаторів на стираність таблеток з L-триптофаном та тіотриазоліном.

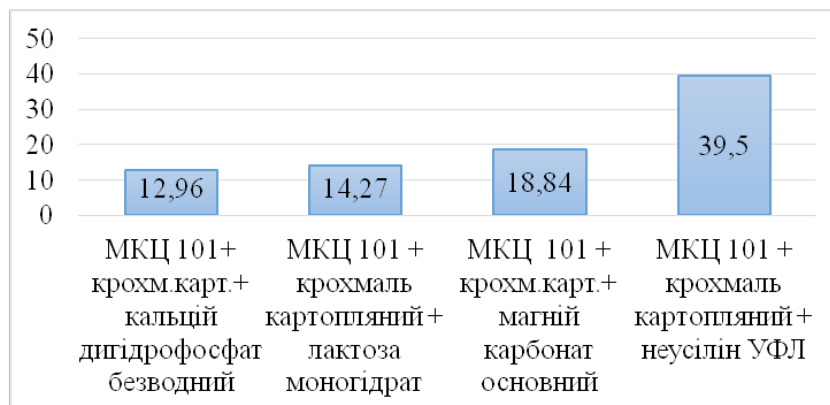


Рис. 3. Вплив наповнювачів на розпадання таблеток L-триптофану з тіотриазоліном.

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^{1,2}, И. А. Мазур^{1,2}, С. А. Борсук²

НПО «Фарматрон»¹, Запорожье

Запорожский государственный медицинский университет²

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 тиотриазоліном, які відповідають вимогам ГФУ по таблеткам.

Ключові слова: L-триптофан; тиотриазолін; 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^{1,2}, I. A. Mazur^{1,2}, S. A. Borsuk²

RPA «Farmatron»¹,

Zaporizhzhia State Medical University²

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 тиотриазоліну / 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 тиотриазолином (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 тиотриазоліном 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