ЛІТЕРАТУРА

1. Гостра токсичність 5-R_1-4-R_2-1,2,4-триазол-3-тіонів та їх S-похідних / *Каплаушенко А.Г., Панасенко О.І., Книш Є.Г. та ін.* // Збірник наук. статей, всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Досягнення в галузі аналітичної, судово-медичної, клін. токсикології та наркології» - Запоріжжя, випуск XX 2007 – С. 70 - 79
2. *Каплаушенко А.Г.* Будова та гостра токсичність аміно- і тіо- похідних 1,2,4-тріазолу // Зап. медич. журн. - 2007. - № 1/2007(40). - С. 104-107.
3. *Каплаушенко А.Г.* Будова та депримуюча активність тіо- і амінопохідних 1,2,4-тріазолу // Зап. фармац. журн. - 2007. - № 7/2007. - С. 109-112.
4. *Панасенко О.І.* Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 1,2,4-тріазолу: Дис. доктора фармац. наук. - К., 2005. - 396 с.
5. Pat.6534252 USA, МПК7 G 03, C 7/46. Color photographic element comprising a common chromogenic coupler/ *Szajewski Richard P., Irving Lyn M.* — № 09/871310; Заявл. 31.05.2001; Опубл. 18.03.2003; НПК 430/383.
6. Pat.6570014 USA, МПК7 C 07 D 487/04. Process for preparing triazolopyrimidine derivatives/Chen Chien-Hsing, Yeh Chun-Lin, Chuang Yu-Hwa. — № 10/134504; Заявл. 30.04.2002; Опубл. 27.05.2003; НПК 544/263.
7. Pat.6645918 USA, МПК7 A 01 N 43/54,C 07 D 487/04. N-([1,2,4-Triazoloazinyl)thiophenesulfonamide compounds and their use as herbicides/Arndt Kim E., Johnson T., Ouse D. — № 10/326730; Заявл. 19.12.2002; Опубл. 11.11.2003; НПК 504/241.

Відомості про авторів:
Книш Є.Г., д. фарм. н., професор, завідувач кафедри УЕФ ЗДМУ;
Панасенко О.І., д. фарм. н., професор кафедри токсикологічної та неорганічної хімії ЗДМУ;
Самура Б.А. д. фарм. н., завідувач кафедри клінічної фармакотерапії НФаУ
Каплаушенко А.Г., к. фарм. н., асистент кафедри токсикологічної та неорганічної хімії ЗДМУ;
Панасенко Т.О., магістр кафедри внутрішніх хвороб 1 ЗДМУ;
Шикова В.В., к. фарм. н., доцент кафедри клінічної фармакотерапії НФаУ.
Адреса для листування:
Каплаушенко Андрій Григорович, 69035 м. Запоріжжя, пр-т Маяковського, 26, E-mail: kaplaushenko@ukr.net,
тел. (0612) 34-22-61

УДК 615.31: 547.792].012.014.21

Л.І.Кучеренко

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН З МЕТОЮ ОТРИМАННЯ ТАБЛЕТОК КАРДІОТРИЛУ МЕТОДОМ ПРЯМОГО ПРЕСУВАННЯ

Запорізький державний медичний університет, НВТ «Фарматрон»

Ключові слова: *кардіотрил, таблетки, допоміжні речовини, пряме пресування.*
Ключевые слова: *кардиотрил, таблетки, вспомогательные вещества, прямое пресование.*
Keywords: *cardiotrile, pills, auxiliary matters, direct pressing.*

Вивчено вплив 25-ти допоміжних речовин із 5 технологічних груп на основні фармако-технологічних показників таблеток кардіотрилу. Для розробки оптимального складу і технології таблеток кардіотрилу з кожної досліджуваної групи відібрані кращі допоміжні речовини.

Изучено влияние 25-ти вспомогательных веществ из 5 технологических групп на основании фармако-технологичекских показателей таблеток кардиотрила. Для разработки оптимального состава и технологии таблеток кардиотрила из каждой исследуемой группы оттобраны лучшие вспомогательные вещества.

The influence of 25 auxiliary matters of 5 technological groups on the basic pharmakological-technological indexes of cardiotrile pills was studied . For with development of optimum composition and manufacturing techniques of cardiotrile pills with each investigated group the best auxiliary matters were selected.

Ішемічна хвороба серця (ІХС) займає провідне місце по інвалідізації та смертності населення [1,2,18,19] промислово розвинутих країн світу, в тому числі і в Україні. Ішемія міокарда утворюється при наявності дисбалансу між енергопостачанням міокарда та його метаболітними потребами. При ішемії змінюється біохімізм енергоутворювання в кардіоміоцитах, порушуються обмінні процеси, знижується ефективність функціонування клітин, що в свою чергу, приводить до зниження ефективності роботи серця. Основною ціллю при медикаментозній корекції ІХС - є усунення неузгодженості між потребою міокарда в кисні та його доставкою [2,3,4,5,6,12,16,19-22]. Оптимальне медикаментозне лікування ІХС досягається за рахунок використання антиангінальних препаратів. В теперішній час, у кардіологічної практиці β-адреноблокатори є одними з найбільш ефективних лікарських засобів, щодо лікування різноманітних форм ІХС, не поступаючись, при стабільній стенокардії напруження, нітратам та антагоністам кальцію. На особливу увагу з цієї групи препаратів заслуговують «гібридні» α- β-адреноблокатори - лабеталол, проксодолол, ділевалол, а також карведілол [3,16,18,20,22]. Серед нових біологічно активних сполук, які синтезовані в Запорізькому державному медичному університеті, особливо відзначимо речовину „Кардіотрил" (робоча назва - Трианол), яка має противоішемічну, антиадренергічну, вазодиляторну, антиоксидантну, фібринолітичну і мембраностабілізуючу дію. При проведенні широких доклінічних досліджень встановлено[9,10,13-15,17], що кардіотрил [бромід 1-(β-фенілетил)-4-(4'-диметиламінобензиліден-аміно)-1,2,4-триазолію] поліпшує кардіогемодинаміку при ішемічних порушеннях міокарда. Подібний вплив на кардіогемодинаміку в нормі при ішемічній патології вигідно відрізняють кардіотрил від стандартних β-адреноблокаторів і блокаторів кальцієвих каналів. Кардіотрил повністю попереджає розвиток сер-

© ´ ¸ × ¶ôÌ ¥Ì ¥Σ, 2008

цевої недостатності, викликаної оклюзією коронарних судин за эахунок вираженої вазодилятаторної дії, за силою дії перевершуючи блокатори кальцієвих каналів і органічні нітрати [13,15].

Важливою складовою створення препарату є розробка раціональної лікарської форми та аналітичної нормативної документації. Раніше нами опрацьовані препаративні методи одержання та стандартизації субстанції кардіотрилу[19].

МЕТОЮ даної **РОБОТИ** є проведення досліджень з визначення оптимальних допоміжних речовин з метою отримання таблеток кардіотрилу, які відповідають вимогам Державної фармакопеї України [5].

МЕТОДИКИ ДОСЛІДЖЕННЯ. З врахуванням фізичних та технологічних властивостей порошка кардіотрилу нами розглянуті два методи виготовлення таблеток - прямого пресування та вологої грануляції. Були проведені дослідження з отримання таблеток обома методами. При отриманні таблеток з використанням методу вологої грануляції, у багатьох випадках проявлялась фізична та фізико-хімічна несумісність між кардіотрилом та допоміжними речовинами. Крім цього, при вологій грануляції за рахунок впливу вологи та високої температури, а також світла, відбувалася зміна кольору поверхні таблеток. Проте, при раціональному підборі допоміжних речовин, ретельному дотриманні режимів виготовлення таблеток кардіотрилу можна усунути вказані недоліки.

Нами вивчалась можливість отримання таблеток кардіотрилу методом прямого пресування. Фактори та їх рівні, які вивчалися при виборі кращих допоміжних речовин, наведені в *табл. 1*.

Таблиця1

Фактори і їх рівні, які вивчалися при створенні таблеток кардіотрилу методом прямого пресування

Фактори	Рівні факторів
А- Змащувальні речовини	a_1 - кальцій стеарат a_{-2} - магній стеарат a_3 - кислота стеаринова a_4 - натрій лаурилсульфат a_5 - ПЕГ 4000
В - Наповнювачі на основі мікрокристалічної целюлози(МКЦ)	b_1 - МКЦ 102 b_2 - МКЦ 500 b3 - МКЦ 250 b_4 - Просолв 90 b_5 - МКЦ 12
С - Наповнювачі на основі цукрів	c_1 - лудіпрес c_2 - лактоза моногідрат супертаб 14 c_3 - таблетоза 80, c_4 - лактоза моногідрат супертаб 30 c_5 - фарматолоза 22
D - Розпушуючі речовини	d_1 - крохмаль картопляний d_2 - натрій крохмаль гліколят d_3 - натрій кроскармелоза d_4 - натрій карбоксиметил крохмаль d_5 - ПВП
Е - Ковзкі речовини	e_1 - тальк e_2 - аеросил e_3 - магній карбонат основний e_4 - арбоцель 290 e_5 - арбоцель 80

Для вивчення п'яти якісних факторів, кожен з яких взятий на п'яти рівнях, використовували 5х5 гіпер-греко-латинський квадрат [7,8,11]. Матриця планування експерименту та основні результати досліджень таблеток кардіотрилу наведені в *табл.2*.

Таблиця 2.

Пятифакторний гіпер-греко-латинський квадрат 5х5 та результати дослідження таблеток кардіотрилу

№ п/п	А	В	С	Д	Е	y_1'	y_1''	y_2'	y_2''	y3'	y3''	y4'	y4''	D1'	D2''
1	a_1	b_1	c_1	d_1	e_1	2,19	2,76	140	141	0,23	0,31	25,5	21,3	0,80	0,85
2	a_1	b_2	c_2	d_2	e_2	3,22	3,52	100	106	0,08	0,14	2,0	2,6	0,94	0,93
3	a_1	b_3	c_3	d_3	e_3	3,31	2,59	85	87	0,09	0,14	1,0	1,0	0,92	0,93
4	a_1	b_4	c_4	d_4	e_4	4,19	3,20	148	153	0,10	0,10	7,3	6,5	0,93	0,96
5	a_1	b_5	c_5	d_5	e_5	3,76	2,69	107	113	0,13	0,05	57,0	58,6	0,66	0,68
6	a_2	b_1	c_2	d_3	e_4	3,07	2,32	123	129	0,43	0,36	3,8	3,6	0,94	0,95
7	a_2	b_2	c_3	d_4	e_5	3,80	2,49	81	98	0,22	0,21	1,3	2,5	0,91	0,95
8	a_2	b_3	c_4	d_5	e_1	3,19	4,71	147	149	0,07	0,05	54,3	54,0	0,69	0,65
9	a_2	b_4	c_5	d_1	e_2	3,66	4,01	183	185	0,14	0,05	58,3	56,5	0,70	0,68
10	a_2	b_5	c_1	d_2	e_3	3,21	2,24	158	152	0,12	0,07	6,6	6,6	0,96	0,97
11	a_3	b_1	c_3	d_5	e_2	4,92	2,58	121	132	0,09	0,05	50,8	61,3	0,62	0,69
12	a_3	b_2	c_4	d_1	e_3	4,66	3,01	125	130	0,22	0,17	9,3	7,3	0,88	0,95
13	a_3	b_3	c_5	d_2	e_4	3,57	3,26	111	101	0,48	0,55	11,3	10,1	0,90	0,90
14	a_3	b_4	c_1	d_3	e_5	3,16	2,39	122	113	0,11	0,06	1,0	1,0	0,95	0,95
15	a_3	b_5	c_2	d_4	e_1	3,31	3,10	110	105	0,17	0,29	2,3	2,1	0,94	0,93
16	a_4	b_1	c_4	d_2	e_5	3,04	3,02	137	121	0,11	0,09	3,6	3,8	0,95	0,96
17	a_4	b_2	c_5	d_3	e_1	4,94	4,05	165	147	0,06	0,08	13,5	12,6	0,85	0,92
18	a_4	b_3	c_1	d_4	e_2	3,82	3,07	164	172	0,12	0,15	6,3	6,1	0,95	0,96
19	a_4	b_4	c_2	d_5	e_3	3,21	3,82	161	169	0,31	0,41	77,0	74,3	0,69	0,68
20	a_4	b_5	c_3	d_1	e_4	3,16	2,73	94	101	0,37	0,40	5,6	6,3	0,92	0,92
21	a_5	b_1	c_5	d_4	e_3	2,79	3,44	157	157	0,05	0,30	13,8	16,3	0,94	0,91
22	a_5	b_2	c_1	d_5	e_4	5,58	5,88	156	132	0,15	0,19	14,5	14,0	0,77	0,71
23	a_5	b_3	c_2	d_1	e_5	2,94	4,59	123	120	0,19	0,28	3,0	2,5	0,95	0,89
24	a_5	b_4	c_3	d_2	e_1	2,67	3,83	114	92	0,08	0,05	1,0	1,0	0,93	0,92
25	a_5	b_5	c_4	d_3	e_2	2,51	1,23	144	147	0,08	0,10	3,2	3,5	0,97	0,96

Позначення:

$У_1'$ і $У_1''$ - однорідність в масі таблеток кардіотрилу першої і другої серії відповідно,±%;

$У_2'$ і $У_2''$- стійкість таблеток кардіотрилу до роздавлювання першої і другої серії відповідної, Н;

$У_3'$ і $У_3''$- стираність таблеток кардіотрилу першої і другої серії відповідно, %;

$У_4'$ і $У_4''$ - час розпадання таблеток кардіотрилу першої і другої серії відповідно, хв.;

D_1' та D_2'' - функція бажаності для таблеток кардіотриду першої і другої серії відповідно.

Одним із важливих лічильників при виготовленні таблеток є насипна маса. Встановлено, що найбільше значення густини порошкових мас з кардіотрилом відмічалося при використанні МКЦ 500, яка має перевагу над МКЦ 250 і суттєву перевагу над МКЦ 12, МКЦ 102 і просолв 90. Серед зразків лактози найбільше значення густини порошкових мас спостерігається при використанні лактози моногідрату фарматолози 22, яка має переваги над таблетозою 80, лактозою моногідрат супертаб 14, лактозою моногідрат супертаб 30 і лудіпрес.

Серед ковзких речовин найбільша густина порошкових мас з кардіотрилом одержувалась при використанні порошкової целюлози марки арбоцель 290 та тальку. Ці речовини мають перевагу над магнію карбонатом основним, аеросилом і порошковою целюлозою марки 80.

При використанні змащувальних речовин найбільше значення насипної маси спостерігається при використані

© ´ ‿ ˣ ЧáI YI P≡Σ, 2008

кислоти стеаринової, магнію і кальцію стеарату. Ці три речовини мають перевагу над ПЕГ 4000 і натрій лаурилсульфатом (*див. таблицю 1*).

Нами визначалась сипучість порошкових мас з кардіотрилом. У більшості серій дослідів порошкова маса висипалась з лійки без використання вібрації. Визначальний вплив на сипучість порошкових мас з кардіотрилом має природа мікрокристалічної целюлози. Ранжируваний ряд перваг для фактора В має наступний вигляд: МКЦ 500 > МКЦ 250 > МКЦ 12 > просолв 90 > МКЦ 102, тобто вивчені нові зразки мікрокристалічної целюлози більш ефективні, ніж МКЦ 102, що традиційно використовується для отримання таблеток прямим пресуванням.

Вплив змащуючих речовин на сипучість порошкових мас з кардіотрилом можна зобразити наступним рядом переваг: кислота стеаринова > кальцій стеарат = магній стеарат = ПЕГ 4000 > натрій лаурилсульфат.

При порівнянні розпушуючих речовин, за впливом на сипучість порошкових мас з кардіотрилом, отримали наступний ряд переваг: натрій карбоксиметил крохмаль > крохмаль картопляний - натрій крохмаль гліколят = натрій карбоксиметилцелюлоза > ПВП.

При пресуванні таблеток кардіотрилу відмічалось прилипання таблеток до пуансонів у тих серіях, коли до їх складу входив ПЕГ 4000. В інших серіях дослідів процес пресування таблеток проходив добре. Встановлено, що на однорідність в масі таблеток кардіотрилу впливають два фактори: В і D. Незначущість факторів А, С і Е вказує, що при використанні будь-якої речовини з цих груп отримували близькі за значенням результати, щодо однорідності в масі таблеток кардіотрилу.

На основі проведеного дисперсійного аналізу експериментальних даних встановлено, що за здатністю впливати на однорідність таблеток кардіотрилу в масі вивчені зразки мікрокристалічної целюлози можна розмістити в наступній послідовності: МКЦ 12 > МКЦ 102 > просолв 90 > МКЦ 250 > МКЦ 500. Проявляться залежність між молекулярною масою допоміжних речовин та однорідністю в масі таблеток кардіотрилу. Із збільшенням молекулярної маси МКЦ підвищується відхилення від середньої маси таблеток кардіотрилу.

Вплив розпушувачів на однорідність дозування таблеток кардіотрилу можна проілюструвати наступним рядом переваг: натрій кроскармелоза > натрій крохмаль гліколят > натрій карбоксиметил крохмаль > крохмаль картопляний > ПВП. При цьому, ПВП в порівнянні з натрій кроскармелозою в 1,36 рази збільшує відхилення таблеток кардіотрилу від середньої маси.

Інші три вивчених фактори (А, С, Е) на однорідність дозування таблеток кардіотрилу практично не впливають. Це значить, що використання будь-якої речовини цих трьох вивчених груп веде до близьких за значенням результатів щодо впливу на однорідність дозування таблеток кардіотрилу. Відзначимо, що при реалізації першої і другої серії дослідів відмінність в значенні однорідності в масі таблеток кардіотрилу в багатьох серіях дослідів була суттєвою, що вело до збільшення похибки експерименту і відповідно до зменьшення сили впливу лінійних факторів.

Визначальними показниками, що характеризують здатність отримувати таблетки кардіотрилу методом прямого пресування є механічна стійкість до роздавлювання та стирання.

Дисперсійний аналіз експериментальних даних із визначення стійкості таблеток кардіотрилу до роздавлювання показав, що вплив лінійних факторів можна зобразити наступним рядом переваг: C>E>A>D>B.

Ефективність зразків лактози на стійкість таблеток кардіотрилу до роздавлювання можна зобразити наступним рядом переваг: лудіпрес > лактоза моногідрат фарматолоза 22 > лактоза моногідрат супертаб ЗО > лактоза моногідрат супертаб 14 > таблетоза 80. Із збільшенням розмірів кристалів лактози підвищується механічна стійкість таблеток кардіотрилу до роздавлювання.

Для ковзких речовин за впливом природи на стійкість таблеток кардіотрилу до роздавлювання можна побудувати наступний ряд переваг: аеросил > магнію карбонат основний > тальк > арбоцель 290 > арбоцель 80; а для змащувальних речовин: натрій лаурилсульфат > магнію стеарат > ПЕГ > кальцію стеарат > кислота стеаринова.

Ефективність розпушуючих речовин за впливом на стійкість таблеток кардіотрилу до роздавлювання має наступний вигляд: ПВП > натрій карбоксиметил крохмал > крохмаль картопляний > натрій кроскармелоза > натрій крохмаль гліколят.

Вплив природи мікрокристалічної целюлози на механічну стійкість таблеток кардіотрилу до роздавлювання можна зобразити наступним рядом переваг: просолв 90 > МКЦ 102 > МКЦ 250 > МКЦ 12 > МКЦ 500

Аналіз результатів дослідження із визначення стирання таблеток кардіотрилу на стиранність показав статистичну значущість всіх п'яти якісних факторів: E>C>A>D>B

Первинні результати за вказаним відгуком не перевищували 1%, тобто знаходились в межах фармакопейних вимог. Дисперсійний аналіз експериментальних даних показав, що ефективність ковзких речовин на стійкість таблеток кардіотрилу до стирання можна зобразити наступним рядом переваг: аеросил > (0,10%) > тальк (0,14%) > арбоцель 80 (0,15%) > магній карбонат основний (0,19%) > арбоцель 290 (0,31%). (в дужках після назви допоміжної речовини вказано середнє значення стиранності таблеток кардіотрил)

Ефективність лактози моногідрату за впливом на стиранність таблеток кардіотрилу ілюструє наступний ряд переваг: супертаб 30 (0,11%) лудіпрес (0,15%) таблетоза 80 (0,17%) фарматолоза 22 (0,19%) супертаб 14 (0,27%).

При дослідженні ефективності змащувальних речовин впливали на стиранність таблеток кардіотрилу встановлено, що найменше значення вказаного показника було при використанні кальцію стеарату (0,14%), ПЕГ 4000 (0,15%) і магнію стеарату (0,17%), яким поступаються натрій лаурилсульфат (0,21%) і кислота стеаринова (0,22%).

Серед розпушуючих речовин найменше значення сти-

© ´ ‿ ˣ ЧбІ YI P≡Σ, 2008

ранності таблеток кардіотрилу дають натрій кроскармелоза і ПВП (0,15%), натрій карбоксиметил крохмаль (0,17%), натрій крохмаль гліколят (0,18%). Найбільше значення стиранності таблеток кардіотрилу отримували при використанні крохмалю картопляного (0,24%).

Ряд переваг для вивчених зразків мікрокристалічної целюлози за впливом на стиранність таблеток кардіотрилу має наступний вигляд: просолв 90 > МКЦ 500 > МКЦ 12 > МКЦ 102 > МКЦ 250.

При дослідженні таблеток кардіотрилу на розпадання встановлено, що в семи серіях дослідів таблетки розпадалися протягом понад 15 хв. Визначальний вплив на час розпадання таблеток кардіотрилу має природа розпушуючих речовин. Встановлено, що при використанні нових розпушуючих речовин - натрій кроскармелози, натрію крохмаль гліколяту і натрію карбоксиметил крохмалю середнє значення розпадання таблеток кардіотрилу не перевищувало 7 хв. При використанні в якості розпушувача крохмалю картопляного час розпадання таблеток кардіотрилу сягав більше 15 хв. (19,6 хв).

Полівінілпіролідон (ПВП) низькомолекулярний суттєво сповільнює час розпадання таблеток кардіотрилу. Відзначено, що в цьому випадку проходить пошарове відділення малих частинок компонентів таблетки. Це дає можливість використання ПВП для створення таблеток кардіотрилу пролонгованої дії.

Ефективність вивчених зразків лактози моногідрату на час розпадання таблеток кардіотрилу можна зобразити наступним рядом переваг: лудіпрес > таблетоза 80 > лактоза моногідрат супертаб 30 > лактоза моногідрат супертаб 14 > фарматолоза 22.

Найшвидше розпадаються таблетки кардіотрилу при використанні мікрокристалічної целюлози МКЦ 500 і МКЦ 250. При використанні інших трьох вивчених зразків МКЦМКЦ 12, МКЦ 102,Просолв 90) середнє значення часу розпадання таблеток кардіотрилу перевершує фармакопейні норми [5].

Найменше значення часу розпадання таблеток кардіотрилу було отримане при використанні порошкової целюлози - арбоцелю 290 і арбоцелю 80. Тальк, магній карбонат основний і аеросил сповільнюють час розпадання таблеток кардіотрилу.

Встановлено, що тільки при використанні гідрофільної змащуючої речовини ПЕГ 4000 час розпадання табеток кардіотрилу був навіть меншим фармакопейних норм[9].

Проведені дослідження дозволили встановити взаємозв'язок між фізико-технологічними властивостями допоміжних речовин та фармако-технологічними властивостями порошкових мас і таблеток кардіотрилу. Із 25-ти реалізованих серій дослідів тільки у 7-ми серіях нами були отримані таблетки кардіотрилу, які не відповідать фармакопейним нормам, в основному за одним відгуком - часом розпадання. За іншими показниками - механічною стійкістю до роздавлювання, стиранністю, однорідністю в масі таблеток будь-яку із інших 18-ти серій дослідів отримували таблетки кардіотрилу, що відповідають фармакопейним вимогам. Однак, деякі первинні результати основних відгуків були на межі допустимих значень. Було вирішено здійснювати пошук оптимального поєднання допоміжних речовин за допомогою функції бажаності [11]. Для цього первинні результати за основними відгуками переводили в безрозмірні величини (табл..2, графа D).

Аналіз експериментальних даних, які отримані за допомогою функції бажаності, показав, що всі п'ять факторів можливо розташувати у наступному порядку: D>C>E>A>B.

Аналіз результатів, які отримані за допомогою функції бажаності, показав, що три допоміжних речовини - натрій крохмаль гліколят, натрій карбоксиметил крохмаль і натрій карбоксиметилцеллюлоза майже однаково впливають на узагальнений показник. їм поступається крохмаль картопляний, який на сьогодні найбільш часто використовується у виробництві таблеток. Отже, нові допоміжні речовини заслуговують уваги для подальшого вивчення і використання у виробництві таблеток. Низька ефективність ПВП пояснюється тим фактом, що ця речовина суттєво збільшує час розпадання таблеток кардіотрилу і може бути використана в більшій мірі як пролонгатор, ніж розпушувач. Лудіпрес, лактоза моногідрат супертаб ЗО, лактоза моногідрат супертаб 14 і таблетоза 80 майже в однаковій мірі впливають на функцію бажаності. Цим речовинам суттєво поступається фарматолоза 22, в основному, через збільшення часу розпадання таблеток кардіотрилу.

ВИСНОВКИ

1. Вивчено вплив 25-ти допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості порошкових мас та якість таблеток кардіотрилу.

2. Визначено оптимальний склад та технологія таблеток кардіотрилу. З кожної досліджуваної групи (А,В,С,Д,Е) відібрані кращі допоміжні речовини (кальцій стеарат, МКЦ 12, лудіпрес (лактозу моногідрат супертаб 30), натрій кроскармелозу, арбоцель 290,), що дало можливість отримувати таблетки кардіотрилу, які відповідають вимогам Державної Фармакопеї України.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Амосова Е.Н.* Клиническая кардиология: В 2-х томах.-К.: Здоров'я, 1999.-710 с.

2. *Амосова Е.Н.* Метаболическая терапия повреждений миокарда, обусловленных ишемией. Новый подход к лечению ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности // Укр. кардіол. журн. – 2000. - № 4. – С. 86-92.

3. *Березов В.М., Пивнев Б.А.* Различия в эффективности бета-адреноблокаторов в лечении немой ишемии миокарда у больных с артериальной гипертензией // Кровообр. и гемостаз.-2005.-№ 3,4.-С.61-72.

4. *Волошин Н.А., Визир В.А., Волошина И. Н.* Тиотриазолин, тиоцетам, тиодарон в практике врача. - Запорожье, 2008. - 220 с.

5. Державна Фармакопея України / Державне підприємство „Науково-експертний фармакопейний центр" – 1-е вид. –Харків:РІГЕР, 2001. – 556 с.

6. *Коваленко В.М.* Стан здоров'я народу України у зв'язку із хворобами системи кровообігу та можливі шляхи його покращення: Аналітично-статистичний посібник для лікарів-

© ´ ‿ ˣ ЧáІ YI PΞΣ, 2008

кардіологів, ревматологів, терапевтів загальної практики / Під ред. В.М. Коваленка. – К, 2004. – 124 с.

7. *Кучеренко Л.І.* Вибір допоміжних речовин з метою отримання таблеток аміодарону з тіотриазоліном// Вісник фармації "НФаУ. – 2008. - №3 (55). - С.27-30.

8. *Кучеренко Л.І.* Розробка складу, технології та методів аналізу таблеток «Ноотрил», тіотриазоліну і пірацетаму: Автореф. дис... канд. фарм. наук. 15.00.01. - Л., 2003. – 20с.

9. *Кучеренко Л.І., Георгієвський Г.В., Шаповалова Л.І.* Розробка методів стандартизації нового лікарського препарату кардіотрил.// Фармаком. - 2008. - № 3. – С. 55-60.

10. *Мазур И.А., Портная Е.А., Кучеренко Л.И. и др.* Разработка оптимальных способов синтеза кардиотрила //Тези доп. Всеукраїнського конгресу "Сьогодення та майбутнє фармації" (16-19 квітня 2008). - Х., 2008. - С. 58.

11. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації/ Т.А.Грошовий, В.П.Марценюк., Л.І.Кучеренко та інш. –Тернопіль: ТДМУ, Укрмедкнига, 2008. -368 с.

12. Метаболитные препараты / *И.А.Мазур, И.С.Чекман, И.Ф-.Беленичев и др*. - Запорожье, 2007. - 303 с.

13. Патент України №83587, Лікарський засіб для лікування інфаркту міокарда та гострої серцевої недостатності / *Мазур І.А., Волошин М.А., Кучеренко Л.І., Портна О.О. та ін.*; заявник і патентовласник НВО „Фарматрон». - № а 200702731; заявл. 15.03.2007; опубл. 25.07.08, Бюл. №14.

14. Патент України №79912, МПК (2006) C07D 249/08 (2007.01), A61K 31/4196. Спосіб одержання броміду 1-(β-фенілетил)-4-(п-диметиламінобензиліденаміно)-1,2,4-триазолію/ *Мазур І.А., Авраменко М.О., Кучеренко Л.І., Гергієвський Г.В., Портна О.О.*; заявник і патентовласник НВО „Фарматрон». - № а 200606128; заявл. 02.06.2006; опубл. 25.07.2007, Бюл. №6.

15. Решение о выдаче патента Российской Федерации по заявке №2007110878/15(011825), МПК A61K31/00 (2006.01). «Лекарственное средство «Трианол» для лечения инфаркта миокарда и острой сердечной недостаточности»/ *Мазур И.А., Беленичев И.Ф., Волошин Н.А. и др.*; заявитель и патентообладатель НПО „Фарматрон»; заявл. 23.03.2007; опубл. 27.09.2008

16. *Чекман И.С., Горчакова Н.А., Французова С.Б., Минцер В.О. и др.* Кардиопротекторы. – К., 2005. – 204 с.

17. *Ярош О.К., Мазур І.А., Бурмака О.В., Кучеренко Л.І. та інш.* Параметри фармакокінетики субстанції трианолу при парентеральному застосуванні у щурів// Ліки. – 200. - №3-4. - С. 51-55.

18. *Ardissino D., Savonitto S., Egstrup K. et al.* / Selection of medical treatment of stable angina pectoris. Results of the International Multicenter Angina Exercise study (IMAGE)// J. Am. Coll. Cardiol .-2005.-№ 25.-P. 1516-1521.

19. *Das Gupta P, Broadhurst P, Raftery EB et al./* Value of carvedilol in congestive heart failure secondary to coronary artery disease //Am. J. Cardiol .-2000.- Vol.66.-P. 18–23.

20. *Sponer G.*/ Vasodilatory action of carvedilol //J. Cardiovasc. Pharmacol.- 2002.-№19,Suppl.1.- P.5-11.

21. *Hauf–Zachariou U, Blackwood RA, Gunawardena KA et al.*/ Carvedilol versus verapamil in chronic stable angina: a multicentre trial //Eur. J.Clin. Pharmacol.- 2007.-Vol.52.-P. 95–100.

22. The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. The effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction (The Danish Verapamil Infarction Trial II - DAVIT II)// Am. J .Cardiol .-2001.-Vol. 66.-P.33I-40I.

Сведения об авторе: Кучеренко Л.И. - к. форм, н., доцент кафедры фармацевтической химии Запорожского государственного медицинского университета.

УДК 615.31:546.133.1].014.22.011

Тлиг Мабрук, В.В. Гладышев

ИЗУЧЕНИЕ СТРУКТУРНО-МЕХАНИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ГЕЛЯ С НАТРИЯ ГИПОХЛОРИТОМ

Запорожский государственный медицинский университет

Ключові слова: *натрію гіпохлорит, тиксотропність, «механічна стабільність».*

Ключевые слова: *натрия гипохлорит, тиксотропность, «механическая стабильность».*

Keywords: *sodium hypochlorite, thixotropy, «mechanical stability».*

За допомогою ротаційного віскозиметра «Реотест 2» проведені дослідження структурно-механічної властивостей гелю з натрію гіпохлоритом для зовнішнього застосування. Установлено, що досліджувана композиція належить до структурованих систем з наявністю пластично-грузлих і тиксотропних властивостей. Намазуваність мазі перебуває в межах реологічного оптимуму консистенції мазей. Розраховане значення «механічної стабільності» (1,25) виявило величезне домінування в системі коагуляційних зв'язків, що забезпечують відбудову системи після навантажень і дозволяє прогнозувати стабільність консистентних властивостей гелю при тривалому зберіганні.

При помощи ротационного вискозиметра «Реотест 2» проведены иссле-дования структурно-механической свойств геля с натрия гипохлоритом для наружного применения. Установлено, что исследуемая композиция относится к структурированным системам с наличием пластично-вязких и тиксотропных свойств. Намазываемость мази находится в пределах реологического оптимума консистенции мазей. Рассчитанное значение «механической стабильности» (1,25) выявило подавляющее доминирование в системе коагуляционных связей, обеспечивающих восстанавливаемость системы после нагрузок и позволяет прогнозировать стабильность консистентных свойств геля при длительном хранении.

By means of a rotational viscosimeter « Reotest 2 » are carried out researches structurally-mechanical properties of gel from sodium by hypochlorite for external application. It is positioned, that the investigated composition falls into to the structured systems with presence of is plastic-viscous and thixotropic properties. Spreading ointments is within the limits of a rheological optimum of a consistence of ointments. Calculated value of "mechanical stability» (1,25) has revealed overwhelming domination in system coagulation communications, providing after loadings and stability of the consistent properties of gel allows to predict reducibleness of system at long-term storage.

Кафедрой технологии лекарств Запорожского государственного медицинского университета разработан состав мягкой лекарственной формы для наружного применения (геля) с натрия гипохлоритом для терапии и профилактики микробных поражений кожных покровов [1].

В состав геля входят раствор натрия гипохлорита в качестве вещества, обладающего широким спектром антимикробной активности [2] и экстракты грены тутового шелкопряда и календулы, обладающие ранозаживляющим, противовоспалительным и репаративным действием [3, 4] на основе глицерогеля карбопола.

Структурно-механические характеристики оказывают

© ´ ОМН , ΔЕУЧ‡ ᵘ .ᵘ . ᶜ ОΔΘÜ ε І Z, 2008