



Вибір допоміжних речовин для отримання сублінгвальних таблеток гліцину з тіотріазоліном методом прямого пресування

Повідомлення 1. Вивчення впливу допоміжних речовин на насипну густина, насипну густина після усадки, текучість і кут природного укосу порошкових мас гліцину з тіотріазоліном

Л. І. Кучеренко ^{1,2}, О. В. Хромильова *¹, Г. Р. Німенко ¹, З. Б. Моряк ¹

¹Запорізький державний медичний університет, Україна, ²НВО «Фарматрон», м. Запоріжжя, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Інсульт залишається в Україні другою та найчастішою причиною передчасної смертності й інвалідності. Щороку в Україні трапляється понад 111 тисяч нових випадків інсульту. Це дуже актуальна медико-соціальна проблема всього світу. Перспективним напрямом первинної нейропротекції при церебральній ішемії є корекція дисбалансу збудливих і гальмівних нейротрансмітерних систем за допомогою активації природних гальмівних процесів. Нашу увагу привернув природний гальмівний нейротрансмітер гліцин та його роль у механізмах гострої церебральної ішемії. Є дані про здатність антиоксиданту тіотріазоліну потенціювати терапевтичну дію нейрометаболических церебропротекторів. Виходячи з цього, створили новий комбінований лікарський препарат на основі гліцину з тіотріазоліном. Для нового комбінованого лікарського препарату обрали раціональну лікарську форму – таблетки.

Мета роботи – вибір допоміжних речовин для отримання таблеток гліцину з тіотріазоліном методом прямого пресування, вивчення їхнього впливу на насипну густина, насипну густина після усадки, текучість і кут природного укосу.

Матеріали та методи. У дослідженнях використовували гліцин (виробник – КНР), тіотріазолін (виробник – ДП «Завод хімічних реактивів» Науково-технологічного комплексу «Інститут монокристалів» НАН України), сертифіковані допоміжні речовини на основі мікрокристалічної целюлози, гранульованих цукрів, гранульованих неорганічних солей, змащувальні речовини вітчизняного та закордонного виробництва. Передусім здійснили морфометричні дослідження порошоків гліцину, тіотріазоліну та суміші гліцину з тіотріазоліном. У процесі роботи вивчили 4 групи допоміжних речовин, фактори та їхні рівні. Для вивчення чотирьох якісних чинників використовували греко-латинський квадрат 4 × 4. Вивчали насипну густина, насипну густина після усадки, текучість і кут природного укосу порошкових мас гліцину з тіотріазоліном.

Результати. За результатами експериментальних досліджень здійснювали дисперсійний аналіз експериментальних даних і робили висновки про вплив факторів, які вивчили, на показники якості порошкових мас гліцину з тіотріазоліном.

Висновки. Протягом дослідження вивчили вплив чотирьох груп допоміжних речовин на насипну густина, насипну густина після усадки, текучість, кут природного укосу порошкових мас гліцину з тіотріазоліном. За результатами дисперсійного аналізу обрали оптимальні допоміжні речовини, що забезпечують якість за вивченими показниками.

The choice of auxiliary substances to obtain sublingual glycine tablets with thiotriazoline with direct compaction method

Reporting 1. Study of the influence of excipients on the bulk density, the bulk density after shrinkage, the fluidity and the angle of the natural slope of the glycine powder masses with thiotriazoline

L. I. Kucherenko, O. V. Khromylova, H. R. Nimenko, Z. B. Moriak

Today in Ukraine, stroke remains the second and most common cause of premature mortality and disability. More than 111.000 new cases of stroke occur every year in Ukraine. This is a very topical medical and social problem worldwide. Today, a promising area of primary neuroprotection in cerebral ischemia is to correct the imbalance of excitatory and inhibitory neurotransmitter systems through the activation of natural inhibitory processes. Our attention was drawn to the natural inhibitory neurotransmitter glycine and its role in the mechanisms of acute cerebral ischemia. There is evidence of the ability of the thiotriazoline antioxidant to potentiate the therapeutic

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ

УДК 615.453.6.012/014:615.032.313:[615.31:547.792]+[615.31:577.112.382]
DOI: 10.14739/2409-2932.2020.1.198182

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 1(32). С. 98–104

Ключові слова: гліцин, тіотріазолін, таблетки, допоміжні речовини.

*E-mail: hromyleva.olga@gmail.com

Надійшла до редакції: 21.11.2019 // Після доопрацювання: 04.12.2019 // Прийнято до друку: 09.12.2019



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/198182>

effect of neurometabolic cerebroprotectors. Based on this, we have created a new combination drug based on glycine with thiotriazoline. For the new combination drug, a rational dosage form of the tablet was selected.

The purpose of this work is to select excipients for producing glycine tablets with thiotriazoline by direct compression, to study their effect on bulk density, bulk density after shrinkage, fluidity, and angle of natural inclination.

Materials and methods. The studies were used: glycine (manufacturer: China); Thiotriazoline (manufacturer: State Enterprise Chemical Reagents Plant of the Institute of monocrystals of the NAS of Ukraine), certified excipients based on microcrystalline cellulose, granulated sugars, granulated inorganic salts, lubricating as well as domestic. At first, morphometric studies of glycine powders, thiotriazoline, and mixtures of glycine with thiotriazoline were conducted. In the course of the work, four groups of excipients, factors, and their levels were studied. To study the four qualitative factors, we used the Greek-Latin square 4×4 . The bulk density, the bulk density after shrinkage, the fluidity, and the angle of the natural slope of the glycine powder masses with thiotriazoline were studied.

Results. According to the results of the experimental studies, the variance analysis of the experimental data was carried out and conclusions were drawn about the influence of the studied factors on the quality parameters of the glycine powder masses with thiotriazoline

Conclusions. In the course of the researches, the influence of four groups of excipients on the bulk density, the bulk density after shrinkage, the fluidity, the angle of the natural slope of the glycine powder masses with thiotriazoline were studied. According to the results of the analysis of variance, optimum auxiliaries were selected which provide quality according to the studied parameters.

Key words: glycine, thiotriazoline, tablets, excipients.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (1), 98–104

Выбор вспомогательных веществ с целью получения сублингвальных таблеток глицина с тиотриазолином методом прямого пресования

Сообщение 1. Изучение влияния вспомогательных веществ на насыпную плотность, насыпную плотность после усадки, текучесть и угол естественного откоса порошковых масс глицина с тиотриазолином

Л. И. Кучеренко, О. В. Хромылёва, А. Р. Нищенко, З. Б. Морьяк

В Украине инсульт остается второй и частой причиной преждевременной смертности и инвалидности. Ежегодно в Украине происходит более 111 000 новых случаев инсульта. Это очень актуальная медико-социальная проблема во всем мире. Перспективное направление первичной нейропротекции при церебральной ишемии – коррекция дисбаланса возбуждающих и тормозных нейротрансмиттерных систем с помощью активации естественных тормозных процессов. Наше внимание привлек природный тормозной нейротрансмиттер глицин и его роль в механизмах острой церебральной ишемии. Есть данные о способности антиоксиданта тиотриазолина усиливать терапевтическое действие нейрометаболического церебропротектора. Исходя из этого, создан новый комбинированный лекарственный препарат на основе глицина с тиотриазолином. Для нового комбинированного лекарственного препарата выбрана рациональная лекарственная форма – таблетки.

Цель работы – выбор вспомогательных веществ для получения таблеток глицина с тиотриазолином методом прямого пресования, изучение их влияния на насыпную плотность, насыпную плотность после усадки, текучесть и угол естественного укоса.

Материалы и методы. В исследованиях использовали глицин (производитель – Китай), тиотриазолин (производитель – ГП «Завод химических реактивов» Научно-технологического комплекса «Институт монокристаллов» НАН Украины), сертифицированные вспомогательные вещества на основе микрокристаллической целлюлозы, гранулированных сахаров, гранулированных неорганических солей, смазывающие вещества отечественного и зарубежного производства. Прежде всего проведены морфометрические исследования порошков глицина, тиотриазолина и смеси глицина с тиотриазолином. В процессе работы изучены 4 группы вспомогательных веществ, факторы и их уровни. Для изучения четырех качественных факторов использовали греко-латинский квадрат 4×4 . Изучали насыпную плотность, насыпную плотность после усадки, текучесть и угол естественного укоса порошковых масс глицина с тиотриазолином.

Результаты. По результатам экспериментальных исследований проводили дисперсионный анализ экспериментальных данных и делали выводы о влиянии изученных факторов на показатели качества порошковых масс глицина с тиотриазолином.

Выводы. Изучили влияние четырех групп вспомогательных веществ на насыпную плотность, насыпную плотность после усадки, текучесть, угол естественного укоса порошковых масс глицина с тиотриазолином. По результатам дисперсионного анализа выбрали оптимальные вспомогательные вещества, которые обеспечивают качество по изученным показателям.

Ключевые слова: глицин, тиотриазолин, таблетки, вспомогательные вещества.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2020. Т. 13, № 1(32). С. 98–104

Інсульт залишається в Україні другою та найчастішою причиною передчасної смертності й інвалідності. Щороку в Україні трапляється понад 111 000 нових випадків інсульту. Це дуже актуальна світова медико-соціальна проблема. Тому надзвичайно важливим є запобігання загибелі нервових клітин, захист їх від пошкодження в умовах ішемії, відновлення порушеного кровопостачання

при патологічних змінах кровообігу [1]. Перспективний напрям первинної нейропротекції при церебральній ішемії – корекція дисбалансу збудливих і гальмівних нейротрансмітерних систем за допомогою активації природних гальмівних процесів. Нашу увагу привернув природний гальмівний нейротрансмітер гліцин і його роль у механізмах гострої церебральної ішемії. Гліцин є

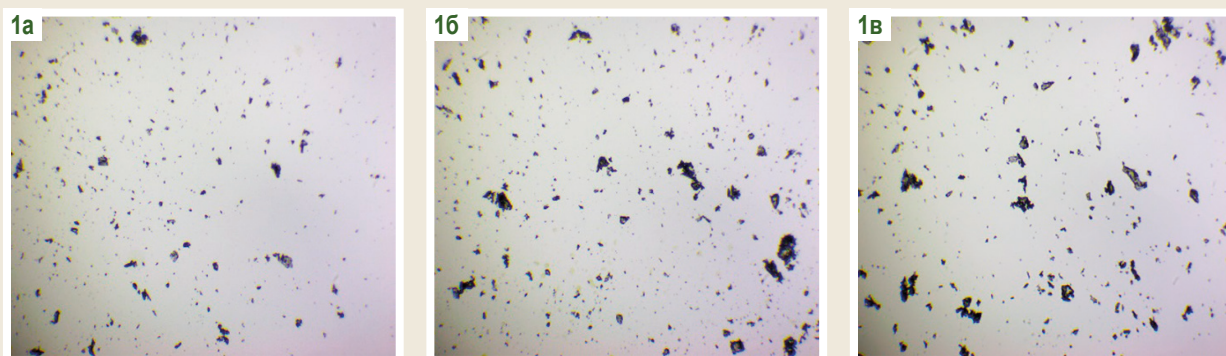


Рис. 1. Мікроснімки порошків: а) гліцину в масштабі 1:100, б) тіотріазоліну в масштабі 1:100, в) суміші гліцину з тіотріазоліном у масштабі 1:100.

рівноцінним нейротрансмітером, що забезпечує захисне гальмування у ЦНС [2]. Є дані про здатність антиоксиданту тіотріазоліну потенціювати терапевтичну дію нейрометаболічних церебропротекторів [3,4]. Виходячи з цього, створили новий комбінований лікарський препарат на основі гліцину з тіотріазоліном [5–7]. Для нового комбінованого лікарського препарату обрали раціональну лікарську форму – таблетки.

Мета роботи

Вибір допоміжних речовин для отримання таблеток гліцину з тіотріазоліном методом прямого пресування, вивчення їхнього впливу на насипну густину, насипну густину після усадки, текучість і кут природного укусу.

Матеріали і методи дослідження

У дослідженнях використовували гліцин (виробник – КНР), тіотріазолін (виробник – ДП «Завод хімічних реактивів» Науково-технологічного комплексу «Інститут монокристалів» НАН України), сертифіковані допоміжні речовини на основі мікрокристалічної целюлози, гранульованих цукрів, гранульованих неорганічних солей, змащувальні речовини вітчизняного і закордонного виробництва.

Передусім здійснили морфометричні дослідження порошків гліцину, тіотріазоліну та суміші гліцину з тіотріазоліном. У процесі роботи вивчили 4 групи допоміжних речовин, фактори та їх рівні, які наведені в таблиці 1. Для вивчення чотирьох якісних чинників використовували греко-латинський квадрат 4×4 . Матриця планування експерименту та результати дослідження таблеткових мас наведені в таблиці 2. Вивчали насипну густину, насипну густину після усадки, текучість і кут природного укусу порошків гліцину з тіотріазоліном.

За результатами експериментальних досліджень здійснили дисперсійний аналіз експериментальних даних і зробили висновки про вплив вивчених факторів на показники якості порошків гліцину з тіотріазоліном

Результати

Здійснили морфометричні дослідження порошків гліцину, тіотріазоліну та суміші гліцину з тіотріазоліном. Вивчили розміри кристалів гліцину та тіотріазоліну, їхні технологічні властивості. Для отримання комбінованих таблеток запропоновано метод прямого пресування.

На рис. 1 наведені мікроснімки порошків гліцину, тіотріазоліну та їхньої суміші.

Для отримання таблеток гліцину з тіотріазоліном серед допоміжних речовин вибрали речовини, які, за даними фахової літератури, найчастіше використовують для отримання таблеток методом прямого пресування [8]. Допоміжні речовини за технологічними ознаками згрупували в 4 групи. Фактори та їхні рівні наведені в таблиці 1.

Для вивчення якісних факторів використали один із планів дисперсійного аналізу – греко-латинський квадрат [9]. У таблиці 2 наведено матрицю планування експерименту та результати дослідження порошків гліцину з тіотріазоліном.

У лабораторних умовах виготовили 16 серій порошків мас. Надалі порошкові суміші досліджували на

Таблиця 1. Допоміжні речовини, які вивчали при розробленні таблеток

Фактори	Рівні факторів
A – допоміжні речовини на основі мікрокристалічної целюлози	a_1 – МКЦ 102 a_2 – Просолв 90 a_3 – МКЦ 302 a_4 – МКЦ 200
B – допоміжні речовини на основі гранульованих цукрів	b_1 – Манітол 300 b_2 – Лікотаб PGS b_3 – Лудіпрес b_4 – Цукор компрі О
C – допоміжні речовини на основі гранульованих неорганічних солей	c_1 – Кальцій фосфат 2-основний безводний c_2 – Маггран магній оксид гранульований c_3 – Екомпрес c_4 – Неусілін УС 2
D – змащувальні речовини	d_1 – Магнію стеарат d_2 – Кислота стеаринова d_3 – Кальцію стеарат d_4 – ПЕГ 4000

Таблиця 2. Чотирьохфакторний експеримент на основі греко-латинського квадрату та результати дослідження порошкових мас гліцину з тіотріазоліном

№ з/п	A	B	C	D	y_1	y_1'	y_2	y_2'	y_3	y_3'	y_4	y_4'
1	a_1	b_1	c_1	d_1	0,68	0,69	0,81	0,82	1,8	1,65	31	32
2	a_1	b_2	c_2	d_4	0,72	0,71	0,80	0,81	2,3	1,97	26	27
3	a_1	b_3	c_3	d_2	0,53	0,51	0,55	0,54	2,3	2,6	42	41
4	a_1	b_4	c_4	d_3	0,65	0,66	0,76	0,78	8,97	7,01	40	39
5	a_2	b_1	c_2	d_3	0,72	0,71	0,82	0,84	2,17	2,19	35	34
6	a_2	b_2	c_1	d_2	0,65	0,64	0,76	0,78	2,36	2,38	38	37
7	a_2	b_3	c_4	d_4	0,61	0,63	0,72	0,73	1,8	1,65	39	40
8	a_2	b_4	c_3	d_1	0,8	0,79	0,85	0,87	4,84	5,01	31	30
9	a_3	b_1	c_3	d_4	0,63	0,65	0,80	0,79	11,98	12,02	43	42
10	a_3	b_2	c_4	d_1	0,65	0,67	0,80	0,82	12,29	12,3	31	30
11	a_3	b_3	c_1	d_3	0,72	0,73	0,85	0,87	1,76	1,8	33	32
12	a_3	b_4	c_2	d_2	0,72	0,71	0,85	0,84	2,35	2,37	27	26
13	a_4	b_1	c_4	d_2	0,72	0,73	0,8	0,82	4,84	5,01	31	30
14	a_4	b_2	c_3	d_3	0,72	0,74	0,8	0,82	1,18	1,2	29	28
15	a_4	b_3	c_2	d_1	0,72	0,71	0,85	0,84	1,45	1,47	29	30
16	a_4	b_4	c_1	d_4	0,69	0,7	0,85	0,84	1,38	1,36	27	26

y_1 і y_1' : вільна насипна густина першої та другої серії відповідно, г/см³; y_2 і y_2' : насипна густина порошоків після ущільнення першої та другої серії відповідно, г/см³; y_3 і y_3' : текучість порошкових мас першої та другої серії відповідно, 100 г/с; y_4 і y_4' : кут природного укусу порошкових мас першої та другої серії відповідно, град.

насипну густина, насипну густина після усадки, текучість і кут природного укусу [10].

Дисперсійний аналіз експериментальних даних показав, що всі вивчені фактори статистично невірні для впливу на вільну насипну масу порошкових мас гліцину з тіотріазоліном. Це означає, що при використанні будь-якої з 16 вивчених допоміжних речовин буде близький за значенням результат вільної насипної маси.

Далі порошоків маси піддавали ущільненню. За впливом на насипну густина після усадки порошоків гліцину з тіотріазоліном якісні фактори можна розмістити в такій послідовності: $A > D = res > B > C$.

Вплив допоміжних речовин на основі мікрокристалічної целюлози на насипну густина після усадки порошоків гліцину з тіотріазоліном наведено на рис. 2.

За даними, що наведені на рис. 2 найкращою допоміжною речовиною виявилась МКЦ 200.

Вплив змащувальних речовин на насипну густина після усадки порошоків гліцину з тіотріазоліном наведено на рис. 3.

Аналіз рисунку показав, що найбільше значення насипної густини після усадки отримали під час використання магнію стеарату.

Вплив допоміжних речовин на основі гранульованих цукрів на насипну густина після усадки наведено на рис. 4.

За даними, що наведені на рис. 4, лідером серед допоміжних речовин на основі гранульованих цукрів є цукор

компрі О, найгірші результати отримали при використанні лудіпресу.

Вплив фактора С на насипну густина після усадки порошоків гліцину з тіотріазоліном наведено на рис. 5.

Ранжований ряд переваг рівнів фактора С на насипну густина після усадки досліджуваних порошоків має такий вигляд: $c_2 > c_1 > c_4 > c_3$.

Надалі порошоків суміші досліджували на текучість. Дисперсійний аналіз експериментальних даних показав, що найбільш суттєвий вплив на цей показник має природа змащувальних речовин.

Вплив фактора D на текучість порошоків гліцину з тіотріазоліном наведено на рис. 6.

За даними, що наведені на рис. 6, ефективність змащувальних речовин ілюструє ряд: кислота стеаринова > кальцію стеарат > ПЕГ 4000 > магнію стеарат.

Допоміжні речовини на основі гранульованих цукрів, які вивчали, за впливом на текучість досліджуваних порошоків можна розмістити в такий ряд переваг: лудіпрес > цукор компрі О > лікотаб PGS > манітол 300.

Допоміжні речовини на основі мікрокристалічної целюлози за впливом на текучість порошкових мас гліцину з тіотріазоліном можна розмістити в такій послідовності: МКЦ 200 > просолв 90 > МКЦ 102 > МКЦ 302.

Серед допоміжних речовин на основі гранульованих неорганічних солей за впливом на текучість порошкових мас гліцину з тіотріазоліном лідером виявився кальцію фосфат 2-основний безводний.

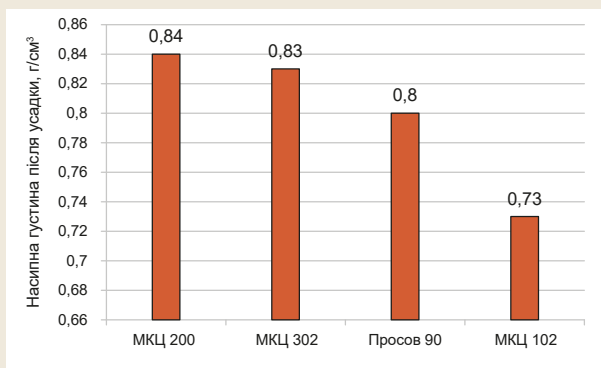


Рис. 2. Вплив фактора А на насипну густина після усадки порошків гліцину з титріазоліном.

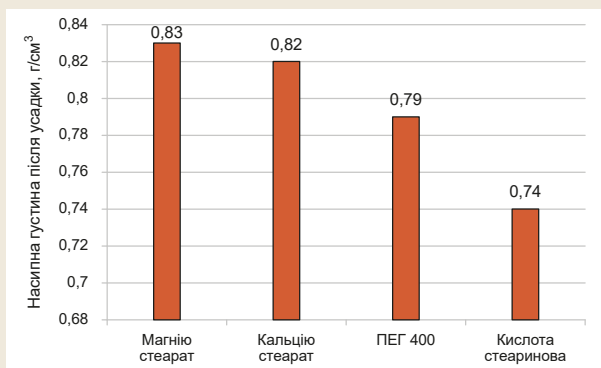


Рис. 3. Вплив фактора D на насипну густина після усадки порошків гліцину з титріазоліном.

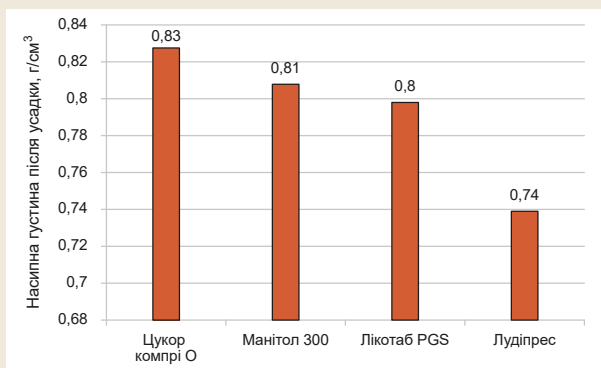


Рис. 4. Вплив фактора В на насипну густина після усадки порошків гліцину з титріазоліном.

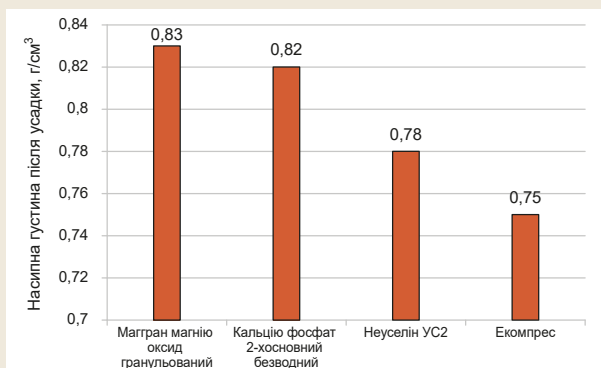


Рис. 5. Вплив фактора С на насипну густина після усадки порошків гліцину з титріазоліном.

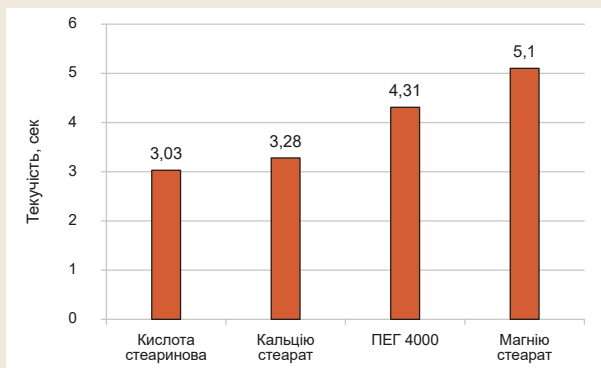


Рис. 6. Вплив фактора D на текучість порошків гліцину з титріазоліном.

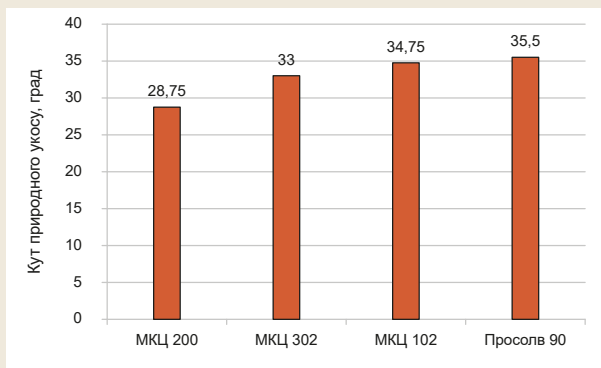


Рис. 7. Вплив природи допоміжних речовин на основі мікрокристалічної целюлози на кут природного уосу.

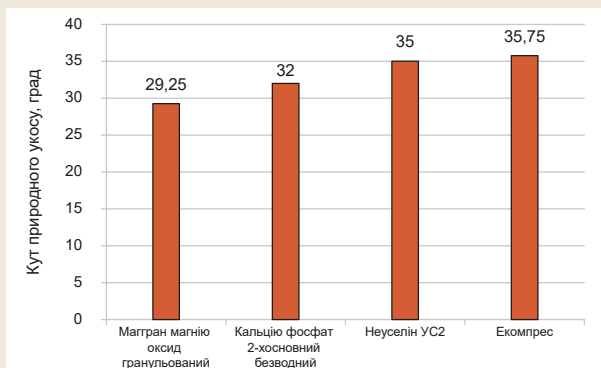


Рис. 8. Вплив природи фактора C на кут природного уосу.

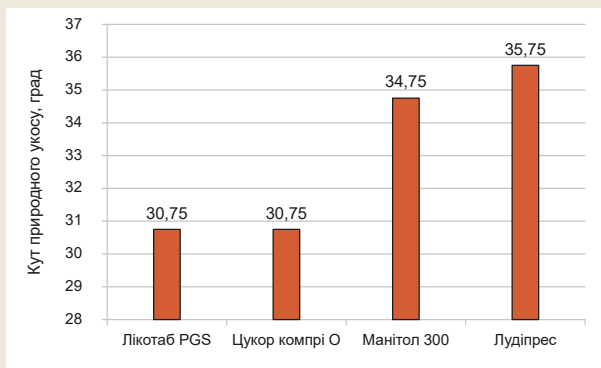


Рис. 9. Вплив допоміжні речовини на основі гранульованих цукрів на кут природного уосу.

Надалі розглянули вплив допоміжних речовин на кут природного укусу.

Дисперсійний аналіз експериментальних даних показав, що на цей показник впливають 3 вивчені фактори: $A \geq C > B$.

Вплив природи допоміжних речовин на основі мікрокристалічної целюлози на кут природного укусу порошкових мас гліцину з тіотріазоліном наведено на *рис. 7*.

За даними, що наведені на *рис. 7*, найкращий результат отримали під час використання МКЦ 200.

Вплив природи фактора С на кут природного укусу порошкових мас гліцину з тіотріазоліном наведено на *рис. 8*.

Аналіз *рис. 8* показав, що найменше значення кута природного укусу отримали при використанні магтран магнію оксиду гранульованого, якому дещо поступають інші допоміжні речовини.

Вплив допоміжних речовин на основі гранульованих цукрів на кут природного укусу наведено на *рис. 9*.

За даними, що наведені на *рис. 9*, найкращий результат отримали при використанні лікотаб PGS і цукру компрі О, найгірший – при використанні лудіпресу.

Обговорення

Вивчили фізико-хімічні та технологічні властивості субстанцій гліцину, тіотріазоліну та їхньої суміші для вибору способу отримання таблеток. За допомогою електронно-мікроскопічних методів, використовуючи комп'ютерну програму Inter Video WinDVR, здійснили дослідження форми та розміру часток. У результаті виявили, що субстанції гліцину та тіотріазоліну є полідисперсними кристалічними порошками у вигляді пластинчастих багатогранників та їхніх уламків. Фракція, яка домінує, представлена ізодіаметричними частинками неправильної форми. Отже, дослідження фармако-технологічних показників субстанцій гліцину та тіотріазоліну дали змогу прогнозувати, а надалі й підтвердити можливість отримання таблеток гліцину з тіотріазоліном методом прямого пресування.

Протягом дослідження вивчили вплив основних груп допоміжних речовин, котрі найчастіше використовують під час створення таблеток методом прямого пресування. За дослідженими фармако-технологічними показниками отримали позитивні результати щодо більшості з допоміжних речовин, які вивчали. Обираючи кращі допоміжні речовини для створення оптимального складу таблеток гліцину з тіотріазоліном, брали до уваги всі досліджені відгуки.

Висновки

1. Протягом дослідження вивчили вплив 4 груп допоміжних речовин на насипну густину, насипну густину після усадки, текучість, кут природного укусу порошкових мас гліцину з тіотріазоліном.

2. За результатами дисперсійного аналізу обрали оптимальні допоміжні речовини, що забезпечують якість за показниками, які вивчили.

Фінансування

Робота є складовою частиною сумісної комплексної роботи кафедри фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету та НВО «Фарматрон».

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Кучеренко Л. І., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, віцепрезидент НВО «Фарматрон», м. Запоріжжя, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-2229-0232

Хромильова О. В., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-5274-9676

Німенко Г. Р., канд. фарм. наук, старший викладач каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-6486-5113

Моряк З. Б., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-9416-9517

Information about authors:

Kucherenko L. I., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Vice-President of SPA "Farmatron", Zaporizhzhia, Ukraine.

Khromylova O. V., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Nimenko H. R., PhD, Senior Lecturer of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Moriak Z. B., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine.

Сведения об авторах:

Кучеренко Л. И., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, вице-президент НПО «Фарматрон», г. Запорожье, Украина.

Хромилёва О. В., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Нименко А. Р., канд. фарм. наук, старший преподаватель каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Моряк З. Б., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Список літератури

- [1] Мазур І. А., Чекман І. С., Беленичев І. Ф. Метаболитотропные препараты. Запорожье, 2007. 309 с.
- [2] Кучеренко Л., Хромилёва О., Левых А. Применение нейротрансмиттерных аминокислот в современной медицине. *Рецепт*. 2016. Т. 19, № 5. С. 616-620.
- [3] Механізм протишемічної та антиоксидантної дії тіотриазоліну / І. Ф. Беленичев, І. А. Мазур, М. А. Волошин та ін. *Новости медицины и фармации*. 2007. № 2. С. 8-9.
- [4] Тиотриазолин: фармакологические аспекты и клиническое применение / И. А. Мазур, Н. А. Волошин, И. С. Чекман и др. Запорожье: ЗГМУ; Львов: Наутилус, 2005. 156 с.
- [5] 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.
- [6] Патент 114270 Україна, МПК А61К 31/198 (2006.01), А61К 31/41(2006.01)А61Р 9/10(2006.01). Комбінований лікарський засіб

для первинної нейропротекції / Л. І. Кучеренко, О. В. Хромильова І. А. Мазур та ін. № а201612503 ; заявл. 08.12.2016 ; опубл. 10.05.2017, бюл. № 9.

- [7] Influence of the fixed combination of glycine with thiotriazoline on energy metabolism parameters in brain in conditions of experimental cerebral ischemia / L. Kucherenko, I. Belenichev, I. Mazur et al. *Ankara Universitesi Eczacilik Fakultesi Dergisi*, 2018. Vol. 42, Iss. 1. P. 14-21. <https://doi.org/10.1501/Eczfak-0000000598>
- [8] Кучеренко Л. І., Хромильова О. В. Вибір допоміжних речовин з метою отримання таблеток ізоніазиду з тіотриазоліном методом прямого пресування. *Фармацевтичний часопис*. 2014. № 1. С. 80-84.
- [9] Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / Т. А. Groshoviy, В. П. Marcenjuk, Л. І. Кучеренко та ін. Тернопіль : ТДМУ, 2008. 368 с.
- [10] Державна Фармакопея України : в 3 т. / Держ. п-во «Укр. науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 1. 1126 с.

References

- [1] Mazur, I. A., Chekman, I. S., & Belenichev, I. F. (2007). *Metabolitotropnye preparaty [Metabolithotropic Drugs]*. Zaporozhye. [in Russian].
- [2] Kucherenko, L., Khomylova, O., & Levykh, A. (2016). Primenenie neurotransmitternykh aminokislot v sovremennoi meditsine [Use of neurotransmitter aminoacids in modern medicine]. *Retsept*, 19(5), 616-620. [in Russian].
- [3] Belenichev, I. F., Mazur, I. A., Voloshyn, M. A., Horchakova, N. O., & Chekman, I. S. (2007). Mekhanizm protyishemichnoi ta antyoksydantnoi dii tiotriazolinu [The mechanism of antioxidant and anti-ischemic action of thiotriazolin]. *Novosti meditsyny i farmatsii*, 2, 8-9. [in Ukrainian].
- [4] Mazur, I. A., Voloshin, N. A., Chekman, I. S., Zimenkovskii, B. S., & Stets, V. R. (2005). *Tiotriazolin: farmakologicheskie aspekty i klini-*

cheskoe primenenie [Thiotriazoline: pharmacological aspects and clinical usage]. Zaporozhye; Lvov: Nautilus.

- [5] Mazur, I. A., Chekman, I. S., Belenichev, I. F., & Kucherenko, L. I. (2011). Razrabotka lekarstvennykh sredstv na osnove fiksirovannykh kombinatsii s antioksidantami – perspektivnoe napravlenie sovremennoi farmakologii [The development of medicines based on fixed combinations with antioxidants is a promising area of modern pharmacology]. *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*, 5, 199-200. [in Russian].
- [6] Kucherenko, L. I., Khomylova, O. V., Mazur, I. A., Belenichev, I. F., & Horbacheva, S. V. (2017). Ukrainian Patent No. 114270. *Kombinovanyi likarskyi zasib dia pervynnoi neiroproteksii [Combination drug for primary neuroprotection]*. Retrieved from <https://base.uipv.org/searchINV/search.php?action=viewdetails&IdClaim=235074>
- [7] Kucherenko, L., Belenichev, I., Mazur, I., Khromylova, O., & Parniuk, N. (2018). Influence of the fixed combination of glycine with thiotriazoline on energy metabolism parameters in brain in conditions of experimental cerebral ischemia. *Ankara Universitesi Eczacilik Fakultesi Dergisi*, 42(1), 14-21. <https://doi.org/10.1501/Eczfak-0000000598>
- [8] Kucherenko, L. I., & Khromylova, O. V. (2014). Vybir dopomiznykh rechovyh z metoiu otrymannia tabletok izoniazidu z tiotriazolinom metodom priamoho presuvannia [Choice of adjuvants for the preparation of the tablets with isoniazid and thiotriazolin by direct compression method]. *Farmatsevtichnyi chasopys*, 1, 80-84. [in Ukrainian].
- [9] Hroshovyi, T. A., Martseniuk, V. P., Kucherenko, L. I., Vronska, L. P., & Hureieva, S. M. (2008). *Matematychnе planuvannia eksperymentu pry provedenni naukovykh doslidshen v farmatsii [The mathematical planning of experiment is during realization of scientific researches in pharmacy]*. Ternopil: TDMU. [in Ukrainian].
- [10] (2014). *Derzhavna Farmakopeya Ukrainy [The State Pharmacopoeia of Ukraine]* (2nd ed.). Vol. 1. Kharkiv: State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Medicines Quality. [in Ukrainian].