

## РОЗРОБКА СКЛАДУ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПРЕПАРАТУ НА ОСНОВІ ТІОКТОВОЇ КИСЛОТИ

**Ключові слова:** тіоктацид, лікарський засіб, тіоктова кислота, трометамол, розчин, парентеральний, склад, технологія

Одним з найважчих ускладнень діабету є периферична полінейропатія, лікування якої залишається складною медичною проблемою. Сьогодні єдиним визнаним методом патогенетичної терапії діабетичної периферичної полінейропатії вважається застосування препаратів тіоктової кислоти, які зменшують вираженість симптомів захворювання, позитивно впливають на вуглеводний обмін, запобігають розвитку таких важких ускладнень, як діабетична стопа і гангрена.

Тіоктова ( $\alpha$ -ліпоева) кислота міститься в організмі людини, де вона виконує функцію кофермента в реакціях окиснювального фосфорилування пірвіноградної кислоти і альфа-кетокислот. Тіоктова кислота є ендogenous антиоксидантом, за біохімічним механізмом дії вона близька до вітамінів групи В.

Тіоктова кислота сприяє захисту клітини від токсичної дії вільних радикалів, що утворюються у процесах обміну речовин; вона також знешкоджує екзогенні токсичні сполуки, що потрапили до організму. Тіоктова кислота підвищує концентрацію ендogenous антиоксиданту глутатіону, що веде до зменшення вираженості симптомів полінейропатії. Препарат справляє гепатопротекторну, гіполіпідемічну, гіпохолестеринемічну, гіпоглікемічну дію; поліпшує трофіку нейронів. Результатом синергетичної дії тіоктової кислоти та інсуліну є підвищення утилізації глюкози [1,2].

Препарати тіоктової кислоти, що використовують у медичній практиці, випускають у вигляді пероральних (таблетки, вкриті оболонкою, капсули) і парентеральних лікарських форм. Наявність останніх відіграє важливу роль при проведенні ургентної терапії для досягнення більш вираженого фармакологічного ефекту.

Оскільки тіоктова кислота не розчинна у воді, до складу препаратів для парентерального застосування вона входить у вигляді її розчинних солей з органічними сполуками, що мають лужні властивості, амінами. Найчастіше застосовують препарати на основі солей  $\alpha$ -ліпоевої кислоти з етилендіаміном, меглуміном, трометамолом. Асортимент парентеральних лікарських засобів, що містять вказані тіоктати, на фармацевтичних ринках країн Європи, СНД і України досить широкий. Деякі з них (найбільш відомі) представлені в табл. 1.

**Таблиця 1**

*Парентеральні лікарські засоби на основі тіоктової кислоти*

Торгова назва	Виробник	Сіль тіоктової кислоти	Форма випуску		
			лікарська форма	доза в 1 од., мг	упаковка
Берлітрон® 300 ОД	Фірма «Berlin-Chemie/Menarini Group», Німеччина	Етилендіамінова	Розчин для ін'єкцій	300	Ампули по 12 мл
Еспа-ліпон®	Фірма «Espanma GmbH», Німеччина	Етилендіамінова	Розчин для ін'єкцій	300	Ампули по 12 мл
				600	по 24 мл
Октоліпен®	ВАТ «Фармстандарт-УфаВИТА», Росія	Етилендіамінова	Концентрат для приготування розчину для інфузій	300	Ампули по 10 мл

Діаліпон®	ВАТ «Фармак», Україна	Меглумінова	Розчин для ін'єкцій	300	Ампули по 10 мл
				600	по 20 мл
Тіогама®	Фірма «Woerwag Pharma GmbH & Co. KG», Німеччина	Меглумінова	Розчин для інфузій	600	Ампули по 20 мл
Тіогама Тур- бо®	Фірма «Woerwag Pharma GmbH & Co. KG», Німеччина	Меглумінова	Розчин для інфузій	600	Флакони по 50 мл
Тіоктацид® 600Т	Фірма «МЕДА Фарма ГмбХ і Ко. КГ», Німеччина	Трометамолова	Розчин для вну- трішньовенно- го введення	600.	Ампули по 24 мл

Порівняльний аналіз наявних в літературних джерелах даних про властивості різних солей  $\alpha$ -ліпоевої кислоти, що впливають на фармакологічну активність і виникнення побічних ефектів, свідчить, що найменш прийнятною у складі лікарського засобу є етилендіамінова сіль тіоктової кислоти. Відомо, що препарати, які містять етилендіамін, викликають цілий ряд побічних дій, зумовлених токсичністю цієї сполуки. Серед них дерматити, алергічні риніти, бронхоспазм, головний біль, загальнотоксична, гепатотоксична й ембріотоксична дія [3–5].

Меглумінова та трометамолова солі не справляють побічні дії, властиві етилендіаміновій солі.

Відоме використання меглуміну як допоміжної речовини, що входить до складу ряду лікарських засобів як стабілізатор. Власної фармакологічної дії він не має. Дані про відсутність у нього канцерогенності та мутагенності нині не підтверджені [6, 7]. Використання тіоктової кислоти у вигляді меглумінової солі в розчинах для внутрішньовенного введення дає змогу, унаслідок малої токсичності й нейтральності середовища водного розчину, значно зменшити вираженість побічних реакцій.

Трометамол [8] застосовують у медичній практиці як антиацидотичний засіб у комплексній терапії захворювань, що супроводжуються метаболічним ацидозом, зокрема діабетичного кетоацидозу, при отруєнні саліцилатами, барбітуратами, метиловим спиртом, а також для профілактики ацидозу. При внутрішньовенному введенні він знижує концентрацію іонів водню і підвищує лужний резерв крові, усуваючи тим самим ацидемію, проникає крізь мембрани в клітини і сприяє усуненню внутрішньоклітинного ацидозу, повністю виводиться нирками в незміненому вигляді і стимулює діурез.

У літературних джерелах немає чітких даних про токсикологічні властивості трометамолу [9]. Максимальна доза становить 1,5 г/кг/добу, що у багато разів перевищує ту кількість, яка надходить до організму в разі призначення трометамолової солі  $\alpha$ -ліпоевої кислоти в терапевтичній дозі.

Виходячи з вищевикладеного, науково обгрунтованим, адекватним і найбільш перспективним є використання трометамолової солі тіоктової кислоти у складі парентерального лікарського засобу, що зможе забезпечити максимальний терапевтичний ефект і понизити рівень ризику виникнення побічних реакцій.

Тіоктова кислота у вигляді трометамолової солі входить до складу препарату «Тіоктацид® 600Т» (див. табл. 1). В Україні аналогічні препарати не виробляють. Тому практичний інтерес становить створення вітчизняного парентерального лікарського засобу на основі тіоктату трометамолу, який може успішно застосовуватися при наданні ургентної допомоги для терапії діабетичних і алкогольних полінейропатій, захворювань печінки (гепатити, цироз), отруєнь солями важких металів, грибами, хронічних інтоксикацій.

Метою наших досліджень були розробка складу і технології отримання препарату на основі трометамолової солі тіоктової кислоти для парентерального застосування, який за фармакологічною дією та безпекою міг би відповідати препарату-аналогу «Тіоктацид® 600Т» [10].

#### **Об'єкти і методи дослідження**

Об'єктами дослідження були вихідні реагенти для отримання трометамолової солі  $\alpha$ -ліпоевої (тіоктової) кислоти: трометамол і кислота  $\alpha$ -ліпоева, а також розчин трометамолу тіоктату.

Вивчалися фізико-хімічні характеристики використовуваних речовин і умови перебігу реакції солеутворення трометамолу тіоктату для визначення оптимальних технологічних параметрів приготування розчину: температурного режиму, технологічних меж рН, порядку введення вихідних речовин.

У ході НДР, що здійснювалися, проводився якісний і кількісний контроль зразків препарату. Як показники, що характеризують стабільність лікарського засобу, досліджували прозорість, кольоровість, механічні включення, рН розчину, вміст діючої речовини, допустимі домішки, стерильність, бактеріальні ендотоксини [11–13].

### Результати досліджень та їх обговорення

Якісний і кількісний склад лікарського засобу на основі трометамолу тіоктату розроблено в результаті вивчення літературних даних і експериментальної роботи.

Препарат «Тіоктової кислоти трометамолова сіль, розчин для внутрішньовенного введення» є водним розчином трометамолу тіоктату. За основу розроблюваної нами лікарської форми було прийнято вміст у ній тіоктової кислоти в терапевтичній концентрації 25 мг/мл, що відповідає вмісту трометамолової солі тіоктової кислоти 39,7 мг/мл.

Спосіб одержання розчину трометамолової солі тіоктової кислоти, запропонований нами, засновано на проведенні реакції солеутворення трометамолу тіоктату у водному середовищі. Легкість проведення реакції солеутворення з вихідними реагентами достатнього ступеня чистоти і взятих в еквівалентних кількостях гарантує високий рівень чистоти і стабільність трометамолу тіоктату (виключається операція виділення в сухому вигляді цільового продукту і значно спрощується технологічний цикл).

Для вибору оптимального складу і отримання стабільної парентеральної лікарської форми ми досліджували фізико-хімічні і технологічні властивості трометамолу і  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти як основних активних речовин, які використовують для одержання трометамолу тіоктату в кількості, обґрунтованій фармакологічно.

Як вихідні інгредієнти використовували субстанцію  $\alpha$ -ліпоєвої (тіоктової) кислоти виробництва фірми «CHENGDE MIRACLE PHARMACEUTI-CAL CO., LTD», Китай і субстанцію трометамолу виробництва фірми «Merck», Німеччина.

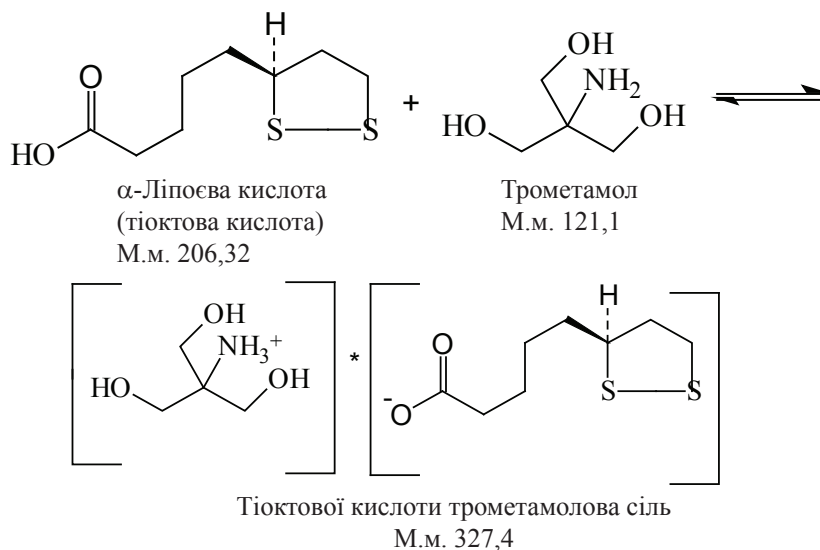
$\alpha$ -Ліпоєву кислоту (D, L - $\alpha$ (+)-ліпоєва кислота) описано в USP і EP [14, 15]. Зовнішній вигляд – ясно-жовті пластинки або кристалічний порошок з незначним специфічним запахом. Не розчинна у воді, добре розчинна в бензолі, етиловому спирті, хлороформі. Мало розчинна в петролейному ефірі. Зберігають  $\alpha$ -ліпоєву кислоту в герметичному і захищеному від світла місці.

Трометамол (2-Аміно-2-(гідроксиметил)-1,3-пропандіол) описано в EP, BP, USP [14-16]. Зовнішній вигляд – білий кристалічний порошок або безбарвні кристали. Легко розчинний у воді, спирті, дуже легко розчинний в етилацетаті. 5% розчин у воді, вільний від CO<sub>2</sub>, має бути прозорим і безбарвним. рН свіжоприготовленого 5 % розчину – від 10,0 до 11,5. Зберігають трометамол у герметичній тарі.

Як вказано вище, тіоктова кислота не розчинна у воді. Ми запропонували варіант одержання трометамолової солі тіоктової кислоти за схемою, представленою нижче.

#### С х е м а 1

Реакція одержання трометамолової солі тіоктової кислоти



Як видно зі схеми, трометамол і  $\alpha$ -ліпоева (тіоктова) кислота вступають у реакцію в екві-молекулярних кількостях, що дало змогу розрахувати кількість  $\alpha$ -ліпоевої (тіоктової) кислоти і кількість трометамолу для утворення трометамолу тіоктату в необхідній терапевтичній концентрації – 39,7 мг/мл, що в перерахунку на ліпоеву кислоту становить 25 мг/мл.

Кількість трометамолу в грамах, необхідне для утворення трометамолу тіоктату, розраховано за формулою:

$$P_{Tr} = P_{TrTioc} \times M_{Tr} / M_{TrTioc}$$

де  $P_{Tr}$  – кількість трометамолу, г;

$P_{TrTioc}$  – кількість трометамолу тіоктату, г;

$M_{Tr}$  – молекулярна маса трометамолу;

$M_{TrTioc}$  – молекулярна маса трометамолу тіоктату.

$$P_{Tr} = 3,97 \times 121,1 / 327,4 = 1,468 \text{ г/100 мл.}$$

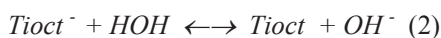
pH отриманого розчину трометамолу тіоктату – 7,0. З літературних джерел відомо, що оптимальні межі pH для препаратів на основі тіоктової кислоти перебувають в інтервалі 8,1–8,6. Для досягнення оптимальних меж pH середовища і для одержання прозорого розчину був до даний надлишок трометамолу, і загальна його кількість – 2,85 г/100 мл.

Трометамолу тіоктат є сіллю сильної основи і слабкої кислоти, тобто гідролітичні процеси для даної речовини посилюються в кислому середовищі. Ми вивчили механізм поведінки трометамолу тіоктату у водному розчині, а також вплив різних чинників на його стабільність.

Трометамолу тіоктат у водних розчинах існує у вигляді іонів  $Tr^+$  і  $Tioc^-$  і піддається гідролізу (схема 2), з утворенням недисоційованої кислоти  $Tioc$ , що виявляє низьку розчинність у воді.

## Схема 2

Гідроліз трометамолу тіоктату



Рівняння 1 і 2 описують рівноважні реакції, тому для запобігання гідролізу аніона  $Tioc^-$  до  $Tioc$ , у розчині необхідна наявність лужних агентів, що дасть змогу зсунути рівновагу рівняння 2 вліво і зменшити утворення нерозчинної  $Tioc$ .

Підвищення лужності середовища для запобігання гідролізу даної солі досягається додаванням надлишку трометамолу у вигляді 0,5 М розчину.

Проведені НДР дозволили запропонувати такий склад лікарського засобу «Трометамолу тіоктат, розчин для внутрішньовенного введення 300 мг/12 мл, 600 мг/24 мл»:

$\alpha$ -Ліпоева (тіоктова) кислота (у перерахунку на 100 % речовину) (ЄФ 5.5, с. 4312) фірми «CHENGDE MIRACLE PHARMACEUTICAL CO., LTD», Китай	- 25,0 г
Трометамол (ЄФ 5.0, с. 2633) фірми «Merck», Німеччина	- 28,5 г
0,5 М розчин трометамолу	- до pH 8,2-8,5
Вода для ін'єкцій	- до 1 л

Як вказано вище, для стабілізації солі трометамолу тіоктату необхідне створення лужних меж pH середовища, що досягається введенням до розчину надлишку трометамолу.

При розрахунку pH розчину трометамолу тіоктату враховано константу дисоціації тіоктової кислоти і концентрацію солі в розчині. В точці еквівалентності, коли в розчині міститься сіль слабкої кислоти і сильної основи, яка здатна гідролізуватися, теоретичне значення pH в наближенні можна визначити за формулою [17]:

$$pH \approx 1/2 pK_w + 1/2 pK_T + 1/2 \lg C_{TrTioc} \text{ (моль/л)}$$

$$\text{де } pK_w = 14,00;$$

$$pK_T = 4,76;$$

$$M.m.(\text{троемтамола тіоктата}) = 327,42;$$

$$C_{\text{Tiокт}} = 0,121 \text{ моль/л};$$

$$\text{pH} \approx 7,00 + 2,38 - 0,42 = 8,92.$$

Оскільки даний розрахунковий метод не враховує коефіцієнти активності, отримане значення рН є наближеним і вимагає експериментальної перевірки, результати якої наведено нижче.

Для підтвердження оптимальних меж рН розчину трометамолу тіоктату були напрацьовані дослідні серії препарату з критичними значеннями рН розчину. Як зазначено вище, оптимальними межами рН для препаратів на основі  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти є межі 8,1–8,6, отже, критичні значення рН для цього розчину мають бути нижчими і вищими за ці межі. З метою уточнення цього інтервалу ми провели дослідження розчинів встановленого складу з різним значенням рН, яке досягалося додаванням різних кількостей 0,5 М розчину трометамолу. Результати досліджень представлено в табл. 2.

Т а б л и ц я 2

*Залежність показників якості розчинів трометамолу тіоктату від рН середовища*

Показники якості	Сер.1	Сер.2	Сер.3	Сер.4	Сер.5
рН розчину (8,1–8,6)	7,5	8,1	8,3	8,6	9,0
Прозорість (у порівнянні з еталоном I)	Завись	Прозорий	Прозорий	Прозорий	Прозорий
Кольоровість (не інтенсивніше за еталон GY <sub>1</sub> )	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Механічні включення (відсутність)	Наявність	Відсутність	Відсутність	Відсутність	Відсутність

У процесі приготування розчинів трометамолу тіоктату з критичними значеннями рН експериментально підтверджені оптимальні межі рН розчину від 8,1 до 8,6. Для запобігання гідролізу трометамолу тіоктату як солі сильної основи і слабкої кислоти необхідне створення лужного середовища, що досягається додаванням розчину трометамолу 0,5 М до рН 8,1–8,6. При приготуванні розчину для забезпечення необхідних меж рН у процесі зберігання рекомендується встановлювати межі рН середовища від 8,2 до 8,5.

При приготуванні дослідних серій препарату «Трометамолу тіоктат, розчин для внутрішньовенного введення 300 мг/12 мл, 600 мг/24 мл» використовували загальноприйнятую схему приготування ін'єкційних розчинів в ампулах.

Попередні аналітичні і доклінічні випробування зразків препарату дали позитивні результати. Дослідження продовжуються. У ході дослідження стабільності препарату будуть встановлені умови і терміни його зберігання.

#### В и с н о в к и

1. Розроблено склад вітчизняного препарату «Трометамолу тіоктат, розчин для внутрішньовенного введення 300 мг/12 мл, 600 мг/24 мл» – ефективний засіб для лікування діабетичних і алкогольних полінейропатій, захворювань печінки, інтоксикацій.

2. Запропоновано оригінальну технологію отримання трометамолової солі тіоктової кислоти з вихідних реагентів безпосередньо в розчині. Досліджено технологічні параметри приготування розчину, визначено оптимальні межі рН.

3. Розробка складу і технології отримання препарату на основі трометамолової солі тіоктової кислоти для парентерального застосування, фармакологічно ефективного і безпечного для застосування дасть змогу поліпшити медикаментозне забезпечення населення України.

1. Галстян Г., Удовиченко О., Анциферов М. Тиоктацид в лечении диабетической нефропатии. // Врач. – 2000. – № 1. – С. 20–25.

2. Корпачев В.В. Щербак А. // Вісник фармакології та фармацевції. – 2003. – № 3. – С. 20–28.

3. Саноцкий И.В. (ред.). Методы определения токсичности и опасности химических веществ. (Токсикометрия) // М.: Медицина, 1970. – 343 с.

4. Leung, H.W. Pharmacokinetics and metabolism of ethylenediamine in the Swiss Webster mice

following oral or intravenous dosing. *Toxicology Letters* 2000, 117:107-114.

5. *Balato, N, Cusano, F., Lembo, G., and Ayala, F.* Ethylenediamine dermatitis. *Contact Dermatitis* 1986, 15:263-265.

6. *Ashby J.* Activity of methylglucamine in the mouse bone marrow micronucleus assay. Report prepared for committee on mutagenicity of chemicals in food consumer products and the environment (COM). Finalised report; October 2002.

7. Statement on flunixin, meglumine and flunixin meglumine. Com/05/S1 - March 2005.

8. Энциклопедия лекарств / Под ред. *Ю.Ф.Крылова*. – М. – 2000. – 1519 с.

9. *Gosselin, R.E., H.C.Hodge, R.P. Smith, and M.N.Gleason.* Clinical toxicology of commercial products. 4th ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1976., p. II-74 (Peer reviewed).

10. Компендиум 2009 – лекарственные препараты / Под ред. *В.Н.Коваленко, А.П.Викторова*. – К.: МОРИОН, 2009. – 1670 с.

11. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: ООО Рирег, 2001. – 531 с.

12. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: РИРЕГ. – Доповнення 1. – 2004. – 520 с.

13. Руководство по качеству. Лекарственное средство, спецификации: контрольные испытания и критерии приемлемости. Руководство 42 -3.2: 2004. – К. – МОЗ Украины. – 2004. – 42 с.

14. European Pharmacopoeia. 6th edition. 2008.

15. United State Pharmacopoeia, 30-NF-25.2007.

16. British pharmacopoeia. – London, 2007, v. IV.

17. Технология и стандартизация лекарств / Под ред. *В.П.Георгиевского и Ф.А.Конева*. – Харьков.: ООО РИРЕГ, 1996. – 784 с.

Надійшла до редакції 21.06.2011.

*Л.Г.Алмакаева, Л.Г.Науменок, Н.В.Бегунова*

## РАЗРАБОТКА СОСТАВА ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ ТИОКТОВОЙ КИСЛОТЫ

**Ключевые слова:** тиоктацид, лекарственное средство, тиоктовая кислота, трометамол, раствор, парентеральный, состав, технология

На этапе фармацевтической разработки разработан и обоснован состав лекарственного средства для парентерального применения на основе трометамоловой соли тиоктовой кислоты. Предложена оригинальная технология получения раствора соли из исходных реагентов. Исследованы технологические параметры приготовления раствора, приведены результаты по выбору оптимальных пределов pH.

*L.G.Almakayeva, L.G.Naumenok, N.V.Begunova*

## DEVELOPMENT OF THE FORMULATION OF DRUG FOR PARANTERAL USE BASED ON THIOCTIC ACID

**Keywords:** tioktacid, medication, tioktovaya acid, trometamol, solution, parenterally, composition, technology

### S U M M A R Y

At the pharmaceutical development studies the formulation of drug for paranteral use based on trometamol salt of thioctic acids have been developed and substantiated. Original technology of receipt of solution of salt is offered from initial reagents. The technological parameters of preparation of solution are investigational, the results of the choice of optimal pH have been demonstrated.