



С.М. Коваленко

## Дослідження деяких властивостей субстанцій таурину та тіоктової кислоти з метою створення комбінованого препарату для лікування діабетичних ускладнень

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

**Ключові слова:** таурин, тіоктова кислота, цукровий діабет, діабетичні ускладнення.

**Ключевые слова:** таурин, тиоктовая кислота, сахарный диабет, диабетические осложнения.

**Key words:** taurine, thioctic acid, saccharine diabetes, diabetic complications.

Обґрунтовано актуальність розробки нових комбінованих лікарських препаратів на основі таурину і тіоктової кислоти для лікування діабетичних ускладнень. Наведено результати досліджень кристалографічних, фізико-хімічних і технологічних характеристик діючих речовин. Доведено, що для отримання таблетованої форми комбінованого препарату для лікування діабетичних ускладнень найдоцільнішим є використання методу вологої грануляції.

Обоснована актуальность разработки новых комбинированных лекарственных препаратов на основе таурина и тиоктовой кислоты для лечения диабетических осложнений. Представлены результаты исследований кристаллографических, физико-химических и технологических характеристик действующих веществ. Доказано, что для получения таблетированной формы комбинированного препарата для лечения диабетических осложнений наиболее целесообразным является использование метода влажной грануляции.

Actuality of development of the new combined medicinal preparations on the basis of taurine and thioctic acid for treatment of diabetic complications is grounded in this article. The results of researches of crystallography, physical and chemical and technological descriptions of operating matters are presented. It is well-proven that for the receipt of pill form of the combined preparation for treatment of diabetic complications most expedient is the use of method of moist granulation.

Цукровий діабет (ЦД) – єдине захворювання крім СНІДу, визначене Організацією Об'єднаних Націй (ООН) як патологія, що «несе загрозу цивілізації Землі і світовій економіці». На сьогодні нараховують понад 240 млн хворих на 1 та 2 тип ЦД. Кожну секунду в світі від ЦД вмирає одна людина, ще двоє дізнаються про свій діагноз. Щорічно більш ніж у 13 тис. дітей діагностують діабет 1 типу. Захворюваність діабетом 1 типу становить 7 випадків на 100 тис. на рік для дітей віком 4 роки і молодше, 15 випадків на 100 тис. дітей віком 5–9 років і приблизно 22 випадки на 100 тис. дітей віком 10–14 років. Близько 75% всіх вперше діагностованих випадків діабету 1 типу визначають у осіб молодше 18 років [1,12,13,14].

В Україні зареєстровано близько мільйона хворих, серед яких 120 тис. дітей віком від 5 до 15 років. Розвиток ЦД призводить до страшних наслідків: сліпоти, гангрени й ампутації нижніх кінцівок. Перші ускладнення хвороби виявляються вже на момент постановки діагнозу, а через 10–20 років хворий може стати повним інвалідом. Від ускладнень ЦД щорічно вмирають більше 4 мільйонів осіб [1,11,12].

На сьогодні актуальною є розробка нових високоефективних лікарських засобів, що поєднують різні фармакологічні ефекти, які на фоні нормалізації вуглеводного обміну впливатимуть на різноманітні ускладнення ЦД [8,9]. Ці препарати мають характеризуватись наступними властивостями:

- регулювати обмін речовин за допомогою дії без-

посередньо на патогенез цукрового діабету і його ускладнень;

- покращувати або нормалізувати вуглеводний і ліпідний обмін, знижувати швидкість прогресу атеросклерозу;
- зменшувати явища оксидативного стресу;
- знижувати явища інсулінорезистентності, ризик смертності та прогресу діабетичних ускладнень.

Нині на вітчизняних фармацевтичних підприємствах випускають ряд препаратів для лікування ЦД, проте серед них є лише незначна кількість засобів, що застосовуються для лікування діабетичних ускладнень.

Проаналізувавши дані спеціалізованої літератури, відзначено, що таурин і тіоктова кислота мають антиоксидантний, кардіопротекторний, мембранопротекторний і гіпоглікемічний ефекти та досить часто використовуються для комплексного лікування ускладнень, особливо 2 типу ЦД, що пов'язані з судинними та нервовими патологіями. Тому перспективним напрямком при лікуванні діабетичних ангіопатій і нейропатій є створення нових комбінованих лікарських препаратів на основі таурину та тіоктової кислоти [2,8,9,11].

Тіоктової ( $\alpha$ -ліпоевої) кислоті належить істотна роль у регуляції метаболічних процесів. Як кофермент вона бере участь у вуглеводному та білковому обміні, є однією з важливих складових антиоксидантної системи організму. Тіоктова кислота виявляє антиоксидантну, гепатопротекторну, гіполіпідемічну, гіпохолестеринемічну та гіпоглікемічну дію. У хворих на діабет  $\alpha$ -ліпоева

кислота знижує резистентність до інсуліну і гальмує розвиток периферичної нейропатії. Тіоктова кислота характеризується регенеруючою дією на нервові волокна, стимулює зростання аксонів і їх розгалуження, що з часом сприяє відновленню нервової провідності.

Як відомо, одним із основних ускладнень у хворих на цукровий діабет є периферична нейропатія, зумовлена частковим зниженням ендонейрональної біологічної доступності глюкози й супутнім зростанням оксидативного стресу. Проте для лікування діабетичної нейропатії нині застосовують переважно симптоматичні препарати, що хоча й ослаблюють болі, але зовсім не впливають на перебіг хвороби. Однак останнє має бути метою лікування нейропатії. Єдиною альтернативою симптоматичної терапії на сьогодні є  $\alpha$ -ліпоєва кислота, застосування якої є обґрунтованим у патогенетичному аспекті. Ця діюча речовина є могутнім «очищувачем» від вільних радикалів і частиною власної антиоксидантної захисної системи організму. Саме окислювальний стрес відіграє центральну роль у патогенезі діабетичних ускладнень. Додатково тіоктова кислота покращує невропатичний дефіцит, що, як відомо, є чинником ризику формування діабетичної стопи і значно підвищує ризик ампутації. Високу ефективність і хорошу переносимість тіоктової кислоти при діабетичній поліневропатії давно підтверджено клінічними дослідженнями [10,15].

В Україні зареєстровано кілька препаратів на основі тіоктової кислоти: «Еспа-ліпон» (виробництво «Espharma», Німеччина), «Тіогамма» (виробництво «Wegway Pharma», Німеччина), «Альфа-ліпон» (виробництво «Werle», Німеччина та «Київський вітамінний завод, Україна), «Берліглон 300» (виробництво «Берлін-Хемі», Німеччина), «Тіоктацид 600» (виробництво «Віатрис ГмбХ», Німеччина), «Діаліпон» (виробництво ВАТ «Фармак», Україна) тощо.

Природна амінокислота таурин бере участь у біохімічних перетвореннях, сприяє поліпшенню енергетичних процесів, відіграє суттєву роль в обміні жирів, входить до складу парних жовчних кислот, сприяє емульгуванню жирів у кишечнику. Характерною особливістю таурину є здатність стимулювати репаративні процеси, стабілізувати вуглеводний обмін, знижувати середньодобову глікемію. Різноманітні біологічні властивості таурину визначають широкий спектр його фармакологічної активності. Таурин виявляє кардіопротекторну, антиоксидантну, осморегуляторну, мембранопротекторну дію та характеризується нейромедіаторною активністю. Він допомагає стабілізувати рівень цукру в крові при 1 та 2 типах ЦД. У пацієнтів з діабетом 2 типу таурин підвищує чутливість кліток до інсуліну, а при діабеті 1 типу щоденний прийом препаратів на його основі призводить до тривалого зниження рівня цукру в крові і до зменшення аномальної активності тромбоцитів. У хворих на діабет концентрація таурину в крові часто нижче за норму, що, можливо, підвищує їх сприйнятливості до ретинопатії та серцевих захворювань. Одним із механізмів розвитку

діабетичних ангіопатій вважають наявність генетичної схильності до аномалії клітинних мембран, що реалізується в судинну патологію через метаболічні порушення. У зв'язку з цим в лікуванні хворих на цукровий діабет доцільне використання лікарських засобів мембраностабілізуючої дії, наприклад, таурину [2,8].

В Україні зареєстровано ряд препаратів на основі таурину: «Тауфон» (виробництво ТОВ «Дослідний завод «ДНЦЛЗ», ЗАТ «Біофарма», ВАТ «Фармак», Україна; виробництво «Белмедпрепараты», Республіка Білорусь), «Тауфон-Дарниця» (виробництво ЗАТ Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна), «Дибікор» (виробництво ТОВ «Пік-фарма», Росія), «Кратал» (виробництво ЗАТ НВЦ «БХФЗ», Україна), «Аміносол Нео» (виробництво «Nemopharm», Сербія), «Вамінолакт» (виробництво «Help medic», Швеція) тощо.

Однак комплексних препаратів, що містять водночас таурин і тіоктову кислоту в одній лікарській формі, в Україні нині не зареєстровано, а отже їх не випускають. Наведені дані є обґрунтуванням безумовної перспективності створення нового комбінованого препарату на основі тіоктової кислоти і таурину в різних лікарських формах.

#### Мета роботи

Визначення кристалографічних, фізико-хімічних і технологічних показників лікарських субстанцій таурину та тіоктової кислоти. Результати досліджень дозволять теоретично обґрунтувати склад і технологію виготовлення нового оригінального лікарського препарату у формі таблеток для лікування діабетичних ангіопатій і нейропатій.

#### Матеріали і методи дослідження

У якості об'єктів дослідження обрано субстанції тіоктової кислоти («Shanghai modern pharmaceutical Co., LTD», Китай) та таурину («Jiangsu Yuanyang Chemicals Limited Company», Китай).

Кристалографічні характеристики визначали методом мікроскопії, а форму, характер поверхні та лінійні розміри часток порошоків субстанцій таурину та тіоктової кислоти досліджували за допомогою мікроскопу «Mikrophot D16B» [2,8,9,11].

Технологічні властивості субстанцій досліджували за загальноприйнятими методиками [3–5]. Насипну густину та насипний об'єм вимірювали на приладі моделі RT-TD PHARMA TEST (Німеччина).

#### Результати та їх обговорення

Відомо, що технологічні властивості порошоків і можливість їх використання у виробництві більшою мірою залежать від їх дисперсності та форми кристалів субстанцій, тому перш за все вивчено кристалографічні показники субстанцій тіоктової кислоти та таурину.

На *рис. 1 та 2* наведено кристалографічні та кристалооптичні характеристики досліджуваних субстанцій.

Порошок тіоктової кислоти (*рис. 1*) являє собою голчасті довгасті кристали, середній розмір частинок складає більше 2 мкм.

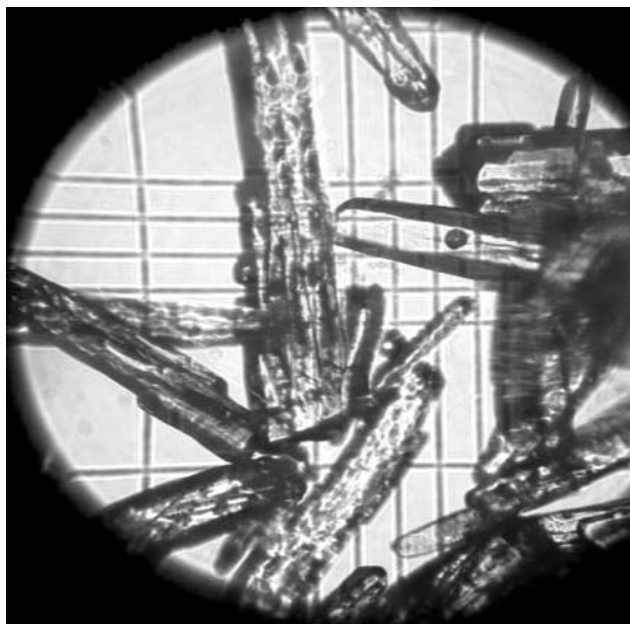


Рис. 1. Кристалографія порошку тіоктової кислоти. Розмір лінійки – 1 мкм.

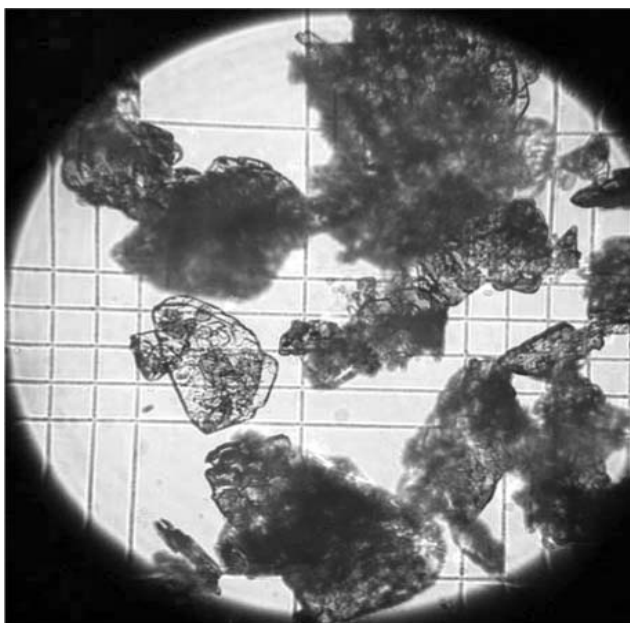


Рис. 2. Кристалографія порошку таурину. Розмір лінійки – 1 мкм.

Субстанція таурин (рис. 2) являє собою полідисперсний кристалічний порошок з частинками неправильної форми у вигляді різноосних багатогранників, розміром менше 2 мкм.

Вивчено фізико-хімічні властивості субстанцій таурину та тіоктової кислоти. Тіоктова кислота («Shanghai modern pharmaceutical Co., LTD, Китай») являє собою жовтий кристалічний порошок, дуже мало розчинний у воді, легко розчинний у ДМФА та метанолі, температура плавлення – 61°C, втрата маси при висушуванні – 0,1%, сульфатна зола – 0,1%, вміст  $C_8H_{14}O_2S_2$  (тіоктової кислоти) в перерахунку на суху речовину від 100,5 %, сума сторонніх домішок має складати 0,1%.

Субстанція таурин («Jiangsu Yuanyang Chemicals Limited Company», Китай) – це білий кристалічний порошок, добре розчинний у воді та не розчинний в органічних розчинниках, температура плавлення – 329°C, втрата маси при висушуванні – 0,05%, сульфатна зола – 0,1%, вміст таурину в перерахунку на суху речовину – від 99,8%, заліза – 0,0005% та сульфатів – 0,005%

Результати дослідження технологічних властивостей субстанцій тіоктової кислоти та таурину наведено в таблиці 1. З наведених даних видно, що досліджувані субстанції за технологічними показниками мають різні значення: хорошу пресованість має субстанція тіоктової кислоти, а субстанція таурину має низьку пресованість. Також субстанції за розміром і формою частинок неоднакові: голчасті довгасті кристали тіоктової кислоти більше 2 мкм, а кристали субстанції таурину неправильної форми у вигляді різноосних багатогранників менше 2 мкм, що зумовлює зниження поверхні контакту часток між собою та призводить до зниження плинності порошків і підтверджується експериментальними даними.

Отже, теоретично, разом субстанції таурину та тіоктової кислоти не можуть бути використані для прямого пресування, що зумовлено різним розміром і формою частинок досліджуваних речовин і значною різницею показників пресованості та плинності.

#### Висновки

На підставі аналізу даних спеціалізованої літератури та експериментальних досліджень зроблено висновок про доцільність розробки нових комбінованих лікарських засобів для лікування діабетичних ускладнень, що поєднують різні фармакологічні ефекти.

Вивчено кристалографічні, фізико-хімічні та технологічні показники діючих субстанцій таурину та тіоктової кислоти.

Результатами досліджень доведено, що для отримання таблетованої форми комбінованого оригінального препарату на основі діючих речовин таурину та тіоктової кислоти для лікування діабетичних ускладнень найбільш доцільним є використання методу вологого гранулювання.

Таблиця 1

#### Технологічні характеристики досліджуваних субстанцій

Найменування субстанції	Насипна густина, г/см <sup>3</sup>	Насипний об'єм, г/см <sup>3</sup>	Пресованість, Н	Плинність, г/с
Тіоктова кислота («Shanghai modern pharmaceutical Co., LTD», Китай)	0,417±0,01	0,278±0,01	70-90	0,375±0,05
Таурин («Jiangsu Yuanyang Chemicals Limited Company», Китай)	0,527±0,01	0,555±0,01	5-6	1,875±0,01

### Список літератури

1. Балаболкин М.И. Диабетология / Балаболкин М.И. – М.: Медицина, 2000. – 672с.
2. Бурова И.И. Гипогликемическое действие таурина / Бурова И.И., Докшина Г.Я., Шустова Т.И. // Вop. мед. химии. – 1994. – Т. 30, вып. 6. – С. 15–17.
3. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
4. Державна Фармакопея України Допов. 2 / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – 620 с.
5. Державна Фармакопея України Допов. 3/ Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – 280 с.
6. Емшанова С.В. О контроле размера и формы частиц лекарственных веществ / Емшанова С.В., Садчикова Н.П., Зуев А.П. // Хім-фармац. журн. – 2007. – Т. 41, №1. – С. 41–49.
7. Емшанова С.В. Обеспечение качества отечественных лекарственных средств (оптимизация технологии и совершенствование стандартизации таблетированных лекарственных форм): автореф. дис...д. фарм. н.: спец.15.00.01 «Технология лекарств и организация фармацевтического дела»/ С.В. Емшанова – М., 2007. – 48 с.
8. Коваленко Св.М. Актуальність створення сучасних препаратів для лікування і профілактики ускладнень цукрового діабету на основі тауріну // Український вісник психоневрології. – 2010. – Т. 18, вип. 2 (63). – С. 85–86.
9. Коваленко Св.М. Обґрунтування актуальності розробки комбінованих лікарських засобів на основі тіоктової кислоти // Мат. Всеукраїнської наукової конференції. – Х.: Вид-во НФаУ, 2011. – С. 203.
10. Корпачев В.В. Тиоктовая кислота: проблемы и перспективы использования. Корпачев В.В. Щербак А. // Вісник фармакології та фармації. – 2003. – №3. – С. 28.
11. Рудакова И.Г. Диабетическая нейропатия / Рудакова И.Г. – М.: Медицина, 2000. – 232 с.
12. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes 2008 // Diabetes Care. – 2008. – Vol. 31, Suppl. 1. – P. 12–54.
13. Huizinga M. Weight-loss pharmacotherapy: a brief review / Huizinga M. // Clinical Diabetes. – 2007. – Vol. 25, №4. – P. 135–140.
14. Vinik A. Diabetic Autonomic Neuropathy / Vinik A., Maser R., Mitchell B., Freeman R. // Diabetes Care. – 2003. – №26. – P. 1553–1579.
15. Melhem M.F. Alpha-lipoic acid attenuates hyperglycemia and prevents glomerular mesangial matrix expansion in diabetes / Melhem M.F., Craven P.A., Liachenko J et al. // J Am Soc Nephrol. – 2002. – №13 (1). – P. 108–116.

### Відомості про автора:

Коваленко С.М., к. фарм. н., доцент каф. управління якістю НФаУ.

### Адреса для листування:

Коваленко Світлана Миколаївна. 61168, м. Харків, вул. Блюхера,4, каф. управління якістю НФаУ.

Тел.: (057) 755 70 82.

E-mail: lana\_koval@mail.ru.

Надійшла в редакцію 29.12.2011 р.