

## РОЗРОБЛЕННЯ СКЛАДУ, ТЕХНОЛОГІЇ ТА МЕТОДІВ СТАНДАРТИЗАЦІЇ ТАБЛЕТОК «ТІОТАРИН»

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

На цей час основну проблему діабетології становлять хронічні ускладнення цукрового діабету (ЦД), оскільки саме вони є головними причинами погіршення якості життя, інвалідизації та збільшення смертності хворих. Тому ступінь тяжкості цукрового діабету визначають зараз саме по наявності та вираженості хронічних ускладнень [1, 2].

У основі хронічних ускладнень ЦД лежать ураження дрібних кровоносних судин – мікроангіопатії, великих кровоносних судин – макроангіопатії, а також ураження периферичної нервової системи – нейропатії. Мікроангіопатії відіграють провідну роль в розвитку всіх хронічних ускладнень ЦД: ураження нирок – діабетичної нефропатії, ураження сітківки – діабетичної ретинопатії, ураження периферичних нервів – діабетичною полінейропатії, а також ураження нижніх кінцівок, головним чином у вигляді діабетичної стопи [1, 3].

Перспективним напрямом у разі створення лікарських засобів для лікування ускладнень ЦД є розроблення нових комбінованих препаратів, які окрім антиоксидантної, репаративної та мембраностабілізуючої дії, необхідних для лікування патологій периферичних нервів та судин, також виявляли би гіпоглікемічну активність.

Виходячи з аналізу даних літератури, нами для розроблення комбінованого препарату обрані як діючі речовини таурин та тіоктова кислота, які виявляють антиоксидантний, мембранопротекторний і гіпоглікемічний ефекти та їх досить часто використовують для комплексного лікування ускладнень ЦД, особливо 2 типу, які пов'язані з судинними та нервовими патологіями [4].

На сьогодні комплексних препаратів, які містять водночас таурин та тіоктову кислоту в одній лікарській формі, в Україні та у світі не зареєстровано і не випускають. Вищенаведені дані були обґрунтуванням безумовної актуальності створення нового комбінованого препарату.

**Метою** нашої роботи було опрацювання складу, технології та методик стандартизації оригінального лікарського препарату «Тіотарин» у формі таблеток для лікування діабетичних ускладнень.

### **Матеріали та методи дослідження**

Технологічні властивості субстанцій досліджували за загальноприйнятими методиками [5, 6, 7]. Крісталографічні характеристики визначали методом мікроскопії, а форму, характер поверхні й лінійні розміри частинок порошоків субстанцій таурину та тіоктової кислоти досліджували за допомогою мікроскопу «Mikrophot D16B» (Росія).

Як об'єкти дослідження під час розроблення технології було обрано зразки комбінованих таблеток з тіоктовою кислотою та таурином.

Під час розроблення складу твердої лікарської форми було використано допоміжні речовини, які традиційно входять до складу таблеток та забезпечують їхню якість.

Розчинення визначали за допомогою приладу «РТРТ-70» (Німеччина) та розпадання перевіряли на приладі моделі «PTZ-S» фірми PHARMA TEST (Німеччина). Технологічні властивості субстанцій досліджували за загальноприйнятими методиками. Розроблену технологію було апробовано у промислових умовах. Вологоємність встановлювали з використанням експрес-вологоміру ВТ-500 (Англія). Для визначення оптимальних технологічних параметрів використовували лабораторне обладнання (змішувач, мішалки, таблетпрес тощо).

Для здійснення стандартизації зразків розробленого лікарського засобу дотримувалися рекомендацій та методик, наведених у Державній Фармакопеї України (ДФУ), I вид., розділ «Таблетки», с. 527–531 [5]. Для ідентифікації та кількісного визначення діючих речовин використовували метод високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ).

### **Результати дослідження та обговорення**

Досліджено та обґрунтовано склад: таурин, тіоктова кислота, мікрокристалічна целюлоза, крохмаль кукурудзяний, гідроксипропілметилцелюлоза, полівінілпірролідон, аеросил, магнію стеарат, натрію кроскармелоза. Експериментально встановлено оптимальне співвідношення обраних діючих та допоміжних речовин препарату «Тіотарин» [8, 9, 10].

Одним з найважливіших факторів, що впливає на якість та стабільність таблетованої лікарської форми є технологія препарату. Технологічний процес виробництва має складатися з раціональної спланованої системи взаємопов'язаних процесів, кожна технологічна операція в якій має бути обґрунтована [9].

На підставі проведених фармакотехнологічних досліджень було розроблено технологічну схему одержання таблеток «Тіотарин», яка включає такі стадії: підготовка компонентів лікарської форми (зважування, подрібнення та просіювання компонентів лікарської форми); отримання маси для таблетування (приготування зволожувачів, приготування грануляту, його змішування, зволоження та сушка); таблетування та знепилення таблеток-ядер; покриття таблеток-ядер оболонкою (приготування плівкової оболонки, покриття таблеток-ядер оболонкою); фасування, маркування та пакування таблеток (упаковка таблеток в блістери та пачки, пакування пачок в ящики).

Експериментально обґрунтовано технологічні параметри приготування комбінованих таблеток з тіоктовою кислотою та таурином (умови приготування, послідовність змішування, температурний режим тощо), на основі яких розроблено технологічний регламент [9].

Завершальним етапом стало розроблення проекту МКЯ (методів контролю якості) на таблетки «Тіотарин».

Для ідентифікації та кількісного визначення таурину (рис. 1) нами запропоновано метод ВЕРХ на рідинному хроматографі з УФ-детектором за таких умов: колонка ProntoSIL C18 розміром 125×2 мм, яка заповнена сорбентом з розміром частинок 5 мкм; рухома фаза – суміш 8 об'ємів 10 мМ фосфатного буферу (рН 6) та 2 об'ємів метанолу; детектування за довжини хвилі 360 нм; температура колонки 35 °С; швидкість елюенту 0,7 мл/хв; об'єм дозування 10 мкл.

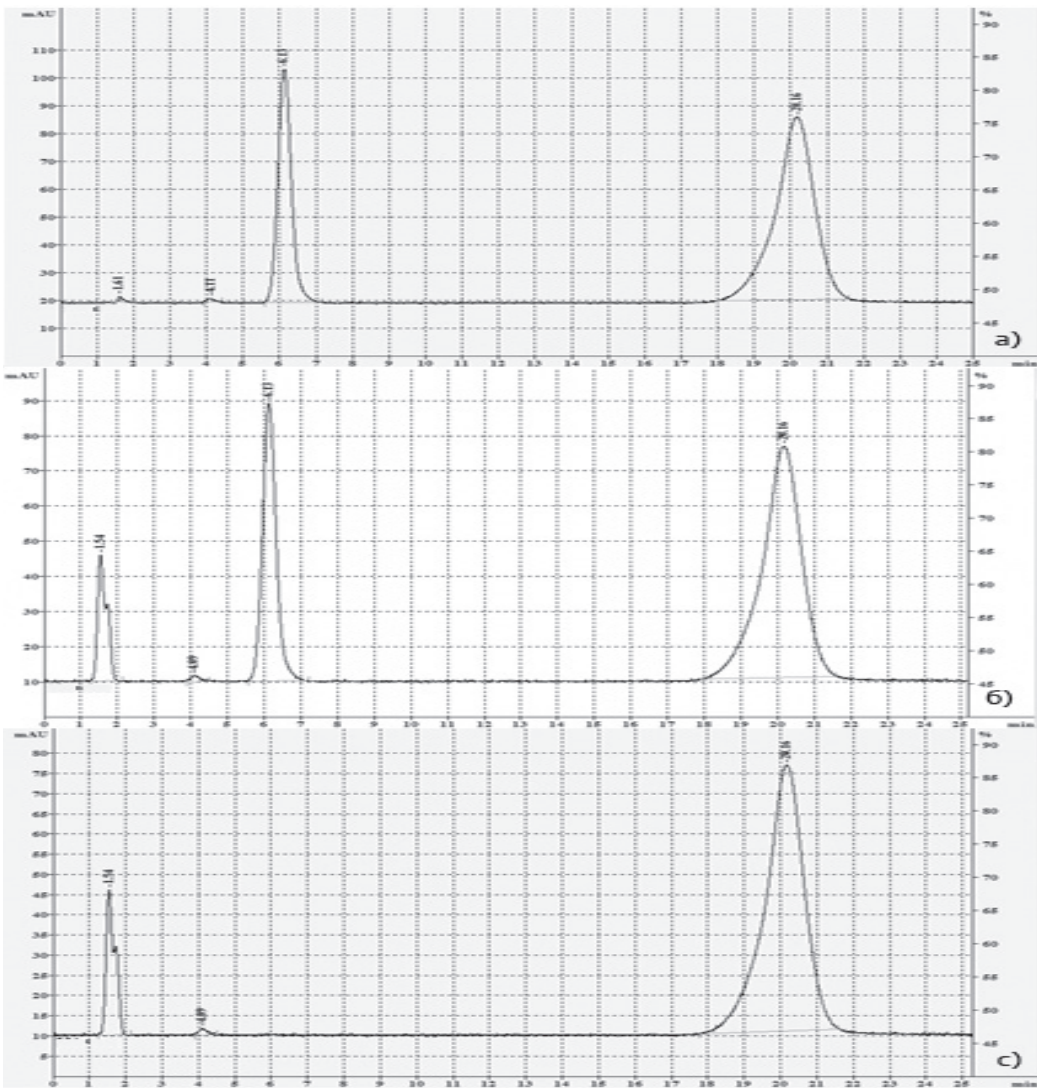


Рис. 1. Хроматограми розчину «плацебо» (а), стандартного розчину (б) та випробовуваного розчину (с) таурину. Час утримання таурину – 6,12 хв

Кількісний вміст таурину ( $X$ ) в одній таблетці, в мг, обчислювали за формулою:

$$X = \frac{S_1 \times m_0 \times P \times 5 \times 50 \times 50 \times b}{S_0 \times 50 \times 100 \times 50 \times m \times 5} = \frac{S_1 \times m_0 \times P \times b}{S_0 \times 100 \times m}$$

де  $S_1$  – середнє значення площ піків таурину, розраховане з хроматограм випробовуваного розчину;

$S_0$  – середнє значення площ піків таурину, розраховане з хроматограм стандартного розчину;

$m_0$  – маса наважки робочого стандартного зразка (РСЗ) таурину, мг;

$P$  – вміст основної речовини в РСЗ таурину, %;

$m$  – маса наважки препарату, яка взята для аналізу, мг;

$b$  – середня маса таблетки, мг.

Кількісний вміст таурину в одній таблетці має бути від 237,5 мг до 262,5 мг, розраховуючи на середню масу однієї таблетки.

Метод ВЕРХ також застосовували для кількісного визначення тіоктової кис-

лоти (рис. 2). Хроматографування здійснювали на рідинному хроматографі з УФ-детектором за таких умов: колонка arHera™ C18 Polymer розміром 150×4,6мм, яка заповнена сорбентом з розміром частинок 5 мкм; рухома фаза - суміш 8 об'ємів ацетонітрилу, 41 об'єму 0,7 г/л розчину калію дигідрофосфату (рН 3,0) та 51 об'єму метанолу; детектування за довжини хвилі 215 нм; температура колонки 35 °С; швидкість елюенту 0,7 мл/хв; об'єм дозування 50 мкл.

Кількісний вміст тіоктової кислоти ( $X$ ), в одній таблетці, в мг, обчислювали за формулою:

$$X = \frac{S_1 \times m_0 \times P \times 5 \times 100 \times 50 \times b}{S_0 \times 100 \times 100 \times 50 \times m \times 5} = \frac{S_1 \times m_0 \times P \times b}{S_0 \times 100 \times m}$$

де  $S_1$  – середнє значення площ піків тіоктової кислоти, розраховане з хроматограм випробовуваного розчину;

$S_0$  – середнє значення площ піків тіоктової кислоти, розраховане з хроматограм стандартного розчину;

$m_0$  – маса наважки РСЗ тіоктової кислоти, мг;

$P$  – вміст основної речовини в РСЗ тіоктової кислоти, %;

$m$  – маса наважки препарату, яка взята для аналізу, мг;

$b$  – середня маса таблетки, мг.

Кількісний вміст тіоктової кислоти в одній таблетці має бути від 285 мг до 315 мг, розраховуючи на середню масу однієї таблетки.

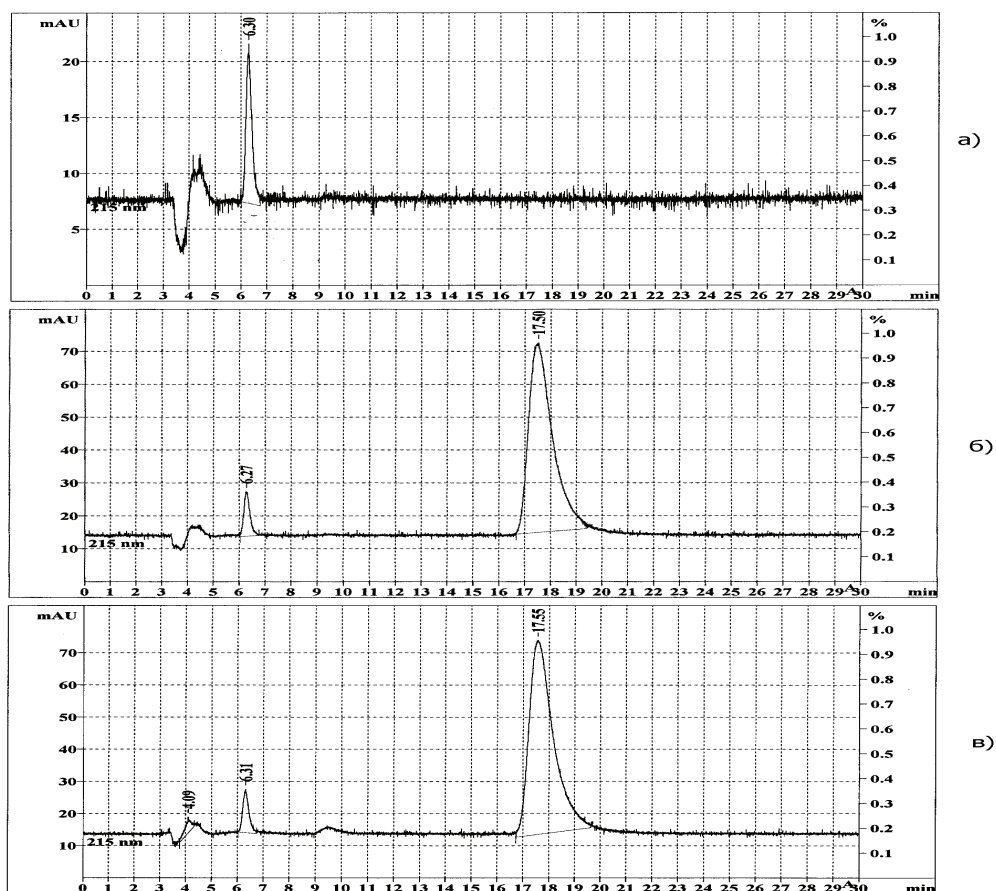


Рис. 2. Хроматограми розчину «плацебо» (а), стандартного розчину (б) та випробовуваного розчину (в) тіоктової кислоти. Час утримання тіоктової кислоти – 17,5 хв

Запропоновані методики відзначаються високою чутливістю та відтворюваністю результатів.

Також нами проведена валідація розроблених методик. Показано, що валідаційні критерії відповідають вимогам ДФУ до методик кількісного визначення із допусками вмісту активних речовин  $\pm 5\%$  [12].

Отримані дані дали змогу розробити проект МКЯ на таблетки «Гіотарин».

Проведено біологічні дослідження, за результатами яких встановлено, що таблетки «Гіотарин» проявляють гіпоглікемічний ефект на моделі алоксанового ЦД [11]. Експериментально встановлено, що таблетки «Гіотарин» належать до IV класу токсичності – малотоксичні речовини ( $LD_{50}=3\ 210$  мг/кг), це свідчить про нешкідливість запропонованого препарату.

Таким чином, нами опрацьовано склад, технологію та стандартизацію лікарського комбінованого препарату «Гіотарин» у формі таблеток (патент України на корисну модель № 70608 «Фармацевтична композиція для лікування цукрового діабету та його ускладнень» від 25.09.2012, бюл. № 18). Цей препарат буде рекомендовано для впровадження у медичну практику, оскільки він відповідає вимогам ДФУ, не виявив жодних побічних ефектів під час доклінічних досліджень, отже може бути використаний як лікувально-профілактичний засіб за діабетичних ускладнень.

### **В и с н о в к и**

1. На підставі результатів фізико-хімічних, технологічних, мікробіологічних та біологічних досліджень розроблено оптимальний склад комбінованого лікарського препарату «Гіотарин» у таблетках, на основі тіоктової кислоти та таурину, для лікування діабетичних ускладнень.

2. Біологічними дослідженнями встановлено, що опрацьований лікарський препарат має значний гіпоглікемічний ефект та встановлена його нешкідливість.

3. Здійснено дослідження щодо вибору показників якості розроблених таблеток, а також методів їх контролю. Розроблено проект МКЯ на таблетки «Гіотарин».

### **Л І Т Е Р А Т У Р А**

1. Черних В. П., Малоштан Л. М., Горбенко Н. І. та ін. Сучасні аспекти пероральної фармакотерапії цукрового діабету 2 типу. – Харків: «Буркун і К», 2010. – 205 с.

2. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes 2008 // *Diabetes Care*. – 2008. – V. 31, N 1. – P. 12–54.

3. Zimmet P., Alberty K., Shaw J. Global and societal implications of the diabet epidemic // *Nature*. – 2001. – V. 414, N 7. – P. 782–787.

4. Коваленко Св. М. Дослідження деяких властивостей субстанцій таурину та тіоктової кислоти з метою створення комбінованого препарату для лікування діабетичних ускладнень // *Актуальні питання мед. науки та практики*. – 2012. – № 2 (9). – С. 33-36.

5. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: РІПЕР, 2001. – 556 с.

6. Державна Фармакопея України. Допов. 2. /Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: РІПЕР, 2001. – 620 с.

7. Державна Фармакопея України. Допов. 3. /Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: РІПЕР, 2001. – 280 с.

8. Коваленко Св. М. Вибір допоміжних речовин при створенні комбінованих таблеток для лікування діабетичних ускладнень // *Проблеми еколог. мед. генетики клін. імунол.* – 2012. – Вип. 1 (109). – С. 333-340.

9. Коваленко Св. М. Розробка технології комбінованих таблеток для лікування діабетичних ускладнень // *Там само*. – 2012. – Вип. 3 (111). – С. 288–295.

10. Коваленко Св. М. Вивчення впливу допоміжних речовин на фармакотехнологічні властивості комбінованих таблеток для лікування діабетичних ускладнень // *Зб. наук. праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. – 2012. – Вип. 21., Кн. 4. – С. 419–424.

11. Коваленко Св. М., Штриголь С. Ю. Экспериментальне дослідження антидіабетичної активності таблеток «Тіотарин» // Проблеми еколог. мед. генетики клін. імунол. – 2012. – Вип. 4 (112). – С. 296–301.

12. Коваленко Св. М., Шкляєв С. А., Коваленко С. М. Валідація ВЕРХ-методику визначення тиоктової кислоти в комбінованому лікарському засобі для лікування діабетичних ускладнень // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2012. – № 4 (24). – С. 19-24.

Надійшла до редакції 28. 11. 2012.

*Св. Н. Коваленко*

*Национальный фармацевтический университет, г. Харьков*

## РАЗРАБОТКА СОСТАВА, ТЕХНОЛОГИИ И МЕТОДОВ СТАНДАРТИЗАЦИИ ТАБЛЕТОК «ТИОТАРИН»

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

### А Н Н О Т А Ц И Я

Разработка комбинированных препаратов на основе тиоктовой кислоты и таурина является перспективным направлением при создании лекарственных средств для профилактики и лечения осложнений сахарного диабета. С помощью физико-химических, технологических, микробиологических и биологических исследований разработан лекарственный комбинированный препарат «Тіотарин» в форме таблеток для профилактики и лечения диабетических осложнений. Проведены исследования относительно выбора показателей и методов контроля качества разработанных таблеток.

*Sv. M. Kovalenko*

*National University of Pharmacy, Kharkiv*

## DEVELOPMENT OF SOSTVA, TECHNOLOGY AND METHODS OF STANDARDIZATION OF TABLETS OF «TIOTARIN»

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

### А B S T R A C T

The development of combined preparations on the basis of thioctic acid and taurine is a perspective direction in creation of medications for the prophylaxis and treatment of diabetes complications. By means of physicochemical, technological, microbiological and biological research the combined medicinal preparation in a tablet form «Tiotarin» for the prophylaxis and treatment of diabetes complications has been developed. The research related to the choice of indexes and methods of quality control of the developed tablets has also been done.

*Електронна адреса для листування з авторами: lana\_koval@mail.ru*