



Г.Ф. Василенко 
Л.М. Красных 
М.В. Журавлева 
А.Б. Прокофьев 
Г.И. Городецкая 
В.В. Смирнов 
Н.Д. Бунятян 

Сравнительная кинетика растворения тиоктовой кислоты для ряда воспроизведенных препаратов

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

✉ Красных Людмила Михайловна; krasnyh@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

Взаимосвязь между растворением и биодоступностью является одним из примеров взаимосвязи между качеством лекарственного препарата, его безопасностью и эффективностью. Уникальность тиоктовой кислоты в том, что она может существовать как в окисленной, так и в восстановленной форме, проявляя как липофильные (липовая кислота), так и гидрофильные (дигидролиповая кислота) свойства. Изучение биодоступности данного лекарственного средства необходимо для оценки ожидаемого терапевтического эффекта и уменьшения побочного действия препарата на организм. **Цель работы:** изучение процесса высвобождения тиоктовой кислоты из препаратов разных производителей с помощью теста сравнительной кинетики растворения. **Материалы и методы:** объектами исследования являлись референтный (РП) и три воспроизведенных препарата (ВЛС1, ВЛС2 и ВЛС3) различных производителей – таблетки, покрытые пленочной оболочкой, содержащие тиоктовую кислоту в дозе 600 мг. Эксперимент проводили в средах растворения с pH $6,8 \pm 0,05$ и pH $1,2 \pm 0,05$. Статистическую обработку проводили с помощью пакета Microsoft Office Excel 2007 путем расчета среднего значения количества растворившейся субстанции, стандартного отклонения (*SD*) и относительного стандартного отклонения (*RSD*, %). **Результаты:** на основании особенностей и характеристик тиоктовой кислоты выбраны условия проведения испытания (pH среды растворения $6,8 \pm 0,05$ и $1,2 \pm 0,05$). При сравнении профилей высвобождения тиоктовой кислоты на основании расчета фактора сходимости (f_2) был отмечен эквивалентный профиль растворения препаратов ВЛС2 и ВЛС3 при pH 6,8 (высвобождение субстанции более 85% через 15 мин) и неэквивалентный профиль растворения препарата ВЛС1 (f_2 составил 28). **Выводы:** установленные различия в скорости и степени высвобождения действующего вещества из изучаемых препаратов могут свидетельствовать о возможных различиях их фармакологической эффективности в условиях *in vivo*.

Ключевые слова: тиоктовая кислота; тест сравнительной кинетики растворения; растворение для твердых дозированных лекарственных форм; среда растворения; эквивалентность *in vitro*

Для цитирования: Василенко Г.Ф., Красных Л.М., Журавлева М.В., Прокофьев А.Б., Городецкая Г.И., Смирнов В.В., Бунятян Н.Д. Сравнительная кинетика растворения тиоктовой кислоты для ряда воспроизведенных препаратов. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2022;12(3):331–340. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-3-331-340>

G.F. Vasilenko 
L.M. Krasnykh 
M.V. Zhuravleva 
A.B. Prokofiev 
G.I. Gorodetskaya 
V.V. Smirnov 
N.D. Bunyatyan 

Comparative Dissolution Kinetics of Several Multisource Thioctic Acid Products

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

✉ Lyudmila M. Krasnykh; krasnykh@expmed.ru

ABSTRACT

The relationship between dissolution and bioavailability is an example of the interdependency between the quality of a medicinal product and its safety and efficacy. The uniqueness of thioctic acid is that it can exist in an oxidised and a reduced form, showing lipophilic (lipoic acid) and hydrophilic (dihydrolipoic acid) properties. Bioavailability studies of thioctic acid are necessary to evaluate the expected therapeutic effect and mitigate side effects of the medicinal product. **The aim of the study** was to carry out equivalence dissolution testing to compare the release of thioctic acid from medicinal products produced by several manufacturers. **Materials and methods:** the study used a reference medicinal product and three multisource medicinal products by different manufacturers; more specifically, film-coated tablets containing 600 mg of thioctic acid. The experiment was carried out in dissolution media at pH of 6.8 ± 0.05 and 1.2 ± 0.05 . Statistical analysis was performed by calculating the average amounts of the substance dissolved, the standard deviation (*SD*), and the relative standard deviation (*RSD*, %) using Microsoft Office Excel 2007. **Results:** The authors chose the testing conditions (dissolution media pH values of 6.8 ± 0.05 and 1.2 ± 0.05) taking into account the nature and characteristics of thioctic acid. The comparison of thioctic acid release profiles based on the calculation of the similarity factor (f_2) showed that the dissolution profiles of multisource medicinal products 2 and 3 at pH 6.8 were equivalent to that of the reference medicinal product (more than 85% of the active pharmaceutical ingredient released within 15 minutes) and the dissolution profile of multisource medicinal product 1 was not equivalent to it (with f_2 of 28). **Conclusions:** the established differences in the rate and degree of active ingredient release from the studied medicinal products may indicate possible differences in their pharmacological effectiveness *in vivo*.

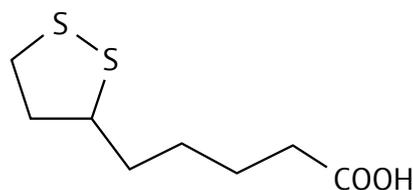
Key words: thioctic acid; comparative dissolution kinetics test; dissolution test for solid dosage forms; dissolution medium; *in vitro* equivalence

For citation: Vasilenko G.F., Krasnykh L.M., Zhuravleva M.V., Prokofiev A.B., Gorodetskaya G.I., Smirnov V.V., Bunyatyan N.D. Comparative dissolution kinetics of several multisource thioctic acid products. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya. Regulyatornye issledovaniya i ekspertiza lekarstvennykh sredstv* = *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2022;12(3):331–340. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-3-331-340>

Введение

Сахарный диабет (СД) представляет собой системное нарушение обмена веществ и рассматривается как группа метаболических заболеваний, которые характеризуются хронической гипергликемией, развивающейся в результате нарушения секреции инсулина, его действия или того и другого фактора сразу [1, 2]. Тяжелым проявлением и осложнением СД является диабетическая полинейропатия (ДПН) [3, 4]. Основным средством для лечения ДПН является тиоктовая кислота (ТК) [5–7]. Взаимозаменяемость используемых для терапии лекарственных средств устанавливается путем оценки их терапевтической эквивалентности или биоэквивалентности в отношении препарата сравнения [8].

ТК – естественный коэнзим митохондриального комплекса, катализирующего окислительное декарбоксилирование α -кетокислот (пирувата и α -кетоглутарата), регулирует аэробные процессы энергообразования в клетке, связанные с окислением углеводов и жиров. Структурная формула тиоктовой (1,2-дителиолан-3-пентановой) кислоты:



Уникальность ТК в том, что она может существовать как в окисленной, так и в восстановленной форме, проявляя как липофильные (липоевая кислота), так и гидрофильные (дигидролипоевая кислота) свойства [1]. Синтезированная ТК представляет собой смесь сферических R⁺- и S⁻-изомеров, хорошо растворяющихся как в воде, так и в липофильных растворителях [9].

При всех преимуществах воспроизведенные лекарственные препараты не всегда способны продемонстрировать эквивалентную с оригинальными эффективность и безопасность. Причины этого могут быть разными и не всегда предсказуемыми. В некоторых случаях различаются технологические процессы создания препаратов с действующим веществом одного наименования, в результате чего активная субстанция может иметь, например, кристаллическую или аморфную структуру с соответствующими различиями растворимости и последующего всасывания. Субстанции разных производителей также могут различаться химической реакционной способностью, устойчивостью к механическим и термическим воздействиям, влажности и т.д. [10].

Главной задачей современной биофармации является изучение биодоступности лекарственных средств (ЛС) с целью повышения их терапевтического эффекта и уменьшения побочного действия на организм. В настоящее время альтернативой изучению биоэквивалентности в ряде случаев для доказательства подобия или различия анализируемых ЛС может быть исследование их растворения *in vitro*. При соблюдении однородности дозирования и равенства средних масс изучаемых лекарственных форм можно ожидать воспроизводимости получаемых в клинике эффектов и равной степени их выраженности. Однако на эффективность препаратов влияет не только количество активного вещества, присутствующее в лекарственной форме, но и его способность высвобождаться из нее для попадания в системный кровоток. Таким образом, растворимость активного вещества зачастую является параметром, определяющим степень биодоступности ЛС в данной лекарственной форме. Взаимосвязь между растворением и биодоступностью является одним из примеров взаимосвязи между качеством лекарственного препарата и его безопасностью и эффективностью [11].

Исследование процесса растворения на модели *in vitro* представляет собой важный инструмент

для корректной биофармацевтической оценки ЛС, с помощью которого определяют количество действующего вещества, которое в стандартных условиях за определенное время должно перейти в раствор из твердой дозированной лекарственной формы.

Цель работы – изучение процесса высвобождения тиоктовой кислоты из препаратов различных производителей с помощью теста сравнительной кинетики растворения.

Материалы и методы

С помощью теста сравнительной кинетики растворения (ТСКР) изучалась кинетика растворения референтного (РП) и трех воспроизведенных (ВЛС1, ВЛС2 и ВЛС3) лекарственных препаратов различных производителей: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, содержащие тиоктовую кислоту в дозе 600 мг.

В качестве рабочего стандартного образца использовалась фармацевтическая субстанция тиоктовой кислоты, чистота 98–102%.

Исследование сравнительной кинетики растворения проводили в соответствии с требованиями Руководства по экспертизе лекарственных средств¹ и ОФС.1.4.2.0014.15 «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм»².

Изучение сравнительной кинетики растворения исследуемых лекарственных препаратов в условиях *in vitro* выполняли на приборе ERWEKA DT 600 (ERWEKA GmbH, Германия) (тип прибора – «лопастная мешалка») со скоростью вращения 50 об./мин, при температуре среды растворения 37,0 ± 0,5 °С и pH среды растворения 6,80 ± 0,05 и 1,20 ± 0,05 (pH-метр Mettler Toledo GmbH, Германия). Оптическую плотность растворов измеряли на УФ-спектрофотометре Agilent 8453 (Agilent Technologies, США) в аликвотах, отбираемых через 10, 15, 30 и 45 мин.

Проведение теста «Растворение» исследуемых препаратов в среде растворения с pH 6,80 ± 0,05.

В каждый из 6 сосудов для растворения с 500 мл фосфатного буферного раствора pH 6,8, предварительно термостатированного при 37,0 ± 0,5 °С, помещали по 1 таблетке исследуемых ЛС. Спустя указанные промежутки времени автоматической пипеткой проводили ручной отбор 5 мл среды растворения, который незамедлительно восполняли таким же объемом предварительно термостатированной при 37,0 ±

¹ Руководство по экспертизе лекарственных средств. Ч. 3. М.: Гриф и К; 2013.

² Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 2. М.; 2018.

0,5 °С среды. Отобранные пробы фильтровали через мембранный фильтр из регенерированной целлюлозы с диаметром пор 0,45 мкм (Agilent Technologies, США), отбрасывая первые порции фильтрата, и измеряли оптическую плотность растворов. Исследование проводили на 12 единицах каждого ЛС.

Проведение теста «Растворение» исследуемых препаратов в среде растворения с рН 1,20 ± 0,05. В каждый из 6 сосудов для растворения с 500 мл 0,1-М хлористоводородной кислоты рН 1,2, предварительно термостатированной при 37,0 ± 0,5 °С, помещали по 1 таблетке исследуемых ЛС. Спустя указанные промежутки времени проводили отбор 5 мл среды, который незамедлительно восполняли таким же объемом среды растворения, предварительно термостатированной при 37,0 ± 0,5 °С. Отобранные пробы фильтровали в тех же условиях, затем измеряли оптическую плотность растворов. Исследование проводили на 12 единицах каждого ЛС.

Количественное определение. Для приготовления стандартного раствора в среде растворения рН 6,80 ± 0,05 в мерную колбу вместимостью 50 мл помещали 50 мг рабочего стандартного образца тиоктовой кислоты, добавляли 30 мл среды растворения, обрабатывали ультразвуком в течение 15 мин, довели объем раствора до метки тем же растворителем, перемешивали. Измеряли оптическую плотность испытуемого и стандартного растворов при максимуме поглощения (длина волны 333 нм) относительно фосфатного буферного раствора рН 6,8 в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Для приготовления стандартного раствора в среде растворения рН 1,20 ± 0,05 в мерную колбу вместимостью 50 мл помещали 50 мг рабочего стандартного образца тиоктовой кислоты, добавляли 5 мл спирта метилового, довели объем раствора до метки средой растворения, перемешивали. Измеряли оптическую плотность испытуемого и стандартного растворов при максимуме поглощения (длина волны 333 нм) относительно 0,1-М хлористоводородной кислоты, рН 1,2, в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Количество тиоктовой кислоты, перешедшей в раствор (X), в процентах от заявленного количества рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{A_t \times W_s \times P \times 500}{A_s \times 50 \times 600} = \frac{A_t \times W_s \times P}{A_s \times 60}, \quad (1)$$

где A_t — оптическая плотность испытуемого раствора; A_s — оптическая плотность стандартного раствора; W_s — навеска рабочего стандартного образца, мг; P — чистота рабочего стандартного образца тиоктовой кислоты, %.

Статистическую обработку результатов эксперимента осуществляли с использованием пакета Microsoft Office Excel 2007 путем расчета среднего значения количества активного ингредиента, перешедшего в раствор, стандартного отклонения (SD) и относительного стандартного отклонения (RSD , %). Достоверность результатов исследования оценивалась в соответствии с установленными требованиями³: величина относительного стандартного отклонения не должна превышать 10% для всех временных точек, за исключением первой.

Для подтверждения сходства профилей растворения использовали фактор сходимости (f_2), который рассчитывали для всех точек отбора [12] по формуле:

$$f_2 = 50 \times \log\{[1 + (1/n) \sum_{i=1}^n (R_t - T_t)^2]^{-0.5} \times 100\}, \quad (2)$$

где n — число временных точек; R_t — среднее значение высвобождения активного ингредиента из препарата сравнения (РП) на момент времени t , %; T_t — среднее значение высвобождения активного ингредиента из исследуемого препарата на момент времени t , %.

Результаты и обсуждение

Тест «Растворение» для тиоктовой кислоты согласно фармакопейным требованиям проводится с применением среды растворения с рН 6,8. По данным литературы при выполнении сравнительной кинетики растворения в качестве среды растворения использовали воду [13]. Однако тиоктовая кислота не обладает стабильностью в желудке [14], а гиперацидные состояния характеризуются изменением рН ниже нормальной величины (1,5–2,0 рН желудочного сока). В нашем исследовании для изучения кинетики растворения тиоктовой кислоты использовали две среды с рН 1,20 ± 0,05 и 6,80 ± 0,05, моделирующих среды желудка и тонкого кишечника. Профили высвобождения тиоктовой кислоты из препаратов РП, ВЛС1, ВЛС2 и ВЛС3 представлены на рисунках 1 и 2.

При растворении тиоктовой кислоты в среде с рН 6,80 ± 0,05 (рис. 1) было установлено, что среднее значение количества высвободившейся тиоктовой кислоты в течение 15 мин составило: РП — 89,6%, ВЛС2 — 98,8%,

³ Руководство по экспертизе лекарственных средств. Ч. 3. М.: Гриф и К; 2013.

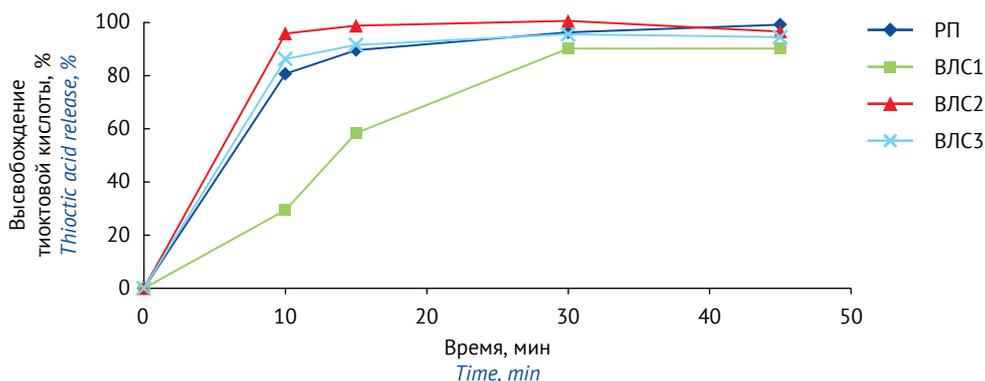


Рис. 1. Профили высвобождения тиоктовой кислоты в среде растворения pH 6,80 ± 0,05 из референтного (РП) и трех воспроизведенных (ВЛС1, ВЛС2 и ВЛС3) лекарственных препаратов различных производителей

Fig. 1. Profiles of thioctic acid release from the reference (RP) and three multisource (VLC1, VLC2 and VLC3) medicinal products by different manufacturers in the dissolution medium at pH 6.80 ± 0.05

ВЛС3 – 91,6%, т.е. наблюдалось полное высвобождение действующего вещества. Поскольку в раствор перешло более 85% действующего вещества, эти препараты следует считать эквивалентными без дополнительной статистической обработки.

Полное высвобождение тиоктовой кислоты из ВЛС1 происходило через 30 мин. Для этого препарата при сравнении с профилем высвобождения РП по формуле (2) был рассчитан фактор сходимости, который составил $f_2 = 28$ (при норме от 50 до 100⁴), поэтому кинетику растворения ВЛС1 в условиях *in vitro* при pH 6,80 ± 0,05 следует признать не эквивалентной.

Для подтверждения достоверности полученных результатов проводили расчет стандартного отклонения (SD) и относительного стандартного отклонения (RSD) (табл. 1). Для всех препаратов при растворении в среде с pH 6,80 ± 0,05 величина RSD (%) не превышала 10%, за исключением одного результата в первой точке отбора проб, в которой величина RSD не превышала 20%.

Профили высвобождения тиоктовой кислоты из препаратов РП, ВЛС1, ВЛС2 и ВЛС3 в среде растворения с pH 1,20 ± 0,05 приведены на рисунке 2. Следует отметить, что при pH 1,20 ± 0,05 полное высвобождение тиоктовой кислоты в течение 45 мин наблюдалось для препаратов

Таблица 1. Метрологические характеристики результата растворения тиоктовой кислоты при pH 6,80 ± 0,05

Table 1. Metrological characteristics of the result of thioctic acid dissolution at pH of 6.80 ± 0.05

Препарат (условное обозначение) Medicinal product (code)	Характеристика результата испытаний Characteristics of the test result	Стандартное отклонение среднего во временных точках отбора проб: Standard deviation of the mean at sampling time points:			
		10 мин / min	15 мин / min	30 мин / min	45 мин / min
РП	SD	±5,8	±4,5	±3,6	±2,8
	RSD, %	7,2	5,0	3,7	2,8
ВЛС1	SD	±3,2	±5,3	±3,1	±2,2
	RSD, %	10,8	9,1	3,4	2,4
ВЛС2	SD	±4,7	±2,7	±2,2	±2,2
	RSD, %	4,9	2,7	2,1	2,3
ВЛС3	SD	±1,6	±2,4	±3,0	±2,9
	RSD, %	1,8	2,6	3,1	3,1

Примечание. SD – стандартное отклонение; RSD – относительное стандартное отклонение; РП – референтный препарат тиоктовой кислоты; ВЛС1, ВЛС2 и ВЛС3 – воспроизведенные препараты тиоктовой кислоты различных производителей.

Note. SD – standard deviation; RSD – relative standard deviation; RP – reference thioctic acid product; VLC1, VLC2 and VLC3 – multi-source thioctic acid products by different manufacturers.

⁴ Там же.

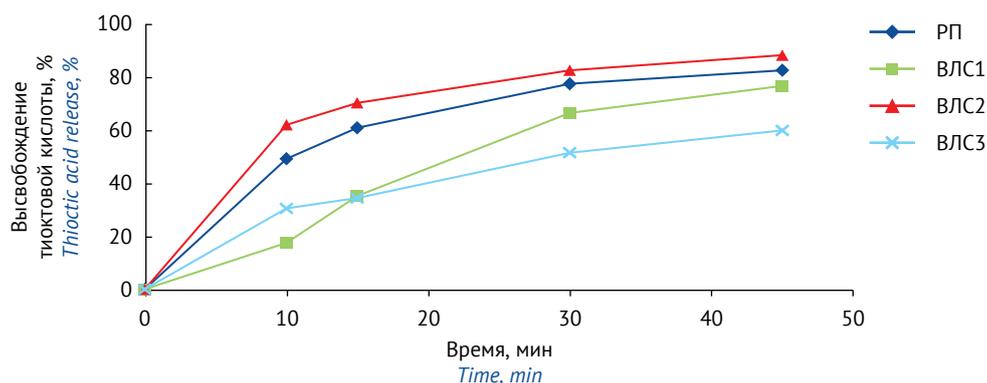


Рис. 2. Профили высвобождения тиоктовой кислоты в среде растворения с pH 1,20 ± 0,05 из референтного (РП) и трех воспроизведенных (ВЛС1, ВЛС2 и ВЛС3) лекарственных препаратов различных производителей

Fig. 2. Profiles of thioctic acid release from the reference (RP) and three multisource (VLS1, VLS2 and VLS3) medicinal products by different manufacturers in the dissolution medium at pH 1.20 ± 0.05

РП и ВЛС2 и составило 82,6 и 88,3% соответственно. Среднее значение количества высвободившейся тиоктовой кислоты из препарата ВЛС3 в течение 45 мин составило 59,9%, т.е. наблюдалось неполное высвобождение действующего вещества.

Для воспроизведенных лекарственных препаратов ВЛС1, ВЛС2, ВЛС3 было проведено попарное сравнение кинетики растворения с препаратом РП, в таблице 2 представлены рассчитанные по формуле (2) факторы сходимости. При сравнении профилей высвобождения тиоктовой кислоты из препаратов РП и ВЛС1 фактор сходимости составил $f_2 = 31$. Кинетика растворения ЛС считается эквивалентной, если значение фактора сходимости f_2 находится в интервале от 50 до 100. В данном случае кинетика растворения в условиях *in vitro* была неэквивалентной. Наблюдался максимально схожий профиль растворения препарата ВЛС2 с препаратом сравнения РП, однако во всех точках отбора проб его концентрация в растворе была выше, чем у препарата сравнения. Фактор сходимости составил $f_2 = 52$,

поэтому кинетика растворения в условиях *in vitro* признана эквивалентной. При сравнении профилей высвобождения тиоктовой кислоты из препаратов РП и ВЛС3 фактор сходимости составил $f_2 = 23$, следовательно, кинетику растворения этих препаратов в условиях *in vitro* можно признать неэквивалентной.

Для подтверждения достоверности полученных результатов представлены величины стандартного отклонения (табл. 3). Для всех препаратов при растворении в среде с pH 1,2 ± 0,05 величина RSD (%) не превышала 10%, за исключением одного результата в первой точке отбора проб, в которой величина RSD не превышала 20%.

Основной тенденцией на российском фармацевтическом рынке на протяжении последних лет является увеличение объема потребления воспроизведенных ЛП. Не все воспроизведенные лекарственные средства полностью соответствуют по составу и особенностям производства референтному препарату. Исследование препаратов *in vitro* по ТСКР

Таблица 2. Результаты оценки эквивалентности кинетики растворения препаратов тиоктовой кислоты

Table 2. Results of equivalence evaluation of dissolution kinetics of thioctic acid medicinal products

Препараты (условные обозначения) <i>Medicinal products (codes)</i>	Фактор сходимости (f_2) <i>Similarity factor (f_2)</i>	Критерии эквивалентности ⁵ <i>Equivalence criteria⁵</i>
РП – ВЛС1	31	50–100
РП – ВЛС2	52	
РП – ВЛС3	23	

Примечание. РП – референтный препарат тиоктовой кислоты; ВЛС1, ВЛС2 и ВЛС3 – воспроизведенные препараты тиоктовой кислоты различных производителей.

Note. RP – reference thioctic acid product; VLS1, VLS2 and VLS3 – multisource thioctic acid products by different manufacturers.

⁵ Там же.

Таблица 3. Метрологические характеристики результата растворения тиоктовой кислоты при pH 1,20 ± 0,05

Table 3. Metrological characteristics of the result of thioctic acid dissolution at pH of 1.20 ± 0.05

Препарат (условное обозначение) Medicinal product (code)	Характеристика результата испытаний Characteristics of the test result	Стандартное отклонение среднего во временных точках отбора проб: Standard deviation of the mean at sampling time points:			
		10 мин / min	15 мин / min	30 мин / min	45 мин / min
РП	SD	±1,9	±2,0	±1,9	±0,9
	RSD, %	3,8	3,4	2,5	1,1
ВЛС1	SD	±1,8	±2,2	±1,2	±0,7
	RSD, %	10,1	6,1	1,8	0,9
ВЛС2	SD	±2,0	±3,5	±1,5	±1,1
	RSD, %	3,2	5,0	1,8	1,3
ВЛС3	SD	±2,3	±1,4	±1,7	±1,6
	RSD, %	7,5	4,0	3,3	2,7

Примечание. SD – стандартное отклонение; RSD – относительное стандартное отклонение; РП – референтный препарат тиоктовой кислоты; ВЛС1, ВЛС2 и ВЛС3 – воспроизведенные препараты тиоктовой кислоты различных производителей.

Note. SD – standard deviation; RSD – relative standard deviation; РП – reference thioctic acid product; ВЛС1, ВЛС2 and ВЛС3 – multi-source thioctic acid products by different manufacturers.

может в сравнительно короткие сроки разрешить вопросы биоэквивалентности, по крайней мере, сразу выявить препараты, характеристики которых не соответствуют характеристикам референтного лекарственного средства. В результате проведенного *in vitro* исследования наблюдалось отличие кинетики растворения препаратов тиоктовой кислоты. Препарат ВЛС2 был сопоставим в изученных средах растворения с препаратом сравнения. Наибольшее отличие профилей растворения наблюдалось в среде растворения с pH 1,20 ± 0,05, особенно в точках отбора проб 10 и 15 мин, в которых результат высвобождения тиоктовой кислоты из препаратов ВЛС1 и ВЛС3 ниже, чем у РП. При наличии этих данных можно ожидать сниженного уровня действующего вещества в системном кровотоке, а следовательно, отличающегося профиля эффективности и безопасности препаратов по сравнению с РП. Тиоктовая кислота относится к препаратам с плохой растворимостью и тем самым критической биодоступностью, которая связана с очень высокой вариабельностью абсорбции, что было доказано для содержащих тиоктовую кислоту ЛС [1]. При низкой абсорбции, достаточной для терапевтического эффекта, уровень ТК в плазме не может быть достигнут. Также нецелесообразно увеличивать дозу перорального препарата ТК из-за дозозависимых побочных эффектов ТК со стороны желудочно-кишечного тракта [1]. Наибольшее отличие профилей растворения наблюдалось в среде растворения с pH 1,20 ± 0,05, особенно

в точках отбора проб 10 и 15 мин, в которых результат высвобождения тиоктовой кислоты из препаратов ВЛС1 и ВЛС3 ниже, чем у РП. При наличии этих данных можно ожидать сниженного уровня действующего вещества в системном кровотоке, а следовательно, отличающегося профиля эффективности и безопасности препаратов.

Причинами различия кинетики растворения препаратов тиоктовой кислоты, относящейся ко 2-му классу по биофармацевтической классификации (БКС) [15], могут быть расхождение в растворимости действующих веществ вследствие гетерогенности физико-химических свойств и агрегатного состояния, а также состава вспомогательных веществ и технологии производства. Состав ядра и пленочной оболочки исследуемых препаратов тиоктовой кислоты представлены в таблице 4. Следует отметить, что к возникновению нежелательных реакций у пациентов с лактазной недостаточностью может приводить наличие лактозы в составе вспомогательных веществ.

Для лекарственных средств 2-го класса по БКС исследования по тесту «Растворение» являются допустимой альтернативой фармакокинетическим исследованиям, однако наблюдаемые расхождения в кинетике растворения изучаемых веществ требуют дополнительных клинических исследований для подтверждения терапевтической эквивалентности воспроизведенных препаратов тиоктовой кислоты.

Таблица 4. Вспомогательные вещества в составе ядра и пленочной оболочки препаратов тиоктовой кислоты

Table 4. Excipients in the tablet core and film coating of thioctic acid medicinal products

Препарат (условное обозначение) <i>Medicinal product (code)</i>	Вспомогательные вещества ядра <i>Tablet core excipients</i>	Вспомогательные вещества оболочки пленочной <i>Film coating excipients</i>
РП	Гипролоза низкозамещенная 157 мг, гипролоза 20 мг, магния стеарат 0,24 мг <i>Low-substituted hydroxypropyl cellulose, 157 mg; hydroxypropyl cellulose, 20 mg; magnesium stearate, 0.24 mg</i>	Гипромеллоза 15,8 мг, макрогол 6000 4,7 мг, титана диоксид 4 мг, тальк 2,02 мг, алюминиевый лак на основе красителя хинолиновый желтый 1,32 мг, алюминиевый лак на основе индигокармина 0,16 мг <i>Hypromellose, 15.8 mg; macrogol 6000, 4.7 mg; titanium dioxide, 4 mg; talc, 2.02 mg; quinoline yellow aluminium lake, 1.32 mg; indigocarmine aluminium lake, 0.16 mg</i>
ВЛС1	Кальция стеарат 31 мг, крахмал картофельный 27,4 мг, кремния диоксид коллоидный 27,6 мг, кроскармеллоза натрия 49,6 мг, лактозы моногидрат 232 мг, повидон К-30 65,2 мг, целлюлоза микрокристаллическая 167,2 мг <i>Calcium stearate, 31 mg; potato starch, 27.4 mg; colloidal silicon dioxide, 27.6 mg; croscarmellose sodium, 49.6 mg; lactose monohydrate, 232 mg; povidone K-30, 65.2 mg; microcrystalline cellulose, 167.2 mg</i>	Опадрай желтый 40 мг: гипромеллоза 13,6 мг, гипролоза 14 мг, титана диоксид 10,74 мг, краситель железа оксид желтый 1,652 мг, краситель солнечный закат желтый 0,008 мг <i>Opadry yellow, 40 mg: hypromellose, 13.6 mg; hydroxypropyl cellulose, 14 mg; titanium dioxide, 10.74 mg; iron oxide yellow, 1.652 mg; sunset yellow, 0.008 mg</i>
ВЛС2	Гипролоза низкозамещенная 108,88 мг, гипролоза 28,04 мг, магния стеарат 20,025 мг, кремния диоксид коллоидный 20,025 мг, кроскармеллоза натрия 24,03 мг <i>Low-substituted hydroxypropyl cellulose, 108.88 mg; hydroxypropyl cellulose, 28.04 mg; magnesium stearate, 20.025 mg; colloidal silicon dioxide, 20.025 mg; croscarmellose sodium, 24.03 mg</i>	Опадрай желтый 28 мг: гипромеллоза 15,8 мг, макрогол 6000 4,7 мг, титана диоксид 5,27 мг, тальк 2,019 мг, алюминиевый лак на основе хинолинового желтого (E104) 0,162 мг, краситель железа оксид желтый (E172) 0,048 мг <i>Opadry yellow, 28 mg: hypromellose 15.8 mg, macrogol 6000, 4.7 mg; titanium dioxide, 5.27 mg; talc, 2.019 mg; quinoline yellow aluminium lake (E104), 0.162 mg; iron oxide yellow (E172), 0.048 mg</i>
ВЛС3	Магния стеарат 12 мг, кремния диоксид коллоидный 18 мг, кроскармеллоза натрия 24 мг, лактозы моногидрат 60 мг, повидон К-30 21 мг, целлюлоза микрокристаллическая 165 мг <i>Magnesium stearate, 12 mg; colloidal silicon dioxide, 18 mg; croscarmellose sodium, 24 mg; lactose monohydrate, 60 mg; povidone K-30, 21 mg; microcrystalline cellulose, 165 mg</i>	Парафин жидкий 3 мг, опадрай желтый 12 мг: гипромеллоза 6,597 мг, титана диоксид (E171) 3,91 мг, краситель хинолиновый желтый (E104) 0,075 мг, натрия лаурилсульфат 0,7096 мг, парафин жидкий 0,676 мг, краситель солнечный закат желтый 0,029 мг <i>Liquid paraffin 3 mg, opadry yellow, 12 mg: hypromellose, 6.597 mg; titanium dioxide (E171), 3.91 mg; quinoline yellow (E104), 0.075 mg; sodium lauryl sulfate, 0.7096 mg; liquid paraffin, 0.676 mg; sunset yellow, 0.029 mg</i>

Примечание. РП – референтный препарат тиоктовой кислоты; ВЛС1, ВЛС2 и ВЛС3 – воспроизведенные препараты тиоктовой кислоты различных производителей.

Note. РП – reference thioctic acid product; ВЛС1, ВЛС2 and ВЛС3 – multisource thioctic acid products by different manufacturers.

Закключение

Для получения сопоставимого терапевтического эффекта воспроизведенные лекарственные средства должны быть фармацевтически, фармакокинетически (биологически) и терапевтически эквивалентны референтному препарату.

При изучении сравнительной кинетики растворения трех воспроизведенных препаратов тиоктовой кислоты на основании расчета фактора сходимости (f_2) был отмечен эквивалентный профиль растворения препаратов ВЛС2 и ВЛС3 при pH 6,8 (высвобождение субстанции более 85% через 15 мин) и неэквивалентный профиль растворения препарата ВЛС1 (f_2 составил 28).

В среде растворения с pH 1,2 величина фактора сходимости для препаратов ВЛС1 и ВЛС3 соста-

вила 31 и 23 соответственно, что свидетельствует о неэквивалентности данных лекарственных средств. Более медленное (45 мин) и неполное (59,9–76,7%) высвобождение в среде с pH 1,2 может означать и более низкую клиническую эффективность и безопасность этих препаратов.

На основании полученных данных из трех воспроизведенных препаратов тиоктовой кислоты только воспроизведенный препарат ВЛС2 может служить сопоставимой альтернативой референтному препарату РП.

Причиной неэквивалентности кинетики растворения исследуемых препаратов тиоктовой кислоты могут быть особенности технологии производства воспроизведенных аналогов и различия в составе вспомогательных компонентов препаратов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Журавлева МВ, Кукес ВГ, Городецкая ГИ, Прокофьев АБ, Сереброва СЮ, Черных ТМ и др. Клинико-фармакологические аспекты применения тиоктовой кислоты у пациентов с сахарным диабетом типа 2. *Врач*. 2015;(12):41–6. [Zhuravleva MV, Kukes VG, Gorodetskaya GI, Prokofiev AB, Serebrova SYu, Chernykh TM, et al. Clinical and pharmacological aspects of the use of thioctic acid in patients with type 2 diabetes mellitus. *Vrach = Doctor*. 2015;(12):41–6 (In Russ.)]
2. Пизова НВ. Основные формы диабетических нейропатий. *Consilium Medicum*. 2018;20(4):36–42. [Pizova NV. Main types of diabetic neuropathies. *Consilium Medicum = Consilium Medicum*. 2018;20(4):36–42 (In Russ.)] https://doi.org/10.26442/2075-1753_2018.4.36-42
3. Watkins P, Thomas P. Diabetes mellitus and the nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 1998;65(5):620–32.
4. Кольцова ЕА, Ковражкина ЕА, Стаховская ЛВ. Эффективность препаратов альфа-липоевой кислоты в лечении диабетической полинейропатии. *Трудный пациент*. 2017;15(10–11):25–9. [Koltsova EA, Kovrazhkina EA, Stakhovskaya LV. Effectiveness of alpha-lipoic acid preparations in the treatment of diabetic polyneuropathy. *Trudny patsient = Difficult Patient*. 2017;15(10–11):25–9 (In Russ.)]
5. Балаболкин МИ, Креминская ВМ, Клебанова ЕМ. Роль окислительного стресса в патогенезе диабетической нейропатии и возможность его коррекции препаратами α -липоевой кислоты. *Проблемы эндокринологии*. 2005;51(3):22–32. [Balabolkin MI, Kreminskaya VM, Klebanova EM. A role of oxidative stress in the pathogenesis of diabetic nephropathy and the possibility of its correction with α -lipoic acid preparations. *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology*. 2005;51(3):22–32 (In Russ.)]
6. Canosa S, Paschero C, Carosso A, Leoncini S, Mercaldo N, Gennarelli G, et al. Effect of combination of myo-inositol, alpha-lipoic acid, and folic acid on oocyte morphology and embryo morphokinetics in non-PCOS overweight/obese patients undergoing IVF: a pilot, prospective, randomized study. *J Clin Med*. 2020;9(9):2949. <https://doi.org/10.3390/jcm9092949>
7. Haghghatdoost F, Gholami A, Hariri M. Alpha-lipoic acid effect on leptin and adiponectin concentrations: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol*. 2020;76(5):649–57. <https://doi.org/10.1007/s00228-020-02844-w>
8. Львова АА, Шохин ИЕ, Раменская ГВ, Кузина ВН. Современный взгляд на взаимозаменяемость лекарственных средств. *Биофармацевтический журнал*. 2016;8(4):3–6. [Lvova AA, Shokhin IE, Ramenskaya GV, Kuzina VN. A modern view on the interchangeability of medicines. *Biofarmatsevticheskiy zhurnal = Biopharmaceutical Journal*. 2016;8(4):3–6 (In Russ.)]
9. Ikuta N, Tanaka A, Otsubo A, Ogawa N, Yamamoto H, Mizukami T, et al. Spectroscopic studies of R(+)- α -lipoic acid–cyclodextrin complexes. *Int J Mol Sci*. 2014;15(11):20469–85. <https://doi.org/10.3390%2Fijms151120469>
10. Гребенкин ДЮ, Станисhevский ЯМ, Шохин ИЕ, Малашенко ЕА. Ретроспектива развития науки о растворении твердых дозированных лекарственных форм (обзор). Разработка и регистрация лекарственных средств. 2016;(4):158–66. [Gribenkin DYu, Stanishevsky YaM, Shokhin IE, Malashenko EA. Retrospective of dissolution test of solid dosage forms (review). *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh form = Drug Development and Registration*. 2016;(4):158–66 (In Russ.)]
11. Соколов АВ, Белоусов ЮБ, Зырянов СК, Нечаева ЕБ, Милкина СЕ. Пути обеспечения качества и безопасности генерических лекарственных препаратов. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2012;(1):43–9. [Sokolov AV, Belousov YuB, Zyryanov SK, Nechaeva EB, Milkina SE. Ways to ensure the quality and safety of generic drugs. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2012;(1):43–9 (In Russ.)]
12. Moore W, Flanner HH. Mathematical comparison of curves with an emphasis on in vitro dissolution profiles. *Pharm Tech*. 1996;20(6):64–74.
13. Pop AL, Crisan S, Bărcă M, Ciobanu A-M, Varlas BN, Pop C, et al. Evaluation of dissolution profiles of a newly developed solid oral immediate-release formula containing alpha-lipoic acid. *Processes*. 2021;9(1):176–97. <https://doi.org/10.3390/pr9010176>
14. Brufani M, Figliola R. (R)- α -lipoic acid oral liquid formulation: pharmacokinetic parameters and therapeutic efficacy. *Acta Biomed*. 2014;85(2):108–15. PMID: 25245645
15. Carbone C, Arena E, Pepe V, Prezzavento O, Cacciato I, Turkez H, Puglisi G. Nanoencapsulation strategies for the delivery of novel bifunctional antioxidant/ σ 1 selective ligands. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2017;155:238–47. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2017.04.016>

Вклад авторов. Г.Ф. Василенко — проведение аналитического этапа исследования, разработка и валидация биоаналитической методики; Л.М. Красных — проведение статистической обработки и анализ полученных данных; М.В. Журавлева — планирование исследования, решение вопросов, связанных с достоверностью данных и целостностью всех частей статьи; А.Б. Прокофьев — критический пересмотр текста и одобрение окончательного варианта рукописи для публикации; Г.И. Городецкая — анализ данных научной литературы, редактирование текста рукописи; В.В. Смирнов — поиск, обобщение данных литературы; Н.Д. Бунятян — осуществление научного руководства исследованием, анализ полученных данных. Все авторы принимали активное участие в обсуждении результатов и написании текста статьи.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-22-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121021800098-4).

Конфликт интересов. А.Б. Прокофьев и Н.Д. Бунятян являются членами редколлегии журнала «Вестник НЦЭСМП. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств», остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Authors' contributions. Galina F. Vasilenko — execution of the analytical stage of the study, development and validation of the bioanalytical procedure; Lyudmila M. Krasnykh — statistical processing and analysis of the data obtained; Marina V. Zhuravleva — study planning, solution of issues related to data reliability and article integrity; Alexey B. Prokofiev — critical review and approval of the final version of the manuscript for publication; Galina I. Gorodetskaya — analysis of scientific literature data, editing of the text of the manuscript; Valery V. Smirnov — search and consolidation of literature data; Natalia D. Bunyatyan — scientific management of the study, analysis of the data obtained. All authors took active part in the discussion of the results and writing of the text.

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of publicly funded research project No. 056-00001-22-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121021800098-4).

Conflict of interest. Aleksey B. Prokofiev and Natalia D. Bunyatyan are members of the Editorial Board of *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*, the other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Василенко Галина Федоровна, канд. биол. наук.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7940-1664>
vasilenko@expmed.ru

Красных Людмила Михайловна, канд. биол. наук.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3650-6014>
krasnyh@expmed.ru

Журавлева Марина Владимировна, д-р мед. наук, профессор.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661>
zhuravleva@expmed.ru

Прокофьев Алексей Борисович, д-р мед. наук, профессор.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7024-5546>
prokofiev@expmed.ru

Городецкая Галина Ивановна.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7322-3323>
gorodetskaya@expmed.ru

Смирнов Валерий Валерьевич, д-р фарм. наук, доцент.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8232-6682>
smirnov@expmed.ru

Бунятян Наталья Дмитриевна, д-р фарм. наук, профессор.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0936-5551>
Bunyatyan@expmed.ru

Galina F. Vasilenko, Cand. Sci. (Biol.).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7940-1664>
vasilenko@expmed.ru

Lyudmila M. Krasnykh, Cand. Sci. (Biol.).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3650-6014>
krasnyh@expmed.ru

Marina V. Zhuravleva, Dr. Sci. (Med.), Professor.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661>
zhuravleva@expmed.ru

Aleksey B. Prokofiev, Dr. Sci. (Med.), Professor.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7024-5546>
prokofiev@expmed.ru

Galina I. Gorodetskaya.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7322-3323>
gorodetskaya@expmed.ru

Valery V. Smirnov, Dr. Sci. (Pharm.), Associate Professor.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8232-6682>
smirnov@expmed.ru

Natalia D. Bunyatyan, Dr. Sci. (Pharm), Professor.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0936-5551>
Bunyatyan@expmed.ru

Статья поступила 23.07.2021
После доработки 28.04.2022
Принята к печати 07.06.2022

Article was received 23 July 2021
Revised 28 April 2022
Accepted for publication 7 June 2022