

УДК 615.03

ВЗАИМОЗАМЕНЯЕМОСТЬ ПРЕПАРАТОВ ТИОКТОВОЙ КИСЛОТЫ**Городецкая Г.И., Архипов В.В., Журавлева М.В., Кукес В.Г., Прокофьев А.Б.,
Родина Т.А., Сереброва С.Ю., Соколов А.В., Ших Е.В.***ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Москва, e-mail: ggorodetskaya@bk.ru*

В статье рассматривается проблема замены препаратов тиоктовой кислоты (ТК), которые могут проявлять терапевтическую неэквивалентность. Результаты лечения такими препаратами могут отличаться. Представлены данные клинических исследований эффективности и безопасности препаратов ТК. Влияние вспомогательных веществ на эффективность и безопасность препаратов ТК для перорального применения, связано с содержанием во многих препаратах лактозы. При ферментопатиях (дефицит лактазы) нарушение переваривания лактозы приводит к бактериальной ферментации, влияет на осмос и ускоряет перистальтику, что, в свою очередь, сокращает время контакта между лактозой и ферментами и далее уменьшает гидролиз лактозы. Конституциональная лактазная недостаточность в России составляет 16–18%. Необходимо совершенствовать систему координации производства и клинического использования препаратов ТК, что в перспективе позволит добиться соответствия воспроизведенных препаратов референтным препаратам.

Ключевые слова: взаимозаменяемость, биоэквивалентность, терапевтическая эквивалентность, воспроизведенные препараты, препараты тиоктовой кислоты

THE INTERCHANGEABILITY OF LEVOTHEROXINE SODIUM TABLETS**Gorodetskaya G.I., Arkhipov V.V., Zhuravleva M.V., Kukes V.G., Prokofiev A.B.,
Rodina T.A., Serebrova S.Yu., Sokolov A.V., Shikh E.V.***Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre on Expertise of Medicinal Application Products
of the Ministry of Health of the Russian Federation», Moscow, e-mail: ggorodetskaya@bk.ru*

In this article we look at the problem of the replacement of Alpha-lipoic acid tablets. The research data of interchangeability of Alpha-lipoic acid tablets in different countries are presented. The influence of excipients on the efficacy and safety of drugs, maybe, for oral administration, is associated with the content in many drugs is lactose. When enzymopathies (lactase deficiency) violation of digestion of lactose leads to bacterial fermentation affects osmosis and accelerates peristalsis, which in turn reduces the contact time between lactose and the enzyme further reduces the hydrolysis of lactose. Constitutional lactase insufficiency in Russia amounts to 16-18%. You need to improve the system of coordination of production and clinical use of drugs, TC, which in the future will allow you to achieve compliance with generic drugs reference drugs.

Keywords: interchangeability, bioequivalence, therapeuticequivalence, genericdrugs, Alpha-lipoic acid (Thioctic acid)

В соответствии с Федеральным законом от 22 декабря 2014 г. № 429 взаимозаменяемым лекарственным препаратом является лекарственный препарат с доказанной терапевтической эквивалентностью или биоэквивалентностью в отношении референтного лекарственного препарата, имеющий эквивалентные ему качественный состав и количественный состав действующих веществ, состав вспомогательных веществ, лекарственную форму и идентичные путь введения и способ применения, произведенные в соответствии с требованиями правил надлежащей производственной практики.

Референтный лекарственный препарат должен отвечать двум требованиям: быть зарегистрированным в Российской Федерации первым из всех возможных аналогов и его качество, эффективность и безопасность должны быть доказаны на основании результатов доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований лекарственных препаратов,

проведенных в соответствии с требованиями части 3 ст. 18 Федерального закона от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [1].

Тиоктовая кислота (ТК) (Thioctic acid) или Альфа-липоевая кислота (Alpha-lipoic acid), Липоевая кислота была выделена из экстрактов говяжьей печени в 1951 году, с 1952 года производится ее синтез. У здорового человека потребности в ТК составляют 1 – 2 грамма в сутки. ТК в организм поступает из пищи (говядина, печень, дрожжи, картофель), эндогенный синтез в норме осуществляется кишечной микрофлорой. В организме человека содержание ТК в норме составляет 1-50 нг/мл. ТК – естественный коэнзим митохондриального комплекса, катализирующего окислительное декарбоксилирование α -кетокислот (пирувата и α -кетоглутарата), то есть регулирует аэробные процессы энергообразования в клетке, связанные с окислением углеводов и жиров. ТК влияет на перекисное окисле-

ние липидов в митохондриях и микросомах, в виде дигидролипоевой кислоты участвует в каскаде восстановления антиоксидантов (аскорбиновая кислота, глутатион, коэнзим Q10 и витамин E) с использованием ионов железа и меди. У животных с экспериментальным сахарным диабетом (СД), ожирением и инсулинорезистентностью определяется дефицита синтазы ТК, что ведет к снижению синтеза эндогенной ТК с активацией маркеров воспаления (фактора некроза опухолей – α (TNF- α), моноцит-хемоаттрактивного протеина-1 (MCP-1), в результате происходит рост перекисного окисления липидов и усиление окислительной модификации белков [2]. Введение ТК восстанавливает антиоксидантный потенциал, ускоряет окисление глюкозы, ее фосфорилирование, гликолиз [3]. ТК как в эксперименте, так и у больных СД сдвигает спектр липидов в сторону ненасыщенных жирных кислот, обеспечивая синтез белка, накоплению гликогена в печени, обладает антигипергликемическим, антигипертензивным эффектами и, нормализуя образование митохондриального супероксида аниона, блокирует образование конечных продуктов гликирования, снижает инсулинорезистентность [4]. Уникальность ТК в том, что она может существовать как в окисленной, так и в восстановленной форме, проявляя как липофильные (липо-

евая кислота), так и гидрофильные (дигидролипоевая кислота) свойства [5]. Синтезированная ТК представляет собой смесь сферических R(+) и S(-) изомеров, хорошо растворяющихся как в воде, так и в липофильных растворителях. При поступлении в организм ТК восстанавливается в основном из R(+)-изоформы до дигидролипоевой кислоты, которая и обеспечивает основные терапевтические эффекты. Дигидролипоевая кислота не используется в качестве лекарственного препарата, т. к. при хранении легко окисляется. Липофильность обеспечивает проникновение ТК через биологические мембраны и гистио-гематические барьеры, в первую очередь, гематоэнцефалический барьер.

Применение препаратов тиоктовой кислоты

С 50–60 годов 20 века ТК используется при заболеваниях печени (острый гепатит А, хронический гепатит, жировая дегенерация печени, фиброз и цирроз печени), при токсическом поражении (действие металлов, яд грибов), при полинейропатии (диабетическая, алкогольная), при гиперлипидемии, атеросклеротической болезни сердца [6, 7]. В регистрационных документах ТК входит в разные фармакологические группы: гепатопротекторы, метаболики, гиполлипидемические средства.

Таблица 1

Состав препаратов ТК для перорального применения, зарегистрированных в России

Препарат, показание, режим дозирования	Состав
Липоевая кислота, Уралбиофарм, Россия Жировая дистрофия печени, цирроз печени, хронический гепатит А, интоксикация (в т.ч. солями тяжелых металлов, бледной поганкой), гиперлипидемия. Взрослые – по 2 таблетки (50 мг) 3-4 раза в сутки. Дети старше 6 лет – по 1 таблетке (25 мг) 2-3 раза в сутки	Липоевая кислота – 25 мг Вспомогательные вещества: Состав ядра: декстроза моногидрат (глюкоза), крахмал картофельный, сахароза (сахар), кальция стеарат (кальция стеарат 1-водный), тальк. Состав оболочки: кремния диоксид коллоидный (аэросил), воск пчелиный, титана диоксид, магния карбонат основной, повидон (поливинилпирролидон), сахароза (сахар), тальк, желтый водорастворимый краситель (КФ 6001).
Липоевая кислота, Марбиофарм, Россия Жировая дистрофия печени, цирроз печени, хронический гепатит А, интоксикация (в т.ч. солями тяжелых металлов, бледной поганкой), гиперлипидемия. Взрослые – по 2 таблетки (50 мг) 3-4 раза в сутки. Дети старше 6 лет – по 1 таблетке (25 мг) 2-3 раза в сутки	Липоевая кислота (тиоктовая кислота) – 12 мг или 25 мг Вспомогательные вещества таблетки-ядра: сахар (сахароза) – 52,917 мг или 105,22 мг, глюкоза (декстроза) – 21,3 мг или 41,7 мг, крахмал картофельный – 10,1 мг или 20,7 мг, кальция стеарат 1-водный (кальция стеарата моногидрат) – 0,5 мг или 1,0 мг, стеариновая кислота – 0,5 мг или 1,0 мг, тальк (магния гидросиликат) – 2,5 мг или 5,0 мг. Вспомогательные вещества оболочки: аэросил (кремния диоксид коллоидный) – 0,77 мг или 1,08 мг, титана диоксид – 1,689 мг или 2,35 мг, магния карбонат основной (магния гидроксикарбонат) – 13,976 мг или 18,0 мг, масло вазелиновое – 0,014 мг или 0,02 мг, поливинилпирролидон низкомолекулярный медицинский (повидон) – 0,665 мг или 0,93 мг, сахар (сахароза) – 57,6 мг или 77,24 мг, тальк (магния гидросиликат) – 0,085 мг или 0,12 мг, краситель хинолиновый желтый Е-104 – 0,18 мг или 0,23 мг

Таблица 2

Состав препаратов ТК для парентерального применения, зарегистрированных в России для лечения диабетической и алкогольной нейропатии

ПРЕПАРАТ	АКТИВНОЕ ВЕЩЕСТВО	ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА
Политион	трометамоловая соль ТК* – 39,7 мг в пересчете на ТК- 25 мг *образуется в результате взаимодействия ТК 25 мг и трометамола 28,5 мг	трометамол – 28,5 мг 0,5 М раствор трометамола – до pH 8,2 – 8,5 вода для инъекций – до 1,0 мл.
Тиогамма	мeglуминовая соль ТК – 1167,70 мг в пересчете на ТК – 600 мг.	макрогол 300 – 4000,00 мг, меглумин, вода для инъекций до 50 мл.
Берлитион 600	этилендиамин – 0,155 г	вода для инъекций – до 24 мл.
Эспа – Липон	этилендиаминовая соль ТК – 32,3 мг в пересчете на ТК- 25 мг	вода для инъекций
Тиоктацид 600 Т	тиоктата трометамол – 952,2876 в пересчете на ТК – 600 мг.	трометамол, вода для инъекций
Тиолепта	ТК 12,00 мг	макрогол (полиэтиленгликоль 400), повидон (коллидон® 17 PF или пласдон С-15), вода для инъекций
Липотиоксон	Меглюмина тиоктат** – 583,86 мг; – 1167,72 мг в пересчете на ТК – 300 мг; – 600 мг	Макрогол (макрогол-300) – 2400 мг; – 4800 мг Натрия сульфит безводный – 6 мг; -12 мг Династрия эдетат – 6 мг; -12 мг Меглумин от 12,5 мг до 35 мг от 25 мг до 70 мг (до pH 8,0 – 9,0); Вода для инъекций до 12 мл; до 24 мл меглюмина тиоктат** образуется в результате взаимодействия ТК 300 мг (600 мг) и меглюмина 283,86 мг (567,72 мг)
Октолипен	этилендиамин – 87,4 мг в пересчете на ТК – 300 мг	династрия эдетат (динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты) -1 мг; вода для инъекций до 10 мл
Нейролипон	1 мл раствора содержит: тиоктовая кислота 30,0 мг в виде меглюмина тиоктата – 58,382 мг	Меглумин (N-метилглюкамин) – 29,5 мг, макрогол 300 (полиэтиленгликоль 300) – 20 мг, вода для инъекций – до 1 мл.

Первоначально препараты ТК применялись в относительно небольших суточных дозах как для приема внутрь (дозе 75 мг – 150 мг), так и в растворе для внутримышечного введения (0,01 – 0,02 г) [8]. В России с 1984 года зарегистрированы и применяются препараты для лечения интоксикаций, заболеваний печени.

В 90-х годах эффекты ТК в лечении периферической и кардиоваскулярной автономной нейропатии у пациентов с сахарным диабетом (СД) были изучены в ходе рандомизированного, двойного слепого, многоцентрового, плацебо-контролируемого исследования ALADIN (Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy). В 1997 году препарат зарегистрирован в России. Наличие доказательной базы позволило препарату ТИОКТАЦИД 600 Т МЕДА Фарма ГмбХ и Ко.КГ (Германия) в форме для внутривенного введения стать референтным препаратом Тиоктовой кислоты.

Исследования ALADIN привело к пересмотру рекомендаций. Это трехнедельное исследование было проведено на 328 боль-

ных диабетом 2 типа с диабетической нейропатией (ДНП). Препарат трометамоловой соли ТК исследовался в форме для внутривенных инфузий в трех разных дозах (100 мг, 600 мг или 1200 мг). Участники исследования были рандомизированы либо по этим трем группам, либо в группу плацебо-контроля. Интенсивность и частота возникновения боли и других вариантов сенсорных нарушений оценивались с помощью анкет, заполнявшихся в начале исследования и в ходе наблюдения. Порог вибрационной чувствительности определялся с помощью камертона, кроме этого оценивалась тепловая чувствительность. Эффективность ТК в дозе 100 мг была на уровне группы плацебо-контроля, в то время как эффект больших доз был значительно более мощным по всем параметрам. Дозы ТК в 600 и 1200 мг приводили к ослаблению сенсорных нарушений любого происхождения, а также боли. При обеих этих дозах было отмечено значительное улучшение тепловой чувствительности, нормализация порога вибрационной чувствительности.

Доля больных, у которых был зарегистрирован ответ на применение ТК, была максимальной (82,5%) в группе, получавшей ежедневно дозу в 600 мг. При этом эффективность дозы в 1200 мг ежедневно не превосходила таковую дозы в 600 мг; однако, при первом дозовом режиме в значительной степени была повышена частота гастроинтестинальных побочных эффектов. Доза в 600 мг оказалась эффективной и хорошо переносилась, а вызываемые ею побочные эффекты по частоте не превышали уровень группы плацебо-контроля [9].

Сравнительное изучение трометамоловой и этилендиаминовой солей ТК было проведено в двойном слепом плацебоконтролируемом перекрестном исследовании. При этом не было замечено нежелательного системного действия. Однако анализ местных побочных реакций показал, что инъекционная форма этилендиаминовой соли достоверно уступала ($p = 0,016$) лекарственной форме трометамоловой соли. Больные чаще жаловались на боль и другие расстройства чувствительности, а также

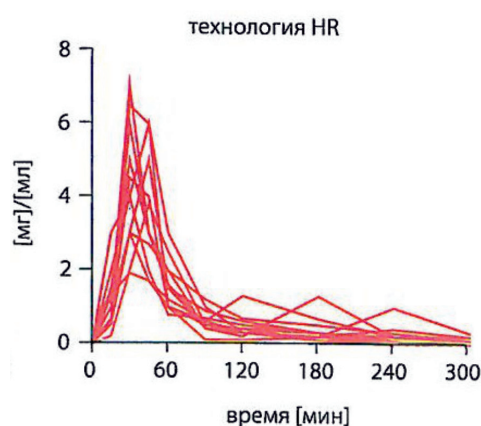
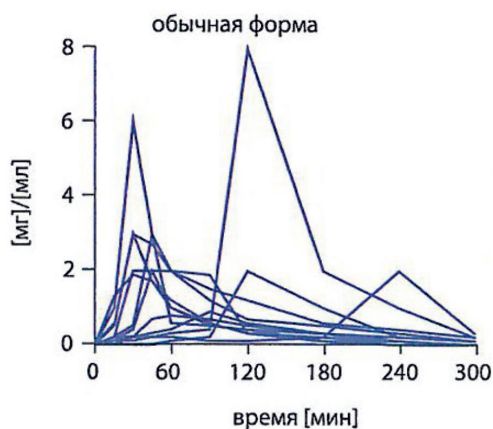
местное раздражение при инъекции после назначения этилендиаминовой соли. Из всех стабилизаторов, применяемых для изготовления лекарственных форм ТК, наименее токсичным является меглюмин. Солюбилизатором (поверхностно – активное вещество) в препаратах ТК является полиэтиленгликоль (макрогол). Он формирует обратимые комплексы с активными субстанциями, повышая их растворимость и делая возможным повысить их растворимость. Полиэтиленгликоли с молекулярной массой до 600 смешиваются с водой в любых отношениях. Они обладают выраженной низкой острой и хронической токсичностью, которая ниже глицерина. Не проявляют эмбриотоксичности. Полиэтиленгликоли могут рассматриваться, как практически нетоксичные вещества [10].

С препаратом Тиоктацид для внутривенного введения и для приема внутрь было проведено целый ряд исследований: ALADIN I, ALADIN II, ALADIN III, ORPIL, NATHAN, DECAN, SYDNEY, подтвердивших эффективность и безопасность ТК [11].

Таблица 3

Клинико – фармакологические параметры препаратов ТК для перорального применения, зарегистрированных в России для лечения диабетической и алкогольной нейропатии

Препарат	Берлитион® 300 BERLIN-CHEMIE	Тиогама® W□RWAG	Октолипен® ФАРМСТАНДАРТ	Тиоктацид® БВ MEDA
Время достижения C-таx в крови	40 – 60 минут	Около 30 минут	25 – 60 минут	30 минут
Биодоступность относительная	30%	30-60%	30-60%	60%;
абсолютная				более 20%



Максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) после приема 1 таблетки ТК быстрого высвобождения составляет 4 мкг/мл, время ее достижения – 25–30 мин, т.е. к моменту приема пищи ЛВ уже в крови

Клиническая фармакология препаратов ТК

В 1996 году было проведено исследование на здоровых добровольцах препаратов ТК для перорального применения. Сравнивались клинико – фармакологические параметры после приема эталонного раствора ТК и таблетированной формы ТК. Это было вызвано тем, что смесь сферических R(+) и S(-) изомеров, из которых состоит обычная таблетированная форма ТК, при всасывании не создавала концентрации, необходимой для получения желаемого терапевтического эффекта. В данном случае проблема сфероизомеров суммировалась с эффектом первого прохождения через печень [12]. Это позволило отнести ТК к веществам с критической биодоступностью или критическим типом влияния параметров растворения на биодоступность и терапевтический эффект [13].

Известно, что еда значительно ухудшает всасывание ТК при пероральном приеме, поэтому такие препараты рекомендовано принимать более, чем за 30 минут до еды, чтобы избежать возможной «потери» лекарственного вещества (ЛВ), происходящей при взаимодействии с пищей. Для ТК свойственны значительные колебания времени достижения пиков максимальной концентрации в плазме крови, с существенным выходом времени пиков концентрации за пределы 30 минут, причем существенная разница наблюдается не только между пациентами, но и у одного пациента при приеме им ТК в разные дни терапии. С учетом этих особенностей фармакокинетики ТК достижение терапевтической концентрации и лечебные эффекты ТК становятся трудно прогнозируемыми, а рекомендованная дозировка сложно определяемой. При этом увеличение дозы перорального препарата ТК на случай непредсказуемой «потери» ЛВ при взаимодействии ТК с пищей также не представляется целесообразным из-за дозозависимых побочных эффектов ТК со стороны ЖКТ. Решением проблемы стало создание препарата ТК с быстрым высвобождением – Тиоктацид БВ (производство Меда), который представляет собой оптимизированную лекарственную форму ТК для перорального применения. Технология HR (англ. high release – быстрое высвобождение) обеспечивает повышенную скорость растворения и всасывания ТК при приеме препарата внутрь, что позволяет избежать высокой вариабельности концентрации ТК в плазме крови, смещая пики максимальной концентрации в плазме крови после приема 1 таблетки ТК быстрого высвобождения к интервалу до 30 минут (рисунок). Технология HR одновременно позволяет предупредить и нежелательное взаи-

модействия ТК с пищей, так как при приеме Тиоктацида БВ за 30 мин до еды всасывание ТК к моменту приема пищи уже полностью завершено.

Относительная биодоступность ТК в форме Тиоктацида БВ более 60%, что также является улучшенным показателем по сравнению с другими пероральными препаратами ТК (30% – 40%). Абсолютная биодоступность составляет 20%, $T_{1/2}$ – 25 мин. Таким образом, при пероральном приеме наблюдается разница в биодоступности и индивидуальная вариабельность обычной формы (59%) по сравнению с формой таблеток быстрого высвобождения (22%) [14]. Основные пути метаболизма ТК – окисление и конъюгация. Эти характеристики при доказанной эффективности объясняют, почему, несмотря на то, что в исследованиях не было показано значительного накопления препарата в тканях, а плазменные уровни свободной ТК после перорального применения практически ничтожны ввиду высокой скорости клиренса, ТК способна проявлять свои мощные антиоксидантные свойства, по сути, с момента всасывания. Из-за своих гидрофобных и гидрофильных признаков ТК работает в гидрофильных (цитоплазма и плазма крови) и гидрофобных (клеточная мембрана и липопротеины) средах. ТК в незначительных количествах и ее метаболиты (80–90%) выводятся почками, поэтому почечная экскреция не играет значимой роли, вещество можно безопасно применять у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности [15].

С использованием таблетированной формы ТК БВ неоднократно проводились исследования по выявлению безопасного и эффективного диапазона доз препаратов ТК у пациентов с ДПН [11]. В настоящее время необходимой и достаточной считается доза 600 мг в сутки, однократно, для парентерального или перорального применения, что нашло отражение в инструкции по применению. Данное положение доказано только для Тиоктацида БВ.

Вспомогательные вещества, входящие в препараты ТК и их влияние на абсорбцию

Еще один аспект, отражающий влияние вспомогательных веществ на эффективность и безопасность препаратов ТК для перорального применения, связан с содержанием во многих препаратах ТК лактозы. При ферментопатиях (дефицит лактазы) нарушение переваривания лактозы приводит к бактериальной ферментации, влияет на осмос и ускоряет перистальтику, что, в свою очередь, сокращает время контакта между

лактозой и ферментами и далее уменьшает гидролиз лактозы [16]. Конституциональная лактазная недостаточность в России составляет 16–18% [17]. Проблема использования лактозосодержащих компонентов в качестве вспомогательных веществ в производстве лекарственных средств пристально изучается. Так, по результатам исследования, проведенного в Великобритании на препаратах, применяемых в гастроэнтерологии, сделан вывод о том, что присутствие лактозы в та-

блетке может быть значимо для абсорбции и носит дозозависимый характер [18]. Многие препараты ТК содержат лактозу. При этом только в инструкции к препарату Тиогамма в разделе «Особые указания» есть предупреждение о том, что пациенты с редкой наследственной непереносимостью фруктозы, глюкозо-галактозным синдромом мальабсорбции или глюкозо-изомальтозным дефицитом не должны принимать препарат Тиогамма® (См. табл. 4).

Таблица 4

Состав препаратов ТК для перорального применения, зарегистрированных в России для лечения диабетической и алкогольной нейропатии

Препарат, суточные дозы	Вспомогательные вещества
1	2
Тиоктацид БВ Меда, Германия 600 мг	Активное вещество: тиоктовая кислота (альфа-липоевая кислота) – 600 мг. Вспомогательные вещества: гипролоза низкозамещенная 157,00 мг, гипролоза 20,00 мг, магния стеарат 24,00 мг. Пленочная оболочка: гипромеллоза 15,80 мг, макрогол 6000 4,70 мг, титана диоксид 4,00 мг, тальк 2,02 мг, алюминиевый лак на основе красителя хинолиновый желтый 1,32 мг, алюминиевый лак на основе индигокармина 0,16 мг.
Тиогамма Вёрваг Фарма Гмбх, Германия 600 мг	1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит: активное вещество: тиоктовая кислота – 600 мг; вспомогательные вещества: гипромеллоза 25,00 мг, кремния диоксид коллоидный 25,00 мг, целлюлоза микрокристаллическая 49,00 мг, лактозы моногидрат 49,00 мг , кармеллоза натрия 16,00 мг, тальк 36,364 мг, симетикон 3,636 мг (диметикон и кремния диоксид коллоидный 94:6), магния стеарат 16,00 мг; оболочка: макрогол 6000 – 0,60 мг, гипромеллоза 2,80 мг, тальк 2,00 мг, натрия лаурилсульфат 0,025 мг.
Тиолепта Канонфарма продакшн ЗАО Россия 600 мг	1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит: <i>активное вещество</i> : тиоктовая кислота (альфа-липоевая кислота) 300 мг; <i>вспомогательные вещества</i> : крахмал картофельный 13,7 мг, кремния диоксид коллоидный (Аэросил) 13,8 мг, кроскармеллоза натрия 24,8 мг, лактозы моногидрат 116 мг , кальция стеарат 15,5 мг, повидон К-30 32,6 мг, целлюлоза микрокристаллическая 83,6 мг, Опадрай желтый 20 мг (гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) 6,8 мг, гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) 7 мг, титана диоксид 5,37 мг, краситель железа оксид желтый 0,826 мг, краситель солнечный закат желтый 0,004 мг). 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит: <i>активное вещество</i> : тиоктовая кислота (альфа-липоевая кислота) 600 мг; <i>вспомогательные вещества</i> : 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>состав пленочной оболочки</i> : Опадрай желтый 40 мг, в том числе: гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) 13,6 мг, гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) 14 мг, титана диоксид 10,74 мг, краситель железа оксид желтый 1,652 мг, краситель солнечный закат желтый 0,008 мг).
Берлитион 300 Берлин – фарм ЗАО, Россия 600 мг	Действующее вещество: тиоктовая кислота – 300 мг; Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 60,00 мг , кроскармеллоза натрия – 24,00 мг, кремния диоксид коллоидный – 18,00 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 165,00 мг, повидон (К=30) – 21,00 мг, магния стеарат – 12,00 мг. Оболочка пленочная: Опадрай ОУ-S-22898 желтый – 12,00 мг, состоящий из: гипромеллозы – 6,5970 мг, титана диоксида (Е 171) – 3,9134 мг, натрия лаурилсульфата – 0,7096 мг, парафина жидкого – 0,6760 мг, красителя хинолиновый желтый (Е 104) – 0,0750 мг, красителя солнечный закат желтый (Е 110) – 0,0290 мг; парафин жидкий – 3,00 мг.
Эспа – Липон Эспарма Гмбх, Германия 600 мг	1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит: активное вещество: тиоктовая (а-липоевая) кислота – 600 мг; вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 289,0 мг , повидон (коллоидон 25) – 29,5 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 33,0 мг, целлюлозы порошок – 22,0 мг, кремния диоксид коллоидный -11,0 мг, кремния диоксид – 27,5 мг, карбоксиметилкрахмал натрия – 44,0 мг, магния стеарат – 44,0 мг; оболочка пленочная: гипромеллоза – 4,5 мг, макрогол-6000 – 0,5 мг, тальк – 1,395 мг, титана диоксид (Е 171) -1,125 мг, краситель хинолиновый желтый (Е 104) – 0,225 мг.

Окончание табл. 4

1	2
Октолипен Фармстандарт Томскхимфарм ОАО, Россия 600 мг	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Активное вещество: тиоктовая кислота (α- липоевая кислота) – 600 мг. Вспомогательные вещества: гипролоза низкозамещенная (гидроксипропил- целлюлоза низкозамещенная L-HPC LH-B1) 120,90 мг; гипролоза (гидрокси- пропилцеллюлоза (Klucel EF)) – 32,04 мг; кремния диоксид коллоидный (аэросил) – 24,03 мг; магния стеарат – 24,03 мг. Оболочка: Опадрай желтый (OPADRY 03F220017 Yellow) – 28,00 мг [гипромеллоза (гидрокси- пропилметилцеллюлоза) – 15,800 мг; макрогол-6000 (полиэтиленгликоль 6000)–4,701 мг; титана диоксид – 5,270 мг; тальк – 2,019 мг; хинолинового желтого алюминиевый лак (E104) – 0,162 мг; краситель железа оксид желтый (E172) – 0, 048 мг.
Октолипен Фармстандарт Лексредства ОАО, Россия 600 мг	Капсулы. Активное вещество: тиоктовая кислота (α-липоевая кислота), в пересчете на 100% вещество – 300 мг. Вспомогательные вещества: кальция гидрофосфат (кальция фосфат дву- замещенный) – 23,7 мг. крахмал прежелати- низированный – 21,0 мг; кремния диоксид коллоидный (аэросил) – 1,8 мг; магния стеарат – 3,5 мг; капсулы твердые желатиновые – 97,0 мг [титана диоксид (E 171) – 2,667%, хинолиновый желтый (E 104) – 1,839%, краситель солнечный закат желтый (E110) – 0,0088%, желатин медицинский – до 100%].
Нейролипон Фармак ПАО, Украина 300 – 600 мг	1 капсула содержит 300 мг тиоктовой кислоты; вспомогательные вещества: лактозы моногидрат (200) – 10,75 мг , целлюлоза микрокристаллическая 101 – 24,50 мг; гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза Е 15) – 6 мг; кремния диоксид коллоидный безводный (аэросил) – 5,25 мг; магния стеарат – 3,5 мг; компоненты оболочки капсулы: желатин – 95,73 мг, краситель железа оксид желтый – 4 мг, титана диоксид – 0,27 мг.
Тиолипон ОАО Биосинтез, Россия 600 мг	Активное вещество: тиоктовая кислота (кислота липоевая) – 300 мг или 600 мг. Вспомогательные вещества ядра: кремния диоксид коллоидный (аэросил) – 7,5 мг или 12,3 мг; целлюлоза микрокристаллическая – 50 мг или 41 мг; гипромеллоза (оксипропил- метилцеллюлоза) – 5 мг или 8,2 мг; карбоксиметилкрахмал натрия (примогель) – 17,5 мг или 28,7 мг; магния стеарат – 5 мг или 8,2 мг; кальция стеарата моногидрат – 5 мг или 8,2 мг; натрия стеарилфумарат – 5 мг или 8,2 мг; магния гидроксид (тальк) – 13,5 мг или 24,6 мг; лактозы моногидрат (сахар молочный) – 91,5 мг или 80,6 мг .
Тиоктовая кислота (ООО «Атолл»), Россия 600 мг	Дозировка 300 мг Активное вещество: тиоктовая кислота – 300 мг. Вспомогательные вещества (ядро): целлюлоза микрокристаллическая – 165,0 мг, лактозы моногидрат (сахар молочный) – 60,0 мг , кроскармеллоза натрия – 24,0 мг, повидон-К25 – 21,0 мг, кремния диоксид коллоидный – 18,0 мг, магния стеарат – 12,0 мг. Вспомогательные вещества (оболочка): гипромеллоза – 5,0 мг, гипролоза – 3,55 мг, макрогол-4000 – 2,1 мг, титана диоксид – 4,25 мг, краситель хинолиновый желтый – 0,1 мг. Дозировка 600 мг Активное вещество: тиоктовая кислота – 600 мг. Вспомогательные вещества (ядро): целлюлоза микрокристаллическая – 330,0 мг, лактозы моногидрат (сахар молочный) – 120,0 мг , кроскармеллоза натрия – 48,0 мг, повидон-К25 – 42,0 мг, кремния диоксид коллоидный – 36,0 мг, магния стеарат – 24,0 мг. Вспомогательные вещества (оболочка): гипромеллоза – 10,0 мг, гипролоза – 7,1 мг, макрогол-4000 – 4,2 мг, титана диоксид – 8,5 мг, краситель хинолиновый желтый – 0,2 мг.

Закключение

Из вышеизложенного материала следует:

1. Препараты ТК для лечения интоксикаций, заболеваний печени, применяются более 20 лет, имеют сходный состав вспомогательных веществ и в дозе 25 мг в таблетке могут быть взаимозаменяемыми.

2. У препаратов ТК для парентерального применения биодоступность является максимальной и эффективность сравнима. Референтным препаратом по доказательной базе является Тиоктацид 600 Т.

3 Препараты, содержащие трометамоловую соль и меглуминовую соль, могут быть взаимозаменяемыми в дозе 600 мг в сутки

при доказанной биоэквивалентности и/или терапевтической эквивалентности, так как эти соли не влияют на количество побочных эффектов.

4. Препараты, содержащие этилендиаминую соль, могут быть взаимозаменяемыми в дозе 600 мг в сутки при доказанной биоэквивалентности и/или терапевтической эквивалентности. Для разработки новых препаратов этилендиаминовая соль не рекомендуется.

5. Препарат ТК Тиоктацид имеет доказательную базу взаимозаменяемости форм для парентерального (Тиоктацид 600 Т) и перорального (Тиоктацид БВ) применения в дозе 600 мг в сутки.

Таким образом, для большей части препаратов ТК для перорального применения, зарегистрированных в России, не определен референтный препарат.

Необходимо совершенствовать систему координации производства и клинического использования препаратов ТК, что в перспективе позволит добиться соответствия воспроизведенных препаратов референтным препаратам.

Список литературы

1. Романов Б.К., Бунятян Н.Д., Олефир Ю.В., Бондарев В.П., Прокофьев А.Б., Ягудина Р.И. и др. Рекомендации по порядку определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2015; 2: 3-8.
2. Padmalayam I., Hasham S., Saxena U., Pillariseti S. Lipoic acid synthase (LASy): a novel role in inflammation, mitochondrial function, and insulin resistance // *Diabetes*. 2009;58(3):600-608.
3. Midaoui A.E., Elimadi A., Wu L. et al Lipoic acid prevents hypertension, hyperglycemia, and the increase in heart mitochondrial superoxide production // *Am J Hypertens*. 2003;16 (3):173-179.
4. «Порочный круг» взаимосвязи перекисного окисления липидов и окислительной модификации белков у больных сахарным диабетом 2 типа / О.В. Занозина, Ю.А. Сорокина, Н.Н. Боровков, Т.Г. Щербатюк // *Медицинский альманах*. – 2013. – № 6. – С. 167–170.
5. Packer L., E.H. Witt, and H.J. Tritschler. 1995. Alpha-Lipoic acid as a biological antioxidant. *Free Radic Biol Med* 19(2):227–250.
6. URL: <http://мкб-10.пф/kody-mkb-10>.
7. Карлович Т.И., Ильченко Л.Ю. Альфа-липоевая кислота в гепатологии. Трудный пациент. – 2008. – № 11. – С. 43–46.
8. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М. Медицина, 1984, том 2, с.28
9. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J., Gries F.A. And the ALADIN Study Group. Treatment of symptomatic peripheral neuropathy with the anti-oxidant α -lipoic acid. *Diabetologia*. – 1995. – vol. 38. – p. 1425-1433.
10. Корпачев В.В., Борщевская М.И. Лекарственные формы тиоктовой кислоты. Проблемы эндокринной патологии, 2006; 1:74-86.
11. Ametov A., Barinov A., O'Brien P., Dyck P.J., Herman R., Litchy W.J., Low P.A., Kozlova N., Nehrdich D., Novosadova M., Reljanovic M., Samigullin R., Schuette K., Stokov I., Tritschler H.J., Wessel K., Yakhno N., Ziegler D. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with α -lipoic acid: the SYDNEY trial. *Diabetes Care* 26:770–776, 2003.
12. Hermann R., Niebch G., Borbe H.O., et al. Enantioselective pharmacokinetics and bioavailability of different racemic alpha-lipoic acid formulations in healthy volunteers. *Eur J Pharm Sci*. 1996; 4:167–174.
13. Биофармацевтические аспекты технологии лекарственных средств и пути модификации биодоступности / С.Б. Сеткина, О.М. Хишова // *Вестник ВГМУ* 2014. – Т. 13, № 4. – С. 162-172.
14. MMW Special № 223 with Copyright Urban @ Vogel GmbH, Munchen, Germany, 2008.
15. Poh Z.X. and Goh K.P. A current update on the use of alpha lipoic acid in the management of type 2 diabetes mellitus. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders Drug Targets*. 2009; 9(4):392-398.
16. Ladas S., Papanikos J., Arapakis G. 1982 Lactose malabsorption in Greek adults: correlation of small bowel transit time with the severity of lactose intolerance. *Gut* 23: 968-973.
17. Бельмер С.В., Мухина Ю.Г., Чубарова А.И. и др. Непереносимость лактозы у детей и взрослых // *Вопросы детской диетологии*. – 2004. – Т. 2. № 1. – С. 101–103.
18. Eadala P., Waud J.P., Matthews S.B., Green J.T., Campell A.K. 2009 Quantifying the 'hidden' lactose in drugs used for the treatment of gastrointestinal conditions. *Aliment Pharmacol The*. 29: 677-687.