 © Авторы статьи / Authors of the article

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ, ФАРМАКОГНОЗИЯ/PHARMACEUTICAL CHEMISTRY, PHARMACOGNOSY

DOI: https://doi.org/10.23670/IRJ.2024.141.33 EDN: CDBFJS

ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ПОДБОРУ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И НОРМ КАЧЕСТВА КОМБИНИРОВАННОГО ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Научная статья

Джигкаева М.Х.[1], Кисиева М.Т.[2,] *, Бидарова Ф.Н.[3], Икаева А.А.[4]
[1] ORCID : 0009-0006-0731-5875;
[2] ORCID : 0000-0002-0960-0980;
[3] ORCID : 0000-0002-6346-9872;
[4] ORCID : 0009-0008-1498-609X;
[1, 2, 3, 4] Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Владикавказ, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (mananakisieva[at]mail.ru)

Предложена: 16.01.2024; Принята: 27.02.2024; Опубликована: 18.03.2024

Аннотация

В данной научной работе было изучено комбинирование лекарственное средство для лечения сахарного диабета 2 типа, основными компонентами которого являются таурин и липоевая кислота. Были рассмотрены фармакологические свойства, совместимость, структура и применение в медицине рассматриваемых веществ. Так как монотерапия при лечении сахарного диабета показывает меньшую эффективность, было предложено лекарственное средство комбинированного состава.

На основе обзора литературы и экспериментальных исследований комбинированного лекарственного средства были предложены показатели и нормы качества на данную комбинацию.

Научная работа направлена на изучение данной комбинации с целью предложения проекта спецификации фармакопейной статьи.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, таурин, липоевая кислота, метаболический синдром.

STUDIES ON THE SELECTION OF PARAMETERS AND QUALITY STANDARDS FOR COMBINED HYPOGLYCAEMIC DRUGS

Research article

Dzhigkaeva M.K.[1], Kisieva M.T.[2,] *, Bidarova F.N.[3], Ikaeva A.A.[4]
[1] ORCID : 0009-0006-0731-5875;
[2] ORCID : 0000-0002-0960-0980;
[3] ORCID : 0000-0002-6346-9872;
[4] ORCID : 0009-0008-1498-609X;
[1, 2, 3, 4] North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russian Federation

* Corresponding author (mananakisieva[at]mail.ru)

Suggested: 16.01.2024; Accepted: 27.02.2024; Published: 18.03.2024

Abstract

In this research work, the combination of a drug for the treatment of type 2 diabetes mellitus, the main components of which are taurine and lipoic acid, was studied. Pharmacological properties, compatibility, structure and medical applications of the substances in question were examined. Since monotherapy in the treatment of diabetes mellitus shows less effectiveness, a drug of combined composition was proposed.

Based on the literature review and experimental studies of the combination drug product, quality parameters and standards for the combination were suggested.

The scientific work aims to study this combination in order to propose a draft specification of a pharmacopoeial article.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, taurine, lipoic acid, metabolic syndrome.

Введение

В течение многих лет концепция метаболического синдрома (МС) вызывает неослабевающий интерес. Симптомокомплекс, включающий ожирение, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемию и артериальную гипертензию (АГ), согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 1999), является комплексом взаимосвязанных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сахарного диабета 2-го типа (СД2). МС связан примерно с 2-кратным увеличением сердечнососудистых исходов и 1,5-кратным повышением смертности от всех причин, а также он в 5 раз увеличивает риск развития СД2. Внушает опасение не только рост числа пациентов с МС – среди 17 048 участников распространенность МС составила 34,7% (95% доверительный интервал 33,1–36,3), но и значительное увеличение его встречаемости среди лиц в возрасте от 20 до 39 лет (с 16,2 до 21,3%; p=0,02). Несмотря на отсутствие общепринятого определения МС, неуточненную роль его различных фенотипов, критериальных оценок, клиническую значимость нарушений и заболеваний, объединенных в рамках этого синдрома,

 © Авторы статьи / Authors of the article

трудно переоценить. Широкая распространенность МС, его роль в развитии коморбидных заболеваний: СД2, АГ, дислипидемии, атеросклероза, – определяют интенсивность научных поисков ключевых звеньев патогенеза, профилактики и единой терапевтической концепции лечения этого симптомокомплекса, разработке лекарственного средства, состава, и методик анализа [1].

Сахарный диабет 2 типа (СД 2) – нарушение углеводного обмена, вызванное преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью или преимущественным нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее [10].

Предлагаемое лекарственное средство на основе таурина и липоевой кислоты позволит корректировать также метаболические осложнения сахарного диабета 2 типа при комплексной терапии.

Целью научной работы явились исследования по подбору показателей и норм качества комбинированного лекарственного средства гипогликемического действия на основе таурина и липоевой кислоты.

Методы и принципы исследования

Для исследования используются различные методы: литературный обзор научных данных, физико-химические, химические, математические и статистические методы.

Химические методы анализируемой композиции проводились в соответствии с нормативной документацией (НД) [8], [9]. К ним относятся: реакция с гидроксидом натрия и реакция с хлоридом бария, которые подтверждают наличие таурина в данной комбинации. Помимо этого, на липоевую кислоту была проведена реакция с хлоридом железа (III), которая в свою очередь обуславливает наличие липоевой кислоты в композиции.

Оценку содержания таурина в ЛС проводили химическим методом [8]. Количественное определение липоевой кислоты в ЛС проводилось физико-химические методы (спектральный метод) [9].

В качестве объекта исследования использовали предлагаемое комбинированное лекарственное средство на основе таурина и липоевой кислоты.

Основные результаты

Таурин – естественный внутриклеточный метаболит, который присутствует в организме всех животных и человека, участвует в метаболизме миокарда. Максимальные концентрации таурина определяются в сердце, печени, клетках крови, сетчатке [5]. Таурин выводится из организма с мочой в свободном состоянии, а также в виде таурохолевых кислот. При попадании в кишечник, под действием микрофлоры некоторое количество может распадаться до неорганических сульфидов. Таурин образует соединения с холевыми (желчными) кислотами в печени. Попадая в кишечник, таурохолевые кислоты участвуют во всасывании липидов и жирорастворимых витаминов. Тауриновые конъюгаты с желчными кислотами способствуют выведению холестерина из организма и понижению липопротеинов низкой плотности [2].

Также таурин способен к инактивации ряда токсических соединений, что объясняет его протективные эффекты при отравлении ксенобиотиками (альдегидами, хлоринами, аминами), четыреххлористым углеродом и высокими дозами ретинола. Он связывается с хлором, нейтрализуя гипохлорную кислоту, в результате чего образуется соединение – таурохлорамин [7]. Гипогликемизирующее действие таурина определяется тем, что таурин защищает митохондрии и эндоплазматический ретикулум β-клеток поджелудочной железы от структурного повреждения [4].

Альфа-липоевая кислота является природным антиоксидантом, замедляет окислительные процессы, необходимый компонент в процессе расщепления молекулы глюкозы в клетках [6]. У пациентов с сахарным диабетом липоевая кислота используется, как составляющий элемент комплексной терапии. Липоевая кислота увеличивает клеточную восприимчивость к инсулину [3].

Скрининговые клинические исследования ученых позволили установить, что таурин и липовая кислота в комбинации дают наибольшую эффективность при лечении сахарного диабета 2 типа, чем при применении монотерапии [11].

По результатам анализа литературных данных и ранее проведенных исследований был подобран состав комбинированного лекарственного средства с учетом терапевтических доз:

Таурин – 200 мг,

Липоевая кислота – 30 мг,

Общая масса 1 порошка составляет 230 мг.

Рекомендуется применять по 1 порошку 3 раза в день.

В рамках экспериментальной работы был проведен фармацевтический анализ композиции, включающей в себя таурин и липоевую кислоту.

С целью оценки наличия таурина в комбинированном лекарственном средстве были проведены качественные методы анализа [8]:

1. Реакция с гидроксидом натрия – наблюдалось малиновое окрашивание.
2. Реакция с хлоридом бария – наблюдалось выпадение белого осадка.

Предложенные методики анализа позволяют установить наличие таурина в комбинированном лекарственном средстве.

Также были проведены качественные реакции на липоевую кислоту [9]. Одной из которых является реакция с хлоридом железа (III). В результате проведенной реакции появилось синее окрашивание, что свидетельствует о наличии липоевой кислоты в исследуемой композиции.

Количественное определение таурина в композиции было проведено при помощи алкалиметрического титрования [8]. В результате можно сделать выводы о том, что сопутствующие ингредиенты не мешают количественному определению таурина. Среднее содержание таурина составило не менее 86,2% (с погрешностью методики ±0,85%).

 © Авторы статьи / Authors of the article

Параллельно было проведено фотометрическое определение липоевой кислоты [9]. Исходя из полученных данных можно сделать выводы о том, что методика дает точные результаты, проста в исполнении, не требует дорогостоящих, токсичных реагентов, обладает высокой чувствительностью, может быть использована для стандартизации ЛС. Содержание липоевой кислоты в комбинированном ЛС составило не менее 12,5% (с погрешностью методики ± 0,43%).

Результаты проведенных исследований анализа лекарственного средства и данные статистической обработки представлены в таблице 1 и 2.

Таблица 1 - Результаты алкалиметрического титрования таурина в лекарственном средстве «Таулип»

DOI: https://doi.org/10.23670/IRJ.2024.141.33.1

№ п/п	Масса навески (а), г	Объем титранта (V), мл	Содержание таурина в %	Метрологические характеристики
1.	0,2302	15,4	86,3	$X_{средн}$= 86,38 S= 0,3430 $S_{хсредн}$=0,1400 ΔX= 0,3599 ε = 0,4166 ε^{-} %= ±0,85
2.	0,2301	15,2	86,4	
3.	0,2301	15,6	85,9	
4.	0,2303	15,2	86,2	
5.	0,2301	15,5	86,6	
6.	0,2302	15,6	86,9	

Таблица 2 - Результаты спектрофотометрического определения липоевой кислоты ЛС «Таулип»

DOI: https://doi.org/10.23670/IRJ.2024.141.33.2

№ п/п	Навеска анализируемой смеси (а), г	Оптическая плотность (А)	Содержание липоевой кислоты в %	Метрологические данные
1.	0,2302	2,346	12,6	$X_{средн}$= 12,85 S= 0,2880 $S_{хсредн}$=0,1176 ΔX= 0,3022 ε = 2,3523 ε^{-} %=± 0,43
2.	0,2310	2,335	13,3	
3.	0,2308	2,216	12,9	
4.	0,2301	2,112	12,8	
5.	0,2306	2,036	12,5	
6.	0,2315	2,083	13	

Примечание: a_o= 0,13; A_0=1,02

Экспериментальные исследования позволили предложить качественные и количественные методики анализа предлагаемого комбинированного лекарственного средства на основе таурина и липоевой кислоты и проект фармакопейной статьи на ЛС (таблица 3).

Таблица 3 - Спецификация проекта фармакопейной статьи комбинированного лекарственного средства «Таулип»

DOI: https://doi.org/10.23670/IRJ.2024.141.33.3

Показатель	Метод	Норма
Описание	Визуальный	Кристаллический порошок от светло-жёлтого до жёлтого цвета со слабым характерным запахом.
Растворимость	ГФ XV	Растворим в воде и 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты
Подлинность		
Таурин	Качественная реакция с гидроксидом бария	Появляется малиновое окрашивание
	Качественная реакция с хлоридом бария	Выпадает белый осадок
Липоевая кислота	Качественная реакция с хлоридом железа(III)	Появляется синее окрашивание

 © Авторы статьи / Authors of the article

Показатель	Метод	Норма
Количественное определение:		
Таурин	Алкалиметрическое титрование	Не менее 86,2%
Липоевая кислота	Фотометрический метод	Не менее 12,5%

Экспериментально были подобраны методики качественного и количественного анализа и предложены показатели и нормы качества комбинированного гипогликемического лекарственного средства (проект фармакопейной статьи).

Заключение

В настоящее время ведется научный поиск лекарственных веществ, которые смогли бы не просто устранять симптомы СД 2 типа, а активно включаться во внутриклеточные метаболические процессы, одними из таких веществ являются таурин и липоевая кислота.

На основании ранее проведенных скрининговых исследований был предложен состав предлагаемого комбинированного лекарственного средства, подобраны дозировки и способ применения с учетом терапевтических доз.

Экспериментально были подобраны методики качественного и количественного анализа и предложены показатели и нормы качества комбинированного гипогликемического лекарственного средства (проект фармакопейной статьи).

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Сообщество рецензентов Международного научно-исследовательского журнала
DOI: https://doi.org/10.23670/IRJ.2024.141.33.4

Conflict of Interest

None declared.

Review

Community of Reviewers of the International Research Journal
DOI: https://doi.org/10.23670/IRJ.2024.141.33.4

Список литературы / References

1. Сахарный диабет современное состояние вопроса. — URL: https://cyberleninka.ru/article/n/saharnyy-diabet-sovremennoe-sostoyanie-voprosa-chast-1/viewer (дата обращения: 12.09.2023)
2. Таурин в лечении сахарного диабета 2 типа. — URL: https://cyberleninka.ru/article/n/taurin-v-lechenii-saharnogo-diabeta (дата обращения: 13.09.2023)
3. Липоевая кислота в лечении сахарного диабета. — URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_30561869_48407876.pdf (дата обращения: 25.09.2023)
4. Таурин-регулятор метаболизма и лекарственное средство. — URL: https://cyberleninka.ru/article/n/taurin-regulyator-metabolizma-i-lekarstvennoe-sredstvo/viewerb (дата обращения: 30.09.2023)
5. Таурин удивительная молекула в управлении метаболического синдрома. — URL: https://taurin_udivitelnaya_molekula_v_upravlenii_metabolicheskim_sindromom.pdf (дата обращения: 5.10.2023)
6. Роль альфа-липоевой кислоты в лечении диабетической нейропатии. — URL: https://www.lvrach.ru/2013/11/15435862?ysclid=lp5m3ut0ao521492867 (дата обращения: 5.10.2023)
7. Таурин в клинике внутренних болезней. — URL: https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/viewFile/1086/817 (дата обращения: 10.10.2023)
8. ОФС.2.1.0039 «Таурин». — URL: https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/2/2-1/taurin/ (дата обращения: 15.11.2023)
9. ОФС.2.1.0482 «Тиоктовая кислота». — URL: https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/2/2-1/tioktovaya-kislota/ (дата обращения: 15.11.2023)
10. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. — URL: https://www.dia-endojournals.ru/dia/article/view/12507 (дата обращения: 12.09.2023)
11. Применение препарата таурин в комплексной терапии кардиоваскулярной и гастроинтестинальной форм диабетической нейропатии при сахарном диабете 2 типа. — 2007. — URL: https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-preparata-taurin-v-kompleksnoy-terapii-kardiovaskulyarnoy-i-gastrointestinalnoy-form-diabeticheskoy-avtonomnoy-neyropatii/viewer (дата обращения: 22.02.2024)

Список литературы на английском языке / References in English

1. Saharnyj diabet sovremennoe sostoyanie voprosa [Diabetes Mellitus Current State of the Issue]. — URL: https://cyberleninka.ru/article/n/saharnyy-diabet-sovremennoe-sostoyanie-voprosa-chast-1/viewer (accessed: 09/12/2023) [in Russian]
2. Taurin v lechenii saharnogo diabeta 2 tipa [Taurine in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus]. — URL: https://cyberleninka.ru/article/n/taurin-v-lechenii-saharnogo-diabeta (accessed: 09.13.2023) [in Russian]
3. Lipoevaya kislota v lechenii saharnogo diabeta [Lipoic Acid in the Treatment of Diabetes Mellitus]. — URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_30561869_48407876.pdf (accessed: 09.25.2023) [in Russian]

 © Авторы статьи / Authors of the article

4. Taurin-regulyator metabolizma i lekarstvennoe sredstvo [Taurine-metabolism Regulator and Drug]. — URL: https://cyberleninka.ru/article/n/taurin-regulyator-metabolizma-i-lekarstvennoe-sredstvo/viewerb (accessed: 09.30.2023 [in Russian]

5. Taurin udivitel'naya molekula v upravlenii metabolicheskogo sindroma [Taurine Is an Amazing Molecule in the Management of Metabolic Syndrome]. — URL: https://taurin_udivitelnaya_molekula_v_upravlenii_metabolicheskim_sindromom.pdf (accessed: 10/5/2023) [in Russian]

6. Rol' al'fa-lipoevoj kisloty v lechenii diabeticheskoj nejropatii [The Role of Alpha-lipoic Acid in the Treatment of Diabetic Neuropathy]. — URL: https://www.lvrach.ru/2013/11/15435862?ysclid=lp5m3ut0ao521492867 (accessed: 10/5/2023) [in Russian]

7. Taurin v klinike vnutrennih boleznej [Taurine in the Clinic of Internal Diseases]. — URL: https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/viewFile/1086/817 (accessed: 10.10.2023) [in Russian]

8. OFS.2.1.0039 «Taurin» xGMP.2.1.0039 “Taurine”. — URL: https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/2/2-1/taurin/ (accessed: 11/15/2023) [in Russian]

9. OFS.2.1.0482 «Tioktovaya kislota» [GPM.2.1.0482 “Thioctic Acid”]. — URL: https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/2/2-1/tioktovaya-kislota/ (accessed: 11/15/2023) [in Russian]

10. Saharnyj diabet 2 tipa u vzroslyh [Type 2 Diabetes Mellitus in Adults]. — URL: https://www.dia-endojournals.ru/dia/article/view/12507 (accessed: 09/12/2023) [in Russian]

11. Primenenie preparata taurin v kompleksnoj terapii kardiovaskuljarnoj i gastrointestinal'noj form diabeticheskoj nejropatii pri saharnom diabete 2 tipa [The Use of Taurine in the Complex Therapy of Cardiovascular and Gastrointestinal Forms of Diabetic Neuropathy in Type 2 Diabetes Mellitus]. — 2007. — URL: https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-preparata-taurin-v-kompleksnoy-terapii-kardiovaskulyarnoy-i-gastrointestinalnoy-form-diabeticheskoy-avtonomnoy-neyropatii/viewer (accessed: 22.02.2024) [in Russian]