Современные подходы к технологии таблетированных лекарственных форм тиоктовой кислоты (обзор)

С. Н. Егорова¹, И. В. Булыгина¹, Н. В. Воробьева^{1*}, Д. П. Чувашова², Н. Р. Мустафина¹

¹ Институт фармации, ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России, 420126, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Фатыха Амирхана, д. 16

² АО «Татхимфармпрепараты», 420091, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Беломорская, д. 260

* Контактное лицо: Воробьева Наталья Владимировна. E-mail: vorobieva_nv@kazangmu.ru

ORCID: С. Н. Егорова – <https://orcid.org/0000-0001-7671-3179>; И. В. Булыгина – <https://orcid.org/0000-0003-1917-3262>; Н. В. Воробьева – <https://orcid.org/0000-0001-5758-9352>; Д. П. Чувашова – <https://orcid.org/0000-0002-8973-5980>; Н. Р. Мустафина – <https://orcid.org/0000-0001-9682-5274>.

Статья поступила: 28.01.2021

Статья принята в печать: 09.03.2021

Статья опубликована: 25.05.2021

Резюме

Введение. Тиоктовая (α-липоевая) кислота является эндогенным антиоксидантом и применяется при заболеваниях печени, отравлении солями тяжелых металлов, гиперлипидемии, атеросклеротической болезни сердца, нейропатии, инсулинорезистентных формах сахарного диабета и др. В обзоре представлен анализ научной и патентной литературы по проблеме выбора состава и обоснования технологии получения таблетированных лекарственных препаратов тиоктовой кислоты, необходимый для фармацевтической разработки таблеток тиоктовой кислоты на предприятиях фармацевтической промышленности.

Текст. В обзоре рассмотрены физико-химические свойства фармацевтической субстанции тиоктовой кислоты, особенности ее фармацевтико-технологических свойств, совместимость со вспомогательными веществами. В технологии таблеток тиоктовой кислоты применяют методы прямого прессования и прессования с предварительной влажной грануляцией, в том числе с использованием органических растворителей. Для повышения фотостабильности таблетки тиоктовой кислоты покрывают оболочкой. Представлена информация о вспомогательных веществах в составе таблеток-ядер и пленочной оболочки таблеток тиоктовой кислоты, зарегистрированных в России. Изложены проблемы таблетирования тиоктовой кислоты: спекание гранулята в процессе сушки, налипание таблетуемой массы на пресс-инструмент и обусловленные этим неровности поверхности таблеток. Рассмотрены пути оптимизации процесса таблетирования тиоктовой кислоты использованием различных композиций вспомогательных веществ, улучшением сыпучести фармацевтической субстанции как при ее синтезе, так и в результате технологической обработки, выбором оптимальных режимов гранулирования, сушки, прессования.

Заключение. В результате анализа литературных данных были выявлены особенности технологии получения таблеток тиоктовой кислоты, которые обусловлены ее высоким содержанием в таблетках (до 600 мг), необходимостью использования минимального количества вспомогательных веществ (от 27 до 51 %), плохой сыпучестью, низкой температурой плавления фармацевтической субстанции. Улучшение прессуемости и предотвращение налипания возможно обеспечить использованием фармацевтической субстанции тиоктовой кислоты определенного гранулометрического состава, вспомогательных веществ основной природы и высоким содержанием скользящих веществ (до 6 %). Выявленные особенности следует учитывать при фармацевтической разработке таблеток тиоктовой кислоты.

Ключевые слова: тиоктовая кислота, липоевая кислота, таблетки, состав, технология

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы участвовали в сборе и обработке данных научной и патентной литературы, написании статьи и обсуждении результатов.

Для цитирования: Егорова С. Н., Булыгина И. В., Воробьева Н. В., Чувашова Д. П., Мустафина Н. Р. Современные подходы к технологии таблетированных лекарственных форм тиоктовой кислоты. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021;10(2):32–41. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-2-32-41>

Modern Approaches to the Technology of Tablet Dosage Forms of Thiocctic Acid (Review)

Svetlana N. Egorova¹, Irina V. Bulygina¹, Natalia V. Vorobeve^{1*}, Dinara P. Chuvashova²,
Naira R. Mustafina¹

¹ Institute of Pharmacy, Kazan State Medical University, 16, Fatykh Amirkhan str., Kazan, Republic of Tatarstan, 420126, Russia

² JSC Tatkhimpharmpreparaty, 260, Belomorskaya str., Kazan, Republic of Tatarstan, 420091, Russia

* Corresponding author: Natalia V. Vorobeve. E-mail: vorobeve_nv@kazangmu.ru

ORCID: Svetlana N. Egorova – <https://orcid.org/0000-0001-7671-3179>; Irina V. Bulygina – <https://orcid.org/0000-0003-1917-3262>; Natalia V. Vorobeve – <https://orcid.org/0000-0001-5758-9352>; Dinara P. Chuvashova – <https://orcid.org/0000-0002-8973-5980>; Naira R. Mustafina – <https://orcid.org/0000-0001-9682-5274>.

Received: 28.01.2021

Revised: 09.03.2021

Published: 25.05.2021

Abstract

Introduction. Thiocctic (α-lipoic) acid is an endogenous antioxidant and is used for liver diseases, poisoning with salts of heavy metals, hyperlipidemia, atherosclerotic heart disease, neuropathy, insulin-resistant forms of diabetes mellitus, etc. technologies for producing tableted medicinal preparations of thiocctic acid, necessary for the pharmaceutical development of thiocctic acid tablets at pharmaceutical industry enterprises.

Text. The review considers the physicochemical properties of the pharmaceutical substance thiocctic acid, the features of its pharmaceutical and technological properties, and compatibility with excipients. In the technology of thiocctic acid tablets, methods of direct compression and compression with preliminary wet granulation, including those using organic solvents, are used. To increase photostability, thiocctic acid tablets

are coated. Information on excipients in the composition of core tablets and film coat of thioctic acid tablets registered in Russia is presented. The problems of tableting thioctic acid are described: sintering of the granulate during the drying process, adhesion of the tableting mass to the pressing tool and the resulting unevenness of the tablet surface. The ways of optimizing the tableting process of thioctic acid using various compositions of excipients, improving the flowability of a pharmaceutical substance both during its synthesis and as a result of technological processing, choosing the optimal modes of granulation, drying, pressing are considered.

Conclusion. As a result of the analysis of the literature data, the features of the technology for producing thioctic acid tablets were revealed, which are due to the high content of the pharmaceutical substance in tablets (up to 600 mg), the need to use a minimum amount of excipients (from 27 to 51 %), poor flowability, and low melting point of the pharmaceutical substance. Improvement of compressibility and prevention of adhesion can be achieved by using the pharmaceutical substance thioctic acid of a certain granulometric composition, auxiliary substances of the basic nature and a high content of glidants (up to 6 %). The identified manufacturing features should be taken into account in the pharmaceutical development of thioctic acid tablets.

Keywords: thioctic acid, lipoic acid, tablets, composition, technology

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. All authors participated in the collection and processing of scientific and patent literature data, writing the article and discussing the results.

For citation: Egorova S. N., Bulygina I. V., Vorobeva N. V., Chuvashova D. P., Mustafina N. R. Modern approaches to the technology of tablet dosage forms of thioctic acid. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2021;10(2):32–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-2-32-41>

ВВЕДЕНИЕ

Тиоктовая (α-липоевая) кислота была выделена в кристаллическом виде из экстракта говяжьей печени в 1951 году. Тиоктовая кислота регулирует процессы энергообразования в клетке, при поступлении в организм восстанавливается до дигидролипоевой кислоты, которая обеспечивает основные терапевтические эффекты при заболеваниях печени (острый гепатит А, хронический гепатит, фиброз, цирроз печени, дегенерация печени), отравлении солями тяжелых металлов, гиперлипидемии, атеросклеротической болезни сердца [1]. Тиоктовая кислота применяется для лечения пациентов с нейропатией соматогенного происхождения, при инсулинорезистентных формах сахарного диабета [2].

Имеются данные о свойствах различных солей тиоктовой кислоты, входящих в состав лекарственных препаратов (ЛП) для парентерального применения: меглюминовая и трометамоловая соли тиоктовой кислоты оказывают меньше побочных эффектов, чем этилендиаминовая соль [3].

Оригинальным ЛП тиоктовой кислоты является Тиоктацид® (Meda Pharma GmbH & Co.KG, Германия), применяющийся как нейропротекторное, гепатопротекторное, эндопротекторное средство [4] и выпускаемый в двух лекарственных формах (ЛФ): таблетки, покрытые пленочной оболочкой Тиоктацид® БВ, содержащие 600 мг тиоктовой кислоты, и раствор Тиоктацид® 600 Т для внутривенного введения в ампулах 24 мл, содержащий тиоктата трометамол в пересчете на тиоктовую кислоту 25 мг/мл [5].

Выпускаемые таблетированные ЛП тиоктовой кислоты отличаются по степени высвобождения активного вещества (обычное и пролонгированное высвобождение). Разница в биодоступности и высокая вариабельность концентрации в плазме крови перо-

ральных ЛП тиоктовой кислоты не позволяют говорить об их взаимозаменяемости [6].

Одним из основных направлений государственной политики Российской Федерации по развитию фармацевтической промышленности на период до 2030 года является существенное увеличение объема и номенклатуры производства фармацевтической продукции для обеспечения внутреннего рынка [7]. Фармацевтическая разработка ЛП, в том числе воспроизведенных, на каждом предприятии предусматривает научное обоснование их состава и технологии, для чего необходимо изучение научной литературы, а для выявления охраноспособных фармацевтико-технологических решений – изучение патентной документации.

Цель настоящего обзора – анализ научной и патентной литературы по проблеме выбора состава и технологии получения таблетированных ЛП тиоктовой кислоты для фармацевтической разработки таблеток тиоктовой кислоты отечественного производства.

Особенности фармацевтической разработки таблеток тиоктовой кислоты обусловлены как дозировками, так и физико-химическими свойствами фармацевтической субстанции.

Субстанция тиоктовой кислоты представляет собой желтый кристаллический порошок без запаха, очень мало растворимый в воде, растворимый в метаноле, диметилформамиде [8, 9].

Тиоктовая кислота фармацевтически несовместима с молекулами сахаров вследствие образования труднорастворимых соединений. Это ограничивает совместное использование инъекционной формы тиоктовой кислоты с раствором глюкозы и содержащими ее ЛП (например, раствор Рингера), а также с соединениями, взаимодействующими с дисульфидными и сульфгидрильными группами. Тиоктовая кислота взаимодействует с ионами металлов (железа, кальция,

магния), образуя соли [10], что необходимо принимать во внимание при получении таблетированных ЛФ. В технологии ЛФ и при выборе упаковки ЛП тиоктовой кислоты следует также учитывать уменьшение ее стабильности под действием влаги и света [11, 12].

Для повышения стабильности тиоктовой кислоты используют ошелачивающие агенты (например, меглумин в ЛП «Тиогамма[®], раствор для инфузий») [13]. Карбонат и гидрокарбонат натрия повышают стабильность, а также растворимость тиоктовой кислоты [11, 12]. Имеются данные о повышении растворимости и фотостабильности тиоктовой кислоты при образовании ее комплекса с β -циклодекстрином, гидроксипропил- β -циклодекстрином [11, 12].

По данным Государственного реестра лекарственных средств (ГРЛС) [14], по состоянию на 15.01.2021 г., в РФ зарегистрированы 16 торговых наименований таблетированных ЛП с действующим веществом «тиоктовая кислота» [14]. Анализ составов ЛП, представленных в ГРЛС, показал, что для получения таблеток-ядер (таблица 1) и оболочки (таблица 2) таблеток тиоктовой кислоты отечественными и зарубежными производителями используются вспомогательные вещества (ВВ) различных групп: наполнители, скользящие, гранулирующие агенты и др. [13, 15–19].

В таблетках тиоктовой кислоты содержится малое количество ВВ (от 27 до 51 %, что связано с высокой дозировкой тиоктовой кислоты – 300 и 600 мг соответственно), обеспечивающей возможность однократного приема терапевтической дозы. При увеличении доли ВВ таблетки будет трудно проглотить вследствие их большого размера.

Скользящие (смазывающие) ВВ используются в высоких концентрациях (2–6 %). Это необходимо для предотвращения налипания таблетлируемой массы на пуансоны, поскольку тиоктовая кислота имеет низкую температуру плавления – от 60 до 62 °C [20], а ее энантиомеры – 47 °C (R-тиоктовая кислота) и 46 °C (S-тиоктовая кислота) [21, 22]. Высокие дозы тиоктовой кислоты приводят к проблемам с прессованием таблеток: формовочные смеси имеют тенденцию прилипать к прессовальным инструментам из-за локального перегрева. Кроме того, на поверхности таблеток появляются трещины, а у двояковыпуклых таблеток отламываются сферические крышки [21]. Также вследствие низкой температуры плавления тиоктовой кислоты существует риск возникновения нежелательного плавления и спекания гранулята во время процессов сушки при влажной грануляции [22].

Производители широко используют в качестве скользящего/смазывающего компонента кальция и/или магния стеарат, в то время как тиоктовая кислота способна образовывать соли с ионами металлов (кальция, магния) [10], и это может явиться причиной изменения показателей качества при хранении ЛП.

Несмотря на то что фармакологические свойства и медицинское применение тиоктовой кислоты описаны в многочисленных публикациях, основным источником сведений о составе и технологии ЛП тиоктовой

кислоты являются патентные базы данных. Патентный поиск проводился в базе данных Европейского патентного ведомства Espacenet [23] по основной области запроса «thioctic acid» и «lipoic acid», а также в базе данных патентов на изобретения Федерального института промышленной собственности [24] с запросом «липоевая кислота», «тиоктовая кислота», из которых выбраны и изучены патенты, включающие данные о ЛФ тиоктовой кислоты, защищающие способы синтеза субстанции тиоктовой кислоты и состав и технологию получения таблетированных ЛП, содержащих тиоктовую кислоту.

Способы синтеза, описанные в патентах [25–28], позволяют получить субстанцию тиоктовой кислоты с улучшенными технологическими свойствами (сыпучестью, гранулометрическим составом), высоким выходом и чистотой. Получена субстанция тиоктовой кислоты с насыпной массой от 500 до 900 г/л [25], позволяющая изготавливать таблетки методом прямого прессования без таких отрицательных явлений, как прилипание к пресс-форме или растрескивание таблеток, которые характерны для получаемых в настоящее время форм тиоктовой кислоты. По данному способу структурный гранулят получают в псевдоожиженном слое при распылительной сушке раствора тиоктовой кислоты. Возможно напыление раствора тиоктовой кислоты на загрузку порошка данной фармацевтической субстанции. Гранулометрический состав образующегося гранулята (от 125 до 710 мкм) по изобретению можно регулировать соответствующим выбором таких параметров, как температура продукта, давление, при котором проводят распыление, расходуемое количество распыляемого раствора, конструктивные особенности распылительных сопел и варьирование их размещения.

Получение таблеток тиоктовой кислоты методом влажной грануляции описано в источниках [25, 29–31, 21].

Патент RU 2159240 [25] описывает способы получения ЛФ с дозировкой тиоктовой кислоты более 200 мг прессованием с предварительной влажной грануляцией. В качестве ВВ использовались: лактоза (150,0 мг), микрокристаллическая целлюлоза (MCC Sanaq[®] 101 L или Avicel[®] PH-101 106,0 мг), кукурузный крахмал (27,0 мг), поливидон (Kollidon[®] 25 9,0 мг), стеарат магния (6,0 мг), высокодисперсный диоксид кремния (Аэросил[®] 200 2,0 мг). Тиоктовую кислоту, полученную с использованием органических растворителей, лактозу, часть микрокристаллической целлюлозы, кукурузный крахмал смешивали и увлажняли 8,4 % раствором Kollidon[®] 25 и водой, высушивали при температуре 40–60 °C 60–90 мин. Затем добавляли оставшуюся часть микрокристаллической целлюлозы, Аэросил[®] 200 и стеарат магния, прессовали, покрывали оболочкой. При прессовании не наблюдалось прилипания таблеток к таблетировающему устройству и растрескивания.

Таблица 1. Составы ВВ таблеток-ядер тиоктовой кислоты, зарегистрированных в РФ [14]
Table 1. The compositions of the excipients of the tablets-cores thioctic acid, registered in Russia [14]

ВВ таблетки-ядра, мг (дозировка 300 мг / дозировка 600 мг) Excipients of the tablet core, mg (dosage 300 mg / dosage 600 mg)					
Торговое наименование, держатель/владелец регистрационного удостоверения, страна Trade name, marketing authorization holder/owner, country	Наполнитель Filler	Разрыхлитель (дизинтегрант) Baking powder (disintegrant)	Связывающее Binding substance	Скользкое (смазывающее) Lubricant	Абсорбент Absorbent
1	2	3	4	5	6
Тиоктацид® ВВ (600 мг; «Меда Фарма ГмбХ и Ко.КГ», Германия) Thioctacid® BV (600 mg; Meda Pharma GmbH & Co.KG, Germany)	гипролоза низкосамещенная 157,00 low-substituted hyprololis 157,00		гипролоза 20,00 hyprololis 20,00	магния стеарат 24,00 magnesium stearate 24,00	
Тиогамма® (600 мг; «ВервагФарма-ГмбХ и Ко. КГ», Германия) Thiogamma® (600 mg; Woerwag Pharma GmbH & Co. KG, Germany)	лактозы моногидрат 49,0 lactose monohydrate 49,0	целлюлоза микрокристаллическая 49,0 microcrystalline cellulose 49,0; кармеллоза натрия 16,00 carmellose sodium 16,00	гипромеллоза 25,00 hypromellose 25,00	тальк 36,364 talc 36,364; магния стеарат 16,00 magnesium stearate 16,00	кремния диоксид коллоидный 25,00 colloidal silicon dioxide 25,00; симетикон 3,636 simethicone 3,636
Тиолепта® (300 мг, 600 мг; ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия) Thiolepta® (300 mg, 600 mg; CJSC Kanonpharma production, Russia)	лактозы моногидрат 116/232 lactose monohydrate 116/232	крахмал картофельный 13,7/24,7 potato starch 13,7/24,7; кроскармеллоза натрия 24,8/49,6 crosscarmellose sodium 24,8/49,6; целлюлоза микрокристаллическая 83,6/167,2 microcrystalline cellulose 83,6/167,2	повидон К-30 32,6/65,2 povidone K-30 32,6/65,2	кальция стеарат 15,5/31,0 calcium stearate 15,5/31,0	кремния диоксид коллоидный 13,8/27,6 colloidal silicon dioxide 13,8/27,6
Берлитион® 300 (300 мг; ЗАО «БЕРЛИН-ФАРМА», Россия) Berlition® 300 (300 mg; CJSC BERLIN-PHARMA, Russia)	лактозы моногидрат 60,00 lactose monohydrate 60,00	кроскармеллоза натрия 24,00 crosscarmellose sodium 24,00; целлюлоза микрокристаллическая 165,0 microcrystalline cellulose 165,0	повидон К-30 21,00 povidone K-30 21,00	магния стеарат 12,00 magnesium stearate 12,00	кремния диоксид коллоидный 18,00 colloidal silicon dioxide 18,00
Эспа-Липон® (600 мг; «Эспарма ГмбХ», Германия) Espa-Lipon® (600 mg; Esparma GmbH, Germany)	лактозы моногидрат 289,0 lactose monohydrate 289,0	целлюлоза микрокристаллическая 33,0 microcrystalline cellulose 33,0; целлюлозы порошок 22,0 cellulose powder 22,0; карбоксиметилкрахмал натрия 44,0 sodium carboxymethyl starch 44,0	повидон К-25 29,5 povidone K-25 29,5	магния стеарат 44,0 magnesium stearate 44,0	кремния диоксид коллоидный 11,0 colloidal silicon dioxide 11,0; кремния диоксид 27,5 silicon dioxide 27,5
Тиоктовая кислота-ВЕРТЕКС (600 мг; АО «ВЕРТЕКС», Россия) Thioctic acid-VERTEX (600 mg; JSC VERTEX, Russia)	лактозы моногидрат 212,0 lactose monohydrate 212,0; гипролоза низкосамещенная 110,0 low-substituted hyprololis 110,0	целлюлоза микрокристаллическая 102,0–90,0 microcrystalline cellulose 102,0–90,0	гипролоза 22,0 hyprololis 22,0	магния стеарат 33,0 magnesium stearate 33,0	кремния диоксид коллоидный 33,0 colloidal silicon dioxide 33,0

Окончание таблицы 1

Торговое наименование, держатель/владелец регистрационного удостоверения, страна Trade name, marketing authorization holder/owner, country	ВВ таблетки-ядра, мг (дозировка 300 мг / дозировка 600 мг) Excipients of the tablet core, mg (dosage 300 mg / dosage 600 mg)				
	Наполнитель Filler	Разрыхлитель (дизинтегрант) Baking powder (disintegrant)	Связывающее Binding substance	Скользкое (смазывающее) Lubricant	Абсорбент Absorbent
1	2	3	4	5	6
Липоевая кислота (300 мг, 600 мг; ОАО «Марбиофарм», Россия) Lipoic Acid (300 mg, 600 mg; JSC Marbiopharm, Russia)	лактозы моногидрат 60,0/120 lactose monohydrate 60,0/120	целлюлоза микрокристаллическая 165/330 microcrystalline cellulose 165/330; кроскармеллоза 24/48 croscarmellose 24/48	повидон К-30 21/42 povidone K-30 21/42	магния стеарат 12/24 magnesium stearate 12/24	кремния диоксид коллоидный 18/36 colloidal silicon dioxide 18/36
Тиоктовая кислота-Виал (300 мг, 600 мг; ООО «ВИАЛ», Россия) Thioctic Acid Vial (300 mg, 600 mg; LLC VIAL, Russia)	целлюлоза микрокристаллическая 264,76/168,12 microcrystalline cellulose 264,76/168,12	крахмал кукурузный 86,00/41,70 corn starch 86,00/41,70; карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) 12,00/20,00 sodium carboxymethyl starch (type A) 12,00/20,00; кроскармеллоза натрия 8,00/12,00 croscarmellose sodium 8,00/12,00	повидон К-30 10,00/13,35 povidone K-30 10,00/13,35	магния стеарат 6,80/8,70 magnesium stearate 6,80/8,70; талк 6,60/8,35 talc 6,60/8,35	кремния диоксид коллоидный 5,00/6,70 colloidal silicon dioxide 5,00/6,70
Тиоктовая кислота (300 мг, 600 мг; ООО «Атол», Россия) Thioctic acid (300 mg, 600 mg; LLC Atoll, Russia)	целлюлоза микрокристаллическая 165,0/330,0 microcrystalline cellulose 165,0/330,0; лактозы моногидрат 60,0/120,0 lactose monohydrate 60,0/120,0	кроскармеллоза натрия 24,0/48,0 croscarmellose sodium 24,0/48,0	повидон К-25 21,0/42,0 povidone K-25 21,0/42,0	магния стеарат 12,0/24,0 magnesium stearate 12,0/24,0	кремния диоксид коллоидный 18,0/36,0 colloidal silicon dioxide 18,0/36,0
Октолипен® (600 мг; ОАО «Фармстандарт-Томскхимфарм», Россия) Octolipen® (600 mg; OJSC Pharm-standard-Tomskkhimfarm, Russia)	гипролоза низкосубstituted 120,90 low-substituted hyprolisis 120,90		гипролоза 32,04 hyprolisis 32,04	магния стеарат 24,03 magnesium stearate 24,03	кремния диоксид коллоидный 24,03 colloidal silicon dioxide 24,03
Тиолипон (300 мг, 600 мг; ПАО «Бiosintez», Россия) Thiolipon (300 mg, 600 mg; PJSC Biosintez, Russia)	целлюлоза микрокристаллическая 50/41 microcrystalline cellulose 50/41; лактозы моногидрат 91,5/80,6 lactose monohydrate 91,5/80,6	карбоксиметилкрахмал натрия (примогель) 17,5/28,7 sodium carboxymethyl starch (primogel) 17,5/28,7	гипромеллоза 5/8,2 hypromellose 5/8,2	магния стеарат 5/8,2 magnesium stearate 5/8,2; кальция стеарата моногидрат 5/8,2 calcium monohydrate 5/8,2; натрия стеарилфумарат 5/8,2 sodium stearyl fumarate 5/8,2; талк 13,5/24,6 talc 13,5/24,6	кремния диоксид коллоидный 7,5/12,3 colloidal silicon dioxide 7,5/12,3

Таблица 2. Составы ВВ оболочки таблеток тиоктовой кислоты, зарегистрированных в РФ [14]
Table 2. Compositions of excipients of the shell of thioctic acid tablets registered in Russia [14]

Торговое наименование, держатель/владелец регистрационного удостоверения, страна Trade name, marketing authorization holder/owner, country	ВВ пленочной оболочки, мг (дозировка 300 мг / дозировка 600 мг) Excipients of the film shell, mg (dosage 300 mg / dosage 600 mg)			
	1	2	3	4
1				
Теофалин® БВ (600 мг; «Меда Фарма ГмбХ и Ко.КГ», Германия) Thioctacid® BV (600 mg; Meda Pharma GmbH & Co.KG, Germany)	гипромеллоза 15,80 hypromellose 15.80	титана диоксид 4,00 titanium dioxide 4.00; алюминиевый лак на основе красителя хиноли- новый желтый 1,32 dye-based aluminum varnish quinoline yellow 1.32; алюминиевый лак на основе индигокармина 0,16 indigo carmine-based aluminum varnish 0.16	макрогол 6000 4,70 macrogol 6000 4.70	тальк 2,02 talc 2.02
Тиогамма® (600 мг; «Верваг Фарма ГмбХ и Ко. КГ», Германия) Thiogamma® (600 mg; Woerwag Pharma GmbH & Co. KG, Germany)	гипромеллоза 2,80 hypromellose 2.80		макрогол 6000 0,60 macrogol 6000 0.60	тальк 2,00 talc 2.00; натрия лаурилсульфат 0,025 sodium lauryl sulfate 0.025
Тиолепта® (300 мг; 600 мг; ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия) Thiolepta® (300 mg, 600 mg; CJSC Kanonpharma production Russia)	гипромеллоза 6,8/13,6 hypromellose 6.8/13.6; гипролоза 7/14 hyprolois 7/14	титана диоксид 5,37/10,74 titanium dioxide 5.37/10.74; краситель железа оксид желтый 0,826/1,652 iron dye oxide yellow 0.826/1.652; краситель солнечный закат желтый 0,004/0,008 dye solar sunset yellow 0.004/0.008		
Берлипон® 300 (300 мг; ЗАО «БЕРЛИН-ФАРМА», Россия) Berlition® 300 (300 mg; CJSC BERLIN-PHARMA, Russia)	гипромеллоза 6,5970 hypromellose 6.5970	титана диоксид (E 171) 3,9134 titanium dioxide (E 171) 3.9134; краситель хинолиновый желтый (E 104) 0,0750 dye quinoline yellow (E 104) 0.0750; краситель солнечный закат желтый (E 110) 0,0290 dye solar sunset yellow (E 110) 0.0290	парафин жидкий 3,6760 liquid paraffin 3.6760	натрия лаурилсульфат 0,7096 sodium lauryl sulfate 0.7096
Эспа-Липон® (600 мг; «Эспарма ГмбХ», Германия) Espa-Lipon® (600 mg; Esparma GmbH, Germany)	гипромеллоза 4,5 hypromellose 4.5	титана диоксид (E 171) 1,125 titanium dioxide (E 171) 1.125; краситель хинолиновый желтый (E 104) 0,225 dye quinoline yellow (E 104) 0.225	макрогол-6000 0,5 macrogol-6000 0.5	тальк 1,395 talc 1.395
Тиоктовая кислота-ВЕРТЕКС (600 мг; АО «ВЕРТЕКС», Россия) Thioctic acid-VERTEX (600 mg; JSC VERTEX, Russia)	гипромеллоза 20,0 hypromellose 20.0; гипролоза 7,760 hyprolois 7.760	титана диоксид 4,348 titanium dioxide 4.348; краситель железа оксид желтый 0,188 iron dye oxide yellow 0.188		тальк 7,704 talc 7.704

Торговое наименование, держатель/владелец регистрационного удостоверения, страна Trade name, marketing authorization holder/owner, country	ВВ пленочной оболочки, мг (дозировка 300 мг / дозировка 600 мг) Excipients of the film shell, mg (dosage 300 mg / dosage 600 mg)			
	Пленкообразователь (полимер) Film former (polymer)	Пигмент (краситель) Pigment (dye)	Пластификатор Plasticizer	Лубрикант Lubricant
1	2	3	4	5
Липовая кислота (300 мг, 600 мг; ОАО «Марбиофарм», Россия) Lipoic Acid (300 mg, 600 mg; JSC Marbiofarm, Russia)	гипромеллоза 2910 6.597/13.194 hypromellose 2910 6.597/13.194	титана диоксид 3.9134/7.8268 titanium dioxide 3.9134/7.8268; краситель хинолиновый желтый 0.075/0.150 dye quinoline yellow 0.075/0.150; краситель солнечный закат желтый 0.029/0.058 dye solar sunset yellow 0.029/0.058	парафин жидкий 0.676/1.352 liquid paraffin 0.676/1.352; парафин жидкий 3/6 liquid paraffin 3/6	натрия лаурилсульфат 0.7096/1.4192 sodium lauryl sulfate 0.7096/1.4192
Тиоктовая кислота-Виал (300 мг, 600 мг; ООО «ВИАЛ», Россия) Thioctic Acid Vial (300 mg, 600 mg; LLC VIAL, Russia)	гипромеллоза 15 сП 11,10/13,54 hypromellose 15 сП 11.10/13.54; гипромеллоза 5 сП 2,19/2,72 hypromellose 5 сП 2.19/2.72	титана диоксид 3.40/3.35 titanium dioxide 3.40/3.35	дибутилсебакат 3.13/3.78 dibutylsebacat 3.13/3.78	кремния диоксид коллоидный 1.30/1.65 colloidal silicon dioxide 1.30/1.65; талк 0.88/0.96 talc 0.88/0.96
Тиоктовая кислота (300 мг, 600 мг; ООО «Атол», Россия) Thioctic acid (300 mg, 600 mg; LLC Atoll, Russia)	гипромеллоза 5.0/10.0 hypromellose 5.0/10.0; гипролоза 3,55/7,1 hyprolosis 3.55/7.1	титана диоксид 4.25/8.5 titanium dioxide 4.25/8.5; краситель хинолиновый желтый 0.1/0.2 dye quinoline yellow 0.1/0.2	макрогол-4000 2.1/4.2 macrogol-4000 2.1/4.2	
Октолипен® (600 мг; ОАО «Фармстандарт-Томскхимфарм», Россия) Octolipen® (600 mg; OJSC Pharmstandard-Tomskkhimfarm, Russia)	гипромеллоза hypromellose	титана диоксид titanium dioxide; хинолинового желтого алюминийевый лак (E 104) quinoline yellow aluminum varnish (E 104); краситель железа оксид желтый (E 172) iron dye yellow oxide (E 172)	макрогол-6000 macrogol-6000	талк talc
Тиолипон (300 мг, 600 мг; ПАО «Биосинтез», Россия) Thiolipon (300 mg, 600 mg; PJSC Biosintez, Russia)	гипромеллоза 3.4/4.1 hypromellose 3.4/4.1	титана диоксид 2/2.4 titanium dioxide 2/2.4; алюминийевый лак на основе желтого хинолино- вого 0.40/0.48 aluminum varnish based on yellow quinoline 0.40/0.48; алюминийевый лак на основе желтого солнечный закат 0.05/0.06 sunset yellow-based aluminum varnish 0.05/0.06; алюминийевый лак на основе индигокармина 0.05/0.06 indigo carmine-based aluminum varnish 0.05/0.06	макрогол-4000 1.1/1.3 macrogol-4000 1.1/1.3	

Таблетки тиоктовой кислоты [29] с дозировкой 300 и 600 мг получали смешиванием тиоктовой кислоты (55–80 %), микрокристаллической целлюлозы (2–10 %) и лактозы, увлажнением раствором гидроксипропилметилцеллюлозы (0,7–1,1 %) в смеси воды и этилового спирта. Увлажненную массу перемешивали, высушивали, гранулировали, добавляли алюмометасиликат магния (0–10 %), примогель (2–5 %), стеарат магния (0–1,0 %) и/или кальция (0,5–1,0 %), стеарилфумарат натрия (0–2 %), аэросил (0–5 %) и/или тальк (0–3 %), таблетировали и покрывали оболочкой Opadry II (2–5 %). Получаемый лекарственный препарат стабилен при хранении, однако использование этанола повышает пожароопасность производства.

Авторы изобретения [30] стремились к использованию минимального количества ВВ. Таблетки массой 889,6–938,2 мг имели состав: тиоктовая кислота 600 мг, наполнитель (крахмал, лактоза или их смесь) 150–180 мг, связующее вещество (гидроксиметилцеллюлоза, гипромеллоза, повидон) 20–25 мг, разрыхлитель (карбоксиметилкрахмал натрия, кросповидон, кроскармеллоза) 20–25 мг, лубрикант (стеарат магния, микронизированный силикагель, тальк) 80–90 мг. Пленочная оболочка, защищающая от света при хранении, состояла из основы/пленкообразователя 10–12 мг, замутнителя 5–6 мг, красителя 0,1–0,2 мг, поверхностно-активного вещества 0,5–1 мг, смягчителя 5–6 мг. Технология заключалась в смешивании тиоктовой кислоты, наполнителя, связующих и дезинтегратора, гранулировании, сушке, смешении с лубрикантом, таблетировании ядер и покрытии их оболочкой.

Необходимость уменьшения доли ВВ в таблетках тиоктовой кислоты отмечается также авторами патентов [21, 22, 31]. Патент DE 4317646 [31] защищает состав таблеток тиоктовой кислоты с содержанием активного ингредиента более 45 %. Авторы предлагают улучшить прессуемость таблеток путем добавления ВВ с основными свойствами, например: основные аминокислоты, такие как аргинин или лизин, физиологически совместимые гидроксиды, карбонаты или гидрокарбонаты щелочных или щелочноземельных металлов, гидроксид аммония, амины и др. Таблетки получали способом гранулирования в псевдооживленном слое, для которого могут использоваться жидкости: спирты с 1–4 атомами углерода, сложные эфиры низших органических кислот и низшие органические спирты (метанол, этанол, изопропанол, бутанол, пропанол и др.), а также вода (предпочтительно). Связующие вещества (производные целлюлозы, желатина, полисахаридов, полигликолей в концентрации 5–15 %) могут быть включены в смесь сухих порошков или растворены (диспергированы) в гранулирующей жидкости. В качестве наполнителей предложены целлюлоза и ее производные, сахароза, лактоза, глюкоза, фруктоза, фосфаты кальция, сульфаты кальция, кар-

бонаты кальция, крахмал, модифицированный крахмал, сорбит, манит; разрыхлителей – крахмал, модифицированный крахмал альгинаты и др.; смазывающих веществ – стеараты магния и кальция, D- и L-лейцин, тальк, стеариновая кислота, полигликоли, жирные спирты или воски.

Влияние размера частиц субстанции тиоктовой кислоты на прессуемость таблеток рассматривается в патенте GR 3033728 [21]. Предложено использование субстанции тиоктовой кислоты, от 20 до 100 % которой имеют размер частиц от 100 до 710 мкм. Использование мелкокристаллической тиоктовой кислоты с размером частиц менее 50 мкм приводит к неудовлетворительным результатам при таблетировании. Решение проблемы налипания к прессинструменту в процессе таблетирования заключается в гранулировании активного ингредиента тиоктовой кислоты с большим количеством воды, однако существует риск переувлажнения гранулируемой массы. Кроме того, сушка гранул с высоким содержанием жидкости, как правило, является дорогостоящей и трудоемкой. В технологии получения таблеток тиоктовая кислота может быть увлажнена отдельно или в смеси с ВВ; влажную массу гранулируют, сушат, смешивают с другими ВВ и прессуют таблетки.

Согласно патенту DE 19938098 [22] таблетки, содержащие более 45 % тиоктовой кислоты, получают прямым прессованием тиоктовой кислоты с наполнителями или сухой грануляцией и таблетированием гранул. Используется кристаллическая тиоктовая кислота со средним размером частиц 0,2–1,0 мм. В качестве наполнителей рекомендованы карбонат натрия, сульфаты натрия и калия, карбонат кальция. Установлено, что для прямого прессования предпочтительно использование относительно крупнокристаллической, не измельченной тиоктовой кислоты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате анализа литературных данных были выявлены особенности технологии получения таблеток тиоктовой кислоты, которые обусловлены высоким содержанием фармацевтической субстанции в таблетках (до 600 мг), необходимостью использования минимального количества вспомогательных веществ (от 27 до 51 %), плохой сыпучестью, низкой температурой плавления фармацевтической субстанции. Улучшение прессуемости и предотвращение налипания возможно обеспечить использованием фармацевтической субстанции тиоктовой кислоты определенного гранулометрического состава, ВВ основной природы и высоким содержанием скользящих ВВ (до 6 %). В технологии таблеток тиоктовой кислоты применяют методы прямого прессования и прессования с предварительной влажной грануляцией, в том числе с использованием органических растворителей. Для повышения фотостабильности

таблетки тиоктовой кислоты покрывают оболочкой. Выявленные особенности изготовления следует учитывать при фармацевтической разработке таблеток тиоктовой кислоты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Архипов В. В., Городецкая Г. И., Журавлева М. В., Кукус В. Г., Прокофьев А. Б., Родина Т. А., Сереброва С. Ю., Соколов А. В., Ших Е. В., Абросимов А. Г. Влияние вспомогательных веществ на эффективность и безопасность препаратов тиоктовой кислоты. *РМЖ*. 2016;24(26):1788–1794.
2. Шавловская О. А. Эффективность тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты в терапии диабетической полинейропатии. *Эффективная фармакотерапия*. 2016;12:8–14.
3. Корпачев В. В., Борщевская М. И. Лекарственные формы тиоктовой кислоты. *Проблемы эндокринной патологии*. 2006;1:74–86.
4. Konrad D. Utilization of the insulin-signaling network in the metabolic actions of alpha-lipoic acid-reduction or oxidation? *Antioxid Redox Signal*. 2005;7(7–8):1032–1039.
5. Кураева Т. Л., Светлова Г. Н., Ходжимирян Н. Л., Петеркова В. А. Тиоктацид БВ – таблетированная форма тиоктовой кислоты второго поколения в лечении периферической диабетической полинейропатии у детей и подростков. *Фарматека*. 2006;5(120):139–144.
6. Белоусов Ю. Б., Афанасьева Е. В., Белоусов Д. Ю., Зырянов С. К. Применение тиоктовой кислоты в терапии диабетической полинейропатии. *Качественная клиническая практика*. 2011;1:85–91.
7. Раднаева С. Э., Мацкевич И. В., Ухакшинова Е. М. Фармацевтическая отрасль в России: анализ и экономические аспекты развития. *Вестник Бурятского государственного университета. Экономика и менеджмент*. 2020;3:31–40.
8. British Pharmacopoeia. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA). London: Thioctic Acid; 2013. P. 1648.
9. European Pharmacopoeia 7.0. EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare) Council of Europe. Strasbourg: Thioctic Acid; 2010.
10. Данилов А. Б., Пилипович А. А. Тиоктовая кислота: современная терапия диабетической полинейропатии. *Эффективная фармакотерапия*. 2017;29:14–20.
11. Racz C.-P., Santa S., Tomoaia-Cotisel M., Borodi G., Kacsó I., Pirnau A., Bratu I. Inclusion of α-lipoic acid in β-cyclodextrin. Physical–chemical and structural characterization. *Journal of inclusion phenomena and macrocyclic chemistry*. June 2013;76:193–199.
12. Ikuta N., Okamoto H., Furune T., Uekaji Yu., Terao K., Uchida R., Iwamoto K., Miyajima A., Hirota T., Sakamoto N., Yan B. Academic Editor Bioavailability of an R-α-Lipoic Acid/γ-Cyclodextrin Complex in Healthy Volunteers. *Int J Mol Sci*. 2016;17(6):949. DOI: 10.3390/ijms17060949.
13. Городецкая Г. И., Архипов В. В., Журавлева М. В., Кукус В. Г., Прокофьев А. Б., Родина Т. А., Сереброва С. Ю., Соколов А. В., Ших Е. В. Взаимозаменяемость препаратов тиоктовой кислоты. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016;9(3):357–364. URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=10251> (дата обращения: 20.02.2020).
14. Государственный реестр лекарственных средств. Доступно по: <http://www.grls.rosminzdrav.ru>. Ссылка активна на 21.02.2020.
15. Meyer K., Zimmermann I. Effect of glidants in binary powder mixtures. *Powder Technology*. 2004;139:40–54.
16. Zimmermann I., Eber M., Meyer K. Nanomaterials as flow regulators in dry powders. *Zeitschrift für Physikalische Chemie*. 2004;218(1):51–102.
17. Ohta K. M., Fuji M., Chikazawa M. Effect of geometric structure of flow promoting agents on the flow properties of pharmaceutical powder mixtures. *Pharmaceutical Research*. 2003;20(5):804–809.
18. York P. Application of powder failure testing equipment in assessing effect of glidants on flowability of cohesive pharmaceutical powders. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1975;64(7):1216–1221.

19. List P. H., Müller B. W. FST complex III. Mechanism of action of flow-regulating agents. *Pharmazeutische Industrie*. 1972;43(12):963–997.
20. Фармакопея США. USP 29. Национальный формуляр. NF 24. B 2 тома. М: ГЭОТАР-Медиа; 2009. Т. 2. 1800 с.
21. Sarlikiotis W., Hettche H. Tablets containing thioctic acid with a specified size Patent GR 3033728. 31.10.2000.
22. Bauer K. H. Production of solid thioctic acid formulations comprises dry granulation or direct tableting of active agent with adjuvants Patent DE 19938098. 15.02.2001 г.
23. European Patent Office Database. Available at: <https://www.epo.org/searching-for-patents/technical/espacenet.html>.
24. Электронная платная база Федерального института промышленной собственности. Доступно по: <https://www1.fips.ru/>
25. Betge K., Klostermann K., Meller R., Zator G. Способ получения сыпучей r,s-тиоктовой кислоты, r,s-тиоктовая кислота и ее применение. Патент RU 2159240 от 20.11.2000 г.
26. Klatt M. J., Nibel M., Paust J., Riger J. Кристаллическая модификация r- или s- липоевой кислоты и способ получения кристаллической липоевой кислоты. Патент RU 2226528 от 10.04.2004 г.
27. Hornberger J. C. Alpha-lipoic acid process. Patent US 2877235, 10.03.1959.
28. Laban G., Meisel P., Muller G. Method for producing thioctic acid. Patent US 2005107620, 19.05.2005.
29. Клыгина О. Ю., Полунина Е. Е., Шилиева С. В. Состав и способ получения твердой лекарственной формы тиоктовой кислоты. Патент RU 2448699 от 27.04.2012 г.
30. Zhang M. Z. Coated thioctic acid tablet for treating and controlling diabetic neural lesion. Patent CN 1739501, 01.03.2006.
31. Hettche H., Sarlikiotis W. Tablets containing thioctic acid and at least one basic component Patent DE 4317646, 01.12.1994.

REFERENCES

1. Arkhipov V. V., Gorodetskaya G. I., Zhuravleva M. V., Kukes V. G., Prokof'ev A. B., Rodina T. A., Serebrova S. Yu., Sokolov A. V., Shikh E. V., Abrosimov A. G. Vliyaniye vspomogatel'nykh veshchestv na effektivnost' i bezopasnost' preparatov tioktovoy kisloty [The influence of excipients on the efficacy and safety of thioctic acid preparations]. *RMZh*. 2016;24(26):1788–1794. (In Russ.)
2. Shavlovskaya O. A. Efficacy of thioctic (alpha-lipoic) acid in treatment of diabetic polyneuropathy. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2016;12:8–14. (In Russ.)
3. Korpachev, V. V., Borshchevskaya M. I. Lekarstvennyye formy tioktovoy kisloty [Dosage forms of thioctic acid]. *Problemy endokrinnoy patologii = Problems of endocrine pathology*. 2006;1:74–86. (In Ukr.)
4. Konrad D. Utilization of the insulin-signaling network in the metabolic actions of alpha-lipoic acid-reduction or oxidation? *Antioxid Redox Signal*. 2005;7(7–8):1032–1039.
5. Kuraeva T. L., Svetlova G. N., Khodzhimiryani N. L., Peterkova V. A. Tioktatsid BV – tabletirovannaya forma tioktovoy kisloty vtorogo pokoleniya v lechenii perifericheskoy diabeticheskoy polineuropatii u detey i podrostkov [Thioctacid BV is a second-generation tablet form of thioctic acid in the treatment of peripheral diabetic polyneuropathy in children and adolescents]. *Farmateka*. 2006;5(120):139–144. (In Russ.)
6. Belousov Yu. B., Afanas'eva E. V., Belousov D. Yu., Zyryanov S. K. Primeneniye tioktovoy kisloty v terapii diabeticheskoy polineuropatii [The use of thioctic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy]. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2011;1:85–91. (In Russ.)
7. Radnaeva S. E., Matskevich I. V., Ukhakshinova E. M. Pharmaceutical industry in Russia: analysis and economic aspects of development. *Vestnik Buryatskogo gosudarstvennogo universiteta. Ekonomika i menedzhment = BSU bulletin. Economics and management*. 2020;3:31–40. (In Russ.)
8. British Pharmacopoeia. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA). London: Thioctic Acid; 2013. P. 1648.

9. European Pharmacopoeia 7.0. EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare) Council of Europe. Strasbourg: Thioctic Acid; 2010.
10. Danilov A. B., Pilipovich A. A. Thioctic acid: a modern treatment of diabetic polyneuropathy. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2017;29:14–20. (In Russ.)
11. Racz C.-P., Santa S., Tomoaia-Cotisel M., Borodi G., Kacso I., Pirnau A., Bratu I. Inclusion of α -lipoic acid in β -cyclodextrin. Physical–chemical and structural characterization. *Journal of inclusion phenomena and macrocyclic chemistry*. June 2013;76:193–199.
12. Ikuta N., Okamoto H., Furune T., Uekaji Yu., Terao K., Uchida R., Iwamoto K., Miyajima A., Hirota T., Sakamoto N., Yan B. Academic Editor Bioavailability of an R- α -Lipoic Acid/ γ -Cyclodextrin Complex in Healthy Volunteers. *Int J Mol Sci*. 2016;17(6):949. DOI: 10.3390/ijms17060949.
13. 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. The interchangeability of levotheroxine sodium tablets. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2016;9(3):357–364. (In Russ.)
14. Gosudarstvennyy reestr lekarstvennykh sredstv [State Register of medicines of Russia]. Available at: <http://www.grls.rosminzdrav.ru>. Accessed 21.02.2020.
15. Meyer K., Zimmermann I. Effect of glidants in binary powder mixtures. *Powder Technology*. 2004;139:40–54.
16. Zimmermann I., Eber M., Meyer K. Nanomaterials as flow regulators in dry powders. *Zeitschrift für Physikalische Chemie*. 2004;218(1):51–102.
17. Ohta K. M., Fuji M., Chikazawa M. Effect of geometric structure of flow promoting agents on the flow properties of pharmaceutical powder mixtures. *Pharmaceutical Research*. 2003;20(5):804–809.
18. York P. Application of powder failure testing equipment in assessing effect of glidants on flowability of cohesive pharmaceutical powders. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1975;64(7):1216–1221.
19. List P. H., Müller B. W. FST complex III. Mechanism of action of flow-regulating agents. *Pharmazeutische Industrie*. 1972;43(12):963–997.
20. United States Pharmacopoeia. USP 29. National Form. NF 24. In 2 volumes. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. V. 2. 1800 p. (In Russ.)
21. Sarlikiotis W., Hettche H. Tablets containing thioctic acid with a specified size Patent GR 3033728. 31.10.2000.
22. Bauer K. H. Production of solid thioctic acid formulations comprises dry granulation or direct tableting of active agent with adjuvants Patent DE 19938098. 15.02.2001 r.
23. European Patent Office Database. Available at: <https://www.epo.org/searching-for-patents/technical/espacenet.html>.
24. Electronic toll base of the Federal Institute of Industrial Property. Available at: <https://www1.fips.ru/> (In Russ.)
25. Betge K., Klostermann K., Meller R., Zator G. *Sposob polucheniya sypuchey r,s-tioktovoy kisloty, r,s-tioktovaya kislota i ee primeneniye* [Method for obtaining bulk r, s-thioktic acid, r, s-thioktic acid]. Patent RU 2159240, 20.11.2000. (In Russ.)
26. Klatt M. J., Nibel M., Paust J., Riger J. *Kristallicheskaya modifikatsiya r- ili s-lipoevoy kisloty i sposob polucheniya kristallicheskoy lipoevoy kisloty* [Crystalline modification of r- or s-lipoic acid and method for preparing crystalline lipoic acid]. Patent RU 2226528, 10.04.2004.
27. Hornberger J. C. Alpha-lipoic acid process. Patent US 2877235, 10.03.1959.
28. Laban G., Meisel P., Muller G. Method for producing thioctic acid. Patent US 2005107620, 19.05.2005.
29. Klygina O. J., Polunina E. E., Shiljaeva S. V. *Sostav i sposob polucheniya tverdogo lekarstvennoy formy tioktovoy kisloty* [Formulation and method for preparing solid dosage form of thioctic acid Patent RU 2448699, 27.04.2012. (In Russ.)
30. Zhang M. Z. Coated thioctic acid tablet for treating and controlling diabetic neural lesion. Patent CN 1739501, 01.03.2006.
31. Hettche H., Sarlikiotis W. Tablets containing thioctic acid and at least one basic component Patent DE 4317646, 01.12.1994.