

Клиническая фармакология ТИОКТОВОЙ КИСЛОТЫ

Архипов В. В.,

д-р мед. наук, профессор кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

ВВЕДЕНИЕ

Тиоктовая кислота (ТК), также известная как липоевая или альфа-липоевая кислота — органическое соединение, в состав которого входят два атома серы (рис. 1). ТК синтезируется в организме, так как является незаменимым кофактором для пяти классов ферментов, необходимых для превращения питательных веществ в энергию, в частности, для клеточного дыхания (цикл Кребса). Наиболее активно синтез ТК происходит в сердце, печени и яйцах, но образующаяся там ТК содержится, главным образом, в митохондриях и практически не поступает в системный кровоток. ТК содержится в некоторых продуктах (мясо, шпинат, брокколи), но плохо усваивается с пищей [1].

Физиологические эффекты ТК [2]:

- инсулиномиметическое действие — препарат стимулирует поглощение глюкозы клетками;
- антиоксидантное действие (причем, в отличие от витаминов-антиоксидантов, антиоксидантной активностью обладает как восстановленная (дигидролипоевая кислота — рис. 1), так и окисленная форма ТК [3];
- противовоспалительный эффект (благодаря снижению уровня фактора некроза опухолей, интерлейкинов IL-1 β и IL-6, и через ингибирование нуклеарного фактора κ B [15]), кроме того, ТК увеличивает продукцию ацетилхолина и уменьшает выраженность биологического стресса;
- образование неактивных хелатных комплексов с ионами цинка, меди и свинца (но не железа), что позволяет удалять тяжелые металлы из кровотока.

Благодаря своим свойствам, ТК давно используется для лечения диабетической нефропатии и нейропатических болей [4, 5]. При этом эффективность ТК была хорошо доказана в ряде контролируемых [6, 7] и наблюдательных исследований [8]. Имеются положительные результаты назначения ТК для профилактики диабетической нефропатии [9]. В последние годы появились работы по применению ТК у больных ожирением и метаболическим синдромом [10]. Еще одной перспективной областью применения ТК



Рис. 1. Восстановленная и окисленная формы ТК: α -липоевая и дигидролипоевая кислоты [2].

может стать терапия болезней Альцгеймера и Паркинсона [2].

Следует иметь в виду, что в большинстве клинических исследований ТК использовался Тиоктацид® — референтный препарат ТК. Распространять результаты исследований на другие лекарственные формы ТК следует с большой осторожностью, так как препараты ТК могут существенно отличаться друг от друга по степени биодоступности и своим фармакокинетическим характеристикам. Дело в том, что для ТК характерно сочетание относительно низкой пероральной биодоступности с коротким периодом полувыведения из организма. ТК подвергается значительной пресистемной элиминации [12]. Таким образом, условием эффективной терапии является применение лекарственных форм, которые могут обеспечить лучшую биодоступность и быстрое нача-

ло действия при удобном для больных режиме дозирования (один раз в день).

Настоящий обзор посвящён фармакокинетике ТК и различиям между имеющимися в нашем распоряжении препаратами ТК.

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТК

ТК — твердый кристаллический порошок ($C_8H_{14}O_2S_2$ (рис. 1)), с молекулярной массой 206,318 г/моль. ТК отличается относительно низкой температурой плавления (около 60 °С), что может создавать проблемы при производстве твёрдых лекарственных форм.

ТК слабо растворима в метаноле, хлороформе и диметилсульфоксиде (ДМСО). Растворимость ТК в воде составляет всего 0,24 г/л. Вещество нестабильно при воздействии тепла, света и низкого уровня pH. Поэтому, в лекарственных формах часто используются ощелачивающие агенты (карбонат и гидрокарбонат натрия и т. д.), что позволяет увеличить стабильность и растворимость ТК. Сообщалось, что комплексы ТК с β -циклодекстрином или гидроксипропил- β -циклодекстрином также повышают растворимость ТК [29].

ТК имеет два энантиомера (S и R), которые являются зеркальными отражениями друг друга. Синтетическая ТК представляет собой рацемическую смесь S и R-изомеров, в то время как в организме и пищевых продуктах содержится только функционально активный R-изомер [35]. Синтез ТК в организме человека не покрывает потребностей в этом веществе, поэтому часть ТК усваивается с пищей [12]. Было обнаружено, что после приема внутрь препаратов ТК R-изомер лучше всасывается в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), поэтому максимальная концентрация (C_{max}) R-энантиомера в плазме крови на 40–50 % выше, чем S-энантиомера [19].

В ряду антиоксидантов ТК занимает особое место. Дело в том, что часть антиоксидантов отличаются выраженной гидрофильностью (например, витамин C) и поэтому действуют в плазме крови и цитоплазме клеток, то есть, только в жидкой среде. Другая часть антиоксидантов — растворимы в фосфолипидах (например, витамин E) и, следовательно, активны в мембранах клеток и липопротеинах плазмы. ТК является редким исключением, так как обладает умеренными липофильными свойствами, что позволяет одинаково успешно нейтрализовать активные формы кислорода и в жидкой среде, и в фосфолипидах, как внутри, так и снаружи клеток [13].

ТК образует труднорастворимые соединения с сахарами, поэтому не должна назначаться парентерально с раствором глюкозы и раствором Рингера.

ФАРМАКОКИНЕТИКА ТК

ТК отличается низкой растворимостью и лекарственной проницаемостью (способность пересекать биологические барьеры, в данном случае — стенку кишечника). Кроме того, ТК нестабильна в кислой среде желудка, а в кишечнике абсорбция ТК зависит от уровня pH и заметно снижается при одновременном приеме пищи [16]. ТК отличается эффектом первого прохождения через печень. Все это приводит к снижению пероральной биодоступности (< 30 %) и обуславливает очень короткий период элиминации.

Биодоступность и пиковая концентрация ТК после приема внутрь у лиц среднего возраста 75 лет оказалась существенно выше, чем у испытуемых 18–45 лет. При этом, в одних исследованиях не удалось выявить отличий в фармакокинетике ТК между мужчинами и женщинами [17], хотя в других исследованиях такие отличия наблюдались [18].

ПРЕПАРАТЫ ТК ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

Низкая растворимость ТК не позволяет использовать это вещество в виде раствора для инъекций. Поэтому для создания инъекционных форм применяются растворимые соли ТК [21, 22]: трометамоловая (например, Тиоктацид® 600 Т), этилендиаминовая (Берлитион®) или меглюминовая (Тиогамма®) (табл. 1).

Клинические исследования показали, что этилендиаминовая соль ТК чаще других вызывает местные (в области инъекции) нежелательные побочные реакции, включая боли и жжение в месте инъекции. Кроме того, были описаны случаи контактного дерматита и аллергических реакций, обусловленных этилендиамином [30]. Риск нежелательных явлений подтолкнул к поиску решения, и оно было найдено в виде замены этилендиаминовой соли на тиоктата-трометамолола (реализовано в препарате Тиокатцид 600Т) этилендиаминовой соли ТК в пользу тиоктата-трометамолола (препарат Тиоктацид® 600 Т).

Трометамоловая соль имеет ещё одно существенное преимущество: в отличие от препаратов на основе меглюминовой и этилендиаминовой солей она не требует присутствия в растворе дополнительных веществ, увеличивающих растворимость (солюбилизаторов) (табл. 1).

Таблица 1. Соли ТК и вспомогательные вещества, увеличивающие их растворимость (солюбилизаторы) [23, 24, 26].

Препарат	Соль ТК	Солюбилизатор
Тиоктацид® 600 Т	трометамоловая	—
Берлитион® 300	этилендиаминовая	пропиленгликоль
Тиогамма®	меглюминовая	полиэтиленгликоль (макрогол)

Трометамоловая соль ТК может применяться только в виде раствора и не подходит для формирования таблеток. Если же тиоктаттрометамола назначается в виде раствора внутрь, это не приводит к существенному удлинению периода полувыведения препарата [18].

ПРЕПАРАТЫ ТК ДЛЯ ПРИЕМА ВНУТРЬ

Препараты ТК для инъекций позволяют начать лечение тяжелых форм полинейропатии, однако через 2–4 недели больных следует перевести на поддерживающую терапию в виде таблеток или капсул. К сожалению, препараты ТК для приема внутрь существенно отличаются по своей фармакокинетике и поэтому не могут претендовать на взаимозаменяемость [26].

Чтобы больной получил суточную дозу ТК за один приём, таблетка должна содержать относительно большое количество (600 мг) действующего вещества. Поэтому доля вспомогательных веществ в таблетированных формах ограничена 25–50 % общей массы [29], в противном случае пациентам будет трудно глотать слишком большие таблетки.

С другой стороны, при создании препаратов ТК обойтись без вспомогательных веществ невозможно. ТК отличается низкой растворимостью и лекарственной проницаемостью (способность пересекать биологические барьеры, в данном случае — стенку кишечника). Классификация BCS (The Biopharmaceutics Classification System for Drugs) относит ТК к препаратам IV класса — с критически низкой биодоступно-

стью [14]. Такие препараты обычно требуют присутствия вспомогательных веществ и/или выполнения дополнительных технологий (например, микронизация, диспергирование и т. п. [20]), направленных на увеличение растворимости активного вещества [25]. Обычно такие препараты не должны назначаться вместе с приёмом пищи (период в два часа после еды и 30 минут перед едой).

В препаратах ТК может встречаться целый ряд вспомогательных веществ: инертные наполнители, разрыхлители, связывающие вещества, лубриканты и абсорбенты (табл. 2). Композиция из нескольких подобных веществ призвана сделать лекарственную форму стабильной (напомним, что ТК легко разрушается в кислой среде, под воздействием тепла и света), решить проблемы, связанные с изготовлением препарата и обеспечить лучшие показатели растворимости и биодоступности при приеме внутрь. В табл. 2 мы приводим сведения о составе различных лекарственных форм ТК для того, чтобы читатели могли убедиться: состав композиции каждого препарата имеет большие качественные и количественные отличия. Такие отличия существенно влияют на свойства препарата. Так, на рис. 2 представлены результаты теста на растворимость референтного препарата ТК (Тиоктацид® БВ) и двух аналогов. Все три препарата производятся в Германии и отвечают стандартам надлежащей производственной практики. Но при этом референтный препарат содержит три вспомогательных компонента, а аналоги имеют в своём составе по восемь вспомогательных ве-

Таблица 2. Вспомогательные вещества в составе различных препаратов ТК [29].

Препарат	Наполнитель	Разрыхлитель	Связывающее	Лубрикант	Абсорбент
Тиоктацид БВ	ГН		Г	МС	
Тиогамма	ЛМ	ЦМ, КН	ГМ	Т, МС	КДК, С
Тиолепта	ЛМ	КК, КкН, ЦМ	К-30	КС	КДК
Берлитион	ЛМ	КкН, ЦМ	К-30	МС	КДК
Эспа-Липон	ЛМ	ЦМ, ЦП, КМК	К-25	МС	КДК, КД
Тиоктовая кислота-ВЕРТЕКС	ЛМ, ГН	ЦМ	Г	МС	КДК
Липоевая кислота «Марбиофарм»	ЛМ	ЦМ, КкМ	К-30	МС	КДК
Тиоктовая кислота-Виал	ЦМ	КК, КМК, КкН	К-30	МС, Т	КДК
Тиоктовая кислота «Атолл»	ЦМ, ЛМ	КкН	К-25	МС	КДК
Октолипен	ГН		Г	МС	КДК
Тиолипон	ЦМ, ЛМ	КМК	ГМ	МС, КС, НС, Т	КДК

Сокращения: Г — гипролоза; ГМ — гипромеллоза; ГН — гипролоза низкозамещенная; КД — кремния диоксид; КДК — кремния диоксид коллоидный; КК — крахмал картофельный; КкН — кроскармеллоза натрия; КМК — карбоксиметилкрахмал натрия; КН — кармеллоза натрия; ЛМ — лактозы моногидрат; К-25 — повидон К-25; К-30 — повидон К-30; КС — кальция стеарат; МС — магния стеарат; НС — натрия стеарилфумарат; С — симетикон; Т — тальк; ЦМ — целлюлоза микрокристаллическая; ЦП — целлюлоза порошок.

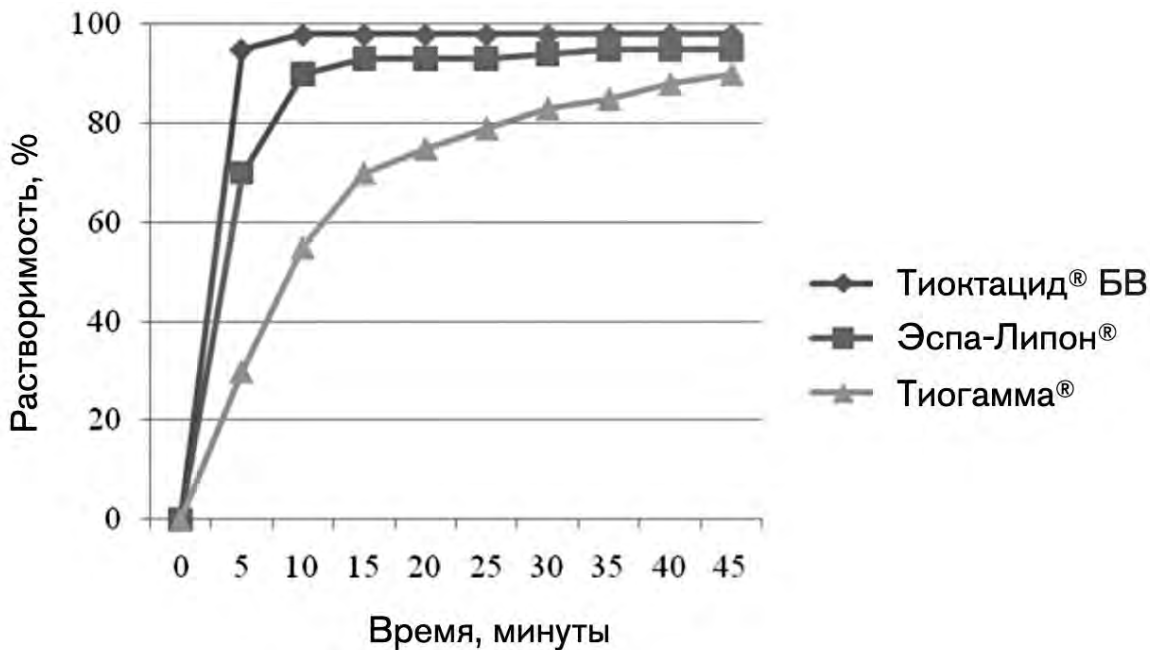


Рис. 2. Различия результатов теста на растворимость между Тиоктацидом® БВ (референтный препарат) и двумя другими препаратами ТК [23].

ществ, причём, только одно вспомогательное вещество (магния стеарат) общее в рецептуре всех трёх препаратов. В результате, на рис. 3 мы наблюдаем различия в растворимости, которые, в данном случае, обусловлены композицией вспомогательных веществ.

Вспомогательные вещества могут влиять не только на растворимость таблетированных форм ТК. К примеру, таблетки ТК часто изготавливаются методом прямого прессования. Однако ТК отличается низкой температурой плавления (примерно 60 °С)

и при формовании может прилипать к горячим прессовальным инструментам. Поэтому производители вынуждены включать в состав лекарственной формы лубрикант. Если с этой целью применяются соли двухвалентных металлов (кальция и/или магния стеарат) это может сделать препарат неустойчивым в процессе хранения, так как ТК образует соединения с двухвалентными металлами.

Альтернативной технологией, которая позволяет избежать прилипание массы ТК к прессовальным формам является метод влажной грануляции.

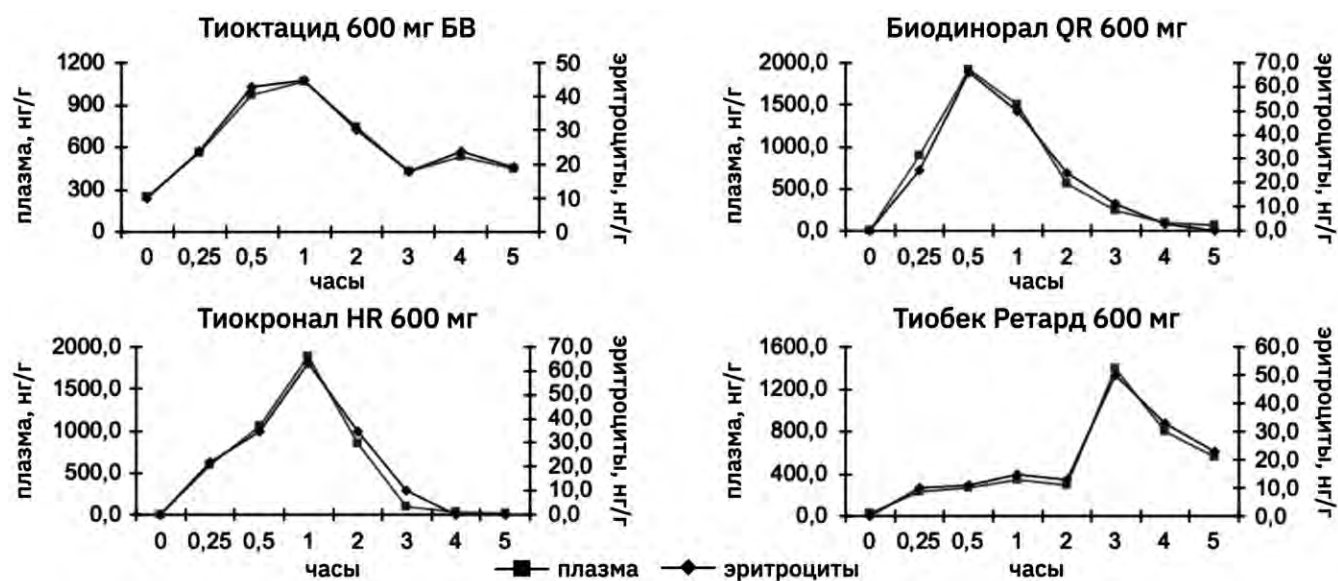


Рис. 3. Фармакокинетические кривые Тиоктацида® БВ (референтный препарат) в сравнении с тремя другими препаратами ТК. Несмотря на примерно сопоставимую величину AUC для всех четырёх препаратов, форма кривых может принципиально отличаться [31].

Таблица 3. Основные показатели фармакокинетики четырёх различных препаратов ТК для приема внутрь у здоровых добровольцев [31].

Препарат	AUC (нг·ч/г)	Cmax (нг/г)	Tmax (мин)
Тиоктацид® БВ 600 мг	3271 ± 373	1266 ± 238	88 ± 34†
Тиокронал® БВ 600 мг	2925 ± 448	2291 ± 287*†	64 ± 10†
Биодинарал® QR 600 мг	3142 ± 332	2263 ± 393*†	34 ± 4†‡
Тиобекретард® 600 мг	3187 ± 153	1398 ± 70	180

Сокращения: AUC — площадь под фармакокинетической кривой, Cmax — максимальная концентрация, Tmax — время наступления максимальной концентрации. БВ — быстрое высвобождение.

* $p < 0,05$ по сравнению с Тиоктацидом® БВ; † $p < 0,05$ по сравнению с Тиобекретард®; ‡ $p < 0,05$ по сравнению с Тиокроналом® БВ.

Но создание гранулята требует введения в рецептуру ряда вспомогательных веществ (лактоза, микрокристаллическая целлюлоза, кукурузный крахмал, поливидон, высокодисперсный диоксид кремния).

Другим путём для улучшения прессуемости таблеток является добавление вспомогательных веществ с основными свойствами (аргинин, лизин, гидроксиды, карбонаты или гидрокарбонаты щелочных или щелочноземельных металлов, гидроксид аммония и т. д.). Кроме того, для повышения фотостабильности таблетки ТК покрывают оболочкой [29].

Насколько различия в композиции препарата влияют на результаты терапии? К сожалению, в нашем распоряжении нет результатов сравнительных клинических исследований разных препаратов ТК. Большинство исследований в мире были выполнены с Тиоктацидом® БВ, который поэтому и в странах Западной Европы, и в России признан в качестве референтного препарата ТК. Но мы можем обратиться к результатам фармакокинетических исследований, в которых разные препараты ТК сравнивались с Тиоктацидом® БВ.

В табл. 3 приведены основные фармакокинетические показатели Тиоктацида® БВ в сравнении с тремя другими препаратами ТК. Исследование показало, что по величине Cmax ТК в плазме крови исследуемые препараты могут отличаться от референтного препарата на 80 % (отличия были статистически значимы для двух препаратов из трех). При этом, по времени достижения Cmax препараты могли опережать референтный препарат или отставать от него более чем в 2 раза [31].

БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ ТК

Требования регуляторов к исследованиям биоэквивалентности дженериков мало менялись за по-

следние годы и отражают классическую точку зрения о том, что два препарата с примерно одинаковой величиной площади под кривой «концентрация в плазме — время» (AUC) являются биологически эквивалентными друг другу. При этом, площадь под кривой «концентрация в плазме — время» является общепризнанным интегральным показателем, который характеризует количество действующего вещества, попавшего в кровоток после однократного приема.

Препараты, перечисленные в табл. 3, имеют сопоставимую величину AUC, но значительно отличаются по величине и времени наступления Cmax, а значит не совпадают друг с другом по скорости наступления и продолжительности терапевтического действия. Особенно это заметно при сравнении форм фармакокинетических кривых отдельных препаратов ТК (рис. 3). Таким образом, с формальной точки зрения, препараты, перечисленные в табл. 3, являются биоэквивалентными референтному препарату, но если смотреть на понятие биоэквивалентности шире, как на «отсутствие значительной разницы в скорости и степени, в которой активный ингредиент ... становится доступным в области своего действия» [37], приходится констатировать, что перечисленные препараты трудно признать эквивалентными друг другу.

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ТК

Отдельные индивидуумы могут отличаться по степени абсорбции одного и того же препарата в ЖКТ, могут обладать разной скоростью метаболизма и элиминации лекарственного средства (межиндивидуальная вариабельность). Обычно такие отличия зависят от врожденной активности ферментов, отвечающих за транспорт или метаболизм препарата в организме, поэтому изучением этих механизмов занимается особый раздел клинической фармакологии — фармакогенетика. С 2005 г. американская Администрация по лекарственным средствам и пищевым продуктам стала одобрять для рутинного применения фармакогенетические тесты, которые позволяют предсказать эффективность и безопасность препаратов у конкретного больного [32].

Гораздо хуже изучены механизмы внутрииндивидуальной вариабельности (ВВ), из-за которой усвоение препарата может варьировать у одного и того же больного от одного приема к другому. ВВ может иметь целый ряд возможных причин: непостоянный уровень pH в ЖКТ, приём пищи и напитков, изменяющих усвояемость препарата, циркадные ритмы и т. д. О высокой ВВ принято говорить в том случае, когда показатели AUC или Cmax, измеренные при повторных приемах одного и того же препарата, отличаются друг от друга более чем на 30 % [33, 34].

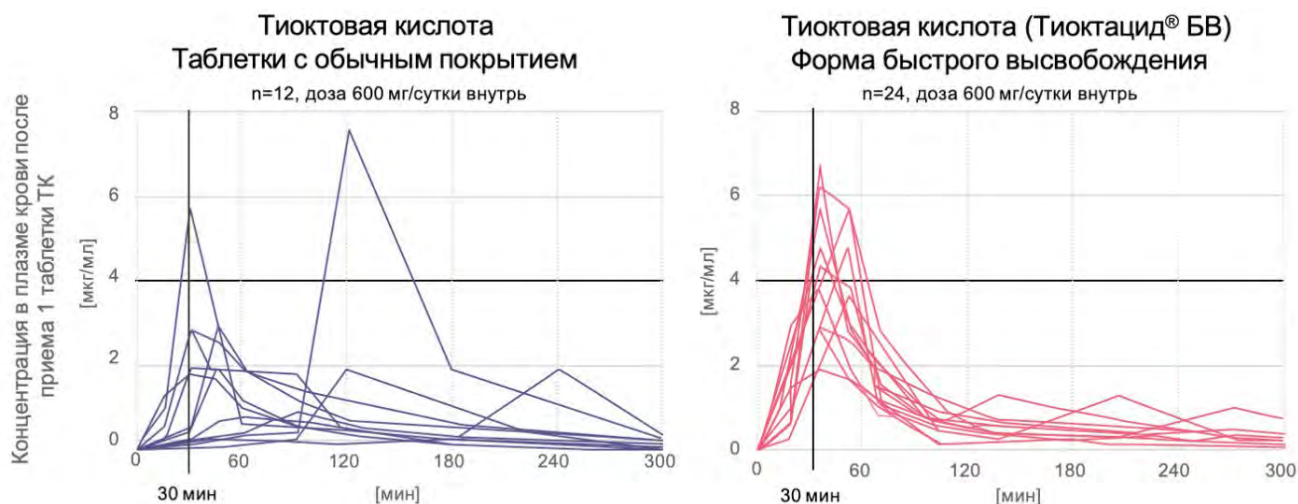


Рис. 4. Концентрация ТК в плазме здоровых добровольцев после приема одинаковых доз в виде обычных таблеток (график слева) и таблеток с быстрым высвобождением препарата (график справа). Разъяснения в тексте [23, 26].

ВВ незаметна в исследованиях биодоступности, так как в таких исследованиях каждый испытуемый принимает только одну дозу тестируемого препарата. Но при этом, высокий уровень внутрииндивидуальных вариаций может поставить под сомнение результаты исследований биоэквивалентности. Это было доказано в исследовании Siewert с соавторами. Исследователи воспроизвели стандартную процедуру исследования биоэквивалентности, когда каждый из 16-ти испытуемых последовательно получает два препарата: референтный и тестируемый, а исследователи сравнивают между собой средние значения величины AUC для тестового и референтного препаратов. Но в отличие от обычного исследования, Siewert с соавторами оба раза дали испытуемым один и тот же препарат верапамила, для которого была характерна высокая ВВ. В итоге, это исследование не смогло доказать биоэквивалентность препарата самому себе [35].

Большинство препаратов ТК являются препаратами с высокой ВВ. Например, для покрытых оболочкой таблеток альфа-липоевой кислоты с быстрым высвобождением, производства ILKO Pharmaceuticals, коэффициент ВВ составляет 58–65 % [38], а у раствора для питья — 59 % [39].

Высокая ВВ ТК ставит под сомнение результаты исследований биоэквивалентности, выполненных по обычной схеме [28]. Кроме того, назначая высоко вариабильный препарат, врач не может рассчитывать на постоянный, устойчивый и воспроизводимый эффект терапии. Единственным решением подобной проблемы является выбор препарата:

1. С низким (< 30 %) коэффициентом ВВ;
2. С доказанным в ходе рандомизированных клинических исследований лечебным эффектом.

Единственным препаратом ТК, который отвечает этим двум условиям, является Тиоктацид® БВ. Во-первых, это лекарственная форма с технологией быстрого высвобождения, что позволяет ускорить поступление препарата в системный кровоток. Согласно закону Фика, поток молекул через полупроницаемые мембраны пропорционален разнице концентраций, поэтому, активно высвобождаясь из лекарственной формы и создавая высокую концентрацию в просвете ЖКТ, молекулы ТК лучше и стабильнее абсорбируются. В ряду препаратов ТК Тиоктацид® БВ отличается большей биодоступностью [26] и минимальным значением коэффициента ВВ: всего 22 % [26] по сравнению 58–65 % [38, 39] у других препаратов. На рис. 4 представлены индивидуальные фармакокинетические кривые двенадцати добровольцев, которым 600 мг ТК были назначены в виде обычных таблеток (график слева) и кривые двадцати четырех испытуемых, которые получили ту же дозу Тиоктацида® БВ с быстрым высвобождением (график справа) [23, 26]. Сравнивая графики, легко заметить меньшую вариабельность и относительно более высокие значения пиковой концентрации ТК в плазме после назначения Тиоктацида® БВ. Во-вторых, именно Тиоктацид® БВ назначался в ходе двух самых крупных исследований ТК для приема внутрь у больных с диабетической нейропатией: NATHAN 1 и SYDNEY 2 [41, 42]. Эти исследования доказали, что ТК в суточной дозе 600 мг при постоянном приеме:

- уменьшает выраженность основных симптомов диабетической нейропатии (боль, парестезии, ощущение жжения и онемение) [41, 42];
- улучшает клиническую картину нейропатии по «шкале невропатических нарушений» (NIS) [41, 42];
- хорошо переносится больными [41,42].

Выводы

ТК — уникальное соединение, обладающее ин-сулиномиметическим, антиоксидантным и противовоспалительным действием. При этом ТК — одно из немногих лекарственных средств, у которых был доказан положительный эффект в отношении нейропатических нарушений у больных с диабетической нейропатией.

Применение ТК возможно, как в инъекционной форме, так и в виде таблетированных форм. Пероральные формы с самого старта терапии также показали эффективное снижение симптомов ДПН. При необходимости назначения инъекционных препаратов стоит учитывать, что трометамоловая соль (например, Тиоктацид® 600 Т) отличается лучшим профилем безопасности, не вызывает раздражения и болей в области инъекции и, в отличие от препаратов на основе меглюминовой и этилендиаминовой солей, не требует присутствия в растворе дополнительных веществ, увеличивающих растворимость (солюбилизаторов).

После завершения курса инъекций больные должны получать препараты ТК внутрь, причём исследования подтвердили целесообразность их длительного приема. При выборе препарата стоит учесть, что ТК отличается очень низкой и крайне вариабельной биодоступностью при приеме внутрь. Исследования показали, что у одного и того же больного после приема одинаковых доз ТК концентрации действующего вещества в плазме могут варьировать более чем на 50–60 %. При этом из целого ряда препаратов ТК, отличающихся по технологии производства и по составу вспомогательных веществ, **коэффициент вариаций никогда не был измерен**. Высокая ВВ делает обычные исследования биоэквивалентности малоинформативными. Были описаны случаи, когда из-за высокой ВВ один и тот же препарат давал в исследованиях биоэквивалентности две несопоставимые фармакокинетические кривые.

Поэтому при выборе препарата ТК рискованно опираться на результаты исследований биоэквивалентности [35]. Корректным решением проблемы в этом случае является выбор в пользу референтного препарата (Тиоктацид® БВ), для которого были доказаны:

1. Низкое значение коэффициента ВВ — 22 % [26];
2. Высокая клиническая эффективность в рандомизированных исследованиях у больных [41–45].

Литература

1. Gorąca A, Huk-Kolega H, Piechota A, Kleniewska P, Ciejka E, Skibska B. Lipoic acid - biological activity and therapeutic potential. *Pharmacol Rep*. 2011;63(4):849-858. doi:10.1016/s1734-1140(11)70600-4.
2. Theodosis-Nobelos P, Papagiouvanis G, Tziona P, Rekkas EA. Lipoic acid. Kinetics and pluripotent biological properties and derivatives. *Mol Biol Rep*. 2021;48(9):6539-6550. doi:10.1007/s11033-021-06643-z.

3. Packer L, Witt EH, Tritschler HJ. alpha-Lipoic acid as a biological antioxidant. *Free Radic Biol Med*. 1995;19(2):227-250. doi:10.1016/0891-5849(95)00017-r
4. Viana MDM, Lauria PSS, De Lima AA, Oprezka LCF, Marcelino HR, Villarreal CF. Alpha-Lipoic acid as an antioxidant strategy for managing neuropathic pain. *Antioxidants*. 2022;11(12):2420. doi:10.3390/antiox11122420.
5. Snedecor SJ, Sudharshan L, Cappelleri JC, Sadosky A, Mehta S, Botteman M. Systematic review and meta-analysis of pharmacological therapies for painful diabetic peripheral neuropathy. *Pain Pract*. 2014 Feb;14(2):167-84.
6. Ziegler D, Low PA, Freeman R, Tritschler HJ, Vinik AI. Predictors of improvement and progression of diabetic polyneuropathy following treatment with alpha-lipoic acid for 4 years in the NATHAN 1 trial. *J Diabetes Its Complicat*. 2016. 30, 350–356.
7. Garcia-Alcala H, Santos Vichido, C.I.; Islas Macedo, S.; Genestier-Tamborero, C.N.; Minutti-Palacios, M.; Hiralessamez, O.; Garcia, C.; Ziegler, D. Treatment with alpha-Lipoic Acid over 16 Weeks in Type 2 Diabetic Patients with Symptomatic Polyneuropathy Who Responded to Initial 4-Week High-Dose Loading. *J Diabetes Res*. 2015, 2015, 189857.
8. Agathos, E.; Tentolouris, A.; Eleftheriadou, I.; Katsaouni, P.; Nemetzas, I.; Petrou, A.; Papanikolaou, C.; Tentolouris, N. Effect of alpha-lipoic acid on symptoms and quality of life in patients with painful diabetic neuropathy. *J. Int. Med. Res*. 2018, 46, 1779–1790.
9. Sun, H.; Yao, W.; Tang, Y.; Zhuang, W.; Wu, D.; Huang, S.; Sheng, H. Urinary exosomes as a novel biomarker for evaluation of alpha-lipoic acid's protective effect in early diabetic nephropathy. *J. Clin. Lab. Anal*. 2017, 31, e22129.
10. Namazi N, Larijani B, Azadbakht L. Alpha-lipoic acid supplement in obesity treatment: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Clin Nutr*. 2018 Apr;37(2):419-428. doi: 10.1016/j.clnu.2017.06.002. Epub 2017 Jun 8. PMID: 28629898.
11. Salehi B, Berkay Yilmaz Y, Antika G, et al. Insights on the Use of alpha-Lipoic Acid for Therapeutic Purposes. *Biomolecules*. 2019;9(8):356. Published 2019 Aug 9. doi:10.3390/biom9080356.
12. Ghibu S, Richard C, Vergely C, Zeller M, Cottin Y, Rochette L. Antioxidant properties of an endogenous thiol: Alpha-lipoic acid, useful in the prevention of cardiovascular diseases. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2009;54(5):391-398. doi:10.1097/fjc.0b013e3181be7554.
13. Singh U, Jialal I. Alpha-lipoic acid supplementation and diabetes [retracted in: *Nutr Rev*. 2012 Aug;70(8):482]. *Nutr Rev*. 2008;66(11):646-657. doi:10.1111/j.1753-4887.2008.00118.x.
14. Wu CY, Benet LZ. Predicting drug disposition via application of BCS: transport/absorption/elimination interplay and development of a biopharmaceutics drug disposition classification system. *Pharm Res*. 2005;22(1):11-23. doi:10.1007/s11095-004-9004-4.
15. Li, G.; Fu, J.; Zhao, Y.; Ji, K.; Luan, T.; Zang, B. Alpha-lipoic acid exerts anti-inflammatory effects on lipopolysaccharide-stimulated rat mesangial cells via inhibition of nuclear factor kappa B (NF-κB) signaling pathway. *Inflammation* **2015***, 38, 510–519.
16. Mousavi, T.; Hadizadeh, N.; Nikfar, S.; Abdollahi, M. Drug discovery strategies for modulating oxidative stress in gastrointestinal disorders. *Expert Opin. Drug Discov*. **2020***, 15, 1309–1341.
17. Keith DJ, Butler JA, Bemer B, et al. Age and gender dependent bioavailability of R- and R,S-alpha-lipoic acid: a pilot study. *Pharmacol Res*. 2012;66(3):199-206. doi:10.1016/j.phrs.2012.05.002.
18. Hermann R, Mungo J, Cnota PJ, Ziegler D. Enantiomer-selective pharmacokinetics, oral bioavailability, and sex effects of various alpha-lipoic acid dosage forms. *Clin Pharmacol*. 2014 Nov 28;6:195-204. doi: 10.2147/CPAA.S71574.
19. Breithaupt-Gröger K, Niebch G, Schneider E, et al. Dose-proportionality of oral thioctic acid-coincidence of assessments via pooled plasma and individual data. *Eur J Pharm Sci*. 1999;8(1):57-65. doi:10.1016/s0928-0987(98)00061-x.
20. Chaumeil JC. Micronization: a method of improving the bioavailability of poorly soluble drugs. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 1998;20(3):211-215.
21. Acharya, P. C., Marwein, S., Mishra, B., Ghosh, R., Vora, A., & Tekade, R. K. (2018). Role of salt selection in drug discovery and development. In *Dosage Form Design Considerations* (pp. 435–472). Elsevier.
22. Serajuddin AT. Salt formation to improve drug solubility. *Adv Drug Deliv Rev*. 2007;59(7):603-616. doi:10.1016/j.addr.2007.05.010
23. Применение тиоктовой кислоты в терапии диабетической полиневропатии / Ю. Б. Белоусов, Е. В. Афанасьева, Д. Ю. Белоусов, С. К. Зырянов // *Качественная клиническая практика*. — 2011. — № 1. — С. 85-91. — EDN RWV0ZP.
24. Влияние вспомогательных веществ на эффективность и безопасность препаратов тиоктовой кислоты / В. В. Архипов, Г. И. Городецкая, М. В. Журавлева [и др.] // *PMЖ*. — 2016. — Т. 24, № 26. — С. 1788-1794. — EDN XRMBFV.
25. Williams HD, Trevaskis NL, Charman SA, et al. Strategies to address low drug solubility in discovery and development. *Pharmacol Rev*. 2013;65(1):315-499. doi:10.1124/pr.112.005660
26. Взаимозаменяемость препаратов тиоктовой кислоты / Г. И. Городецкая, В. В. Архипов, М. В. Журавлева [и др.] // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. — 2016. — № 9-3. — С. 357-364. — EDN WLWUZH.
27. Pop, A., Crişan, S., Bărcă, M., Ciobanu, A.-M., Varlas, V., Pop, C., Pali, M.-A., Cauni, D., Ozon, E., Udeanu, D., Trifu, S., & Năşui, B. (2021). Evaluation of dissolution profiles of a newly developed

- solid oral immediate-release formula containing alpha-lipoic acid. *Processes (Basel, Switzerland)*. 2019;9(1):176. https://doi.org/10.3390/pr9010176
28. Mignini F, Nasuti C, Gioventu G, Napolioni V, Fasani R et al., (2012) Human Bioavailability and Pharmacokinetic Profile of Different Formulations Delivering Alpha Lipoic Acid. 1:418. doi:10.4172/scientificreports.418
 29. Современные подходы к технологии таблетированных лекарственных форм тиоктовой кислоты (обзор) / С. Н. Егорова, И. В. Булыгина, Н. В. Воробьева [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2021. – Т. 10, № 2. – С. 32-41. – DOI 10.33380/2305-2066-2021-10-2-32-41. – EDN CRMDBI.
 30. Hogan DJ. Allergic contact dermatitis to ethylenediamine. A continuing problem. *Dermatol Clin.* 1990 Jan;8(1):133-6. PMID: 2137392.
 31. Amenta F, Traini E, Tomassoni D, Mignini F. Pharmacokinetics of different formulations of thioctic (alpha-lipoic) acid in healthy volunteers [published correction appears in *Clin Exp Hypertens.* 2009 Feb;31(1):92]. *Clin Exp Hypertens*. 2008;30(8):767-775. doi:10.1080/10641960802563568
 32. Squassina A, Manchia M, Manolopoulos VG, et al. Realities and expectations of pharmacogenomics and personalized medicine: impact of translating genetic knowledge into clinical practice. *Pharmacogenomics*. 2010;11(8):1149-1167. doi:10.2217/pgs.10.97
 33. Kang, Q., & Vahl, C. I. (2017). Testing for bioequivalence of highly variable drugs from TR-RT crossover designs with heterogeneous residual variances. *Pharmaceutical Statistics*, 16(5), 361–377. http://doi.org/10.1002/pst.1816
 34. Knahl, S. I., Lang, B., Fleischer, F., & Kieser, M. (2018). A comparison of group sequential and fixed sample size designs for bioequivalence trials with highly variable drugs. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 74(5), 549–559. https://doi.org/10.1007/s00228- 018-2415-7
 35. Borbe, Harald, and Heinz Ulrich, editors. *Neue Biochemische, Pharmakologische Und Klinische Erkenntnisse Zur Thioctsäure*. delta, 1989.
 36. Blume, H., Zhong, D., Elze, M., Wendt, G., Schug, B., Scheidel, B. ... Hagenlocher, M. (1994). Advantages of a steady-state crossover design in assessment of bioequivalence of highly variable drugs: propafenone. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2(5-6), 385-393. https://doi.org/10.1016/0928-0987(94)00068-9
 37. US Food and Drug Administration Code of Federal Regulations, 21 CFR 314.3(b), 2019.
 38. Bulut B, Sarraçoğlu N, Pınarbaşı O. Alpha lipoic acid bioequivalence study redesigned: a candidate for highly variable drugs. *Istanbul Journal of Pharmacy.* 2021; 51(1):8-1.
 39. Böhm S. What can oral thioctic therapy accomplish? Steadier plasma levels of thioctic acid with the help of a new oral formulation. *MMW Special. Münch med Wschr.* 1999;141(Suppl):1–5.
 40. Reljanovic M., Reichel G., Rett K. et al. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (α-lipoic acid): A two-year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). *Free Radic Res.* 1999 Sep;31(3):171-9.
 41. Ziegler D, Low PA, Litchy WJ, et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with α-lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. *Diabetes Care.* 2011;34(9):2054-2060.
 42. Ziegler D, Ametov A, Barinov A, Dyck PJ, Gurieva I, Low PA, Munzel U, Yakhno N, Raz I, Novosadova M, Maus J, Samigullin R. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care.* 2006 Nov;29(11):2365-70.
 43. Ametov AS, Barinov A, Dyck PJ, et al. SYDNEY Trial Study Group. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial. *Diabetes Care.* 2003 Mar;26(3):770-6.
 44. Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med.* 2004 Feb;21(2):114-21.
 45. Snedecor SJ, Sudharshan L, Cappelleri JC, Sadosky A, Mehta S, Botteman M. Systematic review and meta-analysis of pharmacological therapies for painful diabetic peripheral neuropathy. *Pain Pract.* 2014 Feb;14(2):167-84.