



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **70259**

(13) **U**

(51) МПК

A61K 31/255 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2011 10322	(72) Винахідник(и): Слізарова Євгенія Павловна (RU)
(22) Дата подання заявки: 23.08.2011	(73) Власник(и): ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "КОНСОРЦИУМ- ПІК", 125581, г. Москва, ул. Фестивальная, 22, корп. 6, помещение правления (RU)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 11.06.2012	(74) Представник: Плотнікова Марина Анатоліївна, реєстр. №290
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 11.06.2012, Бюл.№ 11	

(54) СПОСІБ ПРИГОТУВАННЯ ТАБЛЕТОК ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ДИБІКОР

(57) Реферат:

Спосіб приготування таблеток лікарського засобу включає зважування інгредієнтів із розрахунку на кожну таблетку кількості таурину, целюлози мікрокристалічної, крохмалю картопляного, желатину, кремнію діоксиду колоїдного, кальцію стеарату. Виконують роздільне просіювання інгредієнтів, приготування зволожувача і таблеткової маси. Після гранулювання і опудрення сумішшю порошків кремнію діоксиду колоїдного і кальцію стеарату отриману масу направляють на титриметричний аналіз на вміст таурину та на таблетування. Перевіряють на справжність, здійснюють фасування та упакування.

UA 70259 U

Корисна модель належить до області лікарських засобів на основі таурину, які використовуються в терапії, і може бути використана при лікуванні серцево-судинної недостатності як лікувально-профілактичного засобу, який нормалізує функцію серця, знижує ризик розвитку аритмії, має протиатерогенні властивості на тлі ішемії і гіпоксії, а також має гіполіпідемічні, гепатопротективні і протизапальні властивості, для використання в комплексній терапії хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу і метаболічний синдром (МС). Засіб можливо застосовувати як у вигляді лікувального препарату, так і у вигляді БАД до їжі, що використовується з профілактичною метою.

Відомий засіб для лікування серцево-судинної недостатності, який складається із таурину і наповнювача - крохмалю картопляного, желатину, мікрокристалічної целюлози, аеросилу і кальцію стеариновокислого, взятих при певних співвідношеннях. Позитивний ефект полягає в розширенні області застосування при лікуванні серцево-судинної недостатності (RU № 2001616).

Відомий протиішемічний засіб, який містить таурин, компонент, що є джерелом магнію, який містить компонент на основі винної кислоти, вибраної із групи: винна кислота, її ізомери, натрієва сіль винної кислоти, динатрієва сіль винної кислоти, натрієва сіль ізовинної кислоти, динатрієва сіль ізовинної кислоти, калієва сіль винної кислоти, дикалієва сіль винної кислоти, калієва сіль ізовинної кислоти, дикалієва сіль ізовинної кислоти, амонійна сіль винної кислоти, диамонійна сіль винної кислоти, амонійна сіль ізовинної кислоти, діамонійна сіль ізовинної кислоти або їх суміші; компонент на основі L-глутамінової кислоти, вибраний із групи: L-глутамінова кислота, моно-L-глутамінат натрію, ди-L-глутамінат натрію, моно-L-глутамінат амонію, ди-L-глутамінат амонію, моно-L-глутамінат калію, ди-L-глутамінат калію або їх суміші; компонент на основі фумарової кислоти, вибраний із групи: фумарова кислота, монофумарат натрію, дифумарат натрію, монофумарат амонію, дифумарат амонію, монофумарат калію, дифумарат калію або їх суміші; компонент на основі янтарної кислоти, вибраний із групи: янтарна кислота, моносукцинат амонію, дисукцинат амонію, моносукцинат натрію, дисукцинат натрію, моносукцинат калію, дисукцинат калію, моноетилсукцинат, діетилсукцинат або їх суміші; компонент на основі L-аспарагінової кислоти, вибраний із групи: L-аспарагінова кислота, моно-L-аспарагінат калію, ди-L-аспарагінат калію, моно-L-аспарагінат натрію, ди-L-аспарагінат натрію, моно-L-аспарагінат амонію, ди-L-аспарагінат амонію або їх суміші; як компонент, що є джерелом магнію, щонайменше одна сполука магнію з янтарною, фумаровою, глутаміновою, аспарагіновою, яблучною, лимонною або ізолимонною кислотою в кількості 5-300 мг і/або щонайменше одна сполука загальної формули $(R_1)_n\text{-Mg} - (R_2)_m$, де R_1 і R_2 - радикали янтарної, фумарової, глутамінової, аспарагінової, яблучної, лимонної або ізолимонної кислоти; $n=1-50$, $m=1-50$, при цьому засіб повинен містити щонайменше одну калієву і щонайменше одну амонійну сіль (RU № 2259822).

Відомий спосіб отримання таблеток жувальної гумки двошарової конфігурації, яка передбачає формування першої складової частини змішуванням матеріалу жувальної основи у вигляді часток з матеріалом основи таблетки у вигляді часток, формування другої складової частини, що містить матеріал основи таблетки у вигляді часток, подачу однієї складової частини в прес для таблетування і пресування, подачу другої складової частини в прес для таблетування і пресування обох складових частин в пресі для забезпечення можливості матеріалам кожної складової частини зв'язуватися разом та утворювати таблетку жувальної гумки, що містить дві нероз'ємні складові частини, і, врешті решт, витягнення таблетки жувальної гумки. Першу складову частину подають в прес для таблетування перед другою складовою частиною, одна або більше додаткових складових частин, які виконані із того ж матеріалу, що і перша і друга складові частини, або із матеріалу, який відрізняється від матеріалу першої і другої складових частин, подають в прес для таблетування і спресовують для отримання таблетки з трьома або більше шарами (RU № 2341970).

Відомий спосіб отримання біологічно активної добавки до їжі, який передбачає підготовку і перемішування водорозчинних і жиророзчинних вітамінів, макро- і мікроелементів, енергетичної системи і допоміжних речовин і подальше їх інкапсулювання, як енергетичну систему використовують комбінацію амінокислоти таурину і кави, при цьому амінокислота таурин одночасно є носієм для водорозчинних вітамінів, а кофеїн - носієм для жиророзчинних вітамінів, а вводимі допоміжні речовини одночасно є джерелом макро- і мікроелементів. Підготовлюють порошкоподібну суміш водорозчинних вітамінів, 90 частин цієї суміші опилують порошком таурину, а із 10 частин суміші водорозчинних вітамінів, що залишились, готують розчин зволожувача при співвідношенні суміш вітамінів: вода 1:2, яким зволожують підготовлену суміш таурину і вітамінів, і проводять вологе гранулювання, потім підсушують гранули при температурі не вище 32 °C, після чого проводять сухе гранулювання. Нанесення жиророзчинних вітамінів на

каву проводять шляхом зрошення кави водно-вітамінно-кисневою сумішшю при співвідношенні 1:1 і одночасно проводять вологе гранулювання, потім підсушують гранули при температурі не вище 32 °С, після чого проводять сухе гранулювання. Гранули таурину з водорозчинними вітамінами перемішують з гранулами кави з жиророзчинними вітамінами, після чого проводять їх опудрення допоміжними речовинами і направляють отриману масу на інкапсулювання в тверді желатинові капсули. Як допоміжні речовини використовують речовини, вибрані із групи: аеросил, тальк, стеаринова кислота, стеарат кальцію, стеарат магнію, стеарат алюмінію (RU № 2323599, найближчий аналог).

Недоліками відомих засобів і способів їх отримання є вузькість спектра застосування, а також порівняно низька активність, що обмежує лікарське застосування отриманого засобу і можливість суттєвих побічних явищ у зв'язку з неоптимальними режимними характеристиками способу, які впливають на властивості виробу, неоптимальною лікарською формою інгредієнтів, що містяться в ній, і засобу в цілому.

Технічною задачею корисної моделі є отримання удосконаленого способу виробництва лікарського засобу та розширення арсеналу способів виробництва таких засобів.

Технічний результат полягає у підвищенні лікувальної активності засобу, який містить таурин, в таблетках, мінімізації побічних явищ, а також розширенні спектра їх застосування для ефективного зниження рівня САТ, в комплексній терапії кардіоваскулярної і гастроінтестинальної форм, при діабетичній і автономній нейропатії, при цукровому діабеті 2 типу, для корекції порушень вуглеводного обміну і добового профілю артеріального тиску у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю і метаболічним синдромом порушень функції печінки, зокрема покращення показників білірубину, аспартатамінотрансамінази (АсТ), аланінамінотрансамінази (АлТ), загального холестерину (ЗХ), фібриногену, ваги, індексу маси тіла, неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), стимулює репаративні процеси при дистрофічних захворюваннях і процесах, сприяє нормалізації функції клітинних мембран, покращенню обмінних процесів.

Суть корисної моделі полягає в тому, що реалізується спосіб приготування таблеток лікарського засобу, при якому зважують інгредієнти із розрахунку на кожену таблетку масою 0,3 г в кількості таурину 250 мг, целюлози мікрокристалічної (МКЦ) 23 мг, крохмалю картопляного 18 мг, желатину 6 мг, кремнію діоксиду колоїдного 0,3 мг, кальцію стеарату 2,7 мг, виконують роздільне просіювання інгредієнтів на віброситі і приготування зволожувача, для чого в реактор завантажують воду очищену і желатин та перемішують їх до отримання однорідної маси зволожувача, потім виконують приготування таблетної маси, для чого просіяні і зважені таурин, целюлозу мікрокристалічну, крохмал картопляний завантажують в ємність сушарки-гранулятора і ведуть процес гранулювання в режимі зважувально-киплячого шару, що формується при швидкості потоку зволожувача 14-16 л/год., температурі прогрівання сушарки-гранулятора 60-70 °С, тиску 0,4-0,6 ати, температурі у зважувально-киплячому шарі 35-45 °С, з отриманням гранулята вологістю від 1,3 % до 2,5 %, який піддають сухому гранулюванню на віброситі з діаметром отворів 1,5-2,0 мм, а потім опудрення сумішшю порошоків кремнію діоксиду колоїдного і кальцію стеарату в змішувачі-опудрювачі протягом 5-10 хвилин, після чого проводиться титриметричний аналіз на вміст таурину не менше 0,235 г на 0,3 г отриманої маси, які направляють на таблетування, яке проводять на таблеточному пресі з отриманням плоскоциліндричних таблеток, перевіряють на справжність за допомогою кольорової реакції, після чого виконують фасування та упакування.

Переважно перевірку на справжність виконують в лужному середовищі в присутності фенолфталеїну, який викликає малинове забарвлення, що усувається при наступній обробці формаліном, перевірку на справжність виконують за наявності на хроматограмі досліджуваного розчину плями бузкового кольору, що спостерігається на рівні плями стандартного зразка речовини-свідка (СЗРС) - таурину.

Крім того, проводиться аналіз на вміст у таблетках 2-аміноетанолу в кількості не більше 0,1 %, а після таблетування проводиться перевірка середньої маси таблеток 0,3±5 %, перевірка розмірів таблеток: діаметра 9,0±0,2 мм, висоти 3,2±0,4 мм, а також перевірка розпадної не більше 15 хв, міцності на злам не менше 3 кг і міцності на стираність не менше 75 %, а приготовлений зволожувач проціджують перед гранулюванням через подвійний шар марлі або через сито із нержавіючої сталі.

Спосіб приготування таблеток лікарського засобу в технологічному процесі виробництва таблеток Дибікор® реалізується наступним чином.

Процес виробництва таблеток лікарського засобу "Дибікор®" складається із наступних стадій:

- санітарна підготовка виробництва;

- 5
- підготовка сировини;
 - просіювання сировини;
 - приготування зволожувача;
 - отримання маси для таблетування (гранулювання, сухе гранулювання, опудрення);
 - таблетування і знепилання;
 - фасування та упакування.

Обладнання

Тип обладнання	Назва / марка
Вібросито	СВ2-0.9-1772 (Росія)
Реактор із мішалкою	Об'єм 100 л
Змішувач-опудрювач СМ 75	СМ 75
Сушарка-гранулятор	СГ-30
Змішувач-опудрювач	барабанного типу ("Арт-Лайф", Росія)
Прес роторний	РТМ-41 L (Україна)
Автоматична фасовочна лінія:	
- блістерна машина	МС 000.14.30 (Італія)
- картонажна машина	Мод. РММ (Італія)

- 10 Санітарна підготовка виробництва.
Включає стадії підготовки води, підготовки вентиляційного і технологічного повітря, підготовки миючих розчинів і дезінфікуючих засобів, підготовки технологічного одягу, приміщень і обладнання, підготовки персоналу до роботи.

Підготовка сировини.

- 15 Вся сировина і пакувальні матеріали проходять вхідний контроль у контрольно-аналітичній лабораторії ВКК. Результати перевірки кожної серії оформляються аналітичним паспортом.

Склад інгредієнтів на одну таблетку:

Діюча речовина:

- 20 Таурин (2-аміноетансульфонова кислота, $H_2N - CH_2 - CH_2 - SO_3H$) являє собою білий без кольору кристалічний порошок з молекулярною масою 125,15 ум.од. і температурою) 250 мг (ГП "Завод хімічних реактивів" НТК "Інститут монокристалів" НАН, Україна; ФГУП "СКТБ "Технолог", Росія; ТОВ "ЕКОХІМ-ІННОВАЦІЇ", Росія).

Целюлоза мікрокристалічна (Eur.Ph, USP/NF)	23 мг
Крохмаль картопляний (BP Eur.Ph, USP)	18 мг
Желатин (Eur.Ph, USP/NF)	6 мг
Кремнію діоксид колоїдний (ТУ 24.1-31695418-002-2003, Eur.Ph, USP/NF)	0,3 мг
Кальцію стеарат (Eur.Ph, USP/NF або ТУ 6-09-4233-76)	2,7 мг

- 25 Сировина і допоміжні матеріали надходять у виробництво тільки з дозволу начальника ВКК при отриманні позитивних результатів аналізів, із записом у маршрутній карті.

Сировина, пакувальні матеріали передають зі складу на виробничу ділянку в кількості, необхідній для роботи впродовж однієї зміни. На кожну серію отриманих таблеток обов'язкова наявність сертифікату якості сировини. В маршрутній карті повинно бути записано, яку кількість кожного виду сировини і пакувальних матеріалів передано у виробництво.

- 30 Тару із сировиною розкривають у спеціально виділеному приміщенні (тамбур-шлюзі). Для скорочення пилевиділення поліетиленові пакети із сировиною протирають ззовні вологими серветками, складають на стіл (візок) і ретельно протирають їх серветками із безворсового матеріалу або поролоновими губками, змоченими розчином перексиду водню (масова частка 1-6 %), потім передають у "чисте приміщення".

- 35 Рулони алюмінієвої фольги і полівінілхлоридної плівки спочатку протирають вологими серветками із безворсової тканини, потім звільняють від транспортної тари, оброблюють дезрозчинами і через шлюз передають у "чисті приміщення".

Матеріали, призначені для групового упакування контурних упаковок, надходять на ділянку упакування, маючи дозвіл на їх використання у виробництві.

- 40 Приготування зволожувача.

Отриманий зі складу желатин зважується на вагах в розрахунковій кількості. В реактор завантажують необхідну кількість води очищеної кімнатної температури. Зважений желатин переносять в реактор і перемішують. Перемішування продовжують до отримання однорідної маси. Приготовлений розчин при необхідності (наявність механічних домішок) проціджують

через подвійний шар марлі або сито із нержавіючої сталі в ємність, обладнану відповідною етикеткою, і передають на стадію приготування таблеткової маси.

Просіювання сировини.

Отримані зі складу таурин, мікрокристалічна целюлоза (МКЦ), аеросил, крохмаль картопляний і кальцію стеарат просіюють на віброситі.

Просіювання порошоків ведуть окремо, очищаючи сито після кожного виду сировини. Отримані просіви гранульовщик в закритих і етикетованих приймальних ємностях передає на стадію отримання грануляту.

Отримання маси для таблетування.

Гранулювання.

Просіяні і зважені на вагах таурин, МКЦ, крохмаль картопляний завантажують в ємність сушарки-гранулятора.

Дозовано подають в сушарку-гранулятор розчин желатину, отриманий на стадії "Приготування зволожувача".

Температура прогріву сушарки-гранулятора, °C	60-70 °C
Тиск при завантаженні, ати	0,1-0,2
Тиск при гранулюванні, ати	0,4-0,6 ати
Температура в псевдорідкому шарі, °C	40±5 °C
Швидкість подачі зволожувача, л/год.	14-16
Вологість гранулята	від 1,3 до 2,5 %.

Процес гранулювання ведуть у режимі зважувально-киплячого шару.

Потік повітря, всмоктуваний вентилятором, проходить через повітряний фільтр, калориферну підігрівну установку і, потрапляючи безпосередньо під дно резервуара сушарки-гранулятора, проходить через його резервуар з інгредієнтами знизу вгору. При цьому змішані частки таурину, МКЦ, крохмалю картопляного приходять у зважувально-киплячий шар. Потім у зважувально-киплячий шар через форсунку насосом подається зволожувач - гранулююча рідина. Зважувально-киплячий шар - стан шару сипучого матеріалу, при якому під впливом потоку, що проходить через зволожувач, частки твердого матеріалу інтенсивно переміщуються одна відносно іншої. У цьому стані шар нагадує киплячу рідину, набуваючи деякі її властивості, і його поведінка підпорядковується законам гідростатики. Перехід нерухомого шару у зважувально-киплячий відбувається при певній швидкості зволожувача, коли гідродинамічний тиск потоку врівноважує силу ваги, яка діє на сформовані зернисті частки. У випадку подальшого збільшення швидкості шар може спочатку розширюватися при незмінному гідралічному опорі, а у випадку перевищення умови рівноваги частки починають виноситися із шару. В результаті за відсутності від заданих для даних інгредієнтів оптимальних параметрів режиму і подальшого росту швидкості шар стає неоднорідним: відбувається прорив крупних пазирів газу через нього і починається інтенсивний викид часток у простір над його поверхнею. Можливо також утворення газових пробок. Зважувально-киплячий шар характеризується сталістю температури по висоті і перерізу, навіть якщо в ньому протікають процеси з більшим тепловим ефектом, а також високими значеннями коефіцієнта теплопередачі до поверхонь теплообміну. Процес гранулювання, що протікає в режимі зважувально-киплячого шару, зумовлює появу в желатині в нерівноважних умовах специфічних кластерів нанометрових розмірів. Дані кластери виконують армуючу функцію для термотропного гелю желатину. Желатин має всі необхідні якості (ізотропність фізико-механічні властивості, гідрофільність, прозорість, стійкість до дії кислих і лужних розчинів, пластичність), необхідними для утворення кластерів. Молекула таурину в режимі зважувально-киплячого шару виявляється затиснута між ділянками молекул желатину, кожна із яких складається із переплетених між собою поліпептидних ланцюгів. Кластерний механізм агрегації часток визначає кінетику термічної форконденсації суміші інгредієнтів (олігомерів). Мінімальна концентрація нанодефектів на поверхні гранул пояснюється асоціацією та упорядкуванням молекул таурину в присутності желатину. В результаті отримана продукція має властивості, що забезпечують ефективність і широкий спектр дії, тобто вирішення поставленої задачі та отримання вищезгаданого технічного результату.

Після закінчення процесу гранулят вивантажують в ємність і передають на стадію "Сухе гранулювання".

Сухе гранулювання.

З метою покращення однорідності таблетмаси гранулят піддають сухому гранулюванню на віброситі. Для нього гранулят із ємності совком вивантажують в приймальний бункер вібросита і ведуть просів через установлену сітку з діаметром отворів 1,5-2,0 мм.

Одержаний після гранулювання гранулят збирають в ємності, зважують на вагах і в ємностях з прикріпленими етикетками з вказівкою найменування препарату і передають на операцію "Опудрення гранулята".

Опудрення гранулята.

В змішувач-опудрювач завантажують сухий гранулят і туди ж поміщають заздалегідь зважені аеросил і кальцію стеарат. Щільно закривають кришку змішувача і включають змішувач на 5-10 хвилин. По закінченні процесу перемішування суміш вивантажують в ємності, маркують з вказівкою найменування, серії, дати виготовлення, номера зміни.

Після аналізу на кількісний вміст таурину суміш передають на стадію "Таблетування" для отримання таблеток.

Таблетування та знепилення.

Отриману масу для таблетування засипають в бункер таблеткового преса і розпочинають пробне пресування. Після настройки маси таблетки перевіряють за якісними показниками: зовнішній вигляд, середня маса, відхилення від середньої маси, міцність на злам, міцність на "стираність", розпад, розчинення.

Середня маса таблеток Дибікор® 250 мг повинна бути $0,3 \pm 5\%$ (від 0,285 до 0,315 г), діаметр $9,0 \pm 0,2$ мм, висота $3,2 \pm 0,4$ мм.

Таблетки повинні бути міцними. Міцність на злам повинна бути не менше 3 кг, міцність на стираність не менше 75 %.

Оцінку зовнішнього вигляду виконують на підставі огляду неозброєним оком 50-100 таблеток. Таблетки повинні мати цільні краї без вищерблених місць, правильну форму, поверхня повинна бути гладкою та однорідною.

Готові таблетки надходять в знепилювач. Знепилювання можна проводити на пробивному ситі з отворами 6-8 мм.

Одночасно із знепилюванням ведуть відбракування таблеток, відділяючи таблетки зламані, з нерівними краями, шаруваті, з налипанням та іншими дефектами.

Придатні таблетки зсипають в ємності з етикеткою, на якій вказано найменування препарату, № серії, маса таблеток, прізвища машиніста-таблетувальника і дата виготовлення таблеток. Некондиційні таблетки передають на стадію "Переробка використаних відходів".

При відповідності таблеток Дибікор® вимогам НД їх передають на фасування та упакування. Фасування та упакування таблеток.

Таблетки Дибікор® фасують по 10 штук в контурну чарункувату упаковку із плівки полівінілхлоридної і фольги алюмінієвої.

Фасування таблеток здійснюється на автоматичній машині.

Принцип роботи машини: розігрів плівки, формування на ній стиснутим повітрям заглиблень (кишень або чарунок), охолодження водою сформованої плівки, заповнення чарунок таблетками, покриття таблеток алюмінієвою фольгою, запаювання (термозварювання) заповненої таблетками термоплівки і покриваючої фольги, охолодження запаюного полотна, вирублення контурної чарункової упаковки. Всі ці операції здійснюються автоматично.

Кондиційні блістери після вузла вирубного штампа поступають по транспортеру на картонуючу лінію для автоматизованого упакування по 6 штук блістерів разом з інструкцією із застосування в картонну пачку.

На стадії упаковки упаковщик контролює:

- якість первинного упакування, заповненість таблетками контурних чарункових упаковок, їх герметичність;

- якість картонної пачки: зовнішній вид, клеєність, щільність прилягання клапана, якість типографського друку, наявність штампа номера серії і строка придатності;

- відповідність найменування препарату і номеру серії, строку придатності на первинній і вторинній упаковці, транспортній тарі.

Закриті картонні пачки рядками складаються в транспортну тару (ящики із гофрованого картону) по 140 шт, які клеюють стрічкою з липким шаром за ДОСТ 18251-72 (марки Б або В) або скотчем, кінці якого скріплюють групою етикеткою, додатково на коробку наклеюється номер упаковщика.

Упаковані ящики з готовою продукцією упаковщик ставить на піддон і в кінці зміни переміщає в зону карантинного зберігання.

Після формування серії на складі готової продукції контролер БОК відбирає середню пробу і здає її на повний хімічний аналіз і мікробіологічний контроль.

На кожен серію продукції, яка відповідає вимогам НТД, оформляють паспорт, який служить підставою для оформлення накладної і здачі продукції на склад.

Опис таблеток лікарського засобу

Зовнішній вигляд	Таблетки білого або майже білого кольору, плоскоциліндричні з рискою і фаскою
Середня маса, г	0,30 г \pm 5 % 0,285-0,315
Розпад, хв	не більше 15 хвилин
Кількісне визначення (Титриметричний)	від 0,235-0,263 г
Сторонні домішки	2-аміноетанолу не більше 0,1 %
Розчинення	Не менше 75 % за 15 хв
Справжність	1. Кольорова реакція: З'являється малинове забарвлення в присутності фенолфталеїну в лужному середовищі, яке зникає при обробці формаліном (амінокислота). 2. Метод ТСХ: На хроматограмі досліджуваного розчину пляма бузкового кольору повинна спостерігатися на рівні плями СЗРС таурину
Мікробіологічна чистота	ГФ XI, Вим. № 3, категорія 3А
Кількість таблеток в блістері, шт.	10
Якість формовки, вирубки, зварювання	Формовка, вирубка, зварювання без дефектів
Герметичність	Герметично
Відтиск номера серії і строку придатності	Відтиск чіткий, точно у відведеному місці
Зовнішній вигляд пачки, інструкції	Відсутність заломів, надривів, зім'ятості, забруднень
Якість відтиску номера серії і строку придатності на пачці	Печатка чітка, рівна, незмазана, точно у відведеному місці
Якість складання інструкції	Відсутність заломів, надривів, зім'ятості, забруднень
Правильність комплектації пачки	6 блістерів у пачці разом із інструкцією із застосування.

- 5 Для підтвердження технічного результату в частині властивостей лікарського засобу, отриманого заявленим способом, проведені клінічні дослідження, результати яких викладені в наведених нижче звітах.

Звіт.

- 10 Про роботу "Подвійне сліпе плацебо-контрольоване порівняльне клінічне дослідження ефективності і безпеки застосування препарату "Дибікор" у пацієнтів з порушеннями функції печінки".

Місце: ДУ Центрального науково-дослідного інституту гастроентерології.

Мета: дослідити ефективність і безпеку застосування препарату "Дибікор" у хворих із неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП).

- 15 Завдання:

1. Оцінити ефективність і безпеку застосування препарату "Дибікор" у пацієнтів із порушеннями функцій печінки.

2. Порівняти ефективність застосування препарату "Дибікор" у даної категорії хворих з групою плацебо.

- 20 Критерії включення хворих:

1. Вік старше 18 років

2. Згода хворого на дослідження

3. Виявлення у хворого із НАЖХП (початкові стадії: стеатоз, стеатогепатит)

4. Супутній цукровий діабет 2 типу легкого перебігу/порушення толерантності до глюкози.

- 25 Тривалість і схема лікування:

0,5 г 2 рази на день за 20 хвилин до їжі 3 місяці.

Дослідження включало:

2. Огляд лікарем до і після курсу лікування препаратом "Дибікор"/плацебо.

3. Клініко-лабораторне обстеження до і після курсу лікування:

- клінічний аналіз крові і біохімічний аналіз крові
- ліпідний спектр
- коагулограма
- дослідження оксиду азоту в сироватці крові.

5 4. Інструментальне обстеження. УЗД органів черевної порожнини, ЕГДС.

Результати:

Обстежено 40 хворих, середній вік склав $56,3 \pm 8,75$ років. Із них 30 жінок і 10 чоловіків. Середній вік жінок склав $58,24 \pm$ років. Середній вік чоловіків $46,17 \pm$ років.

10 Із них 29 жінок і 3 чоловіки пройшли повний курс лікування (із них 20 хворих отримували "Дибікор" і 12 хворих отримували "плацебо"). 8 хворих, які отримували "плацебо", не закінчили курс або не з'явилися на повторний прийом, із них 1 жінка і 7 чоловіків. Причинами відмови є:

- загострення хронічних захворювань, які вимагали додаткового призначення лікарських препаратів (2 пацієнти)

15 - відсутність ефекту від лікування (суб'єктивно) (4 пацієнти)

- непередбачуване тривале відрядження (2 пацієнти).

Супутня терапія:

Хворі із цукровим діабетом продовжували приймати підбрану ендокринологом терапію: Манініл 3,5 2-3 р/д або Діабетон 1 т на день або Глюкофаж 1000 в добу/850 × 2 р.

20 Хворі із ІХС, гіпертонічною хворобою продовжували підбрану кардіологом терапію: Амлодипін 10 мг/доба або Конкор 5 мг 2 рази або Енап 10 мг 2 рази.

Оцінка ефективності:

Критеріями були результати клінічного і біохімічного аналізів крові (загальний білірубін, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, глюкоза), ліпідного спектра (ЗХ, ХС-ЛПНЩ, ХС-ЛПВЩ, ТГ), зниження маси тіла.

Динаміка показників клінічного аналізу крові
(з включенням в схему лікування таблеток Дибікор - далі дибікор)

	До лікування (M±m)	Після лікування (M±m)	Норма
Гемоглобін	145,8±9,88	141,35±7,45	120-160
Еритроцити	4,72±0,38	4,64±0,2	3,8-5,3
Тромбоцити	278,5±51	287,45±79,24	150-400
Лейкоцити	6,12±1,08	5,93±0,71	4-9
п/я	1,3±0,45	1,45±0,49	1-6
с/я	58,45±3,38	59,7±3,53	47-72
Еозинофіли	1,85±0,425	1,8±0,48	0,5-5
Лімфоцити	32,1±3,09	31,15±2,76	19-37
Моноцити	6,4±1,3	5,8±1,22	3-11
ШОЕ	14,5±7,7	13,8±7,06	3-20

25

Динаміка показників клінічного аналізу крові (плацебо)

	До лікування (M±m)	Після лікування (M±m)	Норма
Гемоглобін	152,62±12,71	151,72±10,66	120-160
Еритроцити	4,98±0,48	5,1±0,39	3,8-5,3
Тромбоцити	262,18±56,1	270±38	150-400
Лейкоцити	7,02±1,26	7,37±0,94	4-9
п/я	1,43±0,49	1,81±0,89	1-6
с/я	58,93±3,67	60,54±2,77	47-72
Еозинофіли	2±0,5	1,9±0,33	0,5-5
Лімфоцити	30,5±4,43	30,36±2,87	19-37
Моноцити	6,5±1,37	5,36±1,12	3-11
ШОЕ	11,3±7,3	7,18±3,14	3-20

Динаміка показників хворих аналізу крові (дибікор):

	До лікування (M±m)	Після лікування (M±m)	Норм а
Загальний білок	73,69±4,02	74,46±3,2	66-87
Білірубін	15,4±5,4	13,07±4,2	3,4- 21
Глюкоза	7,3±1,5	6,78±1,06	4,1- 6,4
АЛТ	51,48±30,9	32,9±19,7	5-34
АСТ	39,13±19,3	26,8±9,03	5-31
ЛФ	80,7±15,3	79,29±18,27	30- 120
ггтп	67,86±50,24	63,45±53,82	7-38
Сечовина	5,22±1,27	5,6±1,4	1,7- 8,3
Загальний холестерин	7,2±1,1	6,6±1,0	1,4- 5,2
ЛПНЩ	4,7±0,8	4,2±0,8	2,1- 3,3
ЛПНЩ	1,3±0,3	1,36±0,28	1,1- 2,3
ТГ	2,43±0,6	2,27±0,57	0-1,7

Динаміка показників хворих аналізу крові (плацебо):

	До лікування (M±m)	Після лікування (M±m)	Норм а
Загальний білок	75,03±3,16	73,53±3,05	66-87
Білірубін	18,78±5,3	14,15±3,85	3,4- 21
Глюкоза	7,08±1,07	7,23±1,15	4,1- 6,4
АЛТ	39,68±18,68	30,49±16,69	5-34
АСТ	31,81±10,04	26,38±6,59	5-31
ЛЩФ	88,22±17,97	83,15±20,02	30- 120
ГГТП	60,2±23,25	46,89±14,73	7-38
Сечовина	5,27±1,18	5,74±1	1,7- 8,3
Загальний холестерин	6,1±0,8	6,39±0,66	1,4- 5,2
ЛПНЩ	3,9±0,69	4,06±0,78	2,1- 3,3
ЛПВЩ	1,26±0,25	1,49±0,23	1,1- 2,3
ТГ	2,02±0,25	1,89±0,24	0-1,7

Динаміка показників згортаючої системи крові (діоікор):

	До лікування (M±m)	Після лікування (M±m)	Норма
Фібриноген	3,31±0,56	2,79±0,43	2-4
ПТІ	103,01±9,37	102,75±10,3	70-130
МНО	1,0±0,06	0,96±0,07	0,9-1,2
АЧТВ	31,42±3,5	30,55±2,17	25-35

Динаміка показників згортаючої системи крові (плацебо):

	До лікування (M±m)	Після лікування (M±m)	Норма
Фібриноген	2,89±0,49	3,1±0,29	2-4
ПТІ	98,02±8,54	97,28±13,78	70-130
МНО	1,06±0,14	1,09±0,21	0,9-1,2
АЧТВ	31,5±3,55	32,42±1,93	25-35

Динаміка ваги хворих у групі "дибікор":

	До лікування (M±m)	Після лікування (M±m)	Норма
Вага	91,32±12,99	87,42±11,27	
ІМТ	33,97±3,52	32,71±3,51	18,5-25

Динаміка ваги хворих у групі "плацебо":

	До лікування (M±m)	Після лікування (M±m)	Норма
Вага	93,85±14,66	86,54±9,85	
ІМТ	33,34±2,62	32,22±2,33	18,5-25

Динаміка АТ у хворих у групі "дибікор":

	До лікування (M±m)	Після лікування (M±m)	Норма
СА Т	140±16	130,75±18,32	120-140
ДА Т	87,5±11	81,75±6,12	70-90

Динаміка АТ у хворих у групі "плацебо":

	До лікування (M±m)	Після лікування (M±m)	Норма
СА Т	147,5±15,31	139,5±13,22	120-140
ДА Т	91,25±9,21	88,63±8,51	70-90

5 Обговорення одержаних результатів:

Прийом дибікору (1-а група) статистично значимо покращував показники гемоглобіну, білірубину, аспартатамінотрансaminaзи (АсТ), аланінамінотрансaminaзи (АлТ), загального холестерину (ЗХ), фібриногену, оксиду азоту, ваги, індексу маси тіла. В групі "плацебо" (2-а група) отримували достовірні зміни рівня білірубину, ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), ТГ (триглицеридів), артеріального тиску (АТ). У хворих 1-ї групи відмічався достовірно більш виражений гіполіпідемічний ефект (зниження рівня ЗХ), ніж у хворих, які отримували плацебо (рівень ЗХ і ЛПНЩ недостовірно зростали). Рівень триглицеридів (ТГ) недостовірно знижувався у хворих, які приймали таурин. Строки досягнення цільового рівня АТ у хворих 1-ї групи зменшувались на 32 % порівняно з групою "плацебо". Рівень зниження АТ в групі хворих, які отримали таурин, не був достовірним, однак за середніми цифрами падіння систолічного і диастолічного тиску (-9,25; -5,75 відповідно) можна сказати, що ефект вивчаного препарату був вище, ніж в групі, яка отримувала плацебо (-7,95 і -2,6). За показниками згортаючої системи крові (фібриноген, МНО, АЧТВ, протромбін) і рівнем глюкози крові натще статистично значимих відмінностей між групами не виявлено. Відмічено дію таурину на рівень еритроцитів і лейкоцитів. У хворих обох груп до початку дослідження ці показники були підвищені (еритроцити: 4,72±0,38 в групі хворих, які отримували таурин і 4,99±0,48*10¹²/л в групі хворих, які приймали плацебо; лейкоцити: 6,12±1,08 в групі "таурин" і 7,025±1,27*10⁹/л в групі "плацебо"). Прийом таурину сприяв зменшенню концентрації як еритроцитів, так і лейкоцитів, дані зміни виявились статистично значимі при порівнянні обох груп (в групі, які отримували плацебо, ці показники зростали).

Висновки: таким чином, у дибікорі відмічені позитивні гіполіпідемічний, гепатопротективний і помірний протизапальний ефекти, що може бути використано в лікуванні хворих з НАЖХП.

Звіт.

30 По темі: "Клінічне дослідження ефективності і безпеки лікарського препарату Дибікор (таблетки № 60; 0,25 г) в складі комплексної терапії у пацієнтів з метаболічним синдромом /ЦД типу 2 з порушеннями функції печінки.

Мета: дослідити ефективність і безпеку застосування препарату "дибікор" у хворих із неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП).

Завдання:

35 3. Оцінити ефективність і безпеку застосування препарату "дибікор" у пацієнтів з порушеннями функцій печінки.

4. Порівняти ефективність застосування препарату "дибікор" у даної категорії хворих з групою плацебо.

Критерії включення хворих:

- 40 1. Вік старше 18 років
2. Згода хворого на дослідження

3. Виявлення у хворого з НАЖХП (початкові стадії: стеатоз, стеатогепатит)

4. Супутній цукровий діабет 2 типу легкого перебігу/порушення толерантності до глюкози.

Тривалість і схема лікування:

0,5 г 2 рази на день за 20 хвилин до їжі 3 місяці.

5 Дослідження включало:

5. Огляд лікарем до і після курсу лікування препаратом "дибікор"/плацебо.

6. Клініко-лабораторне обстеження до і після курсу лікування:

- клінічний аналіз крові
- біохімічний аналіз крові
- ліпідний спектр
- коагулограма
- дослідження оксиду азоту в сироватці крові

7. Інструментальне обстеження:

- УЗД органів черевної порожнини
- ЕГДС.

Результати:

Обстежено 40 хворих, середній вік склав $56,35 \pm 8,75$ років. Із них 30 жінок і 10 чоловіків. Середній вік жінок склав $58,24 \pm$ років. Середній вік чоловіків $46,17 \pm$ років.

29 жінок і 3 чоловіки пройшли повний курс лікування (із них 20 хворих отримували "дибікор" і 12 хворих отримували "плацебо"). 8 хворих, які отримували "плацебо", не закінчили курс або не прийшли на повторний прийом, із них 1 жінка і 7 чоловіків. Причинами відмови були:

- загострення хронічних захворювань, які вимагали додаткового призначення лікарських препаратів (2 пацієнти)
- відсутність ефекту від лікування (суб'єктивно) (4 пацієнти)
- непередбачуване тривале відрядження (2 пацієнти).

Супутня терапія:

Хворі із цукровим діабетом продовжували приймати підбрану ендокринологом терапію: Манініл 3,5 2-3 р/д або Діабетон 1 т в день або Глюкофаж 1000 на добу / 850×2 р.

Хворі із ІХС, гіпертонічною хворобою продовжували підбрану кардіологом терапію: Амлодипін 10 мг/доба або Конкор 5 мг 2 рази або Енап 10 мг 2 рази.

Оцінка ефективності:

Критеріями стали результати клінічного і біохімічного аналізів крові (загальний білірубін, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, глюкоза), ліпідного спектра (ЗХ, ХС-ЛПНЩ, ХС- ЛПНЩ, ТГ), зниження маси тіла.

Оцінка переносимості:

Переносимість препарату оцінювалась на підставі скарг пацієнтів та об'єктивних даних (фізикальний огляд, вимір АТ), враховувалась динаміка лабораторних показників, частота виникнення і характер побічних явищ. В групі дибікор спостерігаються незначні побічні реакції, які не спричиняють серйозних проблем пацієнту і не вимагають відміни препарату.

Динаміка показників клінічного аналізу крові (дибікор):

	До лікування (М \pm m)	Після лікування (М \pm m)	Норма
Гемоглобін	$145,8 \pm 2,93$	$141,35 \pm 2,22$	120-160
Еритроцити	$4,724 \pm 0,11$	$4,64 \pm 0,61$	3,8-5,3
Тромбоцити	$278,5 \pm 14$	$287,45 \pm 29,17$	150-400
Лейкоцити	$6,12 \pm 0,296$	$5,93 \pm 0,22$	4-9
п/я	$1,3 \pm 0,13$	$1,45 \pm 0,11$	1-6
с/я	$58,45 \pm 0,92$	$59,7 \pm 0,93$	47-72
Еозинофіли	$1,85 \pm 0,13$	$1,8 \pm 0,14$	0,5-5
Лімфоцити	$32,1 \pm 0,94$	$31,15 \pm 0,74$	19-37
Моноцити	$6,4 \pm 0,34$	$5,8 \pm 0,31$	3-11
ШОЕ	$14,15 \pm 1,98$	$13,8 \pm 2,12$	3-20

Динаміка показників клінічного аналізу крові (плацебо):

	До лікування (М \pm m)	Після лікування (М \pm m)	Норма
Гемоглобін	$150,73 \pm 4,03$	$151,73 \pm 4,0$	120-160
Еритроцити	$4,975 \pm 0,156$	$5,10 \pm 0,145$	3,8-5,3
Тромбоцити	$265,91 \pm 21,29$	$270 \pm 14,9$	150-400

лейкоцити	6,86±0,53	7,37±0,39	4-9
п/я	1,45±0,157	1,82±0,44	1-6
с/я	58,91±1,31	60,54±0,97	47-72

Динаміка показників клінічного аналізу крові (плацебо): (продовження)

Еозинофіли	2±0,27	1,91±0,16	0,5-5
Лімфоцити	30±1,63	30,36±1,05	19-37
Моноцити	6,73±0,52	5,36±0,41	3-11
ШОЕ	11,45±3,92	7,182±1,23	3-20

Динаміка показників хворих аналізу крові (дибікор):

	До лікування (M±m)	Після лікування (M±m)	Норм а
Загальний білок	73,69±1,19	74,46±0,99	66-87
Білірубін	15,39±1,84	13,1±1,24	3,4- 21
Глюкоза	7,33±0,45	6,79±0,28	4,1- 6,4
АЛТ	51,48±8,9	32,98±5,93	5-34
АСТ	39,13±6,53	26,81±2,99	5-31
ЩФ	80,70±4,7	79,29±5,48	30- 120
ггтп	67,86±17,56	63,45±18,4	7-38
Сечовина	5,22±0,39	5,69±0,41	1,7- 8,3
Загальний холестерин	7,275±0,33	6,61±0,31	1,4- 5,2
ЛПНЩ	4,70±0,23	4,22±0,25	2,1- 3,3
ЛПВЩ	1,37±0,12	1,37±0,107	1,1- 2,3
ТГ	2,432±0,21	2,27±0,156	0-1,7

Динаміка показників хворих аналізу крові (плацебо):

	До лікування (M±m)	Після лікування (M±m)	Норм а
Загальний білок	74,1±1,33	73,54±1,14	66-87
Білірубін	18,14±1,98	14,15±1,7	3,4- 21
Глюкоза	7,14±0,36	7,23±0,44	4,1- 6,4
АЛТ	37,33±10,84	30,49±7,92	5-34
АСТ	31,67±5,47	26,38±2,7	5-31
ЛФ	79,5±5,26	83,15±7,39	30- 120
ГГТП	52,91±6,35	46,89±5,14	7-38
Сечовина	5,23±0,47	5,75±0,36	1,7- 8,3
Загальний холестерин	6,18±0,27	6,39±0,26	1,4- 5,2
ЛПНЩ	3,97±0,26	4,064±0,3	2,1- 3,3
ЛПВЩ	1,27±0,134	1,49±0,12	1,1- 2,3
ТГ	2,018±0,09	1,89±0,09	0-1,7

Динаміка показників згортаючої системи крові (дибікор):

	До лікування (M±m)	Після лікування (M±m)	Норм а
Фібриноген	3,313±0,15	2,796±0,14	2-4
ПТІ	103,015±2,74	102,75±3,1	70-130
МНО	0,9795±0,17	0,961±0,023	0,9-1,2
АЧТВ	31,425±0,99	30,55±0,598	25-35

Динаміка показників згортаючої системи крові (плацебо):

	До лікування (M±m)	Після лікування (M±m)	Норма
Фібриноген	2,91±0,17	3,12±0,102	2-4
ПТІ	99,2±3,74	97,28±5,41	70-130
МНО	1,085±0,11	1,095±0,102	0,9-1,2
АЧТВ	30,93±1,22	32,427±0,67	25-35

Динаміка ваги хворих у групі "дибікор":

	До лікування (M±m)	Після лікування (M±m)	Норма
Вага	91,32±3,5	87,42±3,06	
ІМТ	33,97±0,93	32,71±0,93	18,5-25

Динаміка ваги хворих у групі "плацебо":

	До лікування (M±m)	Після лікування (M±m)	Норма
Вага	87,59±4,27	86,54±3,99	
ІМТ	32,5±0,9	32,23±0,87	18,5-25

Динаміка АТ у хворих у групі "дибікор":

	До лікування (M±m)	Після лікування (M±m)	Норма
СА	140±5,06	130,75±5,7	120-140
ДА	87,5±3,39	81,75±1,86	70-90

Динаміка АТ у хворих у групі "плацебо":

	До лікування (M±m)	Після лікування (M±m)	Норма
СА	153,64±5,76	139,54±5,02	120-140
ДА	94,54±3,65	88,64±3,44	70-90

5

У ході підрахунку і порівняння отриманих даних по двох групах були виділені різнонаправлено мінливі показники, які представлені наступною таблицею:

Показник	Група "дибікор»	Група "плацебо»
Гемоглобін	-4,45	1
Еритроцити	-0,8	0,13
Лейкоцити	-0,185	0,51
Лімфоцити	-0,95	0,36
Фібриноген	-0,517	0,2
МНО	-0,018	0,01
АЧТВ	-0,875	1,5
Загальний білок	0,765	-0,56
глюкоза	-0,547	0,085
ЛФ	-1,415	3,65
ЗХ	-0,66	0,21
лпнщ	-0,477	0,09
лпВщ	-0,02	0,18

10

Із таблиці видно, як показники гемоглобіну, еритроцитів, лейкоцитів, лімфоцитів, фібриногену, МНО, АЧТВ в групі "дибікор" зменшуються, в групі "плацебо" зростають.

На тлі прийому дибікору показники ЛФ, ЗХ, ЛПНЩ, глюкози також падають, в групі "плацебо" зростають. Відмічено деяке збільшення загального білка і незначне зниження рівня ЛПНЩ відносно до групи порівняння.

15

Порівняння груп методом непараметричного аналізу за Манну - Уїтні показало статистично значимі ефекти за наступними показниками:

Показники
Гемоглобін
Еритроцити
Лейкоцити

Фібриноген
ДАТ

Оцінка одержаних результатів:

Прийом дибікору (1-а група) статистично значимо покращував показники білірубину, аспартатамінотрансамінази (АсТ), аланінамінотрансамінази (АлТ), загального холестерину (ЗХ),

фібриногену, ваги, індексу маси тіла. В групі "плацебо" (2-а група) отримали достовірні зміни рівня білірубину, ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), артеріального тиску (АТ).

У хворих 1-ї групи відмічався достовірно більш виражений гіполіпідемічний ефект (зниження рівня ЗХ), ніж у хворих, які отримували плацебо (рівень ЗХ і ЛПНЩ недостовірно зростали, причина достовірного підвищення ЛПВЩ поки незрозуміла). Рівень триглицеридів (ТГ) недостовірно знижувався у хворих, які приймали Дибікор.

Строки досягнення цільового рівня АТ у хворих 1-ї групи зменшувались на 32 % порівняно з групою "плацебо". Рівень зниження АТ в групі хворих, які отримували Дибікор, не був достовірним, однак за середніми цифрами падіння систолічного і діастолічного тиску (-9,25; -5,75 відповідно) можна сказати, що ефект препарату, що вивчається, був вище, ніж у групі, яка отримувала плацебо (-7,95 і -2,6). Також потрібно зазначити, що незважаючи на статистично значиме зниження цифр АТ в групі "плацебо", цільового рівня АТ досягнуто не було.

За показниками згортаючої системи крові (фібриноген, МНО, АЧТВ, протромбін) і рівня глюкози крові натще статистично значимі відмінності між групами виявлені тільки за показниками фібриногену (у хворих, які отримували Дибікор, фібриноген достовірно знижувався в межах нормальних показників). Відносно впливу Дибікору на реологічні властивості крові можна зазначити, що показники гемоглобіну, еритроцитів, лейкоцитів, лімфоцитів, фібриногену, МНО, АЧТВ в групі "дибікор" дещо зменшуються (в межах нормальних величин), в групі "плацебо" дещо зростають (також, не виходячи за межі норм). Такі зміни, можливо, свідчать, що в групі пацієнтів, які приймали Дибікор, покращуються реологічні властивості крові і зменшується запальний процес. Однак ми вважаємо, що цей факт вимагає додаткових досліджень і спостережень.

Недостовірні зміни з боку загального білка в сторону його збільшення (в рамках нормальних величин) в групі хворих, які отримували Дибікор, також вимагає додаткових спостережень і в теперішній час не розцінюється як ефект від лікарського препарату.

Відносно зниження маси тіла необхідно зазначити, що хворі, які отримували Дибікор, швидше відмічали зниження ваги в середньому на 1 кг за місяць, що отримало в результаті достовірне підтвердження. Крім того, суб'єктивне відчуття покращення самопочуття (зменшення задишки, порідшання частоти болю в серці, зменшення загальної слабкості) в 2 рази частіше відмічали хворі 1-ї групи.

Висновки: таким чином, у Дибікорі відмічені позитивні гіполіпідемічний, гепатопротективний ефекти, що може бути використано в лікуванні хворих із НАЖХП.

Звіт.

По відкритому порівняльному рандомізованому клінічному дослідженні ефективності препарату Дибікор у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу і метаболічним синдромом.

Дослідження проводилось на базі кафедри ендокринології СПб МАПО.

Метою дослідження була оцінка ефективності препарату Дибікор (ПІК-ФАРМА, Росія) в складі комплексної терапії у хворих із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу і метаболічним синдромом (МС).

Тривалість дослідження: 3 місяці.

Початок дослідження: 15.07.2009.

Закінчення дослідження: 23.11.2009.

Критерії включення:

1. Чоловіки і жінки із ЦД 2 типу, які отримували стабільну антидіабетичну терапію цукрознижуючими пероральними препаратами, яка не змінювалась протягом 3 останніх місяців.

2. Індекс маси тіла (ІМТ) ≥ 30 кг/м².

3. Окружність талії (ОТ) >80 см у жінок і > 94 см у чоловіків.

4. Бажання пацієнта прийняти участь у клінічному дослідженні і виконувати вимоги протокола.

Критерії виключення:

1. Відома підвищена чутливість до таурину.

2. Цукровий діабет 1 типу.

3. Неконтрольована артеріальна гіпертензія.

4. Коронарна недостатність: порушення ритму серця, хронічна стабільна стенокардія IV ФК, нестабільна стенокардія, гострий інфаркт міокарда (менше, ніж 3 місяці тому).

5. Участь у дослідженні будь-якого нового лікарського препарату в межах останніх 30 днів.

6. Психічні розлади, які можуть вплинути на комплаєнтність хворого.

5 7. Клінічно виражена печінкова і ниркова недостатність.

8. Вагітність, лактація.

9. Алкоголізм.

Матеріали і методи. В дослідження були включені 40 пацієнтів з ЦД 2 типу і МС (13 чоловіків і 27 жінок), середній вік $60,2 \pm 1,3$ роки.

10 Для підтвердження діагнозу МС використали визначення міжнародної федерації з вивчення ЦД (табл. 1)

Таблиця 1

Визначення метаболічного синдрому
Міжнародної федерації з вивчення цукрового діабету (IDF Consensus, 2005)

Абдомінальне ожиріння (Waist circumference)	Ч > 94 см Ж > 80 см
Плюс 2 будь-які ознаки із наведених нижче	
ТГ (або факт лікування гіпер-ТГ)	$\geq 1,7$ ммоль/л
ХС ЛПНЩ	Ч < 0,9 ммоль/л Ж < 1,1 ммоль/л
АТ (або факт лікування АГ)	$\geq 130 \geq 85$ ммрт. ст.
Рівень глікемії натще	$\geq 5,6$ ммоль/л

15 Всі пацієнти методом випадкової вибірки були розподілені на 2 групи: основну (20 осіб) і контрольну (20 осіб). Пацієнти основної групи отримували Дибікор протягом 3 місяців по 0,5 г 2 рази в день за 20 хвилин до їжі.

20 Пацієнти обох груп приймали метформін від 850 до 2550 мг на добу в поєднанні з препаратами сульфонілсечовини (манініл, діабетон, амарил). Всі пацієнти продовжували приймати антигіпертензивну (інгібітори АПФ, селективні β -адреноблокатори, блокатори кальцієвих каналів) та антиагрегантну терапію в дозах, що передували включенню в дослідження, які не змінювались під час всього періоду спостереження.

25 На початку дослідження і через 3 місяці спостереження оцінювались маса тіла, ІМТ, ОТ, окружність стегон (ОС), співвідношення ОТ/ОС, рівень систолічного АТ (САТ) і діастолічного АТ (ДАТ). Стан вуглеводного обміну визначали за рівнем глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), глікемії натще (ГН), С-пептиду (СП). Ліпідний спектр досліджували в динаміці за рівнем холестерину (ХС), триглицеридів (ТГ), ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ). Проводилась оцінка параметрів біохімічного аналізу крові: білірубину, АСТ, АЛТ, амілази, ліпази, лужної фосфатази (ЛФ), сечової кислоти, креатиніну, сечовини, калію, натрію.

30 Для обробки даних використовували непараметричні критерії Манна - Уїтні і Вілкоксона.

Результати дослідження. Групи були зіставлені за віком, тривалістю ЦД 2 типу та артеріальної гіпертензії (АГ), ІМТ, рівнем HbA1c (табл. 2).

Таблиця 2

Характеристика хворих

Група	Параметри				
	Вік, роки	Тривалість ЦД, років	Тривалість АГ, років	ІМТ, кг/м ²	HbA1c, %
Основна, n=20	58,4 \pm 1,79	7,2 \pm 1,06	8,2 \pm 1,02	33,3 \pm 0,69	8,4 \pm 0,22
Контрольна, n=20	62,0 \pm 1,82	9,5 \pm 0,79	7,58 \pm 0,80	34,1 \pm 0,55	8,3 \pm 0,12

Через 3 місяці прийому Дибікору у хворих основної групи виявлено статистично значиме зниження ІМТ, ОТ, °С і співвідношення ОТ/ОС. В контрольній групі через 3 місяці спостерігалось достовірне збільшення ($p=0,027$) ІМТ, при цьому співвідношення ОТ/ОС не змінилось (табл. 3).

Таблиця 3

Динаміка антропометричних показників у хворих основної і контрольної груп

Показник	Основна група, n=20		Контрольна група, n=20	
	До дослідження	Через 3 міс.	До дослідження	Через 3 міс.
ІМТ, кг/м ²	33,3±0,69	32,6±0,69	34,1±0,55	34,3±0,53
ОТ, см	97,9±1,50	96,2±1,46	99,2±1,09	99,5±0,95
ОС, см	103,3±1,93	102,6±1,90	103,7±1,10	100,8±2,6
ОТ/ОС	0,95±0,01	0,93±0,01	0,96±0,01	0,96±0,01

Паралельно зі зниженням маси тіла у хворих, які отримували Дибікор, покращились показники вуглеводного обміну (ГН, HbA1c), відмічалась незначна позитивна динаміка за рівнем СП. Такий вплив Дибікору на вуглеводний обмін може мати позитивне прогностичне значення, оскільки є відомості щодо зменшення під впливом таурину процесів апоптозу ендотеліальних клітин, через зменшення утворення активних форм кисню. В групі контролю рівень HbA1c не змінився, а зниження рівня ГН і СП було не достовірним (табл. 4).

Таблиця 4

Динаміка показників вуглеводного обміну у хворих основної і контрольної груп

Показник	Основна група, n=20		Контрольна група, n=20	
	До дослідження	Через 3 міс.	До дослідження	Через 3 міс.
Глікемія натще, моль/л	8,9±0,33	7,2±0,24	8,7±0,16	8,2±0,20
HbA1c, %	8,4±0,21	7,2±0,14	8,3±0,12	8,3±0,16
СП, нмоль/л	0,7±0,01	1,2±0,39	0,8±0,02	0,7±0,03

Через 3 місяці прийому Дибікору у хворих основної групи спостерігались зміни ліпідного спектра: достовірно знизився рівень ХС, ТГ, ЛПНЩ (p=0,01). Змін з боку ЛПВЩ не спостерігалось, але їх рівень перебував у межах нормальних значень. У хворих контрольної групи виявлено достовірне збільшення рівня ХС (p=0,024), інші показники ліпідного спектра суттєво не змінились (табл. 5).

Таблиця 5

Динаміка показників ліпідного обміну у хворих основної і контрольної груп

Показник	Основна група, n=20		Контрольна група, n=20	
	До дослідження	Через 3 міс.	До дослідження	Через 3 міс.
ХС, моль/л	5,6±0,22	5,0±0,21	6,1±0,08	6,3±0,04
ТГ, моль/л	2,67±0,28	2,26±0,22	3,3±0,20	3,4±0,18
ЛПНЩ, моль/л	3,3±0,19	2,9±0,21	3,5±0,12	3,5±0,11
ЛПВЩ, моль/л	1,2±0,06	1,3±0,06	1,0±0,05	1,1±0,05

Виявлено позитивний вплив таблеток Дибікор на показники скоротності міокарда і рівень АТ. В нашому дослідженні у хворих основної групи після 3 місяців прийому препарату спостерігалось статистично значиме (p=0,01) зниження рівня САТ. Оскільки Дибікор не є гіпотензивним засобом, поступовий розвиток ефекту, очевидно, є результатом глибоких змін на рівні клітинних мембран і впливу на внутрішньоклітинний кальцій. У контрольній групі незважаючи на те, що більшість хворих перебували на гіпотензивній терапії, рівень САТ практично не змінився (табл. 6).

Таблиця 6

Динаміка систолічного і діастолічного АТ у хворих основної і контрольної груп

Показник	Основна група, n=20		Контрольна група, n=20	
	До дослідження	Через 3 міс.	До дослідження	Через 3 міс.
САТ, мм рт. ст.	143,2±3,63	133,9±2,09	143,9±2,31	143,7±1,91
ДАТ, мм рт. ст.	85,1±1,61	83,3±1,01	86,8±1,10	85,8±1,39

5 За період спостереження більшість монітованих біохімічних показників суттєво не змінилась. В основній групі виявлено статистично значиме зниження рівня сечової кислоти ($p=0,00004$). В групі контролю достовірного покращення не було ні по одному представленому параметру (табл. 7).

Таблиця 7

Динаміка біохімічних показників у хворих основної і контрольної груп

Показник	Основна група, n=20	Контрольна група, n=20
	Зміни	Зміни
Білірубін, мкмоль/л	-2,58	-0,37
АСТ, Е/л	-3,5	0,25
АЛТ, Е/л	-6,25	0,5
Амілаза, Е/л	1,42	-0,21
Ліпаза, Е/л	1,79	-1
ЛФ, Е/л	-2,26	-1,6
Сечова кислота, моль/л	-51,53	15,26
Сечовина, ммоль/л	-0,75	-0,14
Креатинін, мкмоль/л	-2,89	-0,53
Калій, моль/л	-0,23	-0,05
Натрій, моль/л	-0,84	1

Висновки:

- 10 1. У хворих із ЦД 2 типу і МС при включенні в комплексну терапію Дибікору по 0,5 г 2 рази на день відмічалось зниження ІМТ, зменшення ОТ і ОС, а також співвідношення ОТ/ОС.
2. У всіх хворих зниження маси тіла, досягнуте через 3 місяці застосування Дибікору, супроводжувалось покращенням показників вуглеводного і ліпідного обміну: достовірним зниженням рівня HbA1c, ГН, ХС, ТГ, ЛПНЩ.
- 15 3. Всіма пацієнтами відмічена хороша переносимість препарату.
- Таким чином, створений удосконалений спосіб виробництва лікарського засобу і розширений арсенал способів виробництва таких засобів.
- При цьому досягається підвищення лікувальної активності засобу, що містить таурин, в таблетках, мінімізація побічних явищ, а також розширення спектра їх застосування для ефективного зниження рівня САТ в комплексній терапії кардіоваскулярної і гастроінтестинальної форм, при діабетичній і автономній нейропатії, при цукровому діабеті 2 типу, для корекції порушень вуглеводного обміну і добового профілю артеріального тиску у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю і метаболічним синдромом порушень функції печінки, зокрема покращення показників білірубину, аспартатамінотрансамінази (АсТ), аланінамінотрансамінази (АлТ), загального холестерину (ЗХ), фібриногену, ваги, індексу маси тіла, неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), стимулює репаративні процеси при дистрофічних захворюваннях і процесах, сприяє нормалізації функції клітинних мембран, покращенню обмінних процесів.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 30 1. Спосіб приготування таблеток лікарського засобу, що включає зважування інгредієнтів із розрахунку на кожную таблетку масою 0,3 г в кількості таурину 250 мг, целюлози мікрокристалічної 23 мг, крохмалю картопляного 18 мг, желатину 6 мг, кремнію діоксиду колоїдного 0,3 мг, кальцію стеарату 2,7 мг, виконують роздільне просіювання інгредієнтів на
- 35

- віброситі і приготування зволожувача, для цього в реактор завантажують воду очищену і желатин та перемішують їх до отримання однорідної маси зволожувача, потім виконують приготування таблеткової маси, для цього просіяні і зважені таурин, целюлозу мікрокристалічну, крохмал картопляний завантажують в ємність сушарки-гранулятора і ведуть процес гранулювання в режимі зважувально-киплячого шару, що формується при швидкості потоку зволожувача 14-16 л/год., температурі прогріву сушарки-гранулятора 60-70 °С, тиску 0,4-0,6 ати, температурі у зважувально-киплячому шарі 35-45 °С, з отриманням гранулята вологістю від 1,3 % до 2,5 %, який піддають сухому гранулюванню на віброситі з діаметром отворів 1,5-2,0 мм, а потім опудренню сумішшю порошків кремнію діоксиду колоїдного і кальцію стеарату в змішувачі-опудрювачі протягом 5-10 хвилин, після цього проводять титриметричний аналіз на вміст таурину не менше 0,235 г на 0,3 г отриманої маси, яку направляють на таблетування, яке проводять на таблетковому пресі з отриманням плоскоциліндричних таблеток, і перевірку на справжність за допомогою кольорової реакції, після цього здійснюють фасування та упакування.
2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що перевірку на справжність виконують в лужному середовищі в присутності фенолфталеїну, який викликає малинове забарвлення, яке усувається при наступній обробці формаліном.
3. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що перевірку на справжність виконують за наявності на хроматограмі досліджуваного розчину плями бузкового кольору, що спостерігається на рівні плями стандартного зразка речовини-свідка (СЗРС) - таурину.
4. Спосіб за будь-яким з пп. 1-3, який **відрізняється** тим, що проводять аналіз на вміст в таблетках 2-аміноетанолу в кількості не більше 0,1 %, а після таблетування проводять перевірку середньої маси таблеток $0,3 \pm 0,05$ %, перевірку розмірів таблеток: діаметра $9,0 \pm 0,2$ мм, висоти $3,2 \pm 0,4$ мм, а також перевірку розпаду не більше 15 хв, міцності на злам не менше 3 кг і міцності на стираність не менше 75 %.
5. Спосіб за будь-яким з пп. 1-3, який **відрізняється** тим, що приготовлений зволожувач проціджують перед гранулюванням через подвійний шар марлі або через сито із нержавіючої сталі.