



<sup>1</sup> Научно-исследовательская компания ООО «ЭОЛ Лабс»

<sup>2</sup> Институт вычислительной математики и математической геофизики СО РАН, Новосибирск

<sup>3</sup> Институт неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН, Новосибирск

<sup>4</sup> Новосибирский государственный университет

<sup>5</sup> Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН, Новосибирск

# Химико-фармакологическое исследование препаратов на основе висмута трикалия дицитрата

А.В. Москалев<sup>1,2</sup>, В.С. Гладких<sup>1,2</sup>, А.Г. Огиенко<sup>3,4</sup>, Т.П. Адамова<sup>3</sup>, О.Л. Гладких<sup>5</sup>

Адрес для переписки: Андрей Владимирович Москалев, andrei.v.moskalev@gmail.com

Препараты на основе висмута трикалия дицитрата (ВТД) в настоящее время активно используются в гастроэнтерологии в связи с их высокой эффективностью в лечении эрозивно-язвенных дефектов, а также в схемах антихеликобактерной терапии. Однако эффективное терапевтическое воздействие препаратов данной группы возможно только при условии достижения необходимого количества действующего вещества в различных отделах желудка и образования коллоидного раствора. Данные характеристики в значительной мере зависят от технологии производства как самого действующего вещества, так и лекарственных форм и способны меняться при нарушениях или отклонениях в технологии. В связи с этим целью данной работы было проведение сравнительного исследования технологических и физико-химических характеристик таблеток четырех препаратов ВТД, используемых в России, для выявления отличий, а также возможных нарушений технологии производства. Для достижения поставленной цели была проведена сравнительная экспертиза технологических показателей таблеток Де-Нол (Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нидерланды), Новобисмол (фармацевтическое предприятие «Оболенское», Россия), Эскейп (Фармстандарт-Лексредства, Россия) и Улькавис (КРКА, Словения). Изучались общие характеристики таблеток, морфология пленочного покрытия и материала ядра таблеток, состояние и химический состав материала таблеток, поведение таблеток и их ядер в тестах распадаемости, морфология и фазовый состав осадков, а также свойства образуемых коллоидных растворов. Показано, что таблетки исследуемых препаратов значительно отличаются по физико-химическим свойствам. Установленные отличия потенциально могут влиять на эффективность терапевтического действия лекарственной формы и нуждаются в дальнейшем изучении *in vivo*.

**Ключевые слова:** висмута трикалия дицитрат, антихеликобактерная активность, противоязвенный препарат, коллоидные соединения висмута



## Введение

Эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки в настоящее время представляют важную клиническую проблему. Частота таких поражений среди населения трудоспособного возраста весьма значительна и может достигать 170 новых случаев на 100 000 в год [1]. Как правило, язва возникает на фоне гастрита (воспаление слизистой оболочки желудка), ассоциированного с инфекцией *Helicobacter pylori* [2–4]. В настоящее время в комплексной терапии данного заболевания важнейшее место занимают препараты висмута в составе различных схем эрадикации *H. pylori* [5–7]. Активным компонентом препарата Де-Нол и его аналогов является висмута трикалия дicitрат (ВТД), который относится к числу наиболее эффективных противоязвенных препаратов [8, 9]. Уникальность данной группы препаратов состоит в том, что они сочетают в себе свойства гастропротективного и антибактериального препарата. Их комплексный механизм действия обеспечивает защиту слизистой оболочки от воздействий различных повреждающих факторов, а антихеликобактерная активность позволяет воздействовать на *H. pylori* не только напрямую, но и через снижение устойчивости *H. pylori* к антибиотикам и повышение эффективности фармакотерапии. Основным механизмом гастропротективного действия обусловлен тем, что распределение действующего вещества в желудке имеет сходство с язвенными дефектами [10]. Если при нейтральном pH ВТД преимущественно находится в коллоидном состоянии, то при  $\text{pH} > 1,5 < 7$  он быстро образует трехмерные полимерные преципитаты оксихлорида и цитрата висмута, участвующие в формировании защитной пленки [11, 12]. Наиболее благоприятные условия для их образования наблюдаются при  $\text{pH} \approx 3,5$ . Одновременно под влиянием ВТД перераспределяется продукция муцинов: уровень кислых муцинов, повышенный

в пораженном эпителии, снижается при одновременном увеличении количества нейтральных муцинов [13]. Кроме того, ВТД увеличивает секрецию простагландинов и простагландин-зависимую продукцию бикарбоната. Как следствие – рост буферной емкости слизи [14, 15].

Коллоидные соединения висмута оказывают бактерицидное действие на *H. pylori*, которая рассматривается как важный патогенетический фактор эрозии- и язвобразования. Под действием висмута *H. pylori* утрачивает способность к адгезии, снижается подвижность микроорганизма, происходят вакуолизация и фрагментация клеточной стенки, подавление ферментной системы бактерий. То есть достигается бактерицидный эффект в отношении как вегетативных, так и кокковых форм *H. pylori* [16–18]. Висмут проникает в *H. pylori*, преимущественно локализуясь в области клеточной стенки микроорганизма. Он активно взаимодействует с нуклеотидами и аминокислотами, пептидами и белками *H. pylori* [19–21].

В настоящее время в России активно применяются четыре ВТД-содержащих препарата, выпускаемых различными производителями. Однако комплексное терапевтическое действие соединений висмута может быть эффективным только при достижении необходимого содержания действующего вещества в различных отделах желудка и образовании стабильного коллоидного раствора. Параметры коллоидного раствора напрямую зависят от технологии производства как самого действующего вещества, так и лекарственных форм и могут меняться при нарушениях или отклонениях в технологии. В связи с этим целью нашего исследования стало проведение сравнительного анализа технологических и физико-химических характеристик таблеток Де-Нол (Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нидерланды), Новобисмол (фармацевтическое предприятие «Оболенское», Россия), Эскейп (Фармстандарт-Лексредс-

тва, Россия) и Улькавис (КРКА, Словения).

## Материал и методы исследования

Объектами исследования стали таблетки Де-Нол, Новобисмол, Эскейп и Улькавис. Была проведена сравнительная экспертиза технологических показателей таблеток (анализ внешнего вида, средней массы и отклонений в массе отдельных таблеток [21], прочности на раздавливание [22, 23], определение времени распадаемости таблеток в различных средах [23–25]), рентгенофазовый анализ [26, 27], исследование сколов и морфологии пленочного покрытия методом сканирующей электронной микроскопии [28, 29]. Свойства коллоидных растворов изучали методом фотон-корреляционной спектроскопии и сканирующей электронной микроскопии (анализ размеров частиц суспензии, образующихся при проведении теста «распадаемость» (в 0,1 М HCl)) [30].

### Анализ внешнего вида таблеток

Проводилась визуальная оценка внешнего вида таблеток по следующим показателям: отсутствие дефектов формы; целостность соответствия типоразмера; отсутствие включений; мраморность (зависит от цвета ингредиентов, фракционного состава таблетированной массы (наличие крупных частиц)); цвет (зависит от цвета ингредиентов); наличие надписей. Оценку проводили для серий по 20 таблеток для каждого препарата.

### Средняя масса и отклонения в массе отдельных таблеток

Среднюю массу и отклонения в массе отдельных таблеток определяли согласно нормативной документации [21]. Измерения проводили для серий по 20 таблеток для каждого препарата. Взвешивали 20 таблеток на аналитических весах с точностью до 0,0001 г и полученный результат делили на 20. Затем взвешивали 20 таблеток порознь и сравнивали их массу со средней массой.

гастроэнтерология



**Прочность таблеток на раздавливание**  
Эксперименты по определению прочности таблеток на раздавливание проводили согласно нормативной документации [22] с использованием испытательной машины Zwick/Roell Z010. После извлечения из блистера таблетку обеспыливали, взвешивали на аналитических весах с точностью 0,0001 г. Толщину и диаметр измеряли с помощью микрометра с плоскими губками (Mitutoyo, Japan) с точностью 0,01 мм. Таблетку помещали на нижний поршень испытательной машины ребром по отношению к движущемуся поршню и сжимали до разрушения. Скорость перемещения движущегося поршня – 10 мм/мин. При нарушении целостности таблеток эксперимент прекращался. Перед каждым измерением все фрагменты предыдущей таблетки удалялись с поверхности нижнего поршня. Измерения проводили для серий по 10 таблеток для каждого препарата.

**Метод сканирующей электронной микроскопии**  
Метод сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) позволяет одновременно исследовать размеры и форму частиц, распределение частиц по размерам, определить состав фазы, распределение химических элементов по ее площади и по площади исследуемого образца, химическую неоднородность по площади шлифа, а также получить изображение объекта в широком диапазоне увеличений во вторичных и отраженных электронах. Объектом исследования в методе СЭМ являются такие образцы, как шлиф, излом, порошки различной дисперсности, пленки, покрытия. Электронные микрофотографии сколов таблеток были получены с использованием настольного сканирующего электронного микроскопа ТМ-1000 (Hitachi); исследование морфологии и размеров частиц осадков, образующихся при проведении экспериментов по определению времени распадаемости, проводилось с использо-

ванием исследовательского сканирующего электронного микроскопа EVO MA 10 (Carl Zeiss). Образец помещали на двустороннюю проводящую клейкую ленту, наклеенную на металлический диск, обеспыливали и для получения проводящей поверхности проводили напыление Au (толщина слоя 8 нм) в вакууме с использованием комплекса для напыления на препараты токопроводящих пленок JFC-1600 Auto Fine Coater (Jeol).

**Рентгенофазовый анализ (порошковая рентгеновская дифракция)**  
Порошковая рентгеновская дифракция применялась для идентификации различных фаз в их смеси на основе анализа дифракционной картины, которую дает исследуемый образец. Дифракционный эксперимент выполняли на дифрактометре Bruker D8 Advance ( $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$ ). Образец (таблетка/материал ядра либо оболочки/осадки) тщательно растирали в агатовой ступке. Полученный порошок помещали в кювету дифрактометра. Порошковые дифрактограммы были записаны в режиме  $2\theta$  сканирования в интервале  $3-60$  градусов с шагом  $0,02$  градуса при комнатной температуре ( $+20 \text{ }^\circ\text{C}$ ).

**Определение выделения аммиака из таблеток**  
Наличие газообразного аммиака в атмосфере над образцом растертой таблетки фиксировалось пропусканием газа из герметично закрытого флакона с образцом через раствор кислотного-основного индикатора фенолфталеина. Растворение аммиака в воде приводит к изменению pH среды раствора (дистиллированная вода –  $\text{pH} = 5$ ; изменение окраски при  $\text{pH} > 8,2$ ). В результате окраска раствора меняется от бесцветной до ярко-розовой.

**Распадаемость таблеток**  
Под распадаемостью подразумевают способность твердой дозированной лекарственной формы распадаться на мелкие частицы или полностью растворяться

в сроки, установленные нормативной документацией, в жидкой среде при определенных условиях. Эксперименты по определению распадаемости таблеток проводили согласно нормативной документации [24]. Прибор для определения распадаемости состоит из сборной корзинки, стеклянного сосуда для жидкости вместимостью 1 л, термостата, поддерживающего температуру жидкости в пределах  $37 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$ , и электромеханического устройства, сообщающего корзинке возвратно-поступательное движение в вертикальной плоскости при частоте 30 циклов в минуту на расстоянии 55 мм. Для проведения испытания отбирали по 18 таблеток препаратов. В каждую из шести трубок помещали по одной таблетке. Опускали корзинку в сосуд с жидкостью и включали прибор. В течение эксперимента фиксировали время, необходимое для растворения последней таблетки в каждой серии. По истечении установленного времени (15/30 минут) корзинку вынимали и визуально исследовали ее сетку на предмет нерастворенного остатка.

**Исследование свойств коллоидных растворов**  
Гидродинамический радиус частиц коллоидных растворов, образующихся в процессе взаимодействия ВТД со средой растворения, определяли методом фотон-корреляционной спектроскопии. Метод основан на корреляционном анализе флуктуаций интенсивности светорассеяния частиц в процессе броуновского движения. Измерения проводили в десяти миллиметровых кварцевых кюветах на спектрометре 90Plus (Brookhaven Inst., США) на угле  $90^\circ$ . Мощность твердотельного лазера (Lasermix) – 35 мВт, длина волны – 658 нм. Рассеянные фотоны накапливались высокочувствительным APD детектором (Perkin Elmer, США). Гидродинамический радиус рассчитывался как среднее из 10–30 измерений. Время накопления фотонов – 10 секунд. Измерения проводили при  $20,0 \pm 0,1 \text{ }^\circ\text{C}$ .



Для визуализации различного характера распадаемости таблеток и их ядер в средах, имитирующих желудочный сок, проводилось динамическое отслеживание процессов растворения целых таблеток и ядер таблеток, лишенных пленочного покрытия. Оценивалось время растворения и проводилась фотофиксация изменений. Размеры частиц образующегося при этом коллоидного раствора изучали методами фотон-корреляционной спектроскопии и сканирующей электронной микроскопии. Фазовый состав осадка определяли методом порошковой рентгеновской дифрактометрии.

### Результаты и их обсуждение

Механическая прочность таблетки обеспечивает ее сохранность в условиях промышленного производства (выталкивание из таблеточной машины, нанесение покрытий, фасовка, перевозки/хранение), а также потребительские свойства (сохранение целостности таблетки при извлечении из упаковки). Таблетка должна полностью выдерживать воздействия, оказываемые на этих стадиях. Даже малейшее нарушение ее целостности недопустимо [23, 31]. Внешний вид таблеток может служить простейшим индикатором нарушения технологии. Например, шероховатость, сколы либо выщерблины поверхности могут быть обусловлены изношенностью пуансонов пресс-машины, недостаточным давлением прессования, наличием в таблетлируемой массе крупной фракции порошка с высокой прочностью, высокой адгезией таблетлируемой массы к пуансонам, недостаточным количеством облегчающих скольжение вспомогательных веществ, повышенной влажностью таблетлируемой массы [31]. Одним из простейших индикаторов нарушения технологии также является показатель средней массы, на который влияют сыпучесть, уплотняемость и влагосодержание таблетлируемой массы, конструкция дозатора [31]. Сравнение средних масс и геометрических параметров таблеток препаратов приведено в табл. 1, геометрические парамет-

Таблица 1. Сравнение средних масс и геометрических параметров таблеток Де-Нол, Новобисмол, Эскейп и Улькавис

Препарат	Диаметр, мм	Высота, мм	Масса, мг
Де-Нол	10,104 ± 0,02	4,706 ± 0,008	434 ± 2
Новобисмол	10,060 ± 0,003	4,098 ± 0,007	427 ± 2
Эскейп	10,047 ± 0,005	4,720 ± 0,03	437 ± 3
Улькавис	10,147 ± 0,004	3,721 ± 0,007	437 ± 1

Таблица 2. Результаты эксперимента по определению прочности таблеток на сжатие

Препарат	Прочность, среднее значение, Н	Прочность, мин. – макс. значение, Н
Де-Нол	104 ± 3	97 ÷ 109
Новобисмол	104 ± 3*	94 ÷ 111
Эскейп	208 ± 3	200 ÷ 215
Улькавис	137 ± 3*	130 ÷ 146

\* Разрушение таблетки при измерении происходило с разбрасыванием ее осколков за границы нижнего поршня.

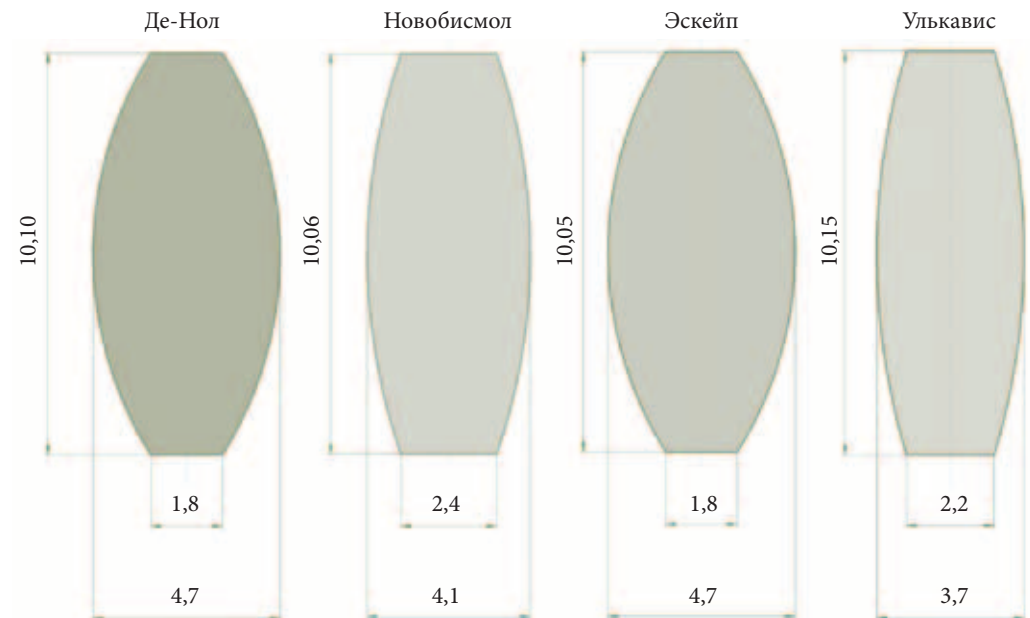


Рис. 1. Сравнение геометрических параметров таблеток

ры проиллюстрированы на рис. 1. Результаты исследования показали, что таблетки Де-Нол, Новобисмол, Эскейп и Улькавис лишены дефектов формы и внешнего вида. Колебания в массе отдельных таблеток находятся в допустимых пределах. Согласно данным исследования прочности таблеток на сжатие, разрушающая сила для таблеток всех препаратов превышает минимальное рекомендованное значение 40 Н (табл. 2). Для таблеток Эскейп разрушающая сила дости-

гает 208 ± 3 Н, что может привести к увеличению времени распадаемости. Для образцов таблеток Новобисмол и Улькавис разрушение таблетки при измерении происходило с разбрасыванием ее осколков за границы нижнего поршня. Это может быть обусловлено наличием внутренних напряжений вследствие:

- использования больших значений давления прессования;
- различий в способах приготовления и влагосодержании таблетлируемой массы;

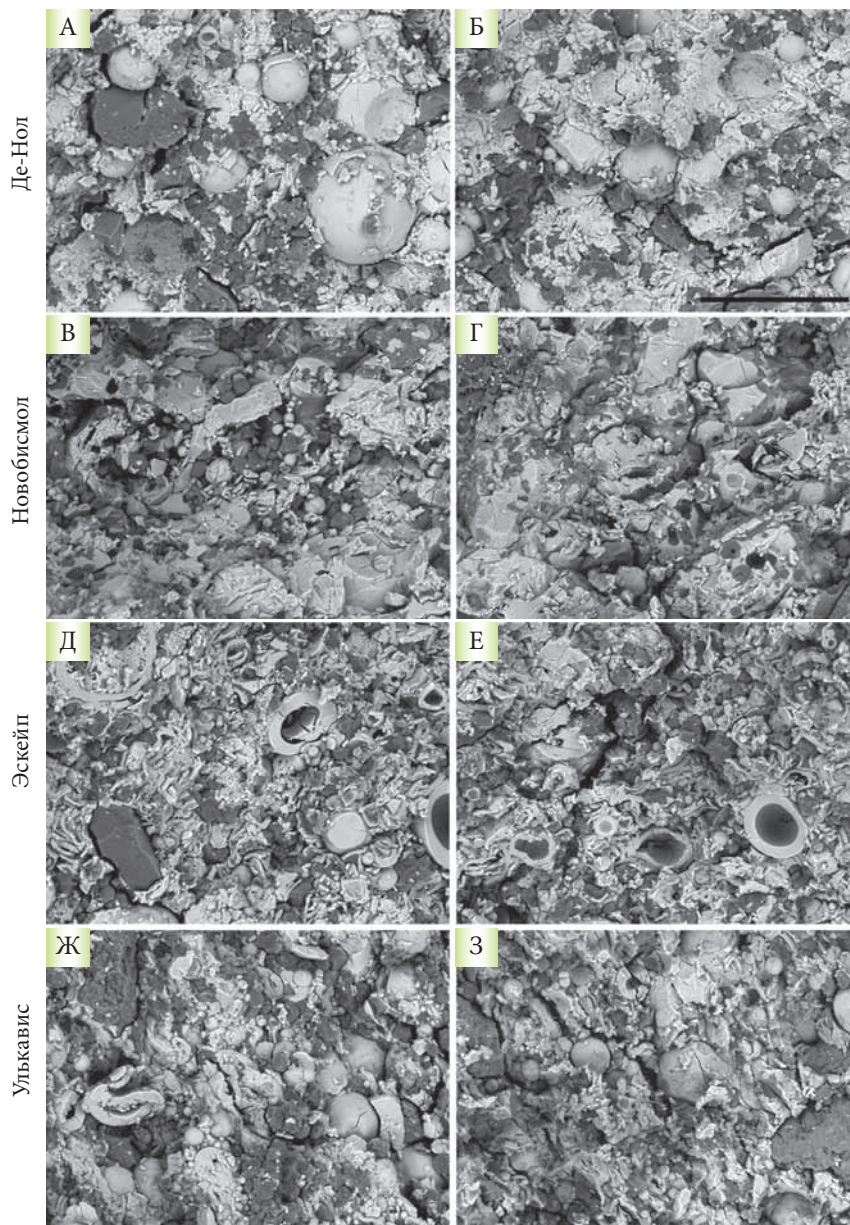


Рис. 2. Сканирующая электронная микроскопия: сколы таблеток Де-Нол (А, Б), Новобисмол (В, Г), Эскейп (Д, Е), Улькавис (Ж, З). Масштабный отрезок 100 мкм

■ изменения состава таблетированной массы относительно указанной в инструкции. Любая из перечисленных гипотез может послужить причиной существенного изменения физико-химических свойств таблеток и привести, например, к увеличению времени распадаемости. Как известно, физико-механические свойства материалов определяются их микроструктурой, которая зависит от химического

состава, реологических характеристик прекурсоров и технологии их получения. Метод сканирующей электронной микроскопии позволяет одновременно исследовать размеры и форму частиц, их распределение по размерам, определить состав фазы, неоднородность по площади шлифа/скола [29, 32]. Исследование показало, что для образцов таблеток препаратов характерно наличие полых сферических час-

тиц либо их осколков, свойственное для частиц порошков, получаемых распылительной сушкой (рис. 2) [33].

Порошковая рентгеновская дифракция – метод исследования структурных характеристик материала при помощи дифракции рентгеновских лучей на поликристаллическом образце исследуемого материала. Формирующаяся при этом дифракционная картина (зависимость интенсивности рассеянного излучения от угла рассеяния) отражает информацию о структуре вещества и является индивидуальной характеристикой кристаллического вещества. Основной задачей рентгенофазового анализа является идентификация различных фаз в смеси кристаллических веществ на основе создаваемой ими дифракционной картины [32]. В дифракционном эксперименте было установлено, что материал таблеток Де-Нол и Новобисмол аморфный (диффузные гало в диапазоне  $2\theta$ : 24–32°). Примесей кристаллических фаз, не соответствующих заявленному составу, не обнаружено. Эти данные подтверждают предположение, выдвинутое на основании результатов, полученных методом сканирующей электронной микроскопии, что активный компонент был получен распылительной сушкой. Следует отметить, что для аморфных веществ характерны более высокая растворимость и скорость растворения, и это может сделать аморфную форму более выгодной при подборе состава лекарственного препарата [34, 35]. Однако вследствие метастабильного состояния аморфных форм всегда существует вероятность их перехода в стабильное кристаллическое состояние, что может сделать препарат непригодным для использования вследствие, например, существенного уменьшения растворимости [36]. Материал таблеток Эскейп и Улькавис дает не идентичные между собой порошковые дифрактограммы в пределах каждой серии: помимо диффузных гало от аморфной



фазы (в диапазоне  $2\Theta$ : 24–32°) на дифрактограммах присутствуют рефлексы переменной интенсивности (от одного до четырех) от кристаллической фазы/фаз до аморфной, что свидетельствует о непостоянстве фазового состава таблеток этих препаратов.

Анализ материала ядер и отделенных пленочных оболочек таблеток Эскейп и Улькавис показал, что материал ядер таблеток является аморфным. Полученные порошковые дифрактограммы материала пленочных оболочек позволили идентифицировать кристаллическую фазу как тальк (согласно инструкциям, входит в состав пленочных оболочек этих препаратов (табл. 3)). Кроме того, было показано отсутствие связанных асбестов (амфиболов и серпентинов) в образцах материалов пленочных оболочек таблеток обоих препаратов. Несмотря на то что присутствие некоторых наполнителей в грануляте улучшает технологичность процесса таблетирования (улучшение скользящих свойств и т.д.), целесообразность включения в состав пленочной оболочки нерастворимых и несмазывающихся наполнителей (тальк

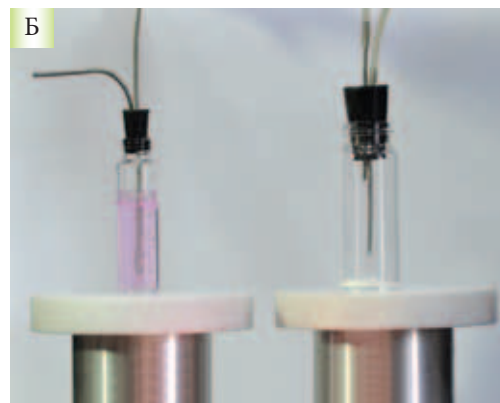
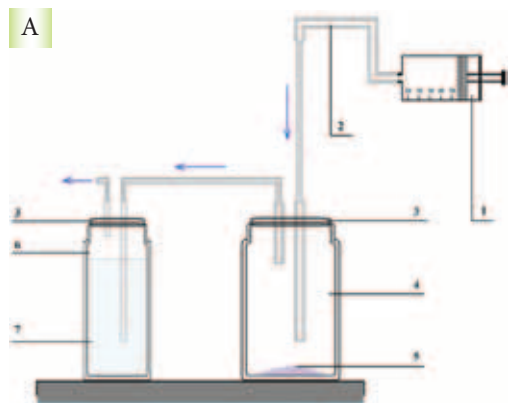


Рис. 3. Схема установки (А) и результат качественного анализа (Б) на газообразный аммиак растертой таблетки препарата Эскейп (1 – система продувки воздухом, 2 – резиновые пробки со стальными капиллярами, 3 – флакон (Sci/Spec, B69308; объем 25 мл) с образцом (растертая таблетка (5)), 4 – флакон (Sci/Spec, B75592; объем 11 мл) с раствором индикатора (фенолфталеин)

(Эскейп, Улькавис), стеариновая кислота (Эскейп)) вызывает сомнения вследствие их возможности негативно влиять на время распадаемости таблеток, что может снизить гастропротекторные свойства препаратов.

В ходе экспериментов по определению механической прочности, а также при приготовлении образцов для экспериментов с использованием порошковой рентгеновской дифрактометрии отмечалось наличие резкого за-

паха аммиака при растирании таблеток Эскейп и Улькавис. Наличие газообразного аммиака в атмосфере над образцами растертых таблеток было подтверждено методом качественного анализа с использованием кислотно-основного индикатора фенолфталеина (рис. 3А). Растворение аммиака в воде приводит к изменению кислотности среды. В результате окраска раствора меняется от бесцветной до ярко-розовой (дистиллированная

Таблица 3. Сравнение составов таблеток Де-Нол, Новобисмол, Эскейп и Улькавис на основании инструкций к препаратам\*

Параметр	Де-Нол	Новобисмол	Эскейп	Улькавис
Ядро	Висмута трикалия дицитрат 304,6 мг (в пересчете на оксид висмута $\text{Bi}_2\text{O}_3$ 120 мг) Крахмал кукурузный 70,6 мг Повидон К30 17,7 мг Полиакрилат калия 23,6 мг Макрогол 6000 6,0 мг Магния стеарат 2,0 мг	Висмута трикалия дицитрат 304,6 мг (в пересчете на оксид висмута $\text{Bi}_2\text{O}_3$ 120,0 мг) Крахмал кукурузный 70,6 мг Повидон К30 17,7 мг Полиакрилат калия 23,6 мг Макрогол 6000 6,0 мг Магния стеарат 2,0 мг	Висмута трикалия дицитрат 300,00 мг (в пересчете на висмута оксид 120,00 мг) Крахмал кукурузный 54,22 мг Повидон К25 42,00 мг Полакрилин (калия полакрилин) 20,00 мг Магния стеарат 3,78 мг	Висмута трикалия дицитрат 303,03 мг (эквивалентно оксиду висмута 120 мг) Крахмал кукурузный 72,17 мг Повидон К30 18 мг Поликрилин калия 23,8 мг Макрогол 6000 6 мг Магния стеарат 2 мг
Оболочка	«Онадрой ОУ-S-7366» Гипромеллоза «5мПа-с» 3,2 мг Макрогол 6000 1,1 мг	«Онадрой ОУ-S-7366» Гипромеллоза «5мПа-с» 3,2 мг Макрогол 6000 1,1 мг	«AquaPolish P white 019.49 MS» Гидроксипропилметилцеллюлоза (Е 464) 7,80 мг Гидроксипропилцеллюлоза (Е 463) 1,30 мг Стеариновая кислота (Е 570) 0,91 мг Тальк (Е553b) 1,3 мг Полиэтиленгликоль 0,39 мг Титана диоксид 1,30 мг	«Орадру П прозрачный» Поливиниловый спирт 4,505 мг Макрогол 4000 2,295 мг Тальк 1,7 мг Титана диоксид (Е171) 1,5 мг
Масса таблетки согласно инструкции, мг	428,8	428,8	431,7	434,5

\* Все обозначения соответствуют приведенным в инструкциях.

**Таблица 4. Результаты качественного анализа на газообразный аммиак растертых таблеток препаратов**

Препарат	Запах	Окрашивание раствора фенолфталеина при барботировании (pH ≥ 8,2)
Де-Нол	-/+	Нет
Новобисмол	-/+	Нет
Эскейп	++	Есть
Улькавис	+	Нет

Примечание. «-/+» – запах слабый либо отсутствует, «+» – выраженный запах аммиака, «++» – сильный запах аммиака.

**Таблица 5. Обобщение результатов теста на распадаемость (среда: вода и 0,1 М HCl)**

Показатель	Де-Нол	Новобисмол	Эскейп	Улькавис
<i>0,1 М HCl</i>				
15 мин	+ (7 мин)	-	-	-
30 мин	+	- [18]	- [10]	- [3]
<i>Вода</i>				
15 мин	+ (6 мин)	+ (9 мин)	- [5]	+ (6 мин)

Примечание. 15 минут – для желудочно-растворимых таблеток без оболочки/покрытых пленочной оболочкой; 30 минут – для желудочно-растворимых таблеток с оболочкой, нанесенной методом наращивания.

«+»/«-» – не менее 16 из 18 таблеток препарата распадаются/не распадаются на мелкие частицы в сроки, установленные нормативной документацией. В круглых скобках указано среднее время распадаемости образцов таблеток, в квадратных – суммарное число нераспавшихся таблеток (из 18).

**Рис. 4. Вид таблеток Эскейп после теста на распадаемость (одна из серий, среда исследования – вода, 15 минут)**

вода – pH = 5, изменение окраски при pH > 8,2). В рамках использованной методики обнаружения аммиака для препарата Эскейп (табл. 4, рис. 3) зафиксировано значительное выделение аммиака при разламывании таблетки. Отмечалось также наличие газообразного аммиака в атмосфере над растертыми образцами таблеток препарата Улькавис. Мы предполагаем, что выделение аммиака при разрушении таблетки может происходить из-за твердофазной реакции между цитратом калия-аммония-висмута и следовыми количествами гид-

роксида калия, поскольку одним из способов получения исходной субстанции является распылительная сушка раствора цитрата висмута в растворе гидроксидов калия и аммония. Распадаемость (способность твердой дозированной лекарственной формы распасться на мелкие частицы или полностью раствориться в сроки, установленные нормативной документацией) таблеток в водной среде определяется не только механической прочностью, но также гидрофильностью таблетки (и ее пленочной оболочки), свойствами

и количеством вспомогательных веществ – дезинтеграторов. Увеличение концентрации связующих веществ приводит к ухудшению распадаемости таблеток (при увеличении механической прочности и снижении давления прессования) и снижению скорости высвобождения лекарственного вещества (например, уменьшение количества крахмала приводит к увеличению времени распадаемости таблеток, а увеличение – к уменьшению прочности таблеток и увеличению истираемости таблеток) [31].

Исследования с использованием в качестве среды растворения дистиллированной воды показали, что таблетки Де-Нол, Новобисмол и Улькавис распадаются в течение установленного времени (табл. 5). В то же время 13 из 18 таблеток Эскейп не распались в течение 15 минут (рис. 4). Поскольку препараты данной группы являются желудочно-растворимыми, которые рекомендовано принимать за 30 минут до еды, мы изучили время распадаемости таблеток в модели желудочного сока (0,1 М соляной кислоты).

Сравнительные испытания с использованием в качестве среды растворения 0,1 М соляной кислоты показали, что только таблетки Де-Нол распадаются в течение установленного времени (7 минут) (табл. 5). Ни одна из 18 таблеток Новобисмол (три серии по шесть таблеток) не распалась в течение 30 минут. После эксперимента таблетки аккуратно извлекали из прибора «качающаяся корзинка» пинцетом (состояние таблеток Новобисмол после теста «распадаемость» проиллюстрировано на рис. 5). Кроме набухшей и отслоившейся на нескольких таблетках пленочной оболочки таблетки не имели иных повреждений и практически сохранили исходную прочность. Вследствие не характерных для желудочно-растворимых таблеток результатов теста и состояния пленочной оболочки мы провели исследование времени распадаемости таблеток Новобисмол в переменных средах, имитирующих движение



таблетки по желудочно-кишечному тракту (один час в 0,1 М НСl с последующим промыванием водой и помещением в 1,5%-ный раствор  $\text{NaHCO}_3$ ). Следует отметить, что увеличение продолжительности выдерживания (один час) не привело к изменению состояния таблеток по сравнению с представленным на рис. 5. В щелочном растворе таблетки Новобисмол распались менее чем за 20 минут после выдерживания в течение часа в 0,1 М НСl, что свидетельствует о желудочно-резистентном характере оболочки таблетки, то есть неуказанном изменении состава пленочного покрытия либо наличии существенных нарушений технологии его нанесения (например, большей вязкости распыляемого раствора либо изменении температурного режима).

Эксперименты по исследованию распадаемости таблеток Эскейп показали, что по истечении 30 минут во всех сериях оставались нераспавшиеся таблетки. После эксперимента таблетки аккуратно извлекали из прибора «качающаяся корзинка» пинцетом (вид таблеток после эксперимента приведен на рис. 6А). Образцы в некоторых случаях сохраняли форму исходной таблетки и имели достаточную прочность, чтобы не быть раздавленными стеклянной палочкой. Разное время распадаемости таблеток может быть обусловлено не только использованием больших усилий прессования (при одинаковой рецептуре таблеточной массы и способе ее приготовления), но и различиями кислотно-основных характеристик пленочного покрытия, неоптимальным выбором либо нарушением режимов нанесения и сушки.

Сравнение инструкций к препаратам (табл. 3) показало, что таблетки Де-Нол и Новобисмол имеют одинаковый тип и состав пленочного покрытия, включающего только растворимые полимеры. Следует особо отметить важность выбора вспомогательных веществ, которые способны не только осуществлять технологические функции, но и влиять на характеристики лекарственных препаратов. Например, водонерастворимые скользкие вещества снижают эффективную площадь контакта лекарственного препарата со средой растворения, что может сказаться на биодоступности [37]. В состав пленочных покрытий препаратов Эскейп и Улькавис входят нерастворимые вспомога-



Рис. 5. Вид таблеток Новобисмол после теста на распадаемость (среда исследования – 0,1 М НСl, 30 минут)

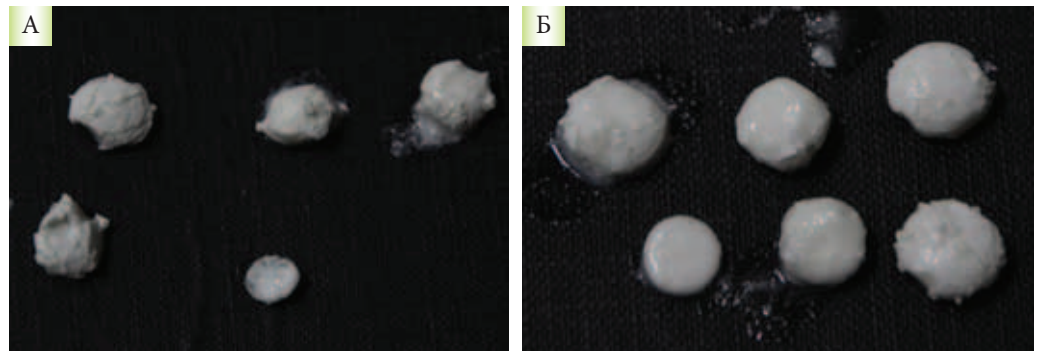


Рис. 6. Вид таблеток Эскейп после теста на распадаемость (среда исследования – 0,1 М НСl, одна из серий, 30 минут (А), дополнительная серия, 15 минут (Б))

пленочного покрытия и обладали достаточной прочностью, чтобы не быть раздавленными стеклянной палочкой.

Разное время распадаемости таблеток может быть обусловлено не только использованием больших усилий прессования (при одинаковой рецептуре таблеточной массы и способе ее приготовления), но и различиями кислотно-основных характеристик пленочного покрытия, неоптимальным выбором либо нарушением режимов нанесения и сушки.

Сравнение инструкций к препаратам (табл. 3) показало, что таблетки Де-Нол и Новобисмол имеют одинаковый тип и состав пленочного покрытия, включающего только растворимые полимеры. Следует особо отметить важность выбора вспомогательных веществ, которые способны не только осуществлять технологические функции, но и влиять на характеристики лекарственных



Рис. 7. Вид таблеток Улькавис после теста на распадаемость (среда исследования – 0,1 М НСl) (три серии, 30 минут)

тельных препаратов. Например, водонерастворимые скользкие вещества снижают эффективную площадь контакта лекарственного препарата со средой растворения, что может сказаться на биодоступности [37]. В состав пленочных покрытий препаратов Эскейп и Улькавис входят нерастворимые вспомога-



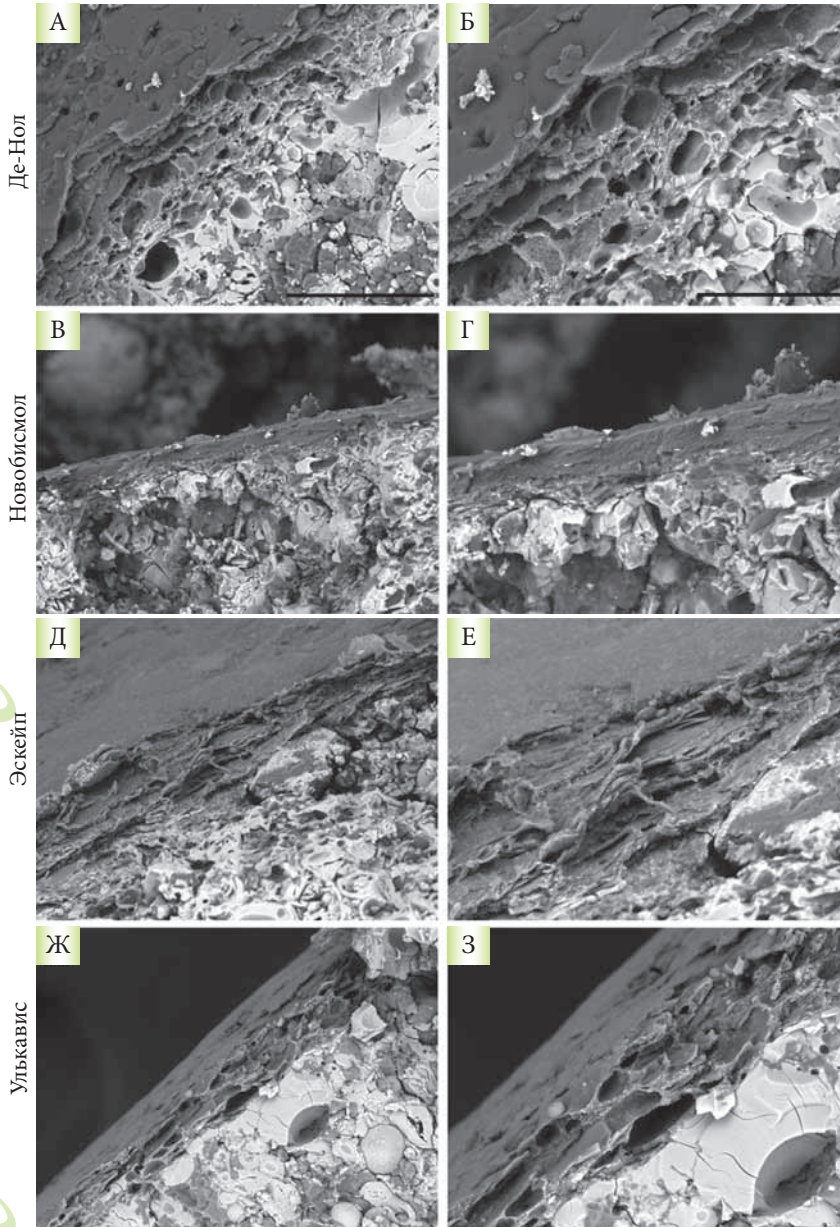


Рис. 8. Электронные микрофотографии пленочных оболочек таблеток Де-Нол (А, Б), Новобисмол (В, Г), Эскейп (Д, Е), Улькавис (Ж, З), масштабный отрезок 100 мкм (А, В, Д, Ж), 50 мкм (Б, Г, Е, З)

ные вещества (так называемые скользящие вещества – тальк, стеариновая кислота, пигментный краситель – диоксид титана), которые способны оказывать существенное влияние на биофармацевтические свойства лекарственных форм. Диоксид титана, согласно результатам исследований, классифицируется как потенциальный канцероген, что ставит под сомнение целесообразность его включения в состав

препарата [38–40]. Для выяснения причины столь различного поведения таблеток препаратов в ходе теста «распадаемость» мы провели сравнительное исследование морфологии пленочных оболочек образцов таблеток (более десяти таблеток каждого препарата) методом сканирующей электронной микроскопии. Сравнение наиболее характерных для каждого препарата электронных микрофотографий пленоч-

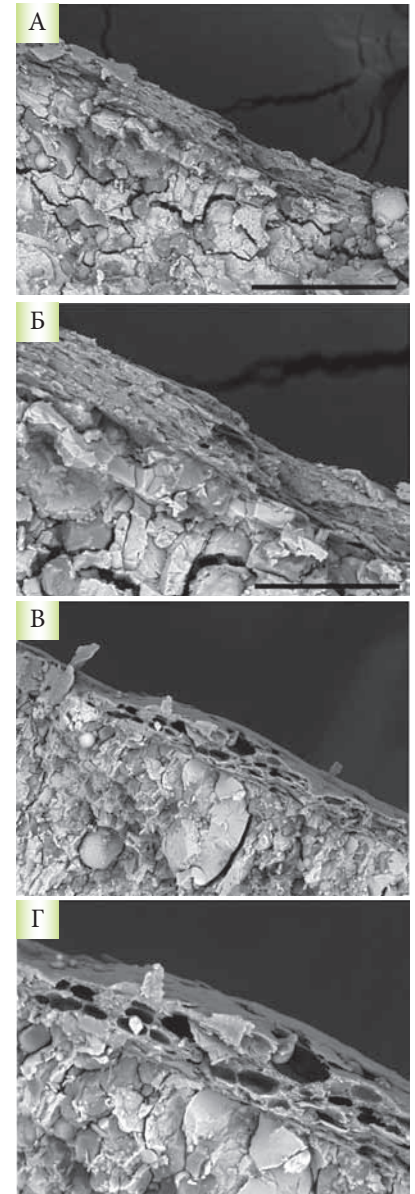


Рис. 9. Электронные микрофотографии пленочных оболочек таблеток Улькавис. Масштабный отрезок 100 мкм (А, В), 50 мкм (Б, Г)

ных оболочек таблеток приведено на рис. 8. Толщина пленочных покрытий примерно одинакова для всех образцов (Де-Нол, Эскейп, Улькавис: ~25–30 мкм, Новобисмол: ~20 мкм), однако следует обратить внимание на следующие моменты.

1. Выявлены существенные различия морфологии пленочных покрытий образцов таблеток Де-Нол и Новобисмол, имеющих один тип и состав оболочки.

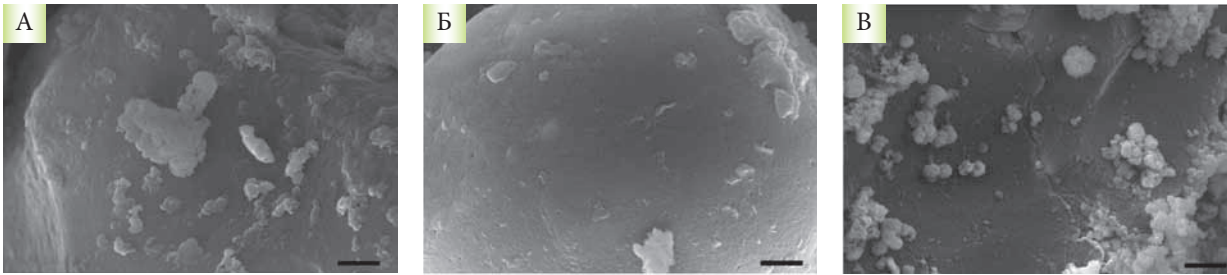


Рис. 10. Характерный вид частиц осадков после экспериментов по определению времени распадаемости (Де-Нол (А), Улькавис (Б), Эскейп (В), масштабный отрезок 1 мкм)

Для оболочек образцов таблеток Де-Нол характерна ячеистая пленочно-канальная структура, в которой отдельные ячейки (поперечное сечение до 20 мкм) разделены перфорированными тонкими пленками (рис. 8А и Б), что обеспечивает высокую площадь контакта со средой растворения. Для оболочек образцов таблеток Новобисмол характерна плотная структура с небольшим количеством не сообщающихся друг с другом ячеек существенно меньшего размера (поперечное сечение до 10 мкм) (рис. 8В и Г), что может быть следствием использования раствора полимеров с большей, чем необходимо, вязкостью.

2. Морфология оболочек таблеток Эскейп сходна с таковой оболочек таблеток Новобисмол (рис. 8Д и Е).

3. Несмотря на то что в общем морфология оболочек таблеток Улькавис (рис. 8Ж и З) сходна с таковой образцов таблеток Де-Нол (ячеистая пленочно-канальная структура), оболочки некоторых таблеток имели внутреннее строение, характерное для таблеток Новобисмол (рис. 9). Это объясняет столь различное поведение отдельных таблеток препарата Улькавис в экспериментах по определению времени распадаемости.

Для изучения свойств коллоидных растворов, образуемых активным ингредиентом таблеток препаратов, в воде и модели желудочного сока измеряли размеры (гидродинамический диаметр) частиц в получаемом коллоидном растворе методом фотон-корреляционной спект-

роскопии. Кроме того, выполняли рентгенографическое и микроскопическое исследования осадков, образуемых в экспериментах по определению времени распадаемости.

Результаты рентгенографического исследования осадков, образовавшихся при проведении экспериментов по определению времени распадаемости таблеток, показали, что во всех случаях, когда таблетки распались в результате эксперимента (Де-Нол, Эскейп, Улькавис), осадки представляли собой основной хлорид висмута. Характер порошковых дифрактограмм (наличие аморфного гало, уширение пиков) позволяет сделать вывод о размерах частиц осадков порядка сотен нанометров. Данные сканирующей электронной микроскопии предоставляют возможность охарактеризовать осадки (Де-Нол, Улькавис) как совокупность плоских частиц с линейными размерами до 200–300 нм (толщина менее 20 нм) (рис. 10А и Б), что согласуется с данными, полученными методом рентгенофазового анализа. Для препарата Эскейп характерно также наличие более крупных сферических частиц размером до 500 нм (рис. 10В). Эти данные согласуются с результатами, полученными методом фотон-корреляционной спектроскопии. Различия в характере поведения таблеток препаратов при помещении в модель желудочного сока проиллюстрированы на рис. 11. Как видим, даже без использования перемешивания либо качания (фармакопейные тесты) в случае препарата Де-Нол менее чем за 10 минут после начала эк-

сперимента было зафиксировано образование взвеси мелкокристаллического основного хлорида висмута с образованием коллоидного раствора.

Для проверки этой гипотезы мы провели второй эксперимент в серии визуализации различного характера распадаемости таблеток. Образцы одинаковой массы (с примерно одинаковыми размерами и формой) таблеток

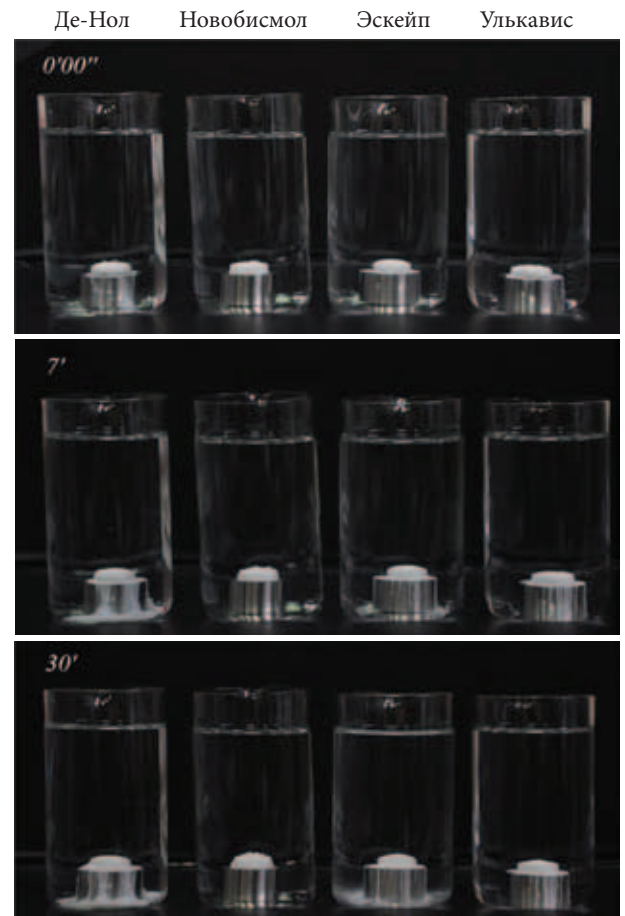


Рис. 11. Сравнение характера поведения таблеток препаратов при помещении в модель желудочного сока



Де-Нол Новобисмол Эскейп Улькавис

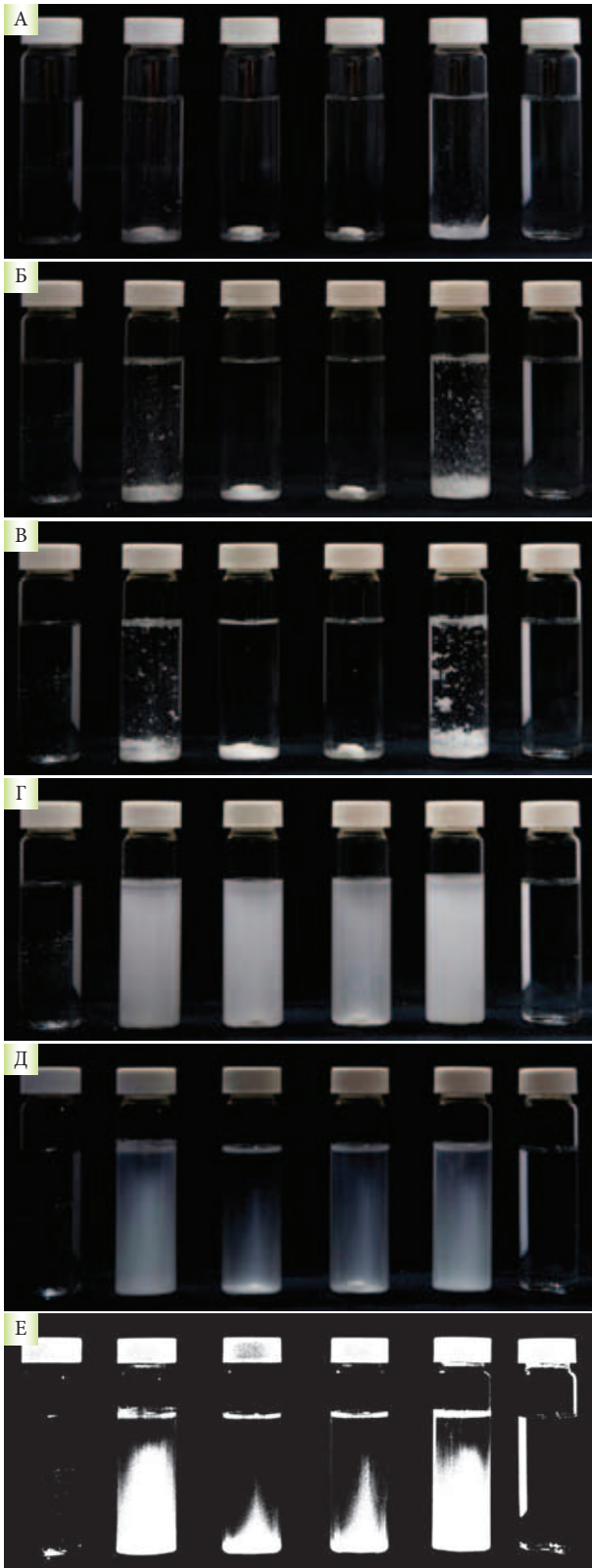


Рис. 12. Динамика поведения ядра таблеток (без оболочек) препаратов Де-Нол, Новобисмол, Эскейп и Улькавис в модели желудочного сока

препаратов с аккуратно отделенными пленочными оболочками (ядра) одновременно поместили в среду, имитирующую желудочный сок. Сразу же после помещения в раствор было зафиксировано начало механического разрушения ядер таблеток Де-Нол и Улькавис (вероятно, вследствие набухания входящего в состав крахмала [31]) с образованием хлопьевидного осадка в объеме раствора и взвеси мелкокристаллического осадка в нижней части флаконов (рис. 12А). Это свидетельствовало о высвобождении активного ингредиента из таблеток и его гидролизе с образованием коллоидного раствора [5, 11, 12]. Образование взвеси на дне флакона, не сопровождающееся при этом механическим разрушением таблетки даже после 30 минут эксперимента, было зарегистрировано при использовании ядра таблетки Новобисмол (рис. 12Б и В). Что касалось таблетки Эскейп, даже 50-минутное выдерживание привело лишь к небольшому помутнению на дне флакона без изменения размеров и формы ядра. Это говорило о крайне незначительной диффузии раствора вглубь таблетки и гидролизе ВТД исключительно в приповерхностном слое. В совокупности с чрезвычайно высокими значениями прочности таблеток Эскейп на раздавливание данный эксперимент подтверждает наше предположение об использовании чрезмерных усилий прессования. Кроме того, в случае препарата Эскейп это также может быть следствием уменьшения количества крахмала и двукратного увеличения количества поливинилпирролидона (по сравнению с таблетками препаратов других производителей), широко используемого наполнителя для увеличения прочности таблеток [41]. Встряхивание флаконов через 50 минут показало, что достаточно крупные хлопьевидные частицы, образующиеся при механическом разрушении таблеток Де-Нол и Улькавис (рис. 12В), образуют стабильный в течение

как минимум последующих 25 минут коллоидный раствор (рис. 12Г и Д). Ядра таблеток препаратов Новобисмол и Эскейп полностью не распались за аналогичное время (рис. 12Г и Д). Таким образом, даже при удалении или повреждении пленочной оболочки таблетки Новобисмол и Эскейп полностью не распадаются в модели желудочного сока за 75 минут. Это может приводить к тому, что образуемый ими коллоидный раствор будет содержать недостаточное количество действующего вещества.

Полученные результаты позволяют предположить, что как в случае таблеток Новобисмол, имеющих желудочно-резистентную оболочку, так и в случае таблеток Эскейп, обладающих чрезвычайно высокой прочностью и уменьшенным количеством разрыхляющего вещества, времени нахождения препарата в желудке может оказаться недостаточно для образования коллоидного раствора с необходимыми характеристиками.

## Заключение

Перечислим выявленные отклонения, потенциально влияющие на эффективность терапевтического действия лекарственной формы.

1. Рентгенофазовый анализ показал, что в оболочках таблеток Эскейп и Улькавис присутствуют нерастворимые и несмачивающиеся наполнители, такие как тальк (Эскейп, Улькавис) и стеариновая кислота (Эскейп). Их наличие может приводить к изменению времени распадаемости таблеток, что может снизить гастропротективные свойства препаратов.
2. Чрезвычайно высокое значение прочности таблеток Эскейп (208 Н), равно как и разбрасывание осколков таблеток Новобисмол и Улькавис, свидетельствуют об использовании больших усилий прессования, что может негативно влиять на время распадаемости таблеток. Изменение давления прессования происходит из-за существенных различий в способе приготовления или



Таблица 6. Обобщение: основные выявленные различия

Физико-химические характеристики		Де-Нол	Новобисмол	Улькавис	Эскейп
Состояние вещества	фаза	аморфное	аморфное	аморфное*	аморфное*
	прочность, Н/наличие внутренних напряжений	104/-	104/+	137/+	208/+
Распадаемость	в воде (15 минут)	+ (6 мин)	+ (9 мин)	+ (6 мин)	частично
	в модели желудочного сока (15 минут)	+ (7 мин)	-	-	-
	в модели желудочного сока (30 минут)	+	-	-	-
	морфология пленочного покрытия/растворимость	пористая/растворимая	сплошная/ желудочно-резистентная	пористая, растворимая/ сплошная, нерастворимая	пористая, растворимая/ сплошная, нерастворимая
Распадаемость (отличие в серии)	в модели желудочного сока (30 минут)	нет отличий	не распадается	есть отличия между таблетками в серии (15%)	есть отличия между таблетками в серии (15–85%)
Аммиак	окрашивание раствора фенолфталеина	не окрашивает	не окрашивает	слабое окрашивание	интенсивное окрашивание
	наличие запаха аммиака	-/+	-/+	+	++
Характеристики коллоидных растворов	стабильность	стабильный раствор	не образует	стабильный раствор**	стабильный раствор**

\* Наличие нерастворимых и несмачиваемых наполнителей в оболочке.

\*\* Выявлен ряд факторов, существенно влияющих на образование стабильного коллоидного раствора.

физико-химических свойствах таблетуемой массы.

3. Избыточное выделение аммиака при разрушении таблеток Эскейп и Улькавис и растворение его в желудочном соке приводят к значительному изменению рН среды, что может способствовать снижению эффективности образования коллоидного раствора в приязвенной зоне и нарушению механизма действия препаратов.

4. Для таблеток Эскейп и Улькавис показано, что в каждой серии имеются таблетки, не распавшиеся в модели желудочного сока за 15 и 30 минут. Более того, от партии к партии количество нераспавшихся таблеток варьируется от 15 до 85%. Нераспавшиеся таблетки сохраняют форму исходной таблетки и имеют достаточную прочность, что может снижать количество действующего вещества в желудке и влиять на эффективность терапевтического действия.

5. Только для пленочных оболочек таблеток Де-Нол и Улькавис характерна ячеистая пленочно-

канальная структура, обеспечивающая высокую площадь контакта со средой растворения. Кроме того, для препарата Улькавис зафиксированы случаи нехарактерной внутренней структуры пленочного покрытия (плотная структура, с небольшим количеством не общающихся друг с другом ячеек), что объясняет столь различное поведение отдельных таблеток Улькавис в тесте «распадаемость».

6. Таблетки Новобисмол не распадаются в течение часа в модели желудочного сока. Это свидетельствует о желудочно-резистентном характере оболочки таблетки, изолирующей действующее вещество, что не позволяет препарату оказывать защитное действие на слизистую оболочку желудка.

7. Для таблеток препаратов Де-Нол и Новобисмол с одинаковым типом и составом оболочки выявлены существенные различия в морфологии оболочек, что в случае препарата Новобисмол может быть следствием измене-

ния состава либо неоптимального выбора/нарушения параметров процесса нанесения оболочки, приводящее к чрезмерному увеличению времени распадаемости.

8. Способность препаратов висмута в желудке образовывать стабильные коллоидные растворы является ключевой для эффективного цитопротективного эффекта. Новобисмол не образует коллоидного раствора. Образование коллоидного раствора без перемешивания для таблеток Эскейп и Улькавис требует более часа. Электронно-микроскопическое исследование осадков показало, что для таблеток Эскейп и Улькавис характерны большие размеры частиц в осадках.

Все вышеописанные эффекты могут приводить к неравномерному распределению действующего вещества и снижать вероятность доставки необходимого количества действующего вещества к эрозивно-язвенным зонам в желудке и, как следствие, снижать эффектив-



ность гастропротективного и антихеликобактерного действия. В результате проведенных физико-химических и технологических экспериментов был выявлен ряд существенных отличий (табл. 6), способных отражаться на клинической эффективности лекарственных препаратов. Для экспериментальной проверки значимости выявленных отклонений и факторов необходимы дальнейшие сравнительные исследования в моделях язв желудка *in vivo*. В частности, в моделях язв желудка *in vivo*

на лабораторных животных необходимо проверить следующие гипотезы:

- ✓ таблетки Де-Нол, Новобисмол, Эскейп и Улькавис значительно отличаются по растворимости в желудке и способности образовывать защитную пленку, ассоциированную с язвенными дефектами;
- ✓ таблетки Де-Нол, Новобисмол, Эскейп и Улькавис отличаются по терапевтической эффективности, что приводит к различной скорости заживления язвенных

дефектов и продолжительности терапии. Это является важным показателем безопасности и эффективности для препаратов на основе тяжелых металлов.



Авторы выражают благодарность к.ф.-м.н. А.С. Юношеву (ИГиЛ СО РАН), к.б.н. А.А. Огиенко (ИЦиГ СО РАН), А.А. Красникову (ЦСБС СО РАН), д.х.н. А.Ю. Манакову (ИНХ СО РАН), к.х.н. Т.Ю. Подлипской (ИНХ СО РАН) за помощь в проведении исследований. ☉

## Литература

1. [www.gastroscan.ru/literature/authors/7829](http://www.gastroscan.ru/literature/authors/7829).
2. Marshall B.J. Helicobacter connections. Nobel Lecture, December 8, 2005 // [www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/2005/marshall-lecture.pdf](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2005/marshall-lecture.pdf)
3. Ford A.C., Gurusamy K.S., Delaney B. et al. Eradication therapy for peptic ulcer disease in Helicobacter pylori-positive people // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016. № 4. CD 003840.
4. Graham D.Y., Lew G.M., Malaty H.M. et al. Factors influencing the eradication of Helicobacter pylori with triple therapy // *Gastroenterology.* 1992. Vol. 102. № 2. P. 493–496.
5. Briand G.G., Burford N. Bismuth compounds and preparations with biological or medicinal relevance // *Chem. Rev.* 1999. Vol. 99. № 9. P. 2601–2657.
6. Megraud F. The challenge of Helicobacter pylori resistance to antibiotics: the comeback of bismuth-based quadruple therapy // *Ther. Adv. Gastr.* 2012. Vol. 5. № 2. P. 103–109.
7. Лапина Т.Л., Ивашкин В.Т. Современные подходы к лечению язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // *Русский медицинский журнал.* 2001. Т. 3. № 1. С. 10–15.
8. Юхин Ю.М., Михайлов Ю.М. Химия висмутовых соединений и материалов. Новосибирск: СО РАН, 2001.
9. Wagstaff A.J., Benfield P., Monk J.P. Colloidal bismuth subcitrate – a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic use in peptic-ulcer disease // *Drugs.* 1988. Vol. 36. № 2. P. 132–157.
10. Lee S.P. A potential mechanism of action of colloidal bismuth subcitrate; diffusion barrier to hydrochloric acid // *Scand. J. Gastroenterol.* 1982. Vol. 17. № 80. P. 17–21.
11. Williams D.R. Analytical and computer simulation studies of a colloidal bismuth citrate system used as an ulcer treatment // *J. Inorg. Nucl. Chem.* 1977. Vol. 39. № 4. P. 711–714.
12. Hollanders D., Morrissey S.M., Mehta J. Mucus secretion in gastric ulcer patients treated with tripotassium dicitrate bismuthate (De-Nol) // *Br. J. Clin. Pract.* 1983. Vol. 37. № 3. P. 112–114.
13. Konturek S.J., Bilski J., Kwiecien N. et al. De-Nol stimulates gastric and duodenal alkaline secretion through prostaglandin dependent mechanism // *Gut.* 1987. Vol. 28. № 12. P. 1557–1563.
14. Crampton J.R., Gibbons L.C., Rees W.D. Effect of certain ulcer-healing agents on amphibian gastroduodenal bicarbonate secretion // *Scand. J. Gastroenterol.* 1986. Vol. 21. № 125. P. 113–118.
15. Beil W., Bierbaum S., Sewing K.F. Studies on the mechanism of action of colloidal bismuth subcitrate. I. Interaction with sulfhydryls // *Pharmacology.* 1993. Vol. 47. № 2. P. 135–140.
16. Wagner S., Beil W., Mai U.E. et al. Interaction between Helicobacter pylori and human gastric epithelial cells in culture: effect of antiulcer drugs // *Pharmacology.* 1994. Vol. 49. № 4. P. 226–237.
17. Stratton C.W., Warner R.R., Coudron P.E., Lilly N.A. Bismuth-mediated disruption of the glycocalyx-cell wall of Helicobacter pylori: ultrastructural evidence for a mechanism of action for bismuth salts // *J. Antimicrob. Chemother.* 1999. Vol. 43. № 5. P. 659–666.
18. Ge R.G., Sun H.Z. Bioinorganic chemistry of bismuth and antimony: target sites of metallodrugs // *Acc. Chem. Res.* 2007. Vol. 40. № 4. P. 267–274.
19. Ge R.G., Sun X., Gu Q. et al. A proteomic approach for the identification of bismuth-binding proteins in Helicobacter pylori // *J. Biol. Inorg. Chem.* 2007. Vol. 12. № 6. P. 831–842.
20. Оковитый С.В., Ивкин Д.Ю. Препараты висмута – фармакологические основы клинического эффекта // *Клиническая фармакология.* 2015. № 10. С. 67–73.
21. Однородность массы дозированных лекарственных форм (ОФС 42-0130-09). XII Государственная Фармакопея Российской Федерации. Ч. 2. М., 2010.
22. Прочность таблеток на раздавливание (ОФС 42-0132-09). XII Государственная Фармакопея Российской Федерации. Ч. 2. М., 2010.
23. Руководство по инструментальным методам исследования при разработке и экспертизе качества лекарственных препаратов / под ред. С.Н. Быковского, И.А. Василенко, М.И. Харченко, А.Б. Белова, И.Е. Шохина, Е.А. Дориной. М.: Перо, 2014.
24. Распадаемость таблеток и капсул (ОФС 42-0134-09). Государственная Фармакопея Российской Федерации. Ч. 2. М., 2010.



25. Ковалева Е.Л., Багирова В.Л. Гармонизация подходов к оценке распадаемости таблеток и капсул // Химико-фармацевтический журнал. 2007. № 41 (4). С. 52–54.
26. X-ray Diffraction, General Chapter (941), USP 24/ NF 19. United States Pharmacopoeial Convention, Rockville, MD, 2000. P. 2005–2007.
27. Brittain H.G., Harry G.B. X-ray diffraction of pharmaceutical materials // Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology, Academic Press. 2003. Vol. 30. P. 271–319.
28. US Pharmacopeia, USP31-NF26 (official 12/1/08-4/30/09) general chapter <1181>, Scanning Electron Microscopy.
29. Neilly J.P., Vogt A.D. Pharmaceutical compliance applications of scanning electron microscopy and energy dispersive X-ray spectroscopy // J. GXP Compliance. 2009. Vol. 13. № 3. P. 38–49.
30. Bootz A., Vogel V., Schubert D., Kreuter J. Comparison of scanning electron microscopy, dynamic light scattering and analytical ultracentrifugation for the sizing of poly(butyl cyanoacrylate) nanoparticles // Eur. J. Pharm. Biopharm. 2004. Vol. 57. № 2. P. 369–375.
31. Меньшутина Н.В., Мишина Ю.В., Алвес С.В. Инновационные технологии и оборудование фармацевтического производства. Т. 1. М.: БИНОМ, 2012.
32. Брандон Д., Каплан У. Микроструктура материалов. Методы исследования и контроля. М.: Техносфера, 2006.
33. Vehring R. Pharmaceutical particle engineering via spray drying // Pharm. Res. 2008. Vol. 25. № 5. P. 999–1022.
34. Бернштейн Дж. Полиморфизм молекулярных кристаллов. М.: Наука, 2007.
35. Hancock B.C., Parks M. What is the true solubility advantage for amorphous pharmaceuticals? // Pharm. Res. 2000. Vol. 17. № 4. P. 397–404.
36. Craig D.Q.M., Royall P.G., Kett V.L., Hopton M.L. The relevance of the amorphous state to pharmaceutical dosage forms: glassy drugs and freeze dried systems // Int. J. Pharm. 1999. Vol. 179. № 2. P. 179–207.
37. Levy G., Gumtow R.H. Effect of certain tablet formulation factors on dissolution rate of the active ingredient. III. Tablet lubricants // J. Pharm. Sci. 1963. Vol. 52. № 12. P. 1139–1144.
38. IARC working group on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Carbon black, titanium dioxide, and talc. Iarc monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. 2010.
39. Swidwinska-Gajewska A.M., Czerczak S. Titanium dioxide nanoparticles – biological effects // Med. Pr. 2014. Vol. 65. № 5. P. 651–663.
40. Iavicoli I., Leso V., Bergamaschi A. Toxicological effects of titanium dioxide nanoparticles: a review of in vivo studies // Eur. Rev. Med. Pharm. Sci. 2011. Vol. 15. № 5. P. 481–508.
41. Garekani H.A., Ford J.L., Rubinstein M.H., Rajabi-Siahboomi A.R. Highly compressible paracetamol – II. Compression properties // Int. J. Pharm. 2000. Vol. 208. № 1–2. P. 101–110.

### Chemical and Pharmacological Study of Bismuth Tripotassium Dicitrate-Containing Drugs

A.V. Moskalev<sup>1,2</sup>, V.S. Gladkikh<sup>1,2</sup>, A.G. Ogienko<sup>3,4</sup>, T.P. Adamova<sup>3</sup>, O.L. Gladkikh<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Research Company «Limited liability Company 'EOL LABS'»

<sup>2</sup> Institute of Computational Mathematics and Mathematical Geophysics Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk

<sup>3</sup> Nikolaev Institute of Inorganic Chemistry Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk

<sup>4</sup> Novosibirsk State University

<sup>5</sup> Institute of Molecular and Cell Biology, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk

Contact person: Andrei Vladimirovich Moskalev, andrei.v.moskalev@gmail.com

Currently, bismuth tripotassium dicitrate (BTD)-containing drugs are extensively used in gastroenterology due to their high efficacy in treatment of erosive-ulcerative defects as well as protocols of anti-*H. pylori* therapy. However, efficient therapeutic impact of such drugs is possible only after reaching required quantity of the active ingredient in the various departments of the stomach and formation of colloid solution. Mainly, such parameters depend on manufacturing technology applied for both active ingredient and drug formulation, which can change in case of violated or deviated technology. In connection with this, this study was aimed at conducting a comparative examination of technologies and physical-chemical characteristics of four BTD tableted drugs used in Russia to unveil differences as well as potential violations in manufacturing technology. To achieve this goal, a comparative examination of tableted De-Nol (Astellas Pharma Europe B.V., The Netherlands), Novobismol (Pharmaceutical company 'Obolensky', Russia), Escape (Pharmstandard-Leksredstva JSC, Russia) and Ulcavis (KRKA, Slovenia) was conducted. There were examined overall tablet characteristics, morphology of film coating and core material, condition and chemical composition, reaction of tablets and their core in disintegrating test, pellet morphology and pellet phase composition as well as properties of formed colloid solutions. It was demonstrated that examined tableted drugs revealed substantial differences in physical and chemical properties, which potentially may influence efficacy of therapeutic action of drug formulation and require further investigation in vivo.

**Key words:** bismuthate tripotassium dicitrate, anti-*H. pylori* activity, anti-ulcer drug, colloidal bismuth compounds

гастроэнтерология