

Препараты висмута трикалия дицитрата: от фармацевтических характеристик к клинической эффективности

В. И. Симаненков, д.м.н., зав. кафедрой
Н. В. Бакулина, д.м.н., проф. кафедры
С. В. Тихонов, к.м.н., доцент кафедры

Кафедра терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Bismuth tripotassium dicitrat: from pharmaceutical characteristics to clinical efficacy

V. I. Simanenkova, N. V. Bakulina, S. V. Tikhonov

North-Western State Medical University n.a. I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia



В. И. Симаненков



С. В. Тихонов

Резюме

В статье, посвященной фармакодинамике, фармакокинетики, клиническим аспектам применения висмута трикалия дицитрата, приводится сравнительный анализ физико-химических и структурных свойств таблетированных форм препаратов, содержащих висмута трикалия дицитрат — оригинальное лекарственное средство Де-Нол® («Астеллас») и дженерическое лекарственное средство Улькавис® (KRKA). Продемонстрированные схожие физико-химические свойства, в частности схожесть скорости распадаемости двух таблетированных форм висмута трикалия дицитрата, позволяют предполагать схожую клиническую эффективность воспроизведенного и референтного лекарственного средства.

Ключевые слова: *H. pylori*, функциональная диспепсия, висмута трикалия дицитрат, коллоидный висмут, фармацевтическая эквивалентность.

Summary

There are pharmacodynamics, pharmacokinetics, clinical aspects of the use of bismuth tripotassium dicitrate and comparative analysis of the physicochemical and structural properties of tableted forms of preparations containing bismuth tripotassium dicitrate — the original drug De-No® (Astellas) and the generic drug Ulcavis® (KRKA) in the article. Demonstrated similar physical and chemical properties, the similarity of the disintegration rate of the two tablets of bismuth tripotassium dicitrate suggests a similar clinical effectiveness of the reproduced and reference drug.

Key words: *H. pylori*, functional dyspepsia, bismuth tripotassium dicitrate, colloidal bismuth, pharmaceutical equivalence.

Введение

Препараты висмута (висмута трикалия дицитрат, субсалицилат, субнитрат, субкарбонат) используются в медицине с XVII века для лечения различных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В настоящее время отмечается своеобразный висмутовый ренессанс, связанный с необходимостью повышения эффективности эрадикационной терапии *H. pylori*. Интерес к препаратам висмута также связан с их цитопротективными свойствами, поскольку именно дефекты цитопротекции лежат в основе ряда страданий желудочно-кишечного тракта (например, НПВП-индуцированных гастритов и энтеропатий).

Гастропротективное действие основывается на способности соединений висмута селективно связываться с белками на поврежденном желудочном эпителии, в особенности

на дне язвы, образуя защитный слой от агрессивного желудочного содержимого [1, 2]. Соли висмута, осаждающиеся на слизистой желудка, взаимодействуют с гликопротеинами на дне эрозий и язв, создавая защитный барьер от соляной кислоты, пепсина, желчных кислот, ферментов поджелудочной железы, алкоголя и других агрессивных субстанций [2, 3]. Кроме того, эффективность солей висмута связана с простагландин-опосредованным механизмом. Установлено, что висмута трикалия дицитрат повышает синтез и секрецию цитопротективных классов простагландинов, а также простагландинзависимую продукцию бикарбоната в слизистой оболочке верхних отделов ЖКТ, таким образом, повышая регенераторный потенциал слизистой и увеличивая буферную емкость слизи [2, 4]. Соли висмута также стимулируют выработку эпи-

дермального фактора роста в участках поврежденной слизистой, что стимулирует рост эпителиальных клеток [2].

Бактерицидные свойства висмута трикалия дицитрата связаны с инактивацией белков и ферментов *H. pylori*, в том числе уреазы, каталазы и липазы, являющихся ключевыми для возбудителя [1]. Взаимодействия возникают с цистеин-богатыми белками и пептидами, в которых висмут заменяет каталитические или структурные металлы, такие как железо, никель и цинк [5]. При применении в схемах эрадикационной терапии соединения висмута обладают синергетическим эффектом с антибиотиками за счет увеличения цитоплазматического pH бактерий *H. pylori*, что делает их более чувствительными к β-лактамам и макролидам [1, 6]. Помимо бактерицидного эффекта, соли висмута блокируют адгезию *H. pylori* к эпителиальным клеткам [2].

Эффективность и безопасность соединений висмута различна. Среди всех солей висмута наиболее востребованным в отечественной медицине является висмута трикалия дицитрат как наиболее эффективное и безопасное соединение. Из препаратов висмута именно висмута трикалия дицитрат имеет наименьшие величины МПК (минимальной подавляющей концентрации) по отношению к бактерии *H. pylori*, а также характеризуется наибольшей клинической эффективностью при лечении хеликобактериоза [1].

Препараты висмута трикалия дицитрата в Российской Федерации. Референтные и воспроизведенные лекарственные средства

В настоящее время в нашей стране зарегистрировано десять препаратов висмута трикалия дицитрата: оригинальное лекарственное средство Де-нол® (Astellas) и девять воспроизведенных лекарственных средств, включая препарат Улькавис® (KRKA).

В этой связи целесообразно кратко коснуться проблемы оригинальных и воспроизведенных лекарственных препаратов (дженериков), являющейся крайне актуальной для современной медицины.

Оригинальное лекарственное средство — это препарат, впервые разработанный фармацевтической компанией, изученный в доклинических и клинических исследованиях в соответствии с принципами GCP (качественной клинической практики) и защищенный патентом [7]. После истечения срока патентной защиты оригинального препарата, который, как правило, длится 5–10 лет, право на производство данной молекулы может быть приобретено другими компаниями. При отсутствии на рынке страны оригинального препарата, первый зарегистрированный воспроизведенный препарат рассматривается в качестве референсного, то есть препарата сравнения для последующих дженериков.

Воспроизведенное лекарственное средство (дженерическое лекарственное средство, дженерик) — лекарственное средство, произведенное таким же образом, как уже зарегистрированный и продаваемый оригинальный препарат, в одинаковой дозировке, с одинако-

выми способом введения и другими характеристиками и предполагаемой клинической эффективностью и безопасностью, соответствующей оригинальному препарату [7, 8].

В идеале все препараты, содержащие одинаковое действующее вещество, должны характеризоваться сходной фармацевтической, фармакокинетической (биоэквивалентность) и терапевтической эквивалентностью.

Под фармацевтической эквивалентностью понимают содержание одинаковых активных субстанций в одинаковом количестве и в одинаковой лекарственной форме [7, 8].

Под биоэквивалентностью (фармакокинетическая эквивалентность) понимают схожую биодоступность (скорость и степень всасывания, максимальную концентрацию, площадь под фармакокинетической кривой) двух фармацевтически эквивалентных лекарственных средств после введения в одинаковой дозировке [7, 8]. Для препаратов, имеющих низкую биодоступность, к примеру, висмута трикалия дицитрата, а также для биосимиляров, исследование на биоэквивалентность не проводится.

О терапевтической эквивалентности говорят в случае, если два препарата содержат одну и ту же активную субстанцию, являются биоэквивалентными и по результатам клинических исследований обладают такой же эффективностью и безопасностью, как и препарат сравнения, чья эффективность и безопасность установлены.

В соответствии с законодательством РФ для регистрации нового дженерического лекарственного средства должна быть доказана фармацевтическая и фармакокинетическая эквивалентность уже зарегистрированному на территории РФ оригинальному или референтному дженерическому лекарственному средству, при этом доказательство терапевтической эквивалентности не является обязательной.

В Российской Федерации удельный вес воспроизведенных лекарственных средств составляет около 84 %. Однако проблема более широкого применения дженерических препаратов является актуальной не только в развивающихся, но и в развитых странах. Так, в США рынок дженерических препаратов

составляет 80 %. К 2020 году США планируют сэкономить 20 млрд долл. за счет более широкого применения дженерических препаратов [7].

Сравнительный анализ физико-химических и структурных характеристик таблетированных форм препаратов Де-Нол® (Astellas) и Улькавис® (KRKA)

При сравнительном рассмотрении препаратов висмута следует учитывать их некоторые фармакологические особенности. Так, комплексный двойной терапевтический эффект может быть достигнут только при растворении таблетки висмута трикалия дицитрата в желудке и равномерном распределении коллоидного субстрата по поверхности слизистой. Данный процесс является pH-зависимым, так, осаждение субцитрата висмута происходит лучше всего при низком pH, считается, что pH 3,5 является оптимальным значением для образования оксихлорида висмута и осадков субцитрата висмута [9]. Таким образом, образование стойкого коллоидного раствора с достаточными осадками солей висмута является ключевым для висмутосодержащих препаратов. На основании приведенных данных становится ясно, что клиническая эффективность висмута трикалия дицитрата может зависеть в том числе и от некоторых технологических и физико-химических свойств таблетированной формы препарата.

В научно-исследовательском центре в г. Ново-Место (Словения) под руководством Худоклин У., Барича М., Зупанчича Д., Башеля Н., Стергара М., Плапера А. был проведен сравнительный анализ физико-химических и структурных свойств таблетированных форм препаратов, содержащих висмута трикалия дицитрат: оригинальное лекарственное средство Де-Нол® (Astellas) и дженерическое лекарственное средство Улькавис® (KRKA). В исследовании анализировались и сравнивались внешний вид таблеток, прочность таблеток на раздавливание, оценивалась структура таблеток на поперечном срезе, проводились сканирующая электронная микроскопия, рамановское картирование, определялись высвобождение аммиака из таблеток и распадаемость препарата в статических условиях.

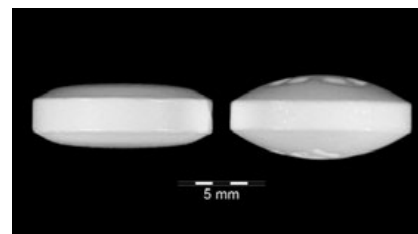
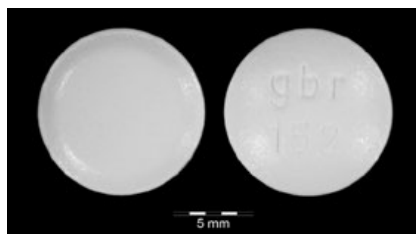
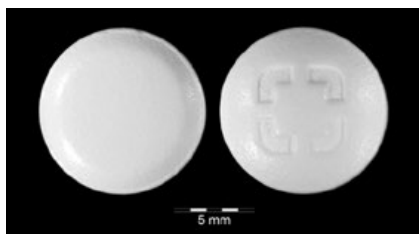


Рисунок 1. Визуальное сравнение таблеток Улькавис®, 120 мг (KRKA) — левая таблетка на фотографии, и Де-Нол®, 120 мг (Astellas) — правая таблетка на фотографии. Ув.: 5,63х.

Внешний вид и размеры таблеток. Внешний вид может свидетельствовать о качестве производства лекарственного препарата. Осмотр внешнего вида таблетки позволяет выявить различные дефекты, такие как сколы, трещины, расслоения, которые могут повлиять на фармакокинетику и эффективность лекарственного средства. Например, дефекты на поверхности таблеток могут сказаться на стабильности препарата в просвете ЖКТ. Кроме того, внешний вид таблеток является хорошим показателем качества не только производственного процесса, но и упаковки и транспортировки [10]. Кроме того, визуальные характеристики таблетки (форма, размеры, цвет и т.п.) могут оказывать существенное влияние на приверженность пациентов к проводимой терапии [11].

Лекарственные формы таблеток Улькавис® и Де-Нол® являются круглыми и имеют характерный диаметр. Таблетки Де-Нол® являются более выпуклыми на верхней и нижней поверхностях по сравнению с таблетками лекарственной формы Улькавис®. При проведении визуального осмотра таблеток Улькавис® и Де-Нол® было установлено, что все они являлись неповрежденными, гладкими и имели однородный цвет. На поверхности таблеток не было заметно трещин, сколов или других признаков физической нестабильности.

Прочность таблеток на раздавливание. Прочность на раздавливание является показателем механической прочности таблеток. Подходящая механическая прочность обеспечивает целостность таблетки в течение производственного процесса, упаковки, хранения, транспорта и применения пациентом [12]. Так, только достаточная прочность на раздавливание может гарантировать, что таблетка останется невредимой при извлечении из бли-

стерной упаковки. С другой стороны, прочность на раздавливание также является важной характеристикой, определяющей время распадаемости и растворимости таблетки. Слишком прочные таблетки могут не раствориться за положенный промежуток времени, что скажется на биодоступности препарата [13]. Для определения механических свойств таблетки чаще всего применяется тест по диаметральному раздавливанию, в котором устанавливается сила, нужная для разрыва или разлома таблетки. Прочность на раздавливание, составляющая 40 ньютонов, является минимальной для большинства лекарственных средств [14].

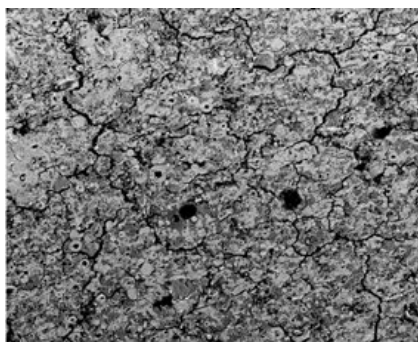
В процессе проведения инструментального анализа прочность на раздавливание таблетки Улькавис®, 120 мг (KRKA) составила 181 ньютонов, таблетки Де-Нол®, 120 мг («Астеллас») — 178 ньютонов. Таким образом, обе лекарственные формы в достаточной степени превышают требуемое значение в 40 ньютонов и достоверно не отличаются друг от друга.

Морфология поперечного сечения ядра таблетки и оболочки. Морфологию ядра и оболочки лекарственных форм Улькавис® и Де-Нол® исследовали с помощью метода сканирующей электронной микроскопии на поперечном сечении покрытых оболочкой таблеток. Сканирующая электронная микроскопия используется для точного описания морфологии оболочки и поперечного сечения ядра таблетки в плане выявления мелких трещин, нанопор и прилипающих наночастиц [15]. В дополнение к сканирующей электронной микроскопии в лабораторных условиях применяется конфокальная рамановская микроскопия, дающая информацию о распределении компонентов в таблетке и проводящая их химическую идентификацию. Распределение компонентов в таблетке, в частности

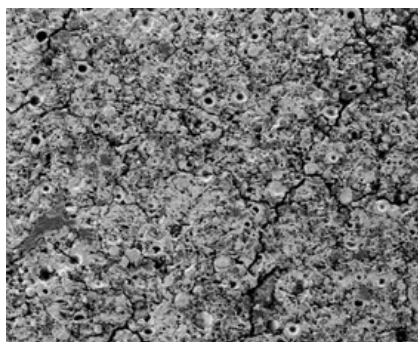
однородность [16], определяет стабильность, что впоследствии влияет на растворимость лекарственного препарата не только *in vitro*, но и *in vivo* (в просвете ЖКТ)

При микроскопическом сравнении двух лекарственных форм существенных различий в морфологии выявлено не было. Так, в оболочке лекарственной формы Де-Нол® было выявлено незначительно большее количество микро- и макропор, что может быть связано с разной концентрацией TiO_2 в составе двух лекарственных форм. Исследования, проведенные с помощью метода конфокальной рамановской спектроскопии показали, что лекарственные формы Улькавис® и Де-Нол® не отличаются по распределению компонентов. Сравнимость микроструктуры двух лекарственных форм является залогом эквивалентности их физико-химических свойств. **Распадаемость таблеток в статических условиях.** Статический анализ распадаемости препаратов висмута трикалия дицитрата проводился в разбавленном растворе соляной кислоты при pH 1,2. Распадаемость таблетированных форм в статических лабораторных условиях не эквивалентна распадаемости в динамически изменяющейся среде желудка, тем не менее это является стандартным методом при сравнении двух лекарственных форм. Фактически даже малейшее изменение в составе или структуре таблетки, производственном процессе, условиях хранения и транспортировки могут оказывать влияние на время распадаемости в кислой среде [17]. Преобладающими механизмами распадаемости в статических условиях являются деагломерация частиц, набухание полимеров и растворение компонентов таблетки [18].

При проведении лабораторного анализа было установлено, что таблетки лекарственных форм Уль-

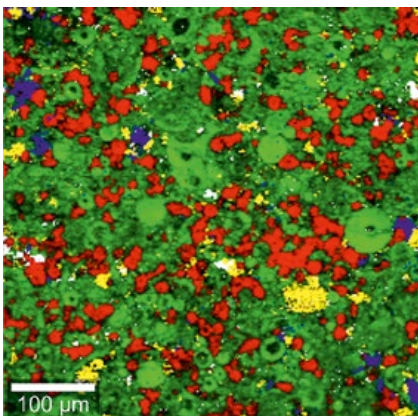


А

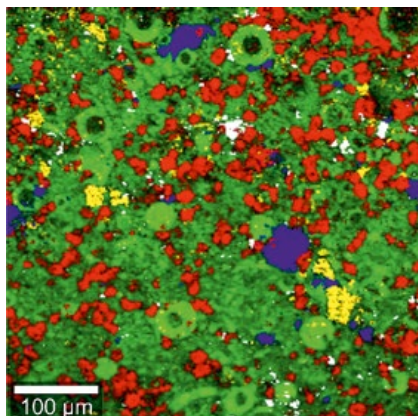


Б

Рисунок 2. Изображения сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) поперечного сечения 200-кратного увеличения ядра таблетки: А) 200-кратное увеличение ядра таблетки Улькавис®, 120 мг D 57091 (KRKA); Б) 200-кратное увеличение ядра таблетки Де-Нол®, 120 мг 208052014 (Astellas);



А



Б

Рисунок 3. Рамановское картирование поперечного сечения таблетки 500 × 500 мкм (АФС — зеленый цвет; крахмал — красный цвет; макрогол — синий цвет; полиакрилин калия — желтый цвет; стеарат магния — белый цвет): А) Улькавис®, 120 мг D 57091 (KRKA); Б) Де-Нол®, 120 мг 208052014 (Astellas).

кавис® и Де-Нол® не растворяются в 0,1 М HCl при 37 °C в статических условиях. Обе лекарственные формы разбухают и подвергаются эрозивным процессам на протяжении 6 часов. Схожесть процессов распадаемости на протяжении длительного времени свидетельствует о структурной схожести двух лекарственных форм Улькавис® (KRKA) и Де-Нол® (Astellas).

Определение высвобождения аммиака. Присутствие аммиака в структуре таблетки, как правило, требуется для адекватного растворения действующего вещества.

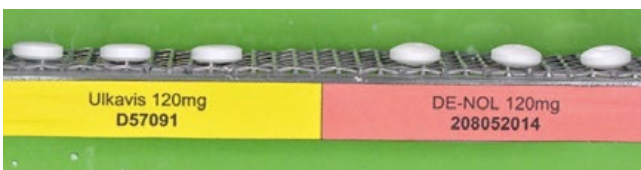
В процессе проведения лабораторного анализа было продемонстрировано, что большее количество аммиака высвобождается из таблеток Де-Нол® в сравнении с таблетками Улькавис® при одинаковых аналитических условиях. Поскольку высвобожденный из таблеток аммиак может изменять pH желудочного сока, что может оказывать влияние на процесс образования коллоидного субстрата, в лабораторных условиях был проведен дополнительный анализ, продемонстрировавший схожие изменения pH среды при нахождении в них таблетированных форм Де-Нол® и Улькавис®.

Анализ распадаемости. Анализ распадаемости является наиболее важным лабораторным сравнительным анализом двух лекарственных форм и имеет наибольшее предсказательное значение в плане клинической эффективности лекарственного препарата.

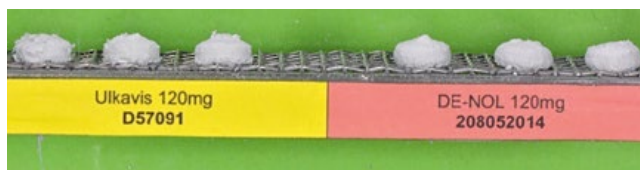
Существуют различные способы проверки распадаемости таблеток. Однако главным и предпочтительным испытанием является анализ распадаемости, при котором используется стандартизированное оборудование для оценки распадаемости и создаются условия, установленные ведущими фармакопеями. По данному параметру требования европейской и российской фармакопеи являются идентичными.

В соответствии с требованиями европейской фармакопеи от 2014 года к таблеткам, покрытым пленочной оболочкой, осуществлен анализ распадаемости таблеток Улькавис® 120 мг и Де-Нол® 120 мг в дистиллированной воде (6 таблеток) и в 0,1 М соляной кислоты (18 таблеток) при температуре 37 ± 2 °C. Для прохождения испытания согласно требованиям европейской и российской фармакопеи необходимо растворение всех 6 таблеток в дистиллированной воде или чтобы минимум 16 из 18 таблеток полностью растворились в 0,1 М HCl в течение назначенного времени.

В табл. 1 представлены результаты растворения препаратов в двух средах. Как видно из представленных результатов, все испытанные таблетированные формы Улькавис® 120 мг и Де-нол® 120 мг растворились в пределах назначенного времени (не более 15 минут) в дистиллированной воде и в 0,1 М HCl. **Вспомогательные вещества.** Все вспомогательные вещества, включенные в лекарственные формы препаратов Улькавис® и Де-нол®, являются хорошо известными соединениями, используемыми в таблетированных



А



Б

Рисунок 4. Распадаемость лекарственных форм Улькавис® (KRKA) и Astellas® в статических условиях при pH = 1,2: А) распадаемость лекарственных форм Улькавис® и Де-Нол® при t = 0 h; Б) распадаемость лекарственных форм Улькавис® и Де-Нол® при t = 6 h.

Таблица 1
Сравнение распадаемости таблеток, покрытых пленочной оболочкой,
Улькавис® и Де-Нол® в очищенной воде и в 0,1 М НСl (рН = 1,2)

Среда	Единицы	Результаты распадаемости (мин: с)		Критерии приемлемости	Количество неприемлемых результатов
		Препарат; № серии			
		Улькавис®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 120 мг D 57091	Де-Нол®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 120 мг 208052014		
Вода очищенная	Среднее	05:03	04:55	Менее 15 минут	0 из 6
0,1 М HCl	Среднее	06:03	04:58	Менее 15 минут	0 из 6
	Среднее	05:44	05:28		0 из 6
	Среднее	06:17	05:38		0 из 6

формах различных лекарственных препаратов на протяжении многих лет. Кукурузный крахмал, макрогол, повидон, полакрилин калия, стеарат магния считаются в общем не токсичными и не раздражающими слизистую ЖКТ веществами [19].

В качестве вспомогательного вещества также используется TiO_2 . Использование TiO_2 регламентировано СанПин 2.3.2.1293–03 в качестве пищевой добавки Е 171. Согласно данным диоксид титана не растворяется в желудочном соке и практически не всасывается организмом через стенки кишечника. Таким образом, двуокись титана не накапливается в тканях, полностью выводится из организма [20]. Данное вещество широко применяется в продуктах питания в качестве пищевой добавки с кодом Е 171, а также в фармацевтических лекарственных формах для местного и перорального применения [21]. В соответствии с классификацией Международного агентства по изучению рака (IARC) TiO_2 является потенциально канцерогенным для человека веществом и принадлежит к группе 2В [21, 22]. Однако данная классификация базируется на результатах испытаний на токсичность, полученных на основе двух ингаляционных исследований у крыс, а не на основе исследований канцерогенности, которые были все, бесспорно, отрицательными [23, 24]. В последнее время не проводились новые соответствующие исследования, подтверждающие канцерогенный потенциал TiO_2 после перорального применения. О причинной связи канцерогенности, связанной с диоксидом титана, ни разу не сообщалось с тех пор, как диоксид титана появился на рынке более 90 лет тому назад.

В течение 90 лет использования диоксида титана в фармацевтической промышленности не было выявлено негативных влияний данного соединения на здоровье человека, в частности на риск развития онкопатологии [23]. Принимая во внимание вышеизложенные факты, вспомогательные средства, присутствующие в препарате Улькавис® компании KRKA, предназначенном для перорального применения, не представляют никакого дополнительного риска для пациентов.

Препараты висмута трикалия дицитрат в клинической практике

Висмута трикалия дицитрат в соответствии с инструкцией используется для лечения следующих патологических состояний: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения; хронический гастрит и гастродуоденит в фазе обострения, в том числе ассоциированный с *H. pylori*; синдром раздраженного кишечника, протекающий преимущественно с симптомами диареи; функциональная диспепсия, не связанная с органическими заболеваниями органов ЖКТ [24]. При этом в клинической практике висмута трикалия дицитрат в основном применяется для лечения патологии верхних отделов ЖКТ.

Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что симптомы со стороны верхних отделов ЖКТ являются одними из самых частых жалоб у детей и взрослых: так, жалобы диспепсического характера возникают у 25–40% населения в течение жизни [25].

К развитию диспепсических жалоб могут приводить органические и функциональные нарушения в верх-

них отделах ЖКТ [23]. В основе этиопатогенеза функциональной диспепсии лежат моторные нарушения, избыточная кислотопродукция, изменение висцеральной чувствительности слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, психосоциальные факторы [26, 27]. В соответствии с V Маастрихтским консенсусом также выявляется функциональная диспепсия, ассоциированная с хеликобактериозом [28].

Диспепсические жалобы органического генеза могут быть также обусловлены целым рядом патологических состояний — НПВП-индуцированная гастропатия, токсическое воздействие химически агрессивных субстанций, в частности, алкоголя, желчных кислот, аутоиммунное поражение. При этом самой частой причиной является воспалительный процесс в слизистой желудка, инициированный инфекцией *H. pylori*. [29–31]. Хеликобактериоз является одной из самых распространенных хронических бактериальных инфекций, поражая более половины мирового населения [32–34]. *H. Pylori* вызывает хронический активный гастрит у большинства инфицированных пациентов и является основным виновником возникновения язв желудка и двенадцатиперстной кишки. Ассоциированными с хеликобактерной инфекцией заболеваниями также являются атрофический гастрит, аденокарцинома желудка и MALT-лимфома [28, 35].

В настоящее время актуальной видится проблема растущей резистентности бактерии *H. pylori* к стандартным антибактериальным препаратам, входящим в схемы эрадикационной терапии [28, 36–40]. Классическая тройная 7–10-дневная эрадикационная терапия, являвшаяся ранее золотым

стандартом, признается в ряде стран недостаточно эффективной. Так, в отдельных работах приводятся данные об эффективности данного подхода менее чем у 50 % пациентов [33].

Учитывая вышеописанные негативные тенденции, важное место в современных стратегиях эрадикационной терапии занимают соединения висмута. Квадротерапия на основе висмута считается предпочтительной терапией первой линии, в особенности в регионах с высокой резистентностью к кларитромицину и метронидазолу [28, 32, 33]. Добавление висмута трикалия дицитрата к тройной терапии увеличивает вероятность эрадикации *H. pylori* более чем на 15 % [35].

Таким образом, висмута трикалия дицитрат высокоэффективен при лечении функциональных и органических патологий верхних отделов ЖКТ благодаря двойному гастропротекторному и антимикробному действию.

Заключение

Препараты висмута являются базовыми лекарственными средствами для лечения кислотозависимых заболеваний верхних отделов ЖКТ. Учитывая высокую распространенность кислотозависимых заболеваний и хеликобактерной инфекции в отечественной популяции, особенно актуальной в настоящее время видится проблема качества зарегистрированных на территории РФ таблетированных форм висмута трикалия дицитрата.

У. Худоклин и др. в сертифицированном по европейским стандартам научно-исследовательском центре в г. Ново-Место (Словения) был проведен сравнительный анализ физико-химических и структурных свойств таблетированных форм препаратов, содержащих висмута трикалия дицитрат: оригинальное лекарственное средство Де-Нол® и дженерическое лекарственное средство Улькавис®.

В лабораторном фармакологическом исследовании были продемонстрированы схожие структурные и физико-химические свойства двух лекарственных средств. Приведенные данные свидетельствуют о сходных характеристиках процессов распада таблеток

Улькавис® и Де-Нол®. Это позволяет считать сходными фармакокинетические характеристики этих двух препаратов и предполагать их терапевтическую эквивалентность. В то же время следует учитывать, что все основные эрадикационные схемы подразумевают кислотосупрессию до pH около 5. В этой связи было бы актуальным сравнительное изучение растворения таблеток Улькавис® и Де-Нол® именно при этом pH.

В клиническом исследовании использования висмута субцитрата (Улькавис®) в эрадикационных схемах была продемонстрирована высокая эффективность и безопасность данного лекарственного средства [36].

Фармацевтическая эквивалентность, схожие структурные и физико-химические свойства двух таблетированных форм висмута трикалия дицитрата, продемонстрированная в клинических исследованиях терапевтическая эффективность препарата Улькавис® являются залогом терапевтической эквивалентности воспроизведенного лекарственного средства Улькавис®, производимого компанией KRKA с референтным лекарственным средством Де-Нол®, производимого компанией Astellas.

Список литературы

1. Lambert J.R., Midolo P. The actions of bismuth in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 1997; 11 Suppl. 1: 27–33.
2. Lee S.P. The mode of action of colloidal bismuth subcitrate. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1991; 185: 1–6.
3. Wieriks J., Hespe W., Jaitly K.D. Pharmacological properties of colloidal bismuth subcitrate (CBS, DE-NOL). *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1982; 80: 11–6.
4. Konturek S.J. Gastroprotection by colloidal bismuth subcitrate (De-Nol) and sucralofate. Role of endogenous prostaglandins. *Gut.* 1987; 28: 201–205.
5. Ge R., Sun H. Bioinorganic chemistry of bismuth and antimony: target sites of metallodrugs. *Acc Chem Res.* 2007; 40 (4): 267–74.
6. Marcus E.A., Scott D.R. Colloidal bismuth subcitrate impedes proton entry into *Helicobacter pylori* and increases the efficacy of growth-dependent antibiotics. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015; 42 (7): 922–33. www.fda.gov/Drugs/default.htm.
7. fzr.ru/zakon/ob-obrashchenii-lekarstvennyh-sredstv-61-fz Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. от 28.12.2017).
8. 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; 36 (2): 132–57.
9. Ilgaz Akseli, Girindra N. Mani, Cetin Cetinkaya, Non-destructive acoustic defect detection in drug tablets. *International Journal of Pharmaceutics.* Volume 360, Issue 1, 2008, 65–76.
10. Steven Y., Jonathan R., Charlotte M. et al. Physical Appearance Preferences for Oral Solid Dosage Formulations. *Colorcon Inc., Harleysville.* 2009.
11. Aulton E. *Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines.* 3rd ed. Edinburgh; New York: Churchill Livingstone, 2007.

13. Mahato I. *Pharmaceutical dosage forms and drug delivery.* CRC; London: Taylor & Francis [distributor], Boca Raton, Fla, 2007.
14. Allen L.V., Nicholas G., Howard C. *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems.* Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
15. Neilly J., Andrew D. Pharmaceutical compliance applications of scanning electron microscopy and energy dispersive X-ray spectroscopy. *Journal of GXP Compliance* 13.3 (2009): 38–44.
16. Heintz R. *Visualizing Content Distribution in Tablets with Raman Imaging.* Thermo Fisher Scientific, Madison, WI, USA, 2008.
17. Al-Gousous, Langguth P. Oral solid dosage form disintegration testing — the forgotten test. *Journal of pharmaceutical sciences* 104.9 (2015): 2664–2675.
18. Uebbing L. Justification of disintegration testing beyond current FDA criteria using in vitro and in silico models. *Drug design, development and therapy.* 2017. 11: 1163.
19. fda.gov/search?q=drugs%40fda%3A+fda+approved+drug+products&client.
20. Re-evaluation of titanium dioxide (E171) as a food Additive; EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS) ADOPTED: 28 June 2016 doi: 10.2903/j.efsa.2016.454. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2016.4545/epdf>
21. Trochimowicz H. J., Lee K. P., Reinhardt C. F. Chronic inhalation exposure of rats to titanium dioxide dust. *J Appl Toxicol.* 1988; 8 (6): 383–5.
22. Bernard B. K., Osheroff M. R., Hofmann A. Toxicology and carcinogenesis studies of dietary titanium dioxide-coated mica in male and female Fischer 344 rats. *J Toxicol Environ Health* 29 (4): 417–429.
23. Konturek S.J. Gastroprotection by colloidal bismuth subcitrate (De-Nol) and sucralofate. Role of endogenous prostaglandins. *Gut.* 1987; 28: 201–205.
24. Ge R., Sun H. Bioinorganic chemistry of bismuth and antimony: target sites of metallodrugs. *Acc Chem Res.* 2007; 40 (4): 267–74.
25. Annex 2- Comments and Response to Comments on CLH Proposal on Titanium dioxide. ECHA 2016. Доступно на: <https://echa.europa.eu/documents/10162/4f-d87a5d-e671-43e4-a3b8-30e51a723107>.
26. https://www.risnet.ru/mnn_index_id_1923.htm.
27. Overland M. K. Dyspepsia. *Med Clin North Am.* 2014; 98 (3): 549–64.
28. Lacy B. E., Jones M. P. Treating Functional Dyspepsia: What are Your Options? International Foundation for Functional Gastrointestinal Disorders. 2012.
29. Wallace J. L., Sharkey K. A. Pharmacotherapy of gastric acidity, peptic ulcers and gastroesophageal reflux disease (Chapter 54). In: Goodman & Gilman's *Pharmacological Basis of Therapeutics* — 12th Ed. Editor: Brunton L.L. McGraw-Hill, 2011. 1310–1322.
30. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut.* 2017 Jan; 66 (1): 6–30.
31. Gastritis. In: *The Merck Manual — Professional Edition.* Whitehouse Station, N.J., U.S.A.: Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.; c2014 [cited 2014 Oct 1]. Доступно на: http://www.merckmanuals.com/professional/gastrointestinal_disorders/gastritis_and_peptic_ulcer_disease/overview_of_gastritis.html. p. 1–3.
32. Stolte M., Meining A. The updated Sydney system: Classification and grading of gastritis as the basis of diagnosis and treatment. *Can J Gastroenterol.* 2001; 15 (9): 591–598.
33. Lambert J.R. Clinical indications and efficacy of colloidal bismuth subcitrate. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1991; 185: 13–21.
34. William D., Chey M. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 212–238.
35. Luther J., Higgins P. D., Schoenfeld P. S. Empiric quadruple vs. triple therapy for primary treatment of *Helicobacter pylori* infection: Systematic review and meta-analysis of efficacy and tolerability. *Am J Gastroenterol.* 2009; 105 (1): 65–73.
36. Carlo A., Naoki C., Sander V. et al. The Toronto Consensus for the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Adults. *Gastroenterology* 2016; 151: 51–69.
37. Suerbaum S., Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Eng J Med.* 2002; 347 (15): 1175–86.
38. Щербаков П. А., Каалачук Т. Н., Архипов А. А. Использование субцитрата висмута в эрадикационных схемах. *Медицинский совет.* 2016. 17. 8–15.