

**Организация производства лекарственных субстанций и отечественного
противоязвенного лекарственного средства Витридинол**



Государственный институт
лекарственных средств
и надлежащих практик



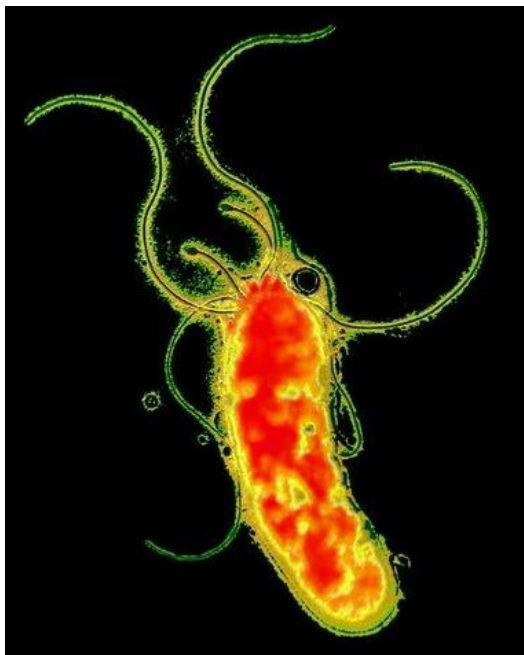
Методами химического, рентгенофазового, дифференциально-термического анализа, ИК-спектроскопии и электронной микроскопии исследованы и уточнены составы, а также разработаны способы получения используемых в медицине соединений висмута:

- трикалия дицитрата (Витридинол),
- субсалицилата (препарат Десмол),
- субнитрата (препараты Викалин, Викаир),
- трибромфенолята (Ксероформ),
- субгаллата (Дерматол),
- основной висмутовой соли моновисмутвинной кислоты (Бисмоверол).

Актуальность темы работы

Гастрит является острым воспалением слизистой оболочки желудка. По одним данным с данной болезнью сталкивается каждый второй житель планеты, по другим число пациентов с гастритом может достигать до 80%. Причиной болезни являются бактерии *Helicobacter pylori*. В 1983 г. австралийские врачи Робин Уоррен и Берри Маршалл впервые выделили этот микроорганизм из проб слизистой оболочки желудка, полученных от больных пептической язвой и гастритом. В 2005 г. они были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине «За работы по изучению влияния бактерии *Helicobacter pylori* на возникновение гастрита и язвы желудка и двенадцатиперстной кишки».

В настоящее время при лечении гастрита за рубежом широко используется лекарственное средство Де-Нол (Нидерланды), активным веществом в котором является **Висмута трикалия дицитрат**.



Согласно Распоряжению
Правительства РФ № 2406-р от
12.10.2019 **Висмута трикалия
дицитрат** входит в «Перечень
жизненно необходимых и важнейших
лекарственных препаратов для
медицинского применения» и
«Минимальный ассортимент
лекарственных препаратов,
необходимых для оказания
медицинской помощи».

Состав фармацевтической субстанции Висмута трикалия дицитрата

В регистре лекарственных средств РФ формула **Висмута трикалия дицитрата** приведена в виде $C_{12}H_{10}BiK_3O_{14}$ или $K_3Bi(C_6H_5O_7)_2$, и она соответствует химическому названию соединения. При этом растворимость данного соединения в воде составляет всего 1,4 г/л. Однако название лекарственной субстанции не соответствует ее составу, поскольку она содержит гидроксильные группы и ион аммония, а стехиометрические коэффициенты в приведенной формуле определены не верно.

Из данных фирмы Яманучи Юроп состав субстанции в нормативном документе, зарегистрированном в РФ согласно П № 012626/01 от 26.01.2001 (НД 42-4717-06), представлен в виде $[Bi_6(OH)_6(C_6H_5O_7)_4]_n$ с молекулярной массой $[2112]_n$.

Проведенные нами исследования показали, что мольное соотношение ионов висмута к цитрат-ионам, ионам калия и аммония в субстанции препарата Де-Нол составляет 1,0 : 1,40 : 1,80 : 1,22. Исходя из этого, эмпирическую формулу субстанции можно представить в следующем виде:



с молекулярной массой, равной 3410. Присутствие в составе субстанции цитратов калия и аммония способствует, при растворении ее в воде, образованию в растворе коллоидного субцитрата висмута, и концентрация висмута в растворе составляет 400 г/л.

Основная научно-техническая идея и практические достижения

На опытном производстве ИХТТМ СО РАН, имеющем Лицензию Минпромторга РФ № 12286-ЛС-П от 18 июля 2013 г. на осуществление производства лекарственных средств, разработан способ получения активной фармацевтической субстанции (АФС) Висмута трикалия дицитрата высокой чистоты по содержанию примесных металлов (свинца, серебра, меди) и нитрат-ионов, превышающей по чистоте зарубежные аналоги (Патент РФ № 2530897). Разработанная экологически безопасная технология позволяет использовать металлический висмут технической чистоты в качестве исходного сырья при получении соединения висмута высокой чистоты.

На основе данной АФС ФБУ «ГИЛС и НП» подготовили пакет документов (регистрационное досье) для регистрации препарата в Министерстве Здравоохранения РФ, наработал опытные и опытно-промышленные серии препаратов для проведения доклинических, клинических исследований и фармэкспертизы, выдал заключение о безопасности разработанного отечественного противоязвенного препарата Витридиол на основе субстанции Висмута трикалия дицитрата и провел трансфер технологии для промышленного выпуска препарата на ООО «Велфарм».

**ИХТТМ СО РАН,
г. Новосибирск
Участок синтеза
соединений висмута для
медицины**



Переработка металлического висмута марки Ви1 ГОСТ 10928-90

с получением Висмута трикалия дицитрата

Примесь	Содержание, % мас.			
	Ви мет. марки Ви1	Висмут нитрат основной*	Висмут оксид	Висмута трикалия дицитрат
Be	н/о($1 \cdot 10^{-6}$)	н/о($1 \cdot 10^{-6}$)	н/о($1 \cdot 10^{-6}$)	н/о($1 \cdot 10^{-6}$)
Na	н/о($1 \cdot 10^{-2}$)	н/о($1 \cdot 10^{-2}$)	н/о($1 \cdot 10^{-2}$)	н/о($1 \cdot 10^{-2}$)
Mg	$1 \cdot 10^{-4}$	н/о($5 \cdot 10^{-5}$)	н/о($5 \cdot 10^{-5}$)	н/о($5 \cdot 10^{-5}$)
Al	$2 \cdot 10^{-4}$	$4 \cdot 10^{-5}$	$3 \cdot 10^{-5}$	$2 \cdot 10^{-5}$
Ti	н/о($3 \cdot 10^{-5}$)	н/о($3 \cdot 10^{-5}$)	н/о($3 \cdot 10^{-5}$)	н/о($3 \cdot 10^{-5}$)
V	н/о($1 \cdot 10^{-6}$)	н/о($1 \cdot 10^{-6}$)	н/о($1 \cdot 10^{-6}$)	н/о($1 \cdot 10^{-6}$)
Cr	н/о($1 \cdot 10^{-5}$)	н/о($1 \cdot 10^{-5}$)	н/о($1 \cdot 10^{-5}$)	н/о($1 \cdot 10^{-5}$)
Mn	н/о($1 \cdot 10^{-5}$)	н/о($1 \cdot 10^{-5}$)	н/о($1 \cdot 10^{-5}$)	н/о($1 \cdot 10^{-5}$)
Fe	$3 \cdot 10^{-4}$	$5 \cdot 10^{-4}$	$6 \cdot 10^{-4}$	$5 \cdot 10^{-4}$
Ni	$6 \cdot 10^{-3}$	н/о($1 \cdot 10^{-5}$)	н/о($1 \cdot 10^{-5}$)	н/о($1 \cdot 10^{-5}$)
Cu	$3,3 \cdot 10^{-3}$	$3 \cdot 10^{-4}$	$4 \cdot 10^{-4}$	$2 \cdot 10^{-4}$
Zn	$3 \cdot 10^{-3}$	$1 \cdot 10^{-4}$	$1 \cdot 10^{-4}$	$1 \cdot 10^{-4}$
Ga	н/о($1 \cdot 10^{-5}$)	н/о($1 \cdot 10^{-5}$)	н/о($1 \cdot 10^{-5}$)	н/о($1 \cdot 10^{-5}$)
As	н/о($1 \cdot 10^{-5}$)	н/о($1 \cdot 10^{-5}$)	н/о($1 \cdot 10^{-5}$)	н/о($1 \cdot 10^{-5}$)
Ag	$1,0 \cdot 10^{-1}$	$3 \cdot 10^{-4}$	$4 \cdot 10^{-4}$	$3 \cdot 10^{-4}$
Cd	н/о($1 \cdot 10^{-6}$)	н/о($1 \cdot 10^{-6}$)	н/о($1 \cdot 10^{-6}$)	н/о($1 \cdot 10^{-6}$)
Sn	н/о($5 \cdot 10^{-6}$)	н/о($5 \cdot 10^{-6}$)	н/о($5 \cdot 10^{-6}$)	н/о($5 \cdot 10^{-6}$)
Sb	$1 \cdot 10^{-3}$	н/о($5 \cdot 10^{-6}$)	н/о($5 \cdot 10^{-6}$)	н/о($5 \cdot 10^{-6}$)
Te	$1 \cdot 10^{-4}$	н/о($5 \cdot 10^{-6}$)	н/о($5 \cdot 10^{-6}$)	н/о($5 \cdot 10^{-6}$)
Hg	н/о($1 \cdot 10^{-5}$)	н/о($1 \cdot 10^{-5}$)	н/о($1 \cdot 10^{-5}$)	н/о($1 \cdot 10^{-5}$)
Pb	$7,1 \cdot 10^{-1}$	$6 \cdot 10^{-4}$	$8 \cdot 10^{-4}$	$7 \cdot 10^{-4}$
NO ₃ ⁻	–	20,4	< 0,05	< 0,05

Примечание: н/о – не обнаружено; * – [Bi₆O₄(OH)₄](NO₃)₆·H₂O.

Согласно требованиям по содержанию основных веществ и примесей в Висмута трикалия дицитрате (%):

- фирма Haihand Industry Co., LTD, Китай: меди – < 0,0025; свинца – < 0,002; серебра – < 0,002; калия – 11,0-13,0; висмута оксида – 39,0-42,9; аммония – 2,0-6,0;
- ИХТТМ СО РАН (ФС 001029): меди – < 0,002; свинца – < 0,001; серебра – < 0,002; калия – 11,0-13,0; висмута оксида – 38,5-42,0; аммония – 1,3-4,5; цитрата – 41,0-48,0;
- фирма ОСиБи Фармасьютикал С.Р.Л., Испания (ФС 001165): калия – 10,0-13,9; висмута оксида – 39,0-42,0; аммония – 2,0-6,3; нитрата – < 0,4;
- фирма 5Н Плюс Любек ГмбХ, Германия (ФС 000303): калия – 10,9-12,7; висмута оксида – 38,2-40,6; аммония – 2,0-6,0.

Практические достижения

На ООО «Велфарм» внедрена экологически безопасная технология производства отечественной субстанции Висмута трикалия дицитрата с объемом производства 60 тонн в год (Патент РФ № 2675869) и организовано производство полного цикла отечественного противоязвенного препарата Витридинол на основе данной субстанции.



ООО «Велфарм», г. Курган

участок по производству субстанции Висмута трикалия дицитрата



Основная научно-техническая идея и практические достижения

Разработана технология получения цитрата висмута высокой чистоты для противоязвенных препаратов из металлического висмута марки Ви1 ГОСТ 10928-90 (Патент РФ № 2701013), а также технологии получения Висмута субсалицилата (Патент РФ № 2771994) для получения отечественного антидиарейного препарата типа Десмол (США), субнитрата (Патент РФ № 2774508) для препаратов Викалин, Викаир, субгаллата (Патент РФ № 2367606) для препарата Дерматол, трибромфенолята (Ксероформ) и тартрата (Бисмоверол), позволяющие организовать производство отечественных лекарственных субстанций на основе соединений висмута высокой чистоты и терапевтической активности. На базе ООО «Велфарм» построен цех по производству лекарственных субстанций, на котором может быть организовано производство данных субстанций высокой чистоты для медицины.

ООО «Велфарм», г. Курган

Цех по производству лекарственных субстанций



Экономический и/или социальный эффект от внедрения

Запуск на ООО «Велфарм» участка по производству активных фармацевтических субстанций на базе активной фармацевтической субстанции Висмута трикалия дицитрата позволил создать дополнительно 20 рабочих мест.

На участке производства активных фармацевтических субстанций ООО «Велфарм» в период с 01.01.2019 по 31.12.2022 было произведено 3 939 кг фармацевтической субстанции Висмута трикалия дицитрат. 311 кг было реализовано другим предприятиям с целью производства опытных партий и включения в регистрационное досье ООО «Велфарм» как производителя.

В период с 01.01.2019 по 31.12.2022 ООО «Велфарм» было реализовано 586 890 упаковок ВИТРИДИНОЛ® табл. п/п/о 120 мг на сумму 201 256 955,00 руб.

Введенные в России преференции для отечественных производителей, в частности, как механизм «второй лишней», дают ООО «Велфарм» преимущество для участия в тендерах.

Разработанная экологически безопасная технология производства субстанции Висмута трикалия дицитрата устраняет выбросы токсичных нитратов в атмосферу и водоемы, а также позволяет использовать металлический висмут технической чистоты в качестве исходного сырья при получении соединений висмута высокой чистоты для медицины.