

*Н.В. Капралов¹, А. Шоломицкая¹, Д. Гриншпан², Н. Невар², А. Савицкая³,
В. Бойко³*

Кислотонейтрализующая эффективность современных антацидных препаратов

*Белорусский государственный медицинский университет¹,
Учреждение Белорусского государственного университета «НИИ физико-
химических проблем»²,
Белорусский государственный университет³*

Проведено сравнительное исследование *in vitro* кислотонейтрализующих свойств антацидных средств, как широко применяемых в медицинской практике, так и новых экспериментальных препаратов, содержащих активированный уголь-Антацид-1 и Антацид-2, полученных с использованием водорастворимого производного целлюлозы методом тритурационного прессования на лабораторной установке. Результаты исследования показали, что наиболее высокие значения кислотонейтрализующих свойств характерны для карбонатсодержащих антацидов, в том числе для препаратов Антацид-1 и Антацид-2, что обусловлено дополнительным связыванием соляной кислоты активированным углем. Ключевые слова: антацидные препараты, кислотонейтрализующая эффективность, внутрижелудочный рН.

Одной из основных причин возникновения и широкого распространения таких кислотозависимых заболеваний как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гастродуоденальные язвы, хронический гастрит с эрозиями является агрессивность желудочного содержимого, нарушение регуляции секреции соляной кислоты (НСI) [1, 2, 10]. В настоящее время в лечении этой патологии широко используются ингибиторы протонного насоса, блокаторы H₂-рецепторов гистамина и антацидные препараты.

Антацидные средства известны уже более 100 лет. Из-за нежелательных побочных явлений, недостаточного буферного действия в отдельные периоды времени они утрачивали свое значение. Появление на фармацевтическом рынке современных антацидных средств, обладающих большей кислотонейтрализующей активностью и продолжительностью действия, вновь позволяет широко использовать их в лечении заболеваний верхнего отдела пищеварительного тракта. Действие антацидов связано с тем, что в просвете желудка препарат быстро адсорбирует НСI, а затем ее нейтрализует. Современное достоинство антацидных препаратов – быстрое уменьшение интенсивности боли и изжоги, позволяет использовать их в виде симптоматической терапии [1, 3, 4, 7, 13]. В качестве ингредиентов в состав современных антацидных средств входят гидрокарбонат натрия, карбонат кальция, гидроксид и фосфат алюминия, цитрат, карбонат, оксид и гидроксид магния [5, 6, 8, 14].

Основными характеристиками антацидов являются скорость их действия и эффективность нейтрализации НСI, которые можно оценить *in vitro* по значениям кислотонейтрализующей способности (КНС), скорости нейтрализации и буферизирующего времени, в течение которого рН системы остается выше 3 ед. [9, 15].

ЦЕЛЬ исследования – провести сравнительное изучение *in vitro* кислотонейтрализующих свойств антацидных препаратов, как широко используемых в медицинской практике, так и новых антацидных средств, содержащих активированный уголь (АУ), разработанных в лаборатории растворов целлюлозы и продуктов их переработки НИИ физико-химических проблем Белгосуниверситета (НИИ ФХП БГУ).

Материал и методы

В работе использовали выпускаемые фармацевтической промышленностью антацидные препараты в форме таблеток, порошков и суспензий, а также новые комбинированные с АУ экспериментальные таблетки Антацид-1 и Антацид-2, полученные с использованием водорастворимого производного целлюлозы методом тритурационного прессования на лабораторной установке. Составы препаратов приведены в таблице 1.

Таблица 1

Исследованные антацидные препараты

Название, производитель	Состав	Рекомендуемая доза
Антацид-1, НИИ ФХП БГУ	карбонат кальция 186 мг карбонат магния 21 мг АУ 83 мг	2-3 табл. 3 раза в день
Антацид-2, НИИ ФХП БГУ	карбонат кальция 63 мг карбонат магния 7 мг АУ 111 мг	4-5 табл. 3 раза в день
Речни, «Ф. Хоффман – Ля Рош Лтд» Швейцария	карбонат кальция 600 мг карбонат магния 80 мг сахароза 475 мг	Максимальная суточная доза – 16 табл.
Andrew's Antacid, Sterling Health, Ирландия Истрацид, Natur Produkt, Франция.	карбонат кальция 600 мг карбонат магния 125 мг альгелдрат 400 мг магния гидроксид 400 мг	Не более 12 табл. в день 1-2 табл. 2-3 раза в день
Гастал, Pliva, Хорватия	алюминия гидроксида-магния карбонат гелевый ансущенный 450 мг магния гидроксид 300 мг	1-2 табл. 4-6 раз в день
Алмагель, Валкарфлагма, Болгария	гидроокись алюминия 300 мг гидроокись магния 100 мг	1-3 десертные ложки 3-4 раза в день
Фосфалогель, Уэглпловли Еуроф, Нидерланды	Состав пачетина: гель фосфата алюминия 10,4 г сорбитол 4,48 г	Внутри по 1-2 пачетина 2-3 раза в день
Гелусил-Лек, Нутрифарм, Югославия	1 пакетик содержит: алюминий-магний силикат в форме гидрата (сималдрат) 1,014 г	Несколько раз в день по пакетику
Смекта, Vicalabon Irsat International, Франция	Состав пачетина: диоктаэдрический смектит 3,0 г	Высыпьем – по 3 пачетина в день
Маалокс, R. J. He Poulenc Roger, Франция	Состав пачетина: альгелдрат (алюминия гидроксид) 525 мг магния гидроксид 800 мг	Столовую ложку или пакетики 3 раза в день

КНС антацидных средств устанавливали способом обратного титрования по упрощенному методу Рэхайса. Для этого навеску исследуемого препарата заливали избытком 0,1 н раствора HCl и нагревали до спокойного кипения в течение 10-20 мин. с целью удаления углекислого газа из реакционной смеси. Затем охлажденный раствор оттитровывали раствором гидроксида натрия с индикатором фенолфталеином. При невозможности фиксации точки эквивалентности (в случаях исследования Антацид-1 и Антацид-2, содержащих АУ, мешающий визуальной фиксации точки эквивалентности) использовали потенциометрическое титрование.

Расчет кислотонейтрализующей способности проводили по формуле 1:

$$KHC = \frac{V_{HCl} \cdot N_{HCl} - V_{NaOH} \cdot N_{NaOH}}{m}$$

где V_{HCl} – объем кислоты, добавленной к навеске препарата, мл;

N_{HCl} – нормальность соляной кислоты, мг-экв/мл;

V_{NaOH} – объем щелочи, используемой для титрования избытка кислоты, мл;

N_{NaOH} – нормальность щелочи, мг-экв/мл;
 m – масса навески антацидного препарата, г.

Скорость нейтрализации HCl антацидными препаратами устанавливали по изменению pH растворов кислоты в зависимости от времени при постоянной скорости перемешивания. Опыты проводили при $37^{\circ}C$. В качестве модели желудочного сока с повышенной кислотностью использовали 0,1 н раствор HCl как стандарт, предложенный рядом авторов [9, 11].

Результаты и обсуждение

Результаты определения кислотонейтрализующей способности карбонатсодержащих антацидных средств представлены в таблице 2, из данных которой следует, что количество кислоты, нейтрализуемое единичной навеской препарата, зависило от процентного содержания карбонатов в изучаемых антацидах. Так, единичная навеска Антацида – 2 характеризовалась самой низкой кислотонейтрализующей способностью. Однако значение КНС, полученное отношением количества нейтрализованной навеской препарата кислоты к массе карбонатов щелочноземельных металлов, содержащихся в ней, оказалось для Антацида-2 наибольшим. Это может быть обусловлено дополнительным связыванием кислоты АУ, водная суспензия которого имеет pH 9-11 ед. Ранее проведенные исследования таких алюмомагниевого антацидов, как Маалокс, Гастал, Алмоль и Алмагель, показали, что данные препараты характеризуются более низкими значениями КНС (2,7 – 3,0 ммоль HCl /г) по сравнению с изученными карбонатсодержащими препаратами [9].

Таблица 2

Кислотонейтрализующая способность некоторых антацидных препаратов

Название	$W_{\text{карбонатов}} \%$	КНС.	
		ммоль HCl /г препарата	ммоль HCl /г карбонатов
Антацид-1	60,9	$12,1 \pm 0,2$	$19,8 \pm 0,3$
Ренни	56,7	$11,2 \pm 0,2$	$19,0 \pm 0,3$
Andrew's Antacid	48,3	$9,2 \pm 0,2$	$19,0 \pm 0,3$
Антацид-2	31,8	$6,7 \pm 0,2$	$21,1 \pm 0,3$

При определении скорости нейтрализации кислоты было установлено, что антацидные препараты существенно отличаются как предельным значением pH , так и скоростью нейтрализации (время достижения pH 3,5 ед.). Наиболее выражено снижали кислотность карбонатсодержащие препараты Антацид – 1 и Ренни, повышая pH до 6-7 ед. (рис. 1). Однако скорость нейтрализации кислоты этими антацидами значительно отличалась. Так, Антацид-1 повышал pH системы до 3,5 ед. в течение первой минуты реакции, в то время как Ренни – за 6-7 мин. Такие средства как Антацид – 2, Andrew's Antacid и Гелусил-лак практически не оказывали влияния на значение pH , равновесное значение которого не достигало 3,5 ед. за все время проведения эксперимента. Причиной этого, вероятнее всего, являлось низкое содержание кислотонейтрализующих компонентов в составе антацидов (Антацид – 2 и Гелусил-лак), или плохая распадаемость таблеток Andrew's Antacid и, как следствие, недоступность карбонатов для нейтрализации HCl . По данным литературы скорость нейтрализации алюмомагниевого препаратов высокая и составляет 1,5 – 2 мин., однако, наивысший pH достигает лишь значений 3 – 4 ед. (рис. 2) [9]. Равное значение pH формировалось в присутствии Гастала, но время достижения pH 3,5 ед. при этом составляло 3 – 4 мин. (рис. 1). Такой результат можно объяснить различием препаратов как по

кислотонейтрализующей способности, так и по доступности кислотонейтрализующих веществ, входящих в состав антацидов (карбонаты кальция и магния, гидроксиды и т.д.).

Таблица 3

Максимальная скорость нейтрализации ионов H_3O^+ антацидными препаратами (порошки и таблетки)

Препарат	Масса* препарата, г		$V_{0,1} \cdot 10^3$, моль/л мин		Время достижения $V_{0,1}$, мин	
	порошки	таблетки	порошки	таблетки	порошки	таблетки
Антацид-1	0,81	0,81	5,0	3,6	0,25	0,25
Антацид 2	1,54	1,54	4,5	2,8	0,25	0,25
Ренни	0,84	0,84	0,6	0,4	1-2	1-2
Andrew's Antacid	1,00	1,00	0,5	0,3	0,5-2	0,5-5

* масса препарата, в котором содержится 0,5 г карбонатов щелочноземельных металлов

Руководствуясь данными А.Г. Стромберга и Д.П. Семченко [12], была рассчитана максимальная скорость нейтрализации ионов H_3O^+ (V_{max}), которая может служить количественной характеристикой доступности карбоната для кислоты. Для этого значения рН, полученные при нейтрализации 50 мл 0,1 н HCl навесками препаратов, содержащих 0,5 г карбонатов кальция и магния, пересчитывали в значения активности ионов H_3O^+ по формуле 2:

$$pH = -\lg a(H_3O^+),$$

где $a(H_3O^+)$ – активность ионов H_3O^+ , моль/л.

Дифференцируя зависимость $a(H_3O^+) = f(t)$, получили значения скорости нейтрализации ионов H_3O^+ – $da(H_3O^+) / dt$. Дифференцирование осуществляли с помощью программы Microcal™ Origin® (Version: 6.1).

Результаты определения максимальной скорости нейтрализации ионов H_3O^+ антацидными препаратами в порошках и таблетках приведены в таблице 3.

В соответствии с данными, приведенными в таблице 3, максимальная скорость нейтрализации H_3O^+ была больше в том случае, когда исходные препараты использовались в виде порошков, что объясняется увеличением поверхности, на которой протекает гетерогенная реакция нейтрализации. При сравнении различных карбонатсодержащих препаратов установлено, что скорость нейтрализации HCl препаратами Антацид – 1 и Антацид – 2 на порядок превышало таковую у Ренни и Andrew's Antacid. Более вероятно это связано с присутствием в составе экспериментальных таблеток водорастворимого производного целлюлозы, быстро диспергирующего исследуемые образцы, что приводит к увеличению скорости реакции и к быстрому проявлению кислотонейтрализующего эффекта. Полимер на основе целлюлозы ускоряет диспергирование препарата. Это факт подтверждался тем, что при проведении эксперимента распад таблеток Антацид – 1 и Антацид – 2 наблюдался за 1-2 минуты, в то время как Ренни – только за 30-60 мин., а таблетка Andrew's Antacid вообще не растворилась до конца эксперимента.

Для сравнения эффективности антацидных средств, кислотонейтрализующие свойства которых обусловлены наличием в их составе веществ, принадлежащих к различным химическим классам (карбонатные, Al/Mg-содержащие антациды), была исследована нейтрализация HCl одной дозой этих препаратов. В качестве одной дозы использовалась одна таблетка для таблетированных препаратов,

содержимое одного пакетика для гелей, а также 5 мл суспензий Алмагеля и Маалокса. Результаты исследования эффективности одной лечебной дозы антацидов приведены в таблице 4.

Таблица 4

Время достижения заданного рН лечебной дозой антацидных препаратов при нейтрализации 50 мл 0,1 н HCl*

Препарат	Вид препарата	Время достижения рН, мин.		
		рН 3 ед.	рН 4 ед.	рН 5 ед.
Алмагель	суспензия	0,3	0,8	10,0
Антацид-1	таблетка	0,5	0,8	1,0
Маалокс	суспензия	0,7	1,3	2,6
Гастал	таблетка	1,2	2,0	4,4
Ренни	таблетка	2,8	3,4	4,0
Andrew's antacid	таблетка	11,0	14,5	18,5
Гастрацид	таблетка	17,0	29,0	56,5

* при нейтрализации HCl одной дозой препаратов Антацид – 2, Гелусил-лак и Фосфалюгель рН равный 3 ед. не был достигнут в течение всего эксперимента. Согласно данным, приведенным в таблице 4, наивысшая скорость нейтрализации одной дозой препарата наблюдалась у антацидов в виде суспензии (Алмагель, Маалокс), а также у Антацида – 1. Последний факт можно объяснить высокой кислотонейтрализующей способностью экспериментального препарата и его быстрой диспергируемостью в воде и водных растворах кислот. При этом необходимо отметить, что содержание действующего вещества в одной дозе Антацида – 1 значительно меньше, чем в других исследуемых лекарственных препаратах.

Определение *in vitro* буферирующего времени экспериментальных препаратов показало, что для 0,5 таблетки Антацид – 1 оно составляло 15 ± 1 мин., для целой – 28 ± 2 мин. Для Антацида – 2 указанное время равнялось 7 ± 1 и 13 ± 1 мин. соответственно. Буферирующее время препарата Антацид-1 оказалось наиболее продолжительным из всех изученных карбонатных антацидных средств.

При проведении настоящего исследования акцент в работе был сделан на изучение кислотонейтрализующей эффективности препаратов *in vitro*. Вместе с тем, используя современное рН-метрическое оборудование, эффективность отдельных антацидных средств была изучена и при лечении больных кислотозависимыми заболеваниями. При этом исследовалась продолжительность ощелачивающего действия карбонатных антацидных средств, в том числе и опытных препаратов, содержащих АУ. Оценку кислотонейтрализующего действия осуществляли компьютерной системой «Гастроскан-24» (НПП «Исток-Система», Россия), позволяющей проводить непрерывный контроль интрагастрального рН в различных отделах желудка в период действия препарата.

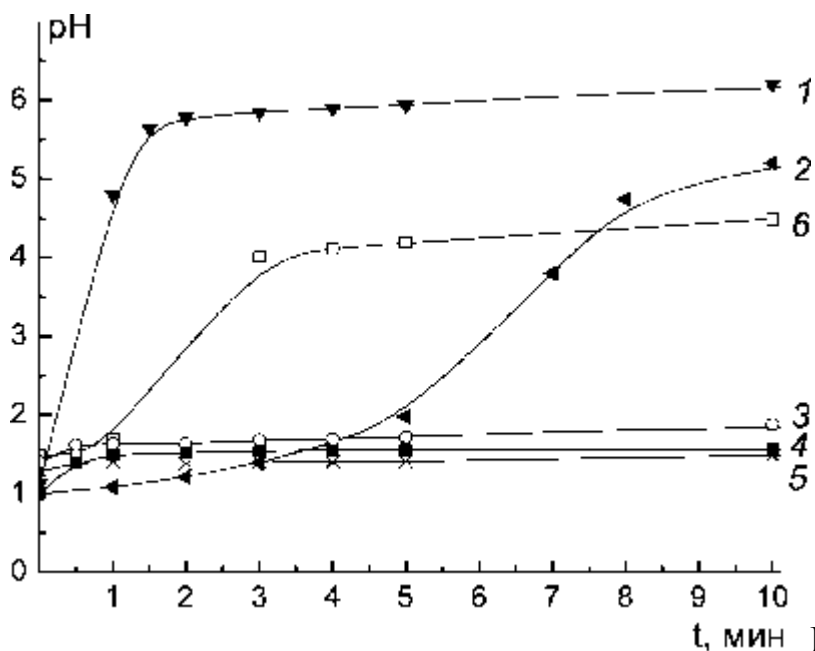


Рис. 1. Скорость нейтрализации 0,1 н HCl карбонатными антацидными препаратами: 1 – Антацид – 1, 2 – Ренни, 3 – Антацид – 2, 4 – Andrew's Antacid, 5 – Гелусил-лак, 6 – Гастал

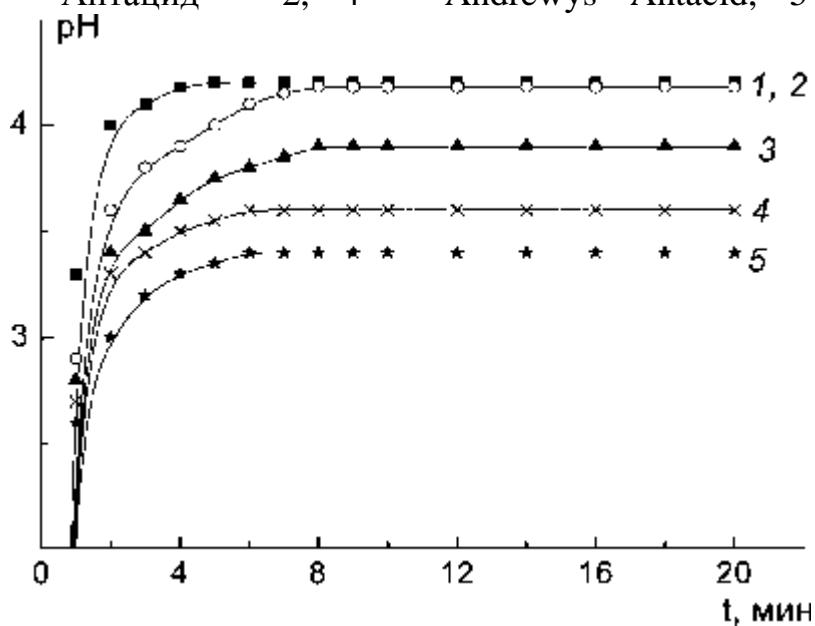


Рис. 2. Скорость нейтрализации 0,1 н HCl алюмомагниевыми антацидными препаратами [9]: 1 – Маалокс, 2 – Алмоль, 3 – Алмагель, 4 – Глималь, 5 – Глиаль

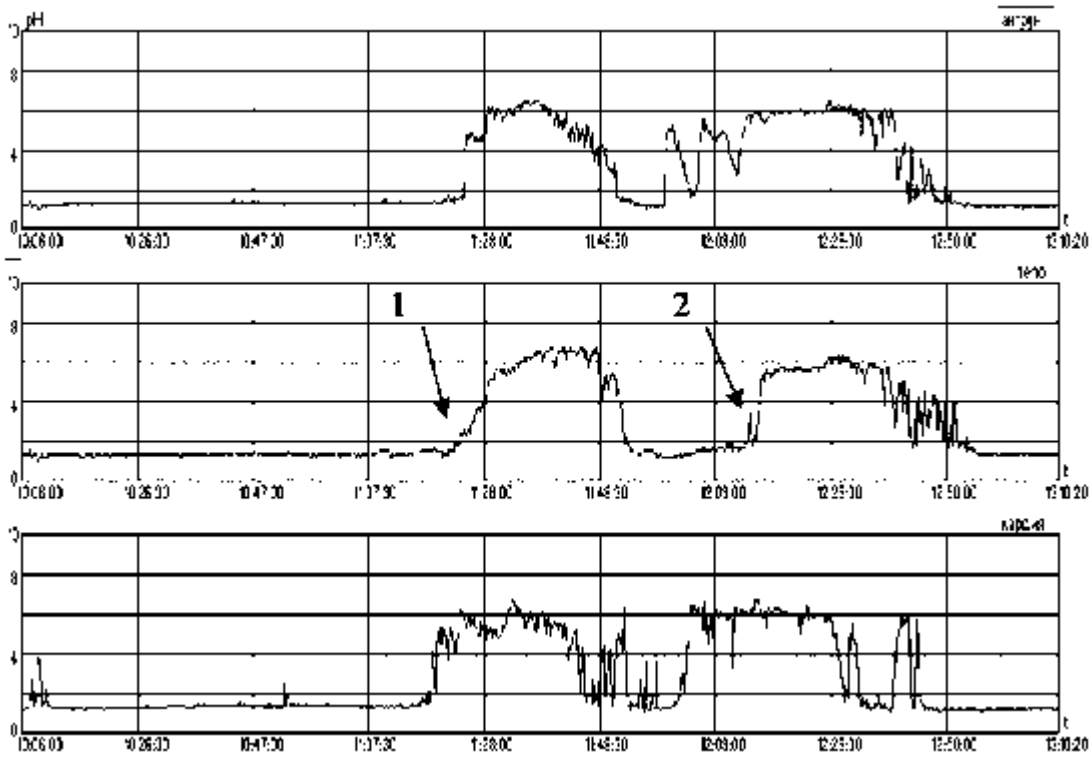


Рис. 3. Компьютерная рН-грамма больной А. Первая проба с Ренни в 11:14 ч., вторая – с Антацид-1 в 11:57 ч. паратов *in vitro*.

Вместе с тем, используя современное рН-метрическое оборудование, эффективность отдельных антацидных средств была изучена и при лечении больных кислотозависимыми заболеваниями. При этом исследовалась продолжительность ощелачивающего действия карбонатных антацидных средств, в том числе и опытных препаратов, содержащих АУ. Оценку кислотонейтрализующего действия осуществляли компьютерной системой «Гастроскан-24» (НПП «Исток-Система», Россия), позволяющей проводить непрерывный контроль интрагастрального рН в различных отделах желудка в период действия препарата.

На рисунке 3 представлена компьютерная рН-грамма больной А., страдающей дуоденальной язвой. При проведении исследования выполнены две фармакологические пробы: первая с Ренни, вторая – Антацид – 1. При пробе с 2 таблетками Ренни продолжительность действия (время от начала повышения рН до возвращения к исходному уровню) в теле желудка составляла 19 мин. При приеме 2 таблеток Антацид – 1 ощелачивающее действие препарата продолжалось 28 мин. При этом необходимо отметить, что количество карбонатов кальция и магния, поступивших в организм больного в составе Ренни в несколько раз больше, чем при приеме препарата Антацид-1.

Выполняя настоящее исследование, мы не ставили перед собой цели *in vivo* сравнивать эффективность действия различных антацидных препаратов, но обратили внимание на тот факт, что при лечении больных с кислотозависимой патологией продолжительность ощелачивающего действия среднетерапевтической дозы Антацид – 1 превышала таковую в сравнении с другими карбонатсодержащими препаратами.

Выводы

1. КНС и скорость нейтрализации HCl антацидными препаратами зависят от активности и количества действующих ингредиентов, содержащихся в кислотонейтрализующих средствах.
2. Наиболее высокие значения КНС характерны для карбонатсодержащих антацидов, в том числе для экспериментальных препаратов Антацид – 1 и Антацид – 2, что обусловлено дополнительным связыванием HCl активированным углем.
3. Для этих препаратов характерна и более высокая скорость нейтрализации, что может быть обусловлено присутствием в составе Антацид-1 и Антацид-2 нового водорастворимого производного целлюлозы, способствующего быстрому самопроизвольному диспергированию препаратов и повышению доступности нейтрализующих веществ.
4. АУ в этих средствах находится в модифицированной форме и образует в жидкой фазе мелкодисперсные кинетически устойчивые суспензии с высокой удельной поверхностью и, соответственно, адсорбционной активностью.

Литература

1. Васильев, Ю. В. Язвенная болезнь: патологические аспекты и медикаментозное лечение больных // *Consilium Medicum*. 2002. Прилож. № 2. С. 4-10.
2. Горшков, В. А. Проблемы функционального исследования желудка в современной гастроэнтерологии // *Эксперимент. и клин. гастроэнтерол.* 2002. № 5. С. 7-13.
3. Гриневич, В. Б., Саблин, О. А., Успенский, Ю. Л. Кислотно-основное состояние крови у больных язвенной болезнью на фоне лечения ингибиторами желудочной секреции и антацидами // *Эксперимент. и клин. гастроэнтерол.* 2002. № 3. С. 44-45.
4. Капралов, Н. В., Шоломицкая, И. А., Колтунчик, Л. В. Эффективность алмагеля Нео в комбинированной терапии дуоденальных язв по результатам интрагастрального рН-мониторинга // *Медицинские новости*. 2003. № 8. С. 62-65.
5. Конорев, М. Р. Выбор оптимального антацидного препарата в клинической практике / *Consilium Medicum*. 2003. Экстравыпуск. С. 9-11.
6. Маев, И. В., Гуревич, К. Г. Обзор современных антацидных средств // *Лечащий врач*. 2001. № 9. С. 58-61.
7. Методы оценки индивидуальной эффективности антацидных препаратов: метод. пособ. / РГМУ: Сост.: С. В. Бельмер, Т. В. Гасилина, А. А. Коваленко. М.: РГМУ. 2001. 32 с.
8. Минушкин, О. Н. Антацидные препараты в практике гастроэнтеролога // *РМЖ*. 2004. № 1. С. 43-49.
9. Покровская, А. И., Куваева, З. И., Лопатик, Д. В. Антацидные препараты, содержащие глицин // *Химико-фармацевтический журнал*. 2001. Т. 35. № 11. С. 49-50.
10. Современные аспекты антацидной терапии. «Маалокс» в клинической практике / под ред. О. Н. Минушкина. М.: Рон-Пуленк Рорер – представительство в России, 1998. 59 с.
11. Спасова, Л. Г., Кафеджийски, С. К. Сравнительный анализ некоторых антацидных суспензий в условиях *in vitro* // *Химико-фармацевтический журнал*. 1999. Т. 33. № 11. С. 46-47.
12. Стромберг, А. Г., Семченко, Д. П. Физическая химия. М.: «Высшая школа», 1999. 527 с.

13. Шептулин, А. А., Охлобыстин, А. В., Заин, У. А. Сравнительная оценка эффективности антацидных препаратов с помощью внутрижелудочной рН-метрии // Клиническая медицина. 1999. № 10. С. 48-50.
14. Puscas, Y. Histamine, gastrin and acethylcholine stimulate gastric secretion in parallel with activation of carbonic anhydrates in parietal cell in vitro studies // Gut. 1999. Vol. 45. P. 96.
15. The Pharmacopoeia of Japan. 12th. ed. English Version. Japan: The Ministry of Health and Welfare. 1991. P. 26.