

Д. Д. Гриншпан<sup>1</sup>, Т. Н. Невар<sup>1</sup>, Т. А. Савицкая<sup>2</sup>, А. В. Бойко<sup>2</sup>,  
Н. В. Капралов<sup>3</sup>, И. А. Шоломицкая<sup>3</sup>

## СРАВНЕНИЕ КИСЛОТОНЕЙТРАЛИЗУЮЩИХ СВОЙСТВ РАЗЛИЧНЫХ ПО ХИМИЧЕСКОМУ СОСТАВУ АНТАЦИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ

<sup>1</sup> Учреждение Белорусского государственного университета "Научно-исследовательский институт физико-химических проблем", Минск, Белоруссия;

<sup>2</sup> Белорусский государственный университет, Минск, Белоруссия;

<sup>3</sup> Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Белоруссия

Проведено сравнительное изучение *in vitro* кислотонейтрализующих свойств антацидных препаратов как широко используемых в медицинской практике, так и новых экспериментальных таблеток Антацид-1 и Антацид-2, содержащих активированный уголь. Оказалось, что новая форма антацидов, содержащих активированный уголь, отличается от известных аналогов более высокими кислотонейтрализующей способностью и скоростью нейтрализации соляной кислоты.

Основной причиной возникновения и широкого распространения (2 – 5 % взрослого населения болеют и около 10 % имеют предрасположенность) таких заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта, как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гастродуоденальные язвы, хронический гастрит с эрозиями) является агрессивность свойств желудочного содержимого, а также нарушение регуляции секреции соляной кислоты [1]. В комплексной терапии этих заболеваний в настоящее время используют несколько видов препаратов, первые из которых снижают или блокируют уровень кислотной продукции, а вторые — препараты цитопротекторного действия — повышают резистентность гастродуоденальной слизистой оболочки к агрессивному действию желудочного сока и третьи — антацидные препараты — эффективно нейтрализуют соляную кислоту и повышают защитные свойства слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

В настоящее время на мировом фармацевтическом рынке представлен большой спектр антацидных средств [2], представляющих собой одно- или многокомпонентные лекарственные препараты, содержащие медицинские ингредиенты, пригодные для облегчения таких симптомов, как изжога и диспепсия, традиционно ассоциируемых с гиперкислотностью в желудке [3]. В качестве ингредиентов используют гидрокарбонат натрия, карбонат кальция, гидроксид и фосфат алюминия, цитрат, карбонат, оксид и гидроксид магния. Основными характеристиками антацидов являются быстрота их действия и эффективность нейтрализации кислоты, которые можно оценивать *in vitro* по значениям кислотонейтрализующей способности (КНС), определяющей общее количество кислоты, нейтрализуемой в течение 1 ч при 37 °С [4], скорости нейтрализации и буферизирующего времени, в течение которого рН системы остается выше 3.

Задачей данного исследования явилось сравнительное изучение кислотонейтрализующих свойств антацидных препаратов, как используемых в настоящее время в медицинской практике, так и новых, разработанных в лаборатории растворов целлюлозы и продук-

тов их переработки НИИ физико-химических проблем Белорусского государственного университета (НИИ ФХП БГУ).

### Экспериментальная часть

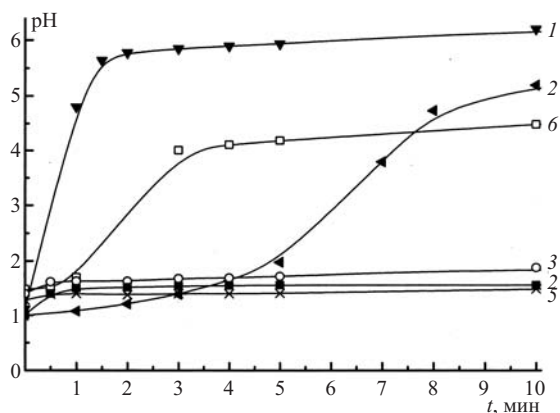
В работе использовали выпускаемые фармацевтической промышленностью антацидные препараты в форме таблеток, порошков и суспензий, а также новые комбинированные с активированным углем (АУ) экспериментальные таблетки Антацид-1 и Антацид-2, полученные с использованием нового водорастворимого производного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

КНС антацидных средств устанавливали методом обратного титрования по упрощенному методу Рэхайса, для чего навеску исследуемого препарата заливали избытком 0,1 н. раствора соляной кислоты и нагревали на кипящей водяной бане в течение 10 – 20 мин для удаления углекислого газа из реакционной смеси. Затем охлажденную суспензию оттитровывали 0,1 н. раствором гидроксида натрия с индикатором фенолфталеином при перемешивании магнитной мешалкой (500 об/мин). При невозможности визуальной фиксации точки эквивалентности, как например, в случае с Антацидами-1 и 2, содержащими АУ, использовали потенциометрическое титрование.

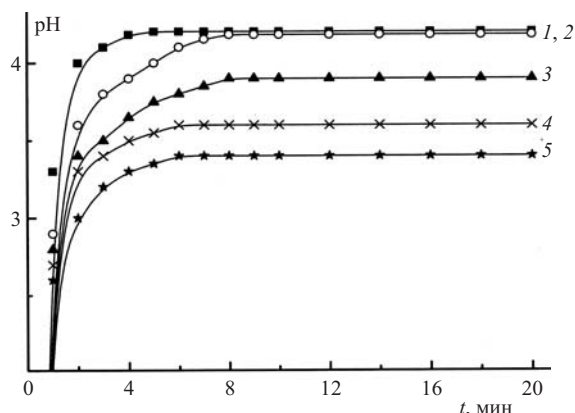
Расчет кислотонейтрализующей способности проводили по формуле (1):

$$\text{КНС} = \frac{V_{\text{HCl}} N_{\text{HCl}} - V_{\text{NaOH}} N_{\text{NaOH}}}{m}, \quad (1)$$

где  $V_{\text{HCl}}$  — объем кислоты, добавленный к навеске препарата, мл;  $N_{\text{HCl}}$  — нормальность соляной кислоты, мг-экв/мл;  $V_{\text{NaOH}}$  — объем щелочи, используемой для титрования избытка кислоты, мл;  $N_{\text{NaOH}}$  — нормальность щелочи, мг-экв/мл;  $m$  — масса навески антацидного препарата, г.



**Рис. 1.** Изменение pH при нейтрализации 50 см<sup>3</sup> 0,1 н. HCl 0,5 г антацидных препаратов: 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 антацидными препаратами: 1 — Маалокс, 2 — Алмоль, 3 — Алмагель, 4 — Гли-маль, 5 — Глиаль

Скорость нейтрализации соляной кислоты препаратами устанавливали по изменению pH растворов кислоты в зависимости от времени при постоянной скоро-

сти перемешивания (500 об/мин). Опыты проводили при температуре 37 °С.

По данным [1] рубцевание язвенного дефекта может происходить во всех случаях, когда удается под-

Т а б л и ц а 1

**Исследованные антацидные препараты**

Название, производитель	Лекарственная форма и ее состав	Рекомендуемая доза
Антацид-1, НИИ ФХП БГУ	Таблетка: карбонат кальция 186 мг карбонат магния 21 мг АУ 83 мг	2 – 3 таблетки 3 раза в день
Антацид-2, НИИ ФХП БГУ	Таблетка: карбонат кальция 63 мг карбонат магния 7 мг АУ 111 мг	4 – 5 таблеток 3 раза в день
Ренни, “Ф. Хоффман — Ля Рош Лтд”, Швейцария	Таблетка: карбонат кальция 680 мг карбонат магния 80 мг сахароза 475 мг	Максимальная суточная доза — 16 таблеток
Andrew's Antacid, Sterling Health, Ирландия	Таблетка: карбонат кальция 600 мг карбонат магния 125 мг	Не более 12 таблеток в день
Гастрацид, Natur Produkt, Франция	Таблетка: алюминия гидроксид (альгельдрат) 400 мг магния гидроксид 400 мг	1 – 2 таблетки 2 – 3 раза в день
Гастал, Pliva, Хорватия	Таблетка: алюминия гидроксида-магния карбоната гель высушенный 450 мг магния гидроксид 300 мг	1 – 2 таблетки 4 – 6 раз в день
Алмагель, Балканфарма, Болгария	Суспензия: алюминия гидроксид 300 мг магния гидроксид 100 мг сорбитол 800 мг	1 – 3 дозировочные ложки 3 – 4 раза в сутки
Фосфалюгель, Yamanouchi, Нидерланды	Порошок в пакетике: гель фосфата алюминия 10,4 г сорбитол 4,48 г	Внутрь по 1 – 2 пакетика 2 – 3 раза в день
Гелусил-Лак, Хемофарм, Югославия	Порошок в пакетике: алюминий — магний — силикат в форме гидрата (симальдрат) 156 мг	Несколько раз в день по пакетик
Смекта, Beaufour Ipsen International, Франция	Порошок в пакетике: диоктаэдрический смектит 3 г	Взрослым — по 3 пакетика в сутки
Маалокс, Rhône-Poulenc Roger, Франция	Порошок в пакетике: алюминия гидроксид (альгельдрат) 525 мг магния гидроксид 600 мг	Столовую ложку или пакетик 3 раза в день

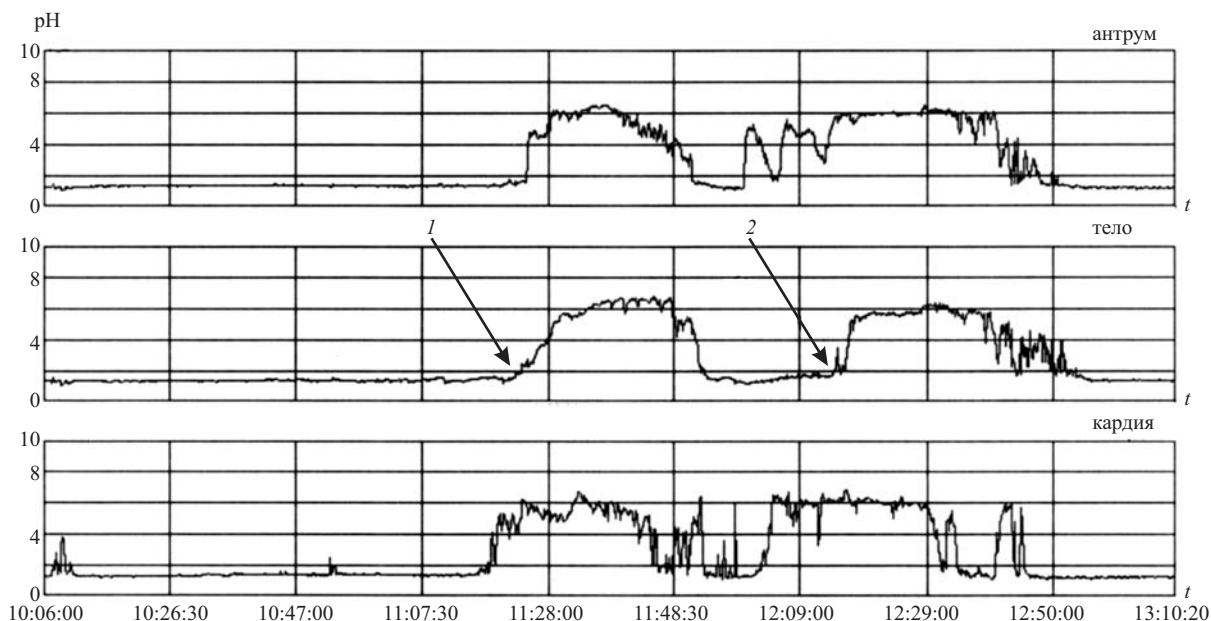


Рис. 3. Компьютерная рН-грамма больной А. Первая проба с Ренни в 11:14 ч, вторая — с Антацид-1 в 11:57 ч.

держат показатель внутрижелудочного рН выше 3 в течение 18 ч на протяжении 1 сут. Поэтому для исследованных антацидных препаратов было определено буферирующее время. В качестве модели желудочного сока с повышенной кислотностью использовали 0,1 н. раствор HCl как стандарт, предложенный рядом авторов [5, 6].

#### Результаты и их обсуждение

Результаты определения кислотонейтрализующей способности карбонатсодержащих антацидных средств представлены в табл. 2, из данных которой следует, что количество кислоты, нейтразуемое 1 г препарата, зависит от процентного содержания карбонатов в изучаемых антацидах. В соответствии с этим критерием Антацид-2 характеризуется самой низкой кислотонейтрализующей способностью. Однако если количество нейтразуемой кислоты отнести к массе карбонатов щелочноземельных металлов, содержащихся в 1 г препарата, то КНС Антацида-2 оказывается наибольшей. Это может быть обусловлено дополнительным связыванием кислоты АУ, водная суспензия которого имеет рН 9–11. 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 [7].

При определении скорости нейтрализации кислоты было установлено, что антацидные препараты существенно различаются как по предельному значению рН, так и по скорости нейтрализации (время достижения рН 3,5). Наиболее выражено снижают кислотность карбонатсодержащие препараты Антацид-1 и Ренни, повышая рН до 6–7 (рис. 1). При этом Антацид-1 повышает рН системы до 3,5 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 оказывают влияния на рН, равновесное значение которого не достигало 3,5 за все время проведения эксперимента. Причиной этого, вероятнее всего, явилось низкое содержание кислотонейтрализующих компонентов в составе антацидов (Антацид-2 и Гелусил-лак), медленная распадаемость таблеток Andrew's Antacid и как следствие — плохая доступность карбонатов для нейтрализации HCl. По

Таблица 2  
Кислотонейтрализующая способность 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	$6,7 \pm 0,2$	$21,1 \pm 0,3$

Таблица 3  
Максимальная скорость нейтрализации ионов  $\text{H}_3\text{O}^+$  антацидными препаратами (порошки и таблетки)

Препарат	Масса* препарата, г		$V_{\text{max}} \cdot 10^2, \text{ моль/л} \cdot \text{мин}$		Время достижения $V_{\text{max}}, \text{ мин}$	
	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

данным [7] скорость нейтрализации алюмомагниевыми препаратами высокая и составляет 1,5 – 2 мин, однако наивысшее значение рН, которое может быть достигнуто при их применении, составляет лишь 3 – 4 (рис. 2). Такое же значение рН обеспечивает и Гастал, но время достижения рН, равного 3,5, при этом составляет 3 – 4 мин (рис. 1). Такие результаты можно объяснять различием препаратов как по кислотонейтрализующей способности, так и по доступности кислотонейтрализующих веществ, входящих в состав антацидов (карбонаты кальция и магния, гидроксиды и т.д.).

В соответствии с [8] была рассчитана максимальная скорость нейтрализации ионов  $H_3O^+$  ( $V_{max}$ ), которая может служить количественной характеристикой доступности карбонатов для кислоты. Для этого значения рН, полученные при нейтрализации 50 см<sup>3</sup> 0,1 н. НСl навесками препаратов, содержащих 0,5 г карбонатов кальция и магния, пересчитывали в значения активности ионов  $H_3O^+$  по формуле 2:

$$pH = -\lg a(H_3O^+), \quad (2)$$

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

Дифференцируя зависимость  $a(H_3O^+) = f(t)$ , получали значения скорости нейтрализации ионов  $H_3O^+$  —  $da(H_3O^+)/dt$ . Дифференцирование осуществлялось с помощью программы Microcal<sup>TM</sup> Origin<sup>®</sup> (Version: 6.1).

Результаты определения максимальной скорости нейтрализации ионов  $H_3O^+$  антацидными препаратами в порошках и таблетках приведены в табл. 3. В соответствии с данными таблицы максимальная скорость нейтрализации  $H_3O^+$  больше в том случае, когда исходные препараты берутся в виде порошков, что объясняется увеличением поверхности, на которой протекает гетерогенная реакция нейтрализации. При сравнении различных карбонатсодержащих препаратов установлено, что скорость нейтрализации НСl препаратами Антацид-1 и Антацид-2 на порядок превышает таковую у Ренни и Andrew's Antacid. Это связано с присутствием в составе экспериментальных таблеток

водорастворимого производного целлюлозы, способствующего быстрому диспергированию исследуемых образцов, что приводит к увеличению скорости реакции и к быстрому проявлению кислотонейтрализующего эффекта. Высокогидрофильный полимер на основе целлюлозы существенно ускоряет распадаемость таблетки при контакте с жидкой фазой. Так, таблетки Антацид-1 и Антацид-2 распадаются за 1–2 мин, в то время как Ренни — только за 30–60 мин, а таблетка Andrew's Antacid вообще не растворилась до конца эксперимента.

Для сравнения эффективности действия антацидных средств, кислотонейтрализующие свойства которых обусловлены наличием в их составе веществ, принадлежащих к различным химическим классам (карбонатные, Al/Mg-содержащие антациды), была исследована нейтрализация НСl одной дозой этих препаратов. В качестве одной дозы бралась одна таблетка для таблетированных препаратов, содержимое одного пакетика для гелей, а также 5 см<sup>3</sup> суспензий Алмагеля и Маалокса. Результаты исследования эффективности антацидов приведены в табл. 4.

Согласно данным табл. 4 наивысшая скорость нейтрализации одной дозой препарата наблюдается 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 обратить внимание, что содержание действующего вещества в одной дозе Антацида-1 значительно меньше, чем в других исследуемых лекарственных препаратах.

Определение *in vitro* буферизирующего времени экспериментальных препаратов показало, что для 0,5 таблетки Антацид-1 оно составляет  $15 \pm 1$  мин, для целой —  $28 \pm 2$  мин. Для Антацида-2 указанное время равнялось  $7 \pm 1$  и  $13 \pm 1$  мин соответственно.

Исследование *in vivo*, проведенное у больных с кислотозависимыми заболеваниями, позволило оценить сравнительную 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 рис. 3 представлена компьютерная рН-грамма больной А., страдающей дуоденальной язвой. При проведении исследования выполнены 2 фармакологические пробы: первая с Ренни, вторая — с Антацид-1. При пробе с 2 таблетками Ренни продолжительность действия (время от начала повышения рН до возвращения к исходному уровню) в теле желудка составила 19 мин. При приеме таблеток Антацид-1 ощелачивающее действие препарата продолжалось 28 мин. При этом необходимо отметить, что количество карбонатов кальция

Таблица 4  
Время достижения рН лечебной дозой антацидных препаратов\* при нейтрализации 50 см<sup>3</sup> 0,1 н. НСl

Препарат	Вид препарата	Время достижения рН, мин		
		рН 3	рН 4	рН 5
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
Гефал	гель	15,5	-	-
Гастрацид	таблетка	17,0	29,0	56,5

\* При нейтрализации НСl одной дозой препаратов Антацид-2, Гелусил-лак и Фосфалюгель значение рН 3 не было достигнуто в течение всего эксперимента.



и магния, поступающих в организм больного в составе Ренни больше, чем при приеме препарата Антацид-1.

Выполняя настоящее исследование, мы не ставили перед собой цели сравнивать *in vivo* эффективность действия различных антацидных препаратов, но обратили внимание на то, что продолжительность ощелачивающего действия среднетерапевтической дозы Антацида-1 и Антацида-2 превышала таковую в сравнении с другими карбонатсодержащими препаратами.

Полученные результаты позволяют сделать вывод, что КНС и скорость нейтрализации соляной кислоты антацидными препаратами зависит от активности и количества действующих ингредиентов. Так, наиболее высокие значения КНС характерны для карбонатсодержащих антацидов, в том числе для экспериментальных таблеток Антацид-1 и Антацид-2. Это обусловлено дополнительным связыванием соляной кислоты активированным углем. Следует отметить, что активированный уголь в этих препаратах находится в модифицированной форме и образует в жидкой фазе мелкодисперсные кинетически устойчивые суспензии с высокой удельной поверхностью и соответственно адсорбционной активностью. Вследствие коллоидности содержащегося в них угля такие препараты способны защищать слизистую оболочку желудка и две-

надцатиперстной кишки. Для этих средств 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.

## ЛИТЕРАТУРА

1. О. Н. Минушкина (ред.), *Современные аспекты антацидной терапии. "Маалокс" в клинической практике*, Рон-Пуленк Рорер — представительство в России, Москва (1998).
2. И. В. Маев, К. Г. Гуревич, *Лечащий врач*, № 9, 58 – 61 (2001).
3. О. Н. Минушкин, *Рос. мед. журн.*, № 1, 43 – 49 (2004).
4. *The Pharmacopoeia of Japan*, 12<sup>th</sup>. ed. English Version, Japan (1991).
5. А. И. Покровская, З. И. Куваева, Д. В. Лопатик, *Хим.-фарм. журн.*, **35**(11), 49 – 50 (2001).
6. Л. Г. Спасова, С. К. Кафеджийски, *Хим.-фарм. журн.*, **33**(11), 46 – 47 (1999).
7. А. А. Шептулин, А. В. Охлобыстин, У. А. Заин, *Клин. мед.*, № 10, 48 – 50 (1999).
8. А. Г. Стромберг, Д. П. Семченко, *Физическая химия*, Высшая школа, Москва (1999).

Поступила 11.12.06

## COMPARISON OF ACID-NEUTRALIZING PROPERTIES OF ANTI-ACID PREPARATIONS WITH VARIOUS COMPOSITIONS

D. D. Grinshpan<sup>1</sup>, T. N. Nevar<sup>1</sup>, T. A. Savitskaya<sup>2</sup>, A. V. Boiko<sup>2</sup>, N. V. Kapralov<sup>3</sup>, and I. A. Sholomitskaya<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Research Institute for Physico-Chemical Problems, Belarus State University, Minsk, Belarus;

<sup>2</sup> Belarus State University, Minsk, Belarus;

<sup>3</sup> Belarus State Medical University, Minsk, Belarus

A comparative study of acid-neutralizing properties of widely used anti-acid preparations and new experimental tablets Antacid-1 and Antacid-2 containing activated charcoal was carried out *in vitro*. It is established that the new medicinal form differs from the well-known analogs by greater acid-neutralizing capacity and by the higher rate of hydrochloric acid neutralization.