

АЛЬГИНОМАКС - АНТИРЕФЛЮКСНЫЙ АНТАЦИДНЫЙ ПРЕПАРАТ

Макаренко М.В.¹, Петров П.Т.¹, Казючиц О.А.², Усанов С.А.¹

¹Институт биоорганической химии НАН Беларуси, Минск, Беларусь

²Государственное предприятие «АКАДЕМФАРМ», Минск, Беларусь

makarenko@iboch.bas-net.by

В настоящее время значительную долю среди болезней органов пищеварения занимают кислотозависимые заболевания, к которым относятся гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), пептические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированные и не ассоциированные с *Helicobacter pylori*, функциональная диспепсия, а также симптоматические эндокринные язвы (синдром Золлингера-Эллисона, язвы при гиперпаратиреозе). Актуальность и значимость проблемы терапии этих заболеваний обусловлена широкой распространенностью (40-50%) и частым развитием серьезных осложнений, приводящих к инвалидизации. Патогенетическая основа заболеваний - кислотная агрессия желудочного сока.

Целью настоящей работы является разработка и изучение *in vitro* свойств комбинированных антацидных препаратов. Антацидные лекарственные средства (АЛС) не влияют на продукцию желудочного сока, они снижают кислотность желудочного содержимого путем нейтрализации соляной кислоты желудочного сока в полости желудка, адсорбируют пепсин, желчные кислоты и лизолецитин (участвующие в повреждении слизистой оболочки желудка и пищевода). Антациды отличаются друг от друга по составу и соотношению ингредиентов, что определяет их кислотонейтрализующую активность (КНА), буферную ёмкость (БА), скорость наступления лечебного эффекта, продолжительности и эффективности действия. Большинство антацидов содержат фармацевтически приемлемые соли угольной кислоты щелочных и щелочноземельных металлов в различных составах или комбинациях, фосфат алюминия и соответствующие гидроокиси, трисиликат магния. Каждый ингредиент имеет свои фармакологические характеристики. Меняя соотношение ингредиентов можно влиять на эффективность препарата и уменьшить побочные эффекты, которые может вызвать применение каждого из ингредиентов в отдельности. Традиционно все антациды делят на всасывающиеся и невсасывающиеся. В современных схемах лечения реже используют всасывающиеся антациды из-за серьезных побочных реакций: всасываясь, они влияют на обмен электролитов и на организм в целом (системные эффекты), обладают «феноменом рикошета» - стимулируют выделение соляной кислоты (вторичную гиперсекрецию). Невсасывающиеся антациды обладают большей БА и КНА, продолжительность их действия достигает 2,5-3 часов. Среди антацидов можно условно выделить [1] две группы: монопрепараты и комбинированные (бинарные и композиционные) АЛС. Представители первой группы - гидроокись алюминия (альгельдрат) и алюминиевая соль фосфорной кислоты (Фосфалюгель, Гефал). Препарат Гефал был разработан совместно сотрудниками ИБОХ НАН Беларуси и ОАО Белмедпрепараты и в настоящее время широко используется в клинической практике [2]. Вторая группа - алюминий-магниевые антациды (Маалокс, Альмагель, Алюмаг), кальций-магниевые антациды (Ренни, Тамс). Применение алюминийсодержащих препаратов чревато опасностью развития серьезных осложнений в случае длительного и неконтролируемого применения (остеопатии, энцефалопатии, нефропатии), в последнее время клиницисты не рекомендуют длительно принимать алюминийсодержащие антациды (не более двух недель). Поэтому нами были разработаны бинарные фармацевтические композиции препаратов, не содержащих алюминия [3]. Разработан также и композиционный состав лекарственного средства, содержащий гидроксипатит, гидроксиды магния и алюминия [4]. Использование в качестве ингредиента гидроксипатита позволяет уменьшить содержание алюминия и увеличить количество

магния. Что в свою очередь способствует нейтрализации запирающего эффекта кальция и алюминия за счет послабляющего действия магния. Гидроокись магния обеспечивает быстрое начало кислотонейтрализующего действия, предупреждает высвобождение пепсина, усиливает слизиобразование и резистентность слизистой оболочки желудка. Тестирование антацидных свойств бинарных и композиционных субстанций показало высокую начальную скорость реакции (pH_4' в пределах 4,58-6,32 и 4,62-6,81, соответственно), что обеспечивает быстрый терапевтический эффект при применении и безопасность образцов (pH_{20}' в пределах 4,73-6,89 и 5,93-6,92). Образцы субстанции показали высокие значения буферной емкости - ключевой характеристики антацидов: 10,51-18,90 мэкв и 13,37-18,74 мэкв, соответственно, что превышает нормативный уровень $BA \geq 8$ мэкв [5]. Наиболее традиционный показатель эффективности и длительности действия препаратов, величина их КНА, составила у лучших бинарных образцов 15,62-27,81 мэкв, у композиционных образцов 22,87-28,51 мэкв. Согласно требованиям американской фармакопеи значение должно быть $КНА \geq 10$ мэкв [6]. На практике превышение этих значений считается предпосылкой для дальнейшего более углубленного изучения. Согласно результатам мета-анализа 300 исследований установлена четкая связь между эффективностью того или иного противоязвенного препарата и продолжительностью повышения pH в просвете желудка при его применении: язвы желудка рубцуются в 100 % случаев, если внутрижелудочный pH удается поддерживать на уровне выше 3, 0 в течение 18 часов на протяжении суток [7]. Разработанные нами композиционные материалы на основе соосаженных гидрогелей металлофосфатов показали высокие значения КНА при выраженных адсорбционных свойствах [8]. Разработан способ получения карбонатзамещенного гидроксипатита в виде высокодисперсного нанофазового геля с выраженными pH-стабилизирующими свойствами в физиологически приемлемом диапазоне значений pH в качестве pH-стабилизирующей субстанции [9]. Некоторые из указанных фармацевтических субстанций могут быть использованы в качестве активных веществ при создании новых лекарственных форм антацидов.

В последние годы происходит переоценка роли антацидных препаратов в лечении ряда гастроэнтерологических заболеваний, они переживают свое «второе рождение». Несмотря на внедрение в практику лечения больных H₂-блокаторов рецепторов гистамина и ингибиторов протонного насоса (ИПН), антацидные препараты продолжают играть важную роль в терапии многих заболеваний органов пищеварительного тракта [10]. В немалой степени это обусловлено как высоким процентом развития побочных эффектов и нежелательных реакций при использовании блокаторов желудочной секреции, так и улучшением качества современных АЛС. Антациды включены практически во все схемы лечения кислотозависимых заболеваний, что, в первую очередь, связано с механизмом действия данной фармакологической группы. Выпуск антацидных препаратов фармацевтическими компаниями во всем мире возрастает именно в силу большой востребованности. Наиболее востребованы антацидные препараты III поколения для лечения пептической язвы и ГЭРБ, содержащие альгиновую кислоту (A02B X13 в классификационной системе АТС, 2009 г) и обладающие уникальным фармакологическим действием. Препараты эффективны при лечении ГЭРБ без эзофагита, а также при рефлюкс-эзофагите I-II степени, «голодных» болей, изжоги у практически здоровых людей. ГЭРБ – хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся морфологическим изменением слизистой оболочки пищевода вследствие ретроградного заброса желудочного или желудочно-кишечного содержимого. Заброс содержимого желудка в пищевод может вызвать «химический ожог», обусловленный тремя агрессивными факторами: соляной кислотой, активированным пепсином (более агрессивен, чем кислота), желчными кислотами (активны как в кислой, так и в нейтральной среде, увеличивают риск развития рака пищевода). Значение ГЭРБ определяется не только ее распространенностью, но и постепенным утяжелением течения, приводящим к возможным осложнениям ГЭРБ: язвы, стриктуры, пищевод Барретта, кашель и астма, воспаление горла и гортани (глотошно-гортанный рефлюкс). ГЭРБ по праву считают

заболеванием XXI века, так как в последние годы прослеживается тенденция к уменьшению заболеваемости язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки и увеличению заболеваемости ГЭРБ.

Механизм действия альгинатсодержащих препаратов отличается от механизмов, присущих как «классическим» антацидам (адсорбция и нейтрализация соляной кислоты), так и H₂-гистаминоблокаторам и ингибиторам протонной помпы (выраженное и продолжительное подавление кислой желудочной секреции). Антирефлюксное действие препарата связано с образованием физического барьера в виде плавающего альгинатсодержащего геля между кислым содержимым желудка и слизистой оболочкой пищевода. Альгинаты являются полисахаридными полимерами из бурых морских водорослей, содержащие остатки D-маннуроновой и L-гулуруновых кислот. Главное преимущество альгинатсодержащих антирефлюксных препаратов - альгинаты не имеют системного действия и специфических побочных эффектов. Альгинатный рафт действует как физический барьер для кислотного и пищевого рефлюкса. При столь же быстром действии, как и у антацидов, продолжительность их эффекта значительно больше (>4,5 часов). Альгинаты не оказывают существенного влияния на внутрижелудочный pH, механизмы выработки соляной кислоты в желудке и пищеварение. Сочетание иммуномодулирующих и сорбирующих свойств альгинатов обеспечивает успех антисептической и сорбционной терапии хронических заболеваний. Новый алгоритм лечения ГЭРБ [11] учитывает достижения клинической практики и рекомендует использовать альгинат-антациды в качестве адъювантной терапии на всех уровнях лечения, как самостоятельно, так и в комбинации с антисекреторными препаратами. Согласно последним рекомендациям по лечению ГЭРБ (Гштадское руководство по лечению ГЭРБ, 2008 г) первоначально назначают препараты из группы альгинатов или антацидов, а если не достигается терапевтический эффект, переходят на комбинированную терапию ИПП + альгинаты/антациды.

Наиболее известными препаратами такого типа являются Гевискон (Великобритания), содержащий в одной таблетке альгината натрия 250 мг, натрия гидрокарбоната 133,5 мг, карбоната кальция 80 мг и Гевискон двойного действия, содержащий в таблетке альгината натрия 250 мг, натрия гидрокарбоната 213 мг, карбоната кальция 325 мг. В таблетке препарата АльгиноМАКС следующее содержание активных ингредиентов: альгината натрия 250 мг, калия гидрокарбоната 75 мг, карбоната кальция 125 мг, магния гидроксида 45 мг [12,13]. Для оптимизации состава препарата нами экспериментально были тестированы смеси субстанции с различным количеством альгината натрия и антацидных ингредиентов (карбонаты и бикарбонаты щелочных и щелочноземельных металлов, окись или гидроокись магния). В качестве вспомогательных веществ - макрогол, коповидон, магния стеарат, гидроксипатит, сорбитол, сахаринат натрия и ароматизатор. Способность альгинат/бикарбонат/карбонатных составов образовывать плавающую суспензию в значительной степени определяется природой полисахарида, составом и соотношением ингредиентов, в частности, бикарбонат/карбонатных солей, определяющих газогенерирующие свойства препарата, прочность и плавучесть образующегося рафта. В кислой среде желудка альгинатный гель получает плавучесть за счет захвата пузырьков углекислого газа, что позволяет гелю оставаться на поверхности содержимого желудка, при этом катионы кальция и магния «сшивают» полимеры, образуя надмолекулярную матричную структуру. Все используемые активные и вспомогательные ингредиенты фармакопейного качества – соответствуют аналитической спецификации Ph. Eur, BP, FCC. Проведена регистрация указанных фармацевтических субстанций в МЗ РБ. Основное сырье (фармацевтические субстанции), а также вспомогательные и упаковочные материалы, применяемые для получения таблеток лекарственного средства АльгиноМАКС, поступают в производство после проведения в установленном порядке входного контроля, подтверждающего соответствие их качества всем нормам и требованиям действующей нормативной документации. Процесс производства лекарственного средства включает следующие стадии: подготовка сырья и вспомогательных веществ (просеивание,

взвешивание), смешивание компонентов путем многократного разведения для получения однородной смеси, таблетирование. На всех стадиях производства осуществляется контроль технологического процесса в соответствии с требованиями ВТИ № 37-2013. Таблетки фасуются в блистеры – по 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из трехслойной пленки (ПВХ/ПЭ/ПВДХ) и гибкой упаковки на основе алюминиевой фольги. По внешнему виду таблетки овальные двояковыпуклые белого с желтоватым и коричневатым оттенком цвета, масса таблетки $1,02 \pm 0,02$ г. Препарат соответствует критериям микробиологической чистоты: в 1 г допускается не более 10^3 аэробов, не более 10^2 грибов, при отсутствии *Escherichia coli*.

Результаты доклинических испытаний свидетельствуют, что АльгиноМАКС не токсичен для организма животных в дозах до 5,5 г/кг при однократном введении внутрь (6-й класс опасности), не обладает отрицательными нейротропными, кардиотропными, гематропными и органотропными эффектами при ежедневном 28-суточном введении в дозах до 2 г/кг, не оказывает местно-раздражающего действия на слизистую желудочно-кишечного тракта в дозах, 4-кратно превосходящих рекомендуемые для применения у человека.

Разработаны методы контроля количественного содержания химических элементов с использованием метода атомно-эмиссионной спектроскопии. Отработана методика определения содержания калия, кальция и магния. Осуществлена валидация методик определения катионов. Проведенный анализ показал соответствие таблеток требованиям проекта ФСП.

Определение кислотонейтрализующих свойств препарата проводили в условиях модели *in vitro* методом, описанным в ГФ РБ, 2.2.20. В фарфоровой ступке тщательно растирали 20 таблеток. Взвешивали навеску, равную средней массе двух таблеток и помещали в стакан вместимостью 250 мл. Добавляли 70 мл дистиллированной воды, перемешивали на магнитной мешалке в течение 1 мин. К испытуемому раствору добавляли 30,0 мл 1,0 М раствора хлористоводородной кислоты. Перемешивали 15 мин, тщательно контролируя время. После окончания перемешивания немедленно оттитровывали избыток кислоты 0,5 М раствором натрия гидроксида до получения устойчивого (не менее 10-15 сек) значения рН, равного 3,5, контролируя рН потенциометрически. Период титрования должен занимать не более 5 мин. Результаты исследования *in vitro* показали, что в расчете на разовую дозу (2 таблетки) кислотонейтрализующая активность соответствует $10,82 \pm 0,14$ мэкв в физиологически приемлемом диапазоне рН.

Метод оценки весовых и объемных характеристик образующегося альгинатсодержащего рафта разработан с учетом гелеобразования в системе альгинат - катионы металлов - соляная кислота и наиболее полно моделирует поведение образующегося антацид-альгинатного рафта в растворе искусственного желудочного сока. В фарфоровой ступке тщательно растирали 20 таблеток. Навеску, равную средней массе двух таблеток, прибавляли к 50 мл дистиллированной воды при интенсивном перемешивании. Полученную суспензию вносили при слабом перемешивании в мерный стакан емкостью 250 мл, содержащий 150 мл 0,1 М HCl при температуре водяной бани $37 \pm 1,0$ °С. Образующийся рафт выдерживали в растворе в течение 15 мин, сушили на фильтровальной бумаге при комнатной температуре. Установлено, что вес образующегося рафта равен $27,87 \pm 1,13$ г, объем рафта $32,80 \pm 1,22$ мл.

Таким образом, полученные результаты тестирования подтверждают соответствие фармакопейным требованиям к качеству лекарственных средств [6] и позволяют прогнозировать терапевтический эффект *in vivo* при использовании альгинатсодержащего препарата АльгиноМАКС для лечения кислотозависимых заболеваний, таких как пептическая язва и гастроэзофагеальный рефлюкс. Препарат может быть рекомендован при изжоге беременным и кормящим женщинам, детям, а также практически «здоровым» лицам и лицам пожилого и старческого возраста при появлении эпизодической изжоги. В настоящее время на фармацевтическом рынке Республики Беларусь отсутствуют антирефлюксные альгинатсодержащие антациды. В связи с этим выпуск на фармрынок

Республики Беларусь отечественного антирефлюксного антацидного лекарственного средства весьма актуален.

ЛИТЕРАТУРА

1. Макаренко М.В., Усанов С.А. Тестирование антацидных лекарственных препаратов *in vitro*.// Материалы Республ.научн.конф. «Молекулярная медицина и биохимическая фармакология». 2007. Гродно. С. 109-115.
2. Макаренко М.В., Дрожденюк А.П., Чащин В.Л., Свиридов О.В., Стрельченко О.А., Петров П.Т., Царенков В.М. Способ получения геля фосфата алюминия в качестве субстанции антацидного лекарственного препарата.// Патент Беларуси № 2514. 1998.
3. Макаренко М.В., Петров П.Т., Усанов С.А., Лапковский М.П., Трухачева Т.В. Бинарный состав в качестве субстанции антацидного лекарственного препарата.// Патент Беларуси № 9674. 2007.
4. Макаренко М.В., Петров П.Т., Усанов С.А., Лапковский М.П., Трухачева Т.В. Композиционный состав в качестве субстанции антацидного лекарственного препарата. // Патент Беларуси № 9675. 2007.
5. van Riet-Nales D.A., van Aalst P., de Kaste D., Barends D.M. An improved *in vitro* method for the evaluation of antacids with *in vivo* relevance. // Eur. J. Pharm. Biopharm. 2002. Vol. 53, № 3. P. 217–225.
6. United States Pharmacopeia and National Formulary (USP 36-NF 31). United States Pharmacopoeial Convention: Rockville, MD. 2013.
7. Burget D.W., Chiverton K.D., Hunt R.H. Is there an optimal degree of acid suppression for healing of duodenal ulcers? A model of the relationship between ulcer healing and acid suppression. // Gastroenterology. 1990. V. 99.P.345-51.
8. Макаренко М.В., Дрожденюк А.П., Чащин В.Л., Свиридов О.В., Стрельченко О.А., Петров П.Т., Царенков В.М. Антацидные композиционные материалы и способ их получения. // Патент Беларуси. № 5798. 2003.
9. Макаренко М.В., Усанов С.А. рН-стабилизирующая субстанция. // Патент Беларуси № 12342. 2009.
10. Ивашкин В.Т., Баранская Е.К., Шифрин О.С., Юрьева Е.Ю. Место антацидов в современной терапии язвенной болезни. //Рос. мед. журн. Болезни органов пищевар. 2004.Т.6,№ 2.С.42-46.
11. Tytgat G.N., Mccoll K., Tack J.,Holtmann G., Hunt R.H., Malfertheiner P.,HunginA.P.S., Batchelor H.K. New Algorithm for the Treatment of Gastro-Oesophageal Reflux Disease. // Aliment. Pharmacol. Ther. 2008. V. 27, № 3. P. 249-256.
12. Макаренко М.В., Петров П.Т., Демид Д.И., Казючиц О.А, Ильянок Г.А., Гаврилов М.В., Усанов С.А. Фармацевтическая композиция в качестве субстанции антирефлюксного антацидного препарата. // Патент Беларуси № 17792. 2013.
13. Makarenko M.V., Petrov P.T., Dziamid D.I., Kazyuchits O.A., Pyanok H.A., Haurlyov M.V., Usanov S.A. Pharmaceutical composition as a substance for antireflux antacid drug. // Патент WO № WO/2013/111077. 2013.

ALGINOMAX - ANTIREFLUXANTACIDDRUG

Makarenko M.V.¹, Petrov P.T.¹, Kazyuchits O.A.², Usanov S.A.¹

¹Institute of Bioorganic Chemistry, National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

²SE "Academpharm", Minsk, Belarus

makarenko@iboch.bas-net.by

Antacid properties of newly synthesized binary and composition substances were studied in conditions of model *in vitro*. Development of technology for antireflux antacids AlginoMAX has been considered. Tablet formulation AlginoMAX contains active ingredients: sodium alginate 250 mg, potassium bicarbonate 75 mg, calcium carbonate 125 mg, magnesium hydroxide 45 mg. As auxiliary substances - macrogol, copovidone, magnesium stearate, hydroxyapatite, sorbitol, sodium saccharin and flavoring. Antireflux action of the drug is associated with the formation of a physical barrier in the form of floating alginate-containing gel between the acidic contents of the stomach and esophageal mucosa. The methods of monitoring and evaluation of antacid and formation of alginate raft of drug have been developed.