

Vaja: ANTACIDI

Antacidi so zdravila, ki po peroralni aplikaciji zmanjšajo količino HCl v želodcu. Količino želodčne kisline lahko zmanjšajo z nevtralizacijo in/ali adsorpcijo, poleg tega lahko mehansko zaščitijo želodčno sluznico pred delovanjem HCl in prebavnih sokov. Dober antacid nevtralizira samo odvečno želodčno kislino in vzdržuje pH želodca med 3 in 5. V tem pH področju prebavni encimi ustrezno delujejo in ne povzročajo poškodb na sluznici. Če antacid v večji meri nevtralizira želodčno kislino in so pH vrednosti višje, pride do povečanega nastajanja HCl (sekundarna hipersekrecija HCl), verjetno zaradi povečanega sproščanja gastrina in histamina, hkrati pa je moteno tudi proteolitično delovanje želodčnega soka zaradi inaktivacije pepsina in katepsina.

Antacidi se uporabljajo pri povečanem izločanju želodčne kisline in pri ulkusu. Običajno se jemljejo 1 uro po jedi, med dvema obrokom in pred spanjem. Pri sočasnem jemanju antacidov in drugih zdravil lahko pride do medsebojnih interakcij.

Med antacide sodijo:

- alkalijski antacidi
- zemljoalkalijski antacidi
- aluminijevi antacidi
- silikati
- bizmutovi antacidi

Alkalijski antacidi

Med alkalijske antacide sodijo hidrogenkarbonati, laktati, citrati in acetati natrija in kalija, čeprav se v praksi uporablja le natrijev hidrogenkarbonat.

Po peroralni aplikaciji natrijev hidrogenkarbonat nevtralizira želodčno kislino. Nevtralizacija HCl je hitra in pH želodca se lahko dvigne na 7 ali več. Pri nevtralizaciji se sprošča CO₂, ki razteza želodec in tako lahko ublaži spazme in bolečino, lahko pa povzroči tudi spahovanje, napenjanje in perforacijo želodčnega ulkusa. Zaradi visokega pH in zaradi sproščenega CO₂ pride do močne sekundarne sekrecije HCl. Učinek natrijevega hidrogenkarbonata je tako hiter in kratkotrajen. Natrijev hidrogenkarbonat se absorbira in lahko povzroči splošno alkalozo, saj se kation dlje časa zadrži v organizmu, anion pa se metabolizira in hitro izloči.

Zemljoalkalijski antacidi

V to skupino sodijo magnezijev hidroksid, magnezijev karbonat, magnezijev oksid, magnezijev peroksid ter kalcijev karbonat in kalcijevi fosfati.

Po peroralni aplikaciji zemljoalkalijski antacidi močno nevtralizirajo želodčno kislino, do pH 7 ali več in povzročijo sekundarno hipersekrecijo HCl. Pri kalcijevem karbonatu je hitrost delovanja odvisna od velikosti delcev in kristalne strukture uporabljene spojine. Višek kalcijevega karbonata mehansko ščiti sluznico želodca, zato mora biti v obliki drobnih, kroglastih delcev (praecipitatum). Kalcijev klorid, ki nastane pri nevtralizaciji HCl, povzroča zaprtje, magnezijev klorid pa deluje laksativno. Iz prebavnega trakta se zemljoalkalijski antacidi malo absorbirajo in ne povzročajo splošne alkaloze. Pri dolgotrajnem jemanju večjih odmerkov kalcijevega karbonata in sočasnem uživanju večjih količin mleka se absorbirajo večje količine kalcija in lahko pride do mlečno alkalnega sindroma.

Aluminijevi antacidi

Uporabljata se predvsem aluminijev hidroksid in aluminijev fosfat. Količino želodčne kisline zmanjšata z nevtralizacijo in adsorpcijo. Ne povzročata splošne alkaloze.

Aluminijev hidroksid v želodcu tvori gel, ki prekrije sluznico in adsorbira HCl, toksine in bakterije. pH želodca vzdržuje v fiziološkem področju pri vrednostih 4-5 in ne povzroča sekundarne hipersekrecije HCl. Antacidno delovanje aluminijevega hidroksida je počasnejše kot pri magnezijevih ali kalcijevih antacidih. Pri nevtralizaciji HCl z aluminijevim hidroksidom nastane AlCl_3 , ki veže fosfate v črevesju v netopen aluminijev fosfat, le-ta pa se izloči z blatom. Zaradi opisanega procesa pride pri dolgotrajni uporabi večjih odmerkov aluminijevega hidroksida do hipofosfatemije. Posledično se poveča tudi tveganje za razvoj oz. poslabšanje osteoporoze. Za razliko od aluminijevega hidroksida aluminijev fosfat ne preprečuje absorpcije fosfatov iz prebavnega trakta. Aluminijevi antacidi povzročajo obstipacijo. Aluminijev hidroksid deluje tudi adstringentno.

Silikati

Silikati vežejo želodčno kislino z adsorpcijo. Delujejo počasi in dolgotrajno. V želodcu nastane koloidna silicijeva kislina, ki počasi veže HCl z adsorpcijo. Silikati pH želodca ne dvignejo nad fiziološko mejo in ne povzročajo sekundarne hipersekrecije HCl. Uporabljajo se v obliki zemljoalkalijskih in aluminijevih soli (npr. magnezijev trisilikat in magnezijev aluminijev silikat).

Bizmutove soli

Adsorbirajo želodčno kislino in delujejo adstringentno. Veliki odmerki bizmutovih soli so toksični.

LITERATURA:

1. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, ur.: Laurence L., New York: McGraw-Hill, 2006.
2. Color atlas of pharmacology, ur.: Luellmann H. et al., Stuttgart, New York: Thieme, 2005.
3. Farmakoterapija, ur.: Tomić D., Beograd, Zagreb: Medicinska knjiga, 1989.

NAVODILA ZA EKSPERIMENTALNO DELO

S preliminarnim testom za določanje nevtralizacijske kapacitete antacidov (USP XXIV, predpis <1001>) ugotovite, če je vaše zdravilo antacid in za zdravila, ki so antacidi, določite po istem predpisu njihovo nevtralizacijsko kapaciteto (dve paralelki).

1. Preliminarni antacidni test (USP XXIV)

a) pH meter: standardiziraj pri pH 4 in preveri pri pH 1 z 0,1 M HCl

b) testiranje farmacevtskih oblik:

1. TEKOČI VZORCI:

- določi gostoto
- dobro premešaj zdravilo in točno natehtaj v navodilu predpisan minimalni odmerek zdravila ter ga daj v 100 ml čašo
- dodaj vodo do 40 ml
- mešaj na magnetnem mešalu pri 300 ± 30 rpm približno 1 minuto
- nadaljaj po postopku c)

2. ŽVEČILNE IN NEŽVEČILNE TABLETE:

- stehtaj najmanj 20 tablet in določi povprečno maso ene tablete
- stri tablete do praška z velikostjo delcev 100 US – 20 US
- premešaj tabletno maso, da dobiš homogen vzorec
- točno natehtan in dobro premešan v navodilu predpisan minimalni odmerek zdravila daj v 100 ml čašo
- če je zaželeno močenje, dodaj največ 5 ml 95% etanola in premešaj, tako da popolnoma omočiš vzorec (etanol lahko vpliva na nevtralizacijsko kapaciteto)
- dodaj vodo do 40 ml
- mešaj na magnetnem mešalu pri 300 ± 30 rpm približno 1 minuto
- nadaljaj po postopku c)

c) postopek:

- 10 ml 0,5 M HCl dodaj v testno raztopino med mešanjem na magnetnem mešalu pri 300 ± 30 rpm
- mešaj točno 10 minut po dodatku kisline
- odčitaj pH
- če določiš $\text{pH} < 3,5$ zdravilo ni antacid, če pa je $\text{pH} \geq 3,5$ določi antacidu nevtralizacijsko kapaciteto

2. Določanje nevtralizacijske kapacitete (USPXXIV)

a) pH meter: standardiziraj s pomočjo 0,05 M kalijevega biftalata in 0,05 M kalijevega tetraoksalata

b) magnetno mešalo: uravnaj na hitrost mešanja 300 ± 30 rpm

c) priprava na testiranje:

1. PRAŠKI:

- točno natehtano količino spojine, določene v posamezni monografiji, daj v 250 ml čašo
- dodaj 70 ml vode
- mešaj na magnetnem mešalu 1 minuto
- nadaljуй po postopku d)

2. SUSPENZIJE IN OSTALI TEKOČI VZORCI:

- določi gostoto
- točno natehtan in dobro premešan v navodilu predpisan minimalni odmerek zdravila daj v 250 ml čašo
- dodaj vodo do 70 ml
- mešaj na magnetnem mešalu 1 minuto
- nadaljуй po postopku d)

3. ŽVEČILNE IN NEŽVEČILNE TABLETE:

- stehtaj najmanj 20 tablet in določi povprečno maso ene tablete
- stri tablete v fin prašek
- premešaj tabletno maso, da dobiš homogen vzorec
- točno natehtaj v navodilu predpisan minimalni odmerek zdravila in ga daj v 250 ml čašo
- če je zaželeno močenje, dodaj največ 5 ml alkohola, nevtraliziranega na navidezni pH 3,5 in premešaj, tako da popolnoma omočiš vzorec
- dodaj 70 ml vode
- mešaj na magnetnem mešalu 1 minuto
- nadaljуй po postopku d)

d) postopek:

- med mešanjem na magnetnem mešalu dodaj v testno raztopino 30 ml 1 M HCl (če je pričakovana nevtralizacijska kapaciteta večja od 25 mEq, dodaj 60 ml 1 M HCl)
- mešaj točno 15 minut po dodatku kisline
- v času, ki ne presega nadaljnjih 5 minut, z 0,5 M NaOH titriraj presežek HCl, dokler ne dosežeš pH 3,5, ki mora biti stabilen tudi po 10 do 15 sekundah
- izračunaj število miliekvivalentov kisline (mekv), ki jih nevtralizira minimalni odmerek zdravila. Vsak ml 1 M HCl je ekvivalenten 1 mekv nevtralizirane kisline

VPRAŠANJA ZA SEMINAR:

1. Ulkus – kaj je in kako nastane
2. Želodčni sok – kaj vsebuje in dejavniki, ki vplivajo na sproščanje želodčne kisline
3. Zakaj se pogosto kombinirajo magnezijevi in aluminijeви antacidi?
4. Uporaba antacidov pri ljudeh s povišanim krvnim tlakom, edemi, zmanjšano ledvično funkcijo
5. Interakcije antacidov z drugimi zdravili
6. Zdravila ki se poleg antacidov uporabljajo za zdravljenje ulkusa
7. Mehanizem delovanja zdravila Venter

NALOGE

1. Tabletam Acimola, Kompensana in Rupuruta določamo nevtralizacijsko kapaciteto po predpisu iz USP XXIV. Volumni porabljene NaOH so naslednji: Acimol 25,7 ml, Kompensan 43,8 ml in Rupurut 29,8 ml. Po kakšnem vrstnem redu padajo nevtralizacijske kapacitete testiranih antacidov:

- a) Rupurut > Kompensan > Acimol
- b) Kompensan > Rupurut > Acimol
- c) Acimol > Rupurut > Kompensan
- d) Acimol > Kompensan > Rupurut
- e) Rupurut > Acimol > Kompensan
- f) Kompensan > Acimol > Rupurut

2. Kako bo pacient, ki ima težave zaradi povečanega izločanja želodčne kisline, občutil delovanje silikatov oz. natrijevega hidrogenkarbonata nekaj minut po aplikaciji zdravila ter 1 do 2 uri po aplikaciji? V obeh primerih apliciramo najmanjši predpisan odmerek zdravila.

- Silikati, po nekaj minutah:
- Silikati, po 1-2 urah:
- NaHCO_3 , po nekaj minutah:
- NaHCO_3 , po 1-2 urah:

3. Nevtralizacijsko kapaciteto smo določili dvema antacidoma, ki sta bila vgrajena v tableti. V tableti A je bilo 0,5 g NaHCO_3 , ki se je sproščal iz tablete s konstantno hitrostjo 2 mmol/min, v tableti B pa 0,5 g $\text{Mg}(\text{OH})_2$, ki se je sproščal s konstantno hitrostjo 0,1 mmol/min. Izračunaj nevtralizacijski kapaciteti tablet A in B, glede na v navodilu predpisan minimalni odmerek zdravila (v obeh primerih je to ena tableta), ki smo ju določili po postopku po USP 23! (atomske mase: Na=23, Mg=24,3; čas stika antacida s HCl pred začetkom titracije je 15 minut)

Diskusija in zaključki: