

FACTORI CARE INFLUENȚEAZĂ CEDAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE DIN BAZELE DE SUPOZITOARE ÎN LUMINA LITERATURII MODERNE

Emanuela Pețeanu, Eva Szánthó

Numeroși cercetători studiază problemele legate de prepararea și controlul supozitoarelor, precum și de resorbția substanțelor active din aceste forme farmaceutice, în funcție de structura chimică a substanței active, de baza de supozitor și de anumiți factori interni.

Administrarea medicamentelor pe cale rectală a luat în ultimul timp o mare dezvoltare, supozitoarele constituind astăzi, una din formele farmaceutice cele mai ample cercetate.

Rapiditatea absorbției substanțelor active din supozitoare durează de la câteva minute la peste 30 de minute, în funcție de viteza cu care se orientează substanța la nivelul mucoasei rectale în circulația generală.

Administrarea medicamentelor în supozitoare, reprezintă deseori o formă de necesitate și urgență terapeutică (copii mici, bolnavul anesteziat sau inconștient, medicamente care datorită gustului sau mirosului neplăcut nu se pot administra bucal). Numărul substanțelor administrate sub această formă crește mereu; astăzi aproape toate substanțele medicamentoase (inclusiv antibioticele și hormonii) se pot administra pe cale rectală cu condiția alegerii modului de preparare și a excipientului celui mai corespunzător. Pentru stabilirea dozei de substanță activă pe supozitor este necesar să se cunoască viteza cedării substanței respective din excipient, viteza de resorbție a medicamentului de către mucoasa rectală și viteza de eliminare a medicamentului din organism.

Un loc important în receptura farmaciilor, după supozitoarele cu acțiune generală este deținut de supozitoarele cu acțiune topică. În cazuri în care acțiunea medicamentului trebuie să fie locală (hemoroizi, fisuri anale, atrezia rectii). Acestea conțin de obicei anestezici locali, substanțe vasoconstrictoare, antiinflamatoare și decongestive, precum și substanțe care intervin etiopatogenetic asupra factorului infecție. În cazul acestor supozitoare, ne interesează instalarea rapidă a medicamentului, menținerea concentrației la un nivel constant, un timp cât mai îndelungat, prin cedarea treptată și cât mai uniformă a substanței active și reducerea intensității sau frecvenței efectelor secundare, nedorite, prin evitarea maximelor de concentrație.

Capacitatea de eliberare a medicamentelor din supozitoare depinde de o serie de factori, dintre care literatura de specialitate enumeră ca fiind de primă importanță:

- I. Tipul bazei de supozitoare și natura substanței active.
- II. Mărimea particulelor substanței active.
- III. Temperatura de topire sau viteza de dizolvare a bazei de supozitoare.
- IV. Viscositatea, duritatea și consistența bazei.
- V. Timpul de deformare.
- VI. Suprafața activă (forma) supozitoarelor.

I.—II. Numeroși cercetători (1, 2, 3, 4) au constatat, că majoritatea substanțelor active se resorb mai bine dacă sînt încorporate sub formă de suspensie într-un excipient gras. Acest mod de încorporare este recomandat (în cazul cînd urmăm o acțiune rapidă) nu numai pentru medicamente insolubile, ci și pentru cele solubile în apă, deoarece numai astfel substanța activă se eliberează și acționează în cel mai scurt timp. O acțiune de durată se poate obține fie prin dizolvarea substanței active în bază, (acolo unde proprietățile fizico-chimice o permit) fie prin emulsionarea ei cu apă (ceea ce duce uneori la rîncezirea bazei). (5)

În cazul folosirii suspensiei ca mod de încorporare, se va ține seama de cercetările recente care au dovedit, că viteza de resorbție în acest caz este dependentă și de mărimea particulelor substanței active. Lewy (6) arată, că se poate mări viteza de cedare a diferitelor substanțe prin reducerea mărimii particulelor, cu condiția de a se determina dimensiunea optimă, la care cedarea se face în modul și în timpul cel mai corespunzător. Principiul reducerii mărimii particulelor, ca mijloc prin care putem mări capacitatea de cedare a substanței respective, este valabil numai pînă la anumite dimensiuni, deoarece aceeași substanță adusă la un grad prea avansat de dispersare, poate atinge o viteză de cedare în timp mai lentă, care nescăzînd așa brusc, asigură preparatului o acțiune prelungită (7).

Cercetări recente au dovedit că uleiul de cacao rămîne unul din excipienții cei mai corespunzători, care cedează substanța activă în bune condiții chiar în prezența apei, deoarece pseudoemulsia formată prin încorporarea acesteia se desface ușor. După necesitate se pot adăuga butirului agenți emulsivi cum sînt: stearatul de sodiu 0.5%, lanolina 10%, lecitina 1%, cu sau fără adaos de apă 15—20%. Obținem în aceste cazuri baze de supozitor emulsie, resorbția fiind mai rapidă în cazul cînd faza externă a emulsiei este apă și mai lentă cînd faza externă este cea uleioasă. Din aceste motive, cînd cerințele practice impun o absorbție rapidă a substanței active și efecte intense, se recomandă supozitoare cu masa formată din butir cacao, lecitină, apă (emulsie tip U/A) sau butir cacao, lactoză, ulei de ricin, iar cînd se urmărește o încărcare lentă și gradată a organismului, se vor utiliza supozitoare a căror masă e formată din butir cacao, lanolină, apă (A/U) sau butir cacao cu anumite proporții de ceară.

În literatură sînt indicate numeroase alte baze cu o comportare bună, în ceea ce privește eliberarea medicamentelor: monolen, estan, postonal, lipositoria, witepsol H și OG, masa estarinum B și BB, PEG și glicerogeluri.

În general se poate spune, că pentru cauzile cînd este necesară o acțiune promptă vom alege o bază grasă, în care substanța activă adusă la un anumit

grad de divizare, se va dispersa în mod uniform sub formă de suspensie, iar pentru o acțiune prelungită, o bază în care substanța este solubilă sau încorporată sub formă de emulsie A/U.

În ultimii ani au fost publicate numeroase lucrări, care arată că diferitele substanțe active sînt cedate în procente mai mari sau mai mici din aceeași bază de supozitor, în funcție de proprietățile lor specifice. Se pare că natura chimică a substanței active este factorul principal care hotărăște din ce bază de supozitoare se va resorbi mai bine la administrare rectală. Dintre constantele fizico-chimice, o influență mare asupra resorbției o are solubilitatea substanțelor cercetate, în sensul că o substanță se resoarbe cu atît mai ușor cu cît are o solubilitate mai mare în apă, în timp ce solubilitatea ei în baza de supozitor micșorează eliberarea sa.

I. H. Fincher (9) și colab. arată că transportul medicamentului din bază în țesut este influențat, pe lingă calitățile bazei și tipul său chimic și de prezența substanțelor tensioactive care măresc absorbția anionilor și întîrzie absorbția moleculelor nedisociate. Capacitatea de eliberare procentuală a medicamentului din baza de supozitor, de asemenea diminuează la creșterea concentrației lui și cînd folosim substanțe inerte sau lichide (10, 11).

III. Un factor important în cedarea substanței active este comportarea supozitoarelor la topire. Pentru o cedare rapidă, baza grasă în care sînt încorporate substanțele active, trebuie să aibă punctul de topire sub temperatura corporală, iar trecerea de la starea solidă la cea fluidă să fie cuprinsă în limite mici de temperatură. Dacă substanța activă nu e solubilă în bază grasă, dar se dizolvă în apă, cedarea depinde în primul rînd de intervalul dintre punctul de topire ascendent (temperatură la care baza topită este deplasată către partea superioară a tubului în care se face determinarea) și temperatura de topire completă sau punctul de clarificare (temperatură la care baza complet topită devine transparentă) (11, 12). Cedarea este foarte scăzută sub temperatura de topire completă, pentru ca după atingerea ei să se ridice prompt, iar viteza de difuziune să ajungă asemănătoare vitezei de difuziune a unei soluții apoase. V. Echart și M. Mühlemann arată că resorbția este cu atît mai lentă, cu cît acest interval este mai mare și invers (11).

Pentru a micșora viteza de cedare (in vitro) a substanțelor active, se pot adăuga bazei de supozitoare substanțe care îi măresc punctul de topire (p. t.), substanța clasică întrebuințată în farmacie în acest scop fiind ceara albă sau galbenă, precum și cetaceul în proporții de 20—28% (13, 14).

Mărirea p. t. al bazei de supozitor nu poate însă depăși o anumită limită, peste care cedarea substanței active va fi minimă sau nulă. Se folosesc uneori PEG cu p. t. cuprins între 55—60° C, în acest caz este vorba însă nu de o topire, ci de o dizolvare a supozitoarelor în lichidul din rect (15, 16), viteza de cedare fiind determinată de viteza de dizolvare a bazei.

IV. Viscozitatea bazelor are o mare importanță, mai ales în cazul supozitoarelor suspensie preparate prin turnare, unde omogenitatea supozitorului deplinzînd în primul rînd de această constantă, se observă în general o neomogenitate în repartizarea substanței active în masa topită.

S-au preconizat o serie de substanțe, care adăugate butirului îi măresc viscozitatea. Astfel *Regdon* și *Kedvessy* (17) folosesc bentonită, monostearat de aluminiu 2%, sau glicerina monostearat, *Lang* și *Toth* (18) bolus alba, *Ellö* și *Katona* (19) sulfat de aluminiu, *Neuwald* (20) aerosil etc. fără însă ca aceste substanțe să aibă și capacitatea de a influența punctul de topire.

Viscozitatea butirului este influențată și de ceară, în acest caz fiind însă modificată și temperatura de topire și viteza de cedare a substanței active. Creșterea viscozității este proporțională cu cantitatea de ceară adăugată, relativ mică pentru cantitățile mici și crescută pentru cantitățile mai mari. Dacă adăugarea cerii se face prin supraîncălzirea butirului, viscozitatea bazei obținute este mai mică decît în cazul cînd amestecul a fost făcut în mod corect.

Viscozitatea excipienților de supozitoare pe bază de PEG este influențată de variația proporțiilor de PEG cu diferite greutate moleculare.

Pe lângă faptul că trebuie să se topească sau să se dizolve în rect, supozitorul trebuie să posedă o anumită rezistență mecanică cu scopul de a permite și ușura aplicarea.

Dintre substanțele medicamentoase administrate pe cale rectală, adăugate butirului, numeroase îi modifică rezistența, obținându-se uneori mase moi, greu de aplicat. Pentru a modifica consistența acestor amestecuri, se adaugă diferite substanțe, care măresc în același timp și temperatura de topire (ceară, ceteacu, parafină, acid stearic).

În ceea ce privește amestecurile de polietilenglicoli, se pare, că cea mai bună compoziție pentru baze de supozitoare este aceea, care conține 30% PEG 400 + 70% PEG 4000. Acest sistem de o viscozitate și consistență corespunzătoare începe să curgă la tensiuni foarte mici; prin urmare supozitorul va ceda ușor și rapid substanța activă încorporată (22).

Cercetările lui *Krowczyński* arată că substanțele care îmbunătățesc consistența și rezistența supozitoarelor, încetinesc procesul cedării.

Nu este admisă însă creșterea rezistenței peste anumite limite (cu scopul de a micșora viteza de cedare a substanței active) deoarece mai ales în cazul când urmărăm o acțiune topică, supozitoarele dure, cu o consistență prea tare nu sînt bine tolerate. Astfel, în cazul PEG solide deși cedarea substanței active este mai lentă decît în cazul bazelor grase, ele nu corespund pentru supozitoarele antihemoroidale din cauza consistenței lor prea tari, de aceea nu se folosesc ca atare, ci în amestec cu apă, glicerină, lanolină (*suppopharm. compositum*) (3, 5, 21). Același lucru se poate spune despre *witepsol H* care din cauza durității prea mari nu poate fi folosit în supozitoare cu acțiune topică decît în amestec cu 10% *miglyol* sau 6% PEG 400 (22, 23).

V. Cedarea substanței medicamentoase din baza de supozitor este precedată de deformarea lui, deformare care constă fie din topirea completă sau înmuiera supozitorului (cazul excipienților grași), fie din dizolvarea lui în apă (excipienți hidrofili) (24). Numeroși cercetători *Krowczyński* (25—26), *Reznek* (27), *Bogs* (28), *Marinescu-Savopol* (29), *Setnicar-Fantelli* (30), au constatat existența unei legături între timpul de deformare și cedarea medicamentului, care este mult mai rapidă în cazul excipienților cu timp de deformare scurt. Valorile arată, că timpul de deformare crește la adăugarea substanțelor care măresc temperatura de topire, fiind influențat de asemenea de natura substanței active (e redus de substanțele cu pH acid) de modul de incorporare (substanțele solubile în bază, cele emulsionate și cele insolubile aduse la un înalt grad de pulverizare îl măresc). Deformarea supozitoarelor mai este influențată de cantitatea substanței active, și de modul de preparare, supozitoarele preparate prin presare se deformează întotdeauna mai repede decît cele prin turnare (acest lucru neavînd nici o influență asupra cedării substanței active) precum și de timp (prin conservare îndelungată — 2 ani — timpul de deformare al butirului și *witepsolului* crește cu 50—70%; în cazul *lasupolului* și PEG—urilor aceste oscilații sînt mici).

VI. Viteza de resorbție a substanței active depinde atît de suprafața activă a supozitoarelor (este mai mare, cu cît această suprafață e mai mare) cît și de forma supozitorului, care trebuie în așa fel aleasă, încît contactul între masa supozitorului și lichidul din rect să fie cît mai mare.

Datele literaturii nu sînt unitare nici în privința formelor, nici a dimensiunilor și greutății supozitoarelor. Forma lor nu este fixată printr-o formulă geometrică precisă, ci se evaluează în mod subiectiv. Pornind de la aceste considerente, diferiți autori au studiat problema formei supozitoarelor, problemele matematice ale mării suprafeței lor. În afara formelor clasice (con, cilindru, torpedu) s-au imaginat o serie de alte forme (picătură, ciupercă) (32) menite să ducă la mărirea respectiv micșorarea suprafeței active a supozitoarelor de care depinde în mare măsură cedarea substanței active.

Importanța formei se accentuează în cazul supozitoarelor cu acțiune topică, acestea exercitându-și efectul numai dacă forma topită stagnează în părțile inferioare ale canalului anorectal. Din acest motiv s-au propus rectotampoanele (33, 34) cu formă adecvată, cedare lentă, uniformă și de durată. Miller-William (35) preconizează pentru supozitoarele cu anestezici locali (xilocaină 2%), forma de pion de șah, avînd în centru un fir de mătase care evită ruperea. După topire, supozitorul rămîne (datorită formei sale) în canalul anal eliberînd anestezicul treptat și în cantități convenabile.

Literatura de specialitate indică și alți factori de care depinde viteza de cedare a substanței active; cei pe care i-am dezvoltat, unanim recunoscuți, par a fi cei mai importanți.

În problema amplu cercetată a cedării substanței active de către baze de supozitoare e dificil să se tragă concluzii general valabile, pentru toate medicamentele administrate pe cale rectală. Proprietățile fizico-chimice ale medicamentelor și bazelor de supozitoare, marea varietate de efecte ale bazelor asupra diferitelor medicamente, precum și influența multor alți factori, îndrumă cercetarea pentru găsirea celei mai bune baze pentru fiecare medicament în parte.

În ultimul timp tot mai mulți autori se ocupă de problema neconcordanței dintre datele experiențelor in vitro și cele obținute in vivo. De asemenea cercetările au arătat diferențe între rezultatele experiențelor in vivo pe oameni și pe animale.

Influența unor constante fizice asupra cedării substanțelor active din bazele de supozitoare apare mult mai pregnant în experiențele in vitro decît in vivo. F. Neuwald, F. Kunze (35) arată că solubilitatea în apă a substanțelor active, natura excipientului sau adausul substanțelor tensio-active joacă un rol mult mai important în cercetările in vitro decît in vivo, unde au obținut aceeași cedare pentru substanțe cu solubilități diferite și cedări asemănătoare pentru aceleași substanțe din baze diferite. Constantele de topire au de asemenea importanțe diferite, mărirea p. t. mult peste temperatura corporală arată o cedare a substanței active mai slabă în experiențele in vitro și neînsemnate în experiențele in vivo.

Din unele lucrări reiese că cercetările in vitro (difuziune în apă prin membrane semipermeabile) nu oglindesc clar felul în care substanța se resoarbe din supozitor în organismul uman și că rezultatele sînt numai informative. În același timp se arată că nici experiențele in vivo nu duc la rezultate constante, ele sînt pasibile de erori care țin de numeroși factori dintre care un rol important îl joacă individualitatea subiectului.

Pentru a se putea trage concluzii clare în problema resorbției medicamentelor din bazele de supozitoare, e nevoie de o imbinare a cercetărilor in vitro cu cele in vivo.

Sosit la redacție: 31 martie 1967.

Bibliografie

1. SZABÓ I.: Gyógyszerészet (1963), 7, 5, 6, 166; 2. KELENTEY B., STENSZKY E.: Die Pharmazie (1960), 4, 158; 3. MÜHLEMANN H., NEUENSCHWANDER R. H.: Pharm. Acta Helv. (1956), 31, 305; 4. SAMELIUS B., ASTRÖM: I. Pharm. Pharmacol. (1958), 10, 715; 5. ERBE S.: Die Pharmazie (1960), 9, 486; 6. LEWY: Amer. Journ. Of. Pharm. (1963); 7. CSATH Z., GÁSPÁR M., PAPP I., ADÁM L., SZÁNTÓ É.: Rev. Med. (1964), 10, 4, 423; 8. POP S., KORI M.: Farmacia (1961), 5, 291; 9. FINCHER I. H., ENTREKIN D. N., HARTMANN C. W.: J. Pharm. Ed. sci. (1966), 1, 23; 11. ECHERT V., MÜHLEMANN M.: Pharm. Acta Helv. (1961), 33, 649; 12. HORSCH W.: Die Pharmazie (1960), 8, 419; 13. POPESCU C.: Tehn. form. medic. București 1958; 14. PANDULA E.: Gyógyszerészet, Budapest (1962); 15. KHAIT G., KOVALENKO, BOLOTNIKOV V. K.: Medicinskaia promisl. S.S.S.R. (1961), 1, 45; 16. SIDNEY RIEGELMANN WILFRED, CROWELL I.: Journ. Amer. Pharm. Ass. (1958), 2, 127; 17. KEDVÉSSY G., REGDON G.: Pharm. Zhalle (1962), 7, 389; 18. LÁNG B., TÓTH T.: Gyógyszerészet (1960), 4,

285; 19. ELLŐ I., KATONA K.: Acta Pharm. Hung. (1959). 29. 14; 20. NEUWALD F., BOHLMANN W.: Pharmaz. Ind. (1959). 21. 181; 21. ALAIN le HIR: Prod. et probl. pharm. (1966). 6. 202; 22. SZANISZLÓ K., LÁNG B.: Gyógyszerészet (1966). 1. 8; 23. REGDON G., MEREY G.: Gyógyszerészet (1966). 6. 220; 24. ISTRĂTESCU M., PARIS E.: Farmacia (1965). 1. 29; 25. KROWCZYNSKI L.: Acta Pol. Pharm. (1962). 1. 1; 26. KROWCZYNSKI L.: Acta Pol. Pharm. (1962). 2. 127; 27. REZNEK S.: Journ. Am. Pharm. Ass. (1956). 45. 246; 28. BOGS V.: Die Pharmazie Pharm. Praxis (1958). 12. 121; 29. MARINESCU I., SAVOPOL E., IONICA V.: Farmacia (1964). 11. 687; 30. SETNIKAR I., FANTELLI S.: Journ. Pharm. Sci. (1962). 6. 566; 31. KROWCZYNSKI L.: Acta Pol. Pharm. (1965). 2. 149; 32. HANKÓ Z., RÁCZ G., PETEANU E.: Comunicare U.S.S.M. Tg.-Mureş. 23. IV. 1964; 33. ERBE S.: Apothekenwesen u. moderne Arzneimittel, 2, 218, Veb. Verlag. Berlin, 1962; 34. POPESCU C., STĂNESCU V.: Conf. Naţ. de Farm. 14—16. XI. 1963; 35. NEUWALD F., KUNZE F.: Arzneimittel Forsch. (1964). 14. 1029.

