

Formas Farmacéuticas de Administración Rectal

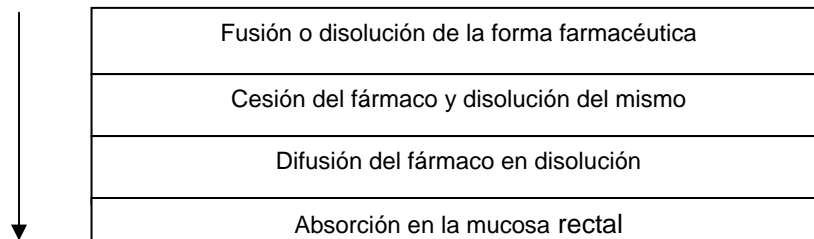
Los **supositorios** son formas farmacéuticas sólidas cuya forma, superficie, volumen y consistencia favorecen su administración por vía rectal. Deben disolverse o fundirse en la cavidad rectal y pueden ejercer efectos locales o sistémicos. Estas formas farmacéuticas pueden destinarse a tres objetivos bien diferenciados:

- Acción mecánica. Para provocar la evacuación en casos de estreñimiento. Se formulan con excipientes hidrófilos del tipo de la glicero gelatina que irritan la mucosa rectal y provocan por vía refleja el peristaltismo.
- Acción local. Para efectuar acción astringente y sedante sobre la mucosa rectal y los esfínteres. Normalmente se preparan con excipientes grasos. Deben proveer una cesión muy lenta del principio activo para retardar su posible absorción, ya que no se desean efectos sistémicos.
- Acción sistémica o general. Se formulan para favorecer la absorción del principio activo y su paso a la circulación general. Se pueden elaborar con excipiente hidrófilos y lipófilos siempre que faciliten la liberación lo más rápida y completa del fármaco.

Los **enemas** son formas farmacéuticas líquidas destinadas a la administración por vía rectal. Pueden ser soluciones, suspensiones o emulsiones. Los enemas de efecto local se destinan a la evacuación del intestino. Los enemas terapéuticos contienen fármacos para ejercer acción local en el colon o producir una acción general. Los enemas de contraste contienen sustancias radio-opacas para facilitar las exploraciones radiológicas.

La vía rectal es una alternativa válida cuando existen dificultades para la administración por otras vías. Por ejemplo en niños pequeños, en pacientes con vómitos o con dificultades de deglución. Sólo puede utilizarse para aquellos fármacos capaces de absorberse a través de la mucosa rectal. En algunos principios activos que sufren un marcado efecto de primer paso hepático, se pueden conseguir mejoras de la biodisponibilidad en magnitud, también para aquellos fármacos que sufren degradación por las enzimas intestinales. Sin embargo, salvo estos ejemplos concretos la absorción rectal es más lenta, más incompleta y más variable para la mayoría de principios activos. No acostumbra a ser una vía adecuada para conseguir efectos rápidos y reproducibles, y si, en cambio muchas veces para lograr niveles plasmáticos más o menos sostenidos.

Las venas hemorroidales media e inferior desembocan en la vena ilíaca y esta a su vez en la cava, para acceder directamente al corazón. Por otra parte las venas hemorroidales superiores desembocan en la porta y acceden al hígado.. Debido a las anastomosis (interconexiones) entre estas venas es poco probable que un fármaco administrado por vía rectal salve totalmente el primer paso por el hígado, pero en general, para aquellos fármacos que se absorben bien y de forma completa en el recto, las pérdidas de primer paso son del orden de la mitad de las que se presentan tras su administración oral.



Factores que influyen en la absorción rectal:

- Volumen de líquido en la mucosa rectal: 1-3 mL viscoso y de pH entre 6 y 8. Escasa capacidad tamponadora
- Viscosidad. Si el excipiente incrementa la viscosidad dificultará la difusión del principio activo.
- Superficie de la mucosa rectal disponible para la absorción.
- Tiempo de retención de la forma farmacéutica en el lugar de administración. Los supositorios elaborados con excipientes hidrófilos proporcionan tiempos de retención inferiores ya que irritan la mucosa rectal y ocasionan la expulsión temprana de la forma farmacéutica.

Aspectos físicoquímicos: Características del fármaco y elección del excipiente.

- Solubilidad. Cuanto mayor sea más fácil y rápida es la cesión (Considerar el pequeño volumen en el que debe disolverse). Si el fármaco se halla disuelto su velocidad de absorción dependerá en gran medida de su lipofilia.
- Tamaño de partícula. Si el fármaco se incorpora en forma de suspensión, el tamaño de partícula condicionará la velocidad de disolución.

- Concentración de fármaco. Dado que la absorción rectal suele ser incompleta, estas formas se sobredosifican respecto a las orales. Este incremento de la concentración no modifica la velocidad de disolución pero provee mayores cantidades disueltas por unidad de tiempo y que por tanto están disponibles para la absorción.
- Influencia del pH. Se pueden utilizar tampones para modificar el pH y favorecer la disolución. Puesto que fundamentalmente se absorbe la fracción no ionizada, debe encontrarse un equilibrio entre estos dos factores. Se intenta conseguir $\text{pH} = \text{pKa}$ para que el porcentaje de fármaco ionizado sea del 50%.
- Tipo de excipiente. Las bases de supositorios deben tener en la medida de lo posible escasa afinidad por el fármaco para favorecer la cesión del principio activo.

Excipientes

Los excipientes utilizados para la preparación de supositorios deben ser adecuados para que la forma farmacéutica funda en el recto a 37 °C o se disuelva en el líquido que baña la zona de administración. Deben ser inocuos, no irritantes e inertes frente al principio activo así como garantizar la estabilidad del mismo. Debe tener la consistencia adecuada y favorecer la liberación del principio activo en aquellos supositorios destinados a tener acción sistémica.

1. Bases Lipófilas.

Aceites hidrogenados

Se obtienen a partir de aceites vegetales por hidrogenación de los ácidos grasos que integran los triglicéridos. Posteriormente por acción del calor los triglicéridos pasan a mono y diglicéridos y quedan algunos ácidos libres saturados. También pueden hidrolizarse primero los triglicéridos, hidrogenar y volver a esterificar con glicerina, con lo que se obtienen mezclas de mono, di y triglicéridos y parte de ácidos grasos saturados libres.

Ventajas:

- Se obtienen bases de diferentes puntos de fusión y dureza adecuadas para elaborar supositorios destinados a diferentes áreas climáticas.
- La presencia de glicéridos parciales (algunos de ellos emulgentes A/O) les da capacidad de incorporar agua (mayor hidrofiliía).
- Funden entre 33-37°C. No se oxidan y el p. De fusión no se modifica por sobrecalentamiento. La distancia entre el punto de fusión y el de solidificación es pequeña.
- Presentan buen poder de retracción al enfriar. (Evita que se peguen a los moldes y se rompan al desmoldar.)

Inconvenientes:

- Fundidos son poco viscosos por lo que facilitan la sedimentación de los principios incorporados en forma de suspensión. Ello dificulta la preparación. Para evitarlo se pueden añadir viscosizantes.

Aceites hidrogenados dispersables en agua.

Se obtienen añadiendo a los aceites hidrogenados monoésteres y diésteres de polietilenglicoles (tensiactivos no iónicos de HLB alto) que aumentan su hidrofiliía. Marcas registradas: *Masa Estearinum*[®], *Witepsol*[®], *Massupol*[®], *Suppocire*[®]

2. Bases Hidrófilas.

- Glicero-gelatina: 70% glicerina-14% gelatina.. Dada su acción irritante sobre la mucosa rectal sólo se utilizan para la elaboración de supositorios de acción laxante. Se adicionan de antimicrobianos para favorecer su conservación.
- Polietilenglicoles. También denominados Macrogoles. A partir de peso molecular 800 tienen consistencia sólida. Combinando PEGs de diferente peso molecular se consiguen bases de diferente dureza y velocidad de disolución (y por tanto capacidad de cesión del principio activo). No funden sino que se disuelven en la cavidad rectal. Ceden lentamente el principio activo y viscosizan el medio, dificultando la difusión del principio activo. Son por tanto adecuados cuando se desea una liberación lenta del principio activo. Son menos irritantes que la glicerogelatina y su poder irritante puede reducirse incorporando agua a la formulación.
 - Son incompatibles con algunos fármacos y reducen la actividad de algunos conservantes.
 - Los supositorios son frágiles. Para evitarlo se añaden tensiactivos y plastificantes
 - El fármaco puede cristalizar (durante el almacenamiento) lo que retarda la cesión e incrementa la irritabilidad.

Ensayos para los excipientes

➤ **Ensayos físicos**

Punto de fusión y solidificación. Dureza. Densidad

➤ **Ensayos químicos**

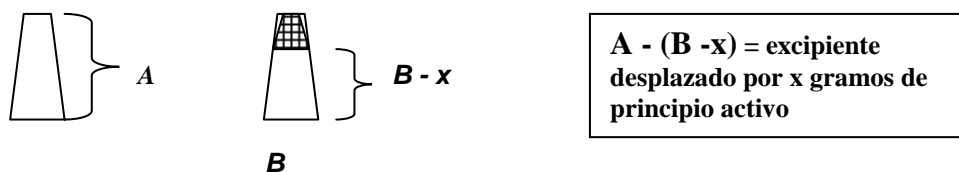
Los índices habituales en las grasas: Índice de acidez, Índice de Iodo, Índice de peróxidos, Índice de agua. En los polietilenglicoles debe asegurarse la ausencia de etilenglicol y dietilenglicol (tóxicos).

Preparación de los supositorios.

Habitualmente se obtienen por vertido de la masa fundida en moldes con alvéolos en los que la masa al enfriarse adquiere la forma y consistencia adecuada. Dado que la dosificación se hace en volumen y que las densidades del principio activo y excipiente difieren, es necesario para calcular la cantidad de excipiente necesario conocer el denominado factor de desplazamiento.

Factor de desplazamiento: Gramos de excipiente que son desplazados por un gramo de principio activo. Se describe a continuación cómo se procede para la determinación práctica del mismo.

1. Elaborar supositorios sólo de excipiente. Anotar su peso medio **A**
2. Fundir una cantidad de excipiente insuficiente para llenar los alvéolos y añadir una cantidad conocida de principio activo (**x**). Verter en los moldes y completar con excipiente puro. Los supositorios así elaborados contienen una cantidad conocida de principio activo y se anota su peso medio, **B**.



$$f = \frac{A - (B - x)}{x}$$

Para calcular los gramos de excipiente necesarios en un lote definitivo, se necesita conocer siempre cuantos gramos pesan los supositorios de excipiente puro. (A)

Peso de excipiente necesario A - (f * Dosis)

Elaboración en oficina de Farmacia. Se realizará en prácticas

Elaboración industrial: El excipiente se funde en cubetas tronco-cónicas termostataadas. Se mantiene la masa fundida en agitación. Se adiciona el fármaco y se vierte la masa a través del canal de vertido. (sobre los moldes que se mantienen en movimiento con una cinta sin fin) Algunos dispositivos bombean exactamente la cantidad necesaria en cada alveolo para evitar la operación de raspado. La fase de enfriamiento se lleva a cabo en túneles refrigerados generalmente en dos fases. Un primer enfriamiento para realizar el raspado y un segundo enfriamiento antes del desmoldeo. En la actualidad se utilizan los moldes embalaje. En estos moldes (constituidos por dos láminas de plástico preformadas y soldadas) se inyecta un volumen fijo de masa y posteriormente se cierra la banda superior por termo sellado. La retracción de la masa es suficiente para asegurar el desmoldeo del supositorio durante la apertura del envase.

Ensayos de los supositorios

- **Controles organolépticos:** Deben ser homogéneos en superficie y profundidad (examinar por corte longitudinal). Superficie brillante, lisa y sin fisuras
- **Ensayos físicos:**
 - Uniformidad de masa
 - Control de dureza. Se coloca el supositorio entre dos discos (dentro de una cámara termostatada a 37°C). Sobre el superior se va añadiendo peso (200 g cada minuto) hasta que el supositorio se colapsa.
 - Tiempo de disgregación. Se realiza a 36-37 °C en baño con agua. Lipófilos: fusión en tiempo no superior a 30 mins. Hidrófilos: disolución o dispersión en no más de 60 mins.
 - Ensayo de cesión del principio activo. (in vitro e in vivo)