

Formas farmacéuticas de administración rectal

Los **supositorios** son formas farmacéuticas sólidas cuya forma, superficie, volumen y consistencia favorecen su administración por vía rectal.

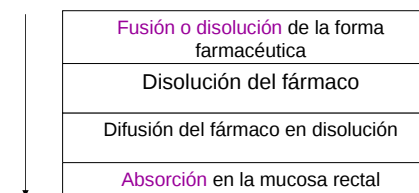
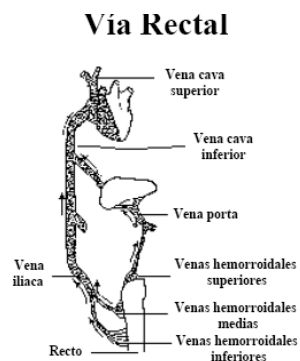
Deben **disolverse o fundirse** en la cavidad rectal y pueden ejercer efectos **locales o sistémicos**. Estas formas farmacéuticas pueden destinarse a tres objetivos bien diferenciados:

- **Acción mecánica.** Para provocar la evacuación en casos de estreñimiento. Se formulan con excipientes hidrófilos del tipo de la glicerina 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 hidrófilo y lipófilo siempre que faciliten la liberación lo más rápida y completa del fármaco.

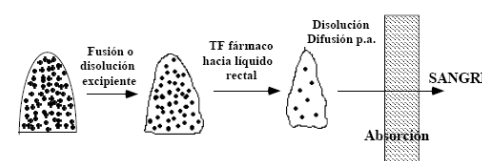
- Los **enemas** son formas farmacéuticas líquidas destinadas a la administración por vía rectal. Pueden ser soluciones, suspensiones o emulsiones.
 - Los enemas de efecto local se destinan a la evacuación del intestino.
 - Los enemas terapéuticos contienen fármacos para ejercer acción local en el colon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

- La vía rectal: cuando existen dificultades para la administración por otras vías.
 - niños pequeños, en pacientes con vómitos o con dificultades de deglución.
- Sólo para fármacos capaces de absorberse a través de la mucosa rectal.
 - Principios activos que sufren un marcado efecto de primer paso hepático, (mejoras de la biodisponibilidad en magnitud),
 - fármacos que sufren degradación por las enzimas intestinales.
- La absorción rectal es más lenta, incompleta y variable.
- No acostumbra a ser una vía adecuada para conseguir efectos rápidos y reproducibles, y si, en cambio para lograr niveles plasmáticos más o menos sostenidos.

- venas hemorroidales media e inferior desembocan en la vena ilíaca y esta a su vez en la cava,
- las venas hemorroidales superiores desembocan en la porta y acceden al hígado.
- Debido a las anastomosis (interconexiones) es poco probable que un fármaco administrado por vía rectal salve totalmente el primer paso por el hígado.
- pero en general, las pérdidas de primer paso son del orden de la mitad de las que se presentan tras su administración oral.



Biofarmacia y Farmacocinética



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 fisicoquímicos: 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 está 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 $pH = pK_a$ 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.

- **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: Bases lipófilas*

- 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 hidrofilia).
- 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: Bases lipófilas*

- 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 hidrofilia. Marcas registradas: *Masa Estearinum®*, *Witepsol®*, *Massupol®*, *Suppocire®*

- **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.

- **Bases Hidrófilas.**
- 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.

● Excipientes glicero-jabonosos

Glicerina	92,0 g	92	80	100
Estearato Na	8,0 g	8		
Trietanolamina	9,8 g	8		
Tween 80		1		
Acido esteárico			8	5
Carbonato Na			2	3
Agua destilada			1	6

● Bases PEG supositorios

PEG 1000 96%	PEG 1000 75%
PEG 4000 4%	PEG 4000 25%
bajo PF: liberación rápida	alto PF: liberación lenta p.a.

Características excipientes para supositorios

Excipientes	Tol.	Com	Stab.	Abs. agua
Manteca de cacao	+++	+++	+	0
Aceites vegetales H ₂	+++	+++	++	0
Glicéridos semisintéticos sólidos	+++	+++	++	+
Aceites H ₂ poliglicosilados saturados	+++	+++	++	+
Alcoholes grasos endurecidos	++	+++	++	+
Gelatina- Glicerina	0	0	0	+++
P.E.G.	±	0	+++	+++

Tol: tolerancia para la mucosa rectal
 Com: compatibilidad con la mucosa rectal
 Stab.: estabilidad
 Abs. agua: absorción de agua

- **Preparación de los supositorios.**
- Vertido de la masa fundida en moldes con alvéolos.
- La dosificación se hace en volumen y ya que las densidades del principio activo y excipiente difieren, es necesario para calcular la cantidad de excipiente necesario conocer el denominado **factor de desplazamiento**.

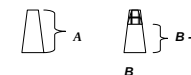
Molds

- Stainless steel
- Aluminum
- Brass
- Plastic



- **Factor de desplazamiento:** Gramos de excipiente que son desplazados por un gramo de principio activo.

1. Elaborar supositorios sólo de excipiente, peso medio **A**



$A - (B \cdot x)$ = excipiente desplazado por x gramos de principio activo

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**)

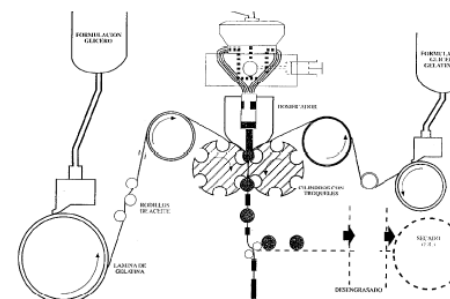
Peso de excipiente necesario = $A - (f \cdot \text{Dosis})$

Drug	DF
Aspirin	1.3
Barbital	1.2
Bismuth salicylate	4.5
Chloral hydrate	1.3
Cocaine HCl	1.3
Codeine phosphate	1.1
Diphenhydramine HCl	1.3
Morphine HCl	1.6
Phenobarbital	1.2
Zinc Oxide	4.0

- Elaboración industrial:
- El excipiente se funde bajo agitación en cubetas tronco-cónicas termostataadas.
- 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 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 segregación.** 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)

Preparación de Cápsulas rectales



Tecnología Farmacéutica curso 2004-2005 **Formas Rectales y Vaginales**

Formas farmacéuticas de administración vaginal

- Efectos locales
- Efectos sistémicos: anovulatorios. Formas MR
- Factores fisiológicos:
 - Mucosa muy bien irrigada
 - Vasos venosos desembocan en ílaca (no efecto 1er paso)
 - pH ácido (4-4.5) bacilo de Döderlein. Mecanismo defensa.

UNIVERSITAT ID VALÈNCIA (Q*) Depto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Prof. Marival Bermejo 25

Tecnología Farmacéutica curso 2004-2005 **Formas Rectales y Vaginales**

Formas farmacéuticas de administración vaginal

- Mecanismo absorción: difusión pasiva
- Si se desea minimizar la absorción:
 - Fcos de baja lipofilia
 - Carácter básico (ionizados al pH vaginal)
 - Conseguir liberación lenta y gradual.
 - Emplear excipientes con elevada afinidad por el fármaco.
- Fármacos habituales:
 - Antifúngicos
 - Tricomonacidas
 - Antibacterianos
 - Hormonas sexuales femeninas
 - Espermicidas
- Formas farmacéuticas:
 - Líquidas
 - Geles
 - Cremas
 - Óvulos
 - Comprimidos

UNIVERSITAT ID VALÈNCIA (Q*) Depto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Prof. Marival Bermejo 26

Tecnología Farmacéutica curso 2004-2005 **Formas Rectales y Vaginales**

Formas farmacéuticas de administración vaginal

- Formas líquidas:
 - Irrigaciones: isotonizados y tamponados al pH vaginal
- Geles: adicionando viscosizantes: CMC, carbopol
 - Añadir conservantes.
 - Evitar evaporación agua
- Cremas: Sistemas de fase externa acuosa conservantes, antioxidantes
- Óvulos vaginales (supositorios vaginales).
 - Peso medio superior. 2-15 gr
 - Bases grasas-fcos lipófilos
 - Menos aceptadas por dejar residuo
 - Bases hidrófilas: glicerogelatina, Polietilenglicoles.

UNIVERSITAT ID VALÈNCIA (Q*) Depto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Prof. Marival Bermejo 27

Tecnología Farmacéutica curso 2004-2005 **Formas Rectales y Vaginales**

Formas farmacéuticas de administración vaginal

- Comprimidos Vaginales
 - Forma ovoide, elíptico esférica.
 - Sin ángulos o aristas cortantes
 - Deben insertarse en la parte superior (aplicador)
 - Preferentemente antes de dormir.
 - Similares a comp. Bucales o sublinguales: diseñados para disolución lenta y cesión prolongada
 - No deben contener disgregantes
 - Alta proporción aglutinantes*
 - Usar diluyentes solubles (no residuo): glucosa, sorbitol, manitol, LACTOSA
 - Lubrificantes solubles: ácido bórico, polietilenglicoles
 - NUNCA TALCO!!!!
 - Reguladores del pH
 - Excepcionalmente para fcos poco absorbibles: comp. liberación rápida, efervescentes.

UNIVERSITAT ID VALÈNCIA (Q*) Depto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Prof. Marival Bermejo 28