

CONTRIBUȚII LA PREPARAREA SUPOZITOARELOR

Aurora Mera

Forma farmaceutică din ce în ce mai solicitată de terapeuții moderni și impusă de noile orientări medicale, este forma administrată pe cale rectală. Din publicațiile apărute în ultimul timp reiese preocuparea pentru utilizarea frecventă a medicamentelor atît sub formă de supozitoare, cît și sub alte forme noi, ca: microclisme, capsule gelatinoase rectale, tamponane rectale, preparate supo-steril, rectiole etc.

În urma instrucțiunilor M.S.P.S. de a administra copiilor tabletele și drajeurile numai sub formă pulverizată, se resimte tendința de administrare a medicamentelor pe cale rectală, ea fiind calea cea mai comodă, fiind bolnavul de gustul și mirosul de multe ori dezagreabil al medicamentelor, și de alte neajunsuri ale căii orale sau parenterale.

La farmacia nr. 1 din Tg.-Mureș, supozitoarele și globulele formau în 1960 un procentaj de 10% din totalul recepturii magistrale, iar în 1963 14%. La farmacia de copii nr. 103 se expediază lunar aproximativ 15.000 supozitoare, ceea ce reprezintă aproape 50% din totalul recepturii magistrale.

Azi, în urma experimentărilor s-a constatat că resorbția substanțelor medicamentoase, administrate pe cale rectală, este uneori mult mai rapidă și mai completă decît pe cale digestivă, apropiindu-se de viteza resorbției medicamentelor administrate parenteral. Medicamentele absorbite prin mucoasa rectală, sînt vehiculate prin vena cavă inferioară, și intrînd în circulația generală se orientează spre țesuturi, evitînd parțial bariera hepatică; realizează astfel o concentrație optimă, activă, la scurt timp după administrare, și deci un efect terapeutic rapid, în funcție de nivelul de absorbție. Aceasta însă depinde în mare măsură de substanța activă, de doză, de procedeul tehnologic, de excipientul și liantul întrebuintat.

După Oteleanu (5), Stanciu (7), încorporarea substanțelor active sub forma de emulsie A/O, cu ajutorul lanolinei duce la emulsii stabile, care cedează greu medicamentul, îngreunînd resorbția. Din această cauză vom folosi acest procedeu tehnologic pentru supozitoarele în care înglobăm substanțe active cu acțiune locală: anti-flogistice, dezinfectante, antihemoroidale, sau antihelmintice.

Cînd se urmărește o resorbție mai rapidă, ca în supozitoarele spasmolitice, hipnotice, sedative și utilizăm ca excipient untul de cacao, se recomandă încorporarea medicamentelor sub forma de emulsie O/A, mai bine zis în prezența unui emulgator tip emulsie O/A, ca lecitina; apa nu mai este necesară deoarece ar putea determina micșorarea rezistenței mecanice a supozitorului. Prezența lecitinei asigură formarea emulsiei O/A la nivelul mucoasei, în contact cu lichidele organice, faza apoasă de la suprafață ușurînd contactul cu mucoasa umedă și favorizînd resorbția.

Pop și Kory (3), cînd se impune o absorbție rapidă și efecte cît mai intense, recomandă unt de cacao + lecitină, sau unt de cacao + lactoză, iar ca liant ulei de ricină.

Butirum cacao pe care-l utilizăm în practică, pe lângă calitățile sale de prelucrare prin presare, de topire la temperatura corpului etc., prezintă și deficiențe fizice, cum ar fi trecerea aproape bruscă din stare solidă în stare lichidă, fără să se emulsioneze pe mucoasă și fără să se resoarbă, fapt care determină ca o dată cu evacuarea lui, să se elimine și o parte (uneori chiar 25%) din substanța activă.

După *Oțeleanu* (5) masa gelatinoasă asigură o resorbție foarte bună și rapidă a medicamentului, dizolvându-se în cavitățile organismului și cedind ușor substanța activă. Prezintă însă o serie de neajunsuri ca: rezistență mecanică mică, conservabilitate redusă prin invadarea microorganismelor și a mucegaiurilor. În plus glicerina poate da naștere la o serie de incompatibilități chimice, iar prin faptul că excită mucoasa intestinală, provoacă evacuarea supozitorului.

Azi, mai mult ca oricând, există preocuparea de a înlocui butirum cu excipienți corespunzători și ieftini din materii prime din țară. Se cunosc aproximativ 20—30 de asemenea excipienți sintetici sau pe bază de grăsimi hidrogenate ca: supozitolul, supostalul, sebuvinotul, supolanul, lasupoilul, monolenul, masa imhauzen, tweenul 61, emulginul A. P. etc.

Emulginul A. P., sintetizat în țara noastră din materii prime indigene de către colectivul catedrei de farmacie galenică din București, sub conducerea prof. Popescu, este întrebunțat pe scară industrială, pentru că se pretează admirabil la prelucrare prin turnare, adoptată în practica farmaceutică numai experimental.

În urma experiențelor efectuate de *Grigoriu* (2) cu emulgin, am experimentat și noi acest excipient la farmacia nr. 1. în câteva formule care nu dau preparate satisfăcătoare cu butirum cacao.

Astfel:

Rp/ Ext. Belladonnae		0,15
Dermatoli		
Anaesthesini	aa	2,0
Adrenalini	1%	5,0
Excipient	q. s.	
	Div. sup.	No. XV

Pentru a prelucra formula de mai sus cu butirum, se întrebunțează butirum cu ceară 5%, fiind nevoie și de 7 g lanolină, pentru încorporarea soluției și stabilitatea emulsiei la presare, ceea ce înmoaie masa, dând preparate puțin rezistente.

La prelucrarea formulei cu emulgin, am procedat la pulverizarea fină a substanțelor medicamentoase, iar emulginul a fost adus pe baie de apă la 35—40°C în stare lichidă, evitând supra-încălzirea. Soluția de adrenalină am adăugat-o la urmă, prin amestecare în masa aproape răcită. Am turnat în forme lubrefiate cu ol. paraffini, spirt saponat, și glicerină, amestecând continuu. Soluția de adrenalină a fost ușor încorporată, dând preparate satisfăcătoare de rezistente. Operația a durat 3 minute, solidificarea emulginului făcându-se imediat la temperatura camerei. Am observat că lubrefierea cu glicerină este mai bună decât cu ulei de parafină și spirt saponat, deoarece preparatele se desprind mai ușor din tipare.

Am experimentat emulginul și în alte formule, ca în supozitoarele expectorante, după formula:

Rp/ Camphorae		gta 0,50
Eucaliptoli		2,0
Chinini sulf.		1,0
Excipient	q. s.	
	Div. sup.	No. X

Pentru a prepara supozitoare rezistente după această formulă cu butirum, este nevoie de 25% ceară, deoarece eucaliptolul și camphora micșorează punctul de topire al butirului. Acest procent de ceară influențează însă negativ resorbția substanțelor medicamentoase.

Pentru prepararea cu emulgin, am dizolvat camphora în masa ușor încălzită pe baie de apă, iar uleiul volatil l-am adăugat în masa semi-răcită, înainte de turnare, prin omogenizare continuă. Am obținut în 9 minute supozitoare satisfăcătoare de rezistente.

Am încercat să experimentăm emulginul în bujiuri care aparțin tot acestei forme medicamentoase. Din lipsă de aparatură pentru turnare nu am putut efectua aceste experimente.

Bujiurile preparate cu masa de butirum, prezintă o rezistență slabă, chiar adăugând ceară 5%; de aceea le considerăm practic inutilizabile, pentru că la căldura corpului se înmoaie, se deformează, iar bolnavul va aplica probabil numai fragmente, fapt care scade doza. Pentru a da rezistență masei, am experimentat mai multe substanțe inerte, care nu influențează negativ resorbția: amidonul, glucoza, gumma arabică și lactoza. Dintre acestea, masa cu lactoză este cu totul satisfăcătoare, iar cea cu amidon prezintă o rezistență deosebită, putând fi manipulată cu ușurință, fără a se deteriora. Procentajul substanței inerte poate varia între 10—20%, în raport cu cantitatea substanței active.

Din experimentările de mai sus, am ajuns la concluzia, că emulginul dispune de calități de prelucrare incontestabile; totuși în receptura magistrală nu se poate aplica, pentru că însăși prelucrarea prin turnare, în condițiile aparatului existente este mai dificilă decît prin presare. Pe de altă parte pentru a doza precis preparatele, trebuie să se determine de fiecare dată, capacitatea tiparelor și să se țină seamă de faptul că substanța medicamentoasă deplasează o cantitate de excipient. Dacă densitatea substanței active este apropiată de densitatea emulginului, substanțele vor deplasa o cantitate egală în greutate; dacă densitatea este diferită, se va deplasa de la caz la caz o cantitate mai mare sau mai mică de excipient, care trebuie calculată conform formulelor indicate în literatura de specialitate. Calculînd la fiecare prescripție în parte cantitatea de excipient, pentru a obține un dozaj precis pe bucată, munca recepturii ar fi mult îngreunată, mai ales în farmaciile cu volum de muncă mare. Totuși, calitățile amintite mai sus, ca și faptul că este bine resorbit, că nu declanșează reflexul de defecare (deci nu se elimină rapid), ne fac să recomandăm utilizarea emulginului în formulele des solicitate și care se găsesc de obicei gata preparate în farmacie ca: sup. cu piramidon 0,30; 2,20; 0,10; sup. cu digitală 0,15 etc. La acestea se poate calcula în prealabil, cu precizie, capacitatea tiparelor și se pot prepara cantități mari destul de rapid, mai ales dacă tiparele ar fi modificate pentru a permite turnarea a 50—100 bucăți deodată.

Azi se înregistrează de asemenea o evidentă creștere a prescripțiilor de antibiotice pe cale rectală sau vaginală.

În farmacia nr. 103 se expediază lunar aproximativ 2500—3000 supozitoare cu cloramfenicol, fie ca atare, fie combinat cu piramidon, luminal etc. În farmacia nr. 1 se prescriu frecvent supozitoare cu cloramfenicol, uneori cu streptomycină și penicilină, și globule cu clortetracilină, stamicină, streptomycină, uneori penicilină.

Succesul terapiei cu antibiotice, care este asigurat de menținerea unei concentrații terapeutice necesare în sânge și țesuturi, pe un timp cât se poate de îndelungat, este în funcție și de procesul tehnologic de preparare a produselor. Citeva exemple vor ilustra acest lucru.

1. — Astfel trebuie remarcat faptul că antibioticele din grupa tetraciclina prezintă o afinitate chimică față de ioni metalici ca: fier, mangan, cobalt, cu care dau combinații complexe, greu solubile, împiedicând resorbția antibioticului, acesta fiind eliminat sub formă de combinații, o dată cu fecalele. Adăugând însă preparatelor cu tetraciclină acizi organici ca: acid lactic, acid citric, acid acetic sau natriu citric, ioni metalici nu mai formează cu antibioticele combinații complexe, iar nivelul terapeutic se obține de 2 pînă la 10 ori mai repede.

2. — De asemenea în privința prescripțiilor cu asocieri de antibiotice des utilizate trebuie subliniat faptul (Trandafilov și Drumev (1), că prin combinarea antibioticelor din grupa I (streptomcina, penicilina, eritromicina etc.) se obține în general o acțiune sinergică, potențată. Cînd se combină însă antibioticele din grupa I cu cele din grupa II (cu spectru larg de acțiune) ca: clortetraciclina, cloramfenicolul, etc. se obține mai des un efect antagonist și rareori sinergic. Efectul antagonist apare atunci cînd microorganismele sînt rezistente față de antibioticele din grupa a II și este sinergic cînd microorganismele sînt rezistente față de antibioticele din grupa I.

3. — Pe de altă parte trebuie să ținem seamă și de faptul că unele antibiotice ca cloramfenicolul, clortetraciclina, sînt rezistente față de flora intestinală, în timp ce penicilina este distrusă de aceasta.

4. — Excipientul influențează posibilitatea de conservare a supozitorului; astfel l'Hoest (11) arată că excipientele grase anhidre pot conserva 12 luni supozitoarele cu conținut de cloramfenicol.

5. — În fine, trebuie remarcat faptul că asociind unele medicamente cu antibiotice, efectul acestora poate fi de asemenea influențat. Astfel, substanțele calmante (bromuri, luminal) pot diminua în unele cazuri acțiunea antibioticelor, în timp ce substanțele stimulante (cofeina, strichnina) o potențează.

Concluzii:

Terapeutică modernă orientează administrarea medicamentelor pe calea mucoasei rectale, în cele mai variate afecțiuni.

Resorbția medicamentelor este în funcție de substanța medicamentoasă, de doză, procedeul tehnologic, excipientul și liantul utilizat.

Se resimte preocuparea de a sintetiza excipienți corespunzători indigeni.

Emulginul A. P. are calități evidente, dar în receptura magistrală procedeul de preparare prin turnare prezintă dificultăți în comparație cu cel prin presare.

În utilizarea antibioticelor pe cale rectală, trebuie să ținem seama nu numai de procedeele tehnologice decise de preparare, dar și de anumite aspecte în asocierea lor.

Cîmpul de studii și cercetări în acest domeniu este inepuizabil, iar perfecționarea formelor farmaceutice pentru administrarea rectală, constituie azi preocuparea multor cercetători.

Sosit la redacție: 16 mai 1964.

Bibliografie

1. TRANDAFILOV și colab.: Farmacia (1963), 3, 129;
2. ECATERINA GRIGORIU: Farmacia (1963), 1, 12, 739;
3. POP S. și KORY: Farmacia (1961), 5, 291;
4. POP S., HOLAN FR.: Farmacia (1963), 4, 203;
5. OȚLEANU-STĂNESCU: Prepararea med. în farmacie, p. 309;
6. NEGOIȚĂ-MARASOIU: Tehnica farmaceutică, 402;
7. STANCIU-STĂNESCU: Manual de tehnica farm. p. 240;
8. GOODMAN, L., S. GILMAN A.: Bazele farmacologice ale teraputicii, 1288;
9. HU. CSETSCH-LINDENWALD și colab.: Scientia Pharmaceutica (1960), 270;
10. GORIS A., LIOT A.: Pharmacie galénique I—II, 1942. Ed. Masson Paris 1942, 2;
11. B. L'Hoest: Journal de Pharmacie de Belgique (1958), 3, 4—121.