

# Rektalni i vaginalni preparati – teorijski aspekt

---

Farmaceutska tehnologija III

Vježba broj 2 održana 01.03.2019. godine

Saradnice u nastavi: Gordana Boljević/Ninoslava Lalatović

# Rektalni preparati

- Preparati namijenjeni za rektalnu aplikaciju sa ciljem da se postigne sistemsko (analgetici, antipiretici, antireumatici, antikonvulzivi) ili lokalno djelovanje (antihemoroidalije, laksansi), ili u dijagnostičke svrhe

---

- Monografija ***Rektalni preparati*** (Ph. Jug. V):
  - ✓ Supozitorije
  - ✓ Kapsule za rektalnu primjenu
  - ✓ Rastvori i suspenzije za rektalnu primjenu
  - ✓ Praškovi i tablete iz kojih se izrađuju rastvori i suspenzije za rektalnu primjenu
  - ✓ Polučvrsti preparati (masti, gelovi)
  - ✓ Rektalni tamponi
  - ✓ Rektalne pjene
- Monografija ***Rectalia*** (Ph. Eur. 9), dodatno i:
  - ✓ Emulzije za rektalnu primjenu



# Supozitorije



- Čvrsti, jednodozni preparati čiji oblik, veličina i konzistencija moraju da budu pogodni za rektalnu primjenu
- Sadrže jednu ili više ljekovitih supstanci dispergovanih ili rastvorenih u podlozi
- Podloga može da bude rastvorna u vodi, da se miješa sa vodom ili da se topi na tjelesnoj temperaturi
- Mogu sadržati i druge pomoćne supstance, poput adsorbensa, PAM, lubrikansa, konzervansa, boja, ...

# Rastvori, suspenzije i emulzije za rektalnu primjenu

- sin. enemata, klizme
- Tečni oblici namijenjeni za rektalnu primjenu sa ciljem postizanja sistemskog ili lokalnog dejstva
- Sadrže jednu ili više ljekovitih supstanci koje su rastvorene ili suspendovane u vodi, glicerolu ili makrogolu
- Suspenzije mogu da imaju talog, pod uslovom da se lako redisperguje
- Mogu da sadrže i pomoćne supstance poput sredstava za podešavanje pH vrijednosti, solubilizatora, stabilizatora, sredstava za podešavanje viskoziteta (ne smiju ometati djelovanje API, niti izazivati lokalnu iritaciju)
- Izdaju se u posudama zapremine 2.5ml – 2000ml, posebno obliovanim za primjenu u rektum, ili preko pogodnog aplikatora





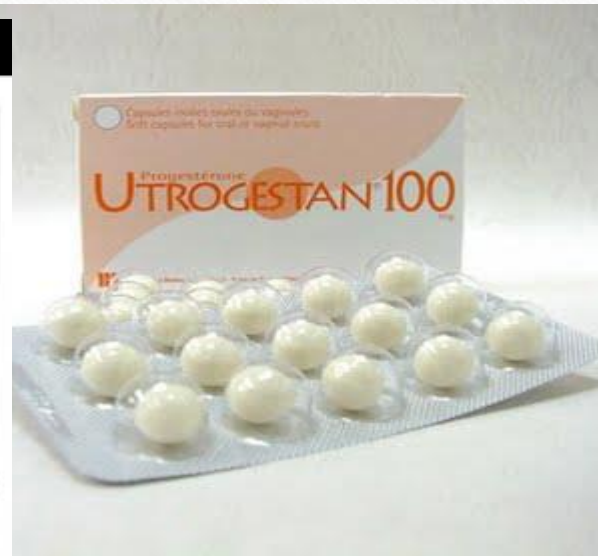
# Praškov i tablete za izradu rastvora i suspenzija za rektalnu primjenu

---

- Čvrsti, jednodozni preparati koji se neposredno prije primjene rastvaraju ili disperguju u vodi
- Mogu sadržati pomoćne susptance koje olakšavaju rastvaranje ili dispergovanje, ili sprječavaju sljepljivanje čestica u suspenzijama
- Nakon rastvaranja, odn. dispergovanja, moraju da odgovaraju zahtjevima za rektalne rastvore i suspenzije

# Vaginalni preparati

- Čvrsti, polučvrsti ili tečni preparati namijenjeni za primjenu u vaginu, sa ciljem postizanja lokalnog djelovanja (antiseptici, antibiotici, antimikotici, kontraceptivi)
- Sadrže jednu ili više ljekovitih supstanci





# Vrste vaginalnih preparata

- Monografija ***Vaginalni preparati*** (Ph. Jug. V):
  - ✓ Izlivene vagitorije (pesari)
  - ✓ Vaginalne tablete
  - ✓ Vaginalne kapsule
  - ✓ Vaginalni tamponi
  - ✓ Vaginalne pjene
- Monografija ***Vaginalia*** (Ph. Eur. 9), dodatno i:
  - ✓ Rastvori, emulzije i suspenzije za vaginalnu primjenu
  - ✓ Tablete za rastvore i suspenzije za vaginalnu primjenu
  - ✓ Polučvrsti preparati za vaginalnu primjenu



# Vagitorije (pesari)

- Čvrsti preparati različitog, najčešće ovalnog oblika, veličine i konzistencije pogodne za vaginalnu primjenu
- Osim razlike u pogledu oblika, u potpunosti odgovaraju definiciji za Izlivene supozitorije u monografiji Rektalni preparati (izrađuju se na isti način i sa istim pomoćnim supstancama)
- Moraju da ispunjavaju zahtjeve za izlivene vagitorije





# Podloge za izradu supozitorija i vagitorija

---

- Podloga = osnovna masa, nosač rastvorenih, suspendovanih ili emulgovanih supstanci
- Odgovarajuća podloga: mora da se topi ili rastvara na temperaturi od oko 37°C, da omogućava jednostavnu izradu preparata, zadovoljavajuću stabilnost, bioraspoloživost API, da je netoksična, da ne iritira sluzokožu rektuma ili vagine, da je kompatibilna sa velikim brojem supstanci, da se lako izliva i formira čvrste forme, da pri izradi očvršćava dovoljno brzo da se izbjegne taloženje ljekovite supstance u kalupu, ...
- Osobine podloge moguće je modifikovati dodatkom različitih pomoćnih supstanci

# Vrste podloga prema FH osobinama

---

- Liposolubilne podloge – ne rastvaraju se u vodi, a tope se na tjelesnoj temperaturi
- Hidrosolubilne – rastvaraju se u rektalnoj/vaginalnoj tečnosti
- Ostale



# Liposolubilne podloge

- **Kakaovo maslo** (*Cacao oleum*, *Butyrum Cacao*, *Oleum Theobromatis*)
  - ✓ Predstavlja smještu triglicerida u kojoj preovlađuju oleopalmitostearat i oleodistearat; topi se između 30-35°C i prelazi u neviskozno ulje; ima 4 polimorfna oblika koji posjeduju različite tačke topljenja
  - ✓ Ranije se mnogo više koristila, ali je, s obzirom na brojne nedostatke, danas zamijenjena polusintetskim podlogama
- **Čvrste masti** (*Adeps solidus*) – smješe tri-, di- i mono-glicerida zasićenih masnih kiselina (uglavnom sa 10-18 C atoma)
  - ✓ Bijele, žute ili žućkaste boje, čvrste konzistencije, masne na dodir
  - ✓ Prednost je ta što nemaju polimorfnih oblika, razlika između tačke topljenja i tačke očvršćavanja je mala (3-4°C), nije potrebno podmazivanje kalupa zbog značajne kontrakcije volumena pa se supozitorije/vagitorije lako vade iz kalupa
  - ✓ Postoji više vrsta komercijalnih podloga, koje se u zavisnosti od sastava, razlikuju po FH osobinama (tačka topljenja i očvršćavanja, hidroksilni broj, kiselinski broj, jodni broj, peroksidni broj, saponifikacioni broj)

# Najčešće korišteni komercijalno dostupni Witepsoli

---

- ❖ **Witepsol H serije** – nizak hidroksilni broj, pogodan za izradu supozitorija sa supstancama podložnim hidrolizi
- ❖ **Witepsol S serije** – sadrži PAM, pa se koristi za izradu supozitorija i vagitorija sa supstancama koje u svom sastavu sadrže vodu (hidrati)
- ❖ **Witepsol W serije** – mekše konzistencije, duže vrijeme očvršćavanja, pogodne za inkorporiranje tečnih komponenti i većih količina čvrstih supstanci
- ❖ **Witepsol E serije** – tačka topljenja je iznad tjelesne temperature, pogodan za preparate sa supstancama koje snižavaju tačku topljenja podloge, kao i za preparate sa lokalnom primjenom koji produženo oslobađaju API
- U okviru različitih serija, različite podloge su dodatno označene brojem koji bliže određuje osobine podloge (npr. Witepsol H 15, Witepsol W 35)



# Hidrosolubilne podloge

- **Glicerol-želatinska podloga** sastoji se od glicerola, želatine i vode, uz dodatak konzervansa (0.02% Pulvis conservans)
- U praksi se izrađuje ex tempore
- **Makrogolne (polietilenske) podloge** su smješe dva ili više makrogola (PEG, Carbowax)
- Makrogoli – polimerizacioni proizvodi etilen oksida koji su, u zavisnosti od relativne moleulske mase, u tečnom, čvrstom ili polučvrstom stanju, označeni odgovarajućim brojem
- Hemijski stabilni, kombinovanjem se dobija podloga željene konzistencije



# Izrada supozitorija i vagitorija

---

1. **Ispravnost doziranja** – količina ljekovite supstance mora biti usklađena sa režimom doziranja odobrenim u relevantnoj literaturi (Martindale, MF, BP, DAC/NRF)
  - Kada u literaturi ne postoje podaci o doziranju za rektalni put primjene:
    - ✓ u supozitorijama sa sistemskim djelovanjem ne smiju biti prekoračene doze koje su propisane za per os primjenu
    - ✓ kod preparata sa lokalnim djelovanjem ne smije biti prekoračena koncentracija API propisana za primjenu na sluzokoži



- Količina podloge potrebna za izradu preparata može biti propisana na receptu
- U nekim slučajevima, navedeno samo ime podloge i q.s., ili uopšte nije naznačena vrsta i količina podloge (tada farmaceut određuje potrebnu vrstu i količinu podloge)
- Savremene farmakopeje ne propisuju masu supozitorija i vagitorija
- U praksi:
  - ✓ supozitorije za odrasle: 2-3 grama
  - ✓ supozitorije za djecu: 1 gram
  - ✓ vagitorije: 3-5 grama

099. RP - 1

311348897910

ИМЕ ОСИГУРАНОГ ЛИЦА  
2 Јасенин

НАЗИВ ЗДРАВСТВЕНЕ УСТАНОВЕ

ДАТУМ РОЂЕЊА ОСИГУРАНОГ ЛИЦА

ОСНОВ ОСЛОБАЂАЊА ОД ПАРТИЦИПАЦИЈЕ

БРОЈ ЗДРАВСТВЕНЕ КАРТИЧКЕ  
24012021

ДРЖАВА

ДАТУМ ПРОПИСИВАЊА ЛЕКА  
19

БРОЈ КАРТОНА / ПРОТОКОЛА  
0104416

ИД БРОЈ ЛЕКАРА

ШИФРА ПРОПИСАНОГ ЛЕКА  
1104660

ДИЈАГНОЗА  
110

Rp. / Тбс Мичкоа омиу

Два кругла печата: "ФАРМАЦИЈА '89" and "ФАРМАЦИЈА '89" with a star and text.

М.П. ЗДРАВСТВЕНЕ УСТАНОВЕ

ПОТПИС И ШТАМПА ЛЕКАРА

ДАТУМ ИЗДАВАЊА ЛЕКА

ШИФРА ИЗДАТОГ ЛЕКА

РЕДНИ БРОЈ

КОДИФКА

ПОТПИС ФАРМАЦЕУТА

М.П. АПОТЕКЕ

ЛЕК ПРИМАО

СТАРИНА 190 - 381

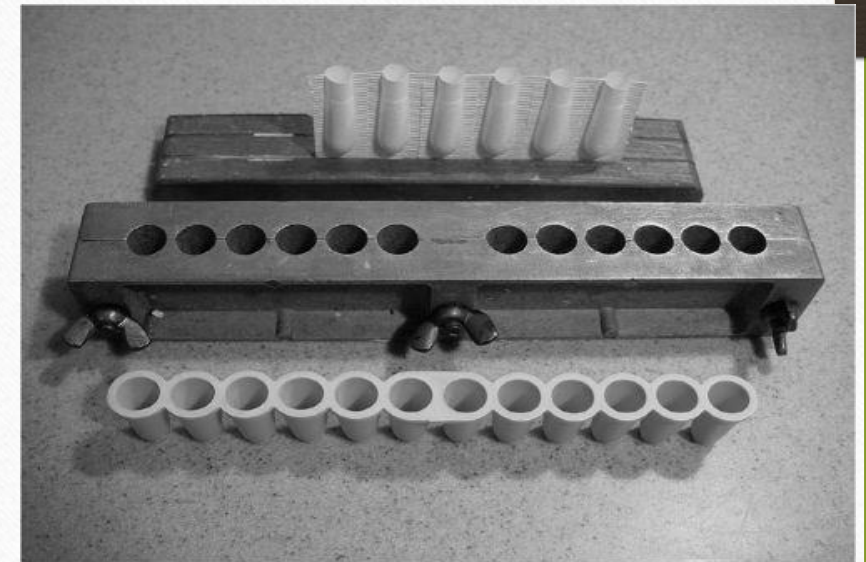
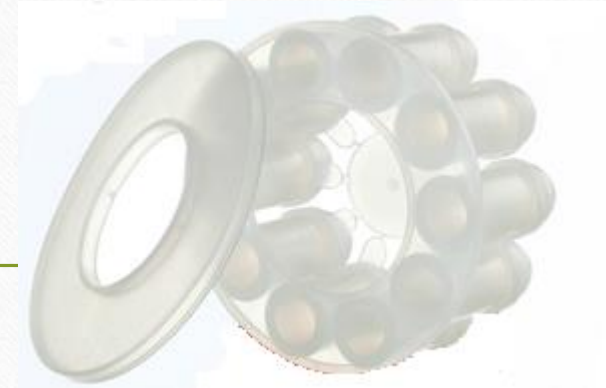
# Izrada supozitorija/vagitorija

- U praksi se za izradu supozitorija i vagitorija koriste:

A) hladno komprimovanje (metode izrade bez zagrijavanja):

- ručna izrada
- istiskivanje iz šprica

B) metoda topljenja i izlivanja u kalupe (najčešća u praksi)





# Metoda topljenja i izlivanja u kalupe

---

- Odmjere se aktivna, pomoćne supstance i podloga
- Potrebna količina podloge se otopi uz zagrijavanje na vodenoj pari
- Supstance rastvorne u podlozi se dodaju u otopljenu podlogu uz miješanje, dok se supstance nerastvorne u podlozi najprije rastvrljaju pomoću pistila sa dijelom otopljene podloge, nakon čega se dodaje ostatak podloge uz miješanje
- Kada u sastav supozitorija/vagitorija ulazi više od jedne suspendovane supstance, praškovi se najprije homogeno izmiješaju u tarioniku pomoću pistila, po principu izrade složenih praškova, a zatim se u porcijama dodaje istopljena podloga
- Supozitorije i vagitorije tipa emulzija izrađuju se tako što se API rastvori u potrebnoj količini vode, a zatim disperguje u istopljenoj podlozi koja sadrži emulgator

# Kalupi za izlivanje supozitorija i vagitorija

- Izrađeni od metala ili plastike
- **Baždarna vrijednost** – količina podloge (u gramima) koju može da primi šupljina kalupa (npr. 2 g kao oznaka na kalupu)
- Obično se odnosi na kakovo maslo kao podlogu
- Ukoliko se za izradu preparata koristi neka druga podloga, čija se gustina razlikuje od gustine kakovog masla, za preračunavanje potrebne količine podloge koriste se literaturni podaci za gustinu podloge u odnosu na kakaovo maslo, ili se baždarna vrijednost određuje eksperimentalno
- Gustina Witepsola = gustina kakovog masla
- Gustina glicerol-želatinske podloge = gustina kakaovog masla \* 1.3
- Gustina makrogolne podloge = gustina kakaovog masla \* 1.2





# Eksperimentalno određivanje baždarne vrijednosti kalupa

---

- U kalup se izlije određeni broj supozitorija ( $n$ ), obično 10, nakon čega se supozitorije odmjere ( $m$ ) i izračuna se srednja vrijednost:
- $F = m/n$
- Zapremina šupljine kalupa je nepromjenjiva, pa masa supozitorije/vagitorije zavisi od gustine sastojaka
- Ukoliko API ima jednaku ili približno jednaku gustinu kao podloga, potrebna količina podloge se izračunava tako što se od mase supozitorije (BVK za datu podlogu) oduzme propisana masa supstance

# Faktor istiskivanja

---

- Međutim, kada je gustina API manja ili veća od gustine podloge, ona zauzima manji ili veći volumen, pa se primjenom navedene jednačine dobija veća ili manja količina podloge, od one koja je potrebna
- U takvim slučajevima, uzimaju se u obzir gustine API i podloge, ili eksperimentalno određene vrijednosti faktora istiskivanja
- **Faktor istiskivanja** (f) predstavlja broj grama ljekovite supstance koji istiskuje (zamjenjuje) 1 gram podloge (računato na kakaovo maslo)
- Npr. F rezorcinola je 1.5, što znači da 1.5 gram reorcinola zauzima istu zapreminu kao 1 gram kakaovog masla
- Vrijednosti faktora istiskivanja nekih supstanci date su u prilogu X MF



# Napomena

---

- Faktor istiskivanja se obavezno uzima u obzir za izračunavanje potrebne količine podloge kada se izrađuje više od 20 supozitorija, i/ili kada je procentualni udio supstance/i u supozitorijama veći od 5% u odnosu na masu supozitorije
- Kada  $f$  nije naveden u MF, za organske supstance se uzima vrijednost od **1.4**, a za neorganske **1.5**

# Primjer

- Izračunati količinu Witepsola koja je potrebna za izradu 5 supozitorija mase 2 g, koje sadrže po 200 mg paracetamola.
- 
- Procentualni udio paracetamola u supozitorijama:  $0.5\text{g}/2\text{g} = 0.25 * 100 = 25\%$   
(kako je  $25\% > 5\%$ , treba uključiti u proračun f)
  - f za paracetamol je 1.5 (MF prilog X)

**Potrebna količina podloge:  $M = F - s/f$**

- M – masa podloge potrebna za izradu propisanog broja supozitorija
- F – BVK pomnožena brojem supozitorija
- s – količina supstance potrebna za izradu propisanog broja supozitorija
- f – faktor istiskivanja



# Rješenje

---

- $M = 5 \cdot 2 - 2.5 / 1.5$
- $M = 8.33$  g Witepsola

- Ako je veći broj supstanci suspendovan u podlozi, uzimaju se u obzir  $f$  svih susptanci, pa se masa podloge računa na sledeći način:

$$M = F - (s_1/f_1 + s_2/f_2 + \dots + s_n/f_n)$$

- Potrebne količine supstanci i podloge za izradu metodom topljenja i izlivanja u kalupe uvećavaju se za 20%, kako bi se nadoknadili gubici koji nastaju prilikom izrade preparata

- Nakon izlivanja smješe, kalupi se ostave na hladnom mjestu ili u frižideru da supozitorije/vagitorije očvrstnu
- 
- Kada se za izlivanje koriste metalni ili plastični kalupi, supozitorije/vagitorije se nakon vađenja iz kalupa uvijaju u Alu foliju koja predstavlja primarnu ambalažu, a zatim spakuju u sekundarnu ambalažu (kutiju ili kesicu)
  - Kada se koriste supoforme (kalupi koji služe i kao primarna ambalaža), preparati se nakon hlađenja pakuju u sekundarnu ambalažu
  - Signatura: crvene boje, spolja, način upotrebe, datum izrade i paraf farmaceuta
  - Ako se u rektalnom preparatu nalazi konzervans, na signaturi mora biti navedeno njegovo ime