

Biofarmacijski aspekti rektalnih pripravaka

Bećirević, Mira

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 1984, 40, 125 - 130**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:460896>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-07**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



FARMACEUTSKI GLASNIK

GLASILO FARMACEUTSKOG DRUŠTVA HRVATSKE

GOD. XL

MAJ 1984.

BROJ 5

FAGLAI

Farm. Glas.

YU ISSN 0011—8202

STRUČNI RADOVI

Mira Bećirević (Zagreb)

Biofarmacijski aspekti rektalnih pripravaka

(Primljeno 30. IV 1983.)

Rektalnom se primjenom lijeka mogu postići lokalni i sistemski učinci. Učinak lijeka ovisi o prirodi lijeka, njegovoj koncentraciji i stupnju apsorpcije. Za lokalno liječenje rektuma i debelog crijeva naičešće se upotrebljavaju ljekovite supstancije s lokalnim djelovanjem, kao npr. dezinficijensi, adstringensi, vazokonstriktori, antiseptici i anestetici. Lijekovi namijenjeni za lokalni učinak obično se ne apsorbiraju, a oblikuju se inkorporiranjem u osnovne podloge koje se teže tale i polaganije otpuštaju lijek, jer se lokalni učinak lijeka očekuje u trajanju od nekoliko sati. Podloge koje se upotrebljavaju za inkorporiranje lijekova sa lokalnim učinkom trebale bi zadovoljiti neke uvjete propisane in vitro ispitivanjem oslobađanja lijeka. Podloge moraju oslobađati određenu količinu lijeka u vremenskom periodu od 1/2 sata, te se potpuno rastaliti i osloboditi sav lijek u vremenu od 4—6 sati (1).

Ovim se načinom primjene mogu postići i sistemski učinci lijeka, pa se rektalni oblici primjenjuju najčešće u slučajevima kada je oralna aplikacija onemogućena. Stoga se rektalno primjenjuje široka paleta lijekova, a najčešće su to analgetici, antipiretici, antispazmodici, sedativi, trankvilansi i antibakterijska sredstva. Količine lijekova inkorporiranih u supozitorije u odnosu na oralne oblike kreću se od polovične do trostruke doze lijekova primijenjenih oralno. Doziranje ovisi o raspoloživosti lijeka, tj. o brzini oslobađanja lijeka iz podloge, te o stupnju i brzini apsorpcije lijeka. Rektalna primjena ima i nekih prednosti pred oralnom. Izbjegava se nepodnošljivost lijeka u gastrointestinalnom traktu, lijek se štiti od fermentativne razgradnje u gastrointestinalumu, u dobroj se mjeri zaobilazi jetra i time smanjuje metaboliziranje lijeka. Nekoliko primjera iz literature ukazuju da se ovim načinom primjene neki lijekovi mnogo bolje iskorištavaju nego oralnom aplikacijom. Dokazano je npr. da se natrij-salicilat, kloralhidrat, atropin, morfin i metilensko plavilo apsorbiraju brže a također se postižu mnogo viši nivoi lijeka u krvi nego oralnom primjenom (2).

Apsorpcija lijeka zbiva se u analnom dijeļu rektuma. Rektalna ampula sadrži mali volumen rektalne tekućine vrlo niskog puferskog kapaciteta. Postoje različita mišljenja o pH-vrijednosti rektalne tekućine. Prema Shankeru (3), ova vrijednost odgovara pH-vrijednosti rektalne mukozne membrane i iznosi 6,8. Postoje također podaci (4) za pH-vrijednost oko 5,4, dok Ritschel (5) pretpostavlja da je pH-vrijednost rektalne tekućine 7,2—7,4.

Nakon apsorpcije kroz sluznicu rektuma lijek se odvodi rektalnim venama, koje izlaze iz rektalnog spleta (plexus venosus rectalis). To su gornja rektalna vena (vena rectalis superior), zatim srednja (vena rectalis media) te donja rektalna vena (vena rectalis inferior). Gornja vena ulazi preko donje mezenteričke vene u venu portae, a srednja i donja rektalna vena u donju šuplju venu (vena cava inferior). Time krv iz srednje i donje rektalne vene neposredno ulazi u veliki krvni optok i tako u prvoj pasaži lijek zaobilazi jetru, čime se smanjuje njegovo metaboliziranje. Koji će put lijek odabrati ovisi o načinu njegova širenja u rektumu (6).

Rektalno se mogu aplicirati različiti oblici lijekova, a najčešće se primjenjuju supozitoriji. Pored supozitorija primjenjuju se i neki drugi oblici lijekova, kao npr. mikrokлизme, rektalne kapsule, rektalni tamponi i kserogeli.

Rektalna primjena čvrstih oblika uključuje tri različita procesa: taljenje ili otapanje osnovne podloge, difuziju djelatne supstancije iz otopljene ili rastaljene mase, tj. oslobađanje lijeka iz podloge u rektalnu tekućinu, transport otopljenih molekula pasivnom difuzijom preko rektalne mukozne membrane.

Iz tekućih rektalnih oblika, kao što su npr. mikrokлизme, oslobađanje lijeka izostaje te odmah započinje apsorpcija. Mnoga istraživanja pokazala su da je brzina oslobađanja lijeka onaj činitelj koji često uvjetuje brzinu apsorpcije sa mjesta primjene, tako da potpuno ili djelomično kontrolira brzinu pojavljivanja lijeka u krvi. Kako iz tekućeg oblika oslobađanje izostaje, lijekovi primijenjeni u obliku otopina, kao što su mikrokлизme, brže se apsorbiraju a postižu se također viši nivoi lijekova u krvi nego aplikacijom supozitorija (7,8).

Taljenje ili otapanje osnovne podloge

Pri rektalnoj primjeni supozitorij se u fundusu rektalne ampule tali ili otapa, što ovisi o osnovnoj podlozi iz koje se zatim oslobađa difuzijom u rektalnu tekućinu. Temperatura taljenja hidrofobnih osnovnih podloga, kao i topljivost hidrofилnih podloga utječu na oslobađanje i brzinu apsorpcije lijeka iz supozitorija. Ako se hidrofobna podloga ne rastali odmah nakon primjene, odnosno ako se hidrofилna podloga ne otapa u maloj količini rektalne tekućine, oslobađanje lijeka bit će usporeno.

Kako zbog različite količine i vrste ljekovite supstancije u supozitoriju nije uvijek jednostavno odrediti temperaturu taljenja, češće se ispituje vrijeme taljenja pri rektalnoj temperaturi. Određivanje vremena taljenja supozitorija omogućuje također i ispitivanje utjecaja različitih faktora koji modificiraju tališta, kao npr. neki lijekovi, vrsta podloga, temperatura i vrijeme uskladištenja, dodatak pomoćnih tvari pri oblikovanju i sl., te na taj način utječu na os-

lobađanje a time i na apsorpciju lijeka. Ova metoda pogodna je pri ispitivanju supozitorija oblikovanih s hidrofilnim i hidrofobnim osnovnim podlogama. U literaturi su opisane različite metode ispitivanja taljenja supozitorija, a mnoge od njih su prihvaćene u različitim farmakopejama. In vitro metode ispitivanja taljenja supozitorija opisao je u preglednom članku Süverkrüp (9).

Oslobađanje lijeka iz supozitorija

Brzina oslobađanja lijeka iz supozitorija ovisi prvenstveno o topljivosti lje-kovite supstancije, odnosno o koeficijentu razdjeljenja lijeka između osnovne podloge i rektalne tekućine. Ispitivanja odnosa topljivosti lijeka i njegova oslobađanja iz različitih podloga pokazala su da lijekovi dobro topljivi u podlogama iz njih polaganije difundiraju nego slabije topljivi lijekovi. Stoga je najpogodnija primjena hidrofobnih podloga za lijekove polarnog karaktera, odnosno hidrofilnih podloga kao nosioce lipofilnog lijeka. U prvom slučaju, faktor ograničenja brzine difuzije lijeka bit će brzina i temperatura taljenja, odnosno rektalna temperatura, a u drugom, topljivost i koncentracija lijeka te viskoznost (10).

Brzina oslobađanja lijeka iz supozitorija ovisi također i o granulometrijskom sastavu lijeka. Brzina oslobađanja proporcionalna je slobodnoj površini čestica lijeka. Priroda podloge može utjecati na granulometrijski sastav lijeka, naročito kada je lijek topljiv u zagrijanoj podlozi a precipitira ohlađivanjem.

Oslobađanje lijekova iz supozitorija ovisi i o tehnološkom obliku, tj. disperznom sistemu u kojem se lje-kovite tvari nalaze otopljene, suspendirane ili emulgirane. Suspenzije su najpogodniji oblik za lijekove netopljive ili teško topljive u osnovnim podlogama. Dodatak emulgirajućih tvari pri izradi supozitorija emulzija sa lijekom lako topljivim u vodi može rezultirati usporenom difuzijom. Nakon taljenja u rektalnoj ampuli lijek je u obliku kapljica zasićene otopine dispergirani u masnoj fazi iz koje teško difundira. Smanjena brzina difuzije također je primijećena kod lijekova topljivih u vodi suspendiranih u hidrofobnu podlogu sa visokim hidroksilnim brojem (11).

Brzina oslobađanja lijeka povezana je također s veličinom površine mu-kozne membrane pokrivenom rastaljenom smjesom podloge i lijeka, tj. kapacitetom rasprostiranja. Ovaj kapacitet ovisi o fizičko-kemijskim svojstvima podloga i prisutnosti pomoćnih tvari, naročito tenzida. Prema Czetsch-Lindewaldu (12), dodatak tenzida sa HLB-vrijednosti oko 4 u hidrofobnu podlogu dati će ovoj podlozi najpogodniji kapacitet rasprostiranja.

Za ispitivanje in vitro oslobađanja lje-kovite supstancije iz supozitorija u literaturi su opisane različite metode koje se mogu podijeliti u tri skupine: oslobađanje lijeka iz supozitorija ekstrakcijom u vodi ili otopini pufera (13), difuzija lijeka iz rastaljene osnovne podloge u agar-gelu (14), difuzija lijeka iz rastaljene ili otopljene mase preko različitih polupropusnih membrana u vodeni puferirani ili nepuferirani medij (15).

Navedenim eksperimentalnim tehnikama in vitro dobivaju se podaci o količini oslobođenog lijeka u ovisnosti o vremenu ispitivanja. Ovi se podaci mogu obraditi različitim matematičkim formulacijama koje zadovoljavaju različite kinetike. Primjena najpogodnijeg matematičkog modela omogućuje iznalaženje o-

nog pristupa koji najbolje objašnjava i fizikalni mehanizam oslobađanja lijeka, a također daje mogućnost vrednovanja dobivenih rezultata. Jasno je da se iz ponašanja lijeka pokusima *in vitro* teško mogu izvesti zaključci o njegovom djelovanju *in vivo*, no pokusi *in vitro* su neophodni da bi se mogli uspoređivati različiti preparati pripremljeni u laboratorijskim uvjetima.

Transport lijeka preko mukozne rektalne membrane

Rektalna mukozna membrana je lipidne prirode, pa se apsorpcija lijeka odvija uglavnom pasivnom difuzijom. Zbog toga se lipofilne i neionizirane molekule lakše apsorbiraju. Kiseline s pK-vrijednosti $< 2,5$ i baze s pK-vrijednosti $> 7,5$ vrlo teško prolaze lipidnu mukoznu membranu. Neionizirani hidrofilni lijekovi također se vrlo teško apsorbiraju. Apсорpcija lijeka, stoga, može biti ubrzana upotrebom različitih pufera ili soli koji doprinose promjeni pH-vrijednosti rektalne tekućine u područje koje će favorizirati koncentraciju neionizirane molekule lijeka. Tako se npr. apсорpcija kiselih lijekova može povećati sniženjem pH-vrijednosti rektalne tekućine. Suprotan efekt postiže se s bazičnim lijekovima, koji su jače ionizirani pri nižim pH-vrijednostima.

Brzina permeacije kroz lipidnu barijeru ovisi prvenstveno o koeficijentu razdjeljenja lijeka između osnovne podloge i rektalne tekućine. Što je viši koeficijent razdjeljenja lijeka lipid/voda, veća je brzina apсорpcije lijeka. Kod slabih organskih elektrolita koeficijent razdjeljenja lipid/voda ovisi o pH-vrijednosti i stupnju disocijacije lijeka (16). U nekim slučajevima stvaranje kompleksa veće lipidne topljivosti, naročito između bazičnih lijekova i anionskih tenzida, može ubrzati rektalnu apсорpciju. Ovo su dokazali Kakemi i sur. (17) ispitujući rektalnu apсорpciju supozitorija efedrin-klorida oblikovanih dodatkom natrij-laurilsulfata u hidrofobnu podlogu. Paralelno su isti autori pokusima *in vitro* i *in vivo* dokazali da se dodatkom natrij-laurilsulfata pri oblikovanju supozitorija kinina i prokaina povećava koeficijent razdjeljenja lijeka između lipidne faze i vode a time i rektalna apсорpcija.

Ispitivanjem rektalne apсорpcije sulfonamida iz supozitorija oblikovanih s hidrofilnim podlogama, polietilenglikolima, ustanovljeno je da je apсорpcija značajno reducirana s povećanjem koncentracije PEG 4000. Vrijednost konstante brzine disocijacije sulfonamida povećava se linearno s povećanjem koncentracije PEG 4000, dok se koeficijent razdjeljenja lijeka lipid/voda smanjuje. Dokazan je također i kvalitativan odnos između konstante brzine apсорpcije i dielektrične konstante osnovne podloge. Što je niža dielektrična konstanta podloge, veća je redukcija rektalne apсорpcije (18).

Pomoćne tvari upotrijebljene pri oblikovanju rektalnih oblika također značajno utječu na apсорpciju lijeka. Različite interpretacije nastoje objasniti mehanizam tenzida pri rektalnoj apсорpciji. Kako je brzina apсорpcije lijeka ovisna o njegovoj koncentraciji u rektalnoj tekućini, pri niskoj će topljivosti lijeka ovo biti faktor ograničenja brzine apсорpcije. U nekim slučajevima poboljšana rektalna apсорpcija dodatkom tenzida kao solubilizatora rezultat je reducirane površinske napetosti, odnosno boljeg kvašenja čestica lijeka rektalnom tekućinom. Povećanjem efektivne površine lijeka smanjuju se kontaktni kutovi između lijeka i rektalne tekućine. Nađena je također dobra korelacija između sniženja površinske napetosti podloge i brzine apсорpcije lijeka (19). Površinski aktivne

tvari mogu također modificirati svojstva mukozne rektalne membrane. Do sada nisu potpuno poznati mehanizmi interakcije tenzida s lipidima i proteinima membrana. Povećana permeabilnost membrana objašnjava se solubilizacijom lipidne strukture tenzidima (20).

Reducirana apsorpcija lijeka koja je primijećena u prisutnosti tenzida u koncentracijama iznad kritične micelarne koncentracije objašnjava se micelarnom asocijacijom lijeka. Ispitivanja utjecaja micelarne asocijacije na apsorpciju lijeka pokazala su da je brzina apsorpcije obrnuto proporcionalna količini lijeka uklopljenog u micelle, odnosno koeficijentu razdjeljenja između micelarne i vodene faze. Rezultati dobiveni različitim ispitivanjima odgovaraju postavljenoj teorijskoj jednadžbi koja pokazuje odnos brzine apsorpcije lijeka prema količini lijeka uklopljenog u micelle (21, 22).

Fiziološki faktori kao što je pH-vrijednost rektalne tekućine i njen puferski kapacitet mogu također utjecati na brzinu apsorpcije. Pretpostavlja se da i ostali fiziološki faktori, kao što su dob, zdravstveno stanje pacijenta te neki genetski faktori i sl., mogu također utjecati na apsorpciju lijeka.

Kako se eksperimentima *in vitro* ne mogu reproducirati uvjeti koji vladaju na rektalnoj mukoznoj membrani, najpogodnija su ispitivanja rektalne apsorpcije *in vivo* na eksperimentalnim životinjama te klinička ispitivanja. Farmakokinetika rektalne apsorpcije lijeka predmet je mnogih ispitivanja. Ova ispitivanja uključuju određivanje neapsorbirane količine lijeka u rektumu, određivanje lijeka u krvi (plazmi ili serumu), određivanje lijeka ili njegovih metabolita eliminiranih urinom te mjerenje različitih farmakoloških učinaka.

Apsorpcija lijeka kroz rektalnu membranu odvija se uglavnom pasivnom difuzijom koju karakterizira kinetika prvoga reda. Lijek se transportira krvlju u tkiva, gdje se distribuira, metabolizira i izlučuje, a svaki ovaj proces teče također kinetikom prvog reda. Da bi se objasnili farmakokinetički procesi lijeka u organizmu, u literaturi su opisani različiti farmakokinetički modeli sudbine lijeka nakon rektalne apsorpcije, koji uglavnom odgovaraju farmakokinetičkim modelima peroralne primjene lijeka (16). Ovi modeli omogućuju određivanje različitih farmakokinetičkih parametara koji daju uvid u bioraspoloživost lijeka, apsorpciju, distribuciju, metaboliziranje i eliminaciju lijeka nakon rektalne primjene.

(Zavod za farmaceutsku tehnologiju Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta, Zagreb).

Biopharmaceutical aspects of rectal formulation

by **M. Bećirević**

S u m m a r y

Absorption of active principles after rectal administration, notably in suppository form implies the successive intervention of three important steps: melting phase (or dissolution phase) of the vehicle, the diffusion of the active principle and its dissolving in the rectal liquid, and the penetration of the dissolved molecules through the rectal mucous membrane.

Parameters liable to interfere and to determine the degree of therapeutic response like factors which depend on the properties of the active principles, the excipients, and the adjuvants are mentioned.

(Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy and Biochemistry, University of Zagreb)

Literatura — References

- (1) L. Lachman, H. A. Lieberman, J. L. Kanig: The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, Lea and Febiger Philadelphia, 1976, str. 245.
- (2) J. B. Sprowls: Prescription Pharmacy, J. B. Lippincott Company, Philadelphia, 1970, str. 260.
- (3) L. S. Shanker, P. A. Shore, B. B. Brodie, J. Pharm. Exptl. Therap. **120**, 528 (1957).
- (4) C. A. Hogbenn, J. Pharm. Exptl. Therap. **122**, 275 (1959).
- (5) W. A. Ritschel: Angewandte Biopharmazie, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft MBH, Stuttgart, 1973, str. 481.
- (6) Remington's Pharmaceutical Sciences R. P. S. XIII, Mack Publ. Compt. Easton, Pennsylvania, 1970, str. 1546.
- (7) F. Moolenaar, G. Grasmeijer, J. Visser, D. K. F. Meijer, Biopharm. Drug Dispos. **4**, 195 (1983).
- (8) S. Kim, A. Kamada, T. Higuchi, T. Nishihata, J. Pharm. Pharmacol. **35**, 100 (1983).
- (9) R. Süverkrüp, Acta Pharm. Technol. **26**, 134 (1980).
- (10) E. L. Parrott, Pharmaceutical Technology, Fundamental Pharmaceutics Burgess Publishing, Minneapolis, 1971, str. 393.
- (11) H. P. M. Kerckhoffs, T. Huzinga, Pharm. Weekblad, **49**, 1183 (1967).
- (12) H. Czetsch-Lindewald, Pharm Ind. **29**, 74 (1967).
- (13) J. C. DeBlaey, J. J. Rutten-Kingma, Pharm. Acta Helv. **52**, 11 (1977).
- (14) L. F. Tice, R. E. Abrams, J. Am. Pharm. Ass. Prac. Ed. **14**, 24 (1953).
- (15) W. A. Ritschel, M. Bannarer, Arzneimittel. Forsch. **23**, 1031 (1973).
- (16) J. G. Wagner: Biopharmaceutics and Relevant Pharmacokinetics, Drug Intelligence Publ., Hamilton, 1971, str. 214.
- (17) K. Kakemi, H. Sezaki, Chem. Pharm. Bull. **17**, 1641 (1959).
- (18) K. Kakemi, T. Arita, S. Muranishi, Chem. Pharm. Bull. **13**, 861 (1965).
- (19) K. Kakemi, H. Sezaki, S. Muranishi, H. Matsui, Chem. Pharm. Bull. **15**, 172 (1967).
- (20) K. A. Walters, P. H. Dugard, A. T. Florence, J. Pharm. Pharmacol. **33**, 207 (1981).
- (21) K. Kakemi, T. Arita, S. Muranishi, Chem. Pharm. Bull. **13**, 976 (1965).
- (22) M. Bećirević, V. Petričić, N. Kallay, Pharmazie **39** (1984) — u štampi.