

VIA RETTALE SUPPOSITORI

MODULO DI "TECNICHE E FORME
FARMACEUTICHE"

CORSO DI LAUREA INTERFACOLTA' IN BIOTECNOLOGIE

ANNO ACCADEMICO 2004-2005

VIA RETTALE

LA VIA RETTALE VIENE USATA PER I SEGUENTI SCOPI:

- SVOLGERE UN'AZIONE LOCALE (trattamento di emorroidi, infezioni ed infiammazioni della mucosa rettale)
- STIMOLARE LA DEFECAZIONE (sia mediante un'azione meccanica che producendo una leggera irritazione locale)
 - OTTENERE UN'AZIONE SISTEMICA (antipiretici, analgesici, antinausea, antiasmatici)
 - SCOPI DIAGNOSTICI (uso più raro; es., clismi radioopachi di bario per diagnosi di patologie intestinali)

ANATOMIA E FISIOLOGIA DEL RETTO - 1

IL RETTO HA UNA LUNGHEZZA DI CIRCA 15 cm ED UNA SUPERFICIE INTERNA DI CIRCA 300 cm². E' NORMALMENTE VUOTO, TRANNE CHE PER UNA PICCOLA QUANTITA' DI MUCO (2-3 ml), CHE HA UN pH SIMILE A QUELLO DEL SANGUE ED UN POTERE TAMPONANTE MINIMO.

LA MUCOSA RETTALE NON POSSIEDE VILLI O MICROVILLI.

IL RETTO E' UN AMBIENTE STATICO (CARATTERIZZATO DA ASSENZA DI MOTILITA').

ANATOMIA E FISIOLOGIA DEL RETTO - 2

LA REGIONE SOTTOMUCOSA DEL RETTO E' RICCA DI VASI LINFATICI E SANGUIGNI. QUESTI ULTIMI SONO FORMATI DA 3 RAMI: **VENA EMORROIDALE INFERIORE, MEDIA E SUPERIORE.**

MENTRE IL SANGUE DELLA VENA EMORROIDALE INFERIORE E MEDIA, ATTRAVERSO LE VENE ILIACHE, E' CONVOGLIATO ALLA VENA CAVA INFERIORE E QUINDI BYPASSA IL FEGATO, IL SANGUE DELLA VENA EMORROIDALE SUPERIORE, ATTRAVERSO LA VENA MESENTERICA INFERIORE E LA VENA PORTA, GIUNGE AL FEGATO. PERCIO' LA FRAZIONE DI FARMACO ASSORBITA NELLA PORZIONE INFERIORE DEL RETTO NON SUBISCE IL "FIRST PASS EFFECT".

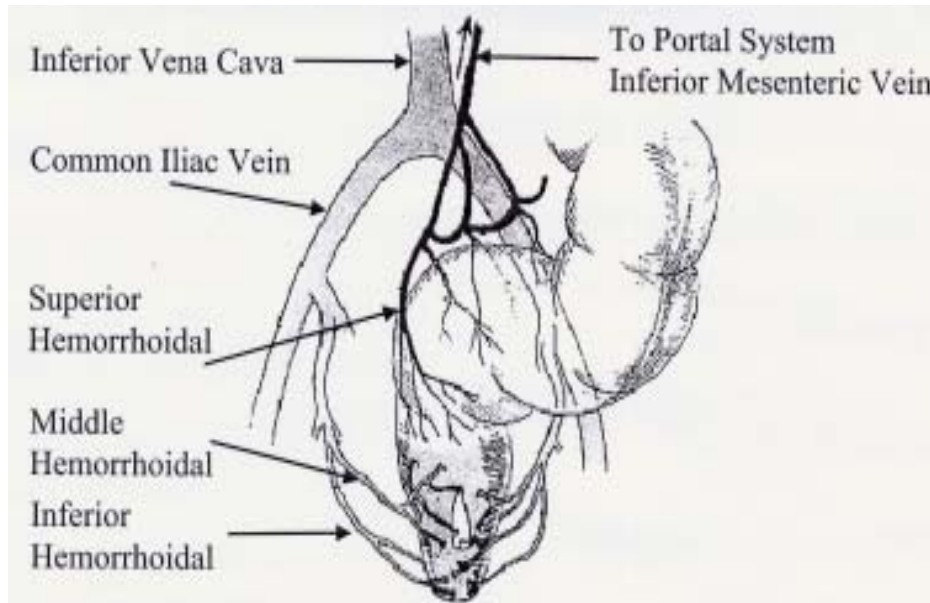
VANTAGGI DELLA VIA RETTALE

- 1

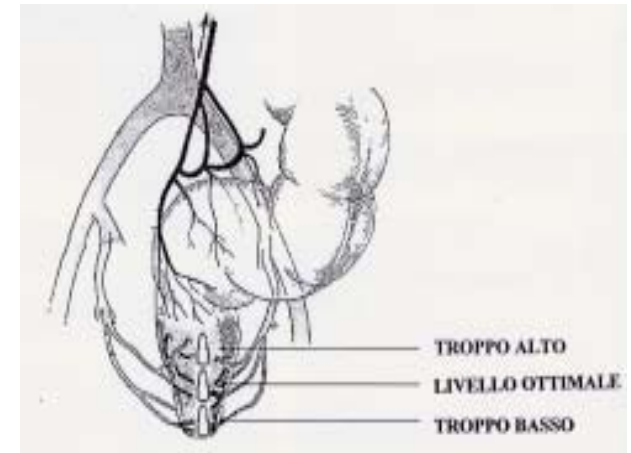
❖ PUO' EVITARE IL "FIRST PASS EFFECT"

EVITAMENTO DEL "FIRST PASS EFFECT"-1

EVITAMENTO DEL "FIRST PASS EFFECT"-2



CIRCOLAZIONE RETTALE



CORRETTA
APPLICAZIONE DI
SUPPOSITORI
RETTALI

VANTAGGI DELLA VIA RETTALE

- 1

- ❖ PUO' EVITARE IL "FIRST PASS EFFECT"
- ❖ PERMETTE L'ASSORBIMENTO DI FARMACI DA PARTE DEL SISTEMA LINFATICO
- ❖ PERMETTE DI SOMMINISTRARE FARMACI IRRITANTI PER LA MUCOSA GASTRICA O INATTIVATI DALL'AMBIENTE GASTROINTESTINALE (pH, enzimi)
- ❖ PERMETTE LA SOMMINISTRAZIONE DI FARMACI IN CONDIZIONI IN CUI NON SI PUO' USARE LA VIA ORALE (BAMBINI PICCOLI, ANZIANI, DEBILITATI, NAUSEA, VOMITO, STATO DI INCOSCENZA, DIFFICOLTA' A DEGLUTIRE)

VANTAGGI DELLA VIA RETTALE

- 2

- ❖ L'AMBIENTE RETTALE E' COSTANTE E STATICO
- ❖ LA QUANTITA' MASSIMA DI PRINCIPIO ATTIVO SOMMINISTRABILE PER VIA RETTALE E' 2-3 VOLTE PIU' ALTA DI QUELLA SOMMINISTRABILE PER VIA ORALE.
- ❖ E' MOLTO DIFFICILE ANDARE INCONTRO A SOVRADOSAGGIO
- ❖ E' MOLTO UTILE NEI BAMBINI
- ❖ CONSENTE UNA BIODISPONIBILITA' SUPERIORE A QUELLA DELLA VIA ORALE
- ❖ IL PAZIENTE SI AUTOSOMMINISTRA LA FORMA FARMACEUTICA

DISPONIBILITA' (%) DI LIDOCAINA DOPO SOMMINISTRAZIONE I.V., ORALE E RETTALE

Dati tratti da: de Boer et al. Clin Pharmacol Ther 26:701-709, 1979.

<u>Soggetto</u>	<u>IV</u>	<u>Orale</u>	<u>Rettale</u>
1	100	17	59
2	100	49	87
3	100	53	80
4	100	13	31
5	100	35	100
6	<u>100</u>	<u>37</u>	<u>59</u>
	100	34	71

SVANTAGGI DELLA VIA RETTALE - 1

- ❖ **E' UNA VIA SPESSO POCO ACCETTA AL PAZIENTE
(SCARSA COMPLIANCE)**
- ❖ **L'ASSORBIMENTO SPESSO E' POCO PREVEDIBILE
ED IRREGOLARE (può essere modificato da fattori quali
diarrea, presenza di materiale fecale, etc.)**
- ❖ **CI PUO' ESSERE UN ASSORBIMENTO SISTEMICO
INDESIDERATO DI UN FARMACO DESTINATO A DARE
UN EFFETTO TOPICO**
- ❖ **LA QUANTITA' DI LIQUIDO PRESENTE NEL
RETTO E' SCARSA (circa 3 ml; ciò può limitare la
dissoluzione dei farmaci, soprattutto di quelli poco
solubili in acqua)**

SVANTAGGI DELLA VIA RETTALE - 2

- ❖ **E' UNA VIA DA EVITARE IN PRESENZA DI LESIONI DELLA MUCOSA RETTALE (in questo caso i farmaci possono essere assorbiti molto velocemente ed entrare massivamente in circolo)**
 - ❖ **E' UNA VIA DA EVITARE NEI PAZIENTI IMMUNODEPRESSI (nei quali anche minime lesioni possono portare ad infezioni ed ascessi)**
 - ❖ **ESISTE LA POSSIBILITA' DI PERDITA NON SPECIFICA DI FARMACO (es., i bambini piccoli spesso espellono i suppositori)**
- ❖ **COSTI ELEVATI DI PRODUZIONE (le supposte e le altre forme rettali sono più costose rispetto alle compresse)**

FORME FARMACEUTICHE DESTINATE ALLA SOMMINISTRAZIONE RETTALE

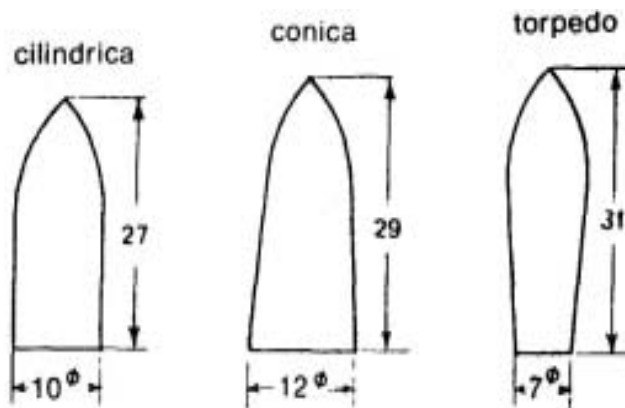
□ SOLUZIONI e SOSPENSIONI
(CLISTERI, ingl.: ENEMA)

□ FORME FARMACEUTICHE SOLIDE
(SUPPOSTE, CAPSULE RETTALI MOLLI)

□ FORME FARMACEUTICHE
SEMISOLIDE (GEL, UNGUENTI,
SCHIUME)

SUPPOSTE

FORME FARMACEUTICHE SOLIDE A DOSE SINGOLA FORMATE DA UNO O PIU' PRINCIPII ATTIVI DISCIOLTI, SOSPESI O EMULSIONATI IN ECCIPIENTI CHE DANNO ALLA PREPARAZIONE FORMA E CONSISTENZA TALI DA PERMETTERNE L'INTRODUZIONE NEL RETTO; QUI L'ECCIPIENTE CEDE IL PRINCIPIO ATTIVO DOPO FUSIONE, DISSOLUZIONE O DISPERSIONE NELLE SECREZIONI PRESENTI. IL CONTENUTO IN PRINCIPIO ATTIVO PUO' VARIARE DALLO 0,1% AL 40%.



VARIE FORME DI
SUPPOSITORI

SUPPOSTE PER
ADULTI: circa 3
g SUPPOSTE PER
BAMBINI: 1 g

ECCIPIENTI PER SUPPOSTE

GLI ECCIPIENTI SERVONO A DARE ALLA SUPPOSTA LA NECESSARIA CONSISTENZA ED INFLUISCONO IN MODO DETERMINANTE SULLA CESSIONE E SULL'ASSORBIMENTO DEL PRINCIPIO ATTIVO

SI POSSONO CLASSIFICARE IN:

- ❑ **ECCIPIENTI LIPOFILI** (di origine naturale o semisintetica; es., burro di cacao, gliceridi semisintetici solidi; devono fondere alla temperatura corporea per liberare il p.a.)
- ❑ **ECCIPIENTI IDROSOLUBILI** (es., glicerina stearato, polietilenglicoli; possono fondere ad una temperatura superiore a quella rettale ma si devono sciogliere o disperdere nel muco rettale)
- ❑ **ECCIPIENTI IDRODISPERDIBILI** (con tensioattivi)

REQUISITI DEGLI ECCIPIENTI PER SUPPOSTE

- NON DEVONO ESSERE IRRITANTI PER LE MUCOSE
- DEVONO ESSERE COMPATIBILI CON I PRINCIPI ATTIVI
- DEVONO ESSERE STABILI NEL TEMPO
- DEVONO ESSERE SOLIDI ALLE TEMPERATURE ORDINARIE
- GLI ECCIPIENTI LIPOFILI DEVONO ESSERE FUSI INTORNO AI 37°C, E DEVONO AVERE UN INTERVALLO TRA PUNTO DI FUSIONE E PUNTO DI SOLIDIFICAZIONE RISTRETTO; QUELLI IDROFILI DEVONO SCIOGLIERSI O DISPERDERSI FACILMENTE NELLE SECREZIONI RETTALI ALLA TEMPERATURA CORPOREA.
- DEVONO AVERE UN APPROPRIATO GRADO DI CONTRAZIONE DI VOLUME DURANTE IL RAFFREDDAMENTO
- L'ECCIPIENTE FUSO DEVE AVERE UNA APPROPRIATA VISCOSITA'

RAPPORTO TRA FARMACO, ECCIPIENTE E RILASCIO DEL FARMACO - 1

PER OTTENERE IL MASSIMO RILASCIO DI
FARMACO DALL'ECCIPIENTE SI PUO'
UTILIZZARE IL PRINCIPIO DELLE
CARATTERISTICHE OPPOSITE:

- UN FARMACO IDROSOLUBILE VA
INCORPORATO IN UN ECCIPIENTE LIPOFILO
- UN FARMACO LIPOFILO VA INCORPORATO
IN UN ECCIPIENTE IDROFILO

RAPPORTO TRA FARMACO, ECCIPIENTE E RILASCIO DEL FARMACO - 2

- ❖ **FARMACO LIPOFILO - ECCIPIENTE LIPOFILO:**
rilascio lento (scarsa tendenza del farmaco a lasciare l'eccipiente)
- ❖ **FARMACO LIPOFILO - ECCIPIENTE IDROFILO:**
rilascio moderato (il farmaco accede al compartimento acquoso ma si scioglie lentamente)
- ❖ **FARMACO IDROFILO - ECCIPIENTE LIPOFILO:**
rilascio rapido
- ❖ **FARMACO IDROFILO - ECCIPIENTE IDROFILO:**
rilascio da lento a rapido (dipende dalla velocità con cui l'eccipiente si scioglie o si disperde)

ECCIPIENTI LIPOFILI -1

BURRO DI CACAO

- ECCIPIENTE "STORICO" PER SUPPOSTE
- MISCELA DI TRIGLICERIDI DI ORIGINE NATURALE
- INIZIA A FONDERE A 34° C
- PRESENTA IL FENOMENO DEL **POLIMORFISMO** CIOE' ESISTE IN VARIE FORME: α (inizia a fondere a 22° C), β (quella più stabile, 34-35° C), β' (28° C), γ (18° C). L'ECCESSIVO RISCALDAMENTO DURANTE LA FUSIONE FA PASSARE DAL POLIMORFO PIU' STABILE A POLIMORFI A PIU' BASSO P.F.
- ALCUNI PRINCIPI ATTIVI (es., CLORALIO IDRATO) ABBASSANO IL P.F. DEL BURRO DI CACAO

ECCIPIENTI LIPOFILI -2

MASSE LIPOFILE ALTERNATIVE AL BURRO DI CACAO (*ADEPS SOLIDUS* DI Pharm. Eu.)

SONO MISCELE DI TRIGLICERIDI, DIGLICERIDI E
MONOGLICERIDI OTTENUTE PER ESTERIFICAZIONE DI
ACIDI GRASSI DI ORIGINE NATURALE O PER
TRANSESTERIFICAZIONE DI GRASSI NATURALI.

TRA LE PIU' USATE SI POSSONO RICORDARE:

WITEPSOL®

SUPPOCIRE®

NOVATA®

FATTIBASE®

ECCIPIENTI IDROFILI

POLIETILENGLICOLI (PEG)

POLIMERI DELL'OSSIDO DI ETILENE A P.M. VARIABILE; NE ESISTONO LIQUIDI, SEMISOLIDI E SOLIDI. PER LE SUPPOSTE SI USANO QUELLI SOLIDI (4000 e 6000).

PREPARAZIONE DI SUPPOSTE

LE SUPPOSTE POSSONO ESSERE PREPARATE PER **COMPRESSIONE** (A FREDDO) O PER **FUSIONE** (A CALDO)

OGGI SI PREPARANO ESCLUSIVAMENTE PER FUSIONE:

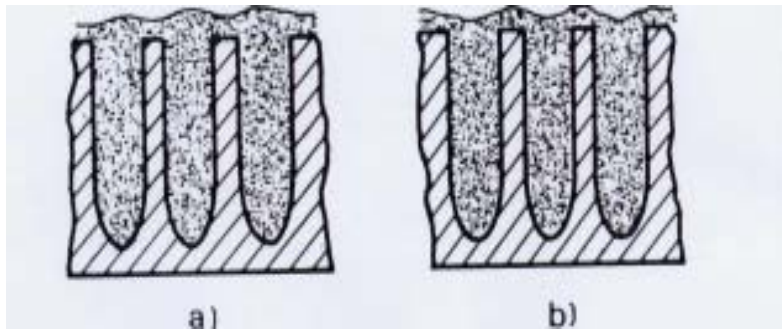
- ✓ FUSIONE DELL'ECCIPIENTE AD UNA OPPORTUNA TEMPERATURA
- ✓ DISPERSIONE O DISSOLUZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO NELL'ECCIPIENTE FUSO
- ✓ COLATA DELLA MASSA FUSA IN APPOSITI STAMPI
 - ✓ SOLIDIFICAZIONE DEI SUPPOSITORI PER RAFFREDDAMENTO

STAMPI PER SUPPOSTE

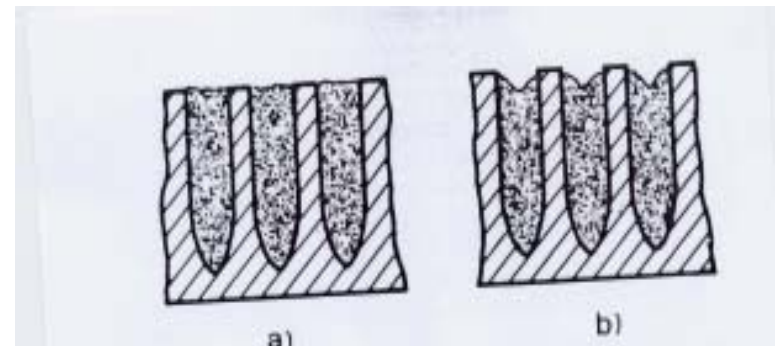


RIEMPIIMENTO DEGLI STAMPI

PROCEDIMENTO CORRETTO



PROCEDIMENTO NON CORRETTO



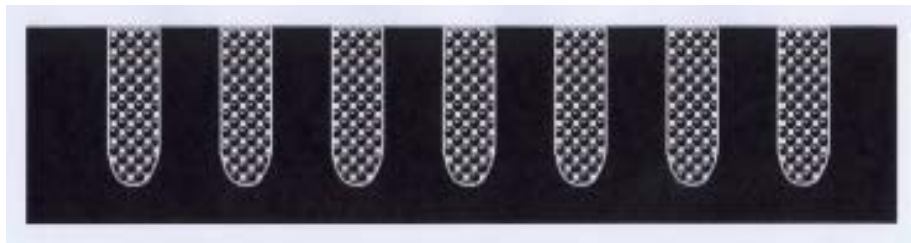
METODO DELLA DOPPIA FUSIONE



MISCELARE IL FARMACO CON UN PO' DI ECCIPIENTE



RIEMPIRE CON ECCIPIENTE



RASCHIARE L'ECESSO, RIFONDERE, COLARE NEGLI STAMPI