

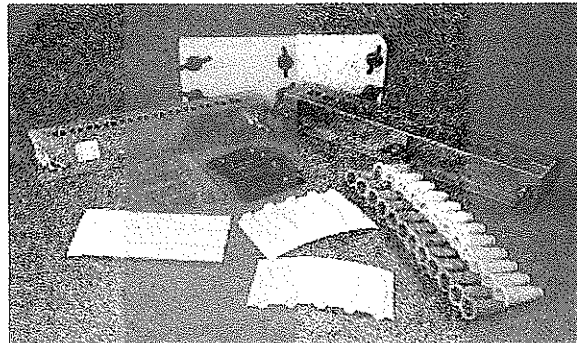
SUPOZİTUVARLAR

■ TUNCER DEĞİM

Supozituarlar değişik ağırlıklarda ve şekillerde (silindirik, konik veya globüler şekillerde kalıp kullanılarak şekillendirilmişlerdir. (Şekil 19.1). katı veya yarı katı preparatlardır¹. Genellikle rektum, vajina veya üretraya uygulanarak tedavi sağlanır. Uygulandıktan sonra supozituar sivağı yumuşar, erir veya ortamda bulunan sıvılarda çözünür ve etkin maddeyi salar.

Supozituarların kullanımı çok eski zamanlara dayanmaktadır. İlk kez kullanıldığına ilişkin bilgiler Mısırlılar, Yunanlılar ve Romalıları ait yazıtlarda yer almaktadır.

Supozituarların kullanımı özellikle çok küçük ve çok yaşlı bireyler için uygundur ve bu ilk kez Hipokrat tarafından ortaya konmuştur. Kullanımı çok eskilere dayanmasına karşın, supozituvardan ilaç emilim mekanizması ve etkinliği nispeten son yıllarda yapılan çalışmalarla anlaşılmıştır.



Şekil 19.1 Değişik supozituarlar kalıpları²

Kullanım yerlerine göre supozituarların sınıflandırılması

Rektal supozituarlar

Amerikan Farmakopesi, rektal supozituarların ağırlığını yetişkinler için yaklaşık 2 g olarak tanımlamıştır. Küçükler için olanları ise yaklaşık yarısı kadardır. Her ne kadar sistemik etki için (sedatifler, trankilizanlar ve analjezikler gibi) kullanılsalar da, tek dozluk kullanımlarının büyük kısmını hemoroit tedavisi için kullanılanları oluşturmaktadır. Ağırlığı 2 g olanlarının çoğunda kakao yağı kullanılmaktadır; bundan daha ağır veya hafif olanlarda ise, diğer sıvağlar kullanılmaktadır.

Vajinal supozituarlar

Amerikan Farmakopesi vajinal supozituarları genellikle damla (globuler) veya oval (oviform) şekilli ve yaklaşık 3-5 g ağırlığa sahip olan preparatlar olarak tanımlamaktadır. Vajinal supozituarlara "pessaries" de denilmektedir. Vajinal tedavide diğer tabletler ve preparat şekilleri de kullanılabilir (kremler, jeller, çözeltiler gibi). Ancak bunlar klasik olarak bilinen supozituarların dışında incelenir (Bkz. Bölüm 20). Vajinal tabletler de ayrı bölümde incelenseler bile, kullanım amaçları ve dikkat edilmesi gereken konular bakımından vajinal supozituarlarla benzerlik gösterirler.

Üretral supozituarlar

Bunlara bazen buji (bougie) de denilmektedir. Amerikan Farmakopesinde bunlara ait spesifik bir tanım verilmemiştir. Geleneksel olarak yaklaşık 5 mm çapında, kakao yağının sıvağ olarak kullanıldığı; erkekler için 125 mm, bayanlar için de 50 mm boyunda, ağırlıkları erkekler için 4 g, kadınlar için 2 g olabilen preparatlarıdır. Bunlar sıklıkla kullanılan ilaç şekillerinden değildir.

Kullanım amacına göre supozituarların sınıflandırılması

- 1- Lokal etkili supozituarlar:
Bunlar lokal etkileri için kullanılır (örneğin hemoroit için kullanılan supozituarlar).
- 2- Sistemik etkili supozituarlar:
Bunlar da etkin maddenin sistemik dolaşıma katılarak etki göstermesi amacıyla kullanılırlar (Örneğin antipiretik etkili supozituarlar).

Rektal emilim

Sistemik etki için ilacın rektal yoldan absorpsiyonu genellikle sınırlıdır. Rektal yoldan verilen ilacın biyoyararlılığına etki eden çok fazla parametre vardır.

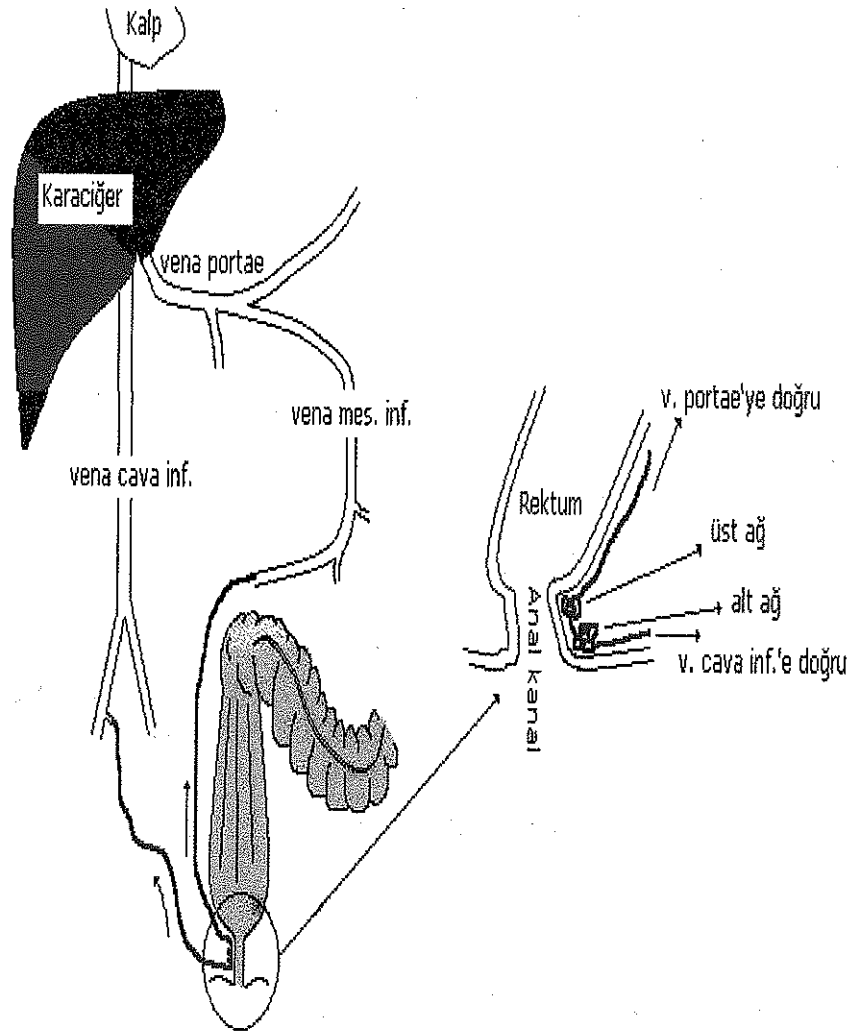
Rektal boşluğa yerleştirilen preparat ister supozituar olsun, ister köpük şeklinde veya çözelti olsun, hacmi 50 mL'den az ise, rektumdan ancak sigmoit kolona kadar yayılabilir. Köpük şeklindeki preparatlar özellikle büyük hacimli çözeltilere göre (100 veya 200 mL) daha az yayılma gösterir. Büyük hacimli preparatlar (örneğin enemalar-lavmanlar) bireyden bireye farklılık gösterirler de, çıkan kolona (ascending colon) kadar ulaşabilirler³.

Literatürden edinilen bilgilere göre rektal yoldan emilim oral emilimden çok farklı sonuçlar vermektedir ve *invitro* verilerden *invivo* sonuçları tahmin etmek oldukça zordur⁴.

Anorektal fizyoloji

Rektum yaklaşık 15 cm uzunluğundadır ve anüs ile sonlanır. Fekal içeriğin rektumda olmaması durumunda, rektumda düşük tampon kapasiteli çok az bir miktar sıvı bulunur. Bu sıvının pH'sı yaklaşık olarak 6.8-7.4'dür ve tampon kapasitesi düşük olduğu için pek çok etkin madde ve yardımcı madde bu sıvıda çözünmez. Rektumdaki epitel hücre membranları lipit karakterlidir. Dolayısı ile etkin maddenin bu bölgeden emilmesi için önce ortam sıvılarında çözünmesi ve lipit karakterli membranları geçmesi gerekir, bunun için belli bir yağda çözünürlük değerine, veya yüksek partiyon özelliğine sahip olması gerekir.

Rektumu aşağı, orta ve üst hemoroidal venler sarmış durumdadır (Şekil 19.2). Sadece üst hemoroidal ven, vena portaya yani karaciğere açılır. Böylece alt ve orta hemoroidal ven tarafından emilmiş etkin maddeler ilk olarak karaciğere uğramazlar, sonuç olarak karaciğere ilk geçiş etkisi görülmez. Rektal yoldan uygulanan bir ilacın % 50-70'inin doğrudan genel kan dolaşımına katılabildiği belirtilmektedir⁴. Lenfatik dolaşımın da rektal yoldan verilen bir ilacın karaciğere uğramadan genel dolaşıma katılmasında etkili olduğu ileri sürülmüştür⁴. Yayılma karakteristiği ise, rektumdaki basınç ile de ilgilidir; bu ise iç organlara, yani vücudun ağırlığına bağlıdır. Rektum hareketleri de yayılmayı ve emilimi etkilemektedir⁵.



Şekil 19.2 Rektumun anatomik yapısı⁶

Rektal emilime etki eden faktörler:

Bireye ait faktörler ve sıvağa bağlı faktörler, etkin maddenin fizikokimyasal özelliklerine bağlı faktörler olmak üzere üç ana başlıkta incelenebilir:

Bireye ait faktörler

- Anorektal fizyoloji (rektum içeriği, rektum sıvısının pH'sı tampolama kapasitesi, miktarı vb.),
- Emilim bölgesi
- Rektum sıcaklığı

Etkin maddenin pKa'sı ile o bölgedeki pH'nın emilmeye etkisi vardır. Asidik ve bazik ilaçlar için aşağıdaki tabloda bu gösterilmiştir (Tablo 19.1):

Tablo 19.1 Sıçan kolonundaki pH ile etkin maddenin emilmesi arasındaki ilişki⁴

İlaç	pK _a	Kolon içi pH	
		6.8-7.2	3.6-4.0
Asidik ilaçlar		% Emilen	% Emilen
Salisilik asit	3.0	12	42
Benzoik asit	4.2	19	50
Bazik ilaçlar			
Anilin	4.6	44	32
Kinin	8.4	20	9

Rektumda sıcaklık 36-38°C arasında değişmektedir. Bayanların menstruasyon dönemlerinde veya ateş yükselmesi halinde rektum sıcaklığı daha yüksektir. Bu da etkin maddenin rektumdan emilimine etki edebilir.

Supozituar sıvağına ait faktörler

- Sıvağın erime derecesi,
- Sıvağın uygulandığı bölge sıvılarındaki çözünürlüğü
- Etkin maddenin sıvağıdaki çözünürlüğü,
- Sıvağın etkin maddeyi salma özellikleri (vb. gibi).
- Sıvağın yayılma özelliği (vb. gibi).
- Sıvağın viskozitesi (vb. gibi).

Fenobarbitalin yağlı sıvağlardan daha düşük erime derecesine sahip olanları ile hazırlanan supozituarlarından emiliminin kullanılan sıvağın tipinden etkilendiği bildirilmiştir^{1,4}. Sıvağın hidroksil değeri artıka ve polietilen glikol (PEG) sıvağları kullanıldığında daha yüksek molekül ağırlıklı olan PEG sıvağları kullanıldığında etkin maddenin daha kısa zamanda emildiği belirtilmektedir^{7,8}. Suda çözünürlüğü yüksek olan etkin maddeler için emülsiyon tipi sıvağlarda, sıvağıdaki su miktarının artırılması veya hidrofilik polimer miktarının artırılması ilacın sıvağıdan salımını uzatmaktadır⁴.

İlacın fiziko-kimyasal özelliklerine bağlı faktörler

- Etkin maddenin sudaki çözünürlüğü
- Etkin maddenin iyonizasyon derecesi ve pK_a 'sı
- Etkin maddenin lipitlerdeki çözünürlüğü/partisyon katsayısı
- Etkin maddenin partikül büyüklüğü

Etkin madde emilmeden önce mutlaka çözünmelidir, çünkü katı halde emilmesi ve etki göstermesi mümkün değildir. Bunun olabilmesi için de sıvağın erimesi veya çözünmeye başlaması gerekir. Çözünmeden sonra etkin maddenin rektum sıvısına geçmesi, mukozal membranlara partisyonu, difüzyonu ve emilimi söz konusu olacaktır. Hızlı ve etkin bir emilim için yağlı sıvağ kullanılacak ise etkin maddenin suda çözünürlüğü yüksek olan tuz formları tercih edilebilir. Örneğin barbitol sodyum, efedrin sülfat, kinin hidroklorür, sodyum salisilat bunların asit veya bazlarına göre yağlı sıvağlar için daha uygundur⁴.

Supozituar sıvağları

İdeal bir supozituar sıvağı şu özellikleri taşımalıdır:

- 1- Mukozal membranlar için toksik ve iritan olmamalıdır,

- 2- Etkin madde ile geçimli olmalıdır,
- 3- Sıvağ, rektum sıcaklığında erimeli veya rektum sıvısında çözünmelidir,
- 4- Erime derecesi ile donma derecesi arasında fark supozituar hazırlamaya elverişli olmalıdır,
- 5- Donduğu zaman kalıptan kolaylıkla çıkarılabilmelidir,
- 6- Stabil olmalı ve bekletme ile etkin maddenin emilimini değiştirebilecek farklılıklar oluşmamalıdır.

Genel olarak supozituar sıvağları yağlı sıvağlar, hidrofilik sıvağlar (suda dağılan sıvağlar ve suda çözünen sıvağlar) olmak üzere iki grupta incelenir.

1-Yağlı sıvağlar:

Kakao yağı

Yağlı sıvağlar grubundadır. Yapısındaki yağ asitleri (oleodipalmitin veya oledistearin gibi) nedeni ile farklı polimorfları vardır. Hazırlama sırasında dikkat edilmez ise (yüksek sıcaklıklarda tutulması ve aniden soğutulması gibi) metastabil olan ve daha düşük erime derecesine sahip polimorflarına dönebilir ve problemler yaratabilir. Kakao yağı erime derecesi olan 35°C'de eritilip kendi halinde soğutulursa, 22°C'de eski haline döner; ancak 35°C'nin üzerinde ısıtılırsa, 22°C'de katılaşmaz. Çünkü, normal halde dayanıklı olan β formu yüksek sıcaklıklarda dönüşüme uğrar α ve γ formuna döner. Kakao yağında bulunan yağ asitlerinden oleodipalmitin ve oleodistearinin α , β , β' ve γ polimorfları vardır. β ve β' nün erime sıcaklıkları daha yüksek iken, diğer polimorfların erime dereceleri daha düşüktür. Isıtma ile bu polimorflara dönüşüm olur. Su tutma yeteneği zayıf bir sıvağ olup, fenol ve türevleri, esanslar ve kloral hidrat gibi bazı maddelerle geçimsizdir. Kakao yağına sulu çözeltiler ile daha kolay karışabilmesi ve içindeki maddeleri daha kolay vermesi için emülgatör maddeler ilave edilebilir (gliserin monostearat, setil alkol, kalsiyum stearat gibi).

Diğer doğal yağlar

Bu amaçla domuz yağı, domuz yağı-mum (sera) karışımı (2:1), hindistan cevizi yağı ve domuz yağı karışımı, hindistan cevizi yağı ve mum karışımı kullanılabilir.

Hidrojenlenmiş yağlar

Bu grupta hidrojenlenmiş yer fıstığı, hindistan cevizi (*Suppositol*®), ayçiçeği, pamuk ve soya yağı, bitkisel

Tablo 19.2 Bazı supozituar sıvağları ve özellikleri^a

Adı	Üreticisi	Bileşimi	Erime derecesi °C	Sabunlaşma indeksi	İyot indeksi	Açıklama
Adeps Solidus		Doymuş yağ asitlerinin mono ve digliseritlerinden oluşan trigliseritler	33.5-35.5	225-240	<7	Alman Farmakopesinde mevcut
Cotomar	Procter and Gamble, USA	Kısmen hidrojenlenmiş pamuk tohumu yağı	37	191	70	
Hydrokote 25	Capital City Products Co. USA	Hindistan cevizi ve hurma çekirdeği yağının yüksek erime dereceli fraksiyonları, % 0.25 lesitin içerebilir	33.6-36.3	235-245	<4	Dar erime ve donma aralığına sahiptir
Hydrokote 711			39.5-44.5	230-240	<4	Geniş erime ve donma aralığına sahiptir
Hydrokote SP			31.1-32.3	245-255	<6	Çok dar erime donma aralığına sahiptir
Idropostal	Medifarma, İtalya	Polietilen oksitin kondenzasyon ürünüdür	53-60		<1	Toz formunda suda çözünür
Kaomel	Durkee Foods, USA	Hidrojenlenmiş trigliseritlerin fraksiyonu	35-38	194	<10	
Massa Estarium-A	Edelfett-Werke Werner Schluter, Almanya	Doymuş yağ asitlerinin mono, di ve trigliseritlerinin karışımı	33-35	225-240	<1	Sulu çözeltide emülsiyon oluşturur, lokal etki için gecikmiş salıma neden olur
Massa Estarium-AB			29-31	235-245	<3	Düşük erime derecesine sahiptir
Massa Estarium-B			33.5-35.5	225-240	<3	Erime derecesi vücut sıcaklığının altındadır
Massa Estarium-C			36-38	225-235	<3	Sıcak bölgelerde saklanacaksa uygundur, erime derecesini yükseltmek için de kullanılabilir
Massa Estarium-D			40-42	220-230	<3	Erime derecesi yüksektir
Massa Estarium-E			34-36	215-230	<3	Su, alkol ve gliserin ile emülsiyon yapar
Massa Mf 13	Medifarma, İtalya	Doymuş yağ asitlerinin di ve trigliseritlerinin karışımıdır	36-37	225-235	2-3	Yağda çözünür, yoğunluğu 0.93-0.94'tür
Massupol 15	Croklan. B. V, Hollanda		34-37	230-240	<3	Eritme ve basınç ile şekillendirme için uygundur, yağda çözünür
Neosuppostal-N	Medifarma, İtalya	Emülgatör ve yağ alkollerinin hidrojenlenmiş trigliseritleridir	37-38	112	9-11	Antibiyotik, bitkisel ekstraktlar ve vitaminlerle geçimlidir, yağda çözünür veya disperse olabilir
Paramount-B	Durkee Foods, USA	Hidrojenlenmiş bitkisel yağlardır	34.5-35.5	235-245	<3	
Suppocire AIML	Gattefosse, Fransa	Doğal bitkisel yağ türevlerinin mono, di ve trigliseritlerinin ötektik karışımlarıdır	33-35	225-245	<2	

Tablo 19.2 Bazı supozituar sıvağları ve özellikleri⁴ (devamı)

Suppocire AM			35-36.5	225-245	<2	
Suppocire AP			33-35	200-220	<2	
Suppocire BS2X			36-37.5	220-240	<3	
Suppocire NA ₀			35.5-37.5	225-245	<2	
Novata Type AB	Henkel International, Almanya	Doymuş yağ asitlerinin mono, di ve trigliseritlerinin karışımıdır	29-31	235-245	<3	Erime derecesi düşüktür
Novata Type AB			33.5-35.5	225-240	<3	Soğukta saklamak için uygundur
Novata Type B			33.5-35.5	225-240	<3	Eczane pratiği için uygundur
Novata Type BC			33.5-35.5	225-240	<3	Endüstriyel uygulamalar için uygundur, elastik özelliği fazladır
Novata Type BD			33.5-35.5	225-240	<3	Hidroksil grupları azdır, daha az reaksiyona girme eğilimindedir
Novata Type BBC			34-36	225-240	<3	Otomatik uygulamalar için uygundur
Novata Type E			34-36	215-230	<3	Emülsiyon tipi preparatlar için uygundur
Novata Type BCF			35-37	225-240	<3	Kristal maddeler için uygundur
Novata Type C			36-38	225-235	<3	Düşük erime dereceli maddeler ve tropikal bölgeler için uygundur
Novata Type D			40-42	220-230	<3	Erime derecesi yüksektir
Suppostal-N	Medifarma, İtalya	Emülgatör ve yağ alkollerinin hidrojenlenmiş trigliseritleridir	37-38	98	16-18	Yağda çözünen maddeler, ötektik karışımlar ve kloral hidrat için uygundur
Suppostal-Es			38-39	99	18-20	Esansiyel yağları tutabilir, balsamlar ve yağda çözünen maddeler için uygundur
Witepsol H12 (Imhausen)	Dynamit Nobel, Almanya	Doymuş bitkisel yağ asitleri ve monoglisitlerinden oluşan trigliseritlerdir	32.3-33.5	240-245	<7	Endüstriyel üretim için uygundur
Witepsol H15			33.5-35.5	230-240	<7	Endüstriyel üretim için uygundur
Witepsol W35			33.5-35.5	225-235	<7	Küçük çaplı üretimler ve hızlı soğutma için uygundur
Witepsol S55			33.5-35.5	220-230	<7	Vajinal supozituarlar için uygundur
Witepsol E75			37-39	220-230	<7	Yüksek erime dereceli ötektik karışımlar ve tropikal bölgeler için uygundur
Witepsol E85			42-44	220-230	<7	Erime derecesi yüksektir
Polyethylene Glycol 1000	Dow Chemical, USA	Etilen oksitin düz zincirli polimeridir	38-41			Yumuşak ve mumsudur
Polyethylene Glycol 1450			42-47			Katıdır
Polyethylene Glycol 4000			40-48			
Polyethylene Glycol 6000			35-49	95-115		Tek başına veya karışım halinde yağlarla, emülsiyon bazları ile sağlamlık vermek için kullanılır.

yağ ve hidrojenlenmiş lanolin (*Suppolanol*), hidrojenlenmiş hurma çekirdeği yağının işlenmesi ile elde edilen yağlar (*Suppocire*) yer alır⁹.

Sentetik veya yarı sentetik yağlar

Supozituar sivağı olarak daha çok doymuş yağ asidi gliseridi olan *Witepsol (Imhousen)* ve *Massa Estarinum* kullanılır. Witepsol %1 oranında monogliserit içerir ve bu maddenin emülgatör özelliği vardır. Witepsolün H, W, S, E ile gösterilen değişik tipleri vardır. Massa Estarinum, esas olarak mono, di ve tri gliserit karışımlarını içerir. Doymuş yağ asidi içermez ve kolay bozunmaz. Erime derecelerine göre A,B,C,D,E gibi harflerle gösterilen pek çok çeşidi vardır.

Doymuş yağ alkollerinin kondenzasyon ürünleri de (*Suppobase G gibi*) supozituar sivağı olarak sıklıkla kullanılabilir.

2- Suda çözünen, suyla karışabilen sivağlar

Suda çözünen sivağlardan en çok polietilen glikol (PEG) türevleri kullanılır (Tablo 19.2). Salisilik asit ile köpeklerde yapılan çalışmalar salisilik asidin rektal yoldan verildiğinde, PEG sivağlarından kakao yağına göre daha yüksek plazma seviyesi verecek şekilde emildiğini göstermiştir¹⁰. Aspirin ve salisilik asitle yapılan diğer bir çalışmada ise, aspirinin hidrofilik sivağlardan daha kolay salındığı, salisilik asidin ise kakao yağı içeren sivağdan daha hızlı salındığı saptanmıştır¹¹. PEG sivağları gümüş tuzları, aspirin, fenol, krezol, kinin, piramidon, iyot, tannik asit, sülfonamitler ile geçimsizdir. Genel olarak indirgen maddelerle geçimsizdir. Kafur, salisilik asit ve barbital sodyum ile PEG karıştırılırsa etkin maddede çökmesi olur.

Jelatin, gliserin (1:1) sivağı da yaygın olarak kullanılmaktadır. Daha çok vajinal supozituarlarda tercih edilir. Jelatin tanen ve civa tuzları ile geçimsizdir. Hem sabunun, hem de gliserinin pürgeyici etkilerinden yararlanmak amacı ile sabunlu gliserin sivağı da kullanılabilir. Gliserin, sodyum stearat ve su (9.1:0.9:0.5) karışımı bazı farmakopelere de kayıt edilmiş sivağlardandır.

Propilen glikol, jelatin-gliserin karışımından hazırlanan sivağlar, gliserin stearat sivağları da suda çözünen sivağlar grubundadır.

Suda dağılan sivağlar

Polioksietilen stearat (Myrj 51) ve sorbitan türevleri suda dağılan sivağlar olarak kullanılırlar.

Supozituar sivağında yapılan denetimler

A- Sivağın elde edildiği kaynak ve bileşimi

Bu amaçla sivağın doğal kaynaklı, sentetik veya yarı sentetik olup olmadığı değerlendirilir. Sivağın geçimsiz olduğu bileşenler bu şekilde belirlenebilir ve formüle ilave edilecek koruyucular, emülgatör maddeler ve antioksidanlar buna göre seçilir.

B- Erime aralığı

Sivağın erime derecesi daha önce supozituarlarda anlatıldığı gibi yapılır.

C- Katı/yağ indeksi (Solid-fat index, SFI)

Supozituar karışımı saf olmayıp bir bileşim ise, kesin bir erime derecesine sahip olmayabilir. Bu nedenle katı/yağ oranı indeksi de kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda sivağ içinde katı madde oranı arttıkça erime derecesinin daha dar bir aralığa girdiği saptanmıştır. Deri sıcaklığı 32°C olduğuna göre dokunulduğunda kuru ve katı hissedilen katı/yağ karışım oranı yaklaşık % 30 olarak belirlenmiştir.

D- Hidroksil değeri

Sivağdaki serbest hidroksil gruplarını ifade eder. Bu değer bir yağı asetillemek için gerekli asetik asidi nötraliye eden KOH'in mg miktarı olarak ifade edilir.

E- Sabunlaşma değeri

Bu değer sivağ içindeki esterleri sabunlaştıran serbest yağ asitlerini nötralleştirmek için gerekli KOH'in mg miktarı olarak ifade edilir.

F- İyot değeri

Bu değer de 100 g sivağdaki yağ ve diğer doymamış bileşenlerle reaksiyona giren iyot miktarı olarak verilir.

G-Su değeri

Bu değer 100 g. sivağda bulunan su miktarı olarak verilir.

H- Asit değeri

Bu değer de 1 g sivağdaki serbest asit miktarı olarak belirlenir. Düşük asit değerleri daha iyi kalitede sivağı temsil eder.

Supozitivarların kullanılması, etkin madde salınımı ve etkileri ile ilgili çalışmalar

Rektumun yüzey alanı küçüktür ve az miktarda sıvı bulundurmaktadır. Ayrıca uygulanan supozitivar defekasyon istemi de oluşturabilir ve dışarı atılabilir. Bu istenmeyen durumlar dışında supozitivarlar yerel ya da sistemik etki elde etmek için kullanılabilirler. Ancak hemoroidlerde lokal etki için kullanımı fazladır. Rektuma uygulanan ilaç şekilleri arasında supozitivarlar, jeller ve enemalar (lavmanlar) sayılabilir. Kontrollü salım yapan rektal dozaj şekilleri de vardır¹⁰.

Supozitivardan etkin maddenin salım hızının kontrol edildiği rektal yoldan uygulanmak üzere tasarlanmış sistemler üzerinde pek çok çalışma yapılmıştır. Bunlar arasında matris tipi rektal dozaj şekilleri, etkin maddenin mikrokapsül halinde supozitivar içinde verildiği sistemler, jel oluşturan polimerlerle hazırlanan supozitivarlar sayılabilir¹². Bu amaçlarla klasik olarak bilinen supozitivar sivağlarının yanında tek başlarına veya karışım olarak polietilen glikol¹³, lesitin, izopropil miristat¹⁴, selüloz asetat ftalat, hidroksipropil metil selüloz ftalat, hidroksipropil metilselüloz süksinat, değişik tipteki polietilen glikoller^{15,16} (PEG 1000, 1540, 2000, 4000), aljinik asit¹⁷, Poloksamer 407, Poloksamer 188 ve Polikarbofil¹⁸ kullanılabilir. Sivağ olarak PEG ile Wittepsolün karışımı da kullanılabilir. İndometasinin kontrollü salım yapan mikroküreleri (etil selüloz ile hazırlanmış) supozitivarlar sivağına (PEG+Wittepsol) ilave edilmiş ve invitro ortamda 480 dakika kontrollü salım yaptığı tespit edilmiştir¹⁹.

Rektal yoldan kullanılmak üzere hazırlanmış ve ALZA firması tarafından üretilen OSMET isimli taşıyıcı sistem supozitivardan biraz büyüktür, hacmi 2 mL dir ve önceden programlanabilen bir hızda 24-40 saat süreyle salım yapabilir. Etkin madde depo kısmındadır. Bunun dışı depo ozmotik etkiyi sağlayan, ozmotik bir maddeyle çevrilmiştir. Bunun dışında da yarı geçirgen bir membran yer alır. Bu membranın üzerinde de etkin madde çözeltisinin veya süspansiyonunun salımını

sağlayan delik vardır. Depo istenen etkin madde ile doldurulur ve sistem uygulandığında salım yapmaya başlar^{12,20}.

Genel olarak etkin madde ve supozitivar sivağı seçiminde salım ile ilgili olarak aşağıdaki tablo dikkate alınmalıdır:

Tablo 19.3 Etkin madde ve seçilen sivağın supozitivardan etkin madde salımına etkisi

Etkin madde-Sivağ	Etkin madde salımı
Yağda çözünen ilaç + Yağlı sivağ	Yavaş salım, sivağdan yavaş uzaklaşma eğilimi
Suda çözünen ilaç + Yağlı sivağ	Hızlı salım
Yağda çözünen ilaç + Suda dağılan sivağ	Orta hızda salım
Suda çözünen/dağılan ilaç + Suda dağılan sivağ	Difüzyona bağlı orta hızda salım

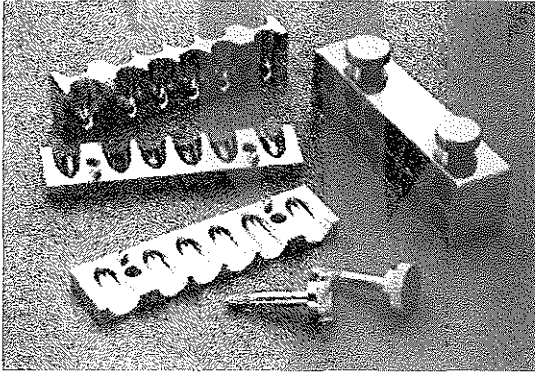
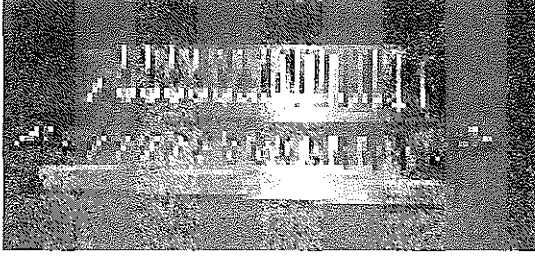
Supozitivar hazırlama yöntemleri:

Supozitivarlar genel olarak dört yöntemle hazırlanırlar:

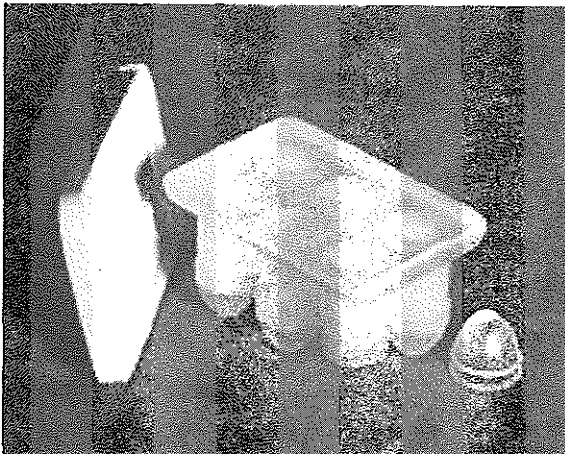
1- Sıcakta hazırlama:

Etkin madde erimiş sivağ içinde süspansiyon halinde tek düze olarak dağıtılır, donmaya yakın kalıplara dökülür. Etkin maddenin sivağ içinde çözünmemesi yeğlenir. Genellikle, etkin madde suda çözünmüyorsa, suda çözünen bir sivağ içinde dağıtılması, suda çözünüyorsa yağlı sivağlarda hazırlanması tercih edilir. Sivağ içinde dağıtılmak istenen katı, yarı-katı madde tekdüze olarak dağılmıyorsa, uygun bir yüzey etkin madde kullanmak gerekebilir. Bu yöntemde dikkat edilecek nokta, sivağı birdenbire fazla ısıtmamaktır. Aksi halde çok acı hale gelen kütlelerin viskozluğunun azalmasından dolayı süspansiyon haldeki ilaçlar supozitivarın dibine çökerler. Supozitivar kütlesi hazırlandıktan sonra, genel olarak metalden yapılmış ve iki parçadan oluşan kalıplara dökülür (Şekil 19.3). Kalıpların her iki parçası karşılıklı olarak sızdırmaz şekilde kapanabilmelidir. Kütle dökülmeden önce supozitivarların kalıptan kolay çıkabilmesi için kalıplar, sıvı parafin, gliserin veya badem yağı gibi yağlı maddeyle yağlanır. Kütle, kalıp deliklerini tama-

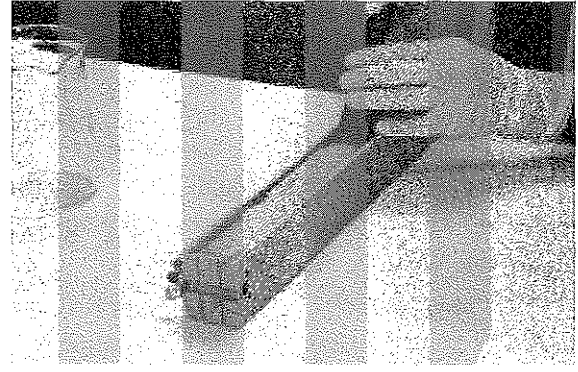
men doldurup biraz da taşacak şekilde dökülür, çünkü soğuyunca kütlenin hacmi küçüleceğinden, üst yüzü içeri çöker. Kalıplar soğumaya bırakılır; soğuduktan sonra bir spatülle üzerindeki fazlalık kısmı kazınarak alınır ve iyice sertleştikten sonra supozituarlar kalıplarından çıkarılır (Şekil 19.3-19.6).



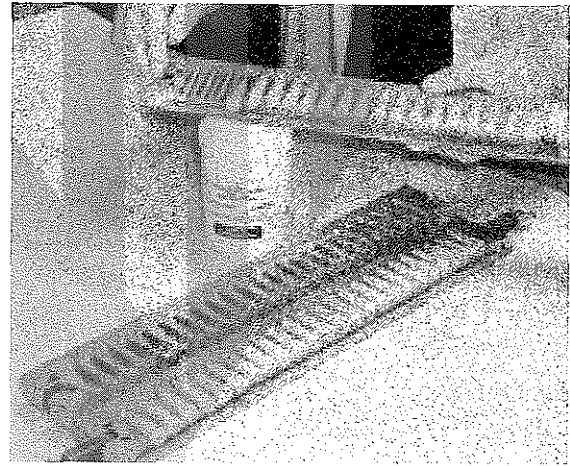
Şekil 19.3 Supozituar hazırlamada kullanılan metal kalıplar



Şekil 19.4 Supozituar hazırlamada kullanılan plastik kalıplar



Şekil 19.5 Supozituar hazırlanırken eritilmiş etkin madde sıvağ karışımının kalıplara dökülmesi²¹



Şekil 19.6 Supozituarların kalıptan çıkarılması²¹

Supozituar hazırlama hesapları

Supozituar yapımında dikkat edilecek bir nokta da, her etkin maddenin ne kadar sıvağın yerini tutacağıının bilinmesidir. Bu, etkin maddenin yoğunluğuna ve madde sıvağ içinde çözünüyorsa moleküllerin karşılıklı etkileşmesine bağlıdır.

Yer tutma faktörü veya deplasman faktörü, bir gram maddenin kaç gram sıvağın yerini tuttuğunu belirtir ve aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanır:

$$f = \frac{a-(b-c)}{c} \quad (19.1)$$

Burada,

f= Etkin maddenin yer tutma faktörü

a= Sadece sivağla yapılmış supozitivarın ağırlığı (g)

b= Etkin maddeli supozitivarların ağırlığı (g)

b-c= Etkin maddeli supozitivarlardaki sivağ miktarı (g)

c= Bir supozitivardaki etkin madde miktarı (g)

Buradan bir supozitivar için gerekli sivağ miktarı şöyle hesaplanır:

$$M = S - (f \cdot g) \quad (19.2)$$

M= Gereken sivağ miktarı (g)

S= Sadece sivağla yapılmış supozitivarın ağırlığı (g)

g= Etkin madde miktarı (g)

Bundan başka kitaplarda supozitivar sivağları ile ilgili hesaplarda yoğunluk faktöründen (density factor) de bahsedilir. Bu da:

Yoğunluk faktörü,

$$YF = 1/f \quad (19.3)$$

formülünden bulunabilir, ya da önceki formüllerde f yerine 1/YF olarak kullanılabilir. Tablo 19.4'de bazı maddeler için YF değerleri verilmiştir.

Supozitivar kalıbı olarak son zamanlarda plastikten hazırlanmış plastik ambalajlar da kullanılmaya başlanmıştır. Plastik ambalaj supozitivara verilmek istenen şekildedir ve otomatik cihazlarda doğrudan ambalajı içine doldurulur ve katılaştırması sağlanır.

2- Soğukta hazırlama yöntemi:

Bu teknik sıcakta bozulan etkin maddelerle veya sivağlarla supozitivar hazırlamak için daha uygundur. Bu yöntemle elle hazırlama yöntemi de denilebilir. Toz ilaçlar karıştırılıp az miktarda sivağ ile ezilir. Geri kalan sivağ yavaş yavaş ilave edilir. Havan veya pilül tahtası üzerinde spatülle veya havan ile ezilerek homojen bir kütle haline sokulur. Uygun kalınlıkta bir çubuk haline getirilir; belirli uzunlukta kesilip her parça filtre kağıdı veya yağlı kağıt içinde supozitivar şekline konulur. Eskiden kullanılan bir yöntemdir. Eczanelerde eskiden kontraseptif amaçlı vajinal supozitivarlar (boller) hazırlanırdı.

3- Basınç ile şekil verme yöntemi:

Supozitivar kütlesi soğuk usüldeki gibi tekdüze hale getirildikten sonra, özel aletin silindiri içine itilip, silindir kapatılır. Vidası bükülerek veya üstten bastırılarak kalıp içine itilir. Bu işlemleri otomatik olarak yapan makineler de vardır (Şekil 19.7).

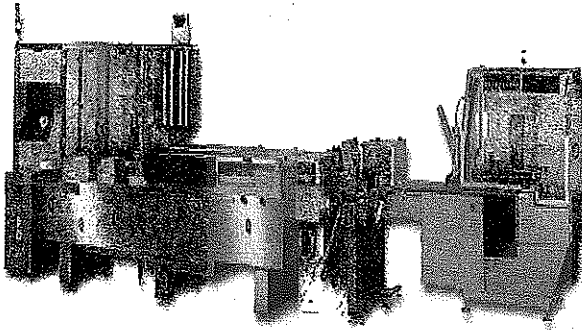
Tablo 19.4 Bazı maddeler için kakao yağına göre YF değerleri¹⁻⁴

Etkin madde	Kakao yağına göre YF değeri
Aminofilin	1.1
Aminopirin	1.3
Aspirin	1.3
Balık nefsi	1.0
Barbital	1.2
Belladon ekstresi	1.3
Benzoik asit	1.5
Beyaz balmumu	1.0
Bizmut karbonat	4.5
Bizmut salisilat	4.5
Bizmut subgallat	2.7
Bizmut subnitrat	6.0
Borik asit	1.5
Çinko oksit	4.0
Çinko sülfat	2.8
Dijital yaprağı	1.6
Fenobarbital	1.2
Fenol	0.9
Gallik asit	2.0
Gliserin	1.6
Hint yağı	1.0
İhtiyol	1.1
İodoform	4.0
Kinin hidroklorür	1.2
Kloral hidrat	1.3
Kokain hidroklorür	1.3
Mentol	0.7
Morfin hidroklorür	1.6
Opium	1.4
Parafin	1.0
Peru balsamı	1.1
Potasyum bromür	2.2
Potasyum iyodür	4.5
Prokain	1.2
Rezorsinol	1.4
Salisilik asit	1.3
Sodyum bromür	2.3
Sülfatiazol	1.6
Şap	1.7
Tannik asit	1.6

4- Otomatik makinalarla hazırlama:

Bugün sanayide otomatik makinalarda supozituar üretimi yapılmaktadır. Bu makinalar ısıtma sistemleri ile sivağı veya karışımı istenen sıcaklığa getirebilirler ve otomatik olarak üretim yaparlar.

Hazırlanan supozituarlar otomatik olarak alüminyum tabakalara sarılarak ambalajlanır (Şekil 19.7)



Şekil 19.7 Otomatik supozituar hazırlama makinesi²² (SAAS-6, SARONG S.P.A. İtalya)

Laboratuarda Supozituar Hazırlarken Dikkat Edilmesi Gereken Hususlar

- Hazırlanması istenen miktarın %10 fazlası üzerinden çalışmak kayıplardan gelebilecek eksiklikleri önler,
- Kalıplar kuru ve temiz olmalıdır,
- Toz madde varsa önce bunu iyice toz ederek kullanılmalı veya tozların partikül büyüklüğü ve dağılımının türdeşik olduğundan emin olunmalıdır,
- Sivağ ve etkin madde homojen oluncaya kadar karıştırılmalıdır,
- Karıştırma işlemine kalıba dökene dek devam edilmelidir,
- PEG sivağları su banyosu üzerinde yeterince bekletilmeli ve sivağın hepsinin eridiğinden emin olunmalıdır,
- Kakao yağı ile çalışırken kum banyosunda (su banyosu sivağın veya etkin maddenin nem içeriğinin değişmesine neden olabilir) sabit sıcaklıkta ve sıcaklığın fazla artmasına izin verilmeden 37°C'de çalışılmalıdır.

Supozituarlarda Yapılan Denetimler

A-Görünüş:

Supozituarlar boyuna kesilir, iç ve dış yüzeylerinin tektür olup olmadıkları incelenir.

B- Ağırlık Sapması:

Ortalama supozituar ağırlığı hesaplanır. Sonra 20 supozituar tek tek tartılır. Tek tek tartılan bu supozituarlardan 18 tanesi ortalamadan % 5'den fazla sapma göstermemeli; en çok iki supozituarın sapması % 7.5' dan fazla olmamalıdır²³.

C- Etkin Madde Miktarı:

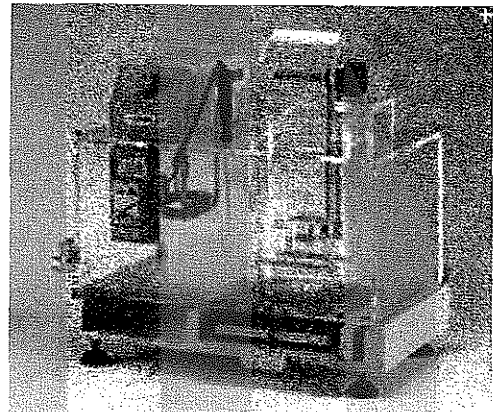
Hazırlanmış olan supozituarlarda etkin madde miktarı hesaplanır. Bunun için valide edilmiş analitik yöntem kullanılmalıdır. Supozituardaki etkin madde miktarı ve formüde verilen etkin madde miktarı karşılaştırılır ve bağıl sapma hesaplanır.

D- Erime derecesinin tayini

Supozituar sivağının erime derecesi tayin edilir, bu spesifikasyonlarına uygun olmalıdır.

E- Erime Süresi:

Supozituar, içinde uygun ağırlık bulunan polietilen torba içine hava kalmayacak şekilde yerleştirilir. 37°C'lik su banyosuna daldırılır. Supozituarın erimesi için geçen süre saptanır. Yarım saat içinde erimiş olmalıdır. (Şekil 19.8)



Şekil 19.8 Supozituarda erime derecesi ve süresinin tayini için kullanılan bir cihaz²⁴ (Pharmatest PTSBE)

F-Kırılma ve Mekanik Dayanıklılık Denetimi:

Supozituar şeklini almış sivağın belirli sıcaklıkta üzerine konulan ağırlığa dayanması ile yapılır. Rektuma

uygularken tatbik edilecek basınca dayanıklılığın anlaşılması açısından önemlidir.

Bunun için supozituarların kırılma noktasını tespit eden alet kullanılır. Alet, içine supozituarın yerleştirildiği bir bölme ve bu bölmedeki suyun düzenli dolaşımını sağlayan termostatlı su banyosundan oluşmaktadır. Deneyin yapılacağı sıcaklık 25°C'dir. Supozituarlar test sıcaklığında en az 24 saat bekletilmelidir. Alet istenilen test sıcaklığına ayarlanır. Önceden bekletilen supozituarlar test bölmesine, sivri kısmı yukarıya gelecek şekilde yerleştirilir. Bölmenin kapağı kapatılır. Aletin boş ağırlığı 600 gramdır. Birer dakika ara ile 200 gramlık ağırlıklar ilave edilerek, supozituar kırılana kadar bu işlem tekrarlanır.

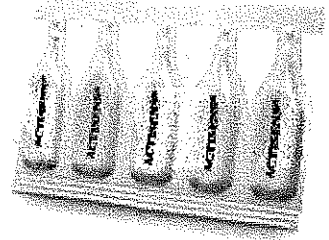
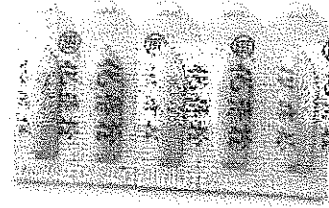
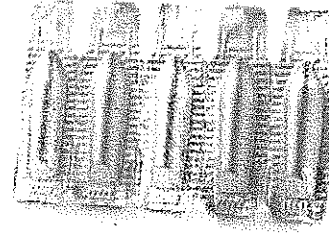
Eğer supozituar ilk 600 gramlık boş ağırlıkla kırılıyorsa, kullanılmayacak kadar yumuşaktır. Eğer ilave edilen ağırlıklar yardımıyla kırılmışsa, tüm ağırlıkların toplamı alınır. Son ağırlık konduktan sonraki 20 saniye içinde kopma olursa, bu ağırlık total ağırlığa ilave edilmez. 20-40 saniye arasında kopma olduğunda, son ağırlığın yarısı; 40 saniyeden sonra kopar ise, son ağırlığın tümü toplam ağırlığa ilave edilir.

G- Supozituarlardan Etkin Madde Salımı

Etkin madde supozituar sıvağından spesifikasyonuna uygun olarak salınmalıdır. Etkin maddenin supozituardan salımını incelemek için yapılmış cihazlar temel olarak tablet ve kapsüller için kullanılan invitro çözünme hızı test aletlerine (palet ve döner sepet yöntemlerine) benzer. Bunun yanında sürekli akış hücreleri de supozituarlardan etkin madde salımını incelemek için kullanılabilir.

Supozituarların Saklanması

Işıktan ve nemden korunacak şekilde serin yerde veya 0-4°C'de buzdolabında saklanmalıdır. Bunun için genellikle alüminyum folyo, polietilen veya naylon ambalajlar kullanılır (Şekil-19-9)



Şekil 19.9 Supozituarların saklanması için kullanılan değişik ambalajlar

Özellikle kakao yağı içeren supozituarlar kesinlikle buzlukta saklanmamalıdır, aksi takdirde polimorf dönüşümü sonucunda kısa zaman içinde özelliklerini değiştirebilirler.

Supozituar formülasyona karar verilirken dikkat edilecek hususlar

Öncelikle supozituarın:

- Lokal olarak mı yoksa sistemik olarak mı etki göstermesinin istendiği,
- Uygulanacak bölgenin neresi olduğu (vajinal, rektal veya üretraya uygulananlar),
- Etkinin hızlı mı, yavaş mı, yoksa uzun mu olmasının gerektiği soruları cevaplanmalı ve formülasyona ona göre karar vermelidir. Önce supozituardan etkin madde salımı istenen amaca göre 36-37°C'de yapılacağından, etkin madde ve sıvağın bu sıcaklıklarda stabil olması gerektiği göz önüne alınmalıdır. Buna göre seçilen sıvağlardan etkin madde salımı

ve stabilite testleri yapıldıktan sonra en uygun olanı belirlenmelidir. Belirlenen formülasyon öncelikle toksisite, iritasyon ve allerji açısından denetime tabi tutulmalıdır.

Sistemik etkili supozituar hazırlanmasında dikkat edilecek hususlar

Yukarıda bahsedilen özelliklere göre uygun olan sıvağ seçildikten sonra etkin maddenin ve varsa diğer maddelerin tektür dağılıp dağılmadığı incelenmelidir. Eğer etkin madde suda çözünüyorsa yağlı sıvağ, yağda daha fazla çözünüyorsa su içeriği daha yüksek olan sıvağ seçmek etkin maddenin hızla salınmasına neden olacaktır. Etkin maddenin partikül büyüklüğünün de 100-mesh'den küçük olması sistemik etki için uygundur¹⁻⁴.

Lokal etkili supozituar hazırlanmasında dikkat edilecek hususlar

En fazla hemoroide karşı, analjezik ve antiseptik olarak hazırlanması istenilir. Bu formülasyonların sistemik etkili olanların aksine, yavaş erimesi ve yavaş salım yapılması istenir. Yerel etki yarım saat ile dört saat arasında oluşmalıdır. İlaç salımının ve erimenin en fazla altı saat içinde %100 olarak sonuçlanması istenir. Daha önce bahsedilen tüm konular incelenmeli ve stabilite çalışmaları yapılmalıdır¹⁻⁴.

Supozituar hazırlamada karşılaşılan bazı problemler ve nedenleri

1-Supozituardaki su miktarı

Supozituar hazırlanırken çözücü olarak su kullanılmasından kaçınılmasının nedenleri şunlardır¹⁻³:

- Su yağların oksidasyonunu hızlandırır,
- Preparat içindeki su buharlaşırsa, etkin madde kristallenebilir,
- Preparat içindeki su etkin maddenin absorpsiyonunu kolaylaştırır da, bu ancak preparat içinde % 50'den fazla olduğu zaman anlamlı olur; bu da çok fazla bir değerdir,

- Diğer bileşenlerle etkileşme ancak su varlığında daha fazla olur. Susuz maddelerin kullanımını bunu önleyecektir,
- Ortamda suyun bulunması bakteri ve diğer mikroorganizmaların üremesini kolaylaştırır ve ürünün mikrobiyal kalitesi hızla bozulur.

2- Nem çekicilik

Gliserin-jelatin supozituarları kuru ortamlarda hızla nem kaybederler, fakat nemli ortamlarda da su içerikleri artar. Polietilen glikol sıvağları da nem çekicidirler. Bunların nem çekicilik özellikleri aynı zamanda polimerin zincir uzunluğu ile de ilgilidir. Yüksek molekül ağırlıklı uzun zincirli olanları daha az nem çekicidirler. 4000 ve 6000 serilerinde ise, nem çekicilik oldukça azdır¹⁻³.

3- Geçimsizlik

PEG sıvağları, daha önce de bahsedildiği gibi pek çok madde ile geçimsizdir. Penisilin G pek çok sıvağda (örneğin kakao yağı vb) stabil iken, PEG sıvağlarında hızla dekompoze olur¹⁻⁴.

4- Viskozite ve kırılmalık

Bazı sıvağların viskozitesi bazı maddelerle değişir ve istenmeyen oranda azalabilir. Bunun için katı olan setil, stearyl veya miristil alkol ilavesi, % 2 oranında alüminyum monostearatın yağlı sıvağlara ilavesi düşünülebilir¹⁻⁴.

5- Oksidasyon

Yağlı supozituar sıvağları bozulmaya, kokuşmaya (ransitleşme) eğilimlidirler. Bu nedenle formülasyona fenol, hidrokinon, tokoferoller, propil gallat, tannik asit, bütilhidroksi anisol (BHA) ve bütilhidroksi toluen (BHT) konulabilir¹⁻⁴.

Sorular

- 1- Rektal absorpsiyona etki eden faktörler nelerdir?
- 2- Sadece sıvağ ile yapılan supozituarın ağırlığı 2 g dır. 100 mg salisilik asit içeren supozituar 2.05 g olarak tartıldığına göre deplasman faktörü nedir? (Cevap: f=0.5).
- 5- Deplasman faktörü 1.25 ise, yoğunluk faktörü nedir? (Cevap: YF=0.8).

Kaynaklar

1. "Suppositories", Remington, The Science and Practice of Pharmacy, (Ed: AR Gennaro, NG Popovich, AD Marderosian, RL Schnaare, JB Schwartz, GR Hanson, T Medwick, HS White), 20th. Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Maryland, USA, 2000, s.852-857.
2. <http://pharmilabs.anc.edu/suppository.molds.htm>
3. Wood E, Wibon CG, Hardy JG, "The spreading of foam and solution enemas", *Int. J. Pharm.*, 25, 191, s.1985.
4. Coben LJ, Lieberman HA, "Suppositories", *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, Second Ed. Lea & Febiger, 200 Chester Field Parkway, Malvern, USA, 1986, s.564-588.
5. Schurgers N, Blaey CJ, "Effect of pH, buffer concentration and buffer composition on the absorption of theophylline from the small intestine of the rat", *Int.J.Pharm.*, 19,283-295, 1984.
6. <http://en.wikipedia.org/wiki/rectum>
7. Samy EM, Hassan MA, Tous SS and Rhodes CT, "Improvement of availability of allopurinol from pharmaceutical dosage forms I - suppositories", *Eur.J.Pharm.Biopharm.*, 49, 119-127, 2000.
8. Matsuda H, Arima H, "Cyclodextrins in transdermal and rectal delivery", *Adv.Drug Del.Rev.*, 36, 81-89, 1999.
9. Elsohly MA, Little TL, Hikai A, Harland E, Stanford DF and Walker L, "Rectal bioavailability of delta-9-tetrahydrocannabinol from various esters", *Pharmacol.Biochem.Behavior*, 40, 497-502, 1991.
10. Muynck CD, Lefebvre RA and Remon JP, "The influence of formulation on the relative bioavailability of indomethacin suppositories in dogs and rabbits", *Int. J. Pharm.*, 104, 1-10, 1994.
11. Umejima H, Kim N.S, Ito T, Uchida T, Goto S, "Preparation and evaluation of Eudragit gels. VI: In vivo evaluation of rectal hydrogel and xerogel containing salicylamide" *J.Pharm. ci.*, 82, 195-199, 1993.
12. Acarturk F, Vajinal ve rektal sistemler, Kontrollü salım sistemleri (Ed: Ayla GÜR SOY) Elam Bilgisayar Basım ve Ambalaj San. Tic. Ltd. Şti., İstanbul 2002, 261-282.
13. Nakajima T, Takashima Y, Furuya A, Ozawa Y, Kawashima Y, Indomethacin sustained-release suppositories containing sugar ester, *Chem.Pharm.Bull.*, 38, 1027-1031, 1990.
14. Schneeweis A, Müller-Goymann CC, "In vivo and in vitro diclofenac sodium evaluation after rectal application of soft gelatine capsules enabling application induced transformation (AIT) into a semisolid system of liquid crystals (SSLC) for controlled release" *Pharm. Res.*, 14, 1726-1729, 1997.
15. Ohnishi N, Kiyohara Y, Kita Y, Kuroda K, Yokoyama T, "Evaluation of indomethacin sustained-release suppositories using a hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate-polyethylene glycol 2000 solid matrix" *Chem. Pharm. Bull.*, 35, 3935-3939, 1987.
16. Ermiş D, Tarımcı N, "Ketoprofen sustained-release suppositories containing hydroxypropyl methylcellulose phthalate in polyethylene glycol bases" *Int. J. Pharm.*, 113, 65-71, 1995.
17. Kawashima S, Inoue Y, Shimeno T, Fujiwara H, "Studies on sustained-release suppositories. III. Rectal absorption of morphine in rabbits and prolongation of its absorption by alginate acid addition" *Chem.Pharm.Bull.*, 38,498-505, 1990.
18. Yun M, Choi H, Jung J, Kim C, "Development of a thermo-reversible insulin liquid suppository with bioavailability enhancement", *Int. J. Pharm.*, 189, 137-145, 1999.
19. Uzunkeya G, Bergişadi N, "In vitro drug liberation and kinetics of sustained release indomethacin suppository", *II Farmaco*, 1,4, 2003.
20. Breimer DD, Boer AG, de Leede LGJ, "Rate controlled rectal drug delivery in man" *J. Cont. Rel.*, 2, 39-46, 1985.
21. <http://www.ucsf.edu/dpsl/rectalpic.html>
22. <http://www.sarong.it/inglese/saas6.asp>
23. British Pharmacopeia 2002, Version 6.0, Index System Simulation Ltd., Stationary Office, London, 2002.
24. <http://www.pharma-test.de/en/products/poto.htm>