
ACTUALIZACIÓN MAGISTRAL

ESTUDIO DE MEDICAMENTOS INDIVIDUALIZADOS EN PROFUNDIDAD

acofarma

acofarma distribución, S.A.

Noviembre 2017

Boletín informativo

Formulación de preparaciones rectales

De João Costa Campos





FORMULACIÓN DE PREPARACIONES RECTALES

De João Costa Campos

INTRODUCCIÓN

La administración rectal no es habitualmente una vía de elección, pero la simplicidad de su utilización y el coste de producción, hace que esta sea una opción atractiva para la absorción sistémica de fármacos cuando la vía oral no es una opción viable. De igual modo, se vuelve imprescindible para el tratamiento de patologías locales (ej. hemorroides, fisuras anales, obstipación), permitiendo una rápida acción, un alivio sintomático y restringiendo efectos secundarios sistémicos (1, 2). La formulación magistral permite el desarrollo y producción de fórmulas rectales con el objetivo de sustituir vías sistémicas clínicamente no disponibles o contraindicadas (ej.: disfagia, náuseas y vómitos, incapacidades motoras, pacientes pediátricos, convulsiones, inconsciencia, reducida biodisponibilidad), o en la formulación de tratamientos locales con fármacos inexistentes en el mercado para uso rectal (3). Para la administración rectal las formas farmacéuticas más desarrolladas a nivel oficial son los supositorios, enemas y las preparaciones semisólidas (4-7).

ANATOMOFISIOLOGIA DE RECTO Y ANO

El recto es el segmento terminal del intestino grueso, da continuidad al colon sigmoide, seguido del canal anal, de 3 a 5 cm, y terminando en el ano. Estructuralmente, con cerca de 12 a 19 cm, el recto se presenta con un formato que acompaña al sacro, terminando en un segmento dilatado denominado ampolla rectal (Figura 1). Esta fracción del intestino grueso está vascularizada por tres tipos de venas: las venas hemorroidales superiores, medianas e inferiores (8, 9). Esta vascularización permite la absorción de los fármacos hasta la circulación general, drenando directamente hacia la vena cava y venas ilíacas en el caso de que la absorción se haga por las venas hemorroidales medianas e inferiores, o drenando indirectamente hacia la vena porta si la absorción tiene lugar en las venas hemorroidales superiores. La red linfática, a pesar de tener un papel menor, es también, responsable de la absorción de los principios activos. La capacidad de absorción de esta mucosa se debe a toda esta vasculación, y permite que la mayoría del fármaco (50 a 70%) escape del efecto metabólico de primer paso (2).

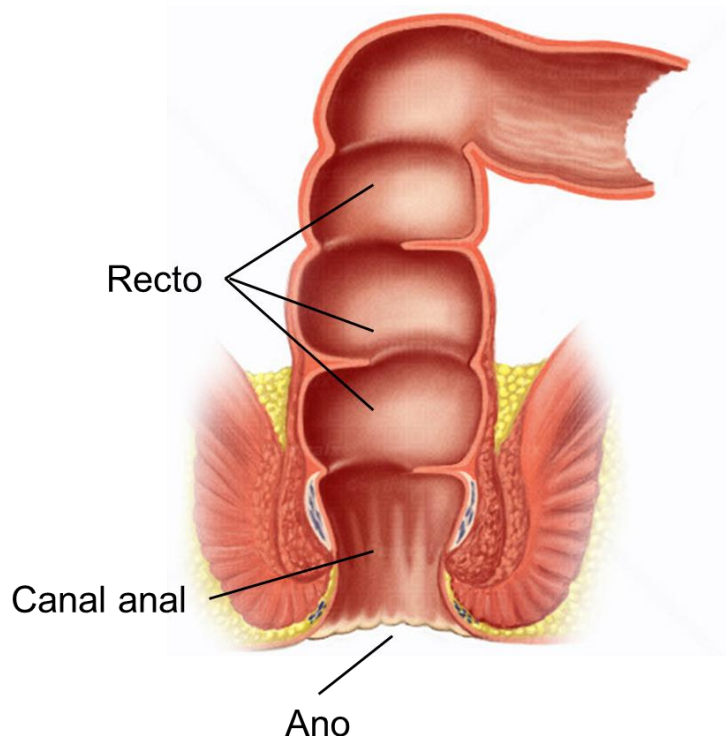


Figura 1: Representación esquemática de la anatomía ano-rectal humana.

La mucosa ano-rectal se va modificando a medida que se aproxima al ano, diferenciándose de un epitelio simple columnar a un epitelio estratificado no-queratinizado, seguido de la presentación gradual de un estrato córneo a medida que ocurre la transición para la piel de la apertura del ano (8, 9). De este modo, cuanto más alejado del colon, menos permeable es la mucosa y menor la absorción sistémica de los fármacos. Si está vacío, la mucosa del recto está cubierta por un moco con cerca de 2 a 3 ml. Este líquido tiene un pH medio de 7,5, con una capacidad tampón muy baja y altamente afectada por los fármacos y excipientes (10). El efecto terapéutico del fármaco se potencia por el contacto íntimo y prolongado con la mucosa, promoviendo la acción local o la absorción. La presencia de materia fecal, la obstrucción del colon, el aumento de la motilidad intestinal y la deshidratación de la mucosa pueden influir negativamente la acción farmacológica. La permeabilidad del fármaco por la mucosa también depende de las características fisicoquímicas del mismo, especialmente de la solubilidad, coeficiente de partición, peso molecular, pKa, tamaño de la partícula, así como las características de la base de la formulación (11-13).

VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LA ADMINISTRACIÓN RECTAL

La vía rectal presenta diversas ventajas respecto a otras vías, por ejemplo (3, 14, 15):

- Evita la degradación de los fármacos susceptibles al pH ácido del estómago y la acción enzimática de las proteasas;



- Permite que la mayor parte del fármaco escape del metabolismo hepático, del efecto “primer paso”;
- Evita la acción irritante sobre la mucosa oral o gastrointestinal inducida por algunos fármacos y excipientes;
- Vía compatible con pacientes sin madurez fisiológica (pacientes pediátricos), exentos de capacidad motora suficiente, o con contraindicación clínica a la administración oral, evitando vías alternativas más invasivas (ej. inyectables);
- Vía alternativa para la administración de fármacos con características organolépticas desfavorables.

Sin embargo, también existen inconvenientes identificados al utilizar esta vía (3, 7):

- Existen pacientes que no se sienten cómodos al emplear fármacos por vía rectal;
- Posibilidad de irritaciones locales;
- La absorción sistémica puede ser irregular o imprevisible comparada con otras vías;
- La biodisponibilidad no siempre es comparable con la vía oral;
- La absorción puede ser interrumpida de forma indeseada por el movimiento normal del tracto gastrointestinal.

FORMAS FARMACÉUTICAS RECTALES

Las formas farmacéuticas más comunes para la administración rectal preparadas en oficina de farmacia o farmacia hospitalaria son los supositorios, los enemas y las preparaciones semisólidas. Tienen como objetivo una acción mecánica (promover la defecación), una acción farmacológica local (tratar patologías ano-rectales) o promover la absorción de los fármacos para obtener una acción farmacológica sistémica (patologías no locales). El tipo de acción depende de la forma farmacéutica formulada y del fármaco vehiculado (3, 16).

Supositorios rectales

Preparaciones sólidas con formato cilíndrico o cónico, apuntados o achatados en una de las extremidades, intencionadas para la introducción rectal de modo a disolver en los fluidos biológicos o fundir por la mayor temperatura corporal en la mucosa rectal. Normalmente se obtienen por un proceso de mezcla y moldeado, donde el fármaco está disperso o disuelto en una matriz inerte sólida a temperatura ambiente. Esta matriz, además de vehicular el fármaco, aún puede ejercer un efecto mecánico o local, por ejemplo, una acción emoliente o laxante (3, 16).

Enemas y microenemas

Son preparaciones líquidas destinadas a la aplicación rectal, que suelen presentarse en forma de solución, suspensión o emulsión, y que pueden ejercer un efecto sistémico o local. Los enemas pueden ser clasificados según su efecto en enemas retentivos o



enemas evacuativos. Los retentivos ejercen un efecto farmacológico local o sistémico, están diseñados para mantenerse en el intestino, para promover la acción sobre la mucosa o la absorción del principio activo. Por otro lado, los evacuativos se destinan a promover el vaciamiento y limpieza del intestino. Los microenemas están diseñados para obtener efecto sistémico, en ellos el fármaco se encuentra concentrado en menor volumen de líquido para promover una rápida permeabilidad. Estas preparaciones son administradas a través de envases con aplicadores para la administración rectal (16).

Pomadas rectales

Preparaciones de consistencia semisólida constituidas por uno o más excipientes de fase única (ej. vaselina sólida y líquida, lanolina, polietilenoglicol, ceras). Tienen, normalmente, un carácter lipofílico donde el fármaco está disperso o solubilizado. Su aplicación a nivel rectal se destina, principalmente, para el tratamiento o control sintomático de patologías locales (ej. hemorroides, fisuras anales), vehiculando compuestos astringentes, protectores, lubricantes, anti-inflamatorios, anestésicos, anti-pruriginosos, entre otros. Tal como ocurre en los enemas, estas preparaciones deben ser administradas en tubos con cánulas rectales para facilitar la administración interna. Debido a su consistencia, las pomadas y otras preparaciones semisólidas se emplean frecuentemente para el tratamiento de patologías perianales. (16, 17).

Hidrogeles

Preparaciones de consistencia semisólida constituidos por una fase líquida acuosa gelificada por un agente gelificante (ej. goma xantán, pectina, alginato de sodio, hidroxipropilcelulosa, carbopol, metilcelulosa). La viscosidad de la preparación se puede ajustar mediante el aumento o disminución de este agente, permitiendo regular el tiempo de retención y la liberación del fármaco. Al igual que las pomadas rectales, estas preparaciones se emplean para obtener un efecto local. Las preparaciones de baja viscosidad pueden emplearse como lubricantes para facilitar procedimientos médicos (16, 18).

FARMACOTÉCNICA DE LOS SUPOSITÓRIOS

Normalmente, en farmacia magistral la preparación de supositorios se realiza con moldes específicos para la elaboración de supositorios y un proceso de solidificación. En este método de solidificación, el excipiente base se funde, habiendo solubilizado o dispersado el principio activo en alguno de sus componentes o en un excipiente miscible con la base. En el caso de la dispersión del fármaco, se puede emplear un agente suspensor (ej. sílica coloidal) para mantener la homogeneidad de las partículas durante la preparación. Los moldes pueden ser de varios materiales, bronce, aluminio, PVC o acrílico, siendo estos dos últimos los más empleados en la elaboración de

medicamentos individualizados (Figura 2). A pesar de que los moldes metálicos son más adecuados por su uniformidad, los moldes plásticos dispensables permiten una preparación más cómoda, evitando la operación delicada de la extracción y del acondicionamiento de los supositorios ya que se dispensan directamente. Al contrario de los moldes metálicos, debido a la naturaleza de su material, estos moldes de utilización única carecen de la necesidad de lubricación previa con parafina u otro aceite adecuado.



Figura 2: Moldes de supositorios dispensables.

Independientemente del tipo de molde utilizado, la formulación se debe calcular para obtener uniformidad de masa y contenido en la preparación. Los moldes producen supositorios con un volumen invariable e independiente de la composición, siendo, la masa variable con los excipientes seleccionados y el/los fármaco(s) vehículo(s). La mezcla de los excipientes con el/los fármaco(s) puede producir una densidad aparente diferente de las densidades cuando los compuestos están aislados, y la densidad de cada compuesto rara vez es la misma. Para la preparación extemporánea de supositorios es necesario proceder al cálculo de la cantidad de excipiente base necesario teniendo en cuenta el factor de desplazamiento provocado por la presencia del fármaco (14, 19).

El factor de desplazamiento (fd) está descrito como la cantidad de base excipiente en gramos desplazado por 1 g de fármaco. Los factores de los fármacos se pueden consultar en algunas bibliografías especializadas, teniendo en cuenta que se emplea la base de manteca de cacao como patrón. La gran mayoría de las bases utilizadas en farmacia magistral tienen un valor de densidad semejante a la base de manteca de cacao, por lo que se pueden emplear estos factores con un alto nivel de seguridad. Sin embargo, cuando la densidad de la base es significativamente diferente de 1, o cuando es necesario un rigor adicional en el contenido del fármaco (ej. fármacos con ventanas terapéuticas estrechas), este factor se debe calcular experimentalmente (16, 19).



Para calcular el factor de desplazamiento, se emplea el siguiente procedimiento:

- a)
1. Fundir un exceso de base y rellenar las cavidades del molde;
 2. Dejar enfriar un poco y remover el exceso de excipiente formado por encima de las cavidades;
 3. Después de enfriar y solidificar totalmente, extraer los supositorios de los moldes y calcular el peso medio (p);
- b)
4. Fundir cerca de la mitad de la masa necesaria de excipiente base para rellenar las cavidades del molde. Dispersar o solubilizar el fármaco de la base fundida y rellenar las cavidades;
 5. Completar el restante volumen con excipiente base exento de fármaco;
 6. Dejar enfriar un poco y retirar el exceso de excipiente formado encima de las cavidades;
 7. Después de enfriar y solidificar totalmente, extraer los supositorios de los moldes y calcular el peso medio (G);
- c)
8. Restar el valor de p por G para obtener el peso del fármaco adicionado (p');
 9. Calcular el fd según la siguiente formulación:

$$fd = \frac{p - (G - p')}{p'}$$

Caso no sea posible calcular experimentalmente el fd, o no esté disponible en la bibliografía, se puede emplear un valor de corrección universal (0,7), obteniendo este valor mediante la media de la mayoría de los compuestos. Esta corrección general no debe aplicarse en compuestos de densidades elevadas. Se considera que para fármacos en una cantidad inferior a 5% del peso total del supositorio (100 mg para supositorios de 2 g), la influencia del fd es negligible, una vez que el volumen ocupado por el fármaco es insignificante (16, 19).

A través del fd es posible calcular la cantidad de excipiente base necesaria para proceder a la preparación final de un supositorio (M):

$$M = p - (p' * fd)$$

Multiplicando el valor de M por el número de supositorios a preparar, se obtiene la cantidad total de excipiente base necesaria. Debido a la naturaleza de la preparación, es habitual la pérdida de masa, por lo que se recomienda proceder a una sobrecarga del 10% para la masa de los excipientes y del fármaco.



Procedimiento patrón para la preparación de supositorios:

1. Calibrar el molde acorde a la formulación que se quiere preparar;
2. Lubricar el molde utilizando parafina líquida u otro compuesto adecuado (no es necesario en el caso de moldes dispensables o cuando se utiliza una base de PEGs);
3. Calentar el molde para equilibrar su temperatura a la temperatura ambiente (no es necesario en el caso de moldes dispensables);
4. Calcular y pesar los excipientes y el/los fármaco(s), adicionando por lo menos 10% de sobrecarga;
5. Fundir la base en el baño de agua caliente evitando sobrecalentamiento (evitar superar los 55 ° C);
6. Incorporar el fármaco y restantes excipientes auxiliares en la base fundida. En caso que sea necesario, los polvos se deben triturados y humectar antes de la incorporación;
7. Verter la mezcla aún fluida en las cavidades del molde, rellenando con un exceso de masa debido al efecto de retracción durante el enfriamiento;
8. Dejar enfriar a la temperatura ambiente (15 a 30 minutos) y retirar el exceso de masa sobre el molde;
9. Dejar enfriar hasta su completa solidificación. Si es necesario, utilizar el enfriamiento en la nevera, evitando el choque térmico;
10. En el caso de moldes no dispensables, desmoldar los supositorios y acondicionar en recipiente apropiado;
11. Rotular.

EJEMPLOS DE FORMULACIONES Y APLICACIONES CLÍNICAS

Bases para supositorios

1. Base de PEGs A

| | |
|---------------|-----|
| PEG 1500..... | 70% |
| PEG 4000..... | 10% |
| PEG 400..... | 20% |

2. Base de PEGs B

| | |
|---------------|-----|
| PEG 6000..... | 40% |
| PEG 400..... | 60% |

3. Base de Manteca de Cacao

| | |
|-----------------------|------|
| Manteca de Cacao..... | 100% |
|-----------------------|------|



Preparaciones rectales de acción tópica

1. Supositorios anti-hemorroidales

| | |
|-----------------------------|----------------------|
| Alantoína..... | 19 mg |
| Ext. Seco de belladona..... | 15 mg |
| Óxido de zinc..... | 176 mg |
| Ácido bórico..... | 200 mg |
| Subnitrito de bismuto..... | 176 mg |
| Bálsamo de Perú..... | 30 mg |
| Sílica coloidal..... | 20 mg |
| Tween 80..... | 2 gotas |
| Base de supositorio..... | c.s.p. 1 supositorio |

Indicación terapéutica: tratamiento sintomático de hemorroides.

2. Supositorios de lidocaína

| | |
|--------------------------|----------------------|
| Lidocaína base..... | 2% |
| Base de supositorio..... | c.s.p. 1 supositorio |

Indicación terapéutica: anestésico local.

3. Supositorios de Hidrocortisona

| | |
|--------------------------|----------------------|
| Hidrocortisona base..... | 1% |
| Base de supositorio..... | c.s.p. 1 supositorio |

Indicación terapéutica: anti-inflamatorio local.

4. Supositorios de lidocaína e hidrocortisona

| | |
|--------------------------|----------------------|
| Lidocaína base..... | 2% |
| Hidrocortisona base..... | 1% |
| Silica coloidal..... | 20 mg |
| Base de supositorio..... | c.s.p. 1 supositorio |

Indicación terapéutica: anestésico y anti-inflamatorio local.

5. Supositorios de Sucralfato

| | |
|--------------------------|----------------------|
| Sucralfato..... | 500 mg |
| Sílica coloidal..... | 15 mg |
| Base de supositorio..... | q.b.p. 1 supositorio |

Indicación terapéutica: hemorroides y proctopatía por radiación asociada a hemorragia; colitis ulcerativa.



6. *Supositorios de Fluconazol*

Fluconazol.....200 mg
Base de supositorio..... c.s.p. 1 supositorio

Indicación terapéutica: tratamiento de infección fúngica local.

7. *Pomada de Diltiazem*

Diltiazem HCl.....2%
Lanolina.....15 g
Vaselina.....c.s.p. 30 g

Indicación terapéutica: tratamiento de fisuras anales.

8. *Pomada de Nitroglicerina*

Nitroglicerina.....0,2%
Lanolina.....15 g
Vaselina.....c.s.p. 30 g

Indicación terapéutica: tratamiento de fisuras anales.

9. *Gel de Diltiazem*

Diltiazem HCl.....2%
Propilenoglicol.....10 ml
HPMC.....2%
Agua Purificada.....q.b.p. 30 g

Indicación terapéutica: tratamiento de fisuras anales.

10. *Gel lubricante*

Metilcelulose cp 1000.....3,2%
Carbopol 934.....0,24%
Propilenoglicol.....16,7 ml
Metilparabeno.....0,015 g
Hidróxido de sodio.....q.b.p. pH 7
Agua Purificada.....q.b.p. 100 g

Indicación terapéutica: lubricante para ayudar en procedimientos médicos.

11. *Enema de Mesalazina*

Mesalazina.....4 g
Fosfato de sodio dibásico anhidro.....0,04 g
Fosfato de sodio monobásico anhidro.....0,045 g
Cloruro de sodio.....0,9 g



Ascorbato de sodio.....0,05 g
 Goma adraganta.....0,4 g
 Metilparabeno.....0,1 g
 Propilparabeno.....0,1 g
 Propilenglicol.....2,5 ml
 Agua Purificada.....q.b.p. 100 ml

Indicación terapéutica: tratamiento de la enfermedad de Crohn y de la colitis ulcerosa.

12. Enema de Budesonida

Budesonida30 mg
 Fosfato de sodio dibásico heptahidratado.....6 g
 Metilcelulose cp 1500.....2%
 Glicerinaq.b.
 Agua Purificada.....c.s.p. 100 ml

Indicación terapéutica: tratamiento de la colitis ulcerosa.

Preparaciones rectales de acción sistémica

1. Supositorios de Hidrato de Cloral

Hidrato de Cloral.....500 mg
 Base de supositorio..... c.s.p. 1 supositorio

Indicación terapéutica: hipotónico y sedante.

2. Supositorios de Topiramato

Topiramato.....25-100 mg
 Sílica coloidal.....15 mg
 Base de supositorio..... c.s.p. 1 supositorio

Indicación terapéutica: anticonvulsivante, ansiolítico, sedante y relajante muscular.

3. Supositorios de Progesterona

Progesterona.....25-400 mg
 Base de supositorio..... c.s.p. 1 supositorio

Indicación terapéutica: terapia de sustitución hormonal.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Van Hoogdalem E, de Boer AG, Breimer DD. Pharmacokinetics of rectal drug administration, Part I. General considerations and clinical applications of centrally acting drugs. *Clinical pharmacokinetics*. 1991;21(1):11-26.
2. de Boer AG, Moolenaar F, de Leede LG, Breimer DD. Rectal drug administration: clinical pharmacokinetic considerations. *Clinical pharmacokinetics*. 1982;7(4):285-311.
3. Havaladar V, V. Yadav A, Dias R, Mali K, Ghorpade V, Salunkhe N. Rectal suppository as an effective alternative for oral administration 2015. 759-66 p.
4. Jannin V, Lemagnen G, Gueroult P, Larrouture D, Tuleu C. Rectal route in the 21st Century to treat children. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2014;73(Supplement C):34-49.
5. Duncan-Hewitt W, Rains J. Compounded suppositories and pharmaceutical care. *International journal of pharmaceutical compounding*. 1997;1(2):93-9.
6. McNulty JP, Muller G. Compounded drugs of value in outpatient hospice and palliative care practice. *International journal of pharmaceutical compounding*. 2014;18(3):190-200.
7. Abd-el-Maeboud KH, el-Naggar T, el-Hawi EM, Mahmoud SA, Abd-el-Hay S. Rectal suppository: commonsense and mode of insertion. *Lancet (London, England)*. 1991;338(8770):798-800.
8. Netter FH. *Netter - Atlas de Anatomia Humana: ELSEVIER (MEDICINA)*; 2008.
9. Kadric N, Mesic D, Bazardzanovic M. [Anatomy of the colon, rectum and anus]. *Medicinski arhiv*. 2003;57(3 Suppl 1):29-31.
10. Moynihan H, Crean A. *Physicochemical Basis of Pharmaceuticals: OUP Oxford*; 2009.
11. Gupta PJ. Suppositories in anal disorders: a review. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2007;11(3):165-70.
12. *Practical pharmaceuticals : an international guideline for the preparation, care and use of medicinal products*. In: Bouwman-Boer Y, Fenton-May VI, Le Brun P, editors.
13. Marriott JF. *Pharmaceutical Compounding and Dispensing: Pharmaceutical Press*; 2010.
14. Moes AJ. Suppositories formulation and drug release. *Bollettino chimico farmaceutico*. 1989;128(1):5-12.
15. Philip AK, Philip B. Colon Targeted Drug Delivery Systems: A Review on Primary and Novel Approaches. *Oman Medical Journal*. 2010;25(2):79-87.
16. Prista LVN, Alves AC, Morgado RMR. *Tecnologia farmacêutica: II volume: Fundação Calouste Gulbenkian*; 1995.
17. Shah M, Sandler L, Rai V, Sharma C, Raghavan L. Quality of compounded topical 2% diltiazem hydrochloride formulations for anal fissure. *World Journal of Gastroenterology : WJG*. 2013;19(34):5645-50.
18. Yuan Y, Cui Y, Zhang L, Zhu HP, Guo YS, Zhong B, et al. Thermosensitive and mucoadhesive in situ gel based on poloxamer as new carrier for rectal administration of nimesulide. *Int J Pharm*. 2012;430(1-2):114-9.
19. Ansel HC. *Pharmaceutical Calculations: Wolters Kluwer Health*; 2012.