

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΝΔΕΚΑΤΟ

ΥΠΟΘΕΤΑ

1. Γενικά

Τα υπόθετα είναι φαρμακοτεχνικά σκευάσματα εφάπαξ δόσης, στερεής ή μαλακής σύστασης που αποτελούνται από μία ή περισσότερες δραστικές ουσίες αναμειγμένες με αδρανή υλικά, τα οποία τήκονται στην θερμοκρασία του σώματος. Αποτελούν στερεές μορφές χορήγησης φαρμάκων από το απευθυσμένο, τον κόλπο, σπανιότερα την ουρήθρα και ακόμα πιο σπάνια ρινικά ή ωτικά. Η φαρμακοτεχνική αυτή μορφή μετά την εισαγωγή της στην κοιλότητα του σώματος, τήκεται ή διαλύεται στις εκκρίσεις της κοιλότητας, ενώ συγχρόνως απελευθερώνεται το δραστικό συστατικό.

Αυτός ο τρόπος χορήγησης φαρμάκου είναι σημαντικός σε περιπτώσεις παθολογικών καταστάσεων που δεν είναι δυνατή η κατάποση φαρμάκων, αλλά και σε περιπτώσεις όπου το φάρμακο είτε επηρεάζεται από τα γαστρικά υγρά, είτε μεταβάλλεται η δραστικότητά του κατά την πρώτη διέλευση του φαρμάκου από το ήπαρ μετά την απορρόφησή του. Η γρήγορη, έντονη και άμεση απορρόφηση πολλών δραστικών ουσιών από το απευθυσμένο, καθιστούν τα υπόθετα μια πολύ σημαντική εναλλακτική οδό χορήγησης φαρμάκου σε σχέση με την παραντερική χορήγηση.

Τα φάρμακα που χορηγούνται με μορφή υποθέτων προορίζονται είτε για τοπική δράση όπως αντιβιοτικά, στυπτικά, αντισηπτικά, τοπικά αναισθητικά κλπ., είτε για γενική δράση αφού απορροφηθούν και περάσουν στην κυκλοφορία του αίματος, όπως αναλγητικά, ηρεμιστικά, αγγειοσυσταλικά κλπ.

Η μορφή των υποθέτων, το μέγεθος και το βάρος τους ποικίλει ανάλογα με το περιεχόμενο δραστικό συστατικό, την κοιλότητα που θα εισαχθούν και ανάλογα αν προορίζονται για ενήλικες ή παιδιά. Η μορφή τους μπορεί να είναι κωνική, κυλινδρική ή τορπιλοειδής. Τα χορηγούμενα από το ορθό έχουν συνήθως βάρος 2gr για ενήλικες και για τα παιδιά 1gr και σχήμα τορπιλοειδές. Το μήκος τους κυμαίνεται μεταξύ 25 και 35mm και η διάμετρός τους μεταξύ 4 και 10mm. Τα χορηγούμενα από τον κόλπο έχουν βάρος 3-5gr και σχήμα ωοειδές ή σφαιρικό.

Τα υπόθετα χορηγούμενα από την ουρήθρα έχουν σχήμα μολυβίου, βάση βούτυρο κακάο, μήκος 100-150mm και βάρος 4gr για τους άνδρες και μήκος 60-

75mm και βάρος 2gr για τις γυναίκες. Χρησιμοποιούνται κυρίως σαν αντιβακτηριδιακά και τοπικά αναισθητικά κατά την εξέταση της ουρήθρας.

Τα υπόθετα που προορίζονται για ωτικές και ρινικές κοιλότητες έχουν και αυτά σχήμα μολυβίου, αλλά μήκος μικρότερο από 32mm. Τα ωτικά υπόθετα έχουν βάση βούτυρο κακάο, ενώ τα ρινικά έχουν βάση γλυκερίνης-ζελατίνης.

Τα τελευταία χρόνια έχουν παρασκευαστεί και υπόθετα τα οποία όπως και τα επικαλυμμένα δισκία αποτελούνται από πυρήνα και περίβλημα. Με αυτόν τον τρόπο μπορούν να ενσωματωθούν μέσα σε ένα υπόθετο ασύμβατα φάρμακα, για παράδειγμα το ένα στον πυρήνα και το άλλο στο περίβλημα, ή ακόμη φάρμακα τα οποία είναι επιθυμητό να απορροφηθούν σε διαφορετικό χρόνο, βασίζόμενοι στο διαφορετικό σημείο τήξεως των υλικών του πυρήνα και του περιβλήματος. Το περίβλημα μπορεί επίσης είτε να δρα σαν λιπαντικό, είτε να επιβραδύνει την τήξη. Οι ουσίες από τις οποίες παρασκευάζεται τον περίβλημα είναι η κετυλική αλκοόλη, οι πολυαιθυλενογλυκόλες, η πολυβινυλοαικόλη, κλπ.

2. Η απορρόφηση των υποθέτων

Η απορρόφηση των φαρμάκων που χορηγούνται από το ορθό επηρεάζεται από συγκεκριμένους παράγοντες, όπως:

α) ορισμένους φυσιολογικούς παράγοντες και β) τις φυσικοχημικές ιδιότητες του φαρμάκου

Οι φυσιολογικοί παράγοντες οι οποίοι επηρεάζουν την απορρόφηση από το ορθό περιλαμβάνουν:

- Την φυσιολογική κατάσταση του βλεννογόνου του ορθού
- Την σύσταση των υγρών και στερεών που υπάρχουν μέσα στο ορθό
- Το pH των υγρών του ορθού παίζει σημαντικό ρόλο στην απορρόφηση του φαρμάκου. Τα υγρά του ορθού δεν έχουν ρυθμιστικές ικανότητες, άρα το διαλυμένο φάρμακο είναι αυτό που καθορίζει και το pH του περιβάλλοντος. Παράλληλα, ο βλεννογόνος του ορθού που αποτελείται από λυτίδια, είναι περισσότερο διαπερατός από λιποδιαλυτά, αλλά μη ιονιζόμενα φάρμακα. Επομένως όταν πρόκειται για φάρμακα που ιονίζονται, μεταβάλλοντας το pH του ορθικού υγρού, με άλατα που ρυθμίζουν το pH, επιτυγχάνεται μια κατάλληλη τιμή pH, η οποία θα αυξάνει την συγκέντρωση της μη ιονισμένης μορφής δηλαδή της αδιάστατης μορφής του συγκεκριμένου φαρμάκου. Αυτό θα έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση της διαπερατότητας του βλεννογόνου, άρα και της απορρόφησης του φαρμάκου.
- Το ποσό του φαρμάκου που εισέρχεται κατευθείαν στην κυκλοφορία εξαρτάται κατά ένα μεγάλο ποσοστό από το σημείο του ορθού που απελευθερώνεται το φάρμακο. Στο χαμηλότερο τμήμα του ορθού το απορροφώμενο φάρμακο περνάει κατευθείαν στην γενική κυκλοφορία του αίματος, με την κάτω κοίλη φλέβα η οποία δεν περνάει από το ήπαρ.

τελευταία χρόνια

→ Οι φυσικοχημικές ιδιότητες του φαρμάκου που επηρεάζουν την απορρόφηση από το ορθό περιλαμβάνουν:

- > Τον βαθμό ιονισμού του φαρμάκου που αναφέρθηκε παραπάνω
- > Τη διαλυτότητα και την κατανομή του φαρμάκου στο σύστημα λιπαρή φάση/υδατική φάση. Υδατοδιαλυτά φάρμακα απελευθερώνονται εύκολα από μια λιπαρή βάση, επομένως στις λιπαρές βάσεις είναι προτιμότερο να ενσωματώνονται υδατοδιαλυτά φάρμακα. Στις υδατοδιαλυτές βάσεις είναι επίσης προτιμότερο να ενσωματώνονται υδατοδιαλυτά φάρμακα γιατί απελευθερώνονται και απορροφώνται άμεσα, μόλις διαλυθεί η βάση τους.
- > Το μέγεθος των σωματιδίων του φαρμάκου. Όσο μικρότερο είναι το μέγεθος των σωματιδίων του φαρμάκου, τόσο ταχύτερη είναι η απορρόφηση του.
- > Την προσθήκη επιφανειοδραστικών ουσιών. Προσθήκη επιφανειοδραστικών ουσιών στις λιπαρές βάσεις των υποθέτων σαν διαλυτοποιητικούς και γαλακτωματοποιούς παράγοντες σε συγκεντρώσεις, μικρότερες του 5%, επιταχύνουν την απορρόφηση του ενσωματωμένου φαρμάκου, ενώ σε υψηλές συγκεντρώσεις την ελαττώνουν.
- > Τις φυσικές ιδιότητες των βάσεων των υποθέτων. Το σημείο τήξης των λιπαρών βάσεων και η διαλυτότητα των υδατοδιαλυτών βάσεων, έχουν άμεση σχέση με την απελευθέρωση του φαρμάκου, άρα και της απορρόφησης του από τον οργανισμό.

S/S

απορρόφηση και δράση. Βασική προϋπόθεση για μία βάση υποθέτων είναι να παραμένει στερεή σε θερμοκρασία δωματίου, αλλά να μαλακώνει, να τήκεται ή να διαλύεται εύκολα στην θερμοκρασία του σώματος, ώστε το δραστικό συστατικό να απελευθερώνεται γρήγορα μετά την τοποθέτηση του υποθέτου.

Οι βάσεις των υποθέτων είναι ουσίες που πρέπει να έχουν ορισμένες ιδιότητες και να εκπληρώνουν ορισμένες προϋποθέσεις όπως:

- 1 Να παραμένουν στερεές σε θερμοκρασία περιβάλλοντος
- 2 Να τήκονται στις θερμοκρασίες του σώματος
- 3 Να είναι αδρανείς σε σχέση με τις δραστικές ουσίες που ενσωματώνουν
- 4 Να μην επηρεάζουν την βιοδιαθεσιμότητα του δραστικού συστατικού
- 5 Να μην είναι τοξικές
- 6 Να μην ερεθίζουν τον βλεννογόνο
- 7 Να μην προκαλούν αλλεργίες
- 8 Να διαθέτουν ικανοποιητική χημική σταθερότητα

Οι βάσεις διακρίνονται σε δύο κατηγορίες, τις **λιπαρές βάσεις** και τις **υδατοδιαλυτές βάσεις**, με ιδιαίτερα χαρακτηριστικά η κάθε κατηγορία.

Λιπαρές βάσεις

Στις λιπαρές βάσεις ανήκουν το **βούτυρο του κακάο**, τα **υποκατάστατά** του και επίσης ορισμένα **συνθετικά μίγματα γλυκερίδων**. Όλες αυτές είναι μάζες αδιάλυτες στο νερό, αλλά μερικές μπορούν να γαλακτωματοποιούν μικρές ποσότητες νερού ή υδρόφιλων υγρών.

α) Το **βούτυρο του κακάο** (Theobroma oil), με σημείο τήξης 30-35° C, αποτελεί χημικά μίγμα εστέρων της γλυκερίνης με στεατικό, παλμιτικό, ελαϊκό και άλλα οξέα. Σε θερμοκρασία δωματίου έχει κιτρινόλευκο χρώμα και ευχάριστη οσμή σοκολάτας. Είναι η περισσότερο χρησιμοποιούμενη υποθετομάζα διότι ανταποκρίνεται σε πολλές από τις απαιτήσεις μιας ιδανικής βάσης, δηλαδή είναι αβλαβής, αδρανής, ήπια χωρίς τοξικότητα και τήκεται στη θερμοκρασία του σώματος.

Παρουσιάζει όμως και μερικά μειονεκτήματα επειδή ταγνίζει, τήκεται στις θερμές χώρες και υγροποιείται όταν ενσωματωθούν σε αυτήν ορισμένα φάρμακα όπως φαινόλη, χλωράλη και διάφορα πτητικά έλαια. Επιπλέον παρουσιάζει το φαινόμενο του πολυμορφισμού δηλαδή αν υπερθερμανθεί κατά τη τήξη και ψυχθεί κατόπιν, ισομερίζεται σε μορφές διαφορετικού σημείου τήξης. Λόγω αυτών των μειονεκτημάτων του, το βούτυρο του κακάο αντικαθίσταται κυρίως στις τροπικές χώρες από φυτικής προέλευσης έλαια, όπως φοινικέλαιο και λάδι καρύδας, τα οποία τροποποιούνται κατάλληλα με εστεροποιήσεις και υδροννώσεις, ώστε να ληφθούν προϊόντα – βάσεις με τις επιθυμητές ιδιότητες.

β) Στο εμπόριο κυκλοφορούν ευρέως υποθετομάζες με κατατεθειμένα διάφορα ονόματα όπως *Massa esterinum*, *Massupol*, *Witepsols*, κλπ., οι οποίες είναι μίγματα εστέρων της γλυκερίνης με διάφορα λιπαρά οξέα. Είναι λευκά, άοσμα, αδρανή στερεά με κηρώδη μορφή και σχηματίζουν υπόθετα με εξαιρετική εμφάνιση.

3. Κολπικά Υπόθετα

Τα κολπικά υπόθετα τοποθετούνται στον κόλπο ψιλά με την βοήθεια ειδικής συσκευής. Χρησιμοποιούνται κυρίως για τοπική δράση σαν αντισηπτικά στην γυναικεία υγιεινή και για την αντιμετώπιση παθολογικών μικροοργανισμών. Τα πιο συνηθισμένα δραστικά συστατικά είναι εναντίον των τριχομόνων για την αντιμετώπιση της κολπίτιδας. Τα σκευάσματα που τοποθετούνται στον κόλπο, ρυθμίζονται έτσι ώστε να μην τροποποιούν το pH του κόλλου, το οποίο πρέπει να είναι περίπου 4,5. Έτο pH αυτό αφενός δεν αποβαρύνεται η ανάπτυξη παθολογικών μικροοργανισμών και αφετέρου ευνοείται η ανάπτυξη βακίλλων που παράγουν τα οξέα τα οποία υπάρχουν φυσιολογικά στον κόλπο.

4. Βάσεις υποθέτων

Τα φάρμακα που χορηγούνται με μορφή υποθέτων είναι ενσωματωμένα, διαλυμένα ή γαλακτωματοποιημένα μέσα σε κατάλληλες βάσεις – φορείς, τις υποθετομάζες. Οι βάσεις στα υπόθετα παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο στην απελευθέρωση του δραστικού συστατικού και επομένως στην διαθεσιμότητά του για

Υδατοδιαλυτές βάσεις

Εδώ ανήκουν τα μίγματα γλυκερίνης-ζελατίνης και οι πολυαιθυλενογλυκόλες.

1) Τα μίγματα ζελατίνης-γλυκερίνης-νερού αποτελούν τον παλαιότερο τύπο υδροφίλης βάσης, αλλά αναγράφονται και σήμερα σε πολλές Φαρμακοποιίες. Το δραστικό συστατικό διαλύεται ή ενσωματώνεται στο νερό, κατόπιν προστίθενται η γλυκερίνη σε ποσοστό 70%, και τέλος η ζελατίνη σε ποσοστό 20%. Η ανάμειξη γίνεται με ήπια ανάδευση για να μην εγκλεισθεί αέρας στην μάζα του υπόθετου. Η συνταγή αυτή είναι κατάλληλη για κολπικά υπόθετα που διαλύονται αργά, περιέχουν συνήθως βακτηριοκτόνα φάρμακα και είναι επιθυμητή η παρατεταμένη χρονικά δράση τους.

Συνταγή με περιεκτικότητα 65% σε γλυκερίνη και 25-30% σε ζελατίνη δίνει υπόθετα κατάλληλα για χορήγηση από το ορθό. Στα υπόθετα αυτά μπορεί να γίνει αντικατάσταση ποσότητας νερού ή γλυκερίνης από γλίσχρασμα ακακίας. Για τη διατήρηση αυτών των υποθέτων απαιτείται η προσθήκη συντηρητικού και κατάλληλη συσκευασία λόγω της υγροσκοπικότητάς τους.

Η ζελατίνη που χρησιμοποιείται είναι το Pharmagel A ή το Pharmagel B, ανάλογα με το φάρμακο που πρόκειται να χρησιμοποιηθεί. Το Pharmagel A είναι κατιονική ζελατίνη και συνδυάζεται με όξινα φάρμακα, ενώ το Pharmagel B είναι ανιονική ζελατίνη και συνδυάζεται με οξείδιο του ψευδαργύρου, ιχθυόλη και φαινόλη.

2) Οι πολυαιθυλενογλυκόλες είναι πολυμερή με ποικίλο μοριακό βάρος, σταθερά και φυσιολογικά αδρανή. Αν το μοριακό τους βάρος είναι από 200 έως 600 είναι υγρά, ενώ εάν το μοριακό τους βάρος είναι πάνω από το 1000 έχουν κηρώδη μορφή. Όσο αυξάνεται το μοριακό τους βάρος, ελαττώνεται η διαλυτότητά τους στο νερό και η υγροσκοπικότητά τους. Για να χρησιμοποιηθούν σαν υποθετομάζες γίνονται συνδυασμοί πολυαιθυλενογλυκόλων με διαφορετικό μοριακό βάρος, ώστε να προκύψουν επιθυμητά μίγματα με κατάλληλη σύσταση και σημείο τήξης.

5. Παρασκευή υποθέτων

1. Σχηματοποίηση με το χέρι στο φαρμακείο

Με τον τρόπο αυτό παρασκευάζονται συνήθως τα υπόθετα από το βούτυρο του κακάο. Το δραστικό συστατικό που πρέπει να είναι σε λεπτό καταμερισμό, αναμιγνύεται καλά με το βούτυρο του κακάο μέσα στο γουδί. Κατόπιν η μάζα πλάθεται με το χέρι και με τη βοήθεια ταλκ ή αμύλου μετατρέπεται σε κύλινδρο, ο οποίος κόβεται σε κομμάτια. Στα κομμάτια αυτά δίνεται το κατάλληλο σχήμα.

2. Με συμπίεση

Υπόθετα με καλύτερο σχήμα, λαμβάνονται αν συμπιεσθεί η μάζα μέσα σε τύπου (καλούπια), από τους οποίους κατόπιν βγαίνουν τα υπόθετα με το επιθυμητό

τό σχήμα. Η διαδικασία της συμπίεσης είναι απαραίτητη για θερμοευαίσθητα δραστικά συστατικά.

3. Με τήξη

Είναι η συνθέστερη μέθοδος παρασκευής υποθέτων τόσο σε μικρή, όσο και σε μεγάλη κλίμακα. Η βάση τήκεται με τη βοήθεια ατμόλουτρου για να αποφεύγουμε τοπική υπερθέρμανση και κατόπιν προστίθεται το δραστικό συστατικό. Αυτό διαλύεται ή απαιωρείται μέσα στη μάζα ή γαλακτοποιείται με αυτή. Το μίγμα αφήνεται να ψυχθεί και όταν η θερμοκρασία φθάσει λίγους βαθμούς πάνω από το σημείο πήξης, χύνεται σε καλούπια.

Στάδια παρασκευής υποθέτων με τήξη

Η παρασκευή των υποθέτων που γίνεται με τήξη και περιλαμβάνει παρακάτω:

- Τήξη της βασικής ύλης
- Διασπορά στην τηγμένη μάζα των δραστικών συστατικών και σχηματισμός διαλύματος, εναιωρήματος ή γαλακτώματος
- Εγγυση της μάζας στους τύπους (καλούπια)
- Στερεοποίηση των υποθέτων με ψύξη

Εάν το μίγμα χυθεί αμέσως στους τύπους, χωρίς να κατέβει η θερμοκρασία, τότε η ελάττωση του όγκου λόγω συστολής κατά τη ψύξη μέσα στους τύπους θα είναι μεγάλη και τα υπόθετα θα έχουν μικρότερο όγκο από τον κανονικό.

Στη βιομηχανία σήμερα χρησιμοποιούνται αυτόματα μηχανήματα παρασκευής υποθέτων με τήξη. Αυτόματες μηχανές κατανέμουν τη ρευστοποιημένη υποθετομάζα, την ψύχουν και την απομακρύνουν αφού μορφοποιηθεί σε υπόθετα.

Σε ένα τύπο από αυτές τις μηχανές οι μήτρες των υποθέτων είναι τοποθετημένες σε τράπεζα που περιστρέφεται. Ο χρόνος που στερεοποιείται η υποθετομάζα στο καλούπι ρυθμίζεται με εκείνον της περιστροφής της τράπεζας, ώστε το στερεό υπόθετο να λαμβάνεται μετά από ένα κύκλο. Τα υπόθετα που στερεοποιούνται εξωθούνται από τα καλούπια, τα οποία κλείνουν ψεκάζονται με λιπαντικό και ο κύκλος επαναλαμβάνεται. Οι μηχανές αυτές παράγουν περίπου 6000 υπόθετα την ώρα, με δυνατότητα παραγωγής να αυξηθεί σε ποσότητα 10.000 υπόθετα την ώρα.

Σε άλλο τύπο αυτόματων μηχανημάτων παρασκευής υποθέτων εκτοξεύεται η ρευστοποιημένη υποθετομάζα κατευθείαν σε υποδοχείς συσκευασίας υποθέτων που λειτούργουν και σαν καλούπια. Στην περίπτωση αυτή, αντί για μεταλλικά καλούπια, τα υπόθετα τοποθετούνται κατευθείαν σε καλούπια από υλικό συσκευασίας αλουμινίου ή πλαστικό. Τα πλαστικά καλούπια αποτελούνται από πολυβινυλικό ή πολυαιθυλενικό.

6. Έλεγχος και φύλαξη υποθέτων

Στην βιομηχανική κλίμακα, τα υπόθετα, μετά την έξοδό τους από τις μήτρες, προκειμένου να είναι κατάλληλα για χρήση για την οποία προορίζονται, υπόκεινται σε ορισμένους ελέγχους όπως:

- α) της αρτιότητας και ομοιομορφίας βάρους
- β) του σημείου τήξης και χρόνου ρευστοποίησης
- γ) χαρακτηριστικά ιδιοτήτων: χρώμα, οσμή, ομοιομορφία εξωτερικής επιφάνειας
- δ) του χρόνου καταθρυμματισμού ή σκληρότητας
- ε) του ρυθμού απελευθέρωσης του δραστικού συστατικού
- στ) του ρυθμού διαλυτοποίησης για τις υδατοδιαλυτές βάσεις

Τα υπόθετα λόγω της σύνθεσής τους και της ευαισθησίας τους στη θερμοκρασία, πρέπει να διατηρούνται σε δροσερό χώρο και πιθανόν στο ψυγείο. Πριν την χρήση τους πρέπει να αφεθούν να έρθουν σε θερμοκρασία δωματίου. Τα υπόθετα της πολυαιθυλενογλυκόλης μπορούν να αποθηκευτούν στους 20-22°C χωρίς ψύξη.

Τα υπόθετα για την προστασία τους από το περιβάλλον συσκευάζονται σε περιέκτες με υλικό από φύλλα αλουμινίου ή πλαστικό υλικό. Τοποθετούνται στους περιέκτες χωριστά, σφραγισμένα αεροστεγώς και σε αδιάβροχη συσκευασία.