

13. SUPOZITUVARLAR

Şekilleri, hacimleri ve kıvamları rektal uygulamaya uygun katı tek dozluk preparatlardır. Lokal enfeksiyonların tedavisinde vajinal uygulanan bu tip preparatlar da vardır.

Rektal yol ile supozitivar uygulamanın tercih edilme nedenleri:

- 1- Ağız yolu ile hastaya ilaç verilemediği durumlar
 - ameliyat sonrası
 - mide-barsak rahatsızlıkları
 - bebek/yaşlı hastalar
 - hastanın mental bozukluğu olması
- 2- Oral uygulamanın etkin madde açısından uygun olmadığı durumlar
 - etkin maddenin mide-barsak kanalının pH'sında stabil olmaması
 - etkin maddenin mide-barsak kanalında enzimatik bozunmaya uğraması
 - etkin maddenin karaciğerden ilk geçiş etkisine uğraması

Supozitivarlar değişik şekil (konik veya torpido) ve büyüklüklerde (genellikle 1-4 g) hazırlanabilirler. Bunların etkin madde içerikleri % 0.1-40 gibi geniş bir aralıkta olabilir.

Supozitivarlar hem lokal hem de sistemik etki oluşturmak amacıyla kullanılır. Örneğin lokal etki için hemoroidde ağrı ve iritasyonun giderilmesinde uygulanabildikleri gibi astrenjan, antiseptik, lokal anestezi, damar genişletici ve antiinflamatuvar etkili etkin maddelerin supozitivarları ile lokal etki elde edilmesi de mümkündür. Sistemik etki ise, antiastmatik, antiromatizmal ve analjezik etkin maddeleri içeren supozitivarlar ile sağlanabilir.

13.1. Supozitivar Sıvağları

Etkin madde uygun bir sıvağ içinde hazırlanır.

İdeal bir supozitivar sıvağının taşıması gereken özellikler:

- Vücut sıvılarında erimeli/dağılmalıdır
- Mukozaya nüfuz etmeli/temas yeteneği fazla olmalıdır
- İritan/toksik olmamalıdır
- Etkin maddeler ile geçimli olmalıdır
- Erime noktası ile donma noktası arasındaki fark fazla olmamalıdır
- Çabuk bozunmamalı, uzun süre stabil kalmalıdır
- Oda sıcaklığında kolayca kalıplara dökülebilmeli, fakat kalıplara yapışmamalıdır
- Eritme yöntemi veya basınçla şekil verme yöntemi kullanılarak üretime elverişli olmalıdır
- Preparatın saklanması/kullanılması sırasında şekli bozulmamalıdır

Supozitivar sıvağları 4 grupta incelenir;

1. Yağlı sıvağlar
2. Sentetik ve yarı sentetik sıvağlar
3. İyonize olmayan yüzey aktif maddeler
4. Suda çözünen ve su ile karışabilen sıvağlar

1. Yağlı Sıvağlar

Kakao Yağı:

Doğal bir maddedir. Sıcaklık etkisiyle fiziksel özelliklerini değiştirebilen bir sıvağdır. Kakao yağı ile çalışırken sıcaklık 35°C'nin üzerine çıkarsa stabil olmayan α , β^1 ve γ polimorfları oluşur. β polimorfu

en dayanıklı ve erime noktası en yüksek olan şeklidir ve bu polimorfu içeren supozituarın katılaşması ancak 15°C civarında olmaktadır.

Kakao yağı ile çalışırken;

- Sıcaklığın devamlı kontrol edilmesi ve 35°C’i aşmaması,
- Daha yüksek sıcaklıklarda çalışılması durumunda sıvıyağın bir kısmının (~1/3) ayrılması ve diğer kısmı eritildikten sonra, ayrılan katı kısmın ilave edilerek supozituarın hazırlanması gerekmektedir. Bu işleme “aşılama” adı verilir.

Kakao yağı ile çalışırken dikkat edilmesi gereken diğer bir konu da bazı maddelerin sıvıyağın erime derecesini düşürmesi ya da yükseltmesidir. Erime derecesini düşüren maddeler ile çalışılırken formüle erime derecesinin düşmesini engellemek için sıvıyağın % 20’i kadar balık nefsi veya % 4’ü kadar balmumu ilave edilebilir. Buna karşılık erime derecesini yükselten maddeler ile çalışırken formüle uygun miktarda susam yağı, araşit yağı gibi sıvı yağlar (genellikle % 0.1-0.5) ilave edilmelidir.

Kakao yağının erime derecesini düşüren maddelere, kloralhidrat, fenol, kafur, esanslar, balsamlar; erime derecesini yükselten maddelere ise gümüş nitrat ve kurşun asetat örnek olarak verilebilir.

Hidrojenlenmiş yağlar:

Hidrojenlenmiş yağların hazırlanması için bitkisel sıvı yağlar, özel reaksiyonlarla ve katalizör yardımı ile hidrojenlenir ve katı halde elde edilir. Hidrojenlenmiş yerfıstığı yağı, soya yağı, ayçiçeği yağı ve fındık yağı en sık kullanılanlardır. Bunların Suppolanol, Suppositol, Suppocire gibi ticari örnekleri vardır.

2. Sentetik ve Yarı Sentetik Sıvıyağlar

Witepsol:

Doymuş yarı sentetik bir trigliserittir. Yapısında bulunan monogliseritler emülgatör rol oynar. Böylece sıvıyağ su tutma yeteneği kazanır. Witepsol kimyasal yapı ve fiziksel özelliklerine göre tarif edilir. İçerdiği –OH gruplarına göre Witepsol H, Witepsol S, Witepsol W, Witepsol E gibi isimlendirilir.

Massa Estarinum:

Karbon sayısı C11-C17 arasında olan yağ asitlerinin mono-, di- ve trigliseritlerinin karışımıdır.

Mglyol:

Karbon sayısı C8-C12 arasında olan yağ asitlerinin trigliseritlerinin karışımıdır.

Bunlardan başka bu grupta; Adeps solidus, Massuprol, Lasuprol, Suppository Base G, Rectonal ve Hexenol gibi maddeler de yer alır.

3. İyonize Olmayan Yüzey Aktif Maddeler

Polioksietilen yağ asidi esterleri ve polioksietilen stearat kullanılır. Yalnız başına kullanılabildikleri gibi başka sıvıyağlara emülsiyon yapıcı olarak da ilave edilirler.

Tween 61 supozituar sıvıyağı olarak çok kullanılır. Endüstride Tween 60-Tween 61 karışımı ve Tween 61-gliseric laurat karışımı da yaygın olarak kullanılmaktadır.

4. Suda Çözünen ve Su ile Karışabilen Sıvıyağlar

Polietilen Glikol Türevleri (Carbowax, Suppogen, Postonal, Polywachs):

Uzun süre dayanıklıdır, hidroliz olmazlar ve oksidasyonla bozunmazlar. Yapıları mikroorganizma üremesine elverişli değildir. Antiseptik maddeler için uygun sıvıyağlardır. Suda çözünmeleri dolayısıyla rektumda etkin maddeyi kolaylıkla salarlar.

Gliserin-Jelatin-Su Sıvağı:

Bu sıvağ ile hazırlanan supozitivarlar, vücut sıcaklığında erimezler, fakat mukoza sıvısında çözünerek etkin maddeyi salarlar. Antiseptik maddeler için iyi bir sıvağdır. % 40-60 gliserin içerdiği için mikroorganizma ve mantar üremesine yatkındır. Bu nedenle koruyucu madde ilavesi gerekir. Etkin maddesiz olarak da tedavide gaitayı yumuşatıcı olarak kullanılırlar.

Gliserin-Sabun Sıvağı:

Gliserin ve sodyum stearat sabunundan oluşur. Gliserin nem çekici olduğu için selofan kağıtlara veya kalay yapraklarına sarılıp sıkıca kapatılmış kaplarda saklanmalıdır.

Supozitivar sıvağlarına eklenen yardımcı maddeler:

- Emülgatör etkili maddeler
- Su tutma ve sıvı bağlama özelliği veren maddeler
- Viskozite arttırıcı maddeler
- Çözücüler
- Mekanik direnci arttıran maddeler
- Diğer yardımcı maddeler (boyar maddeler, antioksidanlar, stabilite arttırıcılar vb.)

13.2. Supozitivarların Hazırlanması

Supozitivarlar 3 yöntemle hazırlanabilir.

1. Yuvarlama yöntemi (soğukta hazırlama)
2. Basınçla şekil verme
3. Eritip kalıplara dökme yöntemi (sıcakta hazırlama)

Supozitivarların hazırlanması sırasında amaç, etkin maddeyi sıvağ içerisinde çok ince ve homojen bir şekilde dağıtmaktır. Etkin madde suda çözünmüyor ise, süspansiyon/emülsiyon haline getirmek gerekir.

13.2.1. Gerekli sıvağ miktarının hesaplanması

Supozitivarın hazırlanabilmesi için etkin maddenin supozitivar sıvağı içerisinde ne kadar yer kapladığının bilinmesi gerekir. Bu durum her etkin maddenin kendi yoğunluğuna bağlı olarak değişir. Eğer etkin maddenin yoğunluğu sıvağın yoğunluğuna eşitse; supozitivar içerisindeki etkin madde eşit ağırlıktaki sıvağın hacmini kaplayacaktır. Etkin maddenin yoğunluğu sıvağın yoğunluğundan farklı ise o zaman etkin maddenin o sıvağ için ne kadar yer kapladığının hesaplanması gerekir.

1 g etkin maddenin yerini tutan supozitivar sıvağının miktarına veya 1 g sıvağın yerini tutan etkin maddenin miktarına “yer tutma değeri (f) veya deplasman faktörü” denir. Yer tutma değeri çözünmeyen maddelere uygulanır ve pratikte hesaplanmış olarak liste halinde çeşitli maddeler için verilmiştir.

Yer tutma değeri ile gerekli sıvağ miktarının hesaplanması:

Reçete için gerekli sıvağın hesaplanması yer tutma değeri ile yapılır. Burada aşağıdaki formül kullanılır:

$$M = S - [(f_1 \cdot g_1) + (f_2 \cdot g_2) + \dots + (f_n \cdot g_n)]$$

M : Gerekli sıvağın miktarı (g)

S : Sadece sıvağ ile hazırlanan boş kalıp ağırlığı (g)

f : Yer tutma değeri

g : Formüldeki etkin madde miktarı (g)

Örnek 13.1.

Rx

Prokain 0.6 g
Kakao yağı y.m.
P.I. Supp. No:V

Kakao yağı ile sadece sıvağdan oluşan bir supozitivar hazırlanır, dondurulur ve kalıptan çıkarılarak tartılır. Buna boş kalıp ağırlığı denir. Örneğin bu değer 1.8 g olsun.

Prokain $f = 0.8$

$M = S - (f.g)$

$M = 1.8 - (0.8 \times 0.6)$

$M = 1.32$ g 1 supozitivar için gereken kakao yağı miktarı

Reçetede istenilen supozitivar sayısından 1 fazlası üzerinden hesap yapılır. Yani reçetede 5 supozitivar istendiğine göre 6 supozitivar için hesap yapılır. Buna göre formül:

prokain $0.6 \times 6 = 3.6$ g

kakao yağı $1.32 \times 6 = 7.92$ g

Supozitivarın hazırlanması: Bunun için hesaplanan miktar kakao yağı (7.92 g) tartılır. Yaklaşık 1/3 kadarı ayrılır, geri kalanı 35°C'i geçmeyecek şekilde su banyosu üzerinde ısıtılarak eritilir. Daha sonra su banyosundan alınarak üzerine katı haldeki kakao yağı ilave edilir ve karıştırarak eritilir. Bu karışıma prokain (3.6 g) ilave edilir ve homojen oluncaya kadar karıştırılır. Elde edilen kütle daha önceden sıvı parafin ile yağlanmış olan supozitivar kalıplarına donmaya yakınken karıştırılarak dökülür ve donmaya bırakılır. Donduktan sonra üzerinde kalan fazlalıklar sıyrılarak alındıktan sonra kalıplar açılıp supozitivarlar çıkartılır. Uygun şekilde ambalajlanıp etiketlenir.

13.3. Supozitivarlarda Yapılan Kontroller

1. Erime süresinin saptanması
2. Dağılma süresinin saptanması
3. Kırılma ve mekanik dayanıklılık kontrolü
4. In vitro etkin madde çıkış testi
5. Etkin madde içeriği
6. Ağırlık sapması
7. pH kontrolü

Çalışma 13.3.

Parasetamol-Aspirin Supozituarı

Parasetamol	0.2 g
Aspirin	0.1 g
Witepsol H15	y.m.

M.F. Supp.1 d.t.d. No:3

Hazırlama:

Aspirin ve parasetamol havanda iyice homojenize edilir. Su banyosu üzerinde bir kapsülde eritilen Witepsol üzerine ilave edilerek iyice karıştırılır. Karışım kıvamlı bir hal alınca sıvı parafınle hafifçe yağlanmış kalıba karıştırarak dökülür. Donduktan sonra kalıbın üzerindeki fazlalıklar bir spatül yardımı ile kazınır. Kalıp açılıp supozituarlar çıkarılır. Uygun şekilde ambalajlanıp etiketlenir.

NOT: 4 supozituarlık kütle ile çalışılır.

Aspirinin Witepsol H15'e göre yer tutma değeri 0.71'dir.

Sorular:

1. Deneysel olarak parasetamolün yer tutma değerini hesaplayın ve nasıl yaptığınızı yazınız.
2. Kullandığınız sıvağın yapısını yazınız.
3. Bu supozituar hangi amaçla kullanılır?
4. Etkin maddenin ve sıvağın yoğunluğu verildiğinde yer tutma değerinin nasıl hesaplandığını gösteriniz.

Çalışma 13.1.

Kloralhidrat Supozituarı

Kloralhidrat	% 2
Kakao yağı	y.m.

M.ft.Supp. No: III

Hazırlama:

Önce boş kalıp ağırlığının bulunması için yaklaşık 4 g kakao yağı tartılır. Bu miktarın 2/3'ü bir kapsülde 35°C'yi geçmeyen sıcaklıkta su banyosunda eritilir. Sonra su banyosundan alınır ve üzerine geri kalan kakao yağı ilave edilerek baget yardımıyla karıştırılır, homojen bir kütle elde edilir. Soğumaya yakın, önceden sıvı parafinle yağlanmış kalıplara dökülüp dondurulur. Donduktan sonra kalıbın üzeri plastik spatül yardımı ile düzeltilir. Kalıptan çıkarılıp tartılır, böylece boş kalıp ağırlığı (M) bulunur. Supozituar hazırlarken kayıplar gözönünde tutularak 1 fazlası üzerinden hesap yapılır. Kloralhidrat kakao yağının erime derecesini düşürdüğünden erime noktasının değişmemesi için gerekli sıvağın % 20'si kadar balık nefsi veya % 4'ü kadar balmumu ilave edilmesi gerekir (% 20 balık nefsi sıvağ içinde çok fazla yer aldığı için çoğunlukla % 4 balmumu tercih edilmektedir). Gerekli sıvağ miktarı bulunduktan sonra yukarıda anlatıldığı şekilde kakao yağı eritilir, erime derecesinin düşmemesi için gereken miktardaki balmumu ilave edilir. İçerisine ince toz haline getirilmiş kloralhidrat konup karıştırılır. Donmaya yakın sıvı parafinle yağlanmış kalıplara dökülür. Donduktan sonra kalıp üzerindeki fazlalıklar plastik spatül yardımıyla sıyrılıp kalıptan çıkarılır.