

Czopki

jako alternatywna

forma podania leków

Powszechnym i najbardziej akceptowanym przez pacjentów sposobem przyjmowania leków jest podanie doustne. Często jednak substancję leczniczą należy podać drogą doodbytniczą w postaci czopków. Ze względu na kulturę i tradycję, taka droga podania leków nie jest akceptowana w niektórych krajach anglosaskich i w krajach Europy Północnej. Czopki są bardziej popularną postacią leku w Polsce, w Niemczech, w Europie Południowej i Ameryce Południowej. W Farmakopei Polskiej XI różne postacie leku, w tym czopki, podawane doodbytniczo, dopochwowo i docewkowo są zawarte w trzech monografiach *Rectalia*, *Vaginalia* i *Styli*.

Czopki są polecaną formą leku w przypadku trudności z połykaniem lub niemożnością podawania leków doustnie, zwłaszcza dla dzieci, osób starszych leżących lub osób nieprzytomnych albo wymiotujących. W czopkach doodbytniczych podawane są substancje lecznicze o działaniu miejscowym, stosowane na hemoroidy i zaparcia, a także o działaniu ogólnym jak leki przeciwbólowe, przeciwskurczowe, przeciwzapalne, przeciwgorączkowe, przeciwwymiotne, przeciwmigrenowe, przeciwastmatyczne, przeciwhistaminowe, uspokajające.

Czopki doodbytnicze są dobrą formą aplikacji substancji leczniczych, które po podaniu doustnym powodują podrażnienia błony śluzowej żołądka, podlegają w znacznym stopniu efektowi pierwszego przejścia, ulegają rozkładowi w kwaśnym środowisku żołądka lub enzymatycznej degradacji w jelitach.

Określone jest, że po podaniu doodbytniczym możliwe jest wchłonięcie 50-70% leku bezpośrednio do krążenia ogólnego, bez ulegania efektowi pierwszego przejścia w wątrobie. W globulkach dopochwowych umieszczane są raczej substancje działające miejscowo, rzadziej ogólnie ze względu na możliwość rozkładu pod wpływem środowiska kwasowego i zmiennych czynników fizjologicznych.

Dla niektórych substancji leczniczych maksymalne dawki doodbytnicze są podane w tabeli farmakopealnej FP XI. Jeżeli w monografii nie ma doodbytniczych dawek maksymalnych, to przyjmuje się maksymalne dawki doustne. Uzasadnia się to w ten sposób, że szybkość wchłaniania substancji leczniczej po podaniu doodbytniczym jest podobna jak po podaniu doustnym, jednak wchłanianie jest mało powtarzalne ze względu na różnice międzyosobnicze czy sposób aplikacji czopka.

Po podaniu czopka doodbytniczego substancja lecznicza ulega rozpuszczeniu i uwalnia się w płynie odbytniczym. Na proces uwalniania leku ma wpływ wiele czynników takich jak temperatura topnienia lipofilowego podłoża czopkowego lub szybkość rozpuszczania czopka na podłożu hydrofilowym, rozpuszczalność leku, wielkość cząstek substancji leczniczej zawieszonych w czopku, zdol-

ność rozprzestrzeniania się w odbytnicy stopionej masy, lepkość podłoża, obecność tenzydów oraz współczynnik podziału.

Wchłanianie leków przez błonę śluzową odbytnicy odbywa się na drodze dyfuzji biernej przez lipofilowy nabłonek błony śluzowej.

W zależności od rodzaju podłoża czopkowego wybierana jest metoda sporządzania czopków, a substancja lecznicza ma zróżnicowaną biodostępność. Podłoża czopkowe dzieli się na dwie podstawowe grupy:

- lipofilowe
- hydrofilowe.

W monografii farmakopealnej wymienione są takie podłoża czopkowe jak: tłuszcz stały, makrogole, olej kakaowy, mieszaniny żelujące.

Spośród **podłoży lipofilowych** w praktyce recepturowej najczęściej wybierane jest masło kakaowe. Jednak w przemyśle farmaceutycznym i wielu krajach w recepturze aptecznej nie jest ono stosowane ze względu na to, że łatwo ulega jeliczeniu, jest niestabilne chemicznie, nie ulega kontrakcji (zmniejszenie objętości), a podczas ogrzewania łatwo powstają niepożądane metastabilne formy polimorficzne.

Olej kakaowy to mieszanina triglicerydów zawierających nasycone i nienasycone kwasy tłuszczowe, głównie: stearynowy, palmitynowy, oleinowy oraz laurynowy i linolenowy. Temperatura topnienia oleju kakaowego wynosi 30-35°C. Masło kakaowe nie zawiera lipidów amfifilnych i nie ma właściwości emulgujących, dlatego nie miesza się z płynem doodbytniczym, co może mieć wpływ na ograniczenie dyfuzji leku tylko do błony śluzowej odbytnicy. Liczba wodna oleju kakaowego wynosi 20-30, w związku z tym w celu zwiększenia zdolności absorpcji wody, do masła kakaowego można dodawać niejonowe tenzydy w ilości 5-10%. W celu podwyższenia temperatury topnienia oleju kakaowego można stosować dodatek wosku białego (4-6%) lub olbrotu (18-28%), zwłaszcza wtedy, kiedy to właśnie substancje lecznicze obniżają temperaturę topnienia masła kakaowego.

► Czopki z masłem kakaowym można wykonywać wszystkimi metodami, czyli przez wylewanie po stopieniu w parownicy na łaźni wodnej, przy użyciu unguatora i przez wytlaczanie (kompresję) w prasie oraz nie polecaną już przez monografię farmakopealną metodą ręcznego wytaczania. W praktyce recepturowej zwykle nie ma większych trudności z wykonaniem czopków z użyciem tego podłoża. Jednak w metodach wykonania przez wylewanie i wytłaczanie (kompresję) należy pamiętać o standaryzacji form na czopki oraz o obliczeniu potrzebnej ilości oleju kakaowego z uwzględnieniem współczynników wyparcia substancji leczniczych.

Jeśli czopki z masłem kakaowym są wykonywane w unguatorze, to należy najpierw masło kakaowe rozdrobnić, a następnie odważyć wprost do pojemnika unguatora, po czym wprowadzić bardzo mialko sproszkowane substancje lecznicze. Po zamontowaniu pojemnika do unguatora ustawić mieszanie na około 6-8 minut na wyższe obroty, takie jak 7-9 poziom. Masa czopkowa powinna ulec w tym czasie stopieniu i upłynieniu, tak aby bez problemu w całości mogła być rozlana do form jednorazowych z tworzywa sztucznego. Takie formy z masą czopkową najlepiej pozostawić do zestalenia w temperaturze pokojowej, po czym wstawić do lodówki do całkowitego utwardzenia.

Przy sporządzaniu czopków przez stopienie masła kakaowego na łaźni wodnej nie można dopuścić do przekroczenia temperatury stopionego oleju powyżej 36°C. Do stopionego podłoża dodawać przy ciągłym mieszaniu bardzo mialko sproszkowane substancje lecznicze, po czym masę czopkową wylać do form metalowych lub z tworzywa sztucznego i pozostawić do zestalenia. Czopki po wyjęciu z form metalowych należy owinąć pojedynczo w folię aluminiową, natomiast formy z tworzywa sztucznego należy zabezpieczyć od strony górnej powierzchni folią aluminiową i umieścić w opakowaniu zewnętrznym. Ilości substancji leczniczych i masła kakaowego można obliczyć na 1 czopek więcej, uwzględniając ewentualne straty masy przy wykonywaniu czopków.

Dla wykonania czopków w prasie należy rozdrobnione masło kakaowe wymieszać w moździerzu z rozartymi wcześniej substancjami leczniczymi i masę czopkową przenieść do tulei prasy, po czym kolejno tłoczyć czopki. W tej metodzie również należy uwzględnić straty masy podczas sporządzania czopków.

W celu sporządzania czopków z masłem kakaowym zawierających ichtamol, konieczny jest

Rp.
Phenobarbitali 0,015
Papaverini hydrochloridi 0,003
Metamizoli natrici 0,015
Cacao olei q.s.
 M.f. supp. anal. D.t.d. No 12
 D.S. 2 x dziennie czopek

Do pojemnika unguatora odważyć wyliczoną ilość rozdrobnionego masła kakaowego, po czym wsypać odważone i rozdrobnione substancje lecznicze: chlorowodorek papaweryny, fenobarbital i metamizol sodowy. Zamknąć pojemnik pokrywą, zamontować w unguatorze i mieszać przez 6 minut stosując 8 obrotów.

Rp.
Resorcinoli
Procaini hydrochloride aa 0,03
Bismuthi subgallatis 0,2
Balsami peruviani 0,1
Cacao olei q.s.
 M.f. supp. anal. D.t.d. No 12
 D.S. 3 x dziennie 1 czopek

Rozdrobnić masło kakaowe i odważyć jego obliczoną ilość. Wsypać część masła kakaowego do pojemnika unguatora, dodać rozdrobnione substancje stałe, pozostałą ilość podłoża i balsam peruwiański. Pojemnik umieścić w unguatorze i włączyć mieszanie na 6 minut i 7 obrotów.

dodatek równoważnej ilości lanoliny, przy jednoczesnym uwzględnieniu współczynnika wyparcia lanoliny. Kiedy należy wykonać czopki z balsamem peruwiańskim, to dla ułatwienia jego wprowadzenia do masła kakaowego, zwłaszcza w metodzie stapiania w parownicy i wylewania, można dodać niewielką ilość oleju rycynowego w proporcji 1:0,1. Jeśli czopki wykonywane są w unguatorze, to dodatek oleju rycynowego nie jest potrzebny, wystarczy jedynie zastosować odpowiednią kolejność dodawania składników: podłoże, substancje stałe, a na końcu balsam peruwiański.

W recepturze aptecznej czasami stosowane są **pólsyntetyczne podłoża tłuszczowe** takie jak *Adeps solidus*, *Massa Estarinum A i B* oraz *Witepsol*. Podłoża te są otrzymywane przez uwodornienie, estryfikację lub transestryfikację tłuszczów pochodzenia roślinnego (oleju palmowego lub kokosowego). Pod względem chemicznym otrzymane podłoża są mieszaninami triglicerydów nasyconych kwasów tłuszczowych (C8-C18), z małą ilością mono- i diglicerydów. Podłoża te występują w wielu odmianach handlowych, które mogą zawierać dodatkowe substancje pomocnicze. W porównaniu z masłem kakaowym, podłoża pólsyntetyczne mają większą trwałość chemiczną i dużą liczbę wodną oraz większe właściwości emulgujące. Po wylaniu do form podczas zastygania podłoża te ulegają kontrakcji, dlatego łatwo dają się wyjąć z formy. Pólsyntetyczne podłoża czopkowe zawarte są w FP XI w monografii *Adeps solidus*. Tłuszcze stałe są to podłoża będące prawie białą, woskową, łamliwą masą, praktycznie nierozpuszczalną w wodzie. Temperatura topnienia wynosi od 30°C do 45°C. W postaci preparatów handlowych podłoża tłuszczowe występują pod nazwami: *Adeps neutralis*, *Massa Estarinum*, *Witepsol*, *Wecobee*, *Massupol*, *Suppocire*.

Spośród wymienionych powszechny jest *Witepsol*, występujący w około 20 odmianach, różniących się ilością monoglicerydów, zdolnością absorbowania wody i temperaturami topnienia. Do-

puszczalne jest stosowanie mieszaniny produktów o wyższej i niższej temperaturze topnienia, tak aby uzyskać zakres 34-44°C. *Witepsole* oznaczone literą H mają małą liczbę hydroksylową, literą W – wyższą liczbę hydroksylową, literą E – temperaturę topnienia powyżej temperatury ciała, natomiast oznaczone literą S – zawierają niejonowe etoksyloowane emulgatory.

Znanym i stosowanym w recepturze podłożem jest *Witepsol H15*, który właściwościami fizycznymi (temperatura topnienia) oraz zdolnością uwalniania leków jest najbardziej zbliżony do tradycyjnego masła kakaowego. Podłoża te różnią się jednak czasem zastygania i czasem deformacji oraz uleganiem zjawisku kontrakcji. Podczas sporządzania czopków na *Witepsolu H15* należy wziąć pod uwagę, że czas potrzebny do całkowitego zestalenia wynosi do 30 minut w temperaturze pokojowej, na oleju kakaowym do 60 minut w lodówce. Czas deformacji czopków z *Witepsolem H15* wynosi około 14 minut, a z masłem kakaowym – 3,5 minuty.

W przeciwieństwie do masła kakaowego, *Witepsol H15* ulega kontrakcji, więc nie ma konieczności smarowania form metalowych parafiną płynną przed wylaniem czopków. Dla obu podłoży są przybliżone wartości standaryzacji matrycy na czopki, a współczynniki wyparcia substancji leczniczych są takie same.

Rp.
Aminophyllini 0,1
Witepsoli H15 q.s.
 M.f. supp. anal. D.t.d. No 7
 D.S. Podać czopek 2 x dziennie

Wykonanie: *Witepsol H15* stopić w temperaturze poniżej 60°C, dodać ciągle mieszając bardzo mialko sproszkowaną aminofilinę, wylać do form i pozostawić do zestalenia w temperaturze pokojowej.

► **Podłoża hydrofilowe** są rozpuszczalne w wodzie, mają wyższą temperaturę topnienia od podłoży lipofilowych i nadają się do stosowania w krajach tropikalnych. Podłoża hydrofilowe są rzadziej stosowane do przygotowania czopków doodbytniczych niż podłoża lipofilowe. Z kolei podłoża lipofilowe mają zastosowanie głównie do wytwarzania czopków doodbytniczych, rzadziej globulek. Wadą niektórych podłoży hydrofilowych jest to, że mogą powodować podrażnienie błony śluzowej odbytnicy lub pochwy. Aby uniknąć działania drażniącego, czopki przed aplikacją należy zwilżyć wodą. Uwalnianie substancji leczniczej z podłoży hydrofilowych jest poprzedzone rozpuszczeniem podłoża i wymieszaniem z płynem śluzowym. Do podłoży hydrofilowych zalicza się podłoża: żelatynowo-glicerolowe, makrogolowe, hydrożelowe (np. poloksamerowe).

Podłoża żelatynowo-glicerolowe są tworzone przez żelowanie roztworów wodno-glicerolowych żelatyną. Ich twardość zależy od stężenia żelatyny. Dla polepszenia stabilności podłoża można dodać inne hydrokoloidy jak agar czy gumę arabską, a zamiast glicerolu – zastosować glikol propylenowy lub makrogol. Ze względu na obecność glicerolu podłoża te nie nadają się do przyrządzania czopków doodbytniczych. Glicerol zawarty w podłożu czopkowym powoduje odciąganie wody z otaczających tkanek, co wywołuje działanie drażniące i prowadzi do defekacji. Jednak ten efekt osmotyczny został wykorzystany do wykonania czopków o działaniu przeczyszczającym. Farmakopealny skład czopków przeczyszczających nie jest jednolity. Według Farmakopei Brytyjskiej czopki przeczyszczające powinny zawierać: 14% żelatyny, 70% glicerolu (85%), 16% wody, a według FP VI skład był następujący: 15% żelatyny, 70% glicerolu (85%), 15% wody. Czopki glicerolowe według obecnej FP XI mają skład nieco inny:



Glicerolowe czopki, Glyceroli suppositoria, syn. Suppositoria Glycerini (FP XI)

Natrii carbonas anhydricus 1,68 cz.
Acidum stearicum 8,19 cz.
Glycerolum 91,0 cz.

Wykonanie: Do ogrzanego na łaźni wodnej glicerolu należy wprowadzić bezwodny węgiel sodu i mieszać do rozpuszczenia. Do gorącego roztworu dodawać porcjami kwas stearynowy. Ogrzewać do zaprzestania wydzielania się dwutlenku węgla i uzyskania przezroczystej cieczy. Uzyskaną masę przelać do form.

Powstały stearynian sodu będący mydłem oraz glicerol wykazują działanie przeczyszczające. Czopki te są zelem wytworzonym w wyniku żelowania glicerolu stearynianem sodu.

Czopki glicerynowe są podawane wyłącznie doodbytniczo, gdzie po rozpuszczeniu zaczynają drażnić dolny odcinek jelita grubego, co przyspiesza jego ruchy robaczkowe. Rozpuszczony czopek natłuszcza i nawilża odbył, ułatwiając pasaż treści kałowej w jelitach. Czopki glicerynowe mogą być stosowane przez osoby w każdym wieku. Nie powinny być jednak używane w ostrych bólach brzucha, stanach zapalnych jelita cienkiego i grubego, zapaleniu wyrostka robaczkowego oraz długotrwałym zaparciom o nieznanym przyczynach. Czopki glicerynowe powinny być podawane doraźnie, ponieważ ich długotrwałe stosowanie może prowadzić do podrażnienia śluzówki jelita, a w wyniku tego do odruchowego zaciskania zwieracza i zatrzymywania wydalania kału. Czopki glicerynowe są często aplikowane przed różnego rodzaju badaniami diagnostycznymi albo zabiegami.

Podłoża żelatynowo-glicerolowe jest odpowiednie dla globulek z ichtamolem lub kwasem borowym.

Globulki z ichtamolem, Ichthammoli suppositoria vaginalia

Rp.
Ammonii bituminosulfonatis 0,2
Massae gelatinosae q.s.
M. f. glob. vag. D.t.d. No 12
D.S. 1 x globulkę na noc

Wykonanie: Żelatynę należy zalać wodą i pozostawić do spęcznienia na około 30 minut. Następnie dodać glicerol i ogrzać na łaźni wodnej do rozpuszczenia. Po zdjęciu z łaźni wodnej, dodać ichtamol i wymieszać tak, aby nie powstały pęcherzyki powietrza, po czym masę wylać do form. Globulki mają działanie przeciwwzapalne.

W powyżej receptce zastosowano podłożo *Gelatina glycerinata (Massa gelatinosa)* o składzie:

<i>Gelatina alba</i>	15,0
<i>Glycerolum 85%</i>	70,0
<i>Aqua</i>	15,0

Sposób przyrządzania czopków na podłożach żelatynowo-glicerolowych polega na przygotowaniu ogrzanej płynnej masy żelatynowo-glicerolowej i wylaniu jej do form, po czym masa ta szybko została się podczas chłodzenia.

Globulka na podłożu żelatynowo-glicerolowym umieszczona w pochwie ulega powolnemu rozpuszczeniu w małej ilości płynu w czasie 30-40 minut, co daje efekt przedłużonego działania leku. Ze względu na obecność wody w podłożu powinny być stosowane dodatki środków konserwujących.

Makrogole są to podłoża składające się z polioksyetylenoglikoli (PEG) o różnej masie cząsteczkowej. Dla uzyskania dobrej konsystencji podłoży czopkowych stosowane są mieszaniny różnych typów makrogoli, często o masie cząsteczkowej 1000-6000.

Przykładowe proporcje makrogoli:

- 1) Makrogol 1000: 96,0 cz. i Makrogol 4000: 4,0 cz.
- 2) Makrogol 1000: 75,0 cz. i Makrogol 4000: 25,0 cz.
- 3) Makrogol 1500: 100,0 cz. i Makrogol 4000: 200,0 cz.

Rp.
Metamizoli natrici 0,3
Macrogoli 300 q.s.
Macrogoli 3000 q.s.
M.f. supp. anal. D.t.d. No12
D.S. W razie bólu 1 czopek

Wykonanie: Stosowana proporcja makrogolu 300 i makrogolu 3000 wynosi 1:2. Przyjmując odpowiednią standaryzację formy, należy odważyć odpowiednią ilość makrogolu 300 oraz makrogolu 3000 i stopić w parownicze. W moździerzu rozetrzeć metamizol sodowy i zawiesić w upłynnionym podłożu, po czym zastygającą masę czopkową wylać do form. Czopki mają działanie przeciwbólowe.

Jeżeli w czopkach występuje większa ilość PEG o dużej masie cząsteczkowej, to czopki są bardziej kruche, a uwalnianie leku jest wolniejsze. Podłoża makrogolowe są higroskopijne, dlatego po aplikacji czopka następuje odciąganie wody z tkanek, co może powodować efekt przeczyszczający i podrażnienia błony śluzowej. Z tego względu podłoża te są stosowane częściej w globulkach dopochwowych niż czopkach doodbytniczych. W celu zapobieżenia podrażnieniu błon śluzowych, do podłoża makrogolowego można dodać 10-20% wody lub zwilżyć czopek wodą przed aplikacją. Czopki na bazie makrogoli ze względu na dużą liczbę grup hydroksylowych mogą powodować występowanie interakcji farmaceutycznych z penicyliną, parabenami, kwasem acetylosalicylowym, ichtamolem. Makrogole są dobrym podłożem dla indometacyny i diazepamu oraz substancji nierozpuszczalnych, które w obecności PEG mogą zwiększać swoją rozpuszczalność w wodzie. Makrogole nie ulegają rozkładowi po ogrzaniu nawet do temperatury 100°C. ►

► Czopki na bazie PEG mogą być sporządzane przez wylewanie lub wytłaczanie w prasie. Czopki przez wylewanie przygotowuje się przez stopienie PEG w temp. 55-60°C i dodanie rozdrobnionej substancji leczniczej. Należy pamiętać, aby masę czopkową przed wylaniem ochłodzić do temperatury nieznacznie wyższej od temperatury topnienia, w celu uniknięcia pękania czopków podczas kontrakcji przy zastyganiu.

Podłoża hydrożelowe. Na bazie hydrożelu można uzyskać czopki o odpowiedniej stałej konsystencji, jeśli zastosuje się właściwe stężenie polimeru żelującego. Do sporządzenia podłoży czopkowych są stosowane takie polimery jak: alkohol poliwinylowy, karbomer, polikarbofil, które mają zdolność pęcznienia w wodzie. Takie polimery mają też właściwości adhezyjne, co jest korzystne, ponieważ zapobiega przesuwaniu się czopka i ułatwia uzyskanie większych stężeń leku w miejscu podania. Polimerem hydrofilowym, który może być podłożem do tzw. płynnych czopków podawanych w formie cieczy i żelujących w odbytnicy jest poloksamer.

Oprócz podłoża czopkowego i substancji leczniczej w czopkach mogą występować też substancje pomocnicze, które pełnią określone funkcje. Można tu wymienić substancje:

- podwyższające temperaturę topnienia, np. wosk pszczeli, alkohol cetylowy, parafina stała
- obniżające temperaturę topnienia, np. glikol propylenowy, polisorbaty, alkohol mirystylowy

- zmniejszające lepkość, np. lecytyna sojowa, oleje (Miglyol)
- zwiększające lepkość, np. monostaerynian glicerolu, alkohol cetylowy, alkohol stearynowy
- zwiększające hydrofilowość – tenzydy
- ułatwiające wprowadzenie substancji leczniczych, np. woda, glicerol
- wypełniające, np. laktoza, skrobia, węglan magnezu
- zwiększające wytrzymałość mechaniczną, np. polisorbaty, olej rycynowy, glicerol
- konserwujące – parabeny, kwas sorbowy i jego sól potasowa
- przeciwutleniające – tokoferole, kwas askorbowy
- barwniki.

Pomimo niechętnego stosowania przez pacjentów, czopki są pod wieloma względami dobrą postacią leku, dosyć często wykonywaną właśnie w recepturze aptecznej. ■

dr n. farm. Regina Kasperek-Nowakiewicz

*Specjalista Farmacji Aptecznej
Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
email: regina.kasperek@umlub.pl*

Piśmiennictwo:

1. Farmakopea Polska XI. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych PTF, Warszawa 2017.
2. Sznitowska M. (red.) Farmacja stosowana. Technologia postaci leku. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2017.
3. Jachowicz R. (red.) Receptura apteczna. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2015.
4. Jachowicz R. (red.) Farmacja praktyczna. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2016.
5. Gajewska M., Sznitowska M. Podstawy receptury aptecznej. Fundacja Pro Pharmacia Futura, Warszawa 2016.
6. <https://www.medonet.pl/>

