

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ
ФАКУЛЬТЕТ ФАРМАЦИИ
КАФЕДРА ПРОМЫШЛЕННОЙ ТЕХНОЛОГИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

КУРСОВАЯ РАБОТА

На тему:

«Суппозитории».



Исп-ль: ст-ка 4-го курса, гр 2/1
Кл. фармации Свечникова Э.В..
Рук-ль: Тагиева Э.И.

Ташкент -2013г.

План:

Введение.

I. Обзор литературы.

1.1. Определение, характеристика, история развития и классификация суппозиториев.

1.2. Суппозиторные основы.

1.3. Промышленное производство суппозиториев.

1.4. Номенклатура суппозиториев и их применение в медицинской практике.

II. Экспериментальная часть.

2.1. Определение температуры плавления суппозиториев (основ).

2.2. Определение времени полной деформации суппозиториев (основ).

III. Заключение.

IV. Литература.

V. Содержание.

Введение.

Технология лекарственных форм довольно молодая наука, которая сформировалась в 20-х годах прошлого века и перестала быть областью эмпирических знаний.

Суппозитории относятся к числу древнейших лекарственных форм. Первые упоминания о них были в Древнем Египте и других странах Древнего Востока до нашей эры. Указание на их использование с лечебной целью встречаются в папирусе Эберса. Они широко использовались Гиппократом, Авиценной, Галеном. В качестве основы использовали ланолин, который получали из шерсти овец, выполняя при этом ряд последовательных операций – кипячение, промывание смеси морской водой, фильтрование продукта, его отбеливание на солнце.

Более 90% лекарственных препаратов, поступающих в аптечное учреждение, выпускает фармацевтическая промышленность. Большинство фармацевтических заводов относится к категории крупносерийных производств. Для них характерны применение поточного метода, максимальные механические производственные процессы и в ряде случаев полная автоматизация производства.

В последние годы в мире увеличился промышленный выпуск и номенклатура суппозиторий, которая имеет тенденцию к более широкому использованию их в медицинской практике. Выпускаются суппозитории с ихтиолом, экстрактом красавки, нистатином, метилурацилом, пироксикамом, димедролом. В суппозиториях назначают стероидные гормоны, гормоны щитовидной железы, различные витамины, антибиотики, алкалоиды, производные фенотиазина, пиразолона и др.

Возросло значение ректальных суппозиторий как средства быстрой доставки лекарственных веществ в случаях, угрожающих жизни. Выпускаются суппозитории для купирования гипертонических кризов, спазма кровеносных сосудов и бронхов, быстрого восстановления сердечного ритма и расстройства дыхания. В ряде случаев лекарственные вещества,

введенные в виде суппозиториев, поступают в кровь быстрее, чем при подкожном введении, и оказывают терапевтический эффект в меньших дозах (эстрогенные гормоны). Перспективность этой лекарственной формы становится более очевидной, если учесть, что некоторые лекарственные вещества, принятые внутрь, инактивируются пищеварительными соками, травмируют желудочно-кишечный тракт. Суппозитории находят особенно широкое применение в детской практике, заменяя инъекционные формы, при этом практически не уменьшая их биодоступность и скорость попадания в кровотоки.

Задачи, которые ставит фармацевтическая промышленность в настоящее время перед наукой – это выяснение биохимических процессов, которые происходят во время действия лекарственного средства, а также создание лекарственных форм с контролируемым высвобождением ингредиентов, которые обеспечивают ожидаемый терапевтический эффект в необходимом месте, в определенное время и с целенаправленной доставкой лекарственного вещества к больному органу, что дает возможность достичь заданного терапевтического эффекта меньшим количеством лекарственных средств.

Целью данной работы является более глубокое изучение заводской технологии производства суппозиторий, как мягкой лекарственной формы. Для практической деятельности клинического фармацевта – это способы приготовления и оценка качества суппозиториев, знание особенностей технологии суппозиториев заводского производства, возможность научиться составлять технологическую и аппаратную схемы производства суппозиториев в заводских условиях.

I. Обзор литературы.

1.1. Определение, характеристика, история развития и классификация суппозиториев.

Суппозитории (от лат. *suppositoria* — подставлять, подкладывать) — лекарственная форма, известная человечеству не одно тысячелетие. Впервые о ректальных суппозиториях упоминалось в древнейших папирусах, относящихся к 1550 г. до н.э. в папирусе Эберса. Из письменных памятников нам известно, что местное население Месопотамии и Египта использовали суппозиториями, состоящие из растительных и животных жиров, меда, ладана, соков растений, смол и др. Эти вещества использовались как основы приблизительно до XVIII в., затем до конца второго десятилетия XX ст. в качестве суппозиторной основы использовалось исключительно масло какао. В настоящее время внедрено большое количество суппозиторных основ, заменивших предыдущую, и обладающих неоспоримыми преимуществами перед маслом какао. [7]

С технологической точки зрения в истории суппозиториев различают: первый период — время до введения масла какао в качестве суппозиторной основы (примерно до XVIII в.), второй — время его безраздельного преобладания в качестве основы (примерно до конца второго десятилетия XX в.) и третий — время широких поисков, заменителей масла какао (настоящее время). Такая периодизация в истории суппозиториев вполне естественна и необходима, так как, с одной стороны, свойства, введение суппозиториев, главным образом, определяются основой, а с другой,— характер применяемой основы в целом обуславливается развитием фармации и медицины, успехами в области создания лекарственных препаратов и их внедрением в практику. [12]

Суппозитории являются официальной лекарственной формой. Согласно ГФ XI изд., вып. 2 ст., «Суппозитории» – это твердая при

комнатной температуре и расплавляющаяся или растворяющаяся при температуре тела дозированная лекарственная форма, предназначенная для введения в полости тела (естественные или патологические).

Согласно дисперсологической классификации суппозитории можно отнести к различным группам дисперсных систем:

- суппозитории на жировых основах, полученные способом выкатывания, а также на желатиноглицериновой основе, приготовленные выливанием, относятся к свободным всесторонне дисперсным системам с пластичной или упруго-вязкой дисперсионной средой;

- суппозитории на жировых основах и твердых ПЭГ, полученные путем выливания и прессования, относятся к свободным всесторонне дисперсным системам с твердой дисперсионной средой.

В зависимости от свойств лекарственных средств суппозитории могут образовывать различные дисперсные системы. Гетерогенные системы образуются в случаях, когда лекарственное вещество распределяется в основе по типу суспензии или эмульсии, гомогенные — когда лекарственное вещество растворяется в основе.

В зависимости от места введения различают суппозитории:

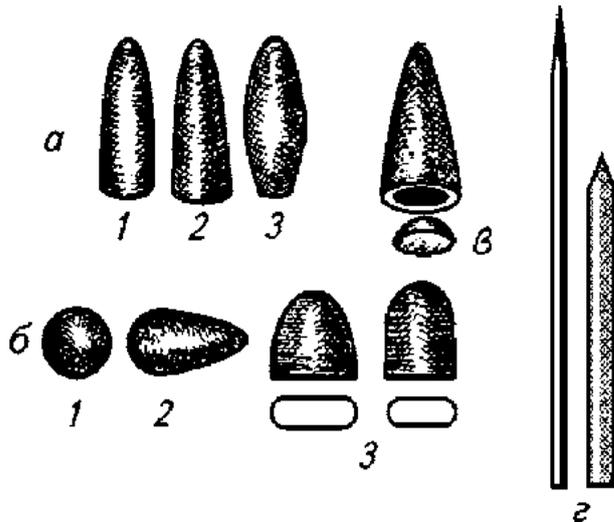
— *ректальные* (свечи — *suppositoria rectalia*), предназначенные для введения в прямую кишку;

— *вагинальные* (шарики — *suppositoria vaginalia*), предназначенные для введения в вагину;

— *палочки* (*bacilli*), предназначенные для введения в фистульные ходы, мочеточник, канал шейки матки, слуховой проход и т. п.

Ректальные суппозитории могут иметь форму конуса, цилиндра с заостренным концом (или сигары), торпеды, то есть тела с заостренным концом и утолщением посередине. Длина их должна быть от 2,5 до 4 см, а максимальный диаметр 1,5 см, масса допускается в пределах от 1,0 до 4,0 г, для детей — от 0,5 до 1,5 г.

Формы суппозиториев:



а – ректальные формы:

1 - цилиндр с заостренным концом; 2 - конус; 3 – торпедо- или сигарообразные;

б – вагинальные формы:

1 – шарики; 2 – овули;

3 – пессарии;

в – полые;

г – палочки;

Вагинальные суппозитории могут быть сферическими (шарики) — *globuli*, яйцевидными (овули) — *ovula* или в виде плоского тела с закругленным концом (пессарии) — *pessaria*, происходящее от латинского слова *pessarium*, что означает кольцо, которое служит для удержания смещенной матки. Масса их должна находиться в пределах от 1,5 до 6,0 г.

Палочки имеют форму цилиндра с заостренным концом и диаметром не более 1 см. Длина палочек обычно не превышает 10 см, а масса должна быть от 0,5 до 1,0 г.

Геометрическая форма свечи имеет важное значение, так как от формы зависит скорость ее введения. При введении в прямую кишку свеча должна преодолеть рефлекторное сопротивление сфинктера, который закрывает анальное отверстие. Если свеча конической формы, то по мере введения сопротивление сфинктера увеличивается и это нарастающее сопротивление действует на свечу до момента полного ее углубления. На свечу цилиндрической формы противодействуют мышцы только при вхождении заостренной ее части, так как после этого диаметр ее до самого конца одинаков. При введении сигаровидной свечи сопротивление ощущается до момента углубления самой широкой части, после чего благодаря рефлекторному сжиманию и силе инерции свеча быстро сама входит в

прямую кишку. Самая рациональная ректальная форма — форма торпеды (сигары). Из всех приведенных выше вагинальных форм более рациональной являются пессарии, так как при одной и той же массе они имеют сравнительно большую поверхность, чем овули, а тем более шарики, поэтому и переходят из твердого состояния в жидкое гораздо быстрее.

Несмотря на то, что суппозиторные лекарственные формы имеют различное назначение и место введения, все они имеют общую характерную особенность: при комнатной температуре представляют собой твердые тела, а в месте использования превращаются в жидкость. На этом свойстве суппозитория основывается их медицинское назначение, так как их твердость дает возможность преодолеть рефлекторное сопротивление мышц, тканей природных и патологических каналов, а образующаяся жидкость обеспечивает равномерное распределение по слизистой не только основы, но и включенных в нее лекарственных средств, которые действуют как местно, так и резорбтивно. [12]

Требования к суппозиториям.

К суппозиториям предъявляются следующие требования:

1. Суппозитории должны иметь определенную форму, массу, размер, которые регламентируются ГФХІ.
2. Суппозитории должны иметь однородную массу. На продольном срезе не должно быть вкраплений, допускается наличие воздушного стержня или воронкообразного углубления.
3. Суппозитории должны иметь достаточную твердость, позволяющую преодолеть сопротивление тканей и сфинктеров.
4. Суппозитории, изготовленные на липофильных основах, должны расплавляться, а на гидрофильных — растворяться при температуре тела человека, иначе не будет достигнут терапевтический эффект.
5. Жидкость, получившаяся в результате расплавления или растворения суппозитория должна самопроизвольно растекаться по слизистой. Это

обеспечивает тесный контакт лекарственных веществ с тканями и ускорит их всасывание или проявление местного действия.

6. Суппозитории должны легко отдавать лекарственные вещества, если от них не ожидается пролонгированного действия.

7. Суппозитории не должны обладать раздражающим действием в месте контакта.

8. Суппозитории должны хорошо сохраняться, быть устойчивы к воздействию света, воздуха, влаги, микрофлоры и др. [4]

Оценка качества суппозиторий по ГФ XI

1. *Однородность* определяют визуально на вертикальном срезе по отсутствию вкраплений.

2. *Средняя масса* определяется взвешиванием 20 суппозиторий с точностью до 0,01 г. Отклонения в массе суппозиторий не должно превышать $\pm 5\%$ и только два суппозитория могут иметь отклонения 7,5%.

3. *Температура плавления* суппозиторий, изготовленных на липофильных основах не должна превышать 37° или *время полной деформации* должно быть не более 15 минут, если нет других указаний в частных статьях. Определение температуры плавления проводят по методу 2а (ГФ XI, вып.1, с.18), время полной деформации определяют на специальном приборе по методике описанной в ГФ XI, вып. 2, с.153.

4. *Время растворения* суппозиторий, изготовленных на гидрофильных основах должно быть в пределах 1 часа, если нет других указаний в частных статьях (ГФ XI, вып.2, с.152).

5. *Количественное содержание и однородность дозирования* действующих веществ определяют в соответствии с указаниями частных статей.

6. *Микробиологическую чистоту* определяют по ГФ XI, вып.2, с.193 [4]

1.2. Суппозиторные основы.

При плавлении или растворении суппозиторной массы высвобождается содержащееся в ней лекарственное вещество, которое или проявляет местное действие, или всасывается через слизистую оболочку с последующим переходом в место действия. Будут ли лекарственные вещества резорбированы в прямой кишке или нет, зависит, в первую очередь, как от их физико-химических свойств, так и от способа инкорпорирования лекарственного вещества в основу, т. е. от того, находится ли оно в ней в виде раствора, эмульсии или суспензии [1,5,13].

Такую же существенную роль играют свойства основы, к которой предъявляются следующие требования:

- при поступлении в место введения основа должна, возможно, скорее высвободить инкорпорированные лекарственные вещества;
- в качестве суппозиторной основы можно применять любое химически стойкое, нетоксичное вещество, совместимое с лекарственными субстанциями;
- основа должна быть стойкой при комнатной температуре форму, в то время как при температуре тела она должна расплавляться или растворяться, не раздражая при этом слизистую оболочку;
- должна быть небольшая разница ($\pm 5^{\circ}\text{C}$) между температурой плавления и температурой затвердевания;
- основа должна быстро застывать в формах;
- дальнейшим требованием к основе является соответствующая вязкость в расплавленном состоянии, что влияет на степень распределения лекарственного вещества и однородность суппозитория.

Этим требованиям удовлетворяют применяемые в фармацевтической промышленности различных стран липофильные, гидрофильные основы и их смеси.

Основы могут быть различного состава, и их можно подразделить на три большие группы:

Нерастворимые в воде основы - гидрофобные.

Растворимые в воде – гидрофильные.

Основы, которые являются смесью представителей обеих групп - амфифильные.

Липофильные основы. В качестве суппозиторных основ ГФ XI рекомендует использовать масло какао, сплавы его с парафином и гидрогенизированными жирами, растительные и животные гидрогенизированные жиры, твердый жир, ланоль, сплавы гидрогенизированных жиров с воском, твердым парафином.

Липофильные основы должны отвечать следующим требованиям: быстро плавиться в прямой кишке; температура плавления не должна превышать 37°C; иметь достаточную твердость и небольшой интервал между температурой плавления и застывания; достаточную вязкость; хорошо поглощать жидкости; быть стабильными при хранении.

Масло какао в настоящее время в фармакопее ряда стран остается официальной фармакопейной основой. Оно состоит из смеси триглицеридов: тристеарина, трипальметина, триолеина, трилаурина, триарахина. Состав масла какао объясняет полиморфные модификации этой основы с различными физическими свойствами.

При плавлении данной основы при температуре выше 36 и последующем охлаждении в различных условиях, а также хранении при температуре выше 10°C масло какао переходит в модификацию с низкой точкой плавления (23—24 °C) и низкой температурой застывания (17—18 °C), что вызывает трудности при формировании суппозитория. Также масло какао плохо эмульгирует водные растворы, может прогоркнуть из-за большого содержания олеиновой кислоты (около 30%). Кроме того, оно может содержать жизнеспособные микроорганизмы.

Для улучшения структурно-механических свойств и способности к высвобождению лекарственных веществ к маслу какао добавляют различные вспомогательные вещества: лецитин, белый воск, крахмал, микрокристаллическую целлюлозу, аэросил, пальмовое масло.

Приблизительно такими же свойствами, как и масло какао, обладают масла лавра черешкового и кориандра.

Гидрогенизированные жиры позволяют создавать суппозиторные основы, лишенные недостатков масла какао. Еще в 1934 г. А. Г. Босин разработал суппозиторную основу бутирол — сплав гидрогенизированных жиров с парафином. В качестве заменителей масла какао в настоящее время широко используются сплавы гидрогенизированных жиров с жироподобными веществами, эмульгаторами или углеводородными продуктами.

В промышленном производстве суппозиториях используется основа Нижнегородского химико-фармацевтического завода, в состав которой входят 30% масла какао, 49—60% гидрированного подсолнечного масла и 10—21% парафина; ланолевая основа, состоящая из 60—80% ланоля (смесь сложных эфиров фтолиевой кислоты и высокомолекулярных спиртов), 10—20% кулинарного жира и 10—20% парафина.

Определенный интерес для промышленного выпуска суппозиториях представляет твердый кондитерский жир на пальмоядровой основе и на основе пластифицированного саломаса. Эти жиры имеют мелкозернистую кристаллическую структуру, которая плавится в узком температурном интервале без заметных фазовых превращений, что выгодно отличает их от масла какао и ряда других суппозиторных основ.

Для повышения температуры плавления сплавов используются воск, парафин, озокерит и спермацет, ланолин, лецитин, холестерин вводят для лучшего эмульгирования жидкостей. Жирные и жироподобные основы в зависимости от состава имеют разную вязкость и пластичность, и от этого зависит выбор метода изготовления суппозиторных форм.

Из известных зарубежных липофильных основ особый интерес представляют основы витепсол, эстаринум, лазупол.

Витепсол, или имхаузен, (Германия) представляет собой смесь триглицеридов лауриновой и стеариновой кислот, содержащую добавки эмульгатора моноглицеринового эфира лауриновой кислоты. Температура плавления 33,5—35,5 °С. Время полной реформации основ в пределах 15 мин. Выпускается витепсол различных групп Н, V, S, E, различающихся интервалом физико-химических свойств.

Эстаринум выпускается в виде нескольких модификаций, различающихся физико-химическими характеристиками. В химическом отношении основа представляют собой смеси моно-, ди- и триглицеридов насыщенных жирных кислот.

Лазупол состоит из эфиров фталиевой кислоты с высшими спиртами (например, цетиловым и (или) стеариловым).

Выпускается нескольких модификаций лазупола, различающихся температурой плавления (34—37 °С), застывания и способностью к эмульгированию водных растворов.

Все описанные зарубежные липофильные основы хорошо эмульгируют водные растворы лекарственных веществ, быстро затвердевают, имеют температуру плавления, близкую к температуре тела.

Гидрофильные основы. Гидрофильные основы должны отвечать требованиям: быстро и полностью растворять в секретах слизистую; не раздражать слизистую; смешиваться с гидрофобными лекарственными веществами или поглощать их; быть химически и фармакологически индифферентными.

Современные гидрофильные основы представлены в основном *полиэтиленгликолями* — конденсированными полимерами этиленоксида и воды. Отечественной промышленностью выпускаются полиэтиленгликоли, различающиеся молекулярной массой — ПЭГ-400, 1500, 2000, 4000, 6000. За рубежом полиэтиленгликолевые основы известны под названием

«карбовакс» (США), «скурол» (Франция), «постонал», «суппофарм» (Германия). Эта группа основ способна растворяться в секретах слизистых оболочек, полностью высвобождать лекарственные вещества, не раздражая слизистую, имеют большой срок годности, высокую физиологическую индифферентность, сравнительно доступна по стоимости.

Желатин-глицериновые и мыльно-глицериновые основы значительно реже используются в производстве суппозиторий, хотя и включены в фармакопеи ряда стран.

Для обеспечения оптимальных структурно-механических характеристик суппозиторных основ к ним прибавляют стеараты алюминия, магния и другие соли жирных кислот, а также твины, эмульгаторы Т-2, № 1, бентонит, глюкозу, крахмал, аэросил. [7]

Дифильные основы – смесь ПЭО в качестве гидрофильной фазы, кондитерского жира – липофильной фазы и эмульгатора (твин-80, эмульгатор Т-2); витепсол (ВТУ 3-95, смесь триглицеридов, ненасыщенных жирных кислот, содержащих добавки эмульгатора моноглицерида одной из жирных кислот); суппорин –М (гидрогенизированное хлопковое масло и эмульгатор Т-2) [2].

В качестве ПАВ используют вещества, которые улучшают структурно-механические свойства, оказывают влияние на кинетику высвобождения и всасывания лекарственных веществ: эмульгатор №1, Т-2, твины, спены, натрия лаурилсульфат, моноглицериды и др. [8]

1.3. Промышленное производство суппозиториев.

В настоящее время существуют 3 метода получения суппозиториев:

1. Выкатывание (ручное формование).
2. Выливание.
3. Прессование (таблетирование).

Метод выкатывания реализуется только на масле какао и используется только в аптечной практике.

Суппозитории в промышленном производстве изготавливают способами выливания расплавленной массы в формы и прессования на специальном оборудовании. Наиболее часто применяемый способ — это выливание расплавленной массы в формы.

Независимо от способа получения, технологический процесс получения суппозиториев складывается из нескольких стадий:

I. Подготовительная.

- а) подготовка основы;
- б) подготовка лекарственных веществ.

II. Введение лекарственных веществ в основу и получение суппозиторной массы.

III. Дозирование и формирование суппозиториев.

IV. Стандартизация.

V. Фасовка, упаковка, и оформление к отпуску.

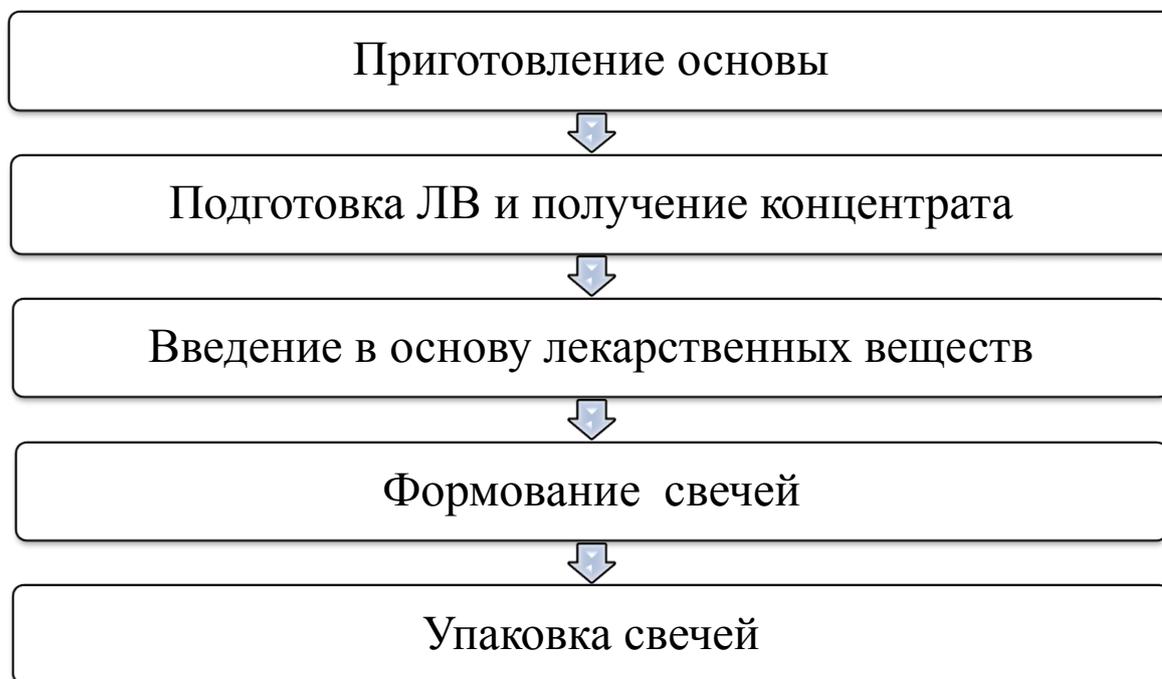
Технологический процесс производства суппозиториев в промышленных условиях имеет ряд своих особенностей:

1. Механизацию и автоматизацию процесса.
2. Использование сложных композиций основ.
3. Улучшение качества суппозиториев.
4. Совершенствование видов упаковки.
5. Изготовление суппозиториев по прописям утвержденным ФС, ВФС,

производственными регламентами.

Наиболее распространенным на промышленных предприятиях страны является метод выливания.

Технологический процесс производства суппозиториев этим методом проводится по общей схеме.



Первая стадия сводится к подготовке суппозиторной основы и рассчитанного количества лекарственных веществ. В качестве основ используют сплавы различных по своим свойствам веществ — ПЭГ с разной молекулярной массой, жировые основы.

При составлении композиции суппозиторной основы исходят из того, что она должна иметь определенную температуру плавления и обладать нужными структурно-механическими свойствами. Поэтому у исходных веществ определяют T° плавления и T° затвердевания, твердость, вязкость расплавленных компонентов, твердость основ. Кроме того, при выборе суппозиторных основ, руководствуются и такими критериями как растворимость лекарственного вещества, эмульгирующая способность массы, способность массы препятствовать седиментации нерастворимых лекарственных веществ ожидаемое действие от лекарственного вещества (местное или резорбтивное), учет совместимости лекарственных ингредиентов и основы, стабильность в процессе изготовления и хранения.

Необходимую температуру плавления многокомпонентных суппозиторных основ определяют предварительно расчетным путем, используя следующую формулу:

$$T^{\circ}_{\text{плавления основы}} = \frac{T_1Q_1 + T_2Q_2 + T_3Q_3 + KQ}{100},$$

где T – температура плавления смеси;

T_1, T_2 и T_3 - температура плавления отдельных компонентов;

Q_1, Q_2 и Q_3 – содержание их в %;

Q – суммарное содержание жидких компонентов в %;

K – условный коэффициент для жидких компонентов.

При этом учитывают свойства лекарственных веществ, которые будут введены в суппозиторную основу, т. к. они могут повышать или понижать T° плавления основы. Так, водные растворы лекарственных веществ и вещества, растворимые в основе, понижают T° ее плавления. В этом случае используют основу с T° плавления 40—41°, т. е. несколько выше оптимальной. Нерастворимые лекарственные вещества, как правило, повышают T° плавления массы. Поэтому подбирают суппозиторную композицию с T° плавления 35—36°. Для повышения температуры плавления основ используют парафин, для понижения — жидкие компоненты основ. У полученных композиций суппозиторных основ определяют время полной деформации на приборе Кривчинского, которое должно быть не более 15 мин.

При получении основы учитывают температуру плавления компонентов: вначале в реактор с паровой рубашкой помещают более тугоплавкие компоненты, затем остальные по мере уменьшения их температуры плавления. Если компонентом основы является масло, какао, то повышать температуру плавления выше 70°C нецелесообразно, т. к. возможен переход одной модификации в другую. Смесь расплавленных компонентов

перемешивают, отбирают пробу, в которой определяют температуру плавления, температуру затвердевания, твердость, время деформации,

Расплавленную основу фильтруют через друк-фильтр и подают в другой реактор, где готовят суппозиторную массу, смешивая основу с лекарственными веществами, (расчет количества основы с учетом фактора замещения, проводят по формуле:

$$m = P \cdot n - A \cdot F ;$$

где, M – количество суппозиторной основы, г;

P – масса суппозиторной основы, помещающейся в одно гнездо формы, г;

n – количество суппозиторий

A – количество лекарственного вещества, г;

F – обратный коэффициент замещения, или фактор замещения.

Вторая стадия. Подготовка лекарственных веществ зависит от их свойств. Лекарственные вещества, растворимые в воде, спирте или жире, вводят в жировую основу в виде растворов концентратов.

Лекарственные вещества, нерастворимые в воде и спирте, вводят в жировую основу в виде суспензий-концентратов. При этом крупнокристаллические вещества измельчают в шаровой мельнице и просеивают. Мелкие порошки вводят без размола, при необходимости — после просеивания. Перед введением в суппозиторную основу суспензии — концентраты пропускают через мазетерку или ротационно-зубчатый насос [7,10].

Третья стадия – смешивание лекарственных веществ с суппозиторной основой проводят в реакторе с мешалкой. Сначала концентраты или растворы лекарственных веществ смешивают с небольшим количеством основы, затем смесь добавляют к остальной основе при температуре 40—45°, постоянно перемешивая, и добавляют консерванты. Массу анализируют.

Четвертая стадия. Расплавленную суппозиторную массу выливают в металлические разъемные формы. Формы, двигаясь по направляющим

автоматов разной конструкции, попадают под бункер с перемешивающейся расплавленной массой, заполняются и выводятся в зону охлаждения. После, охлаждения формы раскрываются, и суппозитории выпадают в лоток, из которого передают на упаковку. На автоматах может одновременно осуществляться отбраковка суппозитория по массе и внешнему виду [6].

Пятая стадия. Для упаковки суппозитория в настоящее время используют контурную упаковку из поливинилхлоридной (ПВХ) пленки или алюминиевой фольги. Указанные виды упаковки обеспечивают хранение отдельных суппозитория и их индивидуальное использование. Кроме того, ПВХ пленка дает возможность получить суппозитории стерильными, т. к. упаковка может быть простерилизована и залита в нее масса тут же запаяна. В случае расплавления массы при хранении из нее вновь получают суппозитории охлаждением упаковки.

Современные автоматические линии позволяют совместить 2 стадии получения суппозитория - формирования и упаковки, при этом упаковка одновременно служит формой для выливания суппозитория. Например, на автоматической линии “Sorong – 200 S” суппозиторная масса дозируется в ячейки контурной упаковки из ПВХ пленки, на автоматической линии “Servac – 200S” – из алюминиевой фольги.

Автоматическая линия “Sorong – 200 S” работает следующим образом.

С двух рулонов (позиция 1) стягиваются по одной вертикально стоящей ленте алюминиевая фольга или поливинилхлоридная пленка. Обе ленты сначала ведутся отдельно и (в позиции 2), благодаря режущему инструменту, разрезаются в вертикальном направлении, чтобы сделать возможной безукоризненную формовку. Кроме того, посредством разрезов облегчается последующее отрывание упаковочных суппозитория с полосы. В позиции 3 обе ленты формуются (чеканятся) в чашеобразные половины, которые в дальнейшем (позиция 4) соединяются в комплектную форму и в позиции 5 термосвариваются. При этом наверху (каждой формы) остается открытым наполнительное отверстие, через которое наполнительная игла

(позиции 6, 7) вливает жидкую суппозиторную массу. Таким образом, сформированная из фольги упаковка одновременно служит литьевой формой.

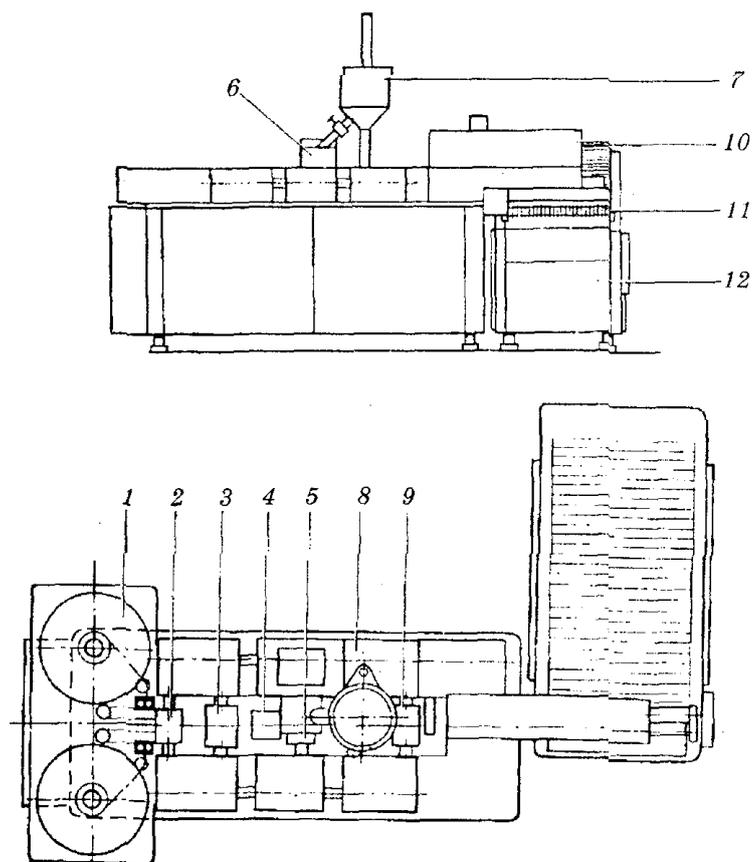
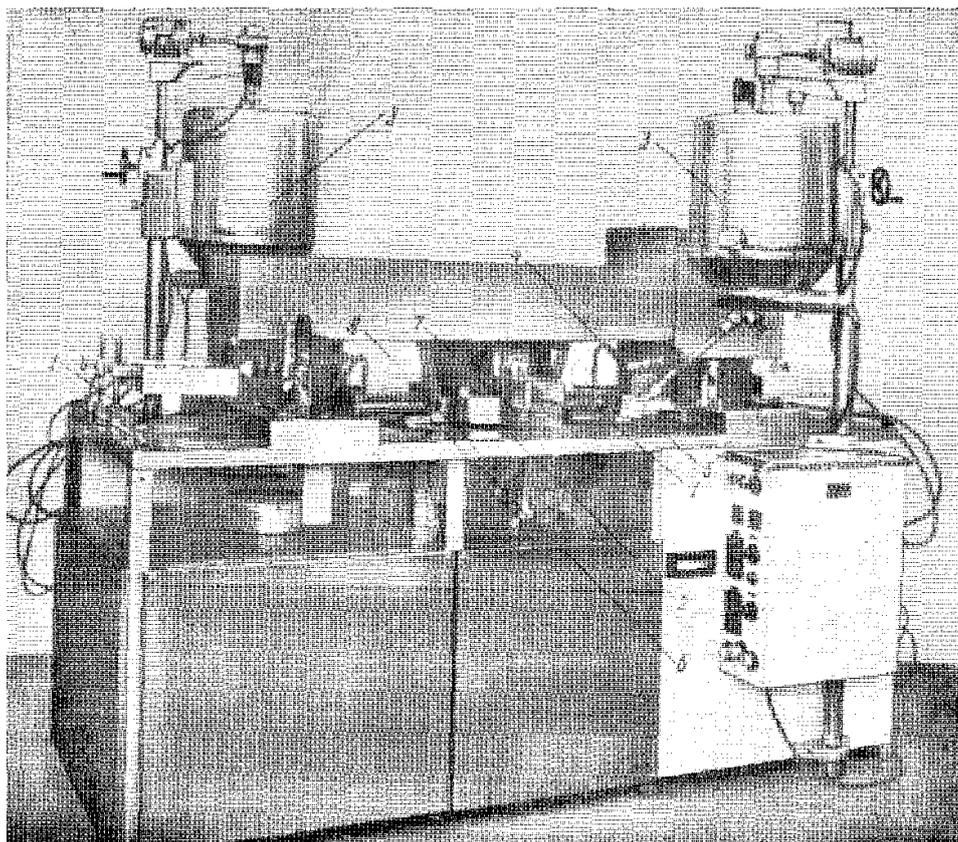


Схема строения автоматической линии “Sorong – 200 S”.

Наполнительная двустенная емкость 7 содержит примерно 30 л массы. Необходимая температура массы поддерживается постоянной посредством водяного обогрева при непрерывно работающей мешалке. Дозирование проводится при помощи точно работающего насоса. На следующей позиции 8 упаковка герметически закрывается и снабжается (позиция 9) между отдельно сваренными суппозиториями дополнительными поперечными ребрами жесткости (холодное тиснение). Далее (позиции 10 и 11) от ленты нарезают полосы по определенному количеству суппозиторияев (5, 6, 10). Отрезанная полоска поступает на охлаждающий участок (позиция 12), после пробега которого образуется готовая упаковка. Наружная поверхность фольги (толщина 40 мкм) покрыта растянутой полипропиленовой пленкой (12,5 мкм). Внутренняя сторона полирована под сваривание при нагреве либо

наслоена полиэтиленом высокого давления массой 20 г/м².
Производительность устройства 16 000—20 000 штук в час.

Для выливания суппозиториев предназначена также автоматическая линия «Farmo Dui FD 22/U» (Италия), имеющая приблизительно такую же схему. Производительность 22 000—25 000 штук в час.



Внешний вид автомата «Франко-Креспи» для выливания свечей.

Иногда выливание суппозиториев производят на автоматах с отдельными операциями отливки и упаковки. В таких случаях используются полуавтоматические устройства, представителем которых является полуавтомат «Франко-Креспи».

Выливание ректальных и вагинальных свечей здесь происходит без операции упаковки. Устройство оснащено:

- двумя питающими бункерами с паровым обогревом и лопастными мешалками (70—600 об/ч), в которые подается суппозиторная масса;
- приемниками-дозаторами;

- дозирующими насосами;
- тремя синхронно вращающимися дисками;
- гнездами металлических форм (формы — по 36 шт. — располагаются на двух крайних вращающихся дисках);
- холодильной установкой;
- подогревающимся ножом для снятия излишка массы;
- устройством для выталкивания суппозитория в приемные сборники и лотки.

После формования суппозитории отбраковываются по внешнему виду, проводится их анализ. Сушат суппозитории при температуре 10—15 °С в течение 2—3 ч с дополнительным обдуванием воздухом для удаления охлаждающих и смазывающих компонентов. Готовые суппозитории поступают на фасовку и упаковку с помощью полуавтоматов.

Принцип действия полуавтомата для упаковки. Суппозитории вручную укладываются в ячейки вращающегося диска, из которого горизонтальным толкателем выталкиваются через входное отверстие, образованное целлофановыми лентами. Свечи принимаются держателем, прессующие штампы покрывают и упаковывают свечи в целлофан. С помощью отсекающего устройства происходит их деление и отрезание по 5 шт, отрезающим устройством. [7, 12]

Упакованные свечи поступают на автоматы, где они укладываются по 10 шт. в картонные коробки, куда вкладывают листовку- вкладыш, проставляют на этикетке номер серии и срок годности. Групповая и транспортная тара регламентируются соответствующим ОСТом.

Хранят готовую продукцию в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 20 °С.

Важное значение в совершенствовании технологии суппозиториев имеет способ *нетермического приготовления* путем *прессования композиций* охлажденных и измельченных основ с лекарственными веществами. [6, 7]

Методом прессования получают суппозитории из масс, обладающих хорошей сыпучестью и прессуемостью на прессах таблеточного типа [10]. Таблетированные суппозитории имеют твердую поверхность, но они хорошо растворяются или разрушаются в присутствии влаги при температуре 37⁰С, высвобождая при этом, включенные в их состав лекарственные вещества.

Методом прессования на эксцентриковых таблеточных машинах при охлаждении пуансона, матрицы и кожуха можно получать от 40 до 100 тыс. суппозитория в час. Суппозиторную массу обычно охлаждают в холодильной камере до 3—5⁰С, измельчают и просеивают. В состав гранулята вводят лактозу, сахарозу, аэросил, крахмал для корректировки технологических свойств.

Преимущество названного метода — в возможности предотвращения деструкции термолабильных лекарственных веществ, отсутствии седиментации действующего вещества и предотвращения его несовместимости с расплавленной суппозиторной основой.

Этот метод может применяться в случае использования пластичных основ. Поскольку масса дозируется по объему, следует использовать коэффициенты замещения лекарственных веществ.

В процессе изготовления прессованных суппозитория в потребуются приложить незначительные усилия выталкивания, так как частицы жировой основы служат смазкой в пристеночном слое вследствие их интенсивного пластического течения.

Метод прессования пригоден в производстве суппозитория с сердечными гликозидами, некоторыми термолабильными гормональными препаратами, биогенными стимуляторами, так как в процессе приготовления обеспечивается высокая точность дозировки, термостабильность лекарственных веществ. [7]

1.4. Номенклатура суппозиториев и их применение в медицинской практике.

Номенклатура суппозиториев [9]

№	Наименование	Фармакологическое действие
ОАО «Нижфарм»		
1	Свечи «Анестезол»	Болеутоляющее и антисептическое
2	Свечи «Анузол»	Спазмолитическое и антисептическое
3	Свечи «Нео-Анузол»	Вяжущее и антисептическое
4	Свечи «Бетиол»	Спазмолитическое и противовоспалительное
5	Свечи с ихтиолом	Противовоспалительное и антисептическое
6	Свечи с папаверина гидрохлоридом 0,02 г	Спазмолитическое
7	Свечи с экстрактом красавки 0,015 г	Спазмолитическое
8	Свечи «Цефекон М»	Жаропонижающее, болеутоляющее
9	Свечи с новокаином 0,1 г	Местноанестезирующее
10	Свечи с метилурацилом 0,5	Противовоспалительное
11	Свечи с нистатином 500 000 ЕД	Противогрибковый препарат
12	Свечи с нистатином 250 000 ЕД	Противогрибковый препарат
13	Свечи с глицерином 1,53-1,69	Слабительное средство

14	Свечи с димедролом 0,01 для детей	Антигистаминное и противоаллергическое
15	Свечи с эритромицином 0,1 г для детей	Антибактериальное
16	Суппозитории с анальгином 0,1 для детей	Жаропонижающее, болеутоляющее
17	Суппозитории с анальгином 0,25 для детей	Жаропонижающее, болеутоляющее
18	Суппозитории с облепиховым маслом 0,5 г.	Противовоспалительное
19	Суппозитории с эвкалимином 0,05 г.	Противовоспалительное
20	Суппозитории вагинальные с эвкалимином 0,05 г.	Противовоспалительное
21	Суппозитории вагинальные с нистатином 250 000 ЕД	Противогрибковый препарат
22	Суппозитории вагинальные «Осарбон»	Трихомонацидное и амебоцидное
23	Суппозитории вагинальные с нитазолом 0,12 г.	Противотрихомонадное
24	Суппозитории вагинальные с синтамицином 0,25 г.	Антибактериальное
25	Суппозитории вагинальные	Противозачаточное

	«Контрацептин Т»	
НПО «Биомед»		
26	Свечи с интерфероном 40 000 МЕ	Интерферон
ФНПП «Ретиноиды»		
27	Свечи «Дерморетин»	Препарат для лечения угревой сыпи

Вагинальные суппозитории прописывают в основном с целью местного воздействия: дезинфицирующего, вяжущего, прижигающего, анестезирующего, противозачаточного. Ректальные суппозитории рассматривают как лекарственную форму не только для местного, но и резорбтивного действия при нарушении сердечно-сосудистой деятельности, нервно-психических расстройствах и т. д. Применение в последних случаях объясняется быстротой воздействия лекарственных веществ, назначенных в виде суппозитория. Лекарственные средства всасываются в нижней части прямой кишки через лимфатическую и венозную системы малого таза, причем они поступают непосредственно в кровеносное русло (минуя печень) через средние и нижние геморроидальные вены. Считается, что по скорости действия лекарственных веществ суппозитории могут конкурировать с лекарственными формами для внутримышечных инъекций. Поэтому при приготовлении суппозитория необходимо проверять дозы ядовитых и сильнодействующих веществ, точно так же как и в лекарственных формах для внутреннего или инъекционного применения. [12]

II. Экспериментальная часть.

2.1. Определение температуры плавления суппозиториев (основ).

Под температурой плавления вещества подразумевают интервал температуры между началом плавления — появлением первой капли жидкости и концом плавления — полным переходом вещества в жидкое состояние.

Приведенные в частных статьях фармакопеи интервалы температур плавления указывают на то, что наблюдаемая температура плавления данного препарата должна находиться в указанных пределах, при этом интервал между началом и концом плавления не должен превышать 2° С. Отдельные отклонения от этого интервала должны быть указаны в частных статьях.

В случаях нечеткого начала или конца плавления отдельных препаратов вместо интервала температуры плавления можно определять только конец плавления или только начало плавления. Тогда приведенный в частных статьях интервал температуры плавления указывает, что начало плавления (или конец плавления) должно укладываться в этих пределах.

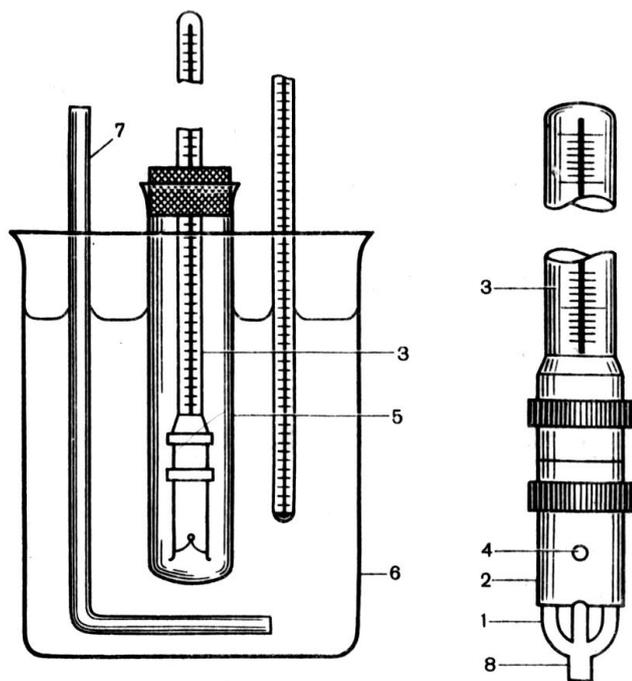
Для суппозиториев, изготовленных на липофильных основах, определяют температуру плавления по методу 2а (ГФ XI, вып. 1, с. 18), которая не должна превышать 37°С, если нет других указаний в частных статьях.

«Прибор для определения температуры плавления с диапазоном измерений в пределах от 20 до 360°С» (ПТП) с электрическим обогревом. Прибор состоит из следующих частей:

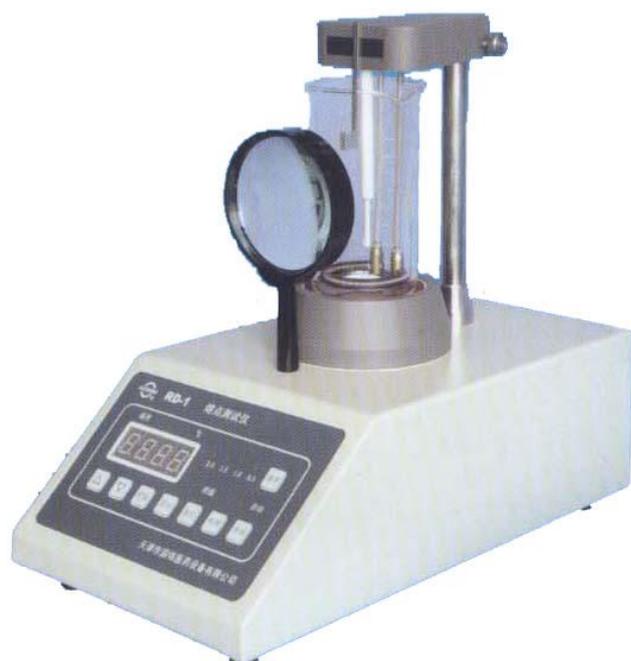
- 1) круглодонная колба из термостойкого стекла вместимостью от 100 до 150 мл; длина горла колбы 20 см; диаметр горла от 3 до 4 см;
- 2) пробирка из термостойкого стекла, вставленная в колбу и отстоящая от дна колбы на расстоянии 1 см; диаметр пробирки от 2 до 2,5 см;

- 3) термометр ртутный стеклянный укороченный с ценой деления $0,5^{\circ}\text{C}$;
- 4) источник нагрева (газовая горелка, электрический обогрев) ;
- 5) капилляры.

Колбу наполняют на $3/4$ объема шара дистиллированной водой, так как температура плавления суппозитория ниже 80°C .



Прибор для определения температуры плавления.



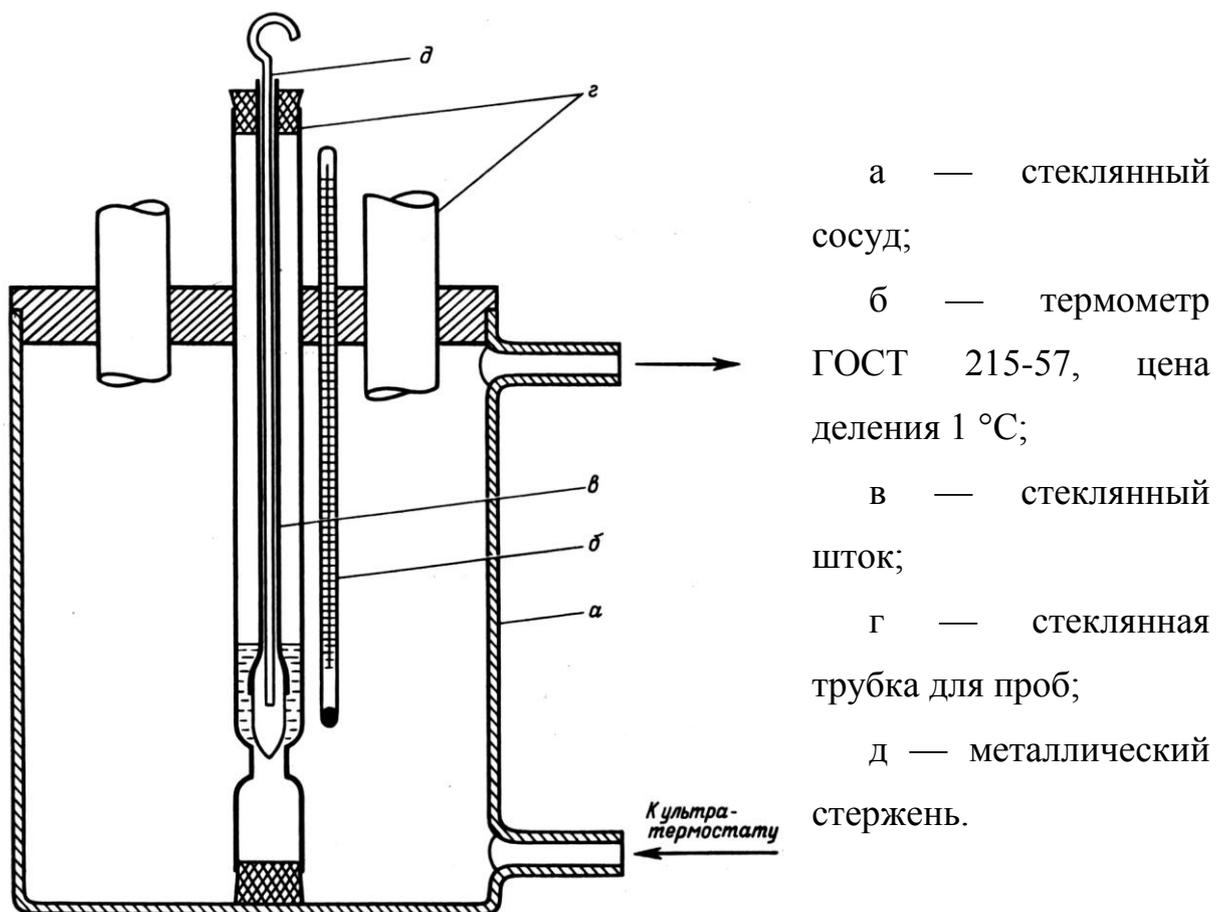
Методика определения: капилляр длиной 20 см при применении первого прибора и от 6 до 8 см — при применении второго прибора и внутренним диаметром от 1 до 2 мм, открытый с обоих концов, погружают в вещество так, чтобы оно заполнило нижнюю часть капилляра и образовало слой высотой около 10 мм, причем пробирку, в которую погружают капилляры, заполняют водой [3] .

2.2. Определение времени полной деформации суппозитория (основ).

Суппозитории должны обладать соответствующими механическими свойствами. Судить о них можно по времени полной деформации свечи, приготовленной из испытуемой массы или основы, определяемом при температуре 37°C.

Время полной деформации суппозитория определяют если затруднительно определение температуры плавления. Время полной деформации должно быть не более 15 мин, если нет других указаний в частных статьях.

Прибор для определения времени полной деформации суппозитория.



Определение времени полной деформации проводят в стеклянном приборе, состоящем из открытой с обеих сторон трубки с капиллярным переходом (г), стеклянного штока (в) и металлического стержня (д) массой 7,5 г и диаметром 2 мм. Трубку (г) с короткого конца закрывают пробкой и заполняют водой температуры 37°C. Перед началом определения прибор помещают в сосуд с циркулирующей водой при температуре (37±1)°C. Суппозиторий, предварительно выдержанный на льду в течение 15 мин, вводят в трубку (г) и закрепляют с помощью штока (в), затем тотчас на суппозитории устанавливают металлический стержень (д) и включают секундомер. Замеряют время от введения суппозитория в трубку (г) до появления стержня (д) внизу сужения трубки. Затем в трубку спускают суппозиторий заостренным концом вниз, сверху на него помещают стержень и сразу включают секундомер. Отмечают время, в течение которого стержень погрузился до риски (нулевое деление). Это время принимают за время полной деформации суппозитория, которое должно быть в пределах 3—15 мин. Стержень должен опускаться под действием только своей тяжести [4].



III. Заключение.

На суппозитории приходится около 16% мирового рынка мягких лекарственных форм (около 2% от общего объема рынка лекарственных средств). Особое значение ректальные ЛФ имеют в детской практике и для пожилых людей.

Совершенствование технологии суппозитория проводят как по направлению расширения ассортимента суппозиторных основ, улучшению их качества, так и по созданию новых лекарственных форм:

- полые суппозитории, имеющие внутри полость для заполнения ее в аптеке лекарственными веществами. Недостаток полых суппозитория — при расплавлении основы на слизистую оболочку могут попадать высококонцентрированные растворы лекарственных веществ, что приводит к ее раздражению;

- двухслойные и многослойные суппозитории, состоящие из оболочки и стержня. Оболочку таких суппозитория изготавливают из основы с менее высокой температурой плавления, например гидрогенизат говяжьего жира с 10% пропиленгликольмоностеарата.

Она содержит ЛВ местного действия (анестезин, экстракт красавки). В стержень вводят вещества, оказывающие резорбтивное действие на организм (витамин В15). Для стержня используют основу, имеющую более высокую температуру плавления – вышеупомянутый гидрогенизат с добавлением 3% эмульгатора Т-2. Двухслойные суппозитории дают возможность сочетать различные по свойствам лекарственные вещества;

- ректальные капсулы — емкости, заполненные лекарственными веществами. Ректальные капсулы рекомендуют готовить из желатиновой массы, содержащей сахар, кислоту салициловую, натрия метабисульфит и другие вещества;

- прессованные суппозитории готовят на твердых основах методом прессования по аналогии с таблетками. В нашей стране для этой цели

используют гранулированные порошки — магния карбонат, магния стеарат, крахмал, железа лактат, натрия гидрокарбонат в смеси с гидрогенизированными жирами. Перспективные ректальные клизмы, мази, вливания;

- лиофилизированные суппозитории получают из водных суспензий или эмульсий, основной массой лиофилизированных суппозиторияев является активное вещество, количество основы — минимально. Принцип изготовления суппозиторияев состоит в замораживании при температуре – 50 -70°C эмульсии или суспензии ЛВ в суппозиторной форме. Замороженные суппозитории извлекают из формы и подвергают лиофилизации с последующим добавлением суппозиторной основы. Суппозитории, полученные таким способом, имеют пористую структуру и большую внутреннюю поверхность, быстро растворяются в прямой кишке, не вызывая ее раздражения. Однако, как и все лиофилизированные препараты, эта ЛФ гидролабильна и требует особых условий хранения.

- пористые суппозитории готовят путем выливания расплавленной массы в формы с последующим вакуумированием при глубине вакуума 600 мм рт. ст. Такие суппозитории увеличивают поверхность контакта со слизистой прямой кишки и облегчают высвобождение лекарственных компонентов;

- суппозитории с пленочным покрытием контролируют доставку лекарственных веществ, замедляют диффузию активного компонента. В качестве пленочного покрытия чаще всего используют гидрофильные полимеры (эферы целлюлозы, альгинаты, желатин и др.);

- шипучие суппозитории получают из твердого высокополимерного водорастворимого вещества, пенообразователя, образующего пену при растворении суппозиторияев в водной среде с выделением газа, и стабилизатора пены (ПАВ), способного снижать поверхностное натяжение воды [12].

Интерес представляет окрашивание суппозитория, предназначенное не только для визуальной идентификации различных фармакологических групп веществ в этой лекарственной форме, но и для целей защиты суппозитория от воздействия определенного спектра лучей, вызывающих окисление, деструкцию входящих компонентов. Для окрашивания суппозиторной массы используют светоустойчивые пигментные красители: окиси титана, железа или органические лаки алюминия, кальция, магния, амарант, тетралин, хризолин, соединение индиго-индиголин.

Таким образом, на основе анализа современных тенденций можно прогнозировать перспективные направления развития суппозиторных лекарственных форм:

- выяснение биохимических процессов, которые происходят во время действия лекарственного средства.

- создание лекарственных форм с контролируемым высвобождением ингредиентов, которые обеспечивают ожидаемый терапевтический эффект в необходимом месте и в определенное время, а также с целенаправленной доставкой лекарственного вещества к больному органу, что дает возможность достичь заданного терапевтического эффекта меньшим количеством лекарственных средств.

IV. Литература.

1. Биофармацевтическое исследование суппозиторий фосфотиамин / В.Н. Чубаров, Н.Г. Преферанская, О.Н. Давыдова и др. // Человек и лекарство: Рос. нац. конгресс, Москва, 12-16 апр., 1992.: Тез. докл.- М.: Рос. фонд. «Здоровье человека», 1992.-С.236.
2. Бузовакин А.Н., Казарян И.А. Разработка составов и технологии суппозиторных основ дифильного типа. Фармация, 1988.-№5.-С.21.
3. Государственная фармакопея СССР. 11-е изд. В 2^х вып. – М.: Медицина, 1987. Вып.1. – 334 с.
4. Государственная фармакопея СССР. 11-е изд. В 2^х вып. – М.: Медицина, 1990. Вып.2. – 397с.
5. Козлова Н.Г., Замараева Е.Е., Драник Л.И. Некоторые особенности создания лекарственных средств в форме суппозиторий // Фармация.-1992.- 41, №6.-С.80-83.
6. Муравьев И.А., Технология лекарств// Изд. 3-е, перераб. и доп. Т II, М: «Медицина», 1980, 538-566 с.,
7. Промышленная технология лекарств / под ред. проф. В.И.Чуешов.- Харьков, 2002. -Т. 2, 608-624 с.,
8. Применение натрия лаурилсульфата в технологии лекарств / Багиура Г.С., Клименко О.И., Ляпунов Н.А. и др. // Фармация.-№2.-1988.- С.27-30.
9. Регистр лекарственных средств России (РЛС).- М.: Ремако.- 5-е изд., перераб. и доп.-С.314,337,346,305,344.
10. Технология лекарственных форм: Учебник в 2-х томах. Том 2/ Р.В. Бобылев, Г.П. Грядунова, Л.А. Иванова и др.; Под ред. Л.А. Иванова. - М.: Медицина, 1991, 521- 530 с.
11. Технология лекарственных форм: Учебник в 2-х томах. Том 1/ Т.С. Кондратьева, Л.А. Иванова, Ю.И. Зеликсон и др.; Под ред. Т.С. Кондратьевой. - М.: Медицина, 1991.-496 с.

12. Тихонов А.И., Ярных Т.Г. Технология лекарств, учебник для студентов фармацевтических вузов и факультетов Харьков издательство НФАУ «Золотые страницы» 2002г, 407-435 ст.

13. Цагарешвили Г.В., Головкин С.А., Биофармацевтические, фармакокинетические и технологические аспекты создания мягких лек. форм. (ректальные препараты). – Тбилиси, 1992.-43 с.

V. Содержание.	
План	1
Введение.....	2
I. Обзор литературы.....	4
1.1. Определение, характеристика, история развития и классификация суппозиториев.....	4
1.2. Суппозиторные основы.....	9
1.3. Промышленное производство суппозиториев.....	14
1.4. Номенклатура суппозиториев и их применение в медицинской практике.....	23
II. Экспериментальная часть.....	26
2.1. Определение температуры плавления суппозиториев (основ).....	26
2.2. Определение времени полной деформации суппозиториев (основ).....	29
III. Заключение.....	31
IV. Литература.....	34
V. Содержание.....	36