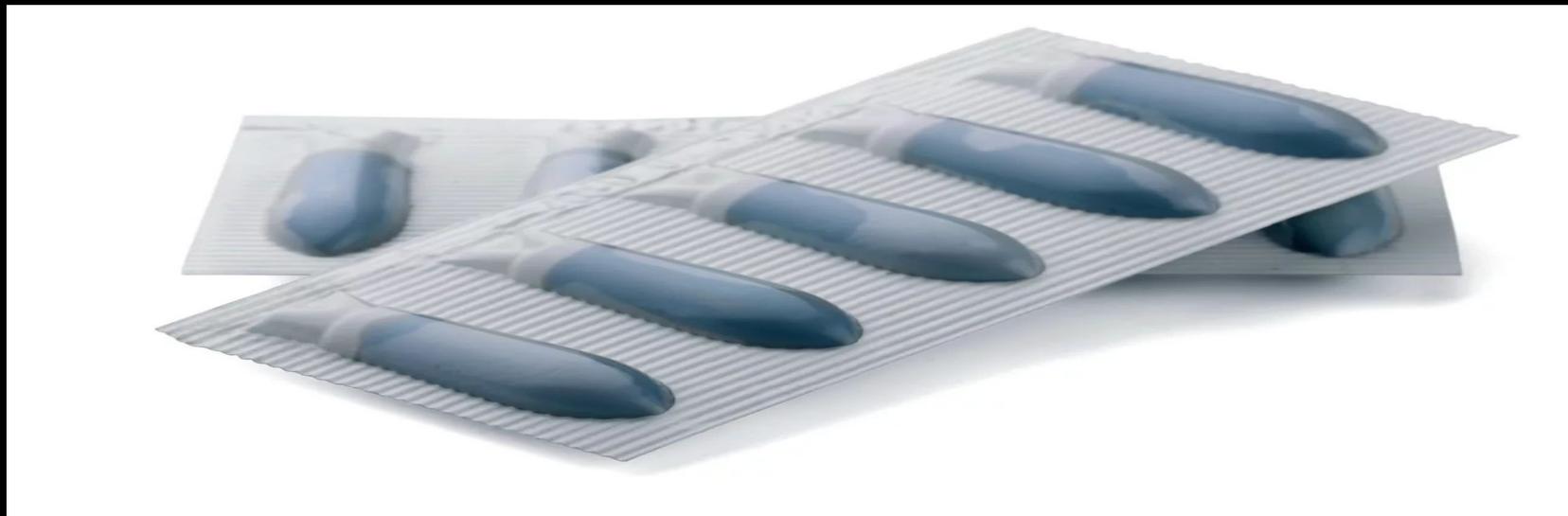


Суппозитории



Суппозитории - твердые при комнатной температуре и расплавляющиеся или растворяющиеся при температуре тела, дозированные лекарственные формы (ГФ XIII, «Суппозитории») и предназначенная для введения в полости тела .



Преимущества суппозиториев

- 1. Дозированная ЛФ, что позволяет назначать в суппозиториях ЛВ списков А, Б, наркотические;**
- 2. В состав суппозиториев можно ввести ЛВ разных агрегатных состояний и консистенции; вещества, несовместимые в порошках, микстурах;**
- 3. В суппозитории можно вводить ЛВ различных фармакологических групп, обеспечивать подготовку воздействия одного ЛВ другим; в виде суппозиториев эффективно применение спотворных веществ, диуретиков, сердечных гликозидов и др.**
- 4. Суппозитории удобны для применения в педиатрии и гериатрии.**



Преимущества ректального пути введения ЛВ по сравнению:

С пероральным путем введения:

1. Быстрота наступления терапевтического эффекта,
2. 2. Возможность применения суппозиториев тяжелобольным пациентам в бессознательном состоянии, при сердечно-сосудистых заболеваниях, заболеваниях ЖКТ, печени и желчевыводящих путей, при нарушении акта глотания, рвоте, токсикозах;
3. 3. Предотвращение инактивации ЛВ пищеварительными ферментами ЖКТ и печени (антибиотики)



Отсутствие побочного действия в виде тошноты, рвоты, горечи, изжоги;

5. Возможность назначения ЛВ, неприятных на вкус и агрессивных по отношению к слизистой оболочке ЖКТ;

6. Отсутствие аллергических реакций на введенное ЛВ, уменьшение или полное отсутствие побочного действия;

7. Усиление процесса всасывания некоторых ЛВ

(например при приеме

сываются



Преимущества ректального пути введения ЛВ по сравнению:

С инъекционным путем введения:

1. Высокая скорость всасывания ЛВ, быстрая доставка ЛВ, в случаях, угрожающих жизни (снятие гипертонических кризов, спазм коронарных сосудов, бронхов, быстрое восстановление нарушенного сердечного ритма и расстройства дыхания);
2. При сопоставимой скорости действия ЛП не требуется: специальных инструментов и обученного медицинского персонала
3. введение суппозитория безболезненно исключена опасность инд



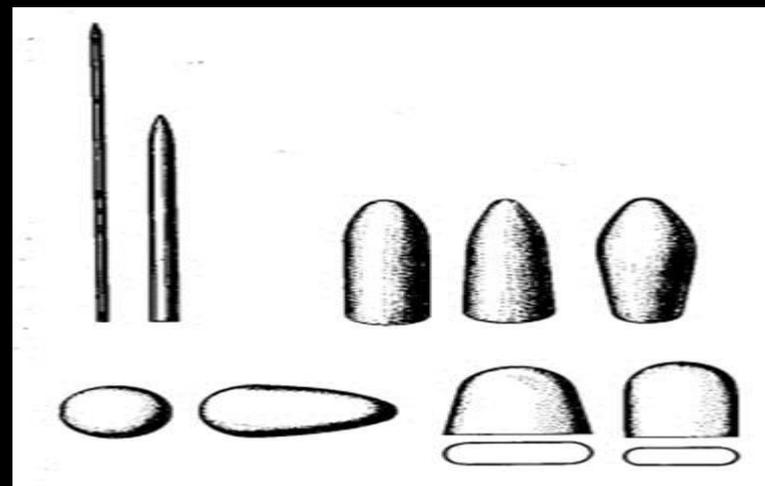
Требования, предъявляемые к суппозиториям:

- Одинаковая форма, размер и масса свечей,
- Однородность на продольном срезе,
- Достаточная твердость при комнатной температуре и в момент введения, для преодоления упругости тканей и сопротивления сфинктера, -Способность плавиться (или растворяться) при температуре тела, для обеспечения максимального контакта между ЛВ и слизистой оболочкой, --Способность переходить от твердого состояния к жидкому, минуя стадию размягчения «мазевидную» стадию, Регламентированное фармакопеей время полной деформации (не более 15 мин) или время полного растворения (не более 1 ч);
- Достаточная вязкость при плавлении или растворении суппозитория при температуре тела с целью замедления седиментации. равномерного

Виды суппозиториев

1. ректальные (*Suppositoria rectalia*) конические, цилиндрические с заостренным концом, сигаровидные, торпедо видные. Масса 3,0 г Максимальный диаметр 1,5 см

2. вагинальные (*Suppositoria vaginalia*) шарики (*globuli*), овули (*ovula*) яйцевидной формы, пессарии (*pessaria*) в виде плоского тела с закругленным концом форма язычка. Масса 4,0 г 3. палочки (*Bacilli*) цилиндр с заостренным концом (размер указан в прописи рецепта). Палочки вводят в мочеиспускательный канал, канал шейки матки, влагалище, цервикальный канал.





Требования к основам

1. Обеспечивать необходимый фармакологический эффект, локальное или резорбтивное действие ЛВ на организм.
2. Включать в себя выписанные лекарственные вещества и высвободать их при применении.
3. Не изменяться под действием воздуха, света и не реагировать с водимыми в них ЛВ.
4. Не быть токсичными, не вызывать аллергических реакций, быть биологически безвредными.
5. Обеспечивать геометрическую форму, определенную рецептурой и физическими свойствами



Классификации основ

1. По методу получения:

**природные (масла, жиры, воски),
продукты переработки природного сырья (коллаген,
гидрогенизированные жиры, желатина глицериновые
массы и т.д.),
-синтетические (полиэтиленоксиды) или
полусинтетические**

2. По степени сродства к воде :

**гидрофильным или гидрофобным компонентам:
гидрофильные (желатина-глицериновая основа и т.д.)
липофильные (жиры, продукты переработки жиров и
т.д.) амфифильные (сплавы гидрогенизированных жиров
с эмульгаторами и т.д.)**

Примеры основ

Липофильные

- Масло какао
- Твердые жир тип А представляет собой гидрогенизаты хлопкового, соевого, арахисового, подсолнечного и пальмовое масел.
- Сплавы гидрогенизированных жиров с углеводородами (Основа жировая для суппозиторий, Бутирол)

Дифильные

- Сплавы гидрофильных и липофильных основ с ПАВ
- Продукты этерификации глицерина или высокомолекулярных спиртов с высшими жирными кислотами: Витепсол, Лазупол, Масса эстаринум, Новата, Ланолевая основа

Гидрофильные

- Желатино-глицериновая желатин, глицерин, вода
- Мыльно-глицериновая натрия карбонат, кислота стеариновая, глицерин
- Полиэтиленоксидная

Состав и характеристика суппозиторных основ

Основы - Масло какао **Oleum Cacao** Смесь природных триглицеридов - сложных эфиров глицерина с пальмитиновой, олеиновой, лауриновой, стеариновой и др. кислот. Густая однородная масса желтоватого цвета с приятным ароматным запахом. $T_{пл}$ С Кислотное число не более 2,25 Легко окисляется (белеет) Пластично, трудно инкорпорирует гидрофильные жидкости (1 г ~ 1 кап) Используется для метода ручного формирования При нагревании выше 35 °С образует четыре полиморфные структуры с температурой плавления С Суппозитории с водными растворами быстро плесневеют, ЛВ разлагаются



Твердый жир типа А **Solides Adeps** Срок годности 2 года. Твердый жир кондитерский - 100% (продукт гидрогенизации хлопкового, подсолнечного, соевого, пальмового масел). Официальная, полусинтетическая основа. Плотная масса белого с кремовым оттенком цвета; в расплавленном состоянии – прозрачная жидкость. Для приготовления суппозитория в которые входят липофильные компоненты (растительные масла, масляные растворы) и порошкообразные ЛВ в количестве до 15%.
Рекомендована для изготовления детских суппозитория. Основа жировая Basis ахунгика Масло какао 30% Жир кулинарный 49-60% Парафин



Основа **Бутироль** ГЖ (Т пл = 36 °С) –

50 г ГЖ (Т пл = 49 °С) –

10 г Парафин (Т пл = 52 – 56 °С) - 10 г

Масла какао - 30 г

Твердость (относительно м. какао - 66,5%, Т пл. = 37 0 С) сплавы гидрогенизированных жиров (ГЖ) разного состава

Желатино- глицириновая основа **Massa gelatinosa**

Желатин - 1 ч.

Вода - 2 ч.

Глицерин - 5 ч.

Упругая, легко застывающая масса.

Рекомендована для вагинальных свечей Легко высвобождает ЛВ. Способна к синерезису под действием электролитов, пептизации, микробной контаминации. Соотношения компонентов изменяют в зависимости от цели назначения

ПЭО основа :

1) ПЭО Легко высвобождают ЛВ, для изготовления суппозиториев с водорастворимыми, стабильными ЛВ. Стабильны при хранении, не подвергаются микробной контаминации. Могут использоваться в жарком климате «-» обезвоживают слизистую оболочку прямой кишки, вызывают дискомфорт

Мыльно- глицериновая *Massa sapoglycerinata*

Из расчета на 20 суппозиториев:

Глицерин - 60,0

Натрия карбонат - 2,6

Стеариновая кислота - 5,0

Фармакологический эффект:



Эмульгатор Т2 - 5% По структуре близок маслу какао, более стабилен, легко инкорпорирует воду и водные растворы ЛВ.

Витепсол Гидрогенизирован. арахисовое масло - 97%
Эмульгатор Т-2 - 3% или ПГ моностеарат Имеет такие же свойства, как и ГХМ-5Т Ланоль - 60,0 (80,0)

Гидрожир - 20,0 (10,0) Парафин - 20,0 (10,0) Триглицерид лауриновой или стеариновой кислоты с эмульгатором – моноглицерид (соответствующей кислоты)

Ланоль - смесь эфиров фталиевой кислоты с высокомолекулярным и спиртами кашалотового жира Себувинол Фракция говяжьего жира с температурой плавления 36-37°C, имеет твердость масла какао быстро прогоркает, мало пластичная



ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОГО ВАРИАНТА ТЕХНОЛОГИИ ИЗГОТОВЛЕНИЯ СУППОЗИТОРИЕВ ОСУЩЕСТВЛЯЕТСЯ С

УЧЕТОМ: возможности физико-химического или химического взаимодействия между ЛВ и ВВ; характера кристаллов ЛВ; способности растворяться в различных средах (воде очищенной, жирах, этаноле, глицерине, спирто-водно- глицериновой смеси и др.); состава основы, ее природы (Тпл., Тзатв., вязкости, способности смешиваться с водой), свойств ВВ (растворяющие, диспергирующие, эмульгирующие свойства); наличия в составе ПАВ, которые изменяют скорость всасывания ЛВ.



Технологическая схема и особенности производства суппозиториев в аптечных условиях

Технологический процесс получения суппозиториев складывается из следующих стадий:

1. Подготовительная:

а) подготовка основы;

б) подготовка лекарственных веществ;

2. Получение суппозиторной массы.

3. Дозирование и формирование суппозиториев (при методе выкатывания осуществляются отдельно).

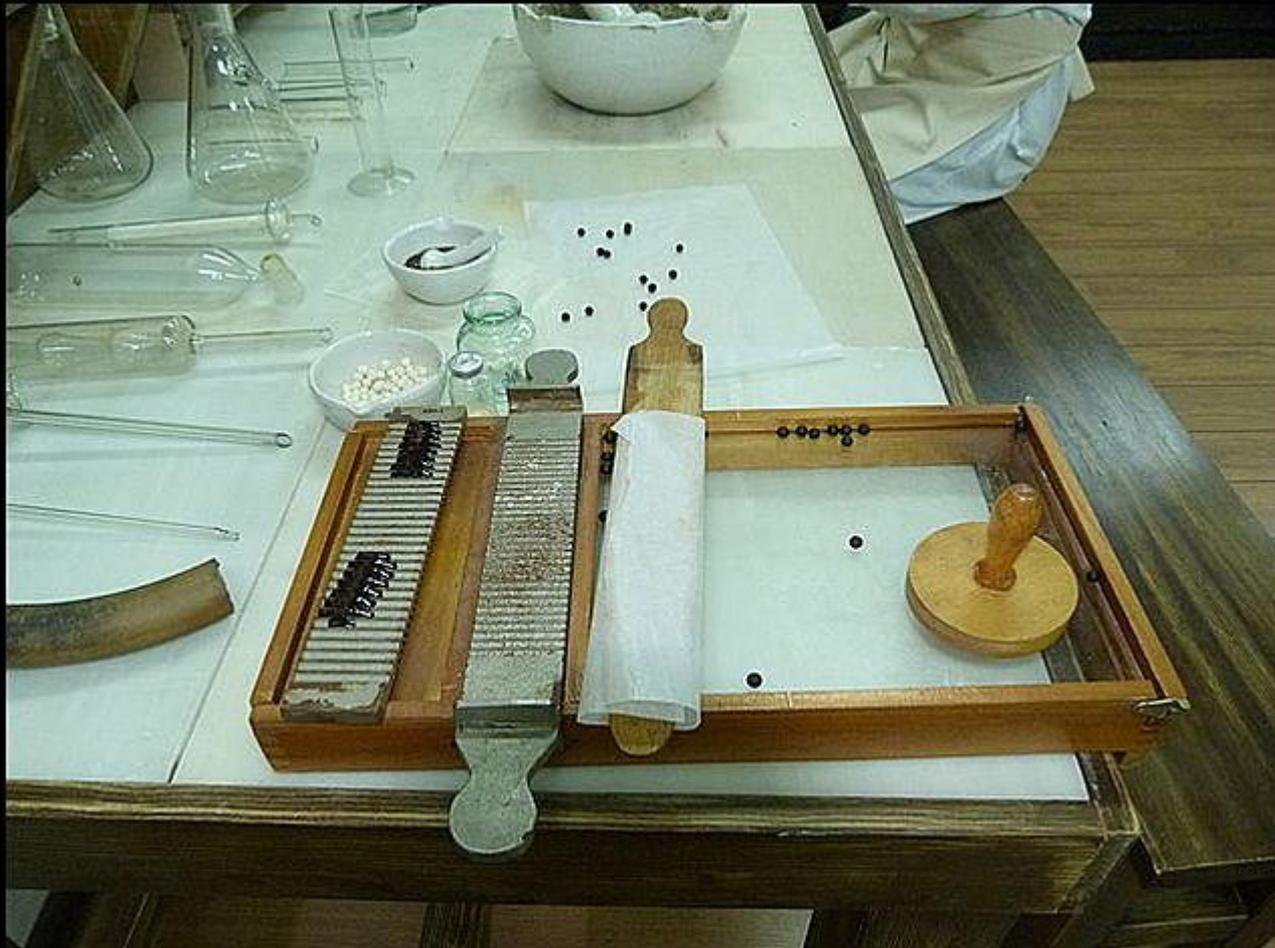
4. Стандартизация.

5. Упаковка, маркировка.

При приеме рецептов обращают внимание на способ выписывания суппозиториев (распределительный или разделительный) и проверяют дозы веществ списков А и Б (сравнивают с высшими разовыми и суточными

Методы получения суппозиториев

1. Метод выкатывания
2. Метод выливания
3. Метод прессования



Правила введения лекарственных веществ в основу

1. Лекарственные вещества, растворимые в жирах (ментол, тимол, фенол, хлоралгидрат, фенолсалицилат), при методе выливания растворяют в липофильной основе, при методе выкатывания растирают с частью измельченной основы или небольшим количеством растительного или вазелинового масла. При образовании эвтектической смеси

**в кач
(до 10**



ИН

Правила введения лекарственных веществ в основу

2. Лекарственные вещества, растворимые в воде (соли алкалоидов, новокаин, колларгол, протаргол, танин), обязательно растворяют в минимальном количестве воды, остальные водорастворимые лекарственные вещества в том случае, если они выписаны в большом количестве, измельчают в присутствии воды. Сухие, густые растительные экстракты растворяют в спирто-водо-глицериновой смеси. Для эмульгирования водных растворов при методе выливания используют различные ПАВ, при методе выкатывания — ланолин безводный (1,0-1,5 на 30,0 суппозиторной массы). При использовании гидрофильных основ водорастворимые вещества растворяют



основы.

Правила введения лекарственных веществ в основу

3. Лекарственные вещества, нерастворимые ни в воде, ни в основе (ксероформ, дерматол, висмута субнитрат и др.), вводят в основу по типу суспензии в виде мельчайших порошков. Способ измельчения определяется количеством нерастворимой фазы. Для измельчения небольших количеств веществ используют вспомогательную жидкость, значительных количеств — часть расплавленной основы при методе выливания, и часть измельченной основы — при методе выкатывания.

Метод выливания в формы

1. Подготовка основы (расплавление)
2. Введение ЛВ в основу
 - Измельчение ЛВ
 - Растворение в основе
3. Дозирование и формирование суппозитория
4. Упаковка
5. Оформление (маркировка)

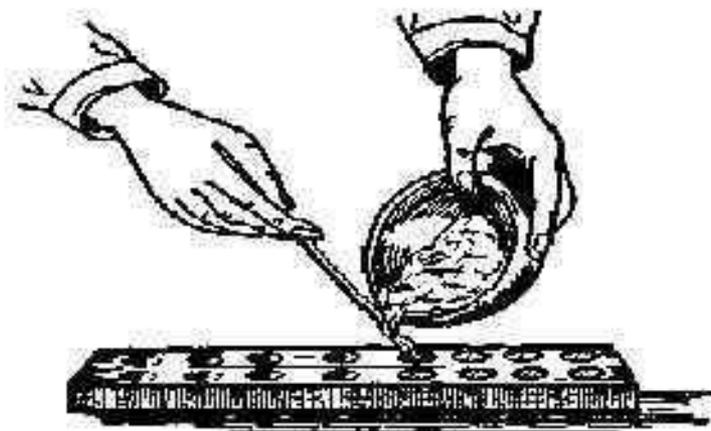
Металлическая форма для выливания суппозитория



Метод выливания. Сущность метода заключается в выливании расплавленной суппозиторной массы при температуре, близкой к температуре застывания, в специальные формы.

Дозирование и формирование суппозитория осуществляется одновременно.

Для этого метода могут использоваться все типы основ, он лишен недостатков метода ручного выкатывания.



Особенности изготовления суппозиториев методом выливания:

При расчете количества основы необходимо учитывать объем гнезда формы. Он выражается через массу жировой основы, которая вмещается в одно гнездо формы.

При концентрации лекарственных веществ менее 5% не учитывают объем, занимаемый ими, т.к. изменение объема укладывается в нормы допустимых отклонений по приказу №305 от 16.10.97.

Количество основы в этом случае рассчитывают по формуле:

$$m_{\text{основы}} = P \cdot N, \text{ где}$$

P — масса суппозиторной основы, вмещающейся в одно гнездо формы в г;

N — число суппозиториев.

При содержании лекарственных веществ более 5% необходимо учитывать занимаемый ими объем с помощью коэффициентов

На практике чаще используют обратный коэффициент замещения, который показывает количество жировой основы, которое занимает такой же объем, как и 1,0 лекарственного вещества.

Его значение для различных лекарственных веществ находят в справочных таблицах. В последнем случае количество основы рассчитывают по формуле:

$$m_{\text{основы}} = P \cdot N - A \cdot 1/E_{\text{ж}}, \text{ где}$$

P — масса суппозиторной основы, вмещающейся в 1 гнездо формы в г;

N — число суппозитория;

A — масса лекарственного вещества на все суппозитории в г;

$1/E_{\text{ж}}$ — обратный коэффициент замещения.

Если в качестве основы используют гидрофильную, например, желатино-глицериновую основу, то учитывают ее плотность с помощью модуля перехода

$$\frac{\rho_{\text{желатино-глицериновой основы}}}{\rho_{\text{масла какао}}} = \frac{1,15}{0,95} = 1,21$$

Первоначально рассчитывают количество жировой основы по формулам, а затем полученный результат умножают на **1,21**.

2. Перед выливанием формы предварительно охлаждают и смазывают жидкостью, не родственной основе, для того, чтобы суппозитории не прилипали (вазелиновым маслом или мыльным спиртом).

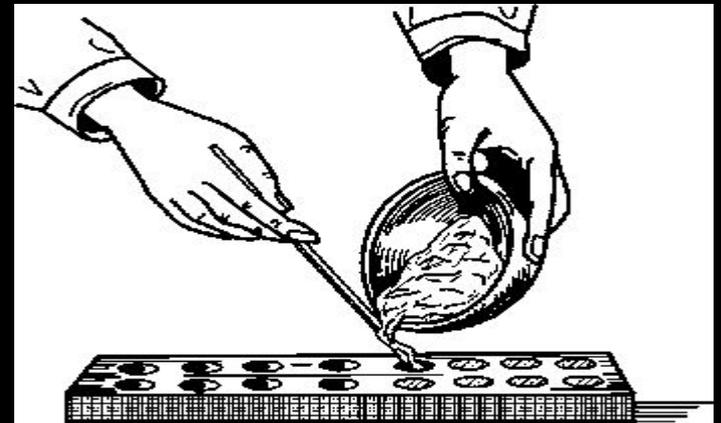
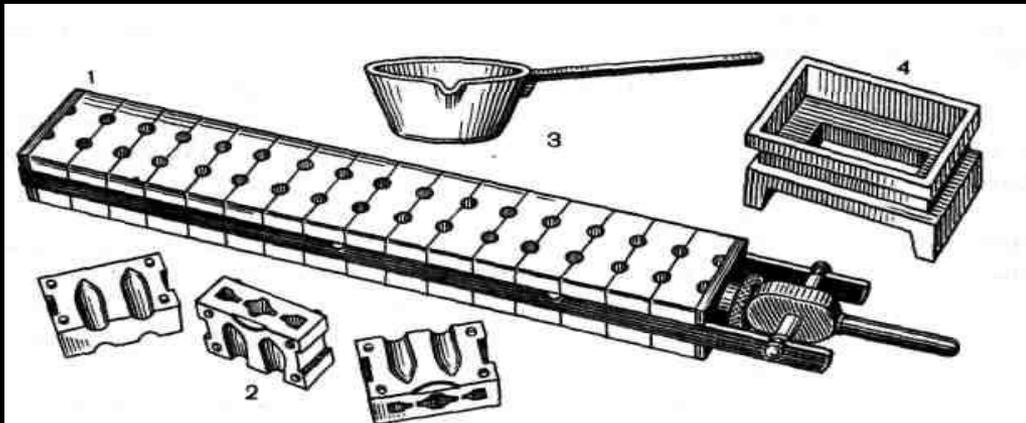
3. Суппозиторная масса должна быть расплавленной, но достаточно вязкой, с равномерно распределенными лекарственными веществами. Во избежание расслоения необходимо быстро разливать и охлаждать заполненные формы.

Метод выливания в формы

Твердый жир типа А, твердый жир типа В, жировая основа, «Основа для суппозиторий» и т.д. предварительно расплавляют на водяной бане, начиная с веществ, имеющих более высокую $T_{пл}$.

Желатино-глицериновая основа изготавливают с предварительным набуханием желатина в воде с частью глицерина, и последующего растворения на водяной бане в присутствии остального количества глицерина.

Полиэтиленоксидные основы сплавляют на водяной бане с учетом $T_{пл}$.



Метод выкатывания

применим только для аптечных условий при наличии пластичной основы (масло какао). Сущность метода заключается в получении пластичной суппозиторной массы, формировании бруска, его дозировании, выкатывании суппозитория. Все операции осуществляются с использованием пилюльной машинки, вручную. Метод трудоемок, малогигиеничен.



Особенности изготовления суппозиториев методом выкатывания:

1. Расчет основы (масла какао) при распределительном способе выписывания рецепта:

а) если врач указал количество основы на один суппозиторий, то

$m_{\text{основы}} = m_{\text{основы на один суппозиторий}} \cdot N_{\text{число суппозиториев}}$

б) если врач не указал количество основы на один суппозиторий, то

$m_{\text{основы}} = m_{\text{основы на один супп-й по ГФ}} \cdot N_{\text{число супп-ев}} - m_{\text{лек-ых веществ на}}$

все суппозитории



Рис. 25. Пиллюльная машина.

- 2. Масло какао предварительно измельчается в стружку и добавляется по частям.**
- 3. Масса должна уминаться в ступке пестиком.**
- 4. Суппозиторная масса считается готовой, если она отстает от стенок ступки и пестика и собирается в комок при заворачивании в вощенную бумагу. Для улучшения пластичности, в случае необходимости, в массу вводят ланолин безводный из расчета 1,0-1,5 на 30,0 массы. Добавление пластификатора не требуется, если в рецепте прописаны растительные экстракты, ихтиол, нафталанская нефть.**
- 5. После изготовления суппозиторную массу взвешивают и результат указывают на обратной стороне рецепта и в паспорте письменного контроля.**
- 6. Метод выкатывания предполагает использование пилюльной машинки для дозирования и формирования суппозитория.**
- 7. Отпускают суппозитории в картонной коробке, упаковывая каждый в парафинированную бумагу, с основной этикеткой «Наружное», дополнительной «Хранить в сухом прохладном месте».**

Метод прессования.

Получение суппозиторий в этом методом осуществляется двумя путями, в зависимости от состава и консистенции суппозиторной массы:

.из тестообразной пластичной массы на специальном прессе, который работает по принципу шприца и имеет матрицы с отверстиями разного диаметра;

.из масс, обладающих хорошей сыпучестью и прессуемостью, на прессе таблеточного типа.

Особенности изготовления палочек в условиях аптеки

1. Размеры (диаметр, длина) и количество палочек должны быть указаны в рецепте.
2. Количество основы определяют по специальным справочным таблицам или рассчитывают по

$$m_{\text{основы}} = \pi \left(\frac{D}{2} \right)^2 \cdot n \cdot 1 \cdot d = 0.785 \cdot D^2 \cdot n \cdot 1 \cdot d$$

где D — диаметр палочек в см; n — количество палочек по рецепту; 1 — длина палочки в см; d — плотность основы.

3. Для изготовления палочек можно использовать все перечисленные выше методы.
4. Отпускают палочки в коробке, помещая их в складки гофрированной парафинированной бумаги, с основной этикеткой «Наружное», дополнительной «Хранить в сухом прохладном месте»

Контроль качества

Однородность определяют визуально на продольном срезе по отсутствию вкраплений.

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

Температура плавления суппозиториев, 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 ГФ XIII

Контроль качества

-**время полной деформации** определяют на специальном приборе по методике, описанной в ГФ XIII,

-**время растворения суппозиториев**, изготовленных на гидрофильных основах, должно быть в пределах 1 часа, если нет других указаний в частных статьях.

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

Микробиологическую чистоту определяют по ГФ X1, вып.2, с. 193.

Для суппозиториев, изготовленных на липофильных и дифильных основах, 1 раз в квартал контрольно-аналитическая лаборатория проверяет T плавления (не выше $37,0\text{ }^{\circ}\text{C}$) и время полной деформации суппозиториев (не более 15 минут),

Для суппозиториев, растворяющихся в секретах слизистой оболочки, определяют растворимость. Они

Применение

Для лечения геморроя соли висмута, цинка, алюминия; антисептики (борная кислота, соединения йода), растительные экстракты (ромашки, каштана, лапчатки и др.),

местно обезболивающие средства, гидрокортизон, гепарин

Для быстрого опорожнения кишечника используют свечи с бисакодилом, глицерином и мылом.

Противогельминтные средства (фенотиазин, гексахлорциклогексан) Общего действия болеутоляющие, противовоспалительные, анальгезирующие, противоревматические средства (диклофенак натрия, пироксикам, парацетамол, производные салициловой кислоты в сочетании с ацетилсалициловой кислотой, фенацетин) спазмолитики (папаверина гидрохлорид и его аналоги), экстракт красавки, эфирные масла; гликозиды наперстянки, комбинации гликозидов с эфедрином, гидрохлоридом теофиллином; успокаивающие, снотворные средства, транквилизаторы (диазепам); антибиотики (левомицетин, неомицин); сульфаниламиды, витамины (В2 В6, С, К) ЭНЗИМЫ

Совершенствование ректальных лекарственных форм

Расширение ассортимента основ (носителей).

Совершенствование технологии суппозиториев и разработка новых ректальных лекарственных форм. Совершенствование метода оценки их качества



ЛИОФИЛИЗИРОВАННЫЕ СУППОЗИТОРИИ

имеют пористую структуру и большую внутреннюю поверхность, быстро распадаются в незначительном количестве секрета слизистой прямой кишки и высвобождают содержащиеся в них ЛВ.

Приготавливают их из водных суспензий или эмульсий вспомогательных и лекарственных веществ, которые после выливания в формы, подвергают глубокому замораживанию (лиофилизации).

ПОРИСТЫЕ СУППОЗИТОРИИ Для увеличения поверхности контакта слизистой прямой кишки с вводимыми суппозиториями и облегчением высвобождения ЛВ предложены пористые суппозитории, которые готовят путем выливания расплавленной массы в формы с последующим вакуумированием при глубине вакуума 600 мм рт. ст.

ПОЛЫЕ СУППОЗИТОРИИ,

заполняемые эмульсиями, суспензиями или растворами ЛВ способствуют также более быстрому высвобождению ЛВ.

МНОГОСЛОЙНЫЕ СУППОЗИТОРИИ.

Оболочку таких суппозиториях изготавливают из основы с менее высокой $T_{пл.}$, содержащей ЛВ местного действия (анестезин, экстракт красавки). В стержень вводят вещества, оказывающие резорбтивное действие на организм. Для стержня используют основу, имеющую более высокую температуру плавления.

СУППОЗИТОРИИ С ПЛЕНОЧНЫМИ ПОКРЫТИЯМИ.

Контролируемая доставка ЛВ. В суппозиториях с пленочными покрытиями замедляется диффузия ЛВ.

ОКРАШЕННЫЕ СУППОЗИТОРИИ.

Предназначенные не столько для визуальной идентификации различных фарм. групп веществ, сколько для защиты суппозиториях от воздействия определенного спектра лучей, вызывающих окисление, деструкцию входящих компонентов.

РЕКТАЛЬНЫЕ КАПСУЛЫ

$l=2,5$ см, $d= 1$ см, $V = 0,6-1,8$ мл

Желатиновые ректокапсулы

желатин -70%, глицерин-30%) Ректальные капсулы имеют форму «вытянутой» капли и состоят из тонкого слоя желатина, наполненные одноразовой дозой ЛВ.

Ректо-капсулы, устойчивы к условиям повышенных температур (45-50 С), значительно быстрее высвобождают ЛВ, не оказывая раздражающего действия на слизистую кишечника.

Желатиновая оболочка предохраняет ЛВ от воздействия факторов внешней среды и имеет преимущества перед суппозиториями, т.к. в ней могут капсулироваться вещества в виде линимента, мази, эмульсии, суспензии или раствора. Высвобождение ЛВ происходит быстрее и легче, чем у суппозиториев, т.к. под влиянием слабощелочной среды (рН 7,3-7,6) содержимого прямой кишки, желатиновая оболочка набухает и в таком состоянии даже слабая перистальтика стенки прямой кишки достаточна для ее разрыва по месту шва и высвобождения содержимого.

РЕКТАЛЬНАЯ КЛИЗМА «РЕКТИОЛА»

Имеют вид маленькой клизмы и состоят из твердого наконечника и емкость из эластичной пластмассы, где находится необходимая доза ЛВ в жидком состоянии. При легком надавливании на капсулу ее содержимое выливается через отверстие в наконечнике. «+» могут храниться длительное время без соблюдения строгого температурного режима, более гигиеничная ЛФ, ЛВ оказывают более быстрое действие.

РЕКТАЛЬНЫЕ МАЗИ - дозированная ЛФ, выпускаемая в шприц-тюбиках с аппликатором.

РЕКТО – ТАМПОН - пластмассовый стержень, обернутый ватой с адсорбированными на ней ЛВ. Ватный тампон покрыт тонким слоем альгината. Перед применением тампон на время погружают в воду, вследствие чего оболочка из альгината набухает и не препятствует процессу диффузии ЛВ. Тампон вводят в прямую кишку на 2 ч. Применяют главным образом для лечения геморроя.