

ДФ упруго-вязко-пластичной консистенции



Суппозитории

Преимущества ректального пути введения ЛВ по сравнению:

С пероральным путем введения:

1. Быстрота наступления терапевтического эффекта,
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. Предотвращение инактивации ЛВ пищеварительными ферментами ЖКТ и печени (антибиотики, витамины, ферменты);

4. 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, витамина В12, который плохо всасывается при приеме per os)

С инъекционным путем введения:

- 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);
- При сопоставимой быстроте действия ЛП не требуется:
 - специальных инструментов и обученного медицинского персонала
 - введение суппозиторий безболезненно
 - исключена опасность инфицирования

Суппозитории - твердые при комнатной температуре и расплавляющиеся или растворяющиеся при температуре тела, дозированные лекарственные формы (ГФ XI, вып.2, стр.151 «Суппозитории»).

Суппозитории — дозированная ЛФ, расплавляющаяся или растворяющаяся при температуре тела и предназначенная для введения в полости тела

Видовое свойство:

твёрдость

мягкость

**Преодоление
сопротивления
сфинктеров и
тканей**

**Равномерное
распределение
ЛВ по
слизистой**

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.

ЛВ в ректальных ЛФ

Локального действия

- ✓ 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 бисакодиллом, глицерином и мылом.
- ✓ Противогельминтные средства (фенотиазин, гексахлорциклогексан)

Общего действия

- болеутоляющие,
- противовоспалительные,
- анальгизирующие, 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 эфедринном, гидрохлоридом теofilлином;
- успокаивающие, снотворные средства, транквилизаторы (диазепам);
- антибиотики (левомицетин, неомицин);
- сульфаниламиды,
- витамины (В2 В6, С, К)
- ЭНЗИМЫ

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 распределения ЛВ по слизистой оболочке прямой кишки или влагалища.

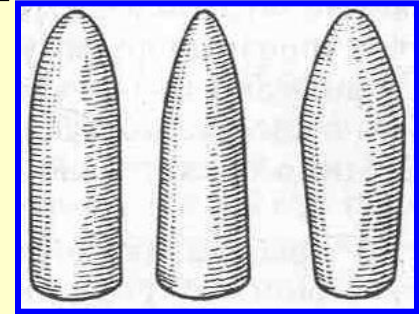
Виды суппозиториев

✓ ректальные (*Suppositoria rectalia*)

конические, цилиндрические с заостренным концом, сигаровидные, торпедовидные.

Масса 1,1 — 4 г

Максимальный диаметр 1,5 см

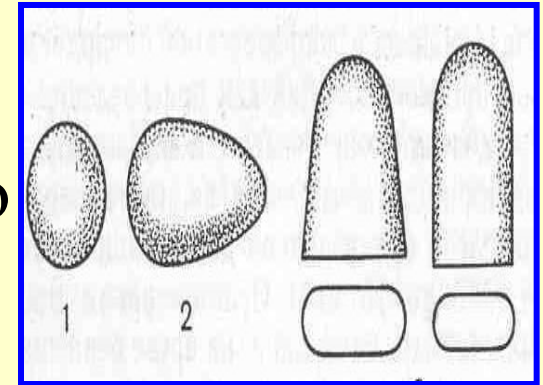


✓ вагинальные (*Suppositoria vaginalia*)

— шарики (*globuli*),

— овули (*ovula*) яйцевидной формы,

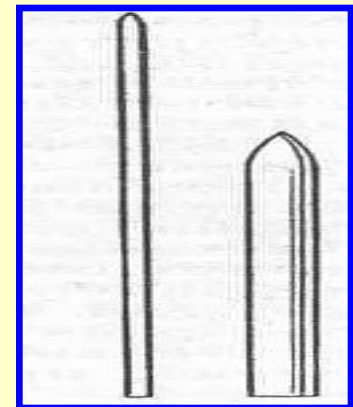
— пессарии (*pessaria*) в виде плоского тела с закругленным концом — форма язычка. Масса 1,5— 6 г



✓ палочки (*Bacilli*)

цилиндр с заостренным концом (размер указан в прописи рецепта).

Палочки вводят в мочеиспускательный канал, канал шейки матки, свищевые ходы



Влияние фармацевтических факторов на процесс всасывания ЛВ

- Растворимость веществ и их дисперсность;
- Природа и свойства носителя (температура плавления, растворимость, реологические свойства)
- Наличие активаторов всасывания в лекарственной системе (ДМСО, гиалуронидаза и др.)

ПАВ могут как ускорять, так и замедлять всасывание, что зависит от образования комплексных соединений с определенными физико-химическими свойствами

- Наличие загустителей (аэросила), который замедляет диффузию лекарственных веществ из лекарственной системы на поверхность всасывания
- Вид лекарственной формы

Требования к основам

1. Обеспечивать необходимый фармакологический эффект, локальное или резорбтивное действие ЛВ на организм.
2. Включать в себя выписанные лекарственные вещества и высвобождать 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, определенные структурно-механические и физические свойства свечей

Классификации основ

- По методу получения:

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

- По степени сродства к гидрофильным или гидрофобным компонентам:

- **гидрофильные** (желатино-глицериновая основа и т.д.)
- **липофильные** (жиры, продукты переработки жиров и т.д.)
- **дифильные** (сплавы гидрогенизированных жиров с эмульгаторами и т.д.)

Липофильные

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

Примеры основ

Гидрофильные

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

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

Состав и характеристика суппозиторных основ

Основа	Состав и характеристика	Примечание
Масло какао Oleum Cacao	<p>Смесь природных триглицеридов - сложных эфиров глицерина с пальмитиновой, олеиновой, лауриновой, стеариновой и др. кислот. Густая однородная масса желтоватого цвета с приятным ароматным запахом.</p> <p>T пл. 30-34⁰C</p> <p>Кислотное число не более 2,25</p> <p>Легко окисляется (белеет)</p> <p>Пластично, трудно инкорпорирует гидрофильные жидкости (1 г ~ 1 кап)</p> <p>Используется для метода ручного формирования</p>	<p>При нагревании выше 35⁰C образует четыре полиморфные структуры с температурой плавления 18-34⁰C</p> <p>Суппозитории с водными растворами быстро плесневеют, ЛВ разлагаются</p>

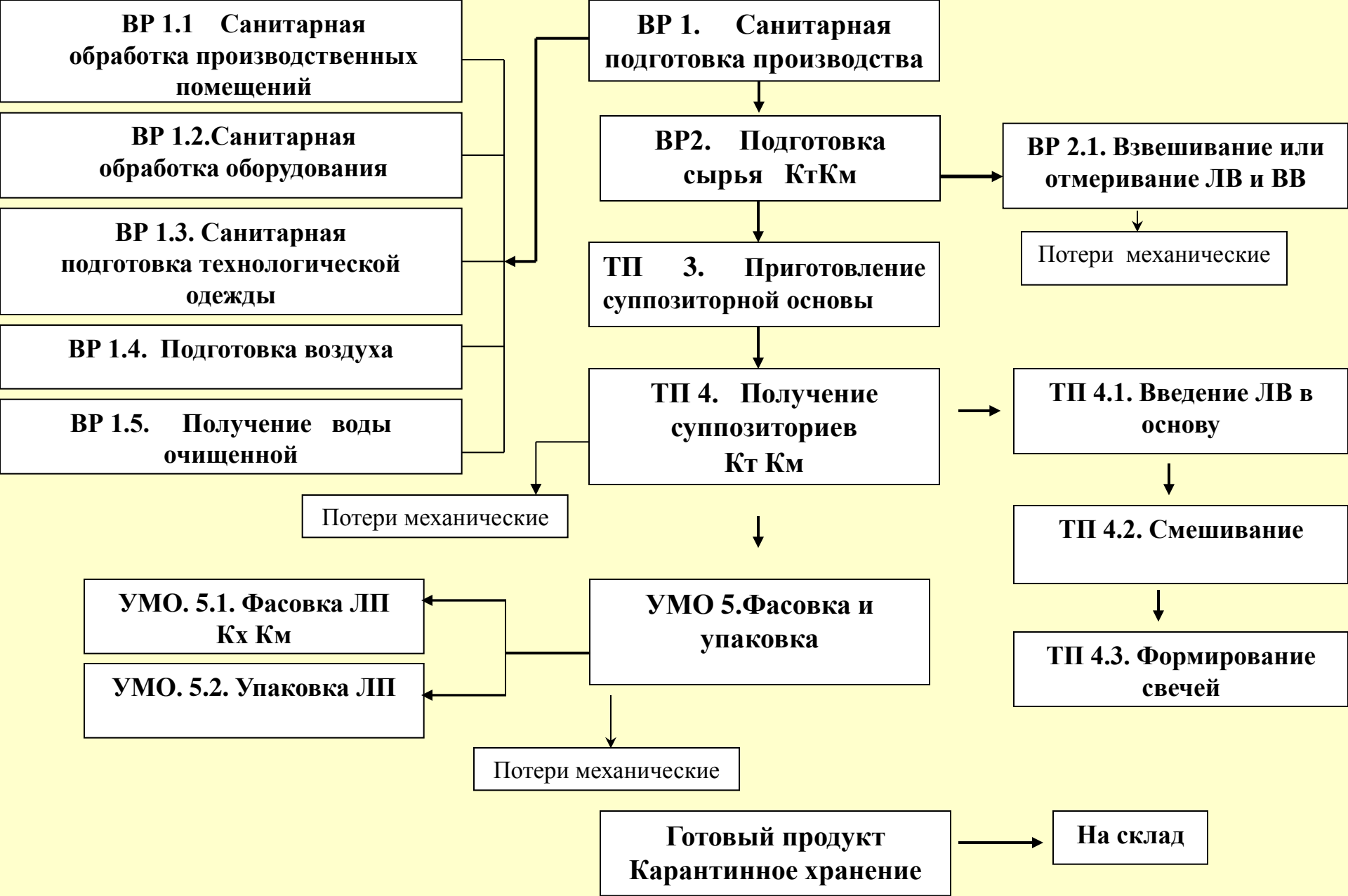
<p>Твердый жир типа А Solides Adeps Срок годности 2 года.</p>	<p>Твердый жир кондитерский - 100% (продукт гидрогенизации хлопкового, подсолнечного, соевого, пальмового масел). Официальная, полусинтетическая основа. Плотная масса белого с кремовым оттенком цвета; в расплавленном состоянии – прозрачная жидкость.</p>	<p>Для приготовления суппозиториев в которые входят липофильные компоненты (растительные масла, масляные растворы) и порошкообразные ЛВ в количестве до 15%. Рекомендована для изготовления детских суппозиториев.</p>
<p>Основа жировая Basis axungica</p>	<p>Масло какао 30% Жир кулинарный 49-60% Парафин нефтяной 21% (Тпл. $38 \pm 2^{\circ}\text{C}$)</p>	<p>ФС 42-836-73</p>

Основа	Состав и характеристика	Примечание
Бутироль	ГЖ ($T_{\text{пл}} = 36 \text{ }^{\circ}\text{C}$) - 50 г ГЖ ($T_{\text{пл}} = 49 \text{ }^{\circ}\text{C}$) - 10 г Парафин ($T_{\text{пл}} = 52 - 56 \text{ }^{\circ}\text{C}$) - 10 г Масла какао - 30 г Твердость (относительно м. какао - 66,5% , $T_{\text{пл.}} = 37 \text{ }^{\circ}\text{C}$)	сплавы гидрогенизи- рованных жиров (ГЖ) разного состава
Желатино- глицериновая 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

<p>ПЭО основа</p>	<p>Основы сплавы:</p> <p>1) ПЭО-1500 - 95% ПЭО-400 - 5%</p> <p>2) ПЭО-6000 - 60% ПЭО-4000 - 20% ПЭО-1500 - 20%</p> <p>Легко высвобождают ЛВ, для изготовления суппозиториев с водорастворимыми, стабильными ЛВ. Стабильны при хранении, не подвергаются микробной контаминации.</p>	<p>Могут использоваться в жарком климате «-» обезвоживают слизистую оболочку прямой кишки, вызывают дискомфорт</p>
<p>Мыльно- глице- риновая</p>	<p>Из расчета на 20 суппозиториев:</p> <p>Глицерин - 60,0 Натрия карбонат - 2,6 Стеариновая кислота - 5,0</p>	<p>Фармакологичес- ки активна Massa sapoglycerinata</p>

<p>ГХМ-5Т</p>	<p>Гидрогенизирован. хлопковое масло-95% Эмульгатор Т2 - 5% По структуре близок маслу какао, более стабилен, легко инкорпорирует воду и водные растворы ЛВ.</p>	
<p>Ланолевая</p> <p>Витепсол</p>	<p>ГАМ-3Т</p> <p>Гидрогенизирован. арахисовое масло - 97% Эмульгатор Т-2 - 3% или ПГ моностеарат Имеет такие же свойства, как и ГХМ-5Т</p> <p>Ланоль - 60,0 (80,0) Гидрожир - 20,0 (10,0) Парафин - 20,0 (10,0)</p> <p>Триглицерид лауриновой или стеариновой кислоты с эмульгатором – моноглицерид (соответствующей кислоты)</p>	<p>Ланоль - смесь эфиров фталиевой кислоты с высокомолекулярными спиртами кашалотового жира</p>
<p>Себувинол</p>	<p>Фракция говяжьего жира с температурой плавления 36-37°C, имеет твердость масла какао</p>	<p>быстро прогоркает, мало пластичная</p>

Основа для суппозиториев	<p>Состав: Жир кондитерский - 95 % Эмульгатор Т-2 5%. Т пл. 36,4 – 36,9 °С, Основа обладает высокой инкорпорирующей способностью, хорошо высвобождает ЛВ.</p>	<p>Стоимость основы в 5 – 6 раз ниже стоимости масла какао. Срок годности 1 год.</p>
Твердый жир типа Б	<p>Твердый жир кондитерский Состав: Моноглицерида стеариновой к-ты - 95-99% Эмульгатор №1 или Т-1 от 1% до 5%</p>	<p>Рекомендуется для приготовления суппозиториев с нерастворимыми в основе порошкообразными ЛВ и жидкими экстрактами</p>



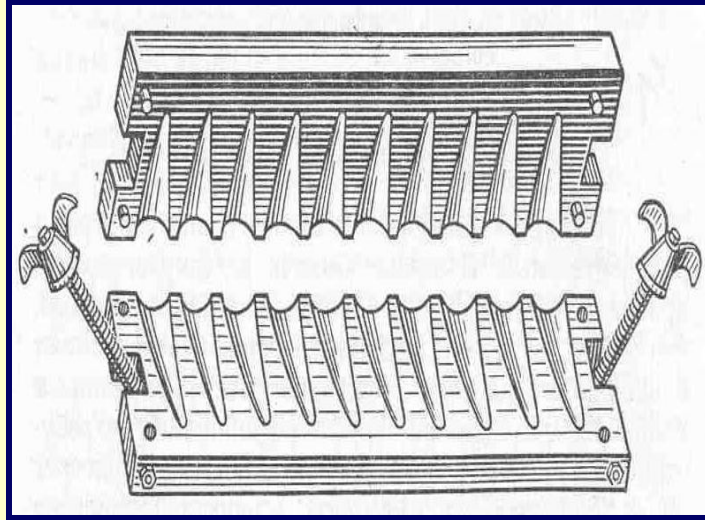
Технологическая схема получения суппозитория

ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОГО ВАРИАНТА ТЕХНОЛОГИИ ИЗГОТОВЛЕНИЯ СУППОЗИТОРИЕВ ОСУЩЕСТВЛЯЕТСЯ С УЧЕТОМ:

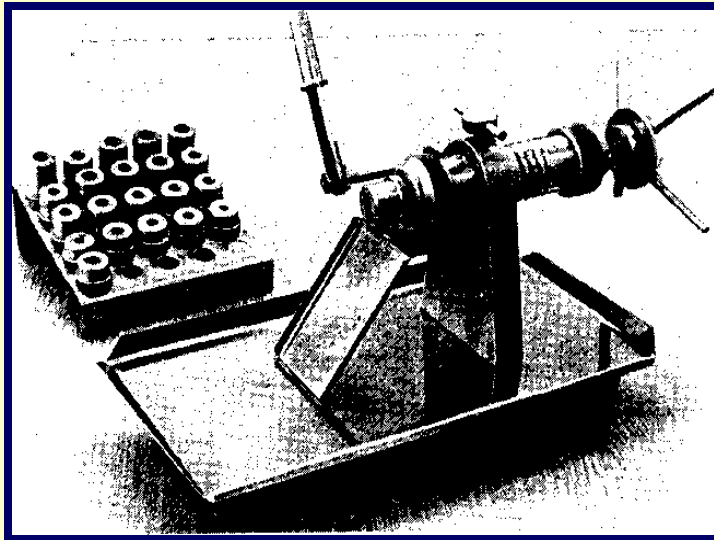
- ✓ возможности физико-химического или химического взаимодействия между ЛВ и ВВ;
- ✓ характера кристаллов ЛВ;
- ✓ способности растворяться в различных средах (воде очищенной, жирах, этаноле, глицерине, спирто-водно-глицериновой смеси и др.);
- ✓ состава основы, ее природы ($T_{пл.}$, $T_{затв.}$, вязкости,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

Метод выливания в формы

- Подготовка основы (расплавление)
- Введение ЛВ в основу
- Измельчение ЛВ
- Растворение в основе
- Дозирование и формирование суппозиториев
- Упаковка
- Оформление (маркировка)



Металлическая форма для выливания суппозиториев



Суппозиторный пресс с набором матриц

Метод прессования

Подготовка основ

Метод выливания в формы

- ✓ Твердый жир типа А, твердый жир типа В, жировая основа, «Основа для суппозиториев» 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 $T_{пл}$.

Введение водорастворимых ЛВ:

- в гидрофильные основы (ЛВ растворяют в части воды или глицерине и добавляют к жидкой основе непосредственно перед разливом в формы.
- в липофильные и дифильные основы (ЛВ образуют эмульсионные композиции, например, основа масло какао-ланолин)
- По типу суспензии вводят:

ЛВ, не растворимые в основе, малорастворимых в воде (висмута нитрат основной, ZnO, осарсол, дерматол, ксероформ, фурациллин, этакридина лактат и др.);

ЛВ, для растворения которых потребуется объем воды, превышающий водопоглощающую способность основы (сульфаниламиды, борная к-та и др.)

ЛВ, инактивирующиеся в присутствии воды (антибиотики, вещества, подвергающиеся гидролизу и др.), вводят в состав суппозиториев по типу суспензии.

Однородность

- Для суппозиториев однородность еще раз проверяется на продольном срезе

Т плавления, время полной деформации, растворимость

- Для суппозиториев, изготовленных на липофильных и гидрофильных основах, 1 раз в квартал контрольно-аналитическая лаборатория проверяет Т плавления (не выше 37°C) и время полной деформации суппозиториев (не более 15 минут),
- Для суппозиториев, растворяющихся в секретах слизистой оболочки, определяют растворимость. Они должны растворяться при $37^{\circ}\pm 1^{\circ}\text{C}$ в течение 1 часа.

ФСП «Суппозитории»

1. Название препарата на русском языке
2. МНН на русском языке
3. Состав
4. Описание
5. Подлинность
6. Средняя масса и однородность по массе
7. Температура плавления, или Время полной деформации, или
Время растворения
8. Посторонние примеси (родственные соединения)
9. Микробиологическая чистота
10. Однородность дозирования
11. Количественное определение
12. Упаковка
13. Маркировка
14. Транспортирование
15. Хранение
16. Срок годности
17. Фармакологическая группа

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 суппозиторий 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 суппозиторий 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 ($45—50^{\circ}\text{C}$), 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.