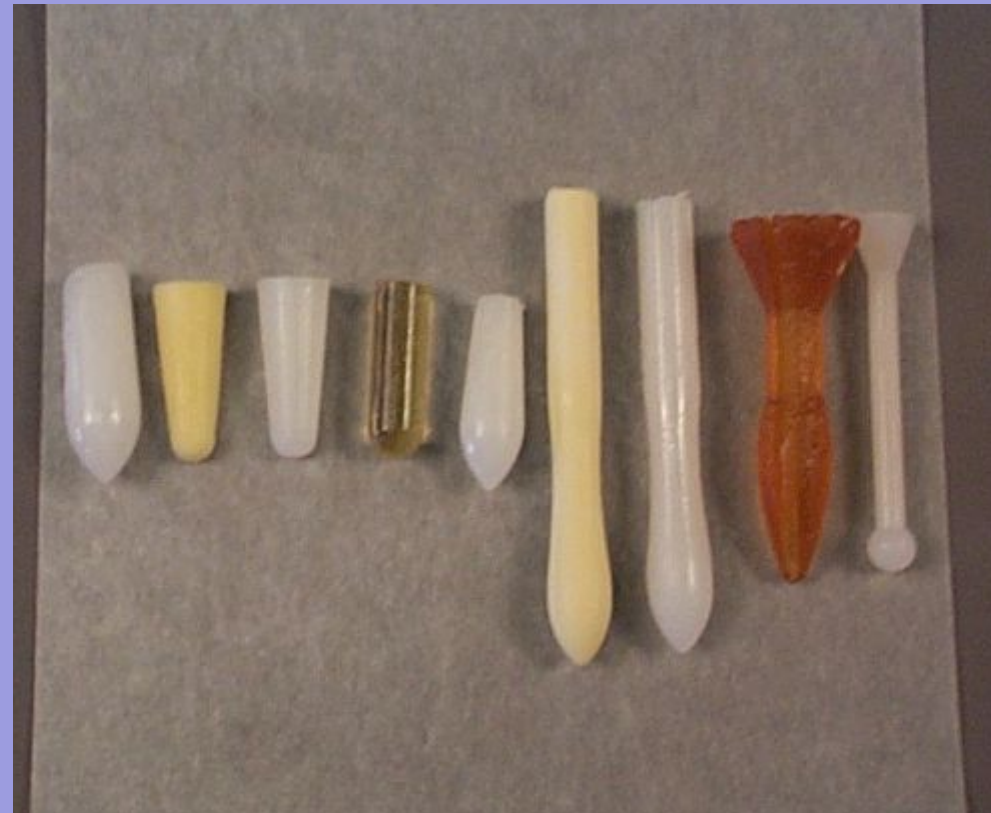
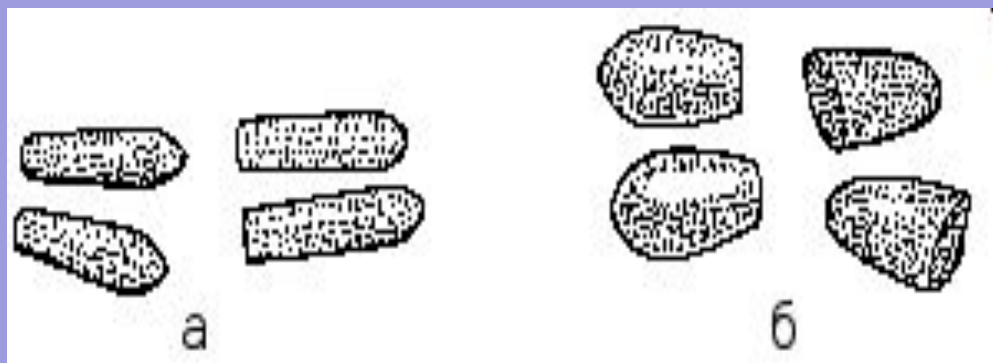


Технология суппозиториев



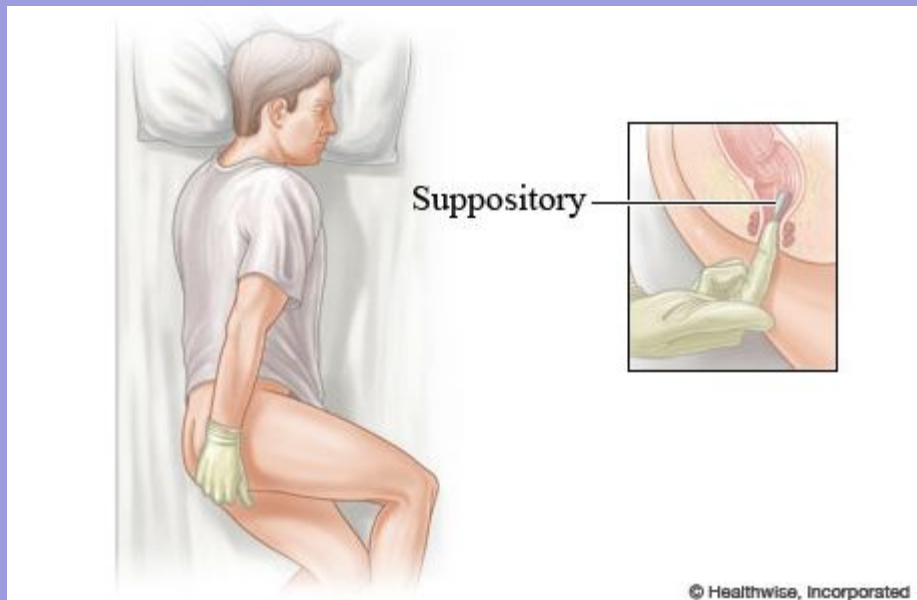
Суппозитории

- Дозированная лекарственная форма, твердая при комнатной температуре, расплавляющаяся или растворяющаяся при температуре тела



Предназначена

- Для введения в естественные или патологические полости тела



Преимущества суппозиторий как лекарственной формы:

- попадание ЛВ непосредственно в общее кровообращение
- высокая скорость всасывания многих ЛВ
- простота и безболезненность введения препарата, отсутствие опасности введения инфекции
- компактность ЛФ
- доступность производства
- ректальное введение не требует специального инструментария и проводится без нарушения кожного покрова.

Недостатки:

- Неустойчивость при хранении
- Трудоемкость изготовления

Классификация суппозиториев

- *Suppositoria rectalia*

масса 1,1 – 4,0, диаметр – 1,5 см

Если в рецепте не указана масса –
готовится 3,0

Форма конус, цилиндр с заостренным
концом, сигара

Suppositoria vaginalia

- Масса 1,5 – 6,0, если в рецепте не указана масса – готовим 4,0

Форма – шарик, яйцевидная

Пессарий (pessaria) – плоское тело с заостренным концом



Vacilli

- Палочки – цилиндры с заостренным концом, размер указан в рецепте (диаметр – 2-5 мм, длина – 12 см)
- Для введения в свищи

Требования к суппозиторным основам

- должна быть твердой и пластичной при комн. темп., растворяться при темп. тела
- Способствовать резорбции ЛВ
- Быть химически и физически индифферентной, не обладать раздражающим действием
- Должна быть устойчивой по отношению к свету, влаге, кислороду воздуха

Классификация основ

1. Гидрофобные основы

К гидрофобным относятся жиры и жироподобные вещества, плавящиеся при температуре тела, природного или полусинтетического происхождения.

1. Масло какао получают из семян какао.

Представляет собой плотную однородную массу желтоватого цвета со слабым ароматным запахом и приятным вкусом. Оно относится к твердым растительным жирам.

- **Достоинства** масла какао как основы:
 - хорошо высвобождает включенные в него ЛВ;
 - резко выраженная температура плавления (32-34°C) ;
 - хорошая пластичность;
 - хорошо смешивается с различными ЛВ.
- **Недостатки:**
 - при хранении прогоркает;
 - склонность к полиморфизму;
 - дорогой, импортный продукт



2.Эстаринум –

это смеси моно-, ди- и триглицеридов насыщенных кислот (лауриновой, миристиновой, пальмитиновой, стеариновой).

- Выпускают основы типов А, В, С, D, Е, Т в зависимости от состава и физико-химических свойств, температура плавления от 29-50°С.
- Масса практически не имеет запаха и вкуса, белого цвета.

3. Витепсол - смесь моно-, ди- и триглицеридов растительных кислот.
 - Недостатком является хрупкость, ломкость готовых суппозиториев.
4. Основа ГХМ-5Т (сплав гидрированного хлопкового масла с 5% эмульгатора Т-2) представляет собой светло-желтую твердую массу со слабым специфическим запахом. Температура плавления 36-37°C.
5. Основа ГАМ-3Т является сплавом гидрированного арахисового масла с 3% эмульгатора Т-2.
- 6.Эртикоат
- 7.Гидрожир
- 8.Ланолевая основа
- 9.Суппорин – м
- 10.Новата РК

Гидрофильные основы

- Характерная особенность этой группы основ - хорошая растворимость в воде.
- 1. Желатино-глицериновая основа. Основу готовят из желатина, глицерина и воды. Основу расплавляют при температуре тела, хорошо смешивается с веществами, растворимыми в воде и глицерине, растворяется в организме в секретах слизистых оболочек.
- Недостатки:
 - малая механическая прочность, недостаточная твердость;
 - быстро высыхает;
 - подвергается микробной контаминации, плесневеет;
 - несовместима с дубильными веществами, кислотами, щелочами, с солями тяжелых металлов образует нерастворимые соединения.

2. Полиэтиленоксиды (ПЭО) - продукты полимеризации окиси этилена

- Положительные свойства
 - термостабильны,
 - устойчивы к изменению рН среды,
 - не образуют полиморфных модификаций,
 - устойчивы при хранении,
 - не подвергаются воздействию микроорганизмов,
 - химически устойчивы,
 - легко смешивается с водой,
- Недостатки:
 - гигроскопичность, обезвоживают слизистую,
 - скорость всасывания веществ из этих основ медленнее по сравнению с другими гидрофильными основами,
 - несовместимы с рядом ЛВ: фенолами, резорцином, танином, йодидами, бромидами, салицилатами, многими антибиотиками и сульфаниламидами, солями тяжелых металлов.

3. Желатино-глицериновая представляет собой раствор желатина медицинского (1 г) в глицерине (5 г) и воде (2 г). Суппозитории на желатино-глицериновой основе готовят методом выливания.

Дифильные основы

- Дифильные основы представлены основами, содержащими гидрофильную и гидрофобную часть, что делает возможным вводить в них как водо-, так и жирорастворимые ЛВ, растворы; устранять ряд отрицательных свойств, присущих отдельным компонентам основы.
- Получены основы из ПЭО-400, ПЭО-1500 и ГХМ-5Т.В качестве связующего компонента-твин-80. Для получения агрегативно-устойчивых композиций - аэросил.

Технологическая схема производства суппозиториев

- Подготовка ЛВ и основы
- Введение в основу ЛВ
- Гомогенизация суппозиторной массы
- Выливание (выкатывание)
суппозиториев
- Стандартизация
- Фасовка, упаковка, маркировка

Введение ЛВ в основу

- **Метод выкатывания:**

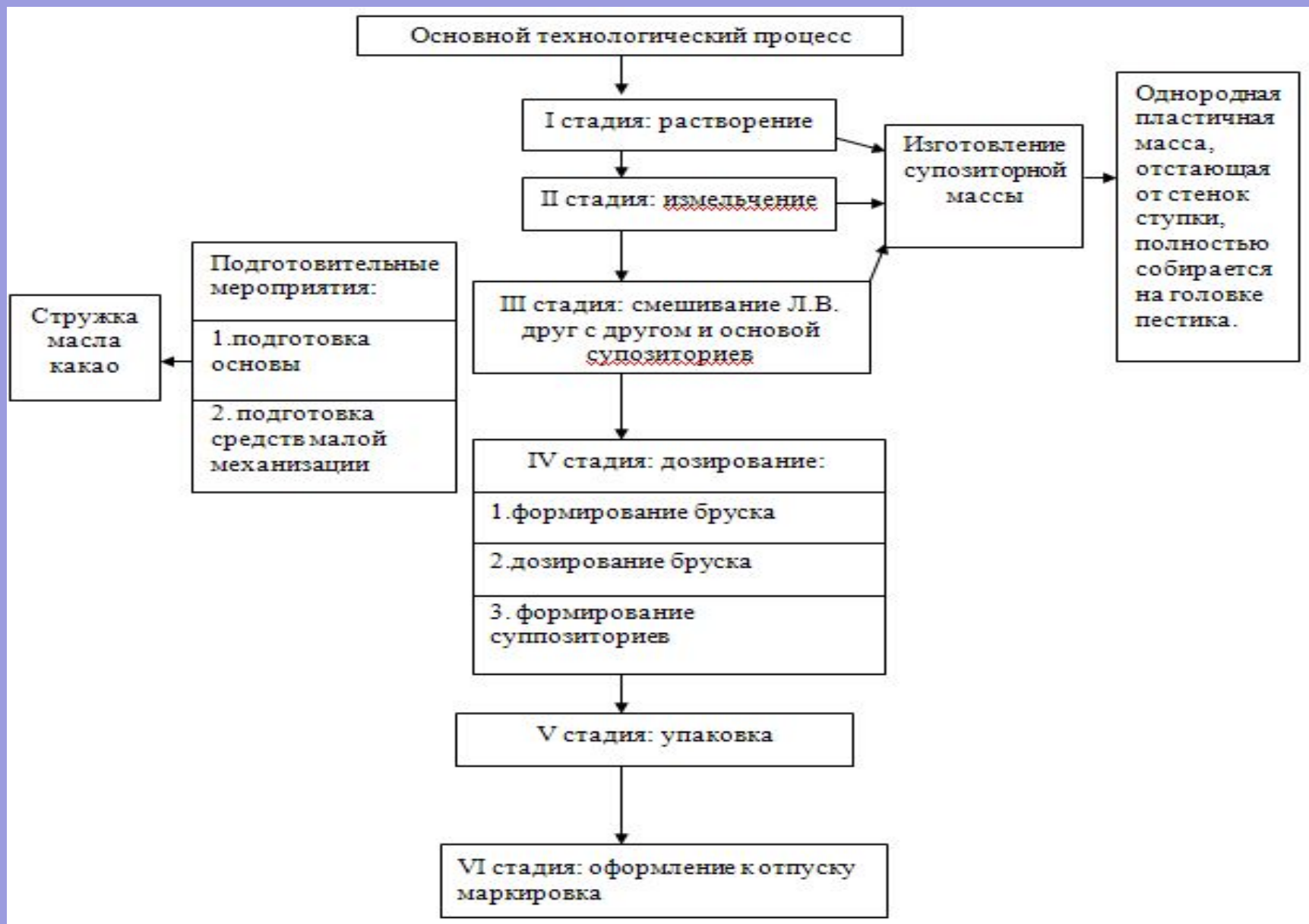
ЛВ растворяют в минимальном количестве воды, глицерине или жидком парафине

1. Соли алкалоидов, новокаин, резорцин, протаргол, коллагол, серебра нитрат и др. – растворяют в миним.кол-ве воды

2. Если для растворения требуется большое количество воды; н.р. в воде (фурацилин, осарсол) – по типу суспензии
3. Для пластификации добавляют ланолин безводный – 1,0 на 10,0 суппозиторной массы
4. Густые и жидкие вещества (нефть нафталанская, ихтиол) – смешиваем с суппозиторной массой
5. Ментол, камфора, хлоралгидрат (образуют эвтектическую смесь) – для уплотнения добавляют воск, парафин

Методы приготовления суппозиториев

- Метод ручного формирования (выкатывания)
- Метод выливания



Метод выкатывания

- Большие временные затраты
- Трудоемкость
- Малая гигиеничность

- Rp: Extracti Belladonnae 0,1
Furacilini 0,2
Olei Cacao 30,0
M.f.globuli №10
D.S. По 1 шарик у на ночь

Разделительный способ

Дозированная мягкая лекарственная форма, всесторонне свободная дисперсная система с пластичной дисперсионной средой

- 0,1 г.э. красавки = 8 капель р-ра
- Растворимость фурацилина 1:4200, вводим по типу суспензии
- Технология: 0,2 фурацилина растираем в ступке + 8 капель р-ра + 30,0 измельченного масла какао. Смесь разминают. Переносят на капсулу, взвешивают, массу указывают на обороте рецепта и ППК.

- Суппозиторную массу переносят на стекло пилюльной машины. При помощи дощечки формируют стержень, длиной равной количеству делений резака. Делают насечки №10. Разрезают. Выкатывают шарики.

Упаковка

- Воцаные капсулы, коробочка
- Оформление: Наружное, Хранить в прохладном месте
- Срок годности – 10 дней

Метод выливания

- Удобен
- Суппозитории одинаковые
- Технология: основу расплавляют, вводят лекарственные вещества, разливают в форму

Rp: Dermatoli 0,2

Butiroli q.s.

M.f.supp.

D.t.d. №12

S.

При расчете учитывают V гнезда формы, ρ жировой основы $0,95 \text{ г/см}^3$; желатино-глицериновый – $1,15 \text{ г/см}^3$.

Коэффициент замещения – количество ЛВ, занимающего тот же объем, что и 1,0 жировой основы с $\rho=0,95$ (E).

Обратный коэффициент замещения – количество жировой основы, занимающий объем, равный 1,0 ЛВ ($1/E$).

- По рецепту объем гнезда формы 3,0
- Масса суппозиториев $3 \times 12 = 36$
- Масса дерматола $0,2 \times 12 = 2,4$
- Количество ЛВ более 5%
- Масса бутирола $= 36 - (2,4 \times 0,38) = 35,1$

Технология:

- Дерматол измельчают, добавляют $\frac{1}{2}$ расплавленной основы (по правилу Дерягина), перемешивают и добавляют остальную расплавленную основу.
- Форму смазывают мыльным спиртом (гидрофильная жидкость)
- Суппозиторную основу разливают, остужают, форму разбирают



Rp: Osarsoli 0,25

Massae gelatinosae q.s.

M.f.pessarium

D.t.d. №20

S. По 1 пессарию 2 раза в день

V гнезда формы 4,0

Масса осарсола = $0,25 \times 20 = 5,0$

Масса основы = $(4 \times 20 - (0,69 \times 5)) \times 1,21 = 92,6$

1,21 – коэффициент, выводится из
соотношения плотностей 1,15/0,95

Расчет основы

Желатино- глицериновая основа	Расчет по прописи
Желатина 1 часть Воды 2 части Глицерина 5 частей Всего 8 частей	$92,6 / 8 \text{ частей} = 11,6$ Желатина 11,6 Воды 23,2 Глицерина 55,43

Технология

- В фарфоровую чашку, предварительно взвешенную, помещают 11,6 желатина + 23,3 воды, оставляют для набухания 30-45 мин, + глицерин, нагревают до растворения.
- Доводим водой до массы
- К теплой основе + при помешивании предварительно измельченный осарсол
- Разливают в форму, предварительно смазанную вазелиновым маслом (гидрофобная жидкость)
- Оформляют, печатают

Стандартизация суппозиториев

- Органолептический анализ (правильная форма, гладкая однородная поверхность, цельные края, отсутствие деформации, однородность на продольном срезе – не д.б. вкраплений, кусочков основы, блесток)

Способы получения суппозиториев в промышленных условиях



Технологическая схема:

ВР.1. Приготовление основы.

ВР.2. Подготовка ЛВ и получение концентрата.

ТП.1. Введение в основу ЛВ.

ТП.2. Формование (и упаковка) свечей.

Упаковка свечей.

Приготовление ОСНОВЫ:

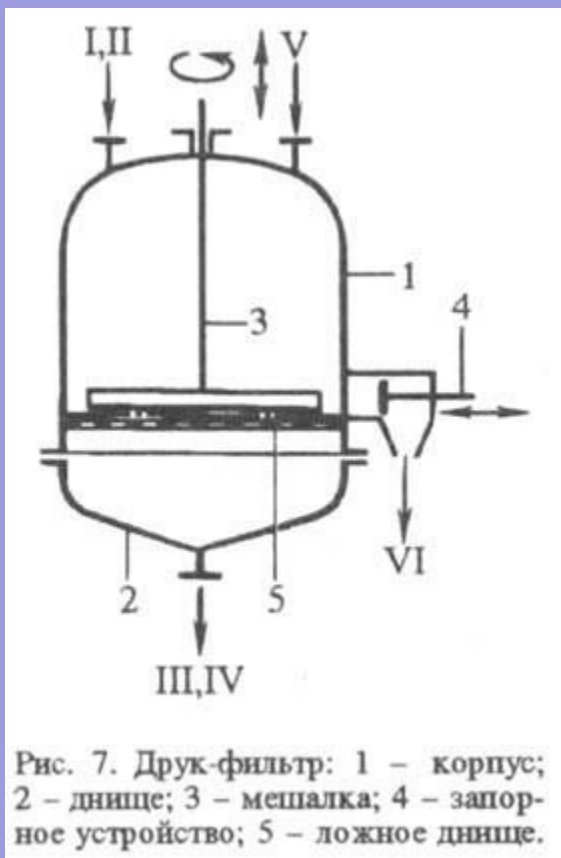


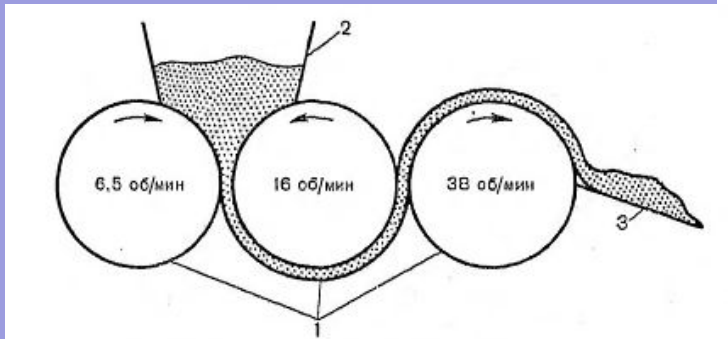
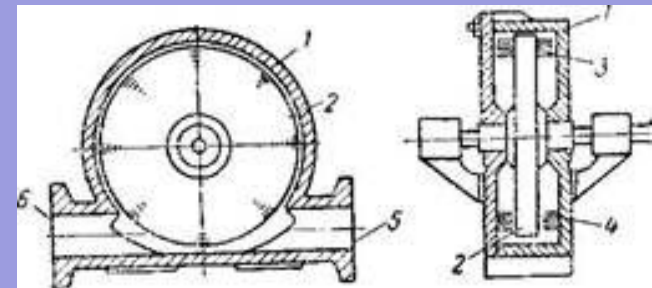
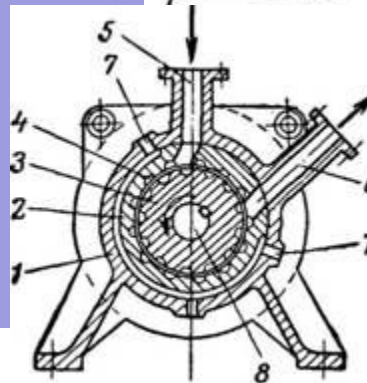
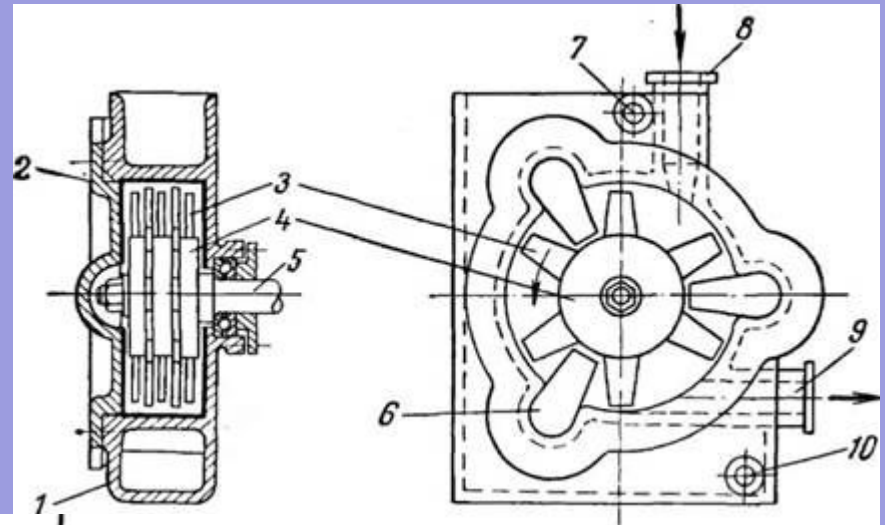
Рис. 7. Друк-фильтр: 1 – корпус; 2 – днище; 3 – мешалка; 4 – запорное устройство; 5 – ложное днище.

- Отвешивание компонентов основы.
- Сплавление компонентов основы в реакторе при 60-70°C, перемешивание в течение 40 мин.
- Фильтруют.
- Анализируют.
- С помощью сжатого воздуха подают в реактор.

ВР.2. Введение ЛС в основу:

Введение ЛВ в зависимости от растворимости:

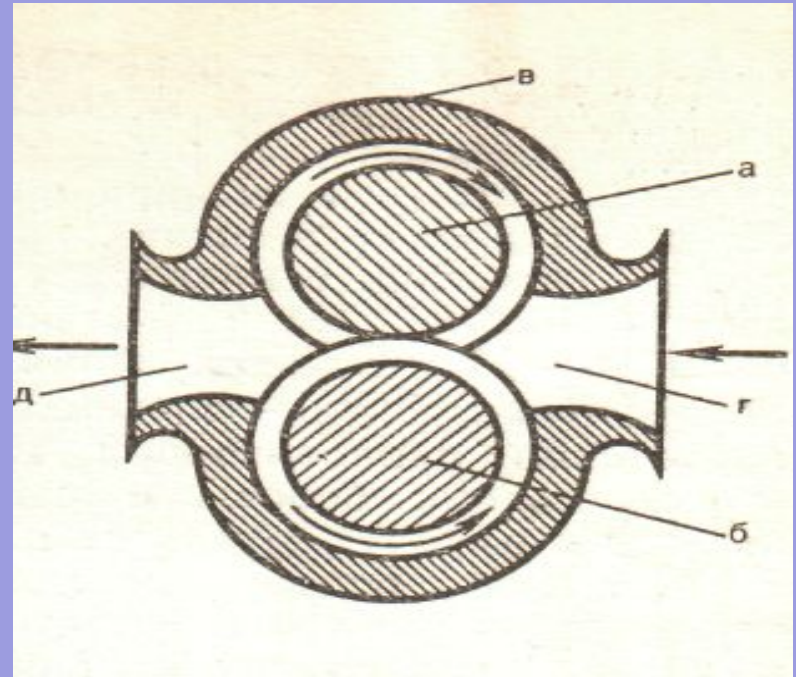
- Жировые растворы
- Водные растворы
- В виде суспензий (дополнительно подвергаются измельчению)



ВР.2. Введение ЛВ в основу.

- Водорастворимые компоненты растворяют в подогретой воде, жирорастворимые- в части расплавленной жировой основы.
- Вещества, нерастворимые в воде и основе, вводят в виде суспензии. Предварительно измельченные лекарственные вещества смешивают с равным или полуторным количеством подогретой основы и размалывают.

- Готовый концентрат при помощи роторно-зубчатого насоса сливается в реактор для смешивания с остальным количеством основы.
- Масса подвергается анализу (однородность, температура плавления и застывания, время полной деформации)



Гомогенизатор



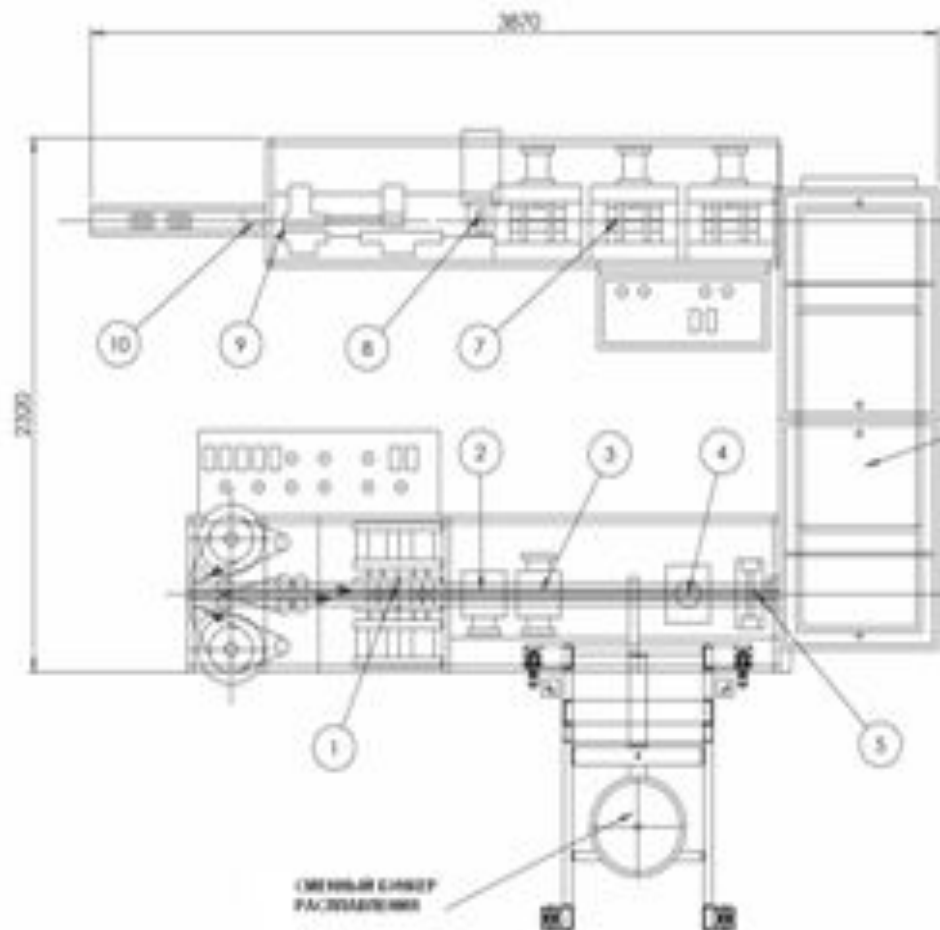
Модель FD5 — автоматическая
машина для производства
суппозиториев и овулий в стрипах.



Модель FD11 — автоматическая машина для производства суппозиториев и овулий в стрипах.



Принципиальная схема



- 1.Формирование
- 2.Нижняя подрезка
- 3.Нанесение перфорации
- 4.Блок дозирования
- 5.Резка на полосы по 28-30 супп.
- 6.Тоннель охлаждения
- 7.Верхнее заваривание
- 8.Верхняя подрезка
- 9.Резка на стрипы по 1-7 супп.
- 10.Выход продукции

Формирование и упаковка свечей

- Полуавтомат с разделенными операциями отливки и упаковки (“Франко-Креспи”, Италия)
- Автомате (“Servac”, Германия)

Работа полуавтомата для упаковки суппозиториев:

- Суппозитории из приемника вручную укладываются в ячейки вращающегося диска, горизонтальным толкателем они выталкиваются через входное отверстие образованное целлофановыми лентами.
- Свечи принимаются держателем, упаковываются в целлофан. С помощью отсекающего устройства происходит их деление по 5 штук отрезающими устройствами.

автомат «Servac »:

- В алюминиевой фольге, поступающей с двух рулонов, формируются чашеобразные половины, которые соединяются и термосвариваются.
- При этом наверху каждой формы остается открытым наполнительное отверстие, через которое иглой подается суппозиторная масса. Упаковка одновременно служит формой для выливания суппозиторииев.
- Отрезанную полоску охлаждают и автомат выбрасывает готовую упаковку. Наружная поверхность фольги покрыта растянутой полипропиленовой пленкой, внутренняя - полирована либо наслоена полиэтиленом высокого давления.

Устройство разматывания



Станция формования
состоит из смонтированных в
линию пресс-форм:



Станция подрезки и перфорации

- После формирующего блока лента с ячейками подрезается внизу вырубным лезвием заданной формы.



Станция дозирования



Охлаждающий тоннель



Запайка и обрезка

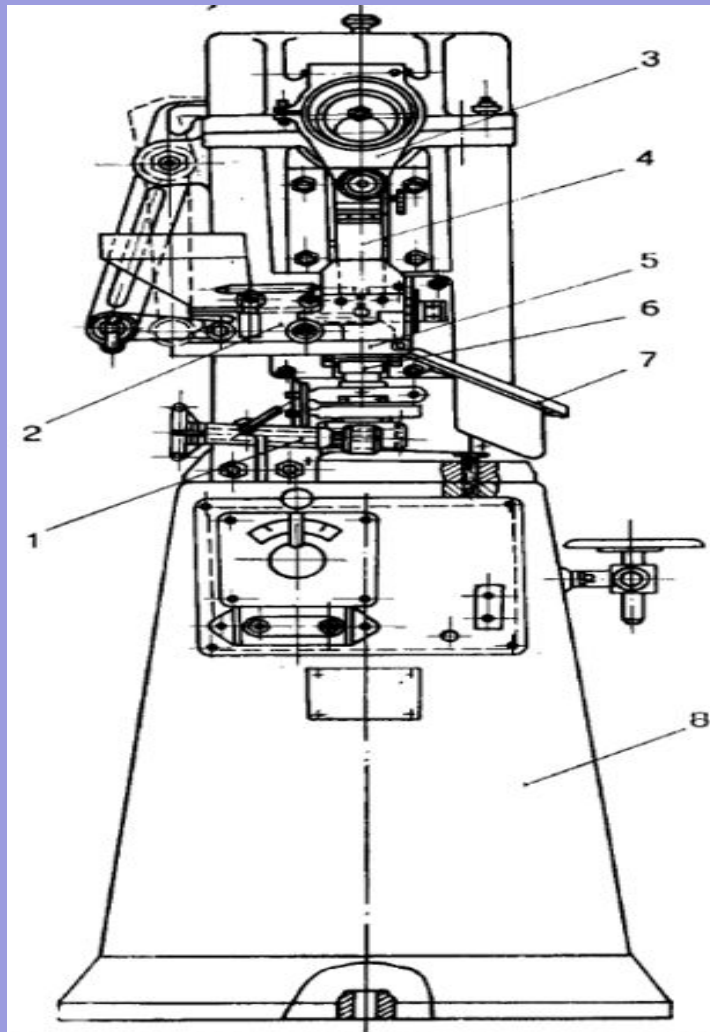
- Верхнее заваривание подрезка



- Дорезка



Получение суппозиторий методом прессования с помощью эксцентриковых таблеточных машин



- 1 — узел регулировки высоты таблетки;
- 2 — питатель с бункером;
- 3 — регулятор давления.
- 4 — толкатель верхний;
- 5 — блок прессования;
- 6 — толкатель нижний;
- 7 — лоток;
- 8 — станина

Виды материалов упаковки:

Суппозитории запечатывают в контурную упаковку из

- полимерных материалов,
- комбинированных материалов с алюминиевой фольгой и другие упаковочные материалы, разрешенные для медицинского применения.

- **На упаковках суппозиториев, изготовленных на полиэтиленоксидных основах, должно содержаться указание о необходимости увлажнения суппозиториев перед введением в полость тела.**



Хранение:

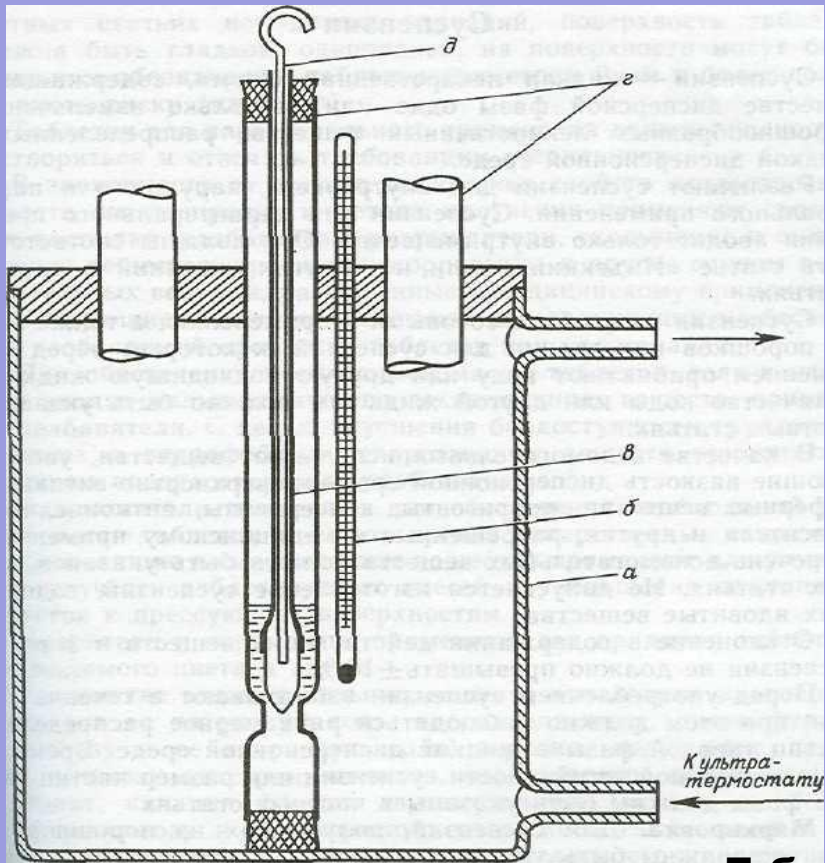


- В сухом защищенном от света месте.
- При температуре не выше 20°C

Определение средней массы и отклонение в массе отдельных суппозиториев

- Взвешиваются 20 суппозиториев
- Определяется средняя масса
- Определяется отклонение в массе отдельных суппозиториев
- Отклонение д.б. не более $\pm 5\%$, только 2 суппозитория могут иметь отклонения $7,5\%$

Определение времени деформации суппозиториев



Д.б. Не более 15 мин при отсутствии других указаний в частных статьях

Температура плавления суппозиторийев (ГФ XI, вып. 1, с.18)

- Изготовленных на липофильных основах не должна превышать 37С

Время растворения суппозиториев

- Для суппозиториев на гидрофильных основах д.б. не более 1 часа
(ГФХІ, вып.2, с.152)

Микробиологическая чистота

- Согласно ГФ XI, вып.2, с.193

Упаковка и оформление

- Упаковывают в пергаментную бумагу
- Суппозитории на желатино-глицериновых и мыльно-глицериновых основах – в вощенные и парафинированные капсулы
- Шарики и pessaries – картонные коробки (гофрированные колпачки, складчатую бумагу)
- Основная этикетка: наружное

