СУПОЗИТОРІЇ ХАРАКТЕРИСТИКА СУПОЗИТОРІЇВ Супозиторії – дозовані лікарські форми, тверді при кімнатній температурі, що розплавляються чи розчиняються при температурі тіла. Назва «супозиторії» – збірний термін, привласнений групі лікарських форм, призначених для введення в легкодоступні порожнини тіла, природні канали і патологічні отвори. Латинське слово suppositorius означає підставний, походить від su pponere – підкладати. Супозиторні лікарські форми відомі ще зі стародавності. З технологічної точки зору в історії супозиторіїв розрізняють: перший період – час до введення масла какао в якості супозиторної основи (приблизно до XVIII століття), другий – час його безроздільної переваги як основи (приблизно до кінця другого десятиліття ХХ століття) і третій – час широких пошуків замінників масла какао (наші дні). Така періодизація в історії супозиторіїв цілком природна і необхідна, тому що, з одного боку, властивості введення супозиторіїв головним чином визначаються основою, а з іншого – характер застосовуваної основи в цілому обумовлюється розвитком фармації і медицини, успіхами в області створення лікарських препаратів і їх впровадженням у практику. В останні роки у нашій країні збільшився промисловий випуск і номенклатура супозиторіїв. Випускаються супозиторії з іхтіолом, екстрактом красавки, ністатином, метилурацилом, піроксикамом, димедролом. У супозиторіях призначають стероїдні гормони, гормони щитовидної залози, різні вітаміни, антибіотики, алкалоїди, похідніфенотіазину, піразолону та ін. Зросло значення ректальних супозиторіїв як засобу швидкої доставки лікарських речовин у випадках, що загрожують життю. Випускаються супозиторії для купірування гіпертонічних кризів, спазму кровоносних судин і бронхів, швидкого відновлення серцевого ритму і розладів дихання. У ряді випадків лікарські речовини, введені у вигляді супозиторіїв, надходять у кров швидше, ніж при підшкірному введенні, і дають терапевтичний ефект у менших дозах (естрогенні гормони). Перспективність цієї лікарської форми стає ще очевиднішою, якщо врахувати, що деякі лікарські речовини, прийняті всередину, інактивуються травними соками, травмуючи шлунково-кишковий тракт. Залежно від місця введення розрізняють супозиторії: - ректальні (свічі – suppositoria rectalia), призначені для введення в пряму кишку; - вагінальні (кульки – suppositoria vaginalia), призначені для введення у вагіну; - палички (bacilli), призначені для введення у фістульні ходи, сечовід, канал шийки матки, слуховий прохід і т.п. Ректальні супозиторії можуть мати форму конуса, циліндра з загостреним кінцем (чи сигари), торпеди, тобто тіла ззагостренимкінцем і стовщенням посередині (мал. 124). Довжина їх повинна бути від 2,5 до 4 см, а максимальний діаметр 1,5 см, маса допускається в межах від 1,0 до 4,0 г. Вагінальні супозиторії можуть бути сферичними (кульки) – globuli, яйцеподібними (овули) – ovula чи у вигляді плоского тіла з закругленим кінцем (песарії) – pessaria, що походить від латинського слова pessarium, що означає кільце, яке служить для втримування зміщеноїматки.Маса їх повинна знаходитися в межах від 1,5 до 6,0 г. Палички мають форму циліндра ззагостреним кінцем і діаметром не більше 1 см. Довжина паличок зазвичай не перевищує 10 см, а маса повинна бути від 0,5 до 1,0 г. Рис. 124. Форми супозиторіїв: а – ректальні форми: 1 – циліндр із загостреним кінцом; 2 – конус; 3 – торпедо- або сигароподібні; б – вагінальні форми: 1 – кульки; 2 – овули; 3 – песарії; в – порожнисті, г – палички Геометрична форма свічі має важливе значення, тому що від форми залежить швидкість її введення. При введенні в пряму кишку свіча повинна перебороти рефлекторний опір сфінктера, що закриває анальний отвір. Якщо свіча конічної форми, то в міру введення опір сфінктера збільшується і цей наростаючий опір діє на свічу до мо менту повного їїзанурювання.Свічці циліндричноїформи протидіють м’язи тільки при входженнізагостреної її частини, тому що після цього діаметр її до самого кінця однаковий. При введенні сигароподібної свічі опір відчувається до моменту введення найширшої частини, після чого завдяки рефлекторному стисканню і силі інерції свічка швидко сама входить у пряму кишку. Найраціональніша ректальна форма – форма торпеди (сигари). З усіх наведених вище вагінальних форм найбільш раціональними є песарії, тому що при одній і тій же масі вони мають порівняно більшу поверхню, ніж овули, а тим більше кульки, тому і переходять із твердого стану в рідкий набагато швидше. Незважаючи на те, що супозиторні лікарські форми мають різне призначення і місце введення, всі вони мають загальну характерну рису: при кімнатній температурі являють собою тверді тіла, а в місці використання перетворюються на рідину. На цій властивості супозиторіїв ґрунтується їх медичне призначення, тому що їх твердість дає можливість перебороти рефлекторний опір м’язів, тканин природних і патологічних каналів, а рідина, що утворюється, забезпечує рівномірний розподіл по слизовій не тільки основи, але і включених у неї лікарських засобів, що діють як місцево, так і резорбтивно. Вагінальні супозиторії прописують в основному з метою місцевого впливу: дезінфікуючого, в’яжучого, припікаючого, анестезуючого, протизаплідного. Ректальні супозиторії розглядають як лікарську форму не тільки для місцевої, але й для резорбтивної дії при порушенні серцево-судинної діяльності, нервово-психічних розладах і т. п. Застосування в останніх випадках пояснюється швидкістю впливу лікарських речовин, призначених у вигляді супозиторіїв. Лікарські засоби всмоктуються в нижній частині прямої кишки через лімфатичну і венозну системи малого таза, причому вони надходять без- посередньо в кровоносне русло (минаючи печінку) через середні і нижні гемороїдальні вени. Вважається, що за швидкістю дії лікарських речовин супозиторії можуть конкурувати з лікарськими формами для внутрішньом’язових ін’єкцій. Тому при виготовленні супозиторіїв необхідно перевіряти дози отруйних і сильнодіючих речовин, точно так само як і в лікарських формах для внутрішнього чи ін’єкційного застосування. З фізико-хімічної точки зору супозиторії слід розглядати як дисперсні системи, що складаються з дисперсійного середовища (основи) і дисперсної фази (різні лікарські засоби у твердому і рідкому стані). Залежно від властивостей лікарських засобів супозиторії можуть утворювати різні дисперсні системи. Гетерогенні системи утворюються у випадках, коли лікарська речовина розподіляється в основі по типу суспензії чи емульсії, гомогенні – коли лікарська речовина розчиняється в основі. Вимоги до супозиторіїв. Крім зазначеної форми і маси, відхилення в масі супозиторіїв не повинні перевищувати ±5 %. Лікарські речовини, що містяться в них, повинні бути точно дозовані. Маса основи для супозиторіїв, зазначена в рецепті, не повинна зменшуватися без узгодження з лікарем, тому що це призводить до підвищення концентрації діючих речовин у супозиторіях. Супозиторії повинні мати правильну і відповідно однакову форму, однорідну масу, достатню твердість (механічну міцність) і плавитися при температурі тіла. На зрізі мають бути відсутні вкраплення, допускається наявність лійкоподібної заглибини або повітряного стріжня. СУПОЗИТОРНІ ОСНОВИ Для виготовлення супозиторних лікарських форм повинні використовуватися основи, що мають специфічні особливості. До супозиторних основ пред’являються наступні вимоги: - достатня твердість при кімнатній температурі і здатність плавитися (чи розчинятися) при температурі не вище, ніж 37 °С, тобто здатність різко переходити від твердого стану до рідини, минаючи стадію розм’якшення – мазеподібну стадію; достатня в’язкість, відсутність запаху, забезпечення максимального контакту між лікарськими речовинами і слизовоюоболонкою; - хімічна іфармакологічнаіндиферентність,відсутністьподразнюючоїдії, стійкість до діїзовнішніхфакторів (світла, тепла, вологи, кисню повітря,мікроорганізмів); - здатність легко набувати відповідної форми, змішуватися з якомога більшою кількістю лікарських речовин, не взаємодіяти з ними і бути стійкими при зберіганні; - здатність легко вивільняти лікарські речовини, сприяти прояву їх фармакологічної дії, що залежить як від властивостей основ, так і від способу введення лікарських речовин в основу; - наявність відповідних реологічних показників і оптимальних структурномеханічних властивостей. Якість основ визначається чинними нормативними документами. При перевірці якості жирових основ передбачається визначення температури плавлення, кислотного і йодного чисел (вони не повинні перевищувати встановлених для цих основ значень), випробування на відсутність сторонніх домішок. Дуже важливе значення для якості основ мають їх твердість і пластичність, від яких залежить зручність введення приготовлених на цих основах супозиторіїв. У даний час для виготовлення супозиторіїв застосовується великий асортимент основ, що відрізняються за фізико-хімічними властивостями. Їх можна поділити на дві групи: гідрофобні і гідрофільні. Гідрофобні основи. Як гідрофобні основи застосовують масло какао, сплави масла какао з парафіном та гідрогенізованими жирами, рослинні і тваринні гідрогенізовані жири, твердий жир типів А і Б, ланоль, сплави гідрогенізованих жирів з воском, твердим парафіном та інші основи, дозволені для медичного застосування. Масло какао (Oleum Cacao seu Butyrum Cacao) одержують способом гарячого пресування з підсмаженого і очищеного насіння шоколадного дерева, фільтрують і розливають у форми. Після остигання воно являє собою густу однорідну масу ясножовтого кольору зі слабким ароматним запахом і при- ємним смаком. Вперше масло какао застосував у 1766 р. французький аптекар Антуан Бом. При кімнатній температурі це твердий продукт, у хімічному відношенні характеризується вмістом змішаних тригліцеридів: тристеарину, трипальмітину, триолеїну, трилаурину, триарахіну. Має різко виражену температуру плавлення (30–34 °С), змішується з різними лікарськими речовинами. При додаванні невеликої кількості ланоліну безводного перетворюється на пластичну масу. Йому властивий поліморфізм і пов’язана з ним мінливість температури плавлення. При зберіганні масла какао при температурі вище 10 °С воно піддається фазовим перетворенням, що ведуть до утворення склоподібної модифікації, яка плавиться при температурі 24–26 °С (супозиторії будуть деформуватися в руках хворого). Найбільш стабільною (з існуючих a, b1 і b форм) є b-модифікація масла какао. Крім цього, слід зазначити, що при нагріванні вище температури плавлення (35 °С) воно важко твердне. Тому його використовують в основному тільки для методу ручного викачування і пресування супозиторіїв. Однак, фармакопея США ( 2008 р.) рекомендує масло какао і для метода виливання, використовуючи такі технологічні прийоми: нагрівання на водяній бані до температури не вище 34-35 °С для попередження утворення поліморфних форм. Недотримання цієї вимоги може призвести до утворення α-форми, яка має низьку температуру плавлення, внаслідок чого отриманий супозиторій буде розплавлятися при кімнатній температурі. Масло какао містить до 30 % олеїнової кислоти, яка є причиною його згіркання (масло біліє і поступово втрачає духмяність). Його важко використовувати в жарку пору року: воно погано емульгує воду і водні розчини (всього 4–5 %). Масло какао містить життєздатні мікроорганізми, тому свічі, що містять розчини лікарських засобів, пліснявіють, а лікарські засоби розкладаються. Масло лавра черешкового (Oleum Cinnamomi pedunculati) одержують з ядер плодів лавра. Це маса жовтуватого кольору твердої консистенції, приємного ароматного смаку, тане в роті, займає за якістю проміжне місце між кокосовим маслом і маслом какао. Температура плавлення 34–35 °С. Дуже важливо, що при цій температурі масло, минаючи мазеподібну консистенцію, відразу переходить у рідкий стан. Масло лавра черешкового у вигляді супозиторіїв має такі ж властивості, як і масло какао. Масло коріандрове (Oleum Coriandri) одержують як побічний продукт із залишків насіння після відгону ефірної олії. У жирному коріандровому маслі міститься близько 50 % щільної частини, яка складається з триглицеридів петрозелінової кислоти, що має температуру плавлення 30–31 °С. Масло може бути використане як супозиторна основа в якості замінника масла какао. З рослин сімейства зонтичних, крім коріандрового масла, виділені і вивчені жирні масла кмину, анісу. Тверда їх частина складається в основному з триглицеридів петрозелінової кислоти, яких міститься близько 20 %, температура плавлення їх 29–31,5 °С. За фізикохімічними та іншими властивостями перераховані масла наближаються до коріандрового, тому можуть бути використані як супозиторні основи. Гідрогенізовані жири. Як замінники масла какао широко застосовуються сплави гідрогенізованих жирів з жироподібними речовинами, емульгаторами чи вуглеводневими продуктами. Такі речовини, як віск, парафін і спермацет, застосовуються для підвищення температури плавлення сплавів, а ланолін, лецитин, холестерин і інші – для поліпшення змішуваності отриманих сплавів з водою. Експериментально встановлено, що додавання 8 % гідрогенізованого жиру (температура плавлен- ня 46 °С) і 4 % парафіну (температура плавлення 56 °С) підвищує плавкість маси на 2–3 °С, а твердість її збільшується у 2–3 рази. Заміна парафіну воском не дає потрібного результату внаслідок своєрідної в’язкості воску. Уперше сплав гідрогенізованих жирів з 4 % парафіну під назвою бутирол запропонований у 1934 р. А. Г. Босіним. У даний час основа бутирол складається з 50 % гідрогенізованих жирів, 20 % парафіну, 30 % масла какао, має точку плавлення 37 °С і твердість стосовно масла какао 66,5 %. З гідрогенізованих жирів найчастіше застосовують саломас, що має температуру плавлення 32– 34 °С, одержуваний шляхом гідрогенізації бавовняної чи соняшникової олії і наступного очищення. Гідрогенізовані жири прийняті в якості супозиторних основ багатьма фармакопеями світу. Наприклад, Швейцарською фармакопеєю прийнята гідрована арахісова олія, Британською – гідрована соняшникова олія і т. п. Гідрогенізовані жири з добавками ПАР. Ця група супозиторних основ у даний час набуває найбільшої популярності. Наприклад, Ю. А. Благовидова, І. С. Ажгіхін установили, що сплав гідрованої олії бавовняної з 4–5 % емульгатора Т-2 (ГОБ-5Т) за своїми властивостями не поступається маслу какао і має деякі переваги за рахунок вмісту емульгатора Т-2, що сприяє поглинанню водних розчинів і підсилює всмоктування лікарських речовин. Основа рекомендована при виготовленні супозиторіїв методом виливання з різними речовинами: норсульфазолом, сульфадимезином, натрію сульфапіридазином, натрієвою сіллю новобіоцину та ін. А. І. Тенцовою, В. В. Сергєєвим запропоновано супозиторну основу – сплав гідрогенізованої олії арахісової з 3 % емульгатора Т-2 чи з 3 % емульгатора пропіленгліколя моностеарату. Продукти термічного фракціонування жирів та гідрогенізатів. В основі виробництва цих продуктів лежить виділення з природних чи гідрогенізованих жирів за хімічною чи температурною ознакою вузьких фракцій гліцеридів, близьких за властивостями до масла какао. Перша основа такого типу – себувінол (Sebuvinolum) являє собою фракцію яловичого жиру, що має твердість масла какао і температуру плавлення 36–37 °С. Має істотні недоліки – швидко гіркне, дає малопластичну супозиторну масу. Ця основа використовується для виготовлення супозиторних лікарських форм методом виливання. І. С. Ажгіхіним запропоновані ацетонорозчинні фракції гідрогенізатів яловичого жиру і пальмоядрового масла. Після видалення ацетону одержують тверді продукти, до яких додають для одержання основи один з емульгаторів: Т-2 у кількості 3 %, пропіленглікольмоностеарат (ПГМС) – 5 чи 10 %, сахарогліцериди (СГ) – 0,5 %, дистеарат сахарози (ДСС) – 0,5 %. Жирні і жироподібні основи залежно від їх складу мають різну в’язкість і пластичність, від яких залежить використання того чи іншого методу виготовлення супозиторних лікарських форм. Основи, що містять жири, можуть згіркати. Багато лікарських засобів гірше адсорбуються з жирних і жироподібних основ, мають найменшу активність і частково виводяться з каналів разом з основою. До гідрофобних основ відносяться продукти спрямованої етерифікації високомолекулярних спиртів з жирними кислотами, одержувані напівсинтетичним шляхом. З ефірів гліцерину найбільш цікавий ефір гліцерину і лауринової кислоти, ефір фталевої кислоти і високоатомних спиртів та ін. Імхаузен (Imhausen Н) чи вітепсол (Witepsol Н) – це патентована основа (Німеччіна), складається з тригліцеридів лауринової і стеаринової кислот. Емульгатор – моногліцериновий ефір лауринової кислоти. Температура плавлення 33,5–35,5 °С. Час повної деформації супозиторіїв у межах 15 хвилин. Лазупол (Lasupolum G) включений як основа у фармакопеї ряду зарубіжнних країн. Він являє собою суміш ефірів фталевої кислоти з вищими спиртами, наприклад, цетиловим, і вільних спиртів. Температура плавлення 34–37 °С. Час повної деформації в межах 15 хвилин. Ланолева основа має такий склад: Ланоль 60,0 (80,0) Гідрогенізований жир 20,0 (10,0) Парафін 20,0 (10,0) Одержують шляхом сплавлення інгредієнтів. Ланоль – суміш складних ефірів фталевої кислоти з високомолекулярними спиртами кашалотового жиру. Це тверда воскоподібна маса жовто-бурого кольору, своєрідного запаху. Температура плавлення 35,5–37,5 °С. Ланоль використовують для виготовлення супозиторіїв методом виливання. Твердий жир. В аптечній практиці використовують твердий жир типів А і Б. Твердий жир типу А містить 100 % твердого кондитерського жиру. Рекомендується при використанні методу виливання, для супозиторіїв, у які входять ліпофільні (рослинні олії, олійні розчини) і порошкоподібні речовини в кількості до 15 %. Твердий жир типу Б містить 95–99 % твердого кондитерського жиру і 1–1,5 % моногліцериду стеаринової кислоти (емульгатор Т-1 чи емульгатор № 1). Рекомендується для виготовлення супозиторіїв з водожиронерозчинними порошкоподібними речовинами і рідкими екстрактами. Гідрофільні основи. Як гідрофільні основи використовують: желатино-гліцеринові і мильно-гліцеринові гелі, сплави поліетиленоксидів різної молекулярної маси й інші, дозволені до медичного застосування. Процес всмоктування лікарських засобів з цих основ відбувається незалежно від температури їх плавлення, тому що всмоктування обумовлене лише швидкістю дифузії лікарських засобів з основи і швидкістю розчинення самих основ. Ці основи можуть застосовуватися для виготовлення свіч, кульок і паличок тільки методом виливання. Желатино-гліцеринова основа (Massa gelatinosa) складається з желатину, гліцерину і води, що у різних фармакопеях прописуються в різних співвідношеннях. Вміст желатину в основі може варіювати в межах від 10 % (Франція) до 20 % (Угорщина). Щільністьжелатино-гліцеринової основи залежить від кількості желатину: чим його менше, тим основа м’якша і плавиться швидше. Від кількості гліцерину залежить ступінь висихання основи, особливо при тривалому зберіганні: чим більше гліцерину, тим висихання її відбувається повільніше. Тому в залежності від вимог, пропонованих до основи,змінюють кількість наявних у ній складових частин. Вона добре поглинає речовини, розчинні у воді і гліцерині. Офіцинальний пропис желатино-гліцеринової основи: желатину – 1, води – 2, гліцерину – 5 частин. Виготовлення основи: подрібнений желатин заливають очищеною водою кімнатної температури і залишають набухати на 30–40 хвилин, після чого додають гліцерин і нагрівають до утворення прозорої однорідної маси. Готової основи повинно вийти 8,0 г. Желатино-гліцеринова основа має ряд недоліків.Внаслідок малої механічної міцності вона найчастіше використовується для виготовлення вагінальних супозиторіїв. При введенні значної кількості електролітів спостерігається явище синерезису. Драглі також несумісні з кислотами, лугами і в’язкими засобами. Желатин із солями важких металів утворює нерозчинні продукти. При зберіганніжелатино-гліцеринова основа швидко висихає і пліснявіє, тому що вона є гарним середовищем для розвитку мікроорганізмів. Мильно-гліцеринова основа (Massa sapo-glycerinata) являє собою розчин мила в гліцерині. Готують цю основу різними методами в залежності від вихідних складових частин та їх кількості. Австрійська і Польська фармакопеї рекомендують готувати мило зі стеаринової кислоти і натрію карбонату. За фармакопеями інших країн (США, Угорщина, Голландія) основи одержують шляхом сплавлення готового медичного мила з гліцерином. В Угорській фармакопеї наведено наступний пропис: мила медичного – 10 частин, гліцерину – 90 частин, води – 10 частин. Офіцинальний пропис мильно-гліцеринової основи за ДФ Х на 20 супозиторіїв має такий склад: гліцерину 60,0 г, натрію карбонату (кристалічного) 2,6 г, кислоти стеаринової 5,0 г. Приготування основи: у 60,0 г гліцерину розчиняють при нагріванні на водяній бані 2,6 г натрію карбонату, потім невеликими порціями додають 5,0 г стеаринової кислоти. Суміш упарюють до 66,0 г, утворюється натронне мило – С17Н35СООNа: Na2CO3 · 10H2O + 2C17H35COOH = 2C17H35COONa + CO2 + H2O Як витікає з наведеного рівняння, для нейтралізації 5,0 г стеаринової кислоти потрібно: 286,5 ·5 568,6 = 2,51 г кристалічного натрію карбонату. Перемішують до видалення вуглекислого газу і зникнення піни, потім масу розливають у форми з таким розрахунком, щоб кожна свічка містила 3,0 г гліцерину. Можна також застосовувати як основу для супозиторіїв 8–10 % розчин мила в гліцерині, що раціональніше і простіше для виготовлення. Готують сплавленням медичного мила, що складається головним чином зі стеарату і пальмітату натрію з гліцерином. При цьому одержують досить щільні драглі. Свічки, отримані на мильно-гліцериновій основі (мильця), мають значну гігроскопічність і, як правило, використовуються без додавання інших лікарських засобів. Вони діють як проносне, це пов’язано з місцевою подразнюючою дією, що викликає рефлекторну перистальтику кишківника. При відпуску супозиторії слід загортати у фольгу. Синтетичні основи. З водорозчинних синтетичних основ у вітчизняній практиці так само, як і за кордоном, використовують продукти різного ступеня полімеризації окису етилену, що мають повну фізіологічну індиферентність. Відомо, що тверді полімери окису етилену використовують у Німеччині за назвою «Postonal», а м’якої консистенції – «Postonal B», у Франції вони називаються – «Scurol», США випускають «Carbowax», що наближається за температурою плавлення до постоналу і плавиться при температурі людського тіла. Поліетиленоксидні основи. Про одержання поліетиленоксидів, їх властивості і застосування як основи для мазей згадується вище. Сполучаючи між собою різні за консистенцією поліетиленоксиди, можна одержати основи з потрібними структурно-механічними властивостями. Залежно від температури плавлення, ступеня полімеризації, молекулярної маси, твердості й інших властивостей ПЕО можна використовувати не тільки як мазеву основу, але і як основу для супозиторіїв. Поліетиленоксидні основи мають ряд позитивних властивостей: - вони здатні розчинятися в секретах слизових, що дозволяє усунути необхідність підбору речовин з точно заданою температурою плавлення; - повністю віддають включені в них лікарські засоби і не подразнюють слизові; - зберігаються тривалий термін, не змінюються і не створюють середовища для розвитку мікроорганізмів; - при виготовленні супозиторних лікарських форм можна використовувати методи пресування і виливання; - можуть бути використані в субтропічних районах, тому що добре переносять температурні коливання; - супозиторіїз поліетиленоксидів мають гарний товарний вигляд, порівняно дешеві; - процес виготовлення легко автоматизується. Недолікиполіетиленоксидних основ: - несумісність з великою кількістю лікарських речовин (фенол, резорцин, танін, саліцилати, йодиди, броміди, солі ртуті, бісмуту, аргентуму та ін.); - повільна і неповна розчинність у прямій кишці, отже, повільна і непостійна швидкість всмоктування лікарських речовин; - поліетиленоксиди притягають вологу з навколишніх тканин і розчиняються в ній, що викликає антифізіологічний екзоосмос (зневоднення слизових оболонок), неприємні відчуття в прямій кишці; - розчини ПЕО мають малу в’язкість і здатні витікати з порожнини. У зв’язку з зазначеними недоліками використання поліетиленоксидів як основи для ректальних супозиторіїв скоротилося. Однак вони знаходять застосування для вагінальних форм. У літературі для виготовлення супозиторних основ можна зустріти різні комбінації ПЕО. Найбільш оптимальним складом вважають: ПЕО-400 60 %, ПЕО-4000 20 %, ПЕО-1500 20 %. Застосовують і інші співвідношення. Основи одержують шляхом сплавки інгредієнтів на водяній бані. При виготовленні супозиторіїв як консерванти, емульгатори, загущувачі та ін. можуть застосовуватися бутилокситолуол, бутилоксианізол, лимонна кислота, емульгатор № 1, емульгатор Т-1, емульгатор Т-2, твін-80, спирти вовняного воску, аеросил та інші допоміжні речовини, дозволені для медичного застосування. ПРОПИСУВАННЯ СУПОЗИТОРІЇВ 1. Розподільний спосіб – кількість лікарських засобів прописують з розрахунку на один супозиторій або кульку і дається вказівка, скільки їх необхідно приготувати. Кількість основи позначають (q.s.) чи вказують її кількість. Rp.: Tannini 0,2 Rp.: Anaesthesini 0,05 Amyli 0,3 Xeroformii 0,1 Olei Cacao 2,0 Olei Cacao q.s., Misce, fiat suppositorium ut fiat globulus vaginalis Da tales doses №10 Da tales doses №6 Signa. По 1 свічці 2 раза в ден Signa. По одній кульці 2 раза в день 2. Роздільний спосіб – кількість лікарських засобів прописують з розрахунку на всю масу і дається вказівка, скільки свічок чи кульок приготувати з цієї маси. Rp.: Tannini 2,0 Amyli 3,0 Misce, fiant suppositoria №10 Signa. По 1 свічці 2 раза в день 3. Кількість лікарських засобів у паличках прописують аналогічно свічкам і куль кам, проте кількість основи не позначають, а вказують розміри (довжина і діаметр) паличок та їх кількість Rp.: Ioformili 0,1 Olei Cacao q.s., ut fiat bacillus longitudine 5 sm et diametro 5 mm Da tales doses №6 Signa. Вводить в сечовід по 1 палочці 2 раза день ТЕХНОЛОГІЯ СУПОЗИТОРІЇВ Супозиторії являють собою як гомогенні, так і гетерогенні дисперсні системи, тому головне технологічне завдання полягає в тому, щоб максимально дисперговані лікарські засоби рівномірно розподілити не тільки в супозиторній масі, а й у кожній свічці, кульці чи паличці, надавши їм необхідної геометричної форми. Якщо маса супозиторіїв в рецепті не зазначена, то їх готують масою 3,0 г. У дитячій практиці масу суозиторіїв обов’язково вказують у рецепті, вона повинна бути від 0,5 до 1,5 г. Якщо не зазначена маса вагінальних супозиторіїв, то їх готують масою не менше 4,0 г.Розмір паличок повинен бути зазначений у рецепті. Методи виготовлення супозиторіїв. Супозиторії можуть бути виготовлені трьома методами: викачуванням (ручне формування), виливанням у форми і пресуванням. Використання того чи іншого методу залежить від властивостей основи, її здатності давати пластичні маси, швидкості застигання після розплавлення, текучості під тиском. Для одержання супозиторіїв методом викачування використовують тільки масло какао чи його замінники; пресуванням – масло какао, бутирол, ПЕО (при пресуванні багато з них розм’якшуються); виливанням – водорозчинні і всі жирові основи (крім масла какао, яке при нагріванні переходить у легкоплавку модифікацію). У процесі технології супозиторії можуть легко забруднюватися мікроорганізмами, тому при їх виготовленні необхідно звертати особливу увагу на суворе виконання санітарних правил (чистота рук і приладів, оберігання супозиторної маси від попадання мікроорганізмів, пилу і т. п.). Доторкатися до маси безпосередньо руками не рекомендується, при необхідності її беруть за допомогою шматочка целофану або парафінованого паперу. Введення лікарських речовин у супозиторії залежить від характеру основи, кількостііфізико-хімічних властивостейлікарськихречовин,що вводяться,і насампе ред від їх розчинності в основі. Введення лікарських речовин у гідрофобні основи: 1. Лікарські речовини, розчинні в основі (камфора, хлоралгідрат, фенол, фенілсаліцилат, тимол, анестезин та ін.), залежно від їх кількості розчиняють у частині чи у всій розплавленої основи. Якщо ж зазначені речовини вводяться у великих кількостях, то утворюються евтектичні сплави зі зниженою температурою плавлення. Найбільше знижують її хлоралгідрат, камфора і фенол. У цих випадках необхідно додавати речовини, у кількості 4–5 % від маси жирової основи, що підвищують температуру плавлення маси до 36–37 °С. Такими ущільнювачами є парафін, віск, спермацет та ін. Якщо до складу супозиторіїв входить фенол, то його беруть у кристалічному вигляді і розчиняють у частині розплавленої жирової основи (щоб уникнути припікаючої дії). Слід зазначити, що спосіб розчинення лікарських речовин у розплавленій основі більше підходить для виливання розплавленої маси у форми. При виготовленні супозиторіїв методом ручногоформування (викачування) він незручний. 2. Лікарські речовини, розчинні у воді (солі алкалоїдів, резорцин, хінозол, новокаїн, етакридину лактат, протаргол, коларгол, танін і т.п.) і прописані в кількості до 5 %, спочаткурозчиняють у декількох краплях водичи гліцерину, або, у крайньому випадку, спирту, розтирають із зазначеними рідинами, а потім емульгують і змішують з основою. Розчинення полегшує рівномірний розподіл малих доз лікарських речовин в основі, поліпшує умови всмоктування і забезпечує швидку місцеву дію. Як емульгатор використовують безводний ланолін (емульсія типу В/О), який додають у мінімальних кількостях, щоб уникнути утворення маси мазеподібної консистенції. Якщо зазначені вище лікарські речовини в нерозчиненому вигляді змішати безпосередньо з жировою основою (що в принципі можливо за рахунок її високої в’язкості), то їх дрібні часточки покриваються жировою оболонкою, і процес всмоктування проходить дуже повільно. При введенні лікарських речовин в жирову основу у вигляді водного розчину без емульгатора утворюється маса, що важко формується і при роботі легко розсипається. Якщо розчинної речовини багато (більше 5 %) і вона вимагає значної кількості розчинника, то її ретельно розтирають у ступці спочатку в сухому вигляді, потім з невеликою кількістю води (тобто вводять без розчинення речовини), а потім додають частинами основу. Коларгол, протаргол і танін завжди вводять тільки у вигляді водних чи водногліцеринових розчинів незалежно від їх кількості. 3. Лікарські речовини, нерозчинні ні в основі, ні у воді (ксероформ, дерматол, стрептоцид, вісмуту нітрат основний, теофілін, цинку оксид, осарсол і т.п.), уводять до складу маси у вигляді дрібного порошку. При виготовленні супозиторіїв методом виливання речовини спочатку подрібнюють до максимального ступеня дисперсності (від цього істотно залежить точне їх дозування в супозиторіях і терапевтична активність), потім подрібнюють з частиною підплавленої основи (за правилом Дерягіна) і отриману суміш додають при постійному перемішуванні до розплавленої, напівостиглої основи. Потім масу виливають у відповідні форми. Термолабільні речовини слід додавати до напівостиглої основи перед виливанням її у форму. При виготовленні супозиторіїв методом викачування, залежно від кількості, ці лікарські речовини вводять подвійно. Якщо вони прописані в малих кількостях, тобто до 0,1 г на одну свічу, то спочатку їх розтирають з декількома краплями жирної олії (персикової, мигдальної чи ін.), а потім змішують з подрібненою основою. Якщо ж ці лікарські речовини прописані у великих кількостях, тобто понад 0,1 г на одну свічу, то їх ретельно подрібнюють і змішують з частиною розплавленої чи дрібно натертої основи, а потім додають решту. Безпосереднє змішування подрібнених лікарських речовин із всією основою не забезпечує рівномірного розподілу сипучих речовин у густій основі. 4. Лікарські речовини у вигляді рідин (іхтіол, бальзами, нафта нафталанська), що мають склеюючі властивості, вводять, безпосередньо змішуючи з подрібненою жировою основою, без додавання пластифікатора. Рідкі інгредієнти, що не містять летких речовин, можуть бути згущені випарюванням при якомога нижчій температурі. 5. Густі екстракти (наприклад, екстракт красавки та ін.) вводять у супозиторну масу після попереднього змішування з рівною кількістю спирто-водно-гліцеринової суміші (1:6:3) чи у вигляді готового розчину (1:2). Введення лікарських речовин у гідрофільні основи. 1. Лікарські речовини, розчинні в воді чи гліцерині, спочатку розчиняють у частині води чи гліцерину, призначених для виготовлення основи, а потім додають до розплавленої, готової до виливання уформи основи. 2. Лікарські речовини, не розчинні ні у воді, ні в гліцерині, спочатку розтирають з частиною гліцерину в тонку суспензію, а потім додають до готової, розплавленої основи перед виливанням у форми. 3. Лікарські речовини, добре розчинні в поліетиленоксидній основі, колагеновому гелі, уводять безпосередньо в розплавлену частину чи всю основу (гель) з наступним перемішуванням і виливанням готової однорідної маси у форми. Нерозчинні речовини спочатку розтирають з рідкою складовою частиною основи, а потім домішують до всієї маси і виливають у форми. Виготовлення супозиторіїв методом викачування. Метод ручного викачування з позитивного боку характеризується тим, що не вимагає спеціального устаткування. Цим методом досягається рівномірний розподіл у супозиторній масі всіх інгредієнтів. З іншого боку, він економічно неефективний, томущо при відсутностімеханізаціїзатрачується багато праці, а отримана продукція має зовнішній вигляд гірший, ніж при виготовленні супозиторіїв з використанням засобів механізації. Рис. 125. Пристрій для подрібнення жирових основ Виготовлення супозиторіїв методом викачування включає кілька стадій: підготовка основи, введення лікарських речовин і одержання супозиторної маси, дозування, формування супозиторіїв, пакування й оформлення. Методом викачування можна приготувати супозиторії тільки з пластичних основ, які попередньо подрібнюють за допомогою спеціальних пристосувань (рис. 125). Пристрій для подрібнення жирових основ Рис. 126. Поділ супозиторного стрижня за допомогою різака пілюльної машинки Відповідно до викладених правил, у подрібнену основу вводять прописані лікарські речовини, змішуючи їх у порцеляновій ступці. Отриману суміш уминають товкачиком, поступово збільшуючи тиск на товкачик доти, поки не утвориться пластична маса, що відстає від стінок ступки. Якщо до складу су позиторної маси входить багато порошкоподібних речовин, маса важко формується і кришиться. У такому випадку для надання пластичності необхідно додати невелику кількість ланоліну безводного (у середньому з розрахунку 1– 1,5 г ланоліну на 30,0 г маси). Кількість останнього залежить від властивостей сипучих речовин і температури в приміщенні (у літню пору додають менше, ніж узимку). Якщо до складу супозиторної маси входять в’язкі речовини, густі екстракти та ін., то необхідність додавання ланоліну відпадає. Якщо взято зайву кількість ланоліну, маса стає м’якою, липкою і не піддається формуванню.Одержану масу вибирають зі ступки за допомогою парафінованого паперу, стискають у грудку і зважують, результат вказують на рецепті чи сигнатурі і в ППК. Після цього масу переносять на пластмасову пластинку чи скло пілюльноїмашинки, покрите білимпапером,іза допомогоюдощечки, також покритої гладким білим листом паперу, викачують рівний чотиригранний брусок (чициліндричнийстержень) однакової товщинипо всійдовжині.Довжина стержня повинна дорівнювати числу поділок різака пілюльної машинки (або подвоєній кількості поділок), що відповідають прописаному чи кратному числу свічок чи кульок. Брусок поміщають на нижній різак пілюльної машинки і, притискаючи його верхнім різаком, наносять поділки (мал. 126), по яких за допомогою тонкого ножа стержень розрізають на прописану кількість свічок чи кульок і перевіряють точність дозування маси зважуванням. Потім дощечкою надають кожній окремій д о з і форму кульки, з якої за допомогою похило поставленої під кутом 30° дощечки викачують супозиторіїв конічної чи іншої форми. Готові свічі, кожну окремо, загортають у целофан, алюмінієву фольгу або тонкий парафінований папір, який має форму трикутника (хусточки) розміром 7,5–12 см. Загорнені супозиторії кладуть у картонні чи пластмасові коробки. Rp.: Dimedroli Papaverini hydrochloridi—aa 0,05 Novocaini 0,15 Olei Cacao q.s. Misce,fiatsuppositorium Da tales doses № 10 Signa: По 1 свічці на ніч. Ректальні супозиторії типу емульсії В/О, до складу яких входять сильнодіючі лікарські речовини, добре розчинні у воді. Перевірку разових і добових доз сильнодіючих речовин (димедролу, папаверину гідрохлориду, новокаїну) здійснюють шляхом порівняння їх з вищими разовими і добовими дозами для прийому всередину (принцип розрахунку л.р.д. і л.д.д. див. у розділі «Порошки»). Для виготовлення супозиторіїв числом 10 слід відважити: димедролу 0,5 г, папаверину гідрохлориду 0,5 г, новокаїну 1,5 г. Оскільки в прописі не зазначена кількістьоснови, то її розраховують, виходячиз того,щомаса одного супозиторію повинна дорівнювати 3,0 г. Отже, масла какао слід взяти: 30,0 – (0,5 + 0,5 + 1,5) = 27,5 г. У ступку поміщають лікарські речовини (за правилом виготовлення порошків), подрібнюють їх спочатку в сухому вигляді, а потім додають приблизно 1 мл (20 крапель) води очищеної (виходячи з розчинності лікарських речовин) і розтирають до розчинення. Отриманий розчин змішують з частиною подрібненого масла какао, поступово додаючи решту. У разі потреби додають безводний ланолін (приблизно 0,5 г). Змішують до одержання однорідної маси, що відстає від стінок ступки, яку зважують. Масу вказують на звороті рецепта й у паспорті письмового контролю. З маси формують стержень, поділяютьйого на 10 порцій і з кожної порції викачують свічу. Для контролю кілька доз зважують, відхилення в масі не повинні перевищувати ±5 %. Супозиторії повинні бути однаковоїформи, довжини і товщини. ППК Дата № рецепта Dimedroli 0,5 Papaverini hydrochloridi 0,5 Novocaini 1,5 Aquae purificatae gtts XX (1 ml = 20 крап.) Olei Cacao 27,5 Маssае suppositoriorum 31,0 3,1 № 10 Приготував: (підпис) Перевірив: (підпис) Rp.: Theophyllini 0,2 Olei Cacao 1,5 Misce,fiatsuppositorium Da tales doses № 10 Signa: По 1 свічці 2 рази на день. Супозиторії типу суспензії, до складу яких входить лікарська речовина, що практично не розчиняється у воді й основі. Спочатку в ступці подрібнюють теофілін (2,0 г), змішують з частиною подрібненої чи розплавленої основи (1,0 г), поступово додають залишок масла какао й уминають до одержання однорідної супозиторної маси. Для додання пластичності додають безводний ланолін. Отриману супозиторну масу дозують, формують свічі, упаковують і оформляють до відпуску. Rp.: Extracti Belladonnae 0,01 Ichthyoli 0,2 Olei Cacao q.s. Misce,fiatsuppositorium Da tales doses № 20 Signa: По 1 свічці на ніч. Ректальні свічі, до складу яких входять в’язкі рідини. Відважують 55,8 г подрібненого масла какао, на поверхні якого роблять невелику лунку і зважують у неї 4,0 г іхтіолу. У ступці розтирають 0,2 г густого екстракту крсауки з рівною кількістю спирто-водно-гліцеринової суміші чи беруть 0,4 г розчину густого екстракту красавки (1:2) і додають масло какао з таким розрахунком, щоб іхтіол, який сприяє склеюванню супозиторної маси, потрапив у ступку останнім. З приготовленої маси готують супозиторії описаним способом. Масу готують без додавання пластифікатора. Rp.: Chlorali hydrati 0,5 Cerae flavae 0,25 Olei Cacao 2,0 Misce,fiatsuppositorium Da tales doses № 6 Signa. По 1 свічці на ніч. Супозиторії типу розчину, до складу яких входить сильнодіюча лікарська речовина, розчинна в основі, що утворює з нею евтектичну суміш. Попередньо перевіряють разову дозу сильнодіючої речовини. У випарювальній чашці сплавляють 1,5 г воску з 1,5 г масла какао (не перегріваючи!). У ступці розтирають 3,0 г хлоралгідрату, додають отриманий сплав і розчиняють у ньому хлоралгідрат, потім додають масло какао й уминають. Масу переносять на парафінований папір, перетворюють у щільну кульку, зважують. З отриманої маси готують супозиторії описаним методом і оформляють до відпуску.