Національний фармацевтичний університет

Кафедра аптечної технології ліків

Технологія супозиторіїв методом виливання

Лекція для студентів спеціальності “Фармація”

Лектор: к.ф.н., доц. Семченко К.В.

Харків

Перелік інформаційних джерел

1.Allen, Jr., Loyd V. Suppositories. – 1st ed. – Pharmaceutical Press, 2007. – 256 p.
2.European Pharmacopeia. – 7th ed. – Strasbourg: EDQM, 2011. – 3310 p.
3.Pharmaceutical compounding and dispensing / J.F. Marriott, K.A. Wilson, C.A. Langley, D. Belcher / Pharmaceutical Press, 2010. – 288 p.
4.United State Pharmacopeia. – XXIV ed. – Rockville: The United State Pharmacopeial, 2000. – 2569 p.
5.USP Pharmacists' Pharmacopeia. – II ed. – Rockville : The United State Pharmacopeial, 2008. – 1519 p.
6.Аптечна технологія ліків [Текст] : [нац. підруч. для фармац. ВНЗ (фармац. ф-тів) мед. ВНЗ IV рівня акредитації] / О. І. Тихонов, Т. Г. Ярних ; за ред. О. І. Тихонова ; НФаУ. - Вид. 4-те, випр. та доп. - Вінниця : Нова Книга, 2016. - 536 с.
7.Державна Фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. — Т. 1-3.
8.Електронний навчальний посібник з аптечної технології ліків для самостійної позааудиторної роботи студентів: навчальний посібник для студентів вищих навчальних закладів / Т. Г. Ярних, О. І. Тихонов, В. В. Ковальов та ін. — Х.: НФаУ, 2015. — 2 Гб.
9.Приготування двошарових супозиторіїв: метод.рек. для викладачів / Т.Г. Ярних, В.М. Чушенко, Ю.В. Левачкова; за ред. проф. Т. Г. Ярних. – Х.: НФаУ, 2014. – 16 с.
10.СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015 Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек. – Київ: Міністерство охорони здоров'я України, 2015. – 109 с.
11.Электронный ресурс. Режим доступа: http://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/702/supozitorii
12.Электронный ресурс. Режим доступа: http://pharmlabs.unc.edu/labs/suppository/molds.htm
13.Ярных Т. Г. Изучение ассортимента суппозиторных основ (обзор) / Т. Г. Ярных, Е. В. Семченко, В. Н. Чушенко // Хим.-фармац. журн. – 2010. – № 10 (44). – С. 21–26.

План лекції

1. Приготування супозиторіїв методом виливання.
2. Приготування супозиторіїв методом пресування.
3. Пакування та маркування супозиторіїв.
4. Контроль якості. Умови

та термін зберігання супозиторіїв.

5. Висновки.

1. Приготування супозиторіїв методом виливання

Стадії приготування супозиторіїв методом виливання

- підготовка і плавлення основи
- змішування ЛР з розплавленою основою
- підготовка форм
- виливання маси у форми
- охолоджування
- упаковка, оформлення до відпуску

1. Приготування супозиторіїв методом виливання. Введення лікарських речовин **у гідрофобні основи**

ЛР, розчинні в основі

- До 5 % - розчиняють в однотипній з основою рідині
- **Більше 5%** - розчиняють в частині або у всій розплавленій основи. **Враховують коефіцієнт заміщення Еж**

Камфора, фенол, хлоралгідрат, фенілсаліцилат, тимол, анестезин

ЛР, розчинні у воді

Вводять по типу суспензії. Якщо ЛР прописані у кількості **більше 5 %**, то **враховують коефіцієнт заміщення Еж**

Солі алкалоїдів, коларгол, резорцин, протаргол, новокаїн, танін, етакридину лактат

ЛР, не розчинні ні в основі, ні в воді

Ретельно подрібнюють і змішують з частиною розплавленої основи, а потім отриману суміш додають до всієї розплавленої основи

Ксероформ, дерматол, стрептоцид, вісмуту нітрат основний, теофілін, цинку оксид, осарсол

1. Приготування супозиторіїв методом виливання. Введення лікарських речовин **у гідрофобні основи**

ЛР у вигляді рідини → Змішуються з розплавленою основою. Рідкі інгредієнти, що не містять летких речовин, можуть бути згущені випаровуванням.

Іхтіол, бальзами, нафта нафталанська

Густі екстракти → Вводять після змішування з рівною кількістю спирто-водо-гліцеринової суміші (1:6:3) чи одразу у вигляді розчину густого екстракту (1:2)

Екстракт красавки

Термолабільні речовини додають до розплавленої напівохолодженої основи безпосередньо перед виливанням супозиторної маси у форми

1. Приготування супозиторіїв методом виливання. Введення лікарських речовин **у гідрофільні основи**

ЛР розчинні у воді або гліцерині

Розчиняють у частині води або гліцерину, призначених для приготування основи, і змішують з напівохолодженою основою. Якщо ЛР прописані у кількості більше 5 %, то **враховують коефіцієнт заміщення Еж**

Супозиторії, приготовані на поліетиленоксидній основі методом виливання

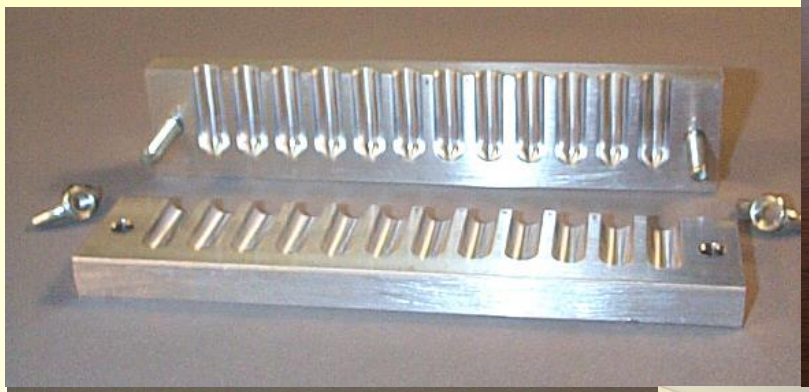
1. Приготування супозиторіїв методом виливання. Розрахунки.

Коефіцієнтом заміщення (Еж) називають кількість ЛР, яка заміщає одну вагову частину жирової основи з питомою вагою 0,95. Тобто дана кількість ЛР займає такий же обсяг, як і одна вагова частина жирової основи.
Зворотним коефіцієнтом заміщення (1 / Еж) називають кількість жирової основи, яке заміщає одну вагову частину ЛР. Тобто кількість жирової основи еквівалентно за обсягом 1,0 г лікарської речовини.

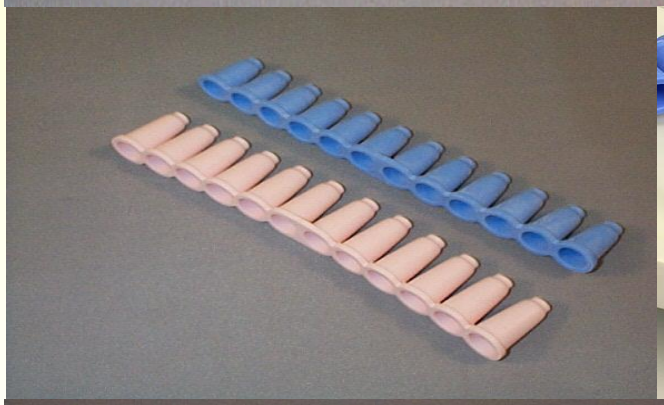
Гідрофільні основи, в порівнянні з жировими, мають більш високу щільність (1,15), тому при однаковій масі займають менший об'єм. Тому, при проведенні розрахунків для приготування супозиторіїв на гідрофільних основах **необхідно враховувати коефіцієнт переходу (1,21) від жирової основи до гідрофільної!**

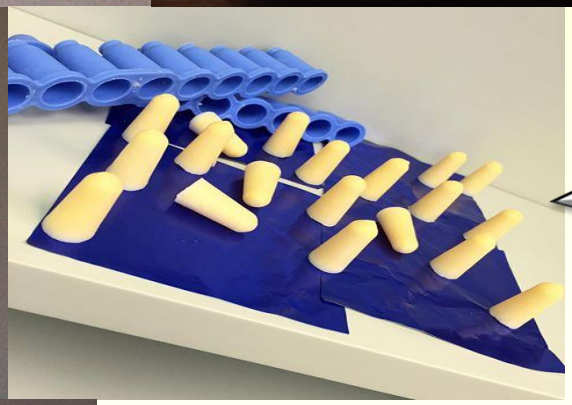
1. Приготування супозиторіїв методом виливання.

Багаторазові форми для приготування супозиторіїв методом виливання.

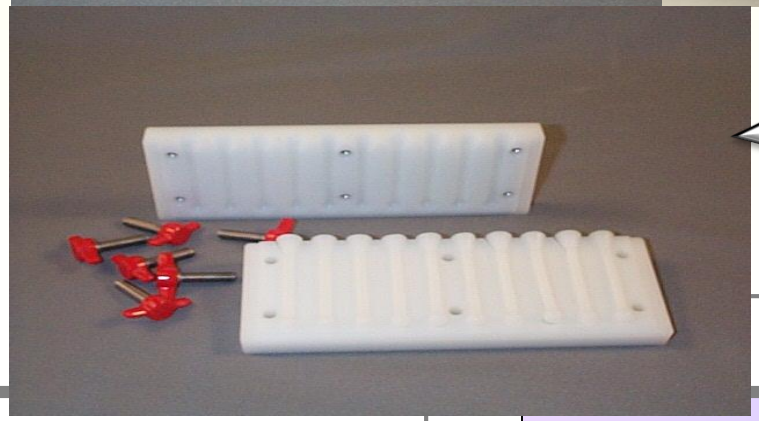


Алюмінієві супозиторні форми



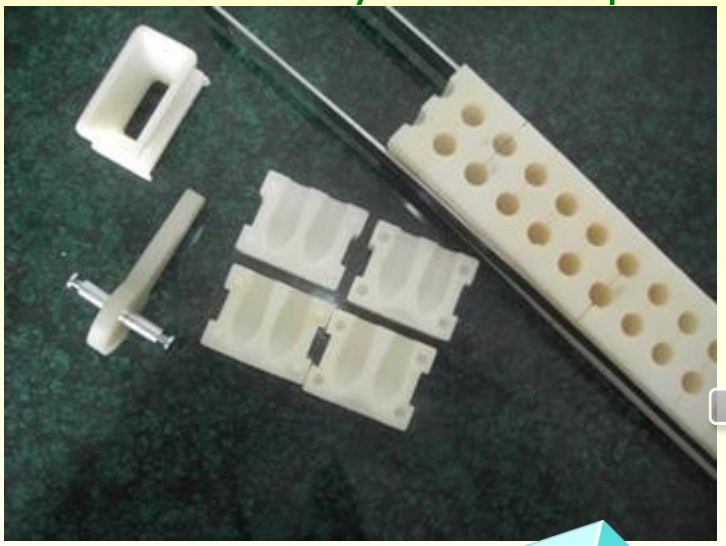


Супозиторна форма з гуми



Супозиторна форма з твердого пластику

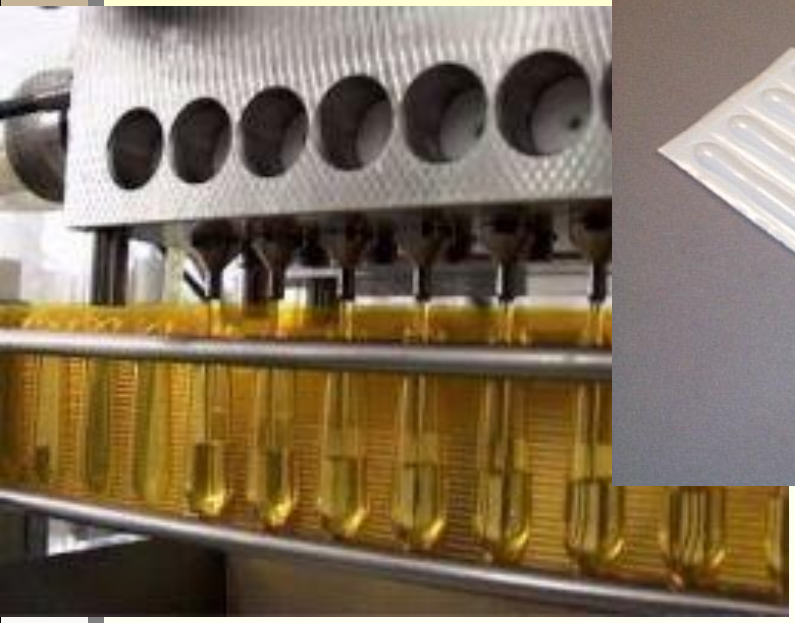
1. Приготування супозиторіїв методом виливання. **Багаторазові** форми для приготування супозиторіїв методом виливання.

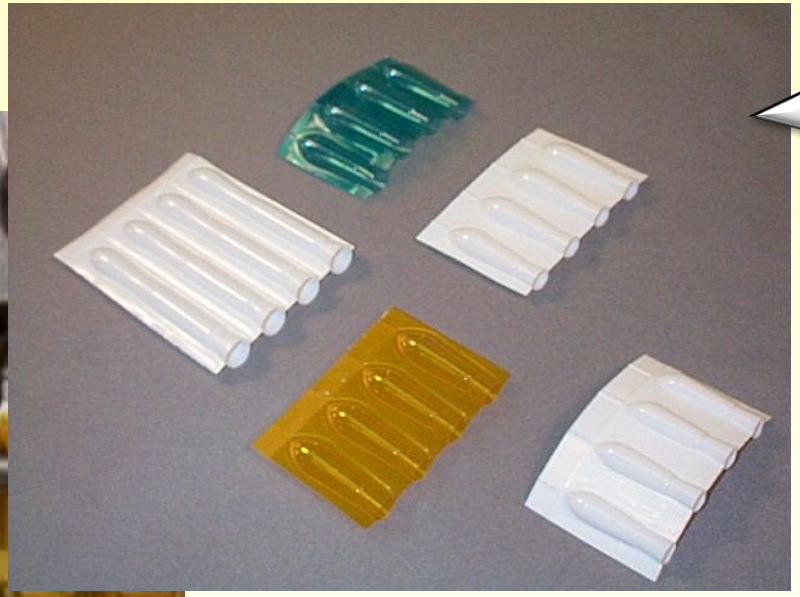


Форма з полістеролу з роз'ємними елементами для вилівання супозиторіїв:
1 – форма;
2 – чарунки форми;
3 – тримач;
4 – розливна лійка.

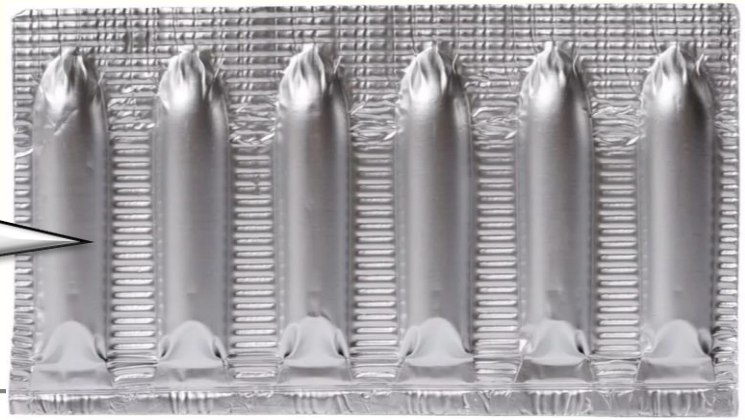
Форми з твердого пластику та алюмінію перед початком виливання супозиторної маси протирають марлевим тампоном, змоченим у **простерілізованому вазеліновому маслі (якщо супозиторії виготовлені на гідрофільних основах)** або **мильним спиртом (якщо супозиторії виготовлені на гідрофобних основах)**

1. Приготування супозиторіїв методом виливання. **Одноразові** форми для приготування супозиторіїв методом виливання.





Супозиторні форми з полівінілхлорид-ної плівки



Супозиторні форми комбіновані, з використанням алюмінієвої фольги

1. Приготування супозиторіїв методом виливання.

*Назва закладу (штамп закладу)	Код закладу за ОКУД Код закладу за ОКПО Медична документація Ф-1	
РЕЦЕПТ (дорослий, дитячий – необхідне підкреслити		Номер рецепту № 20 «__» _____20___ р. (дата виписування рецепту)
За повну вартість	Безкоштовно	Оплата 50 %

Прізвище, ініціали, вік хворого Іванов І.І., 45 лет

Адреса хворого або номер медичної карти амбулаторного хворого № 46-08/16

Прізвище, ініціали лікаря Шевченко О.К.

Rp.: Dermatoli 0,3
Butyroli q. s.
Misce, ut fiat suppositorium
Da tales doses N 6
Signa. По 1 супозиторію 2 рази на день

Підпис і особиста печатка лікаря (розбірливо) Рецепт дійсний протягом 1 місяця	Печатка лікувально-профілактичного закладу

1. Приготування супозиторіїв методом виливання.

Характеристика лікарського препарату

Лікарський препарат – ректальні супозиторії, прописані розподільним способом, до складу яких входить дерматол – речовина, що не розчинна ні в воді, ні в основі.

ППК

(зворотній бік)

Об'єм чарунки 3,0 г

% дерматолу

3,0 – 100%

0,2 –х; х = 6,67%**> 5%**

Дерматолу 0,2 × 6 = 1,2

1/Еж Дерматолу = 0,38

Бутиролу

(3,0 × 6) – (0,38 × 1,2) = 17,55

ППК

(лицевий бік)

Дата № рецепта

Dermatoli 1,2

Butyroli 17,55

Massae suppositoriorum 18.75

3,125 № 6

Приготував (підпис)

Перевірив (підпис)

Відпустив (підпис)

1. Приготування супозиторіїв методом виливання.

Технологія. 17,55 г подрібненого бутиролу відважують на технічних вагах, поміщають в фарфорову чашку з носиком і розплавляють на водяній бані. 1,2 г дерматолу відважують на ВР-5 і подрібнюють в ступці спочатку в сухому вигляді, а потім з половинною кількістю підплавленої основи (за правилом Дерягіна) і переносять отриману суміш в порцелянову чашку до напівохолодженої основи. Масу швидко розливають у попередньо змащені мильним спиртом чарунки супозиторної форми. Форму охолоджують 15-20 хв., після чого виймають супозиторії, загортають їх у «хустиночки» і упаковують в картонну коробку. Наклеюють номер рецепту, заповнюють лицевий бік паспорта письмового контролю.

Оформление к відпуску. Етикетка «Зовнішнє», додаткові попереджувальні написи «Зберігати в прохолодному місці», «Зберігати в захищеному від світла місці», «Берегти від дітей».
Термін зберігання. 10 діб.

1. Приготування супозиторіїв методом виливання.

*Назва закладу (штамп закладу)	Код закладу за ОКУД Код закладу за ОКПО Медична документація Ф-1	
РЕЦЕПТ (дорослий, дитячий – необхідне підкреслити		Номер рецепту № 20 «__» _____20___ р. (дата виписування рецепту)
За повну вартість	Безкоштовно	Оплата 50 %
Прізвище, ініціали, вік хворого Іванов І.І., 45 лет Адреса хворого або номер медичної карти амбулаторного хворого № 46-08/16 Прізвище, ініціали лікаря Шевченко О.К.		
Rp.: Protargoli 0,1 Massae gelatinosae q.s. Misce, ut fiat globulus Da tales doses numero 6 Signa. По 1 кульці 3 рази на день		
Підпис і особиста печатка лікаря (розбірливо) Рецепт дійсний протягом 1 місяця		Печатка лікувально-профілактичного закладу

1. Приготування супозиторіїв методом виливання.

Характеристика лікарського препарату Лікарський препарат – вагінальні супозиторії, прописані розподільним способом, до складу яких водить речовина загального списку захищений колоїд – протаргол.

ППК
(зворотній бік)

Об'єм чарунки 4,0 г
% протарголу
4,0 – 100%
0,1 – х; х = 2,5 %
Протарголу 0,1 × 6 = 0,6
Жирової основи 4 × 6 = 24,0
Желатино-гліцеринової основи
24,0×**1,21** = 29,04
Желатину (1 ч.) 29,04: 8 = 3,63
Води очищеної (2 ч.) 3,63 × 2 = 7,26
Гліцерину (5 ч.) 29,04 - (3,63+7,26) = 18,15

ППК
(лицевий бік)

Дата № рецепта

Gelatinae	3,63
Aquae purificatae	7,26
Glycerini	18,15
Massae gelatinosae	ad 29,04
Protargoli	0,6
Massae suppositoriorum	29,05
	4,84 № 6

Приготував (підпис)
Перевірив (підпис)
Відпустив (підпис)

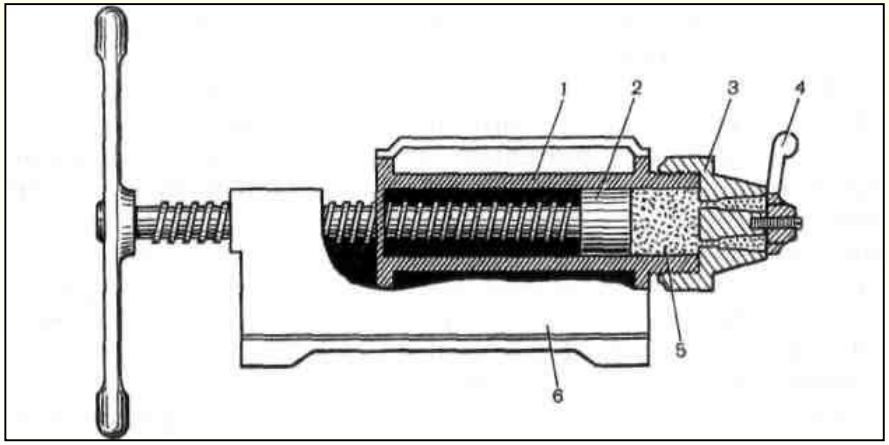
1. Приготування супозиторіїв методом виливання.

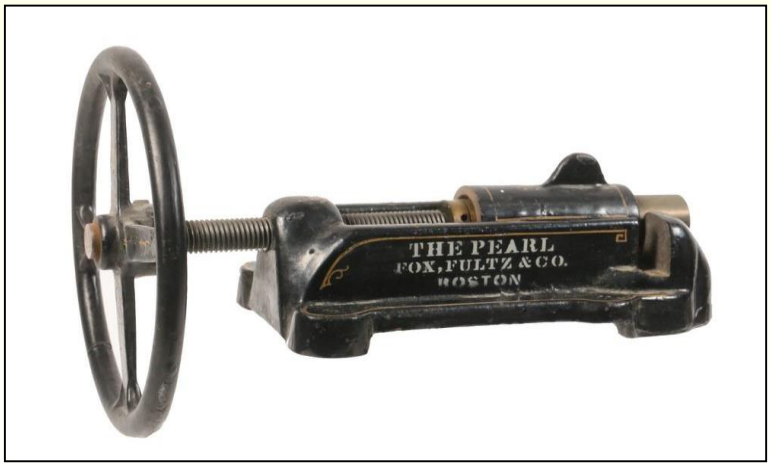
Технологія. Готують основу. У порцелянову чашку відважують на ВР-5 3,63 г желатину, заливають його водою очищеної і залишають на 30-40 хв. Потім додають 18,15 г гліцерину, відваженого на технічних вагах, і нагрівають на водяній бані до розчинення желатину. Додають воду очищену до потрібної маси. У порцелянову чашку поміщають 0,6 г протарголу, відваженого на ВР-1, розтирають з 6-8 краплями гліцерину і розчиняють у 4-6 краплях води. Приготовлений розчин додають, помішуючи, до желатино-гліцеринової основі і суміш розливають в попередньо змащені вазеліновим маслом чарунки супозиторної форми, охолоджують 15 хв. у холодильнику. Кульки виймають з форми і загортають у парафіновані капсули, упаковують в картонну коробку. Наклеюють номер рецепту, заповнюють лицевий бік паспорта письмового контролю і оформляють до відпуску.

Оформлення до відпуску.
Етикетка «Зовнішнє», додаткові попереджувальні написи «Зберігати в прохолодному місці», «Зберігати в захищеному від світла місці», «Берегти від дітей».
Термін зберігання. 10 діб.

2. Приготування супозиторіїв методом пресування

- Метод використовується тільки для супозиторних мас, які мають необхідну пластичність.
- Преси можуть бути недозуючими і з автоматичним дозуванням.
- Метод пресування з автоматичним дозуванням використовується на фармацевтичних заводах для масового приготування супозиторіїв.
- В аптечних умовах можуть використовуватись ручні недозуючі преси.
- Вмістилища в пресах в пресах мають певний об'єм, тому для розрахунку супозиторної маси необхідно використовувати коефіцієнт заміщення (аналогічно до методу виливання).
- При підготовці маси для пресування її слід подрібнити, а у випадку необхідності підсушити для надання сипучості.
- Метод відрізняється точністю дозування та гігієнічністю.





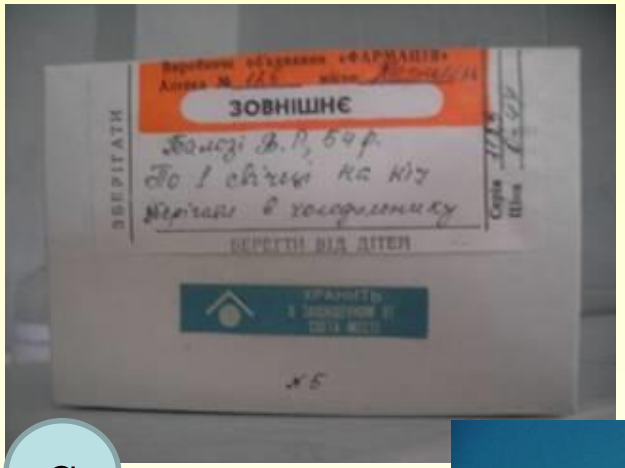
Супозиторный прес: *а* — загальний вигляд; *б* — у розрізі:
1 — мірний циліндр; *2* — поршень; *3* — гвинт; *4* — матриця; *5* — упор.

3. Пакування та маркування супозиторіїв

Наказ № 812 від 17.10.2012 р.

- Супозиторії запечатують у контурну упаковку з полімерних матеріалів, комбінованих матеріалів з алюмінієвої фольгою, вощані капсули та інші пакувальні матеріали, дозволені для медичного застосування.
- Кульки та песарії вкладають у картонні коробки у гофровані ковпачки, палички – у складки паперу.
- Супозиторії оформляють загальними етикетками **“Зовнішнє”**. На етикетці мають бути попереджувальні написи **“Зберігати в прохолодному місці”**, **“Зберігати в захищеному від світла місці”**, **“Берегти від дітей”.**
- За наявності отруйних, наркотичних або психотропних речовин упаковку опечатують, оформляють сигнатурою і попереджувальним написом “Поводитись обережно!”.

3. Пакування та маркування супозиторіїв



а

б

в

Вторинна упаковка супозиторіїв: а - пачка для супозиторіїв; б - коробка для супозиторіїв; в - пачка для супозиторіїв з нанесенням інформації друкарським способом (заводська упаковка).

4. Контроль якості. Умови та термін зберігання супозиторіїв

Внутрішньоаптечний контроль супозиторіїв включає перевірку документації, органолептичний контроль (колір, запах, відсутність механічних включень, розмір, форма), письмовий контроль (паспорт письмового контролю), фізичний та хімічний контроль, контроль при відпуску.

Контроль якості супозиторіїв здійснюється відповідно до ДФУ, чинних наказів, інструкцій МОЗ України, методичних рекомендацій, інформаційних листів.

Супозиторії зберігають у сухому прохолодному місці. Супозиторії, виготовлені екстемпорально, **зберігають 10 діб** чи протягом терміну, визначеного експериментальними дослідженнями і зазначеного в технологічній інструкції на конкретний пропис.

4. Контроль якості. Умови та термін зберігання супозиторіїв

Однорідність дозованих одиниць (ДФУ, 2 вид., Розділ 2.9.40).
Однорідність вмісту (ДФУ, 2 вид., Розділ 2.9.6, тест В) - тверді лікарські засоби в однодозових контейнерах з вмістом діючої речовини менше 2 мг або менше 2% від загальної маси повинні витримувати випробування на однорідність вмісту.
Однорідність маси (ДФУ, 2 вид., Розділ 2.9.5).
Розчинення (ДФУ, 2 вид., Розділ 2.9.42) - проводиться для підтвердження вивільнення діючої речовини або речовин з твердих однодозових лікарських засобів.
Визначення часу розм'якшення ліпофільних супозиторіїв (ДФУ, 2 вид., Розділ 2.9.22) - має бути не більше 15 хв, якщо немає інших вказівок в окремій статті.
Розпадання супозиторіїв і песаріїв (ДФУ, 2 вид., Розділ 2.9.2). Стан супозиторіїв на жировій основі досліджують через 30 хв, на гідрофільній - через 60 хв.
Відхилення середньої маси (ДФУ, 2 вид., Розділ 2.9.5.) Окремих супозиторіїв не повинна перевищувати ± 5%, якщо немає інших вказівок в окремій статті.
Температуру плавлення (ДФУ, 2 вид., Розділ 2.2.15) для супозиторіїв, приготовлених на ліпофільній основі, визначають по відкритому капілярному методу, яка не повинна перевищувати 37 ° С, якщо немає інших вказівок в окремій статті.

4. Контроль якості. Умови та термін зберігання супозиторіїв

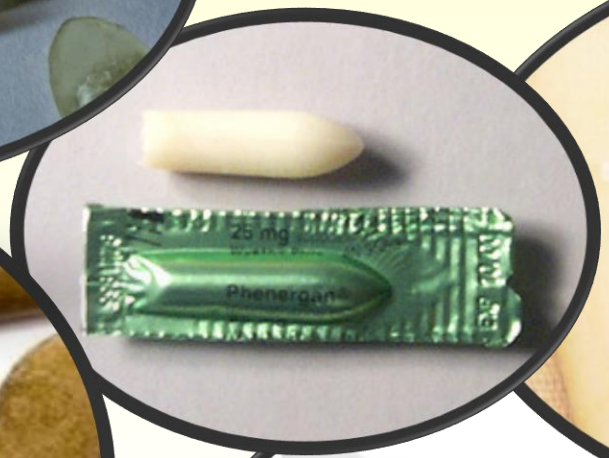
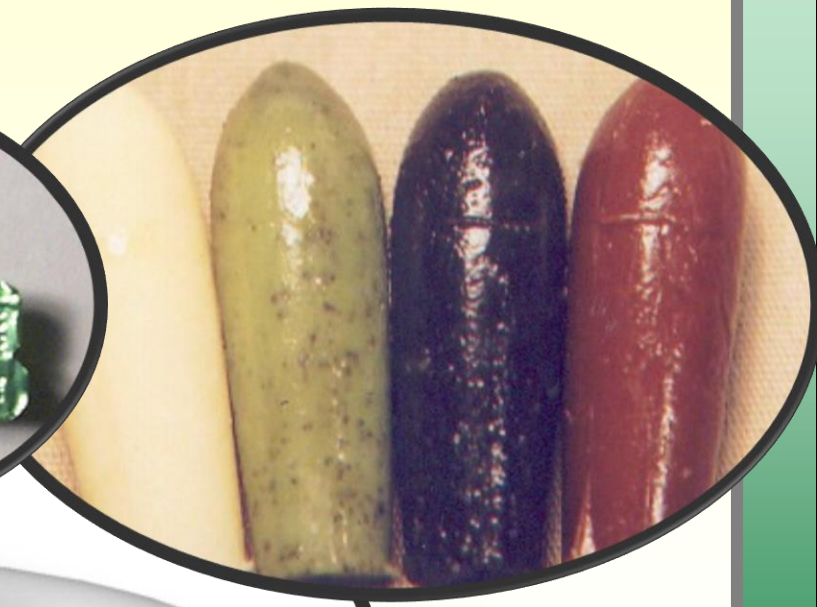
Європейська фармакопея передбачає контроль якості супозиторіїв за наступними показниками:

- час розпадання (disintegration test 2.9.2) - стан супозиторіїв на жировій основі досліджують через 30 хв, на гідрофільній - через 60 хв;
- однорідність дозованих одиниць (uniformity of dosage forms 2.9.40);
- однорідність вмісту (uniformity of content, 2.9.6, test B);
- однорідність маси (uniformity of mass, 2.9.5);
- розчинення (dissolution 2.9.42, lipophilic solid dosage forms), при проведенні тесту розчинення тест часу розпадання не потрібно.

Запропоновані Європейської фармакопеї методики відповідають таким, описаним в Державній Фармакопеї України.

Фармакопея США (USP30-NF25) передбачає фізичний і хімічний контроль. Фізичний контроль включає візуальний огляд, однорідність маси, однорідність, температуру плавлення, розм'якшення, час плавлення і затвердіння, контроль механічний міцності. Хімічний контроль включає тест на розчинення і однорідність вмісту.

5. Висновки

1. Наведено характеристику приготування супозиторіїв методом виливання.
2. Описано особливості приготування супозиторіїв методом пресування.
3. Охарактеризовано пакування та маркування супозиторіїв відповідно до вимог ДФУ.
4. Наведено основні методи контроль якості супозиторіїв.
5. Описані умови та термін зберігання супозиторіїв.
6. Описані особливості застосування супозиторіїв пацієнтом.

Дякую за увагу!