



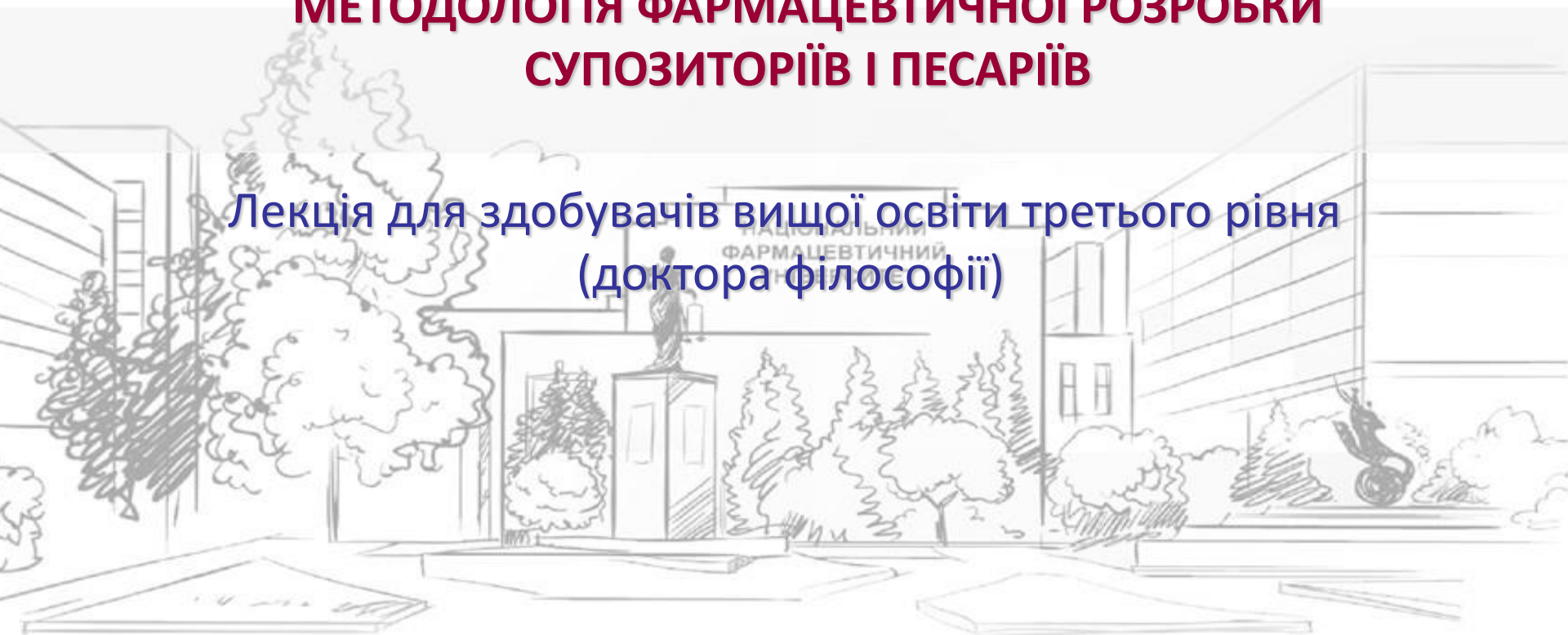
# НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ Кафедра аптечної технології ліків



Освітня компонента: “Сучасна фармацевтична розробка”

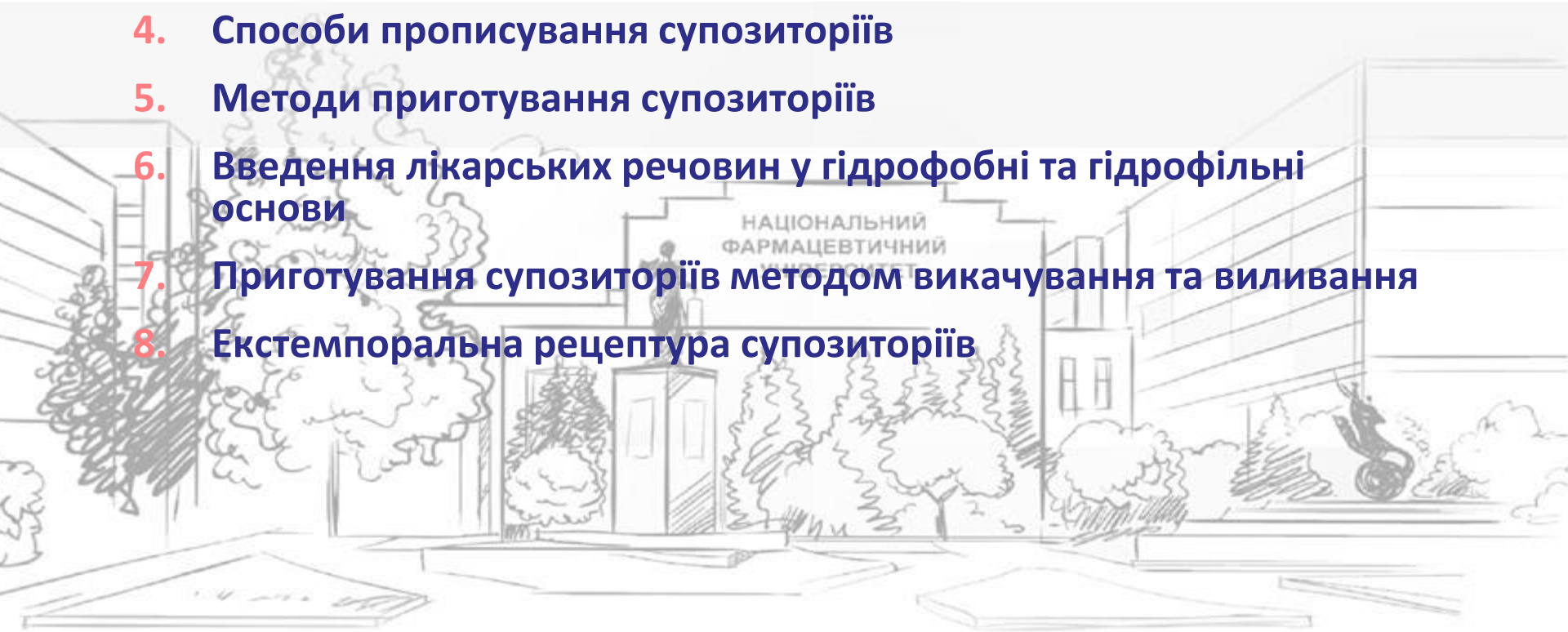
## МЕТОДОЛОГІЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ РОЗРОБКИ СУПОЗИТОРІЇВ І ПЕСАРІЇВ

Лекція для здобувачів вищої освіти третього рівня  
(доктора філософії)



## ПЛАН ЛЕКЦІЇ

1. Характеристика супозиторіїв як лікарської форми
2. Переваги супозиторіїв як лікарської форми
3. Класифікація та вимоги до супозиторних основ
4. Способи прописування супозиторіїв
5. Методи приготування супозиторіїв
6. Введення лікарських речовин у гідрофобні та гідрофільні основи
7. Приготування супозиторіїв методом викачування та виливання
8. Екстемпоральна рецептура супозиторіїв



## ПИТАННЯ ДЛЯ САМОСТІЙНОГО ВИВЧЕННЯ

1. Охарактеризуйте гідрофобні супозиторні основи та вимоги, що пред'являються до них.
2. Особливості прописування паличок і розрахунок основи для них.
3. Методи оцінки якості супозиторіїв.
4. Упаковка та оформлення до відпуску.
5. Правила зберігання супозиторіїв згідно вимогам нормативних документів, накази МОЗ України

## РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Державна фармакопея України / Держ. п-во “ Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів ”. – 1-е вид., 4 допов. – Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2011. – 540 с.
2. Про лікарські засоби : закон України від 04.04.1996 р. N 123/96-ВР (зі змін і допов.) / Верховна Рада України. – Офіц. вид. – К. : Парламентське вид-во, 1997. – 24 с.
3. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / авт.-уклад. : І. М. Перцев, Д. І. Дмитрієвський, В. Д. Рибачук та ін. ; за ред. І. М. Перцева. – Х. : Золоті сторінки, 2010. – 600 с.
4. Настанова 42-3.6:2004. Допоміжні речовини. – К. : МОЗ України, 2004. – 11 с.

# ТЕХНОЛОГІЯ СУПОЗИТОРІЇВ МЕТОДОМ ВИКАЧУВАННЯ

- Державна фармакопея 2.0
- СУПОЗИТОРІЇ ТА ПЕСАРІЇ, ВИГОТОВЛЕНІ В АПТЕКАХ

## ■ Визначення

- **Супозиторії (ректальні супозиторії)** – тверді однодозові лікарські засоби, призначені для введення в пряму кишку з метою одержання системної або місцевої дії
- **Песарії (вагінальні супозиторії)** – тверді однодозові лікарські засоби, призначені для застосування у піхву з метою одержання місцевої дії
- Супозиторії та песарії, виготовлені в аптеках, можуть мати форму конуса, циліндра із загостреним кінцем або іншу форму з максимальним діаметром не більше 1,5 см.



## ІНФОРМАЦІЙНО-ПОШУКОВИЙ

Вивчення потреби у досліджуваному препараті

Визначення актуальних напрямків створення ЛЗ

Виявлення перспективної синтетичної та природної сировини та обґрунтування можливості їх використання для лікування різних патологічних проявів організму

← **Мета:** виявити потребу ЛЗ при лікуванні різних видів патології

Визначення доцільності розробки ЛП (у вигляді супозиторіїв або песаріїв) в залежності від існуючої потреби

Рішення щодо розробки та визначення стратегії створення ЛП: вибір АФІ та допоміжних речовин

## ДОСЛІДНИЦЬКИЙ

Дослідження з вибору ЛФ, АФІ, ДР і обґрунтування складу. Біофармацевтичні та реологічні дослідження. Мікробіологічна оцінка.

Розробка оптимальної технології. Визначення показників якості ЛП. Вибір раціональної упаковки

← **Мета:** розробка ЛП на основі сучасних вимог медицини та НТД

Створення ЛП, який відповідає сучасним вимогам до терапії захворювання та загальним вимогам нормативної документації

## СТАНДАРТИЗАЦІЙНО-ФАРМАКОЛОГІЧНИЙ

↑ Розробка критеріїв оцінки якості, методик стандартизації розробленого препарату. Оцінка стабільності і прогнозування термінів придатності

Розробка проектів нормативної документації (МКЯ, регламентів тощо)

Аналіз та узагальнення результатів фармакологічних досліджень

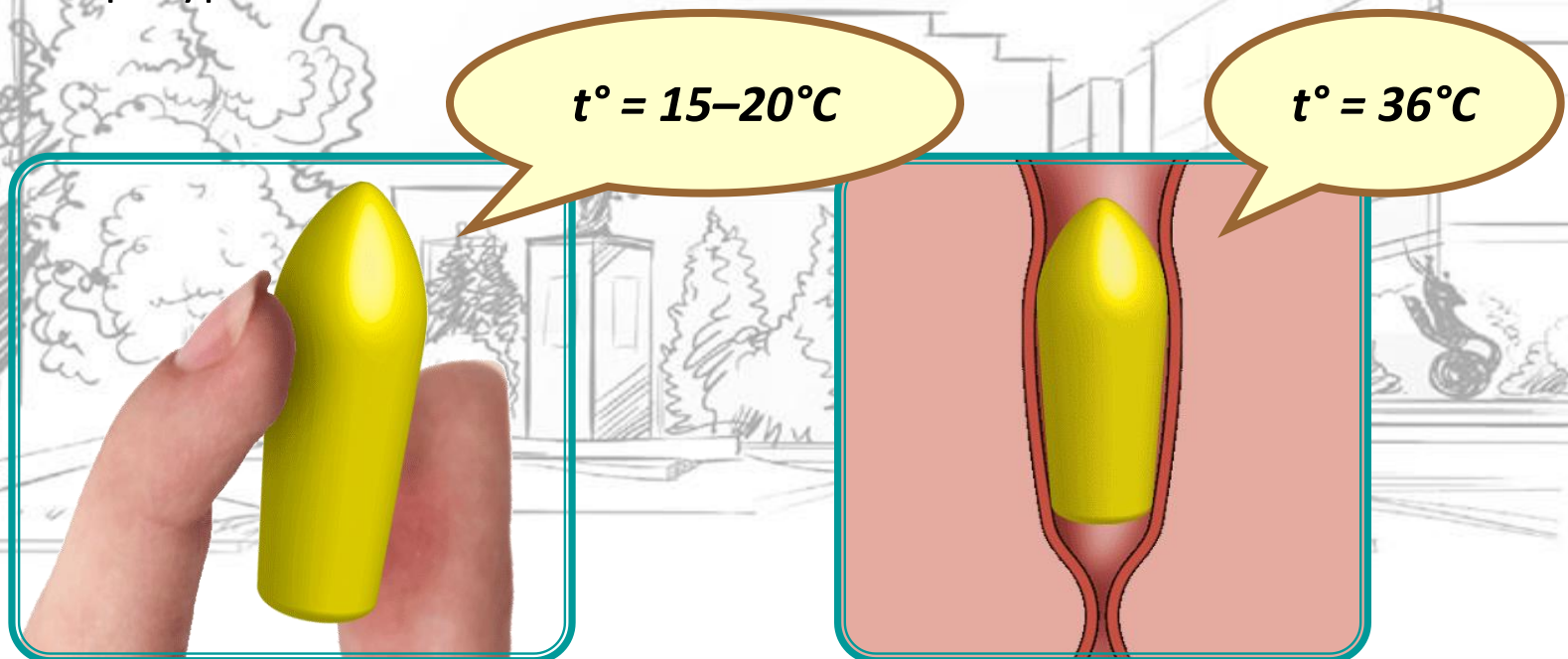
← **Мета:** оцінка якості розробленого ЛП, аналіз результатів фармакологічних досліджень

→ Апробація технології та методик аналізу в умовах промислового виробництва

# ТЕХНОЛОГІЯ СУПОЗИТОРІЇВ МЕТОДОМ ВИКАЧУВАННЯ

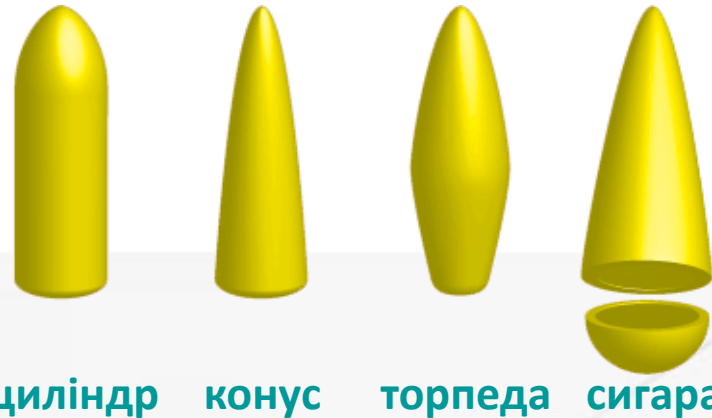
## Супозиторії

(від лат. *“Suppositorius”* — підставний, походить від *Supponere* — підкладати) — тверді при кімнатній температурі дозовані лікарські форми, які розплавляються або розчиняються при температурі тіла.

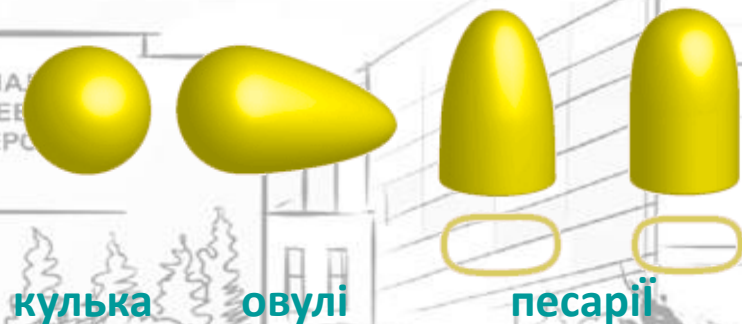


# ТЕХНОЛОГІЯ СУПОЗИТОРІЇВ МЕТОДОМ ВИКАЧУВАННЯ

1. **ректальні (супозиторії) – (suppositoria rectalia),** призначені для введення в пряму кишку. Можуть мати 3 форми: циліндр; конус; торпеда або сигара);



2. **Песарії (вагінальні супозиторії) (suppositoria vaginalia),** призначені для введення в вагіну. Можуть мати 3 форми: кулька; овулі; песарії



3. **палочки (bacilli),** призначені для введення у фістульні ходи, канал шийки матки, мочеточник, слуховий прохід тощо.





## ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА СУПОЗИТОРІЇВ

Супозиторії	Форма	Параметри (см)	Вага (г)	Якщо в рецепті вага не вказана (г)*
<b>Ректальні</b> 	тіла із загостреним кінцем і потовщенням посередині (для подолання рефлекторного спротиву сфінктера)	довжина – 2,5–4; максимальний діаметр – 1,5;	1,0–4,0	3,0
<b>Песарії</b> 	сферична, яйцеподібна, пласке тіло із закругленим кінцем	—	1,5–6,0	4,0
<b>Палички</b> 	форма циліндра із загостреним кінцем	довжина – до 10 см; діаметр – до 1;	0,5–1,0	

**Лікарські засоби для вагінального застосування**

Вагінальні таблетки

Вагінальні тампони

Вагінальні піни

Вагінальні супозиторії (литі песарії)

Вагінальні капсули

Прописують в основному з метою місцевого впливу: дезинфікуючого, в'яжучого, протизапального тощо

**Лікарські засоби для ректального застосування**

Ректальні піни

Ректальні капсули

Ректальні супозиторії

Ректальні розчини та суспензії

Прописують не тільки для місцевої, але й для резорбтивної дії

# ПЕРЕВАГИ СУПОЗИТОРІЇВ ЯК ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ



# АЛГОРИТМ РОЗРОБКИ СКЛАДУ СУПОЗИТОРІЇВ І ПЕСАРІЇВ

## Розробка складу супозиторіїв або песаріїв


1. Вивчити фізико-хімічні та технологічні властивості АФІ (ступінь дисперсності, хімічна структура, полярність, розчинність в ліпідах і воді, спорідненість з основою, коефіцієнт розподілу діючої речовини в основі)

2. Вивчити фізико-хімічні і технологічні властивості основ (пероксидне, кислотне, йодне число, температура плавлення і твердіння, час повної деформації)


3. Вивчити сумісність лікарських речовин, основи і допоміжних речовин в різних супозиторних композиціях

4. Вивчити природу і концентрацію допоміжних речовин (ПАР), їх вплив на ступінь вивільнення лікарських речовин із супозиторних композицій; провести розрахунки кількості основи і допоміжних речовин


# ТЕХНОЛОГІЯ СУПОЗИТОРІЇВ МЕТОДОМ ВИКАЧУВАННЯ




*Швидке потрапляння лікарських речовин до великого кола кровообігу та відносно незмінними на місце своєї дії при відсутності травмування шлунково-кишкового тракту і печінки, а також інактивації речовин травними соками*




*Можливість заміни ін'єкційного шляху введення, тому що швидкість всмоктування багатьох речовин може бути дорівняна до швидкості потрапляння препарату до великого кола кровообігу при внутрішньом'язових ін'єкціях.*



*Значне зниження алергічних проявів у відповідь на ректальне введення препарату.*



*Відсутність проблеми смаку, запаху ліків, можливість призначення лікарських речовин різних фармакологічних груп з різноманітними фізико-хімічними властивостями.*



*Простота і безболісність введення. Зручність при лікуванні людей похилого віку, а також використання у дитячій і психіатричній практиці.*



# ТЕХНОЛОГІЯ СУПОЗИТОРІВ МЕТОДОМ ВИКАЧУВАННЯ

## КЛАСИФІКАЦІЯ СУПОЗИТОРНИХ ОСНОВ

В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД  
ПОХОДЖЕННЯ

**ПРИРОДНІ**  
(масло какао і його замісники)

**ПРОДУКТИ ПЕРЕРОБКИ  
ПРИРОДНОЇ СИРОВИНИ**  
(гідрогенізовані жири, колаген,  
желатин-гліцеринові маси)

**СИНТЕТИЧНІ**  
(суміші ПЕО (макроголи))

ЗА СТУПЕНЕМ  
РОЗЧИННОСТІ У ВОДІ

**ГИДРОФОБНІ**

**ГИДРОФІЛЬНІ**



## ВИМОГИ ДО СУПОЗИТОРНИХ ОСНОВ

- повинні бути достатньо твердими при кімнатній температурі і розплавлятись (або розчинятись) при температурі не вищій, ніж 37°C, мати достатню в'язкість, відсутність запаху, забезпечувати максимальний контакт між лікарськими речовинами і слизовою оболонкою;
- повинні бути хімічно і фармакологічно індиферентними, не мати подразнюючої дії та не змінюватись під дією зовнішніх факторів (світла, тепла, вологи, кисню повітря, мікроорганізмів);
- повинні легко набувати відповідної форми, змішуватись з можливо більшою кількістю лікарських речовин, не взаємодіяти з ними і бути стійкими при зберіганні;
- повинні легко вивільняти лікарські речовини, сприяти прояву фармакологічної дії лікарських речовин, що залежить як від властивостей основ, так і від способу введення лікарських речовин до основи;
- повинні мати відповідні реологічні показники і оптимальні структурно-механічні властивості.

# ВЛАСТИВОСТІ ІДЕАЛЬНОЇ СУПОЗИТОРНОЇ ОСНОВИ



# ХАРАКТЕРИСТИКА СУПОЗИТОРНИХ ОСНОВ

## ГІДРОФІЛЬНІ ОСНОВИ –рекомендовані ДФУ

Основа	Склад, властивості	Примітка
<b>1. Желатино-гліцеринава</b> (рекомендовано ДФУ)	<b>Склад:</b> <b>желатину — 1, води — 2,</b> <b>гліцерину — 5 частин.</b> Нестабільна, схильна до висихання і мікробної контамінації, несумісна з електролітами, кислотами, лугами, солями важких металів.	Використовується желатин медичний
<b>2. Мильно-гліцеринава</b>	<b>Склад:</b> гліцерину 60,0 г, натрію карбонату 2,6 г, кислоти стеаринової 5,0 г.	Розчин мила в гліцерині (послаблююче)
<b>3. Сплави макроголів із різними молекулярними масами (поліетиленоксидні основи)</b>	1. ПЕО-6000 60%, ПЕО-1500 20%, ПЕО-4000 20%. 2. ПЕО-400 5%, ПЕО-1500 95%	Зневоднює слизову оболонку

# ХАРАКТЕРИСТИКА СУПОЗИТОРНИХ ОСНОВ

## ГІДРОФОБНІ ОСНОВИ

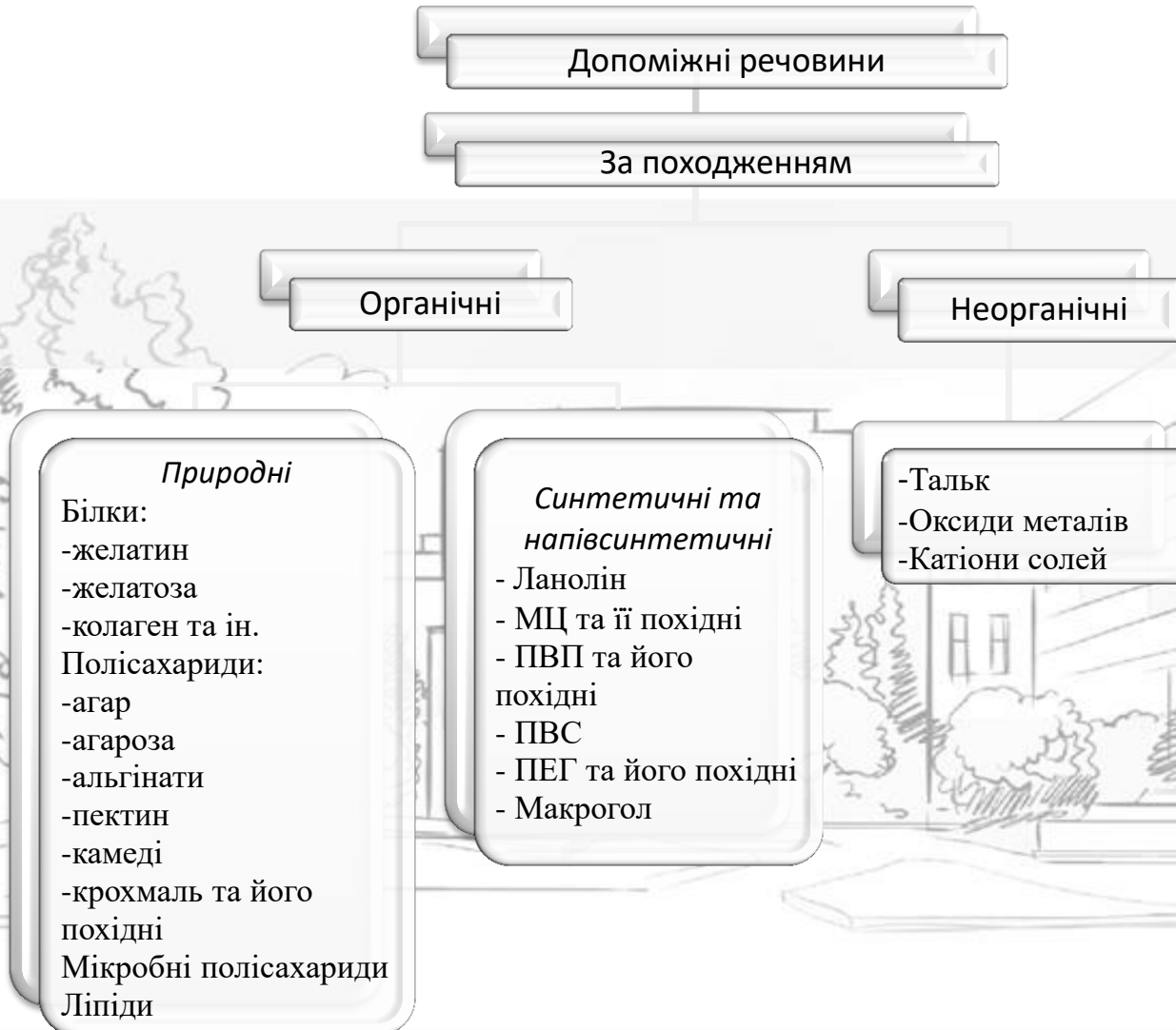
Основа	Склад, властивості	Примітка
<b>4. Масло какао</b> (рекомендовано ДФУ)	Складний ефір гліцерину переважно олеїнової, пальмітинової і стеаринової кислот. Густа однорідна маса жовтуватого кольору з приємним ароматним запахом. Прогоркає поступово, при цьому біліє.	Має пластичні властивості й використовується для приготування супозиторіїв методом викачування
<b>5. Вітепсол</b> Різні марки	Температура плавлення різних марок коливається в межах від 32 до 37°C	Використовується для приготування супозиторіїв методом виливання
<b>6. Твердий жир</b> (рекомендовано ДФУ)	Має два склади: - ланоля 60 г, ГЖ – 20 г, парафіну – 20 г; - ланоля 80 г, ГЖ – 40 г, парафіну – 10 г. Використовується ТЖ типу А (100% твердого кондитерського жиру) і Б (95-99% твердого кондитерського жиру і 1-5 % моногліцериду стеаринової кислоти, емульгатор Т-1 або емульгатор № 1).	Рекомендується для приготування супозиторіїв методом виливання з ліпофільними й порошкоподібними речовинами до 15 %.



## ЗАРУБІЖНІ СУПОЗИТОРНІ ОСНОВИ

Основа	Склад, властивості	Примітка
<p><b>1. Новата (Novata) PK,</b></p> <p><b>Новата PKS-37,</b></p> <p><b>Novata PKS</b></p>	<p><b>Склад:</b></p> <p>тверді моно-, ді- і тригліцериди насичених жирних кислот C11 – C17 , температура плавлення – 31,0–35,5°C;</p> <p>температура плавлення – 36,0–37,5°C;</p> <p>температура плавлення – 38,0–40°C;</p>	<p>Випускається фірмою “Henkel”, Німеччина</p>
<p><b>2. Жири марки Кува (Кува-300, 500, 900)</b></p>	<p><b>Склад:</b></p> <p>гідрогенізований, парафінований рослинний жир без сторонніх запахів на нелауриновій основі з рослинних олій (пальмова, соєва)</p>	<p>Випускається голандською фірмою “Loders CrocLaan”, є аналогом масла какао</p>
<p><b>3. Ертикоат (Erticoat) H-340</b></p>	<p><b>Склад:</b></p> <p>Отримують шляхом фракціонування і гідрогенізації пальмоядрової і соєвої олій,</p> <p>температура плавлення — 35–37°C</p>	<p>Виробництво: Бельгія</p>

# КЛАСИФІКАЦІЯ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН



# ФУНКЦІОНАЛЬНЕ ПРИЗНАЧЕННЯ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН У СУПОЗИТОРІЯХ І ПЕСАРІЯХ

**Функціональне  
призначення  
допоміжних  
речовин  
у супозиторіях і  
песаріях**

*Речовини, що  
беруть участь  
у технологічних  
процесах*

- Носії (розчинники, супозиторні основи)
- Формоутворювачі (емульгатори типу о/в і в/о)

*Речовини, що  
підвищують  
активність АФІ*

- Активатори всмоктування АФІ
- Пролонгатори
- Солюбілізатори
- Консерванти
- Антиоксиданти
- Стабілізатори

# Структура досліджень з технології та біофармацевтичного вивчення супозиторіїв або песаріїв

- I      Попереднє вивчення об'єктів дослідження      Узагальнення та аналіз сучасної інформації про лікарську форму, що розробляється.  
Вивчення фізико-хімічних, технологічних властивостей АФІ. Теоретичне обґрунтування виду лікарської форми. Проведення експериментальних досліджень зі встановлення сумісності лікарського засобу та допоміжних речовин, цілеспрямованого вивчення їх фізико-хімічних та технологічних властивостей. Вибір виду лікарської форми.
- II      Встановленя значущих фармацевтичних чинників. Розробка оптимального складу та технології лікарської форми      Вибір виду основи, ПАР, структуроутворюючих речовин, розчинників, методики приготування тощо.  
Вибір кількісних параметрів: співвідношення компонентів складу (композиції), ступеня дисперсності порошоків, температури та тривалості технологічних операцій (швидкості перемішування, часу перемішування) тощо.

## Структура досліджень з технології та біофармацевтичного вивчення супозиторіїв або песаріїв

III	<p>Вивчення впливу фармацевтичних чинників на вивільнення та ступінь всмоктування АФІ з відібраних складів (композицій). Вивчення їх стабільності при зберіганні</p>	<p>Вивчення фізико-хімічних властивостей відібраних композицій у процесі зберігання при різних умовах. Встановлення параметрів їх якості і стабільності. Розробка методик якісного та кількісного аналізу АФІ. Визначення динаміки вивільнення АФІ із розроблених композицій порівняно з відомими лікарськими формами аналогічного складу у дослідях <i>in vitro</i>. Уточнення складу композиції.</p> <p>Порівняльна оцінка ступеня всмоктування препаратів з відібраної композиції в дослідях <i>in vivo</i>. Проведення кореляційного аналізу результатів дослідів <i>in vitro</i> та <i>in vivo</i>.</p> <p>Встановлення моделі фармакокінетики та розрахунок основних параметрів: сталої швидкості всмоктування, виділення, розподілення тощо</p>
-----	--	--



## Структура досліджень з технології та біофармацевтичного вивчення супозиторіїв або песаріїв

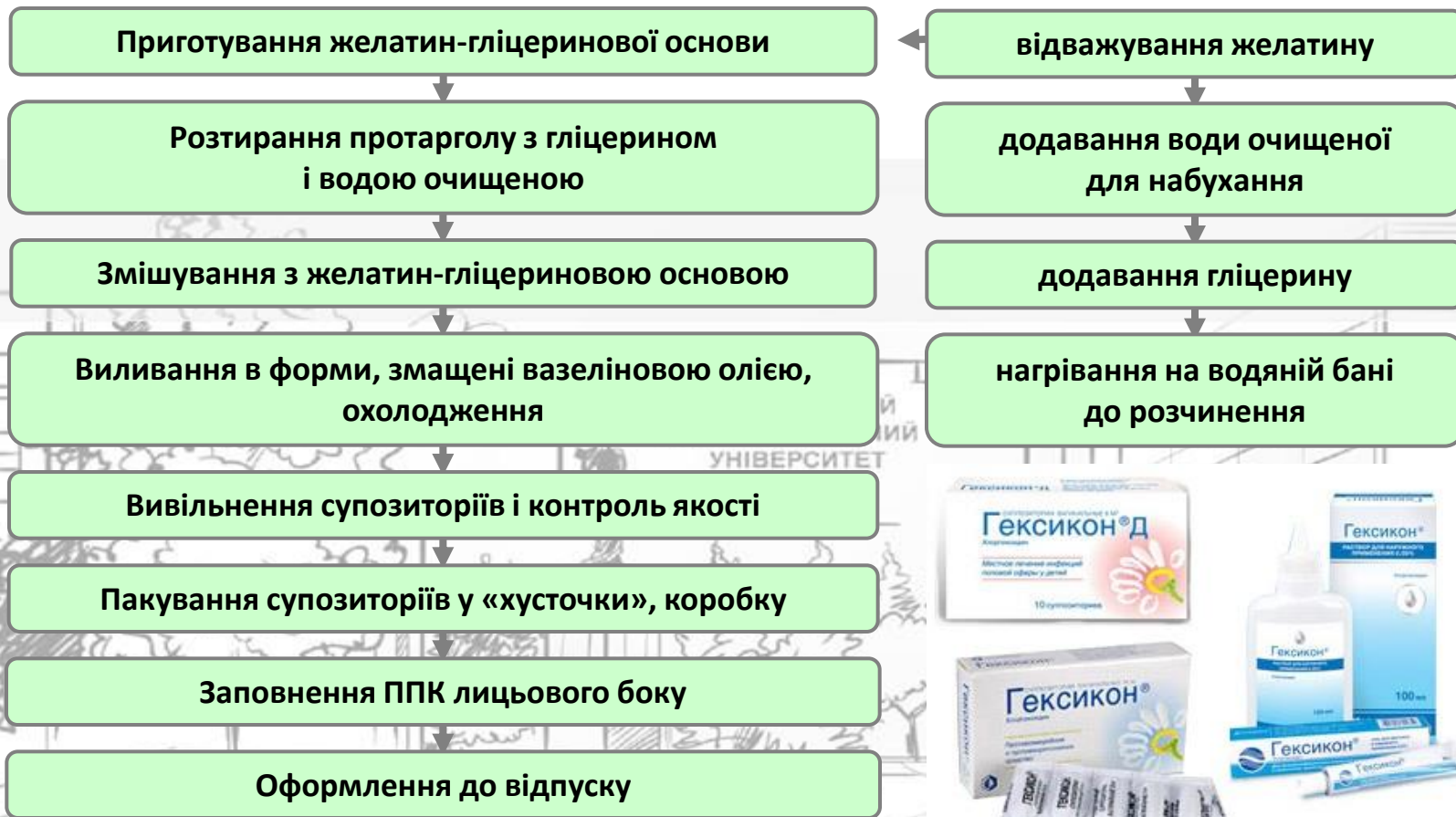
IV	Встановлення параметрів фармакокінетики та БД лікарських препаратів у композиціях	Встановлення відносної БД препаратів в розроблених композиціях порівняно з відомими або стандартними лікарськими препаратами. Коригування складу композиції. Відпрацювання технологічного процесу
V	Проведення фармакологічних досліджень та складання нормативно-технічної документації	Напрацювання стандартизованих зразків препарату для фармакологічного вивчення. Складання проектів МКЯ та технологічної нормативної документації на лікарський препарат. Проведення фармакологічних досліджень відповідно до вимог ФЦ МОЗ України

## Показники якості супозиторіїв і песаріїв

Найменування показника	Вимоги ДФУ
Опис	Вказати запах, колір
Ідентифікація:	УФ-спектр поглинання випробуваного розчину повинен мати максимум за довжини хвилі
•	На хроматограмі випробуваного розчину з'являються зони зверху вниз послідовно: на рівні стандартних зразків
• основа	При додаванні
МБЧ:	
• бактерії, гриби, в 1 г	Не більше $10^2$
• ентеробактерії, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	Не допускається
Середня маса	Від до
pH	
Температура плавлення, °C	
Час розчинення або розпадань, хв	
Однорідність	Мають відповідати вимогам ДФУ
Кількісний вміст в 1 песарію, г:	
•	Від до

# ТЕХНОЛОГІЯ СУПОЗИТОРІЇВ МЕТОДОМ ВИЛИВАННЯ

## Технологічні стадії:



## Супозиторії та пєсарії, розроблені співробітниками кафедри технології лїків

№ з/п	Назва супозиторію або пєсарію	Активні фармацевтичні інгредієнти	Основа	Впровадження
1	2	3	4	5
1	Супозиторії «Трецивіт-прост»	Екстракт кори осики, цинку сульфат гептагідрату, α-токоферолу ацетат	Твердий жир типу А	Аптека № 9, м. Харків АТ «Лєкхім-Харків»
2	Супозиторії «Імуносол» для дітей (екстракт солодкового кореня	Густий екстракт солодкового кореня (ГЕСК), ефірні олії чайного дерева і ромашки лікарської	Твердий жир	Аптека № 9, м. Харків, АТ «Лєкхім-Харків»
3	Пєсарії «Меланізол»	Метронїдазол, ефірна олія чайного дерева	Макроголи (1:9)	Аптека № 9, м. Харків, АТ «Лєкхім-Харків»
4	Пєсарії з метронїдазолом	Метронїдазол	Масло какао	Аптека № 9, м. Харків,
5	Пєсарії «Клімедєкс»	Кліндамїцин, метронїдазол, дексамєтазон, флуконазол, олія облепихи	Макроголи (1:9)	Аптека № 9, м. Харків, АТ «Лєкхім-Харків»
6	Супозиторії «Фїтовагін» (двошарові)	Ефірні олії чайного дерева, полину, ромашки, алое екстракт водний	Макроголи (9:1) та вітепсол	Аптека № 9, м. Харків
7	Супозиторії з анальгіном	Анальгін	Масло какао	Аптеки медичної академії, Кривий Рїг. Аптечна мережа «Гармонія», м. Чернівці
9	Супозиторії парацетамолом 0,08, 0,17 та 0,25 г	Парацетамол	Масло какао або вітепсол	Аптеки медичної академії, Кривий Рїг. Аптечна мережа «Гармонія», м. Чернівці
10	Супозиторії парацетамолом кофеїном	Парацетамол, кофеїн	Вїтепсол	Аптеки медичної академії, Кривий Рїг.

## Супозиторії та песарії, розроблені співробітниками кафедри технології ліків

11	Супозиторії з мезатоном	Мезатон		Аптека № 9, м. Харків,
12	Супозиторії «Лоравіт»	Лоратадину гідрохлорид	Супоцир	Аптека № 9, м. Харків, АТ «Лекхім-Харків»
13	Супозиторії з гліцерином	Гліцерину	Твердий жир, лецитин	Аптека № 9, м. Харків
14	Песарії з метронідазолом, анестезином, ментолом, к-тою молочною	Метронідазол, анестезин, ментол, кислота молочна	Масло какао	Аптека № 9, м. Харків,
15	Песарії з флуконазолом і олією амаранту	Флуконазол, олія амаранту	Макроголи (1:9)	Аптека № 9, м. Харків,
16	Супозиторії з фурадоніном (для дітей)	Фурадонін	Масло какао	Аптечна мережа «Гармонія», м. Чернівці



## ВИСНОВКИ

1. Наведено методологію створення твердих лікарських форм у вигляді супозиторіїв або песаріїв.

2. Запропоновано алгоритм розробки даних лікарських форм, що ґрунтується на системному підході та має на меті створення комбінованих лікарських препаратів на основі синтетичної та природньої сировини у формі супозиторіїв або песаріїв для промислового та аптечного виробництва.

3. Узагальнено основні показники якості супозиторіїв або песаріїв згідно нормативної документації щодо розробки даної лікарської форми в Україні.



ДЯКУЮ ЗА УВАГУ

