

## **СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

АСК- ацетилсалициловая кислота  
БАВ – биологически активное вещество  
БОА – бутилоксианизол  
БОТ – бутилокситолуол  
ВВ – вспомогательные вещества  
ВПД – время полной деформации  
ВМС – высокомолекулярные соединения  
ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография  
ГЛБ – гидрофильно-липофильный баланс  
ГПЯ – гидрогенизированное пальмоядровое масло  
ГХ – газовая хроматография  
ГХМ-5Т - гидрогенизированное хлопковое масло с 5%  
эмульгатора Т-2  
ИК – инфракрасная спектроскопия  
КЖ – кондитерский жир твердый  
ЛВ – лекарственное вещество  
ЛФ – лекарственная форма  
МАП – мукоадгезивный полимер  
МГД – моноглицериды жирных кислот дистиллированные  
МК – масло какао  
Мм – молекулярная масса  
МЦ – метилцеллюлоза  
НЛС – натрия лаурилсульфат  
Натрий КМЦ – натрий-карбоксиметилцеллюлоза  
НД – нормативная документация  
ПАА – полиакриламид  
ПАВ – поверхностно-активные вещества  
ПАК – полиакриловая кислота  
ПВП – поливинилпирролидон  
ПВС – поливиниловый спирт  
ПМАК – полиметакриловая кислота  
ПЭГ – полиэтиленгликоль  
ПЭО – полиэтиленоксид

ТТГ – твердые триглицериды  
ФС – фармакопейная статья  
ФСП – фармакопейная статья предприятия  
ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота  
ЯМР – ядерно-магнитный резонанс  
DAB – Deutsches Arzneimittel codex  
JPE – Japanese Pharmaceutical Excipients  
MAP – modified atmosphere packing  
NF – национальный формуляр  
Ph. Eur. – Европейская Фармакопея  
USP – фармакопея США

## ВВЕДЕНИЕ

Создание инновационных технологий и оборудования, получение высокоэффективных лекарственных средств нового поколения, обладающих избирательным и направленным действием, находится в фокусе пристального внимания специалистов. Особое значение имеет развитие и совершенствование такой отрасли, как фармацевтическая промышленность.

Одним из главных вопросов развития современной фармацевтической технологии в России на новом качественном уровне и решением задачи обеспечения лекарственными средствами населения является расширение ассортимента лекарственных препаратов российского производства. Увеличение доли отечественных лекарственных средств на российском фармацевтическом рынке, особенно инновационных разработок, невозможно без современных фармацевтических технологий и введения в эксплуатацию новейшего оборудования. Россия обладает огромным научным потенциалом, имеет очень хорошие школы химии, фармакологии, фармации и биологии, без которых развитие современной фармацевтической науки невозможно. Сочетание различных вышеупомянутых факторов, а также совершенствование системы государственной поддержки развития фармацевтической отрасли будут в полной мере способствовать выходу России на современный уровень производства.

Развитие фармацевтической промышленности является одним из приоритетных направлений промышленной политики России. Принятые в 2009 г. меры государственного регулирования направлены не только на преодоление негативных тенденций, проявившихся в период кризиса, но и на развитие фармацевтической отрасли в долгосрочной перспективе.

Минпромторгом России утверждена ФЦП «Стратегия развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 г.», результатом реализации которой должны быть:

- повышение уровня инноваций и технологий, используемых при разработке и производстве отечественных лекарственных средств, с целью повышения конкурентоспособности отечественных лекарственных средств, в первую очередь на российском фармацевтическом рынке, и формирования рынка инновационных проектов;
- привлечение и использование зарубежного научно-технического и производственно-технологического потенциала для решения вопросов интенсификации, технологической модернизации и развития российских фармацевтических предприятий в соответствии с международными стандартами;
- разработка новых и модификация существующих образовательных программ с целью создания системы опережающей подготовки и переподготовки высококвалифицированных кадров для современного фармацевтического производства и индустриальной науки.

По данным IMS Health, к 2015 г. объем мирового фармацевтического рынка составит примерно 1.1 трлн. долл. При этом CAGR (совокупный среднегодовой темп роста) в ближайшие 5 лет будет снижаться до уровня 3-6% против 62% в 2006-2010 гг.. Среди ключевых факторов развития мирового фармацевтического рынка важно отметить сокращение затрат на лекарственные средства в США, истечение сроков патентной защиты целого ряда препаратов на развитых фармацевтических рынках, рост спроса на лекарственные средства на быстроразвивающихся фармацевтических рынках.

Пока не найдены рациональные пути разработки лекарственных веществ, до введения вещества-кандидата на рынок проходит 12-15 лет. Из 5 тыс. соединений, проходящих лабораторные и доклинические испытания, обычно только пять признаются приемлемыми для клинических исследований, и в лучшем случае на одно из них разработчик получает разрешение как на эффективное и безопасное лекарст-

венное вещество. В настоящее время стоимость всего процесса разработки вещества-кандидата составляет около 1 млрд. долл. США, и отсеб вещества-кандидата на завершающих стадиях исследований означает существенные и невозполнимые затраты.

В представленном пособии рассмотрены основные определения, понятия, классификации суппозиториев. Подробно описаны основные этапы производства суппозиториев и представлено соответствующее оборудование. Большой объем информации посвящен вспомогательным веществам, применяемым в отечественной и зарубежной фармацевтической технологии суппозиториев. Кроме того, авторы пытались объяснить основные явления, механизмы воздействий, связать технологические параметры ведения процесса с физико-химическими, механическими и другими свойствами используемого сырья, получаемых промежуточных продуктов и конечных лекарственных форм. Наряду с общими принципами производства, представлены классические и инновационные технологии, показана перспективность новых технологий для производства оригинальных суппозиториев, уделено внимание контролю качества и стандартизации суппозиториев. Овещены основы биофармации суппозиториев, являющейся ступенью для понимания фармацевтической технологии.

Учебное пособие соответствует программе, разработанной на кафедре биомедицинской и фармацевтической технологии Московского университета тонкой химической технологии (МИТХТ) имени М.В. Ломоносова.

Пособие предназначено для студентов учреждений высшего профессионального образования, обучающихся по специальности «Химическая технология и биотехнология» (специализация «Биомедицинские и фармацевтические технологии»), подготовки магистров по программе «Фармацевтический инжиниринг» и «Промышленная фармация», для студентов фармацевтических вузов, обучающихся по программе «Фармация» дис-

циплины «Фармацевтическая технология», а также для системы послевузовского профессионального образования (аспирантура, интернатура, повышение квалификации и профессиональная переподготовка).

Издание может представлять интерес для специалистов фармацевтической промышленности, научных сотрудников, занимающихся исследованиями в области технологии суппозиториев.

При подготовке издания авторы использовали последние достижения фармацевтической науки в области разработки и производства суппозиториев. Все замечания и пожелания по совершенствованию структуры и содержания будут приняты авторами с благодарностью.

## Глава 1.

### СУППОЗИТОРИИ. ХАРАКТЕРИСТИКА. КЛАССИФИКАЦИЯ

#### 1.1 ИСТОРИЯ ТЕХНОЛОГИИ СУППОЗИТОРИЕВ

Первое упоминание о суппозиториях относится к 2600 г. до н.э. Уже в папирусе Эберса описаны суппозитории слабительные и применяемые при геморрое. Суппозитории общего действия (антиастматические, содержащие анис, мирру, мед, гусиный жир) были введены Гиппократом. Термин «суппозиторий» появился только в XVII в. Он был образован от латинского слова «supponere», что означает «заменять». Это связано с тем, что именно в 1650 г. были созданы мыльные суппозитории, широко используемые вместо очистительных клизм. До использования масла какао в качестве основы в древние времена применяли суппозитории, сформированные из жиров различных животных, меда, соков растений, растительных и животных порошков. В Средние века суппозитории готовили из смеси сала и воска, воска и мыла, из нитей шелковых и льняных тканей, пропитанных лекарственными мазями или медом. Эту лекарственную форму применяли в основном при геморрое и для борьбы с кишечными паразитами. Впервые масло какао в качестве суппозиторной основы использовано во Франции аптекарем Антуаном Бомом в 1766 г. и с этих пор является одной из наиболее известных основ.

Восьмое издание Немецкой Фармакопеи (1978 г.) дает суппозиториям следующее определение: *«Суппозитории – это лекарственные формы разовой дозировки, имеющие различную форму и предназначенные для введения в задний проход или влагалище, где они высвобождают активную субстанцию».*

Несмотря на то, что суппозитории впервые появились в серии Немецких Фармакопей издания DAB 3 (1890 г.) и издания DAB 5 (1910 г.), эта лекарственная форма отсутствует в трех томах Европейской Фармакопеи (1974-78 г.). При этом с исторической точки зрения, суппозитории относятся к одной из самых древних лекарственных форм.

Суппозитории описаны в русских травниках, лечебниках, рукописных фармакопеях XVI–XVIII столетий. Их изготавливали из мыла или сала, формой "яко гвоздочки". Иногда смеси бальзама, масла деревянного (оливкового) или меда и сока растений нагревали и расплавленную массу выливали в бумажные формы. В Российскую фармакопею 1802 г. входила статья "Свечки свинцовые (Cerei medicati s. Candellae saturnini)". Тонкие полоски ткани пропитывали горячей смесью из одного фунта воска желтого и половины унции укуса свинцового. После охлаждения полоски выглаживали на мраморе и натирали маслом. Применяли в уретру при сифилисе.

Начиная с Российской фармакопеи III изд. (РФ III) 1880 г., во всех отечественных фармакопеях имеются общие статьи, посвященные суппозиториям. Частных статей в них не было. Согласно общей статье "Мыльца. Суппозитории" (РФ III) – простые (без лекарственных веществ) мыльца изготавливали путем расплавления масла какао или смеси сала бычьего и воска и выливали в конусообразные стеклянные или бумажные трубки, вставленные во влажный песок. Лекарственные вещества вводили в основу с учетом их свойств. Длину и массу указывал врач, при их отсутствии суппозитории изготавливали массой 4 г и длиной 2 дюйма (1 дюйм равен 2.54 см).

Ввиду поступления лекарственных веществ, всасывающихся из нижней части прямой кишки через лимфатическую и венозную систему малого таза непосредственно в кровяное русло, ГФVIII указывала "Если в состав мылец и шариков входят ядовитые и сильнодействующие лекарственные вещества, то следует соблюдать правила о высших дозах, как для лекарственных форм для внутреннего применения". В ГФХ и ГФXI в общей статье указано "Суппозитории применяют для введения в полости тела. Различают суппозитории ректальные (свечи), вагинальные и палочки".



На возможность получать формуемые и стабильные по форме суппозиторные массы, не подверженные прогорканию, за счёт отверждения (гидрогенизации) подходящих растительных масел указывалось 30-е годы прошлого века. В 1934 г. рекомендовано к использованию отверждённое арахисовое масло «Astra-Fett», а 1939 г. Калдвел исследовано отверждённое нерафинированное масло семян масличной пальмы в качестве основы для суппозиторий. Позже фирма «Хоффман Ла Рош» в Базеле запатентовала, в качестве основы сложный эфир жирной кислоты пропиленгликоля. Но все эти основы имели тот недостаток, что плохо застывали, имея слишком низкую температуру застывания. К ним надо было дополнительно добавлять вспомогательные вещества: пчелиный воск, спирты жирного ряда, моностеараты глицерина и др., что приводило к новым технологическим трудностям.

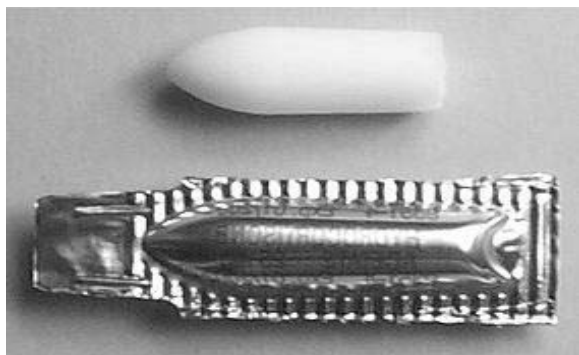
В 1948 г. Шнайдер сообщил о новой основе «С 48» фирмы «Имхаузен/ Виттэн («Imhausen/ Witten»), которая явилась поворотным моментом в разработке современных суппозиторных основ. Это была первая основа «Adeps solidus». В последующие годы из неё был разработан целый типовой ряд химически аналогичных основ, которые вначале назывались «Имхаузенские основы» («Imhausen-Massen»), а затем получили название «Witepsol» (производитель «Dynamit Nobel AG, Troisdorf»). За этими суппозиторными основами последовали такие продукты как масса «Estanarium» (производитель «Dynamit Nobel AG, Troisdorf»), затем – «Novata» (производитель «Henkel KGaA, Düsseldorf»). Согласно данным производителей, эти продукты изготавливаются путём этерификации определённых, соответствующих типов смесей жирных кислот растительного происхождения с глицерином.

С 50-х годов во Франции применяют основы «Suppocire» (производитель «Ets. Gattefosse SFPA, St. Priest-Lyon»). Основа представляет собой сложный эфир глицерина и жирной кислоты, полученный путём переэтерификации (интерэтерификации) отверждённых натуральных жиров, например,

из типа кокосового масла или нерафинированного масла семян масличной пальмы. Другие встречающиеся на рынке твёрдые жиры по своему составу близки к названным продуктам. Из-за своих натуральных исходных продуктов твёрдые жиры называют также «полу- или семисинтетическими» жирами. Встречается также и выражение «облагороженные жиры».

## 1.2 ОПРЕДЕЛЕНИЕ СУППОЗИТОРИЕВ

Согласно (ГФ XI, вып.2, С.151) «*Суппозитории (Suppositoria) представляют собой твердую при комнатной температуре и расплавляющуюся или растворяющуюся при температуре тела дозированную лекарственную форму*». Типичный внешний вид суппозитория представлен на рис.1.1.



**Рис.1.1.** Суппозитории в упаковке и без

Поскольку суппозитории являются пластичной системой с коагуляционно-кристаллизационной структурой, позволяющей расплавляться или растворяться при температуре тела, а, как известно, твердые тела не плавятся при температуре тела и для их разрушения необходимо механическое воздействие, в проекте ГФ XII исключено определение «твердое». Определение звучит следующим образом: «*Суппозитории – дозированная лекарственная форма, расплавляющаяся или растворяющаяся при температуре тела и предназначенная для введения в полости тела*».

Таким образом, суппозитории представляют собой твердые однодозовые лекарственные средства, форма, объем и консистенция которых, должна соответствовать ректальному применению.

### 1.3 КЛАССИФИКАЦИЯ СУППОЗИТОРИЕВ

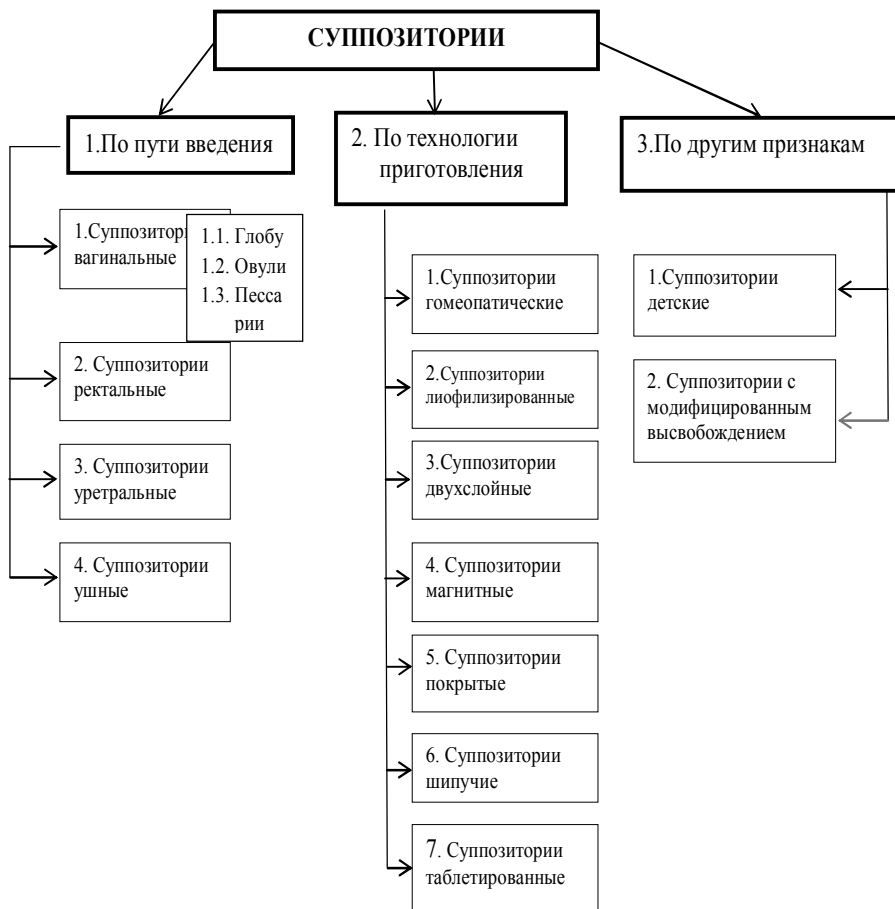
В зависимости от строения и особенностей полостей тела суппозиториям придают различные геометрические очертания и размеры (рис.1.2).



Рис.1.2. Формы суппозиторияев

Различают суппозитории ректальные (свечи) – *suppositoria rectalia*, вагинальные – *suppositoria vaginalia* и палочки – *bacilli*. Согласно проекту ГФ XII «различают суппозитории: ректальные (свечи) – *suppositoria rectalia*, вагинальные – *suppositoria vaginalia*».

Классификация суппозиторияев представлена на рис.1.3.



**Рис.1.3.** Классификация суппозитория (Коржавых Э.А., 2004)

Ректальные суппозитории вводятся в прямую кишку, вагинальные – во влагалище, палочки – в мочеиспускательный и другие каналы (шейку матки, слуховой проход, свищевые и раневые ходы).

**Ректальные суппозитории** (*suppositoria rectalia*) могут иметь форму:

- конуса;
- цилиндра с заостренным концом;
- иную форму с максимальным диаметром 1.5 см.

Наиболее рациональной формой является форма «сигары», так как суппозитории этой формы легко преодолевают сопротивление кольцевого сфинктера прямой кишки и не выпадают наружу (рис.1.4).



**Рис. 1.4.** Ректальный суппозиторий

Масса одного ректального суппозитория должна быть в пределах 1-4 г. Если масса в рецепте не указана, готовят суппозиторий массой 3 г. Масса ректального суппозитория для детей должна находиться в пределах 0.5-1.5 г. Максимальный диаметр суппозитория не должен превышать 1.5 см. Ректальные суппозитории могут использоваться как для получения местного действия, так и для достижения системного эффекта.

**Вагинальные суппозитории** (*suppostoria vaginalia*) могут быть:

- сферическими (шарики, глобули);
- яйцевидными (овули);

в виде плоского тела с закругленным концом (пессарии).

Форма pessaria (рис.1.5) наиболее рациональна, так как суппозитории этой формы лучше облегаются вагиной и имеют наибольшую площадь соприкосновения со слизистой. Масса вагинальных суппозитория должна находиться в пределах 1.5-6.0 г; если при экстенпоральном приготовлении в рецепте она не указана, то готовят суппозиторий массой не менее 4 г.



**Рис. 1.5** Вагинальные суппозитории

Вагинальные суппозитории, в основном, предназначены для местного действия, например, противогрибкового (табл.1.1).

**Таблица 1.1.** Рецептúra вагинальных противогрибковых суппозиторий на основе сертаконазола

| <b>Ингредиенты на один суппозиторий<br/>массой 3.0 г</b>   | <b>Количество, г</b> |
|--|----------------------|
| Сертаконазола нитрат   | 0.300                |
| Витепсол   | 1.305                |
| Суппоцир   | 1.305                |
| Кремния диоксид коллоидный безводный   | 0.090                |
| Суппозитории овальной формы, воскообразные, белого цвета.<br>Применяют в качестве противогрибкового средства |                      |

Масса суппозиторий имеет важное значение, поскольку:

- при малой массе после расплавления или растворения суппозитория образуется небольшое количество жидкости с высокой концентрацией лекарственных веществ, что может вызвать раздражающее действие в месте введения;
- для более тесного контакта лекарственных веществ с тканями необходимо, чтобы после растворения или расплавления суппозитория образовалось количество жидкости, достаточное для покрытия определенной площади слизистой.

- действующее вещество или вещества могут быть диспергированы или растворены в простой или сложной основе, которая может быть растворимой или не растворимой, но такой, которая плавится при температуре тела или диспергируется в воде.

**Палочки** (*bacilli*), как правило, имеют форму цилиндра с заостренным концом. В большинстве случаев диаметр палочек составляет 2-5 мм, длина доходит до 12 см. Масса палочки должна быть в пределах 0.5-1.0 г. Эти лекарственные формы предназначены для введения в фистульные ходы мочевого пузыря, в мочеиспускательный и другие анатомические каналы (канал шейки матки), слуховой проход и другие природные и патологические полости, свищи и т.д.

По технологии изготовления суппозитории делятся на:

**Лиофилизированные суппозитории.** Изготовление суппозиторияев посредством сублимационной сушки (лиофилизации) впервые описано Лангом и Шпайсером в 1958 г. Лиофилизированные суппозитории не плавятся и не растворяются в воде. Вследствие пористой структуры они поглощают воду. Составные части каркаса размягчаются, что может привести к его разрушению и образованию текучей, легко деформируемой пластической массы. В тестах *in vitro* лиофилизированные суппозитории в течение нескольких минут разрушаются, в прямой кишке; время разрушения составляет около 30 минут. Однако, как и все лиофилизированные препараты, эта лекарственная форма гидролабильна и требует особых условий хранения.

**Пористые суппозитории,** благодаря пористой структуре и большой общей (внутренней) поверхности, быстро распадаются в незначительном количестве секрета слизистой прямой кишки и высвобождают содержащиеся в них лекарственные вещества. Такие суппозитории на основе масла какао, лазупола, ГХМ-5Т имеют меньшее время деформации по сравнению с «монолитными» суппозиториями. Суппозитории, полученные таким способом, быстро растворяются в прямой кишке, не вызывая ее раздражения.

*Прессованные (или таблетированные) суппозитории* имеют важное значение в совершенствовании технологии суппозитория, так как такая технология является способом нетермического приготовления путем прессования композиций охлажденных и измельченных основ с лекарственными веществами. Преимущество технологии – в возможности предотвращения деструкции термолабильных лекарственных веществ, отсутствии седиментации действующего вещества и предотвращения его несовместимости с расплавленной суппозиторной основой. Этот метод может применяться в случае использования пластичных основ.

Приготовление таких суппозитория заключается в переводе жировых суппозиторных масс в порошкообразное состояние. Порошок может свободно высыпаться из загрузочной воронки; таким образом, суппозитории можно готовить, подобно таблеткам, методом прессования, используя матрицы и пуансоны соответствующей формы. Для достижения точности дозирования и сыпучести из загрузочного бункера суппозиторную массу охлаждают в холодильной камере до температуры 3-5 °С, измельчают и просеивают через сито. Для улучшения технологических свойств в массу вводят разбавители (лактозу, сахарозу, диоксид кремния) в количестве до 10-20%, скользящие вещества – крахмал и диоксид кремния (до 3-5%). В процессе изготовления прессованных суппозитория потребуется приложить незначительные усилия выталкивания, так как частицы жировой основы служат смазкой в пристеночном слое вследствие их интенсивного пластического течения. Поскольку масса дозируется по объему, следует использовать коэффициенты замещения лекарственных веществ.

Методом прессования на эксцентриковых таблеточных машинах при охлаждении пуансона, матрицы и кожуха можно получать от 40 до 100 тыс. суппозитория в час. Метод прессования пригоден в производстве суппозитория с сердечными гли-



козидами, некоторыми термолабильными гормональными препаратами, биогенными стимуляторами, так как в процессе приготовления обеспечивается высокая точность дозирования и термостабильность лекарственных веществ. Данным методом также получают суппозитории с лекарственными веществами противовоспалительного действия нестероидной природы, такими как кислота мефенаминовая или парацетамол.

*Шпунчие суппозитории* представляют собой смесь гранулированных  $\text{CO}_2$ -образующих веществ и основы. Они предложены как слабительные средства, действие которых основано на возбуждении моторики кишечника двуокисью углерода, которая образуется при деформации суппозитория в прямой кишке в присутствии следов влаги. В качестве активных компонентов в этих суппозиториях используют высушенные кислотнo- и щелочно-реагирующие вещества (карбонат, гидрокарбонат и гидрофосфат натрия, карбонат аммония, органические кислоты). Полученные суппозитории должны выделять диоксид углерода непосредственно после введения. Послабляющее действие «шипучих» суппозиторияев у 80% больных развивается через 10-30 мин после применения, в то время как эффективность официальных суппозиторияев за одинаковый период составляет 24%.

*Двухслойные (или двухсоставные, многослойные) суппозитории* являются примером дальнейшего совершенствования в технологии суппозиторияев. Среди слоеных суппозиторияев различают суппозитории с *горизонтальным слоем* и ядром и перекрывающим слоем (*концентрические слои*). Создание горизонтальных слоев позволяет преодолеть химическую несовместимость субстанций. Для изготовления суппозиторияев с горизонтальным слоем можно использовать осевое разделение текучей формы, которая еще дополнительно разделена поперек. Изготовление суппозиторияев с концентрическими слоями рационально, если содержащиеся в соответствующих слоях субстанции обладают различным временем действия. При производстве таких суппозиторияев в

отдельных отверстиях заливочной формы сначала формируют коническую или стержневую основу, в которой остается объем для ядра. После затвердевания наружного слоя конус или стержень извлекается, и свободный объем заполняется массой ядра. Для оболочки и ядра основа должна иметь различные температурные диапазоны плавления.

В суппозиторную форму последовательно вводят смесь основы (наполнителя) с соответствующей дозой одного или двух лекарственных веществ, затем – слой основы, и вновь смесь с дозой второго лекарственного вещества. Такой многослойный суппозиторий обеспечивает высокую терапевтическую эффективность ректального средства. Оболочку подобных суппозиторияев изготавливают из основы с менее высокой температурой плавления. Она содержит лекарственные вещества местного действия (анестезин, экстракт красавки и т.п.). В стержень вводят вещества, оказывающие резорбтивное действие на организм. Для стержня используют основу, имеющую более высокую температуру плавления. С помощью двухслойных суппозиторияев добиваются интервального эффекта и устранения несовместимостей, сочетают местное и резорбтивное действие лекарственных веществ.

Разработаны двухслойные суппозитории, содержащие в наружном слое 35 мг кислоты ацетилсалициловой, а во внутреннем – 25 мг дипиридамола, что обеспечивает последовательное фармакологическое действие лекарственных веществ, уменьшает суточную дозу, снижает побочные эффекты. В качестве основы для внутреннего слоя суппозиторияев используют основу Suppocir cs2x, для наружного – ПЭГ. Лекарственные вещества вводят путем суспендирования.

Используют и другой способ получения двухслойных суппозиторияев, обеспечивающих *интервальный эффект* – подготовку организма к действию лекарственных веществ с помощью ранее введенного лекарственного вещества. Внешний слой таких суппозиторияев (оболочка) приготавливают

методом выливания массы в охлажденную форму и последующим погружением в каждую форму металлических стержней для образования полости. После охлаждения в полости заливают суппозиторную массу для формирования внутреннего слоя ядра.

Для получения двухслойных суппозитория в форму для выливания последовательно вносят расплавленные водорастворимую и липофильную основы. Для связывания обоих слоев используют ПАВ, легко растворимые в водорастворимом или жировом веществе основы.

Предложены двухслойные суппозитории, содержащие в наружном слое камфору, во внутреннем – строфантин. Такое строение обеспечивает последовательность действия этих веществ. В качестве основы оболочки используют ПЭО-4000, для стержня – лазупол G.

Также предложены *двугостевые суппозитории*, передняя часть которых содержит противовоспалительные и противоотечные лекарственные вещества, а другая часть - анальгетики или местные анестетики (барбитураты, морфин, прокаин и др.). Обе части на липофильной основе выливают раздельно в одной форме для суппозитория.

Ускоренное высвобождение лекарственных веществ обеспечивают также *полые суппозитории*, заполняемые эмульсиями, суспензиями или растворами лекарственных веществ. Применение полых суппозитория позволяет увеличить количество включаемых в полость масел, например, облепихового масла на один суппозиторий до 2-3 г, против 0.5 г в выпускаемых суппозиториях. В качестве материала для изготовления корпуса полых суппозитория могут быть использованы желатин, жиры, парафин и др. Оптимальным материалом для изготовления корпуса полого суппозитория является пчелиный воск.

*Раздельные суппозитории* дают возможность, с одной стороны, подобрать подходящую для возраста ребенка дозировку у детских суппозиториях, а с другой стороны – поскольку детская доза составляет половину взрослой дозы – использовать суппозитории также для взрослых. Примерами являются детские суппозитории «Adumbran» (Германия), «Primperan» и «Ponsty» (Франция). Изготовление таких суппозиториях осуществляют посредством осевого раздела суппозиторной заливочной формы, в которой каналы занимают половину суппозитория после суженной части. Композиция суппозитория и условия изготовления подбираются таким образом, чтобы предотвратить седиментацию лекарственных веществ в заливочной форме.

*Тампоновые суппозитории* служат для лечения заболеваний анальной области (геморрой, анальных трещин и т.д.). Они содержат по всей длине вделанные марлевые полоски или марлевые мешочки. Одна часть марли выступает из суппозитория наружу и должна с одной стороны предотвратить излишнее перемещение суппозитория, а с другой стороны преимуществом служит очистка прямой кишки от загрязнений. Рекомендуется перед введением охлаждать свечи (например, в холодной воде). Поверхность тампоновых суппозиториях может быть дополнительно покрыта мазью, содержащей действующие вещества, или смочена раствором действующих веществ.

Упаковкой для тампоновых суппозиториях является футляр, из которого их извлекают за края марли. Возможно получение суппозиториях как цилиндрической, так и торпедообразной формы.

Кроме того, различают суппозитории *общего и локального действия*. Суппозитории общего действия рассчитаны на быстрое всасывание действующих веществ в кровь. Суппозитории местного действия применяют главным образом для облегчения дефекации, с целью местного воздействия лекарственного вещества на тот или иной воспалительный процесс, для снятия болей и т.д.

В настоящее время вагинальные суппозитории применяют, в основном, с целью местного действия – противомикробного, противогрибкового, дезинфицирующего, вяжущего, прижигающего, анестезирующего, противозачаточного, а ректальные, в большинстве случаев, рассматривают как лекарственную форму общего действия. Последние назначают при нарушении сердечно-сосудистой деятельности, нервно-психических расстройствах и т.д. Применение в таких случаях обусловлено быстротой воздействия лекарственных веществ, назначаемых в форме суппозитриев. Как известно, лекарственные вещества, всасываясь через слизистую оболочку прямой кишки, попадают в геморроидальную вену, из нее – в нижнюю полую вену и затем в общий кровоток, минуя защитный барьер печени. Считается, что по скорости действия лекарственных веществ суппозитории не только не уступают, но и в некоторых случаях даже превосходят лекарственные формы для перорального, подкожного или внутримышечного введения.

Учитывая это обстоятельство, при изготовлении суппозитриев необходимо строго соблюдать правила дозировки ядовитых и сильнодействующих лекарственных веществ (при аптечном производстве). Из других преимуществ суппозитриев, как лекарственной формы, можно отметить снижение степени и частоты аллергизирующего действия препарата, уменьшение или исчезновение побочного действия лекарственных веществ, а также независимость эффекта всасывания от заполнения пищеварительного тракта. В настоящее время выпускается достаточно разнообразный ассортимент суппозитриев. В виде суппозитриев можно вводить вещества, имеющие неприятные органолептические свойства, а также несовместимые в других лекарственных формах. В виде суппозитриев возможно введение таких высокомолекулярных соединений, как инсулин и гепарин, проведение безболезненной премедикации; введение в наркоз и создание основного наркоза.

Тот факт, что многие *нестероидные противовоспалительные препараты* (НПВС) хорошо всасываются из кишечника, широко используют для их применения в виде ректальных суппозитория и мазей, в том числе в педиатрической и гериатрической практике.

НПВС, введенные в прямую кишку, могут быстрее и эффективнее проявить свое действие в результате особо благоприятных условий всасывания. Дистальный отрезок пищеварительного тракта, благодаря анатомо-физиологическим особенностям (богатая венозная сеть), представляет собой область организма, где процессы всасывания достигают особой напряженности и отличаются отсутствием или крайне незначительным участием пищеварительных ферментов. Как правило, поступление абсорбированных в прямой кишке веществ осуществляется одновременно через кровеносную и лимфатическую систему, имеющие в этой области особое развитие.

По степени снижения раздражающего действия на слизистую оболочку желудка (что индуцирует возникновение НПВС-гастропатии), лекарственные формы НПВС можно расположить в следующий ряд:

- таблетка простая > таблетка, покрытая оболочкой > сироп
- >таблетки или порошки быстрорастворимые шипучие
- > таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой
- > суппозитории ректальные.

В связи с этим, ректальные суппозитории НПВС являются достойной и признанной альтернативой пероральным формам.

К сожалению, большая часть ассортимента суппозитория НПВС выпускается зарубежными фармацевтическими компаниями, в России производятся только суппозитории на основе парацетамола, метамизола натрия, диклофенака, и отсутствует выпуск комбинированных суппозитория системного действия.

Ряд отечественных научных публикаций посвящен исследованиям по созданию *комбинированных суппозиториев* с НПВС, представляющих сочетание ортофена или индометацина с глюкозамином, кислоты ацетилсалициловой с дипиридамолом, парацетамола с дротаверином, парацетамола с норсульфазолом.

В качестве *местноанестезирующего средства* применяют суппозитории массой 1.1 г, содержащие прокаина гидрохлорид 0.1 г и твердый жир в качестве основы.

Заслуживает внимания получение суппозиториев с *модифицированным высвобождением*. Суппозитории с пролонгированным высвобождением должны выделять действующее вещество в течение 24 часов. Основа для таких суппозиториев состоит из жирных триглицеридов с температурой плавления выше 37 °С, растворимых в водных растворах субстанций (аминокислоты, сахар, декстрин и т.д.) с низкой вязкостью, набухающего полимера (например, полиакрилата натрия) и водорастворимого ПАВ (полисорбат 80). Для подтверждения модифицированного высвобождения проводят соответствующее испытание таких суппозиториев.

Для суппозиториев с модифицированным высвобождением лекарственного вещества или пролонгированным местным действием предложено использовать пеллеты, покрытых оболочкой. При получении таких пеллет необходимо принимать во внимание, что скорость диффузии включенных лекарственных веществ через мембрану пеллет является контролирующим фактором абсорбции. Следует отметить, что ректально введенные суппозитории с пеллетами перемещаются вдоль прямой кишки, поэтому при дефекации не все они будут выведены. При последующем новом применении сохранившиеся в кишечнике пеллеты могут быть причиной передозировки.

*Контролируемую доставку* лекарственных веществ, при ректальном введении можно осуществлять путем использования суппозиториев с *пленочными покрытиями*, замедляющими диффузию лекарственных веществ, или путем заключения суппозиториев в *капсулы*. Проведены начальные

исследования вагинального суппозитория, содержащего 20% ноноксимола-9 (9-моно(*n*-нонилфениловый) эфир полиэтиленгликоля), названного «длительно действующим с непрерывным высвобождением спермицида» («Long Acting Sustained Release with Spermicide – LASRS»).

При получении *магнитных суппозитория* в качестве магнитного компонента используют мелкодисперсный феррит бария, в качестве суппозиторных основ — масло какао, витепсол, сплав эмульгатора №1 и твердого жира, а также полиэтиленоксидную основу. Для получения магнитных суппозитория разработана специальная технология, включающая стадию дозирования суппозиторной массы и формирования суппозитория в достаточно однородном магнитном поле с последующей стадией намагничивания и контроля величины магнитной индукции на полюсах.

Чтобы повысить устойчивость хранения суппозитория в экстремальных условиях, так называемых, «тропически устойчивых» суппозитория, в качестве внешнего покровного слоя применяют полимерные вспомогательные вещества, такие как поливиниловый спирт, полиэтиленгликоль 1500-7000, цетомакрогол 1000 или полиоксиэтиленстеарат. Нанесение покрытия проводят методом распыления.

*Суппо-капс* представляет собой комбинацию суппозитория с твердыми желатиновыми капсулами. Получение подобной формы полно охарактеризовано в патенте Эккертом в 1977 г. Суппо-капсы изготавливаются введением размягченной желатиновой капсулы в заливочную форму свечей. Являясь аналогом слоеных суппозитория, в суппо-капсах могут быть разделены друг от друга несовместимые вещества. Вещества, которые лучше абсорбируются из гидрофильной, чем из жировой основы, могут содержаться растворенными в полиэтиленгликоле или суспендированными в желатиновой капсуле. Напротив, действующие вещества, для которых преимущественно используют липофильный носитель, вводятся в жироподобную суппозиторную массу.



## 1.4 ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ СУППОЗИТОРИЕВ

*Преимущества суппозиториев.* Действующее вещество частично или полностью минуя печень и попадает в кровь без изменения структуры. Характер действия – местный и резорбтивный. Отсутствует раздражающее действие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта больных. Действующее вещество не разлагается под влиянием ферментов или pH среды ЖКТ. Уменьшается уровень аллергических реакций. Лечебный эффект надежен, быстр и без дополнительных нагрузок на организм.

Высокая эффективность суппозиториев позволяет использовать их в массовой терапии больных: в педиатрии, гериатрии, психиатрии, при поражении печени, системы пищеварительного тракта, нарушении процессов глотания, всасывания, при токсикозах беременности. Суппозитории могут быть введены больным в бессознательном состоянии. Медикаментозная терапия суппозиториями не требует специализированного медицинского персонала. Кроме того, положительными свойствами суппозиториев являются простота и безболезненность введения препарата (ректальное введение не требует специального инструментария и проводится без нарушения целостности кожного покрова), отсутствие опасности внесения инфекции, а также возможность совмещения в суппозиториях ингредиентов с различными фармакологическими и физико-химическими свойствами, компактность, доступность для заводского и аптечного производства.

*Недостатками* данной лекарственной формы являются неустойчивость при хранении и трудоемкость изготовления. Знания о механизме всасывания из прямой кишки ограничены и не всегда обобщены. Некоторые хронические заболевания прямой кишки ограничивают применение суппозиториев. Кроме того, отдельные больные неохотно принимают суппозитории из-за мнимой неэстетичности.

## 1.5 ТРЕБОВАНИЯ, ПРЕДЪЯВЛЯЕМЫЕ К СУППОЗИТОРИЯМ

Необходимое качество суппозитория обеспечивается следующими требованиями:

- обеспечивать необходимый фармакологический эффект, местное или общее действие лекарственных веществ на организм;
- воспринимать (включать в себя) лекарственные вещества и высвобождать их при применении.
- не изменяться под действием воздуха, света и не реагировать с водимыми в них лекарственными веществами.
- не быть токсичными, не вызывать аллергических реакций, быть биологически безвредными.

Все суппозитории, особенно ректальные и уретральные, должны обладать *достаточной твердостью*, позволяющей преодолеть сопротивление тканей и сфинктеров; в противном случае они деформируются и применение их становится невозможным.

Суппозитории, приготовленные на основах, не растворяющихся в секретах слизистых оболочек, *должны плавиться при температуре не выше 37°C*, причем необходимо, чтобы плавление их происходило в коротком интервале температур (1-2°C). Для таких суппозитория определяют время их полной деформации, которое должно быть не менее 3 и не более 15 мин.

Время растворения суппозитория, изготовленных на гидрофильных основах, не должно превышать 1 ч (определяют в воде).

*Вязкость* расплавленного или растворенного при температуре тела суппозитория должна быть достаточной для замедления седиментации и равномерного распределения лекарственных веществ по слизистой оболочке прямой кишки, влагалища, в полости организма. Образовавшаяся после расплавления или растворения суппозитория *жидкая масса* должна *самопроизвольно растекаться* по слизистой оболоч-

ке, образуя равномерный слой. Это условие необходимо для обеспечения тесного контакта лекарственного вещества с тканями и его надлежащего всасывания.

Суппозитории *должны легко отдавать включенные в них лекарственные вещества*. Это качество зависит как от свойств основы, применяемой для приготовления суппозитория, так и от способа введения лекарственных веществ в основу. Легко отдают действующие вещества гидрофильные основы (кроме ПЭО), так как они способны растворяться в секретах слизистых оболочек. Гидрофильные основы (желатино-глицериновая, производные целлюлозы), которые имеют высокую вязкость и не вытекают из места введения, обеспечивают пролонгированное действие лекарственных веществ. Эти основы также подходят для формирования уретральных суппозитория, т.к. не плавятся при введении.

Из гидрофобных основ отдача лекарственных веществ, происходит медленнее. При изготовлении суппозитория необходимо помнить, что лекарственные вещества, введенные в состав этих лекарственных форм в виде водных растворов, всасываются значительно легче и оказывают местное действие быстрее, чем введенные в сухом виде.

Выбор основы обусловлен, прежде всего, предполагаемым *местом введения* суппозитория (прямая кишка, влагалище или уретра), а также характером действия лекарственных веществ. Для обеспечения продолжительного *локального действия* жировые основы должны иметь низкое гидроксильное число, достаточно высокую вязкость и относительно высокую температуру плавления.

Вагинальные суппозитории преимущественно обеспечивают *местное действие* и готовят на жировых основах с относительно низкой температурой плавления (32-34°C) и достаточно высоким гидроксильным числом, что улучшает растекание и смачиваемость слизистой.

*Резорбтивное действие* предполагает высокую степень и скорость абсорбции лекарственных веществ. Достигается этот эффект в том числе низкой вязкостью и поверхностным натяжением расплавленной основы, за счет чего она хорошо растекается по слизистой, облегчается диффузия лекарственных веществ в ректальную жидкость, увеличивается скорость растворения и площадь всасывания активной субстанции. Важную роль здесь играет наличие определенного количества ПАВ, а также растворимость лекарственных веществ. Высокую скорость высвобождения из жировых основ имеют легкорастворимые в воде вещества и определенные нерастворимые в воде и жире субстанции с оптимальным размером частиц.

*Дисперсность лекарственных веществ* оказывает существенное влияние на скорость и полноту их высвобождения и всасывания, а следовательно, терапевтическую эффективность лекарственных препаратов.

В процессе изготовления суппозиториев суспендированная твердая фаза приобретает большую однородность за счет уменьшения количества крупных частиц, при этом средний размер частиц в суппозиториях ниже, чем у соответствующих исходных субстанций.

*С технологической точки зрения* выбор основы определяют: метод изготовления суппозиториев, используемое оборудование и масштабы производства, физико-химические свойства лекарственных веществ и способ их введения в основу, однородность дозирования, соответствие всех показателей качества полученных суппозиториев требованиям ОФС.

*Метод изготовления суппозиториев* требует от основы определенных структурно-механических свойств. Так, суппозиторные основы для способа ручного формования при температуре 20–25 °С должны быть пластичны. Высокая пластичность характерна для жиров, содержащих при комнатной температуре 10–30 % кристаллической фазы. В пластичном жире кристаллы твердых триглицеридов образуют

решетку, внутри которой находится значительное количество жидкой фазы. При сильном охлаждении все триглицериды кристаллизуются и любой жир теряет пластичность.

По своим структурно-механическим свойствам масло какао подходит для ручного формования суппозиторий. К жировым основам при методе выливания предъявляются иные взаимосвязанные требования: основы должны плавиться, минуя стадию размягчения, т.е. иметь крутой профиль плавления, и обладать достаточно высокой скоростью кристаллизации с образованием устойчивой полиморфной модификации. Поэтому они должны характеризоваться узким интервалом температур начала – конца плавления и небольшой разницей температур плавления – застывания. Эти качества жиров определяются особенностями их состава. Чем более однороден жирнокислотный и глицеридный состав липофильной основы, чем меньше в ней содержание триглицеридов с остатками ненасыщенных кислот, тем более она соответствует обозначенным требованиям. Природные жиры, как правило, имеют достаточно разнообразный и варьирующийся химический состав. В этом смысле получение полусинтетических жиров более узкого заданного состава на основе природного сырья способствует решению вышеуказанных технологических задач.

При больших объемах промышленного производства суппозиторий используется высокоскоростное оборудование, требующее быстрой кристаллизации суппозиторных основ или использования основ, устойчивых к «шоковому охлаждению» (перепад температур порядка 40-50 °С). В результате резкого отверждения не должна увеличиваться хрупкость суппозиторий. Сбалансированный жирнокислотный состав глицеридов (оптимальное соотношение ацильных остатков с короткой, средней и длинной цепью), повышение содержания парциальных глицеридов в жировых основах препятствует их ломкости и позволяет использовать для работы любого производственного оборудования. Хрупкость

синтетических лауриновых жиров с низким гидроксильным числом уменьшается при добавлении небольшого количества твинов, касторового масла, глицерина, пропиленгликоля. Малообъемные производства могут использовать, при необходимости, жиры нелауриновой природы как более вязкие, но менее стабильные.

Суппозитории должны иметь *правильную одинаковую форму, однородную массу*, определяемую визуально на срезе по отсутствию вкраплений, кусочков основы, других включений, частиц различной окраски, кристаллических блесков, наличие воздушного стержня допустимо. Отклонения в массе суппозиториев допускаются в пределах 5%. Лекарственные вещества в них *должны быть точно дозированы* (на них распространяется правило высших разовых и суточных доз для внутреннего применения веществ списка А и Б).

Суппозитории по *микробиологической чистоте* Государственной фармакопеей отнесены к категории 3А, т.е. должны в 1 г содержать не более 1000 аэробных бактерий и 100 грибов при отсутствии *Escherichia coli*.

## **1.6 ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ СУППОЗИТОРИЕВ**

Суппозитории имеют ряд специфических особенностей:

- \* способны обеспечивать как местный (локальный) – слабительное, противовоспалительное и т.п., так и общий (резорбтивный) фармакологический эффект;
- \* являются дозированной лекарственной формой, что позволяет назначать в суппозиториях вещества списков А, Б, наркотических;
- \* в суппозитории можно вводить лекарственные вещества различных фармакологических групп, обеспечивать подготовку воздействия одного лекарственного вещества другим; в виде суппозиториев эффективно применение снотворных веществ, диуретиков, сердечных гликозидов и др.;
- \* в состав суппозиториев можно ввести лекарственные вещества разных агрегатных состояний и консистенции;

- \* в состав суппозиториев можно вводить лекарственные вещества, несовместимые в порошках, микстурах;
- \* они позволяют вводить лекарственные вещества, которые разрушаются под действием пищеварительных ферментов при введении *per os* (антибиотики, витамины, ферменты, гормоны и др.);
- \* их можно назначать в тех случаях, когда невозможен прием препарата *per os* (при нарушении акта глотания, при рвоте, после операций на верхних отделах желудочно-кишечного тракта; при заболеваниях желудка, печени, желчевыводящих путей; при бессознательном состоянии пациента, в психиатрии);
- \* эффективны при лечении заболеваний органов малого таза, при токсикозе беременности и др.;
- \* эффективны в качестве носителей спермицидных лекарственных веществ;
- \* при применении суппозиториев отсутствуют такие явления, как рвота, ощущение горечи, нет отрицательного влияния запаха, меньше аллергических реакций;
- \* удобны для применения в педиатрии и гериатрии.

Большой интерес для специалистов практической медицины представляет применение суппозиториев для ректального и вагинального способов введения.

Лекарственные средства для ректального применения (ректальные лекарственные средства) предназначены для введения в прямую кишку для общего или местного действия. Они могут быть использованы также с диагностической целью.

Возросло значение ректальных суппозиториев как средства быстрой доставки лекарственных веществ, в случаях, угрожающих жизни. Выпускаются суппозитории для купирования гипертонических кризов, спазма кровеносных сосудов и бронхов, быстрого восстановления сердечного ритма и расстройства дыхания. В ряде случаев лекарственные вещества, введенные в суппозитории, поступают в кровь быст-

рее, чем при подкожном введении, и оказывают терапевтический эффект в меньших дозах (эстрогенные гормоны). Перспективность этой лекарственной формы становится более очевидной, если учесть, что некоторые лекарственные вещества, принятые внутрь, инактивируются пищеварительными соками, травмируют желудочно-кишечный тракт.

Особенности кровоснабжения прямой кишки обуславливают попадание лекарственного вещества в большой круг кровообращения, минуя печень, выполняющую анти-токсическую функцию, а скорость всасывания действующего вещества при ректальном введении может быть приравнена к скорости внутримышечной инъекции. Поэтому дозы лекарственных веществ в суппозиториях, особенно ядовитых и сильнодействующих, должны проверяться точно так же как в лекарственных формах для инъекционного введения.

В Европе выпускается порядка 800-1000 наименований суппозиториев. В РФ зарегистрировано более 200 наименований суппозиториев. На суппозитории приходится около 16% российского рынка мягких лекарственных форм (около 2% от общего объема рынка лекарственных средств). Номенклатура суппозиториев, производимых в ведущих европейских странах (Франция, Испания, Италия, Германия), охватывает практически все фармакотерапевтические группы. Возрастает доля обезболивающих и жаропонижающих суппозиториев, противогипертонических и сердечных, спазмолитического действия, противоастматического, транквилизаторов, снотворных и успокаивающих средств. Фармацевтическая промышленность Германии выпускает 33% суппозиториев с лекарственными веществами местного действия и 67% общего действия. Эти препараты применяются не только при локально протекающих процессах, но и для лечения общих патологических состояний.

На фармацевтический рынок РФ поставляют суппозитории более 50 производителей, из более, чем 20 стран. Лидерами являются: Германия, Франция, Италия и Швейцария.



Производителями большинства суппозиториев являются фирмы: «Нижфарм» (Россия), «Berlin Chemie» (Германия), KRKA (Словения), «Познаньский ФЗ» (Польша), «Boehringer Ingelheim», «Merckle» (Германия), «Pharco Pharmaceuticals» (Египет), «Pharmachim» (Болгария), «AWD», «Schering», «Dr. Kade» (Германия), «Aripol-Krasow» (Польша), «Biogal» (Венгрия), «Slovakofarma» (Словацкая республика), «Novartis» (Швейцария), «UPSA» (Франция), «Poli» (Италия), «Sagmel» (США).

В тоже время наблюдается неоправданное дублирование составов суппозиториев, а также дозировки лекарственных веществ. Количество суппозиториев в одной упаковке не всегда соответствует курсу лечения. Так, суппозитории с диклофенаком натрия выпускаются по 0.025; 0.050 и 0.1 г; с пироксикамом по 0.01; 0.02; с индометацином по 0.05; 0.1 г; с мезалазином (5-аминосалициловая кислота) по 0.25; 0.5; 1.0 г; с парацетамолом по 0.08, 0.12, 0.125, 0.15, 0.17, 0.25, 0.3, 0.325, 0.33, 0.5, 0.6, 0.8 и 1 г; с бисакодиллом по 0.005; 0.01.

В большинстве случаев суппозитории, предназначенные для местного действия, содержат противогрибковые и антимикробные средства. Ряд суппозиториев содержит нестероидные противовоспалительные вещества.

Примерами общего резорбтивного действия являются суппозитории с диклофенаком, пироксикамом, парацетамолом. Последние содержат: парацетамол – 50 мг; 100 мг; 250 мг; 500 мг, а качестве суппозиторной основы - жир твердый (витепсол W35) до получения суппозитория массой 1.25 г или 2.25 г. Суппозитории с противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим действием включают: диклофенак натрия 0.10 г и жир твердый (витепсол W35) до получения суппозитория массой 2.3 г.

Выпускаются суппозитории, оказывающие снотворное (диазепам), гипотензивное (папаверина гидрохлорид), отхаркивающее (амброксол) и седативное (скополамина бутилбромид) действие. Так анальгезирующие суппозитории содержат: метамизол натрия (анальгина) – 0.1 г или 0.25 г;

вспомогательных веществ (витепсола или твердого жира) достаточное количество для получения суппозитория массой от 1.19 до 1.31 г. Для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы применяют суппозитории содержащие: аденопросин 250 мг и в качестве основы - полусинтетические глицериды до 2.0 г.

В качестве иммуномодулирующего средства применяют суппозитории, содержащие: Полиоксидоний® (Азоксимера бромид) – 6 мг или 12 мг и вспомогательные вещества: маннитол, повидон, бетакаротен - до 9 мг для дозировки 6 мг или до 18 мг для дозировки 12 мг, в качестве основы – масло какао до получения суппозитория массой 1.3 г.

Особого внимания заслуживают многокомпонентные суппозитории, которые более эффективны, чем монокомпонентные. Суппозитории «Анестезол», «Анузол» и «Бетиол», производимые фирмой «Нижфарм», оказывают гемостатическое, болеутоляющее и ранозаживляющее действие. Известно, что многокомпонентные лекарственные формы оказывают одновременно влияние на различные звенья патогенетического процесса и тем самым обеспечивают хороший терапевтический эффект. Один суппозиторий «Цефекон Н» содержит: напроксена 0.075 г, кофеина 0.05 г, салициламида 0.6 г, основы – достаточное количество. Комбинированные суппозитории «Ультрапрокт» ректальные с противовоспалительным и местноанестезирующим действием для местного применения в проктологии содержат: флуокортолона гексонат 630 мкг, флуокортолона пивалат 612 мкг, цинхокаина гидрохлорид 1 мг, твердый жир (витепсол W35) – 1797.758 мг.

К сожалению, ассортимент многокомпонентных средств велик от общего количества суппозиториев на рынке. Следует отметить, что мало также суппозиториев комбинированного состава для лечения осложненных форм геморроя и других заболеваний, где необходимо одновременное действие обезболивающего, противовоспалительного и регенерирующего факторов.

Суппозитории применяются для оказания местного действия на слизистую оболочку прямой кишки или для рефлективного действия. Они являются ценной формой в тех случаях, когда лекарственные вещества при приеме *per os* вызывают у больного рвоту (например, синтомицин у детей).

Особенно возросло в последние годы значение ректальных суппозиторий как средств быстрой доставки лекарственных веществ в случаях, угрожающих жизни (для снятия гипертонических кризов, спазма коронарных сосудов, бронхов, быстрого восстановления нарушенного сердечного ритма и расстройств дыхания).

Большое значение ректальные препараты приобретают для определенных категорий потребителей, в частности, гериатрические и детские ректальные суппозитории.

*Гериатрические суппозитории* создают с учетом морфологических, психических, метаболических, фармакокинетических и других особенностей организма пожилых людей. Выбор суппозиторий обусловлен особенностями действия лекарственных средств в организме пожилых людей: нарушение всасывания, уменьшение выведения из организма, нарушение распределения лекарственных веществ в тканях; возрастное ослабление активности ферментных систем, принимающих участие в метаболизме лекарственных веществ. Кроме того, существуют некоторые технические проблемы, связанные с применением лекарственных форм у пожилых людей: трудность точного дозирования жидких форм, особенно капель, и разделения таблеток на части из-за дрожания рук; несоблюдение режима приема препарата в течение дня вследствие забывчивости; вероятность приема не того препарата из-за пониженной способности к концентрации внимания и т.п. Поэтому гериатрические лекарственные формы должны отвечать следующим основным требованиям: удобство и простота применения; возможность однократного приема в течение дня; отсутствие необходимости самостоятельного разделения

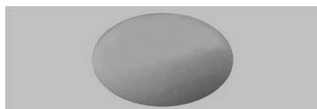
на уменьшенные разовые дозы готовой лекарственной формы, рассчитанной на потребителей среднего возраста; использование, по возможности, в качестве вспомогательных веществ незаменимых аминокислот, витаминов, микроэлементов, восполняющих их недостаток в стареющем организме, а также природных ПАВ, ускоряющих всасывание лекарственных веществ и др. Вышеперечисленное подтверждает то, что наиболее эффективными гериатрическими лекарственными формами могут являться ректальные суппозитории, разработанные специально для пожилых пациентов.

В то же время ассортимент *детских суппозиторных* лекарственных препаратов остается незначительным. Учитывая преимущества ректального способа введения лекарственных веществ, следует отметить перспективность разработки суппозиторий для педиатрии с учетом особенностей организма детей разных возрастных групп и дозировки лекарственных веществ с противовоспалительным, антимикробным, жаропонижающим, обезболивающим, кровоостанавливающим действием.

Современное развитие суппозиторий как лекарственной формы направлено на расширение их ассортимента, рациональный подбор носителей в них, совершенствование технологии, улучшение оценки качества, поиск новых ректальных форм, позволяющих обеспечить высокую эффективность лекарственных веществ. В настоящее время во всем мире успешно решаются эти направления, базируясь на данных биофармацевтических исследований. За последнее время ассортимент лекарственных средств, применяемых в проктологии, резко изменился. При изготовлении суппозиторий с биофармацевтической точки зрения наиболее важны способы введения лекарственных веществ в основы, дисперсность, выбор основы (жировые, водорастворимые, добавками растворителей и поверхностно-активных веществ).

## 1.7 СУППОЗИТОРИИ ВАГИНАЛЬНЫЕ

*Вагинальные суппозитории* могут иметь форму шарика (globula), яйцевидную (ovula), пессарии (pessaria) – плоского тела с закругленным концом.



**Рис. 1. 6.** Вагинальные суппозитории

Вагинальные суппозитории (пессарии, шарики), предназначены для введения во влагалище. Литые пессарии (вагинальные суппозитории) – твердые однодозовые лекарственные средства, которые могут быть различной формы, обычно яйцевидной. По объему и консистенции должны соответствовать вагинальному применению. В качестве примера в табл.1.2 приведен состав и технология получения вагинальных суппозиторияев синтомицина.

**Таблица 1.2** Рецепттура и технология получения вагинальных суппозиторияев синтомицина

| <b>Ингредиенты на один суппозиторий<br/>массой 1.65 – 1.95 г</b>  | <b>Количество, г</b> |
|---|----------------------|
| Синтомицин  | 0.24-0.26            |
| Витепсол  | До 1.65-1.95         |
| <b>Технология:</b> температура расплавленной основы Витепсол перед введением синтомицина 38-40°C; температура массы 36-38 °C. |                      |

В суппозиториях используют различные лекарственные вещества, в том числе и обладающие спермицидной активностью. В 50-х годах XX века в отечественной и зарубежной литературе появилось много работ, посвящённых разработке лекарственных форм контрацептивного действия. Одним из самых первых химических веществ с выявленной спермицидной активностью, явился хинина сульфат. В качестве спермицидов получили применение хинозол, входящий в состав суппозиторияев «Контрацептин Т», алкильные и ариль-

ные производные бензохинонов, молочная и борная кислоты. Важным явилось использование поверхностно-активных веществ в качестве спермицидных агентов, которые оказывают повреждающее действие на мембрану сперматозоидов. Среди поверхностно-активных веществ особое внимание заслуживают катионактивные, обладающие выраженными бактерицидными свойствами. К ним относится диметилалкилбензиламмония хлорид – бензалконий хлорид. В настоящее время это одно из наиболее широко применяемых с целью местной контрацепции веществ. Под действием бензалкония хлорида происходит разрушение акросомальной части сперматозоидов. Также оно действует и на патогенные микроорганизмы. Бензалконий хлорид является действующим веществом препарата «Фарматекс», выпускаемого французской фирмой «Иннотек Интернациональ» в виде суппозиториев, крема, вагинальных таблеток и тампонов. Препарат эффективен для предупреждения, как нежелательной беременности, так и заболеваний, передающихся половым путём.

Спермицидной активностью обладает *ноноксинол* – 9 - моно(*n*-нонилфениловый) эфир полиэтиленгликоля – сильнодействующее поверхностно-активное вещество, разрушающее слизистую оболочку сперматозоидов и обладающее бактерицидным и вирусоцидным действием. Ноноксинол-9 является активным веществом суппозиториев «Патентекс-овал».

**Таблица 1.3** Современная номенклатура вагинальных суппозиториев

| №  | Название  | Лекарственное вещество, доза                            | Назначение   |
|----|---|---|--|
| 1  | 2   | 3   | 4  |
| 1. | "Бетадин"<br>(Повидон-йод)<br><i>Suppositoria vaginalia</i><br>"Betadine"<br>(Povidone-iodine)    | 0.2 г<br>поливинил-<br>пирролидона-<br>йод              | При вульвовагинитах,<br>циститах, бартолинитах,<br>эндocerвицитах  |
| 2. | "Хинофуцин-ЛШ"<br><i>Suppositoria vaginalia</i><br>"Chinofucinum-LH"                              | 0.015 г<br>хлор-хинальдола<br>на гидрофильной<br>основе | При лечении кольпитов, вульво-<br>вагинитах смешанной бактери-<br>альной и грибковой инфекции.   |
| 3. | "Дафненгин"<br><i>Suppositoria et cremum vaginalia</i><br>"Dafnedgin"                             | 0.1 г<br>циклопироксола<br>оланина                      | Лечение и профилактика вульви-<br>тов, вульвитовагинитов, кольпи-<br>тов, вызываемых чувствитель-<br>ными к препарату грибами  |
| 4. | "Эконазол-ЛШ"<br><i>Suppositoria vaginalia</i><br>"Econazolom-LH"                                 | 0.15 г<br>эконазола<br>нитрата                          | Лечение вульвитов, вульвова-<br>гинитов, бартолинитов, уретри-<br>аз. Широкий спектр противогрибкового действия, активен<br>относительно грамположитель-<br>ных бактерий |
| 5. | Гино-Травоген<br>(Изоконазол)<br><i>Suppositoria vaginalia</i><br>Gino-Travogen<br>(Isoconazolom) | 0.15 г<br>эконазола<br>нитрата                          | Для лечения воспалительных<br>заболеваний гениталий, вызван-<br>ных дрожжеподобными грибами<br>и некоторыми бактериями   |
| 6. | Гино-Травоген<br>(Изоконазол)<br><i>Suppositoria vaginalia</i><br>Gino-Travogen<br>(Isoconazolom) | 0.6 г<br>иконазола                                      | Противогрибковое действие<br>на дрожжеподобные и плесневые<br>грибы при инфекционно-<br>воспалительных заболеваниях<br>женских половых органов                           |
| 7. | Гиназол<br>(Миконазол)<br><i>Suppositoria vaginalia</i><br>"Ginezol-7"<br>(Miconazolom)           | 0.1г<br>миконазола                                      | Противогрибковое действие.<br>Применяется при вульвоваги-<br>нитах, уретритах, вагинитах,<br>кольпитах   |