Введение

1. Лекарственные средства для ректального применения

1.1 Классификация лекарственных средств для ректального применения

1.2 Суппозитории

1.2.1 Суппозиторные основы

1.2.1.1 Требования к суппозиторным основам

1.2.1.2 Технологические требования к основам

1.2.1.3 История развития суппозиторных основ

1.2.1.4 Классификация суппозиторных основ. Гидрофобные основы

1.2.1.5 Гидрофильные основы

1.2.1.6 Дифильные основы

1.2.2 Введение лекарственных веществ в основу суппозиториев

1.2.3 Технология суппозиториев. Оценка качества суппозиториев (бракераж)

1.2.4 Ректальные суппозитории

1.2.4.1 Анатомические и физиологические предпосылки ректального применения лекарственных веществ

1.2.4.2 Дозирование лекарственных веществ в ректальных лекарственных формах

1.2.4.3 Усовершенствование ректальных лекарственных форм

.3 Другие ректальные лекарственные формы

1.3.1 Ректальные капсулы .Исследования в области ректальных капсул

1.3.2 Ректиоли

1.3.3 Ректальные пипетки - ректиолы

1.3.4 Ректальные тампоны

1.3.5 Ректальные средства с антибиотиками (новые разработки)

.3.6 Ректальные аэрозоли

Выводы

Список литературы

лекарственный ректальный суппозиторий тампон

Введение

Все большее распространение в медицинской практике всех стран мира получают суппозиторные лекарства. Это объясняется их положительными свойствами и отсутствием негативных эффектов, присущих пероральным и инъекционным препаратам.

В состав суппозиториев входят лекарственные средства почти всех фармакологических групп с разнообразными физико-химическими свойствами. Чаще всего это спазмолитики, сердечные гликозиды, мочегонные и снотворные средства, антипиретики, анальгетики, антибиотики, гормоны, витамины, анестетики.

Несмотря на то, что такие суппозиторные лекарственные формы, как свечи, пессарии и палочки имеют разное назначение и место введения, они имеют общую технологию и характерную особенность: при комнатной температуре они представляют собой твердые тела, а при введении в организм превращаются в жидкость.

В данной курсовой работе мы проведем исследования в области ректальных лекарственных форм.

1. Лекарственные средства для ректального применения

.1 Классификация лекарственных средств для ректального применения

· ректальные суппозитории;

· ректальные капсулы;

· ректальные растворы и суспензии;

· порошки и таблетки для приготовления ректальных растворов и суспензий;

· мягкие лекарственные средства для ректального применения;

· ректальные пены;

· ректальные тампоны.

1.2 Суппозитории

Суппозитории (Suppositoria) - твердые при комнатной и расплавляющиеся или растворяющиеся при температуре тела дозированные лекарственные формы, предназначенные для введения в полости тела.

Суппозитории - твердая дозированная лекарственная форма, состоящая из основы и лекарственных веществ, расплавляющаяся (растворяющаяся, распадающаяся) при температуре тела.

Суппозитории предназначены для ректального (свечи), вагинального (пессарии, шарики) и других путей введения (палочки).[1,2]

Номенклатура суппозиториев в терапии постоянно увеличивается, чему способствуют следующие преимущества их как лекарственной формы [1,2,5,7]:

* попадание лекарственных веществ непосредственно в общее кровообращение. Вещество при ректальном неглубоком введении суппозитория проходит через венозную и лимфатическую системы малого таза и, минуя печень, поступает в систему кровообращения. При этом устраняется инактивирующее действие пищеварительных соков. В результате в виде суппозиториев можно вводить вещества, разрушающиеся пищеварительными соками. (При глубоком ректальном введении суппозитория лекарственное вещество всасывается из верхних отделов прямой кишки и большая его часть попадает в печень.):
* высокая скорость всасывания многих лекарственных веществ, которая в некоторых случаях может быть приравнена к скорости поступления в общее кровообращение при инъекционном введении (превышает скорость при подкожном введении и приближается по скорости всасывания к внутривенному введению):
* снижение степени и частоты аллергизирующего действия препарата;
* уменьшение или исчезновение побочного действия лекарственных веществ;
* независимость эффекта всасывания от заполнения пищеварительного тракта;
* введение веществ, имеющих неприятные органолептические свойств, несовместимые в других лекарственных формах;
* отмечается высокая эффективность использования суппозиториев в педиатрии, гериатрии, психиатрии, при поражении печени, системы пищеварительного тракта, нарушении процессов глотания, всасывания, при токсикозах беременности;
* простота и безболезненность введения препарата, отсутствие опасности внесения инфекции;
* возможность совмещения в суппозиториях ингредиентов с различными фармакологическими и физико-химическими свойствами;
* компактность лекарственной формы;
* доступность для заводского и аптечного производства;
* ректальное введение не требует специального инструментария и проводится без нарушения кожного покрова.

Из отрицательных сторон суппозиториев как лекарственной формы отмечают: [1,2,5,7]:

* неустойчивость при хранении;
* трудоемкость изготовления;
* неудобство применения.

В настоящее время выпускается большая номенклатура ректальных суппозиториев, обладающих различными терапевтическими действиями: местным (анестезирующим, вяжущим, слабительным, противозудным, антисептическим, противомикробным и др.) и общим (анальгетическим, спазмолитическим, адреномиметическим, снотворным и др.). Возможно ректальное введение и высокомолекулярных соединений, таких, как инсулин и гепарин. С помощью суппозиториев проводят безболезненную премедикацию, введение в наркоз и создание базис-наркоза, ректальное введение лекарственных средств успешно используется в кардиологической практике. [1,9]

1.2.1 Суппозиторные основы

1.2.1.1 Требования к суппозиторным основам

Суппозитории - сложная лекарственная форма, состоящая из лекарственных веществ, равномерно распределенных в основе.

Требования к суппозиторным основам можно условно разделить на две группы: требования биофармацевтические и технологические. [1,2,11]

Требования к суппозиторным основам, обоснованные с биофармацевтической точки зрения:

* температура плавления или растворения основы должна быть близкой к температуре тела человека;
* основа должна быть физиологически индифферентна (не раздражать слизистые и не вызывать другие нежелательные эффекты);
* основа должна быть химически индифферентна (не взаимодействовать с лекарственными веществами, вводимыми в основу);
* основа не должна препятствовать высвобождению и терапевтическому действию лекарственных веществ. (Как правило, легко высвобождают лекарственные вещества большинство водорастворимых природных основ, кроме ПЭО, медленнее - гидрофобные основы.)

1.2.1.2 Технологические требования к основам

Основы должны:

* обеспечивать химическую и физическую стабильность в процессе изготовления и хранения суппозиториев;
* иметь способность легко формоваться и сохранять необходимую твердость при введении;
* обладать способностью эмульгировать необходимое количество водных растворов;
* иметь определенные структурно-механические критерии пластичности, вязкости,, деформации и т. п.;
* иметь четкую температуру плавления в небольшом интервале температур без стадии размягчения;
* быстро затвердевать, быть технологичными, легко формоваться, выливаться, прессоваться.

1.2.1.3 История развития суппозиторных основ

В истории развития суппозиторных основ выделяют три периода:

1. период - 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. Суппозитории применяли при геморрое, для борьбы с кишечными паразитами.
2. период - период преимущественного использования масла какао как основы (до начала XX века).

III период - период широкого использования заменителей масла какао.

1.2.1.4 Классификация суппозиторных основ. Гидрофобные основы

По отношению к воде суппозиторные основы классифицируют как:

* гидрофобные;
* гидрофильные;
* дифильные;

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

В течение многих лет наилучшей основой считалось масло какао. В качестве основы для суппозиториев масло какао впервые было применено французским аптекарем Antuan Boom в 1766 г. [10,14]:

Из природных растительных жиров в качестве основы исследовали жир коричника японского (температура плавления 34,0-35,5 °С), масла из плодов камфорного и ложнокамфорного лавров.

В большинстве случаев гидрофобные основы представляют собой композиции жиров и продукты их переработки с различными добавками, синтетические и полусинтетические жиры.

Основы из жировых композиций, содержащие глицериды жирных кислот, характеризуются физиологической индифферентностью, хорошими структурно-механическими свойствами, оптимальным соотношением температур плавления и затвердевания, стабильностью в процессе хранения.

В качестве основ используют Massa Estarinum и Witepsol (фирмы "Dynamit Nobel Chemical", Великобритания).

В химическом отношении основы Эстаринум (Massa Estarinum) (иногда упоминается под названием Imhauzen) - это смеси моно-, ди- и триглицеридов насыщенных жирных кислот (лауриновой, миристи-новой, пальмитиновой, стеариновой). Кислоты получают путем омыления кокосового и пальмового масел. [11]

Выпускают основы типов А, В, С, D, Е, Т в зависимости от состава и физико-химических свойств, температура плавления от 29 до 50 °С.

Масса почти не имеет запаха и вкуса, белого цвета, плавится при температуре тела, образуя бесцветную или желтоватую жидкость, меньше прогоркает, чем натуральные жиры. Немного более ломкая, чем масло какао. Основы не образуют полиморфных модификаций, хорошо эмульгируют водные растворы, быстро затвердевают.

Суппозиторные основы подбирают в зависимости от свойств вводимых лекарственных веществ. Так, для жирорастворимых лекарственных веществ, которые уменьшают температуру плавления суппозиториев, рекомендуют основы Новата и Витепсол W-31. Для веществ с большой плотностью - основу Эстаринум ВС. При необходимости введения в суппозитории большого количества порошкообразных лекарственных веществ следует использовать Витепсол S-55, содержащий ПАВ. Возникающие проблемы несовместимости ряда лекарственных веществ с суппозиторными основами можно устранить при использовании основы Эстаринум-299.

В качестве основ используют также гидрированные растительные масла.

При гидрировании хлопкового масла получают гидрожир.

В Бельгии выпускают жировую основу Эртикоат (Erticoat) H-340 (получают путем фракционирования и гидрогенизирования пальмоядрового и соевого масел, температура плавления 35-37 °С).

Аналогом масла какао являются жиры марки Кува (Кува-900), производства голландской фирмы "Loders Croclaan". Кува-300 представляет собой фракционированный, гидрогенизированный, парафинированный растительный жир без посторонних запахов на нелауриновой основе из растительных масел (пальмовое, соевое, хлопковое и масло земляного ореха), температура плавления 38 °С. Кува-500 - нелауриновый жир, частично фракционированный на основе пальмового масла, рафинированный, без постороннего запаха, температура плавления 35 °С. Нелауриновые жиры более стойкие, чем лауриновые; хорошо сочетаются с маслом какао.

В промышленном производстве суппозиториев используется жировая основа, в состав 30% масла какао, 49-60% гидрированного подсоленчного масла (жир кулинарный "фритюрный") и 10-21% парафина. Основа представляет собой твердую массу желтоватого цвета, жирную на ощупь, с запахом масла какао. Температура плавления (38±2) °С.

Ланолевая основа (Basic Lanolum), состоящая из 60-80% ланоля (ланоль представляет собой смесь сложных эфиров фталевой кислоты и высокомолекулярных спиртов, температура плавления 35-36 °С, по свойствам близок маслу какао), 10-20% жира кулинарного "фритюрного" и 10-20% парафина. Основа представляет собой твердую однородную воскоподобную массу белого или с желтоватым оттенком цвета и своеобразным запахом. Температура плавления 35,5-37,5 °С.

Применяют также различные гидрированные растительные масла в комбинации с эмульгаторами.

Основа ГХМ-5Т (сплав гидрированного хлопкового масла с 5% эмульгатора Т-2) представляет собой светло-желтую твердую массу со слабым специфическим запахом. Температура плавления 36-37 °С.

Основа ГАМ-3Т является сплавом гидрированного арахисового масла с 3% эмульгатора Т-2. Сплавы эмульгируют большое количество воды и водных растворов лекарственных веществ, совместимы с веществами различной физико-химической природы, высвобождение лекарственных веществ из них выше, чем из масла какао, основы индифферентны для организма.

1.2.1.5 Гидрофильные основы

К этой группе относятся желатино-глицериновые, мыльно-глицериновые и полиэтиленоксидные (ПЭО) основы. Характерная особенность основ - хорошая растворимость в воде.

Желатино-глицериновая основа (Massa gelatinosa). Основу готовят из желатина, глицерина и воды. Соотношение компонентов может варьировать: чем больше желатина, тем масса плотнее, чем больше глицерина, тем масса мягче, медленнее высыхает. Установленно, что для обеспечения достаточной упругости основы при температуре тела человека основа должна содержать свыше 10% желатина и 60% глицерина

Технология приготовления основы: желатин заливают водой в выпарительной чашке и оставляют для набухания. После полного набухания добавляют глицерин и нагревают на водяной бане при помешивании до образования прозрачной однородной массы.

Основа расплавляется при температуре тела, хорошо смешивается с веществами, растворимыми в воде и глицерине, растворяется в организме в секретах слизистых оболочек.

Недостатки желатино-глицериновой основы:

* малая механическая прочность, недостаточная твердость. Поэтому суппозитории готовят только методом выливания и только вагинальные;
* быстро высыхает, суппозитории на этой основе нельзя готовить впрок;
* подвергается микробной порче, плесневеет;
* несовместима с дубильными веществами, кислотами, щелочами, солями тяжелых металлов образует нерастворимые соединения. Мыльно-глицериновая основа, свечи с глицерином (Massa Sapo-glycerinata, Suppositoria cum glycerino). Свечи с глицерином готовят в соответствии с прописями, представленными в таблице.

Технология суппозиториев: готовят методом выливания. В выпарительной чашке в глицерине растворяют натрия карбонат кристаллический при нагревании на песчаной бане (или на плитке). Затем небольшими порциями при помешивании добавляют стеариновую кислоту, при этом выделяется углекислый газ, масса вспенивается. Образуется мыло:

2С17Н35СООН + Na2CO3 · 10Н2О = 2C17H35COONa + СО2↑ + 11Н2О

Суппозитории используют без добавления лекарственных веществ, как слабительное.

Полиэтиленоксиды (ПЭО) (Polyaethyknoxyda) - продукты полимеризации окиси этилена, общей формулы Н(О-СН2-СН2)nОН, где n от 3 до 325. В России выпускают ПЭО различной степени полимеризации с молекулярной массой (Мм) от 400 до 6000. За рубежом производят ПЭО с Мм от 200 до 6000, 20 000, 40 000 и более.

Чаще всего суппозиторные основы получают сплавлением ПЭО-1500 и ПЭО-400 в соотношении 9:1.

ПЭО--1500 представляет собой белую, желтоватую или сероватую воскоподобную массу. ПЭО-400 - бесцветная, прозрачная, вязкая гигроскопичная жидкость со слабым характерным запахом.

Положительные свойства ПЭО суппозиторных основ:

* термостабильны;
* устойчивы к изменению рН среды;
* не образуют полиморфных модификаций;
* устойчивы при хранении, длительный срок хранения;
* простота получения, процесс получения легко автоматизировать;
* дешевизна продукта;
* не подвергаются воздействию микроорганизмов, обладают не большими бактерицидными свойствами, препараты на их основе не нуждаются в консервантах;
* химически устойчивы;
* легко смешиваются с водой и с выделениями слизистых оболочек;
* основы технологичны, суппозитории на них можно готовить как методом плавления, так и прессования.

Основы хорошо растворимы в воде и этаноле, не смешиваются с углеводородами, жирами.

Комбинируя составы ПЭО-основ, можно получить суппозитории различной твердости и температуры плавления. ПЭО-основы, содержащие водные растворы лекарственных веществ, медленно смешиваются с секретами слизистых оболочек, что позволяет использовать композиции, имеющие высокие температуры плавления.

В США эти основы известны под названием Carbowax, во Франции - Scurol, в Германии - Postonal.

Недостатки ПЭО суппозиторных основ:

* гигроскопичность, обезвоживают слизистую (антифизиологический экзосмос). Недостаток устраняется погружением суппозиториев перед применением на несколько минут в теплую воду;
* скорость всасывания веществ из этих основ более медленная по сравнению с другими гидрофильными основами;
* не совместимы с рядом лекарственных веществ: фенолами, резорцином, танином, йодидами, бромидами, салицилатами, многими антибиотиками и сульфаниламидами, солями тяжелых металлов, серебра и др.

1.2.1.6 Дифильные основы

Дифильные основы представлены основами, содержащими гидрофильную и гидрофобную части, что делает возможным вводить в них как водо-, так и жирорастворимые лекарственные вещества, растворы: устранять ряд отрицательных свойств, присущих отдельным компонентам основы.

Работы по созданию дифильных основ ведутся в направлении получения как агрегативно-устойчивых композиций на базе гидрофобных и гидрофильных компонентов, так и создания двухслойных суппозиториев.

Получены основы из ПЭО-400, ПЭО-1500 и ГХМ-5Т. В качестве связующего компонента использовали твин-80. Для получения агрегативно-устойчивых композиций применяли аэросил. По физико-химическим показателям основы соответствовали требованиям, предъявляемым к суппозиторным основам. Предложены композиции состава: ПЭО-1500 и ПЭО-400 (9:1) в качестве гидрофильной фазы; а в качестве гидрофобной фазы - жир твердый кондитерский, жир куриный, масло оливковое, соевое или кукурузное; эмульгаторы № 1, Т-2. Исследованы основы, где в качестве гидрофильной фазы использовали воду 22-24% и глицерин 35-45% в качестве гидрофобной фазы - кондитерский, кулинарный жиры, масло какао или витепсол 22-26%, а в качестве дифильного эмульгатора - желатин. Получаемые композиции были стабильны, однородны, с температурой плавления 35,5 ±5,0 °С. Жиро-желатиновый комплекс воспринимает как водорастворимые, так и жирорастворимые вещества на любой стадии образования комплекса, что позволяет вводить лекарственные вещества как в готовый комплекс, так и в отдельные его компоненты. На этих основах были изготовлены суппозитории с этазолом, этазолом натрием, этмозином, аминолоном, раствором "стекловидное тело", соками и экстрактами из свежего растительного сырья (алоэ древовидного, петрушки огородной).

.2.2 Введение лекарственных веществ в основу суппозиториев

От способа введения лекарственных веществ в основу зависит скорость высвобождения и, следовательно, скорость всасывания и терапевтический эффект суппозиториев.

Вещества вводят в основу в зависимости от их физико-химических свойств:

Вещества, растворимые в жирах (фенол, анестезин, камфора, хлоралгидрат, фенилсалицилат, тимол, ментол), растирают с измельченной основой (изготовление суппозиториев методом ручного формования) или растворяют в расплавленной гидрофобной основе (изготовление методом выливания). При введении больших количеств таких веществ возможно образование эвтектических смесей и, как результат, понижение температуры плавления суппозиториев. В этом случае к основе добавляют уплотняющие вещества парафин, спермацет, воск.

Вещества, растворимые в воде или других индифферентных растворителях, должны быть растворены в минимальном количестве воды. Растворение облегчает равномерное распределение малых доз лекарственных веществ в основе, улучшает условия всасывания, облегчает быстрое фармакологическое действие.

Если количество растворимого вещества велико и требует большого количества воды, то лекарственные вещества лишь растирают с несколькими каплями воды, потом смешивают с основой.

Независимо от количества обязательно в растворенном виде (в воде, глицерине) вводят соли алкалоидов, новокаин, колларгол, повиаргол, протаргол, танин. В противном случае они не оказывают терапевтического действия.

Протаргол и повиаргол сначала растирают с половинным от их массы количеством глицерина, потом растворяют в воде в соотношении 1:1,25.

Вещества, нерастворимые ни в воде, ни в жирах (цинка оксид, дерматол, стрептоцид, ксероформ, висмута нитрат основной и др.), вводят в виде мельчайших порошков, дисперсность должна быть максимально высокой, иначе не будет тесного контакта с тканями и необходимого терапевтического эффекта.

Если такие вещества выписаны в небольших количествах, то их растирают с небольшим количеством воды, глицерина, вазелинового, персикового масла или другого подходящего растворителя, а затем смешивают с мелкоизмельченной или расплавленной основой.

Если лекарственные вещества прописаны в большом количестве, то их растирают с частью расплавленной или сильно измельченной основы.

Густые, густоватые и жидкие вещества, обладающие склеивающими свойствами (ихтиол, винилин, нафталанская нефть и др.) смешивают непосредственно с основой. Введение их осуществляют, как правило, в последнюю очередь отвешиванием требующегося количества лекарственного вещества на отвешенную на капсулу основу или добавлением к готовой суппозиторной массе.

Сухие и густые экстракты вводят в основу после растирания с равным количеством спирто-глицерино-водной смеси (1:3:6).

При изготовлении суппозиториев методом выливания термолабильные вещества добавляют к полуостывшей основе непосредственно перед разливом массы.

.2.3 Технология суппозиториев. Оценка качества суппозиториев (бракераж)

Суппозитории готовят тремя методами:

-Выкатывание (ручное формирование)

Выливание в формы

- Прессование

Возможность изготовления тем или иным способом зависит от свойств основы (быстроты застывания, текучести, пластичности и др.).

Наилучшие пластичные массы дает масло какао, из которого готовят суппозитории всеми тремя методами.

В аптеках России суппозитории готовят методами выкатывания и выливания.

Качество суппозиториев оценивают по следующим критериям:

1. Анализ документации:

* правильность выписывания рецепта;
* проверка совместимости ингредиентов;
* проверка расчетов количества лекарственных веществ и основы, при этом обращая внимание на способ выписывания суппозиториев. Сверка рецепта с паспортом письменного контроля.

2. Оформление:

* соответствие этикеток и надписей на основной этикетке способу применения суппозиториев;
* соответствие предупредительных этикеток свойствам ингредиентов и условиям хранения.

3. Качество упаковки:

* тщательность и аккуратность упаковки каждого суппозитория;
* отсутствие деформации суппозиториев при упаковке (изломы, царапины);
* соответствие количества суппозиториев емкости коробки.

4. Органолептический контроль:

•соответствие цвета, запаха суппозиториев свойствам их ингредиентов.

5. Проверка однородности, соответствия размеров, формы суппозиториев:

* суппозитории должны быть одинаковой формы и размеров;
* на одном из суппозиториев делают продольный срез: не должно быть блесток, вкраплений. Допустимо наличие воздушного стержня или воронкообразного углубления.

6. Отклонение в массе:

* взвешивают 10 или все суппозитории с точностью до 0,01, рассчитывают среднюю массу одного суппозитория. Поочередно взвешивают суппозитории и рассчитывают процент отклонения в массе каждого суппозитория от среднего;
* отклонения в массе не должны превышать ± 5%. Только для двух суппозиториев допустимо отклонение ± 7,5%.

Следующие показатели качества определяют для суппозиториев, изготовленных в заводских условиях и при проведении НИР (научно-исследовательской работы).

7. Температура плавления суппозиториев:

· определяют для суппозиториев, расплавляющихся в полостях организма, по методу, изложенному в ГФ XI, вып. 2, с 151

Проводят 2 определения. Температура плавления не должна быть выше 37 °С. Расхождение между двумя определениями не должно превышать 1°С.

8. Время полной деформации:

· определяют для суппозиториев, плавящихся в полостях тела, для которых затруднительно определить температуру плавления. Определение проводят по методике и с помощью прибора, описанного в ГФ XI, вып. 2, с. 153. Время полной деформации не должно превышать 15 мин.

Определение времени полной деформации проводят в стеклянном приборе, состоящем из открытой с обеих сторон трубки с капиллярным переходом, стеклянного штока и металлического стержня массой 7,5 г и диаметром 2 мм. Трубку с короткого конца закрывают пробкой и заполняют водой температуры 37 °С. Перед началом определения прибор помещают в сосуд с циркулирующей водой при температуре 37 ± 1 °С. Суппозиторий, предварительно выдержанный на льду в течение 15 мин, вводят в трубку и закрепляют с помощью штока, затем тотчас на суппозитории устанавливают металлический стержень и включают секундомер. Замеряют время от введения суппозитория в трубку до появления стержня внизу сужения трубки. Это время принимают за время полной деформации суппозитория.

. Время растворения (ГФ XI, вып. 2, с. 152).

· Проводят для суппозиториев, растворяющихся в полостях организма (на гидрофильных основах). Один суппозиторий помещают на дно сосуда вместимостью 200 мл, содержащего 50 мл воды с температурой 37 ± 1 °С. Сосуд через каждые 5 мин взбалтывают так, чтобы жидкость и проба приобрели вращательное движение. Суппозиторий должен раствориться в течение 1 ч.

Проверяемые суппозитории можно отпустить, если по всем показателям они соответствуют требованиям НД. Если хотя бы по одному из показателей суппозитории не отвечают требованиям, следует исправить ошибку или приготовить их заново.

Расчеты количества основы при изготовлении суппозиториев методом выливания. При изготовлении методом выливания масса получаемых суппозиториев зависит от величины гнезда формы. Обычно все формы рассчитаны на приготовление суппозиториев на гидрофобной основе. Для изготовления суппозиториев на других основах делают перерасчет количества основы с учетом ее плотности.

Полагают плотность гидрофобной основы 0,95 г/см3, желатино-глицериновой - 1,15 г/см3, мыльно-глицериновой - 1,2 г/см3.

Зная массу суппозитория, получаемого в конкретной форме, рассчитывают массу (вес) суппозиторной массы так, чтобы количество основы вместе с лекарственными веществами было равно массе (весу) получаемого с помощью этой формы суппозитория.

При расчетах количества основы необходимо учитывать, что лекарственные вещества и основа будут занимать разные объемы (из-за различной плотности). Поэтому при расчете основы используют заместительный коэффициент (Еж). Еж равен количеству лекарственного вещества, которое занимает такой же объем в форме, что и 1 весовая часть гидрофобной основы плотностью 0,95 г/см3.

На практике удобнее пользоваться обратным заместительным коэффициентом (1/Еж), который равен количеству гидрофобной основы, занимающему объем, равный объему 1 г лекарственного вещества. Коэффициенты Еж и 1/Еж являются табличными величинами.

Определение заместительных коэффициентов. При отсутствии значений коэффициентов в таблице их можно вычислить (1) или определить экспериментально (2).

. Выгисление коэффициента замещения. Чтобы рассчитать фактор замещения (1/Еж) для лекарственных веществ, вводимых в суппозиторные основы по типу суспензии, рекомендуется использовать формулу:

ЛВ/ρлв=mмасло какао/ρмк

где рлв - плотность лекарственного вещества, кг/м3; рмасло какао - плотность масла какао 0,95 кг/м3; m - масса вещества и/или основы.

. Экспериментальное определение обратного коэффициента замещения. Готовят методом выливания 30 суппозиториев на нужной основе без лекарственного вещества. Полученные суппозитории взвешивают с точностью до второго знака (Р). Далее готовят 30 суппозиториев с содержанием в каждом из них 0,2 или 0,5 г лекарственного вещества, которое вводят в основу по общим правилам приготовления суппозиториев методом выливания, исходя из физико-химических свойств вещества. Готовые суппозитории также взвешивают (Г). Коэффициент 1/Еж рассчитывают по формуле:

1/Еж=Р-Г/А +1

где Р - масса суппозиториев без лекарственного вещества, г; Г - масса суппозиториев с лекарственным веществом, г; А - количество лекарственного вещества в суппозиториях, г (6,0 или 15,0).

1.2.4 Ректальные суппозитории

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.

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.

1.2.4.1 Анатомические и физиологические предпосылки ректального применения лекарственных веществ

Прямая кишка - дистальный отдел толстой кишки длиной - 15-20 см.

Отделы прямой кишки:

) надампулярный (1/5 часть общей длины прямой кишки);

) ампулярный (3/5 части общей длины прямой кишки);

) анальный (1/5 от общей длины прямой кишки).



Лекарство, унесенное нижней или средней геморроидальными венами, попадает прямо в кровяное русло, минуя печень, в которую попадает лекарство, всосавшееся через верхнюю вену.

Абсорбция лекарственного вещества из суппозиториев включает процессы:

. высвобождение из формы;

. проникновение в слизистую кишечника;

. поглощение тканями;

. перенос в общий кровоток.

1.2.4.2 Дозирование лекарственных веществ в ректальных лекарственных формах

При назначении и создании ректальных лекарственных форм, как правило, руководствуются дозами, установленными для перораль-ного применения. Соответственно этому в медицинской практике России и других стран между ректальными и пероральными назначениями разовых и суточных доз большинства препаратов разницы нет.

Однако такое обобщение таит в себе двойную опасность; с одной стороны, в передозировке, так как многие лекарственные вещества (некоторые алкалоиды - стрихнина нитрат, морфина гидрохлорид, атропина сульфат; салицилаты - натрия салицилат; гликозиды - дигитоксин, дигоксин; производные пиразолона - бутадион; фенол, органические соединения висмута, адреналина гидрохлорид и др.) при ректальном введении действуют быстрее и интенсивнее по сравнению с пероральным применением; с другой стороны - в недостатогной дозировке, так как другие лекарственные вещества (эритромицин, эуфиллин, левоми-цетин, некоторые ферменты, отдельные производные барбитуровой кислоты и др.) при ректальном введении всасываются медленнее.

Ряд авторов указывают, что для первой группы лекарственных веществ при ректальном назначении дозы должны быть на 1/4 - 1/2 меньше, чем при приеме per os, в то время как для второй группы - в 1,5-2 раза больше.

Поэтом, вопрос дозирования веществ в ректальных лекарственных формах необходимо решать индивидуально, особенно это касается новых лекарственных средств. Особой осторожности требует дозирование лекарственных веществ в ректальных лекарственных формах для детей. Отмечают, что дозы веществ, ректально назначенных детям не должны быть выше, чем при пероральном введении, особенно это касается алкалоидов из-за опасности их передозирования (табл.):

Таблица 1.Дозы некоторых лекарственных веществ при пероральном и ректальном введении

|  |  |
| --- | --- |
|  |  Способ введения |
|  | перорально | Ректально |
| Анальгин Индометацин Кислота ацетилсалициловая Натрия салицилат Новокаинамид Спазмолитин Фенобарбитал Левомицетин Парацитамол Тетурам Эуфиллин Этионамид Экстракт красавки густой | 0,25-0,5 0,1-0,25 0,25-1,0 0,5-1,0 0,25-0,5 0,05-0,1 0,01-0,05 0,25-0,5 0,25-0,5 0,1-0,25 0,1-0,15 0,25 0,01-0,02 | 0,25 0,05 0,5-0,75 0,25-0,5 0,25-0,3 0,04 0,015 0,1-0,6 0,3-0,5 0,5-0,75 0,3-0,5 0,25-0,5 0,01-0,03 |

1.2.4.3 Усовершенствование ректальных лекарственных форм

Постоянно расширяется номенклатура ректальных лекарственных препаратов и показания к ректальному назначению лекарственных форм. В связи с целым рядом достоинств ректального способа применения совершенствуются и сами ректальные препараты, их форма и содержание.

Для ректального применения предложены лиофилизированные суппозитории. Благодаря пористой структуре и большой общей (внутренней) поверхности такие суппозитории быстро распадаются в незначительном количестве секрета слизистой прямой кишки и высвобождают содержащиеся в них лекарственные вещества. Готовят их из водных суспензий вспомогательных и лекарственных веществ, которые после выливания в формы подвергают глубокому замораживанию (лиофилизации).

Пористые суппозитории можно готовить и другим способом: путем выливания расплавленной массы в формы с последующим вакуумированием при глубине вакуума 600 мм рт. ст. Такие суппозитории на основе масла какао, лазупола, ГХМ-5Т имеют время деформации на 3-5 мин меньшее по сравнению с "монолитными" суппозиториями.

Более быстрому высвобождению компонентов способствуют также полые суппозитории, заполняемые эмульсиями, суспензиями или растворами лекарственных веществ.

Дальнейшим совершенствованием в технологии суппозиториев является получение двух- и многослойных суппозиториев. В суппози-торную 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.

Используют и другой способ получения двухслойных суппозиториев, обеспечивающих интервальный эффект - подготовку организма к действию лекарственных веществ с помощью ранее введенного лекарственного вещества. Внешний слой таких суппозиториев - оболочка - приготавливается 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 формования внутреннего слоя ядра.

Для получения двухслойных суппозиториев (по японской заявке) 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 (Россия), содержащие в наружном слое камфору, во внутреннем - строфантин, которые обеспечивают последовательность действия этих веществ. В качестве основы оболочки использовали ПЭО-4000, для стержня - лазупол G.

Также предложены двухчастевые суппозитории (Великобритания), 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 суппозиториев.

Контролируемую доставку лекарственных веществ при ректальном введении можно осуществлять путем использования суппозиториев с пленочными покрытиями, замедляющими диффузию активного компонента или путем заключения суппозиториев в капсулы (Великобритания).

Интерес представляет окрашивание суппозиториев, предназначенное не только для визуальной идентификации различных фармакологических групп веществ в этой лекарственной форме, но и для целей защиты суппозиториев от воздействия определенного спектра лучей, вызывающих окисление, деструкцию входящих компонентов. Для окрашивания суппозиторной массы используют светоустойчивые пигментные красители: окиси титана, железа или органические лаки алюминия, кальция, магния, амарант, тартразин, хризолин, соединение индиго - индиготин.

1.3 Другие ректальные лекарственные формы

.3.1 Ректальные капсулы. Исследования в области ректальных капсул

Ректальные капсулы представляют собой твердые пустотелые жировые или на иной основе капсулы заданных размеров, наполненные лекарственными веществами в виде порошка, раствора, эмульсии, мази и т.д. Изготовление ректальных капсул производят отливанием расплавленной основы в специальные формы, оснащенные вынимающимися металлическими штифтами. В процессе приготовления этого вида суппозиториев гнезда формы, слегка смазанные мыльным спиртом или парафином жидким в зависимости от свойств основы, наполняют расплавленной массой на 2/3 объема, после чего в них встают штифты, также смазанные соответствующей смазкой. После застывания массы штифты вынимают. В качестве основы для ректальных капсул применяют масло какао и другие жировые основы, желатинно-глицериновые смеси, содержащие 64-70 % желатина и 30-35 % глицерина, и т.д. В последнее время наибольшее распространение получили желатиновые ректальные капсулы. Технология их изготовления заключается в том, что внутрь готовой капсулы помещают прописанное лекарственное вещество и отверстие аккуратно заливают той же массой, из которой был изготовлен корпус суппозитория. После этого масса должна быть охлаждена до состояния начинающегося загустения. Как только произошло застывание пробки, свечи готовы к применению. Преимущества: они сохраняют форму при температуре до 40°C; ЛВ капсул всасывается быстрее, чем из суппозиториев, благодаря тому, что оболочка капсулы лопается под давлением мышечных стенок прямой кишки.

Исследования в области ректальных капсул . [13]

Усовершенствования ректальных форм, как показывают научные исследования, осуществляются в основном по двум направлениям:

1) поиск и расширение вспомогательных веществ, которые могут использоваться как суппозиторные основы;

) создание новых ректальных лекарственных форм.

Перспективной и актуальной лекарственной формой являются желатиновые ректальные капсулы. Они представляют собой, заданных размеров емкости, наполненные лекарственными веществами в виде порошка, раствора, эмульсии, суспензии и т.д., что обеспечивает возможность создания пролонгированной лекарственной формы за счет различных технологических методов [13]. Растущий интерес к ректальным желатиновым капсулам объясняется целым рядом особенностей и преимуществ [13]. Желатиновая оболочка стабилизирует многие препараты, чувствительные к окислению, защищает заключенные в ней лекарственные вещества от воздействия нежелательных факторов окружающей среды, поэтому создание рациональной оболочки в технологическом плане имеет большое значение [13].

Желатиновая оболочка капсул должна обладать определенными свойствами: упругостью, пластичностью, прочностью [13]. При этом процесс гелеобразования должен проходить быстро и при повышенных температурах (45 °С). Чтобы обеспечить выполнение этих требований, используют различные модифицирующие добавки, например, глицерин, поливинилпирролидон, 1,2-пропиленгликоль, натрия альгинат [13].

Цель настоящей работы - исследование влияния модифицирующих добавок на реологические свойства расплавов желатины и установление оптимальных значений вязкости при температуре капсулирования (45 °С).

Материалы и методы исследования

Объектами исследования являлись желатиновые гели и их расплавы различных составов. Использовали пищевую желатину марки К-13 по ГОСТ 11293-89, глицерин марки "хч" по ГОСТ 6259-75; поливинилпирролидон по ФС 42-3678-98, 1,2-пропиленгликоль марки "хч" ТУ 6-09-2434-81, альгинат натрия по ТУ 15-544-83; концентрация желатины 25 %; концентрация глицерина варьировалась в интервале от 6 до 14 %, 1,2-пропиленгликоля от 5 до 20 %; поливинилпирролидона от 4 до 12 % и натрия альгината от 0,1 до 1 %.[13]

Реологические параметры расплавов гелей желатины (динамическая вязкость h, напряжение сдвига τ) измеряли с помощью структурного ротационного вискозиметра "Реотест-2" с коаксильными цилиндрами, при температуре 45 °С.

Напряжение сдвига τ (Па) рассчитывали по формуле:

τ = Z⋅α,

где α - показания шкалы индикаторного прибора; Z - константа цилиндра, Н/м2⋅1/дел.

Динамическую вязкость η (Па⋅с) рассчитывали по формуле:

η = τ/D,

где τ - напряжение сдвига, Па; D - скорость деформации, с-1.

Строили зависимости средних значений напряжения сдвига и динамической вязкости от градиента приложенной скорости.

Для изучения реологических свойств были приготовлены 17 образцов желатиновых масс с различными модифицирующими добавками,

В результате визуальной оценки консистенции желатиновых масс и полученных оболочек из них были отбракованы образцы № 2, 7, 8, 12, 16, 17; оставшиеся образцы подвергли реологическим исследованиям на вискозиметре "Реотест-2" по показателям: динамическая вязкость, напряжение сдвига, в зависимости от скоростей сдвига, и на основании полученных данных особый интерес представляет состав № 15, результаты которого представлены на рис. 1, 2. [13]



Рис. 1. Кривая течения образца № 15[13]



Рис. 2. Кривая вязкости образца № 15[13]

Результаты исследования реологических свойств расплавов желатины с модифицирующими добавками при малых скоростях деформации и напряжений сдвига показали, что натрия альгинат оказывает антипластифицирующее действие, что выражается в увеличении напряжения сдвига и динамической вязкости. Следовательно, с целью совершенствования технологического процесса приготовления желатиновой массы технологичным является состав № 15.

В работе исследовано влияние модифицирующих добавок: глицерина, поливинилпирролидона, 1,2-пропиленгликоля и натрия альгината на реологические свойства гелей желатины, формирующих оболочку капсул. Показано, что добавки натрия альгината, в концентрации 0,25 %, увеличивают вязкость желатиновой массы при температуре 45 °С, что будет способствовать получению качественной и более стабильной лекарственной формы.

1.3.2 Ректиоли

Ректиоли (ректальные пипетки, микроклизмы одноразового применения) состоят из твердого наконечника и капсулы из эластичной пластмассы, в которой находится необходимая доза лекарства в жидком состоянии. В процессе использования при легком надавливании на капсулу ее содержимое выливается через отверстие в наконечнике в прямую кишку. Эти лекарственные формы могут храниться длительное время без строгого соблюдения температурного режима, являются более гигиеничными, чем обычные суппозитории. Преимуществом является также то, что лекарственные вещества, вводимые в данном случае в виде раствора, эмульсии или тонкой суспензии, будут оказывать более быстрое действие, чем при введении в форме свечей, которые дают эффект только после расплавления.

.3.3 Ректальные пипетки - ректиолы

Они представляют собой эластичный п/э контейнер объемом 3 - 5 мл, содержащий раствор ЛВ, и снабженный наконечником. Пользуются ректиолой как клизмой, применяя ее с целью получения быстрого терапевтического эффекта, т.к. из водных растворов, введенных в прямую кишку в форме клизмы, ЛВ всасываются значительно быстрее, чем из суппозиториев на жировой основе.

1.3.4 Ректальные тампоны

Это пластмассовый стержень, обернутый ватой с адсорбированным на ней ЛВ. Ватный тампон покрыт тонким слоем альгината. Перед употреблением тампон погружают в воду, оболочка из альгината набухает и не препятствует процессу диффузии ЛВ. Тампон вводят в прямую кишку на 2 часа (лечение геморроя). Особое значение ректальные ЛФ имеют в детской практике и для пожилых людей.

1.3.5 Ректальные средства с антибиотиками (новые разработки)

В ряде случаев применяется ректальное введение антибиотиков, еще недостаточно широко употребляемое в лечебной практике.

При ректальном способе введения обычно употребляют специальную лекарственную форму - ректальные свечи (суппозитории), содержащие антибиотик и легко растворяющуюся в кишечнике основу. Применяют и микроклизмы из растворов, взвесей и эмульсий антибиотиков, ректальные мази, ректальные вдувания и введение в желатиновых капсулах. Ввиду ряда преимуществ этот метод постепенно начал входить в медицинскую практику.

Целесообразность ректального применения лекарственных веществ обусловливается наличием в прямой кишке значительной всасывающей поверхности, покрытой сочной, рыхлой, богатой венозной сетью слизистой оболочкой. Это обеспечивает быстрое всасывание растворимых в воде или липоидах веществ, их поступление в кровь, на что указывал еще В. Л. Манассеин. J. Ban и соавторы показали, что вводимые в прямую кишку антибиотики, в частности эритромицин, уже через 5-7 мин обнаруживаются в крови. В. А. Банщиков и соавторы отмечают, что введенные этим путем препараты появляются в крови быстрее, чем при их приеме через рот. Таким образом, ректальный способ рекомендуется при необходимости быстрого действия лекарственных веществ, особенно при затруднительности или невозможности их введения другими способами.

Преимуществом этого метода является и то, что всасывающиеся в прямой кишке антибиотики непосредственно попадают в большой круг кровообращения, минуя печень, в которой происходит частичное разрушение многих препаратов и которая является органом выделения многих из них. Поэтому отмечается некоторая задержка таких препаратов в организме, а токсические явления со стороны печени отмечаются реже. Но и остальные токсические явления при ректальном способе введения антибиотиков также наблюдаются реже. Так, после применения этим путем тетрациклиновых антибиотиков, макролидных препаратов, левомицетина, нитрофуранов и некоторых других антибактериальных средств обычно отсутствуют тошнота и рвота, а также и некоторые другие диспепсические осложнения, часто вызываемые этими препаратами вследствие раздражения ими слизистых оболочек желудка и тонкого кишечника. Считают, что при ректальном введении антибиотиков меньше случаев возникновения кандидоза, поскольку препараты не попадают непосредственно на слизистые оболочки ротовой полости и глотки, где обычно начинается развитие кандидозного процесса, в известной степени связанного с местным раздражением тканей антибиотиками. Облегчается и течение ряда аллергических осложнений. Таким образом, при введении некоторых антибиотиков и нитрофурановых препаратов в прямую кишку уменьшается количество и ослабляется тяжесть многих проявлений лекарственной болезни. На ректальное введение отдельных антибиотиков поэтому следует переходить в тех случаях, когда больные не могут их принимать внутрь из-за сильной рвоты. Его можно применять и в педиатрической практике при назначении препаратов, неприятных или горьких на вкус.

Введенные в прямую кишку антибиотики не подвергаются здесь действию кислоты желудочного сока и ряда пищеварительных ферментов. Поэтому ректально можно назначать и кислоточувствительные препараты (эритромицин, бензилпенициллин и др.), действие которых ослабляется при введении через рот. При приеме антибиотиков через рот на их всасывание часто влияет степень наполнения желудка и тонкого кишечника. Отрицательную роль при этом играет быстрая смена рН в различных отделах пищеварительного тракта, что отсутствует при ректальном методе введения.

.3.6 Ректальные аэрозоли

Используют с целью оказания общего и местного действия.

Выводы

На сегодняшний день это очень широко используемая лекарственная форма в лечении больных. Важную роль такие пути введения играют тогда, когда перолальный прием лекарственного вещества невозможен из-за расстройства акта глотания, ожогов и структуры пищевода, неукротимой рвоты или бессознательного состояния больного. Кроме того, при определенных заболеваниях всасывание из верхних отделов кишечника происходит не только замедленно, но и неполно. Тогда ректальное введение лекарственного вещества имеет свои преимущества, так как, благодаря анастомозу геморроидальных вен с подвздошными, лекарственное вещество попадает в нижнюю полую вену, минуя систему воротной вены и печень.

Поэтому сейчас происходят многие разработки по созданию таких ректальных форм с лекарственными веществами, которые могут заменить многие инъекции.

Список литературы

1. Ажгихин И.С. Технология лекарств. 2-е издание. - М.: Медицина, 1980 - 440 с.

. Большаков В.Н. Вспомогательные вещества в технологии лекарственных форм. - Л.: Ленинградский химико - фармацевтический институт, 1991.

. Краснюк И.Н. Фармацевтическая технология: Технология лекарственных форм. М.: Академия, 2004 - 464с.

. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М.: Новая волна, 2006.

. Муравьев И.А. Технология лекарств. 2-е издание. М.: Медицина, 1988.

. Технология лекарственных форм: Учебник в 2-х томах. Том 1 / Под ред. Т.С. Кондратьевой. - М.: Медицина, 1991. - 496 с.

. Технология лекарственных форм: Учебник в 2-х томах. Том 2 / Под ред. Л.А. Ивановой. - М.: Медицина, 1991. - 554 с.

. Ашкурков М.Г. Диагностика и распространенность проктологических заболеваний // Доктор.- 1997.- № 1. - С. 64-67.

. Зеликсон Ю.И., Кондратьева Т.С. История технологии суппозиториев до второй половины ХХ века // Фармация. - 1999, № 3. - С. 42-44.

. Исследования в области создания суппозиторных основ и новой номенклатуры суппозиториев разной направленности действия / Н.Г.Козлова, И.Н Долгая, Е.Е Замараева и др. // Фармаком. - 1994, № 2-3. - С. 15 - 21.

. Козлова Н.Г., Замараева Е.Е., Драник Л.И. Некоторые особенности создания лекарственных средств в форме суппозиториев // Фармация. - 1992, Т. 41, № 6. - С. 80-83.

. Провоторова С.И., Степанова Э.Ф., Кирякина М.В., Полковникова Ю.А. Возможности исползования метформина в виде современных ректальных лекарственных форм - желатиновых ректальных капсул //Фармацевтические науки. - 2011, №7. С .235-237

.Технология лекарственных форм: В 2 т. / Т.С.Кондратьева, Л.А.Иванова, Ю.И.Зеликсон и др; Под ред. Т.С.Кондратьевой. - М.: Медицина, 1991. - Т. 1 . - С.312 - 325.23.

.Тихонов А.И., Ярных Т.Г., Гудзенко А.П. Учебное пособие по аптечной технологии лекарств / Под ред. А.И.Тихонова. Х.: Основа, 1998. -336 с.

.Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств: Учебник для слушателей институтов, факультетов повышения квалификации специалистов фармации: В 2 т. Т.2 / И.М.Перцев, И.А.Зупанец, Л.Д.Шевченко и др.; Под. ред. И.М.Перцева, И.А.Зупанца. - Х.:Изд-во НФАУ, 1999. - 448 с.

.Цагарейшвили Г.В., Головкин В.А., Грошовый Т.А. Биофармацевтические, фармакокинетические и технологические аспекты создания мягких лекарственных форм: (Ректал. препараты) . - Тбилиси: Мецниереба, 1987. - 263 с.

. . Государтсвенная Фармакопея XI. Вып.2 /М: Медицина, 1990. - 385 с.