Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия

Фармацевтический факультет

Кафедра промышленной технологии лекарственных препаратов

Курсовая работа на тему:

Основы для мазей и суппозиториев в современной технологии

Санкт - Петербург

Введение

мазь суппозиторий фармакопейный

В качестве основ для приготовления суппозиториев и мазей в соответствии с указаниями ГФ Х применяют масло какао, растительные, животные, гидрогенизированные жиры, ланоль, сплавы гидрогенизированных жиров с воском, спермацетом, озокеритом, твердым парафином и различными эмульгаторами, желатино-глицериновые и мыльно-глицериновые гели, полиэтиленоксиды и другие вещества. Столь обширный ассортимент основ для этих ЛФ, разнообразие их физико-химических свойств затрудняют создание их единой классификации.

В настоящее время учеными разных стран предложено несколько классификаций суппозиторных основ, базирующихся главным образом на их физико-химических свойствах.

В настоящее время в абсолютном большинстве случаев в промышленности и аптеках используются нерастворимые в воде основы, а именно жиры и продукты их переработки.

Суппозитории (suppositoria) - твердые при комнатной температуре и растворяющиеся или расплавляющиеся при температуре тела, дозированные лекарственные формы.

Различают суппозитории ректальные (свечи) - Suppositoria rectalia и вагинальные - Suppositoria vaginalia.



а - ректальные суппозитории; б - вагинальные суппозитории

Лекарственные вещества в вагинальных суппозиториях применяют для местного действия, а в ректальных - и для резорбтивного действия.

Ректальные суппозитории могут иметь форму конуса, цилиндра с заостренным концом или иную форму с максимальным диаметром 1,5 см. Масса одного суппозитория должна находиться в пределах от 1 до 4 г. Если масса не указана, то суппозиторий изготавливается массой 3 г. Масса суппозитория для детей должна быть от 0,5 до 1,5 г.

Вагинальные суппозитории могут быть сферическими (шарики) - globuli; яйцевидными (овули) - ovula или в виде плоского тела с закругленным концом (пессарии) - pessaria. Масса их должна находиться в пределах от 1,5 до 6 г. Если масса не указана, то вагинальные суппозитории изготавливают массой не менее 4 г.

Палочки имеют форму цилиндра с заостренным концом и диаметром не более 1 см. Масса палочки должна быть от 0,5 до 1 г.

Фармакопейные требования к суппозиториям

Однородность массы (проверяется на продольном срезе не должно быть включений, частиц различной окраски, кристаллических блесток, допустимо наличие воздушного стержня или воронкообразного углубления), одинаковая форма. Твердость, обеспечивающая удобство применения.

Отклонение в массе от среднего значения не должно превышать ±5%. Только два суппозитория могут иметь отклонение не более ±7,5%. Среднюю массу определяют взвешиванием 20 суппозиториев с точностью до 0,01 г.

Для суппозиториев, изготовленных на липофильных основах, определяют температуру плавления, которая не должна превышать 37о С, если нет других указаний в частных статьях. Если определение температуры плавления затруднительно, то определяют время полной деформации. Время полной деформации должно быть не более 15 мин.

Для суппозиториев, изготовленных на гидрофильных основах, определяют время растворения. Суппозиторий должен раствориться в течение 1 часа.

ЛВ в суппозиториях должны быть точно дозированы. На них распространяется правило высших разовых и суточных доз для внутреннего применения веществ списка А и Б.

Препараты для введения ректально по микробиологической чистоте ГФ отнесены к категории 3А и должны в 1 г или в 1 мл содержать не более 1000 аэробных бактерий и 100 грибов при отсутствии Escherichia coli. [1]

Преимущества суппозиториев

1. В суппозитории можно вводить вещества, разрушающиеся пищеварительными соками, т. к. лекарственные вещества из суппозиториев попадают непосредственно в общий кровоток.

. Высокая скорость всасывания лекарственных веществ. Поэтому суппозитории по скорости действия сравнимы с инъекционными растворами.

. При введении суппозиториев снижается степень и частота аллергических реакций препаратов.

. Уменьшаются или исчезают побочные действия лекарственных веществ.

. В виде суппозиториев можно вводить вещества, с неприятными органолептическими свойствами, несовместимые в других лекарственных формах.

. Данная форма широко применяется в психиатрии, педиатрии, гериатрии, при поражении печени, нарушении процессов глотания системы пищеварительного тракта, всасывания, при токсикозах беременности.

. Безболезненность и простота введения препарата, отсутствие опасности внесения инфекции.

. Возможность совмещения в суппозиториях ингредиентов с различными физико-химическими и фармакологическими свойствами.

. Компактность лекарственной формы.

. Доступность для аптечного и заводского производства.

. Ректальное введение, в отличие от инъекционного, не требует специальных инструментов и проводится без нарушения кожного покрова.

Недостатки суппозиториев.

. Нестойкость при хранении. Особо нестойки суппозитории, приготовленные на гидрофильных основах.

. Трудоемкость изготовления.

. Неудобство применения. [2]

Суппозиторные основы и предъявляемые к ним требования

С физико-химической точки зрения суппозитории рассматривают как дисперсные системы, состоящие из дисперсионной среды, представленной основой, и дисперсной фазы, в роли которой выступают лекарственные вещества. В зависимости от свойств лекарственных веществ дисперсные системы суппозиториев могут быть как гомогенными, так и гетерогенными.  
Гомогенные системы образуются в тех случаях, когда лекарственное вещество растворяется в основе. Гетерогенные системы образуются в случае введения лекарственных веществ в основу по типу эмульсии или суспензии.  
В структуре суппозиториев различают основные (лекарственные вещества) и вспомогательные (носители или основа) компоненты.

Требования к суппозиторным основам:

основы должны сохранять достаточную твердость при комнатной температуре;

температура плавления (растворения) основы должна быть близка к температуре тела человека;

основы не должны раздражать слизистую прямой кишки или вызывать нежелательные реакции, т.е. должны быть физиологически индифферентными;

суппозиторные основы не должны препятствовать высвобождению и терапевтическому действию лекарственного вещества;

основы не должны взаимодействовать с лекарственными веществами, вводимыми в суппозиторную массу.

Технологические требования к основам:

должны проявлять химическую и физическую стабильность в процессе изготовления и хранения суппозиториев;

легко формоваться и сохранять необходимую твердость при введении;

обладать способностью эмульгировать необходимое количество растворов;

иметь определенные пластичность, вязкость, время деформации и структурно-механические свойства.

Перечисленным технологическим требованиям удовлетворяют липофильные, гидрофильные основы и их смеси, применяемые в фармацевтической промышленности разных стран мира.

Липофильные (гидрофобные) основы должны отвечать следующим требованиям:

быстро расплавляться в прямой кишке;

иметь температуру плавления не выше 37 °С;

иметь достаточную твердость и небольшую разницу между температурами плавления и застывания;

иметь достаточную вязкость;

хорошо поглощать жидкости;

быть стабильными при хранении.

Масло какао (Oleum Cacao, Butyrum Cacao) представляет собой растительный жир плотной консистенции. В химическом отношении масло какао является смесью глицеридов - сложных эфиров глицерина и высших жирных кислот. Масло какао при комнатной температуре представляет собой твердую, светло-желтого цвета хрупкую, со слабым шоколадным запахом и приятным вкусом массу. Плавится при температуре 31-36°С, превращаясь в прозрачную жидкость. Преимуществами масла какао как основы является то, что оно совместимо с большим числом современных лекарственных веществ и обладает хорошими индифферентными в физиологическом отношении свойствами. Масло какао имеет ряд недостатков: трудно инкорпорирует воду (водные растворы); обладает полиморфизмом, т.е. после нагревания и охлаждения меняет температуру плавления, поэтому его используют только для ручного формирования или выкатывания суппозиториев. Масло какао применяют для изготовления суппозиториев методами выкатывания, выливания или прессования.

ГХМ 5Т - сплав гидрированного масла хлопкового с 4-5 % эмульгатора Т-2 по структурно-механическим свойствам не уступает маслу какао и лишен некоторых недостатков последнего за счет содержания эмульгатора Т-2. Основа при комнатной температуре представляет собой светло-желтого цвета твердый продукт с температурой плавления 36,6-37°С и температурой затвердевания 29-30°С. Расплавленная масса должна быть прозрачной и не должна иметь механических загрязнений. Характеризуется исключительно высокой вязкостью при температуре плавления, превышающей вязкость известных основ в десятки раз; легко инкорпорирует водные растворы и усиливает всасывание лекарственных веществ. Суппозитории с применением основы ГХМ 5Т можно готовить как методом выливания, так и методом выкатывания.

Основа ГАМ-3Т является сплавом гидрированного арахисового масла с 3 % эмульгатора Т-2. Этот сплав эмульгирует достаточно большое количество воды и водных растворов лекарственных веществ, совместим с веществами различной физико-химической природы, высвобождение лекарственных веществ из него выше, чем из масла какао. Основа химически индифферентна.

Суппорин-М (Supporinum-M) - представитель сплавов гидрогенизированных растительных масел с эмульгаторами. Состоит из 95 % масла хлопкового гидрогенизированного и 5 % эмульгатора Т-2. Внешне это светло-желтого цвета, однородная, твердая при комнатной температуре масса со слабым специфическим запахом. В расплавленном состоянии масса прозрачна. Легко расплавляется, химически индифферентна, нетоксична, хорошо высвобождает лекарственные вещества, легко формируется, не раздражает прямую кишку. Температура плавления составляет 34-36 °С.

Эстаринум состоит из триглицеридов лауриновой, миристиновой, пальмитиновой и стеариновой кислот, эмульгатором является моноглицериновый эфир кислоты лауриновой. Различают основу типа А, В, С, D, Е, Т в зависимости от состава и физико-химических свойств.

Витепсол (Witepsol) имеет различные модификации и представляет собой смесь триглицеридов естественных насыщенных жирных кислот (лауриновой), как правило, с содержанием до 1 % эфира ненасыщенной природной кислоты и многоатомного спирта. Основа совместима с большинством современных лекарственных веществ. Представляет собой белую, твердую, хрупкую, легкоплавящуюся при температуре тела массу без вкуса и запаха. Температура плавления колеблется в зависимости от марки от 33 до 39-41 °С. Витепсол используется для приготовления суппозиториев современными способами (методом выливания).

Новата (Novata) представляет собой твердые моно-, ди- и триглицериды насыщенных жирных кислот С11, С17. В зависимости от марки имеет температуру плавления от 31 до 40 °С.

Массупол - это эфир главным образом лауриновой кислоты с небольшим количеством моноэфира стеариновой кислоты и глицерина. Его температура плавления составляет 34-35 °С. Внешне это белый, лишенный запаха, твердый при комнатной температуре продукт.

Лазупол представляет собой смесь эфиров кислоты фталевой с высшими спиртами (например, цетиловым). Температура плавления 34-37 °С. Она включена в качестве основы в фармакопеи ряда зарубежных стран.

Основы эстарам (Estaram) и суповайс (Supoweiss) - полусинтетические глицериды (твердые жиры), состоящие из смеси три -, ди - и моноглицеридов природных жирных кислот. Их получают этерификацией свободных жирных кислот кокосового и (или) пальмоядрового масел с глицерином (Estaram) или переэтерификацией гидрогенизированных растительных масел с (без) использованинм глицерина (Supoweiss). В зависимости от марки температура плавления составляет от 32 до 42 °С. Основы с низкой температурой плавления предназначены в основном для изготовления суппозиториев с порошкообразными веществами, т.е. с риском седиментации веществ (например, с парацетамолом).

Основы со средней температурой плавления предназначены для изготовления вагинальных суппозиториев, основы с высокой температурой плавления - для суппозиториев с лекарственными веществами, понижающими температуру плавления.

Ланоль - смесь эфиров фталевой кислоты с высокомолекулярными спиртами кашалотового жира. Это твердая однородная воскоподобная масса белого цвета со своеобразным запахом. Температура плавления 36-37° С. Температура затвердевания не ниже 32 °С. Практически нерастворим в воде, очень легко растворим в эфире, хлороформе, бензоле. Ланоль используют в основном для приготовления суппозиториев методом выливания при промышленном изготовлении ректальных и вагинальных лекарственных форм.

Гидрофильные суппозиторные основы представлены в основном полиэтиленгликолями (полиэтиленоксидами) - конденсированными полимерами этиленоксида и воды. Эти основы имеют большой срок годности, высокую физиологическую индифферентность и относительно доступную стоимость.

Требования к гидрофильным основам:

быстро и полностью растворяться в секретах слизистых оболочек;

не раздражать слизистую;

смешиваться с гидрофобными лекарственными веществами или поглощать их;

быть химически и фармакологически индифферентными.[3]

Желатиноглицериновая основа. Основу готовят из желатина, глицерина и воды, соотношение компонентов может варьировать. Установлено, что для обеспечения достаточной упругости основы при температуре тела человека основа должна содержать свыше 10% желатина и 60% глицерина.

Недостатки:

малая механическая прочность, недостаточная твердость;

быстро высыхает;

подвергается микробной контаминации, плесневеет;

несовместима с дубильными веществами, кислотами, щелочами, с солями тяжелых металлов образует нерастворимые соединения.

Полиэтиленоксиды (ПЭО) - продукты полимеризации окиси этилена. Выпускают ПЭО различной степени полимеризации с молекулярной массой от 400 - 6000. Чаще всего используют сплав ПЭО-1500 и ПЭО-400 в соотношении 9:1.

Положительные свойства:

термостабильны,

устойчивы к изменению рН среды,

не образуют полиморфных модификаций,

устойчивы при хранении,

простота получения, процесс получения легко автоматизировать,

дешевизна продукта,

не подвергаются воздействию микроорганизмов,

химически устойчивы,

легко смешивается с водой,

основы технологичны.

Недостатки:

гигроскопичность, обезвоживают слизистую,

скорость всасывания веществ из этих основ медленнее по сравнению с другими гидрофильными основами,

несовместимы с рядом ЛВ: фенолами, резорцином, танином, йодидами, бромидами, салицилатами, многими антибиотиками и сульфаниламидами, солями тяжелых металлов.

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

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.

В промышленных условиях суппозитории получают методом выливания и методом прессования. [4]

Методы производства суппозиториев

Существует несколько методов изготовления суппозиториев, среди них: выкатывание, прессование и выливание расплавленной массы в формы.

Метод выкатывания часто применяется в аптечной практике. Данный способ трудоемок, малогигиеничен, а полученные суппозитории немного отличаются по внешнему виду. В качестве упаковки для суппозиториев используют вощеные капсулы.

Метод прессования позволяет производить суппозитории подобно таблеткам в эксцентриковых (кривошипных) таблеточных машинах, используя матрицы и пуансоны соответствующей формы. Производство таких суппозиториев основано на превращении жировых суппозиторных масс в форму порошка, что позволяет ему свободно высыпаться из загрузочной воронки. Для достижения точности дозирования и необходимой сыпучести суппозиторную массу охлаждают в холодильной камере до температуры 3-5 °С, измельчают и просеивают через сито. Для улучшения технологических свойств в массу вводят вспомогательные вещества, такие как разбавители (лактоза, сахароза, аэросил) в количестве до 10-20 % и екользящие вещества (крахмал и аэросил) до 3-5 %.  
Основными частями таблеточной машины являются спрессовывающие поршни-пунсоны и матрица с отверстиями-гнездами. Нижний пуансон (выталкиватель) входит в отверстие матрицы, оставляя определенное пространство, в которое насыпается таблетируемая масса. После этого верхний пуансон опускается и спрессовывает массу. Затем верхний пуансон поднимается, а вслед за ним поднимается и нижний, выталкивая готовый суппозиторий. Прежде таблетируемый материал насыпали в матрицу вручную, причем каждую дозу предварительно взвешивали. Развитие техники позволило усовершенствовать процесс наполнения матрицы и автоматизировать его. Прибавилась третья основная деталь - загрузочная воронка, совершающая чередующееся с верхним пуансоном поступательно-возвратное движение и заполняющая матричное гнездо. Данный тип таблеточных машин с покоящейся матрицей и подвижной загрузочной воронкой по типу механизма, приводящего в движение пуансоны, получил название эксцентриковых, или кривошипных.

Схема кривошипной таблеточной машины, которая представляет собой однопозиционный пресс с приводом от главного коленчатого вала. Прессование осуществляется при охлаждении пуансона, матрицы и кожуха.  
Преимущества метода прессования заключаются в возможности предотвращения деструкции термолабильных лекарственных веществ, в отсутствии седиментации действующего вещества и предотвращении его несовместимости с расплавленной основой. Метод прессования применяется в производстве суппозиториев с сердечными гликозидами, некоторыми термолабильными гормональными препаратами и биогенными стимуляторами, так как в процессе приготовления обеспечивается высокая точность дозировки и термостабильность лекарственных веществ.

Выливание расплавленной массы в формы является основным методом промышленного производства суппозиториев. Технологическая схема производства суппозиториев включает четыре стадии:

Приготовление основы. Сначала отвешивают все компоненты основы. В реактор из нержавеющей стали с паровой рубашкой загружают парафин, включают обогрев. В другой реактор гидрожир и расплавляют подачей пара в рубашку реактора. Разогретый гидрожир с помощью насоса перегружают в реактор с предварительно расплавленным парафином, и смесь нагревают до температуры 60 -70ºС. Затем добавляют масло какао, но при этом следят, чтобы нагрев не превышал 70ºС и не был длительным, во избежание изменения модификации масла какао и повышения на 2 - 3º температуры его плавления. После полного расплавления основы ее перемешивают в течение 40ºС с помощью мешалки. В готовой основе определяют температуру плавления и время полной деформации. Если температура плавления основы больше или меньше заданной, ее исправляют введением парафина или гидрожира, добавляя их в подогретую до 60 - 70º С основу при тщательном перемешивании. Готовую жировую основу фильтруют через друк-фильтр, в качестве фильтрующего материала - ткань бельтинг или латунная сетка. И с помощью сжатого воздуха передают в реактор, где вводятся лекарственные вещества.

Ведение в основу лекарственных веществ. При этом учитывают физико-химические свойства компонентов. Их растворяют в воде (новокаин, резорцин, цинка сульфат), этаноле (йод кристаллический), основе (ментол) и готовят растворы-концентраты. Часто в состав суппозиториев входит экстракт красавки густой, который растворяют при перемешивании в равном количестве воды температура 45 - 48ºС. Растворы-концентраты лекарственных веществ фильтруют через бязь и подают в реактор.

Лекарственные вещества, нерастворимые в воде, этаноле, жировой основе вводя в виде суспензий (цинка оксид, висмута нитрат и др.). Измельчение лекарственных веществ ведут на трехвальцовой мазетерке, а крупнокристаллические вещества - в шаровой мельнице. Измельченные лекарственные вещества смешивают в котле с равным или полуторным количеством основы, нагретой до 40 - 50ºС и поступающей из реактора через друк-фильтр. Полученную взвесь-концентрат охлаждают и размалывают на трехвальцовой мазетерке с зазорами между вальцами 5 - 10 мкм. Размалывание повторяют несколько раз для получения необходимого измельчения.

Для получения суспензий-концентратов используют и ротационно-зубчатый насос РЗ-3а.

Принцип работы насоса: Смесь основы и порошка лекарственных веществ из реактора подается во всасывающую полость насоса за счет вращения шестерен навстречу друг другу. Концентрат заполняет просветы между зубьями и за счет этого измельчается. Размол в насосе продолжают в течение 40 - 60 мин. Насос измельчения лекарственных веществ концентрат подают в реактор с паровой рубашкой и турбинной мешалкой. Туда же поступает через друк-фильтр и жировая основа. От остатков концентрата полость насоса очищают подачей жировой основы. Готовую суппозиторную массу перемешивают течение 45 мин, анализируют и подают на фасовку.

Формирование и упаковка свечей. Выпускают свечи двух размеров: №1 (масса от 1,2 до 1,5г, длина 29 мм Ø8мм), №2 (масса 2,3 - 2,5г, длина 35 мм Ø10мм). Время полной деформации не более 3 - 4 минут.

Выливание суппозиториев производят на автоматах с разделенными операциями отливки и упаковки («Франко-Креспи» Италия) и автоматизированные линии (ф. Хефлингер и Карг «Servac - 200S - ФРГ).

Основными частями автомата «Франко-Креспи» являются три синхронно вращающихся диска. Два крайних имеют формы для выливания свечей. Охлаждение форм до -15 - 18ºС производится с помощью холодильного устройства. Средний диск служит для приема охлажденных форм с последующим выталкиванием их в приемные ванны.

Работа полуавтомата для упаковки суппозиториев:

Суппозитории из приемника вручную укладываются в ячейки вращающегося диска, из которого горизонтальным толкателем они выталкиваются через входное отверстие образованное целлофановыми лентами. Свечи принимаются держателем, упаковываются в целлофан. С помощью отсекающего устройства происходит их деление по 5 штук отрезающими устройствами. Упаковка производится по 10 штук в картонные коробки, которые завертывают по 50 штук в бумажные почки. Партию из 5 - 8 пачек помещают в фанерные ящики и маркируют.

Более совершенныи является автомат «Servac - 200S» (ФРГ).

В алюминиевой фольге, поступающей с двух рулонов, формируются чашеобразные половины, которые соединяются и термосвариваются.

При этом наверху каждой формы остается открытым наполнительное отверстие, через которое иглой подается суппозиторная масса. Таким образом упаковка одновременно служит формой для выливания суппозиториев. Суппозиторная масса поступает из резервуаров, снабженных мешалкой и паровой рубашкой. Дозирование осуществляется насосом. После заполнения форм упаковки герметически закрывается и снабжается между отдельными сваренными суппозиториями поперечными ребрами жесткости (холодное тиснение). Далее от ленты нарезают полоски по определенному количеству суппозиториев. Отрезанную полоску охлаждают и автомат выбрасывает готовую упаковку. Наружная поверхность фольги покрыта растянутой полипропиленовой пленкой, внутренняя - полирована либо наслоена полиэтиленом высокого давления.

Нужно отметить, что производство суппозиториев обязательно включает подготовительную стадию, на которой осуществляется подготовка реакторов, емкостей, сборников, насосов и другого оборудования путем тщательной обработки их горячим паром, водой с моющими средствами, ополаскивания и сушки. Также производится санитарная обработка помещений и подготовка рабочего персонала. [5]

Медицинские мази

Мазь - мягкая лекарственная форма, предназначенная для нанесения на кожу, раны и слизистые оболочки, состоящая из основы и равномерно распределенных в ней лекарственных веществ.

Мази могут применяться путем намазывания на кожу и слизистые оболочки, в виде повязок (предварительно нанесенные на ткань) или тампонов, в составе трансдермальных терапевтических систем (ТТС) на полимерных и других носителях, в аэрозольной упаковке.

По составу мази делят на:

. простые;

. сложные.

По назначению мази подразделяют на:

) медицинские;) лечебные;) лечебно-профилактические, в том числе защитные;

) косметические;) лечебные;) лечебно-профилактические;) декоративные.

По области применения выделяют:

) мази для накожного применения и трансдермального введения лекарственных средств;) дерматологические мази общего действия;) дерматологические мази местного действия;) мази в составе трансдермальных терапевтических систем;) мази для дерматологического электро- или ионофореза;

) мази для нанесения на слизистые оболочки;) глазные;) мази для введения в естественные полости тела (ректальные, вагинальные, для носа, для введения в свищевые ходы);

) мази на раны и ожоговые поверхности.

По характеру и скорости воздействия на организм выделяют:

) мази местного действия на кожу и слизистые оболочки;

) мази общего действия на организм;) резорбтивного действия;) рефлекторного действия.

По консистенции мази классифицируют на:

) собственно мази;

) гели;

) кремы;

) линименты;

) пасты.

По характеру дисперсных систем мази делят на:

) гомогенные;) мази-растворы;) мази-сплавы;

) гетерогенные;) суспензионные;) эмульсионные;) комбинированные;

) экстракционные . [6]

Мази должны соответствовать следующим требованиям:

Обеспечение необходимого фармакологического эффекта.

Размер частиц ЛВ в соответствии с ФСП, равномерное распределение ЛВ в массе мази, однородность.

Отсутствие взаимодействия между ЛВ и ВВ.

Наличие мягкой консистенции.

Стабильность при хранении.

Микробиологическая чистота.

Отсутствие токсических и аллергических реакций при применении.

Хороший товарный вид.

Экономическая целесообразность производства.

Мази представляют собой многокомпонентные системы, состоящие из ЛВ, ВВ - носителей ЛВ(основ), консервантов, антиоксидантов, ПАВ и др.

Мазевые основы должны соответствовать следующим требованиям:

Обеспечивать проявление специфической активности мази.

Не нарушать физиологических функций кожи.

Не оказывать аллергического, токсического, раздражающего, сенсибилизирующего действия на организм.

Быть химически индифферентными.

Обеспечивать необходимую консистенцию, необходимые реологические свойства.

Легко включать в себя ЛВ.

Не подвергаться микробной контаминации.

Легко удаляться с кожи, волос, белья.

Иметь хороший товарный вид.

Различают следующие основы:- Липофильные основы:

Жировые (растительные масла, масло какао, свиной жир, гидрогенизированные жиры);

Углеводородные основы (вазелин, вазелиновое масло, нафталанская нефть);

Силиконовые основы (получены загущением силиконовых жидкостей оксидом);

Полиэтиленовые основы (полиэтилен низкого и высокого давления, сплав полиэтилена низкого давления с вазелиновым маслом).- Гидрофильные основы:

Гели белков (гели коллагена, желатиноглицериновые гели, включающие 1-3% желатина, до 30% глицерина, 70-80% воды);

Гели полисахаридов (МЦ, Na-КМЦ);

Гели полисахаридов микробного происхождения (аубазидан, лауран);

Гели глинистых материалов (бентонитовые глины);

Гели фитостеринов (получают при щелочном гидролизе сосновой древесины);

Гели синтетических высокомолекулярных соединений (ПЭГ-400, ПЭГ-1500, ПЭГ-4000);

Гели поливинилпирролидона (ПВП хорошо смешивается с ланолином, простыми и сложными эфирами, маслом касторовым, производными целлюлозы, силиконами. ПВП образует растворимые комплексы с витаминами, антибиотиками, красителями);

Гели сополимеров акриловой кислоты.

III - Липофильно-гидрофильные основы:

Абсорбционные основы;

Эмульсионные основы (типа в/м, м/в, смешанного типа).

Гидрофобные мазевые основы.

В группе гидрофобных основ объединены основы и их компоненты, имеющие различную химическую природу и обладающие ярко выраженной гидрофобностью. К данной группе относятся: жировые основы, углеводородные основы, полиэтиленовые или полипропиленовые гели, силикон-содержащие безводные основы .

Жировые основы.

Животные жиры по химической природе являются триглицеридами высших жирных кислот. По свойствам близкие к жировым выделениям кожи. Кроме того, жиры содержат неомыляемые компоненты, среди которых преобладают стерины. Животные жиры содержат холестерин, а растительные - фитостерин.

Из животных жиров наиболее распространен свиной жир - Adeps suillus seu Axungia porcina (depurata). Это смесь триглицеридов стеариновой, пальмитиновой, олеиновой и линолевой кислот. Это белая масса практически без запаха. Температура плавления = 34-36°C. Достоинства: мази на свином жире хорошо всасываются кожей, не оказывают раздражающего действия и легко удаляются мыльной водой. Свиной жир легко смешивается и сплавляется с другими жирами, восками, углеводородами, смолами и жирными кислотами. Благодаря содержанию стеарина, свиной жир может инкорпорировать до 25 % воды, 70 % спирта, 35 % глицерина, образуя с ними стабильные эмульсионные системы. Недостатки: Под влиянием света, тепла, воздуха и микроорганизмов жир прогоркает, приобретая резкий, неприятный запах, кислую реакцию и раздражающее действие. Твердый свиной жир способен к окислению, он не пригоден для изготовления мазей с окислителями. Реагирует с веществами щелочного характера, солями тяжелых металлов, цинком, медью и висмутом - при этом образуются мыла. Мази темнеют, становятся плотными и вязкими.

По своей устойчивости растительные жиры аналогичны животным - прогоркают при длительном хранении, но благодаря содержанию фитонцидов, они более устойчивы к воздействию микроорганизмов. Наиболее широко применяются подсолнечное, арахисовое, оливковое, персиковое, миндальное, абрикосовое масла. Достоинства: биологическая безвредность, фармакологическая индифферентность.

Гидрогенизированные жиры (гидрожир, комбижир) - полусинтетические продукты, получаемый каталитическим гидрированием жирных растительных масел. Обладая положительными качествами животных жиров, они характеризуются большей устойчивостью.

Воски - это сложные эфиры жирных кислот и высших одноатомных спиртов. В качестве компонента основ используют воск пчелиный - Cera flava, представляющий собой твердую ломкую массу темно-жёлтого цвета с температурой плавления = 63-65°C. Воски химически инертны. Хорошо сплавляются с жирами и углеводами. Применяются для уплотнения мазевых основ.

Спермацет (Cetaceum) - это сложный эфир жирных кислот и цетилового спирта. Твердая жирная масса с температурой плавления = 42-54°C. Легко сплавляется с жирами, углеводородами и широко применяется в технологии кремов и косметических мазей.

Углеводородные основы.

Углеводороды являются продуктами переработки нефти. Достоинства: химическая индифферентность, стабильность и совместимость с большинством лекарственных веществ. Наиболее широкое применение находят следующие основы.

Вазелин (Vaselinum) - это смесь жидких, полужидких и твердых углеводородов с С17 ÷ С35. Это вязкая масса, тянущаяся нитями, белого или желтоватого цвета. Температура плавления = 37-50°C. Смешивается с жирами, жирными маслами (за исключением касторового). Инкорпорирует до 5 % воды за счет вязкости. Не всасывается кожей. Медленно и не полностью высвобождает лекарственные вещества, в связи с чем может использоваться только для мазей поверхностного действия. Недостатки: нарушается физиологическая функция кожи, часто вызывает аллергии, нельзя применять лицам с дерматитами, экземами и чувствительной кожей. Плохо удаляется с места нанесения. Гидрофилизация с вазелином путем сплавления с ланолином повышает абсорбцию лекарственных веществ из мазей, но не устраняет указанные недостатки. Зарубежный аналог называется Petrolatum. В России петролатом называют тугоплавкий аналог вазелина (температура плавления = 60°C).

Парафин (Parafinum) - смесь предельных высокоплавких углеводородов с температурой плавления 50-57°C. Белая жирная на ощупь масса. Используется как уплотнитель мазевых основ.

Вазелиновое масло (Oleum vaselini seu Parafinum liquidum) - смесь предельных углеводородов с С10 ÷ С15. Бесцветная маслянистая жидкость, смягчающая мазевые основы. Смешивается с жирами и маслами (за исключением касторового) и обладает всеми недостатками вазелина.

Озокерит (Ozokeritum) - воскоподобный минерал темно-коричневого цвета с запахом нефти. В химическом отношении это смесь высокомолекулярных углеводородов. Содержит серу и смолы. Температура плавления 50-65°C. Применяется как уплотнитель.

Церезин (Ceresinum) - Очищенный озокерит. Аморфная бесцветная ломкая масса с температурой плавления 68-72°C. Применяется как уплотнитель.

Искусственный вазелин (Vaselinum artificiale) - сплавы парафина, озокерита, церезина в различных соотношениях. Наиболее качественным является искусственный вазелин с церезином.

Нафталанская нефть (Naphthalanum liquidum rafinatum) - густая сиропооразная жидкость чёрного цвета с зеленоватой флюоресценцией и специфическим запахом. Хорошо смешивается с жирными маслами и глицерином. Оказывает местное анестезирующее и антимикробное действие. Для получения мазевой основы уплотняется парафином или вазелином. Используется в таких формах как, например, мазь нафталанская.

Полиэтиленовые или полипропиленовые гели.

Представляют собой сплав полиэтилена или полипропилена при низком или высоком давлении с минеральными маслами. Достаточно индифферентны, совместимы с рядом лекарственных веществ. Могут использоваться для мазей поверхностного действия.

Силикон-содержащие безводные основы.

Их обязательным компонентом являются поли-органо-силоксановые жидкости (ПОСЖ). ПОСЖ имеют названия: эсилон-4 (степень конденсации =5) или эсилон-5 (степень конденсации =12). Их применяют как составной компонент сложных мазевых основ. Образуют однородные сплавы с вазелином или ланолином безводным. Хорошо смешиваются с жирными и минеральными маслами.

Силиконовые основы получают двумя способами: сплавлением силиконовой жидкости с другими гидрофобными компонентами, либо загущением силиконовой жидкости аэросилом. В качестве основы используется эсилон-аэросильная основа состава: эсилон-5 - 84 части, аэросила - 16 частей. По внешнему виду это бесцветный прозрачный гель.

Достоинства: высокая стабильность, отсутствие раздражающего действия, не нарушает физиологических функций кожи.

Недостатки: медленно высвобождает лекарственные вещества, может использоваться только для мазей поверхностного действия. Также вызывает поражение конъюнктивы глаза, поэтому не может использоваться в глазных мазях.

Гидрофильные мазевые основы.

Гидрофильные мазевые основы - мазевые основы, применяемые для производства лекарственных форм, обладающих в основном гидрофильными свойствами. Гидрофильность - способность смешиваться с водой или растворяться в ней. В эту группу объединены основы, в составе которых отсутствуют жировые компоненты.

Достоинства: возможность введения значительного количества водных растворов лекарственных веществ, легко высвобождают лекарственные вещества и обеспечивают их высокую биологическую доступность, легко удаляются с места нанесения и смываются водой.

Недостатки: микробная контаминация (не относится к ПЭО), быстро высыхают (не относится к ПЭО), не совместимы с рядом лекарственных веществ, подвержены синерезису.

Желатино-глицериновый гель - состав: желатин (1-3%), глицерин (10-30%). Представляет собой прозрачную, желтоватого цвета массу, легко разжижается при втирании в кожу. Применяется для изготовления защитных мазей, кожных клеев, застывает на коже в виде пленки. Наносится на руки в расплавленном состоянии. Используется при изготовлении таких препаратов, как паста Хиот, паста Унна.

Коллагеновые гели. Коллаген - Collagenum является биоадекватным полимером и представляет собой основной белок соединительной ткани. Получают его из кожи крупного рогатого скота (используют отходы кожевенной промышленности). В концентрации 2-5% при набухании в воде образует вязкие прозрачные гели. Оптимальными реологическими свойствами обладают гели коллагена в концентрации 3%. Достоинства: нетоксичность, всасывается и полностью утилизируется организмом, хорошо высвобождает лекарственные вещества, обладает сорбционной способностью, репаративными свойствами, применяется в технологии мазей для лечения ран. Гели подвержены высыханию. Для предотвращения этого, к ним добавляют до 2% глицерина.

Фитостерин получают из хвойной древесины. Основной компонент: β-стерин. По своему строению он близок к холестерину. Обладает и свойствами холестерина - 1 часть фитостерина способна удерживать до 12 частей воды. Это белая сметанообразная масса, легко наносимая на кожу, хорошо переносится и рекомендуется лицам с чувствительной кожей.

Эфиры целлюлозы. В качестве мазевых основ могут использоваться гели метил-целлюлозы (МЦ) и натрий-карбокси-метил-целлюлозы (Na-КМЦ). Гели МЦ используют в концентрации 4-6%. Соостав: МЦ (6), глицерин (20), вода (74). Глицерин добавляют для предотвращения высыхания. Гели МЦ образуют на коже пленки и используются для приготовления защитных мазей, а также их применяют в технологии мазей с цинка оксидом, ихтиолом, салициловой кислотой и проч. Гели Na-КМЦ применяют в концентрации 4-6%. Состав: Na-КМЦ (6), глицерин (10), вода (84). Величина рН = 6,5-8,0, в связи с чем может изменяться и кислая реакция среды эпидермиса.

Достоинства: отсутствие раздражающего и сенсибилизирующего действия, безвредность; возможность использования доя получения сухих мазей-концентратов; обладают мягкой осмотической активностью и используются в мазях для лечения ран.

Недостатки: несовместимы со многими лекарственными веществами (резорцин, танин, йод, соли тяжелых металлов и др.)

Полиэтиленоксиды (ПЭО) - это продукт полимеризации окиси этилена в присутствии щелочи. Различают летучие (ПЭО-400) и твердые (ПЭО-1500; ПЭО-4000). Консистенция зависит от степени полимеризации. В качестве основ для мазей используют сплавы ПЭО-400 и ПЭО-1500. Оптимальными реологическими свойствами обладает сплав в соотношении 8: 12.

Достоинства: индифферентность, устойчивость к действию тепла и света, не нарушают физиологические функции кожи, легко высвобождают ЛВ и обеспечивают их высокую биодоступность.

Недостаток: обезвоживание слизистых оболочек. Обладают высокой осмотической активностью. Наиболее значимы по сравнению со свеми имеющимися полимерами. Используются в мазях для лечения гнойных ран (Левомеколь, Левосин и др.)

Редкосшитые акриловые полимеры (РАП) являются сополимерами акриловой кислоты с полиалкил-полиэфирами многоатомных спиртов. За рубежом они называются карбополы или карбомеры. В России выпускаются под маркой "Ареспол" или "мАРС-06". Образуют вязкие прозрачные однородные гели с максимальной величиной вязкости в интервале рН=5-9. Легко высвобождают лекарственные вещества, обеспечивают их высокую биодоступность. Всасываются через кожу и обеспечивают пролонгированный эффект.

Бентониты (Bentonitum) - природные неорганические полимеры. Относятся к глинистым материалам. Способны образовывать на коже пленку, которая быстро высыхает. Используются в защитных мазях. Имеют сложный состав - это алюмо-гидро-силикаты, содержат ионы К, Na, Mg, Ca которые способны участвовать в ионообменных реакциях, что позволяет получить системы с заданными свойствами. Бентониты (особенно их натриевые соли) обладают большой набухающей способностью. Получены также полусинтетические 3-этанол-аминовые бентониты.

Достоинства: их большая индифферентность, стабильность, способность поглощать экссудат. Легко высвобождают лекарственное вещество, обеспечивают его всасывание и также могут использоваться для получения сухих мазей-концентратов.

Недостатки: высыхают. Для предотвращения этого вводят до 10% глицерина. Так, известна основа состава: бентонит (13-20%), глицерин (10%), вода (70-77%).

Гели поливинилпиролидона (ПВП) - бесцветный аморфный гигроскопичный порошок, растворимый в воде, глицерине, ПЭО. Водные растворы ПВП изменяют цвет при хранении и подвергаются микробной контаминации. Хорошо смешиваются с ланолином, простыми и сложными эфирами, касторовым маслом, производными целлюлозы и силиконовыми жидкостями. В концентрации до 20% используется для приготовления основ.

Гели поливинилового спирта (ПВС) - порошок белого или желтоватого цвета, не растворимый в этиловом спирте. В воде и глицерине растворим при нагревании. Водные растворы характеризуются высокой вязкостью. Для получения мазей используют 15% гель.

Дифильные мазевые основы

Дифильные мазевые основы - мазевые основы, предназначенные для изготовления лекарственных форм, сочетающих в себе свойства гидрофильных и гидрофобных основ.

Это искусственно созданные системы, обладающие одновременно гидрофильными и гидрофобными свойствами. Обязательным компонентом является эмульгатор (ПАВ), который обеспечивает высвобождение и всасывание лекарственных веществ. Дифильные основы способны инкорпорировать как жиро - так и водорастворимые вещества. Обладают мягкой консистенцией и легко распределяются по поверхности кожи и слизистых оболочек. Делятся на 2 группы - абсорбционные и эмульсионные.

При добавлении к абсорбционной основе воды, образуются эмульсионные основы. В зависимости от природы основы, физико-химических свойств ПАВ и величины гидрофильно-липофильного баланса (ГЛБ), эмульсионные основы делят на две группы:

) Эмульсионные основы I рода, типа м/в. Образуются при определённых соотношениях гидрофильных компонентов с ПАВ (ГЛБ=13÷15) и водой. Например, основы, содержащие эмульгаторы твин-80, эмульгатор № 1, мыла одновалентных металлов.

) Эмульсионные основы II рода типа в/м. Состоят из гидрофобных веществ с ПАВ (ГЛБ=3÷6) и воды. Например: основа Кутумовой: вазелин (6) + эмульгатор Т-2 (1) + вода (3), сплав вазелина с ланолином водным, эмульсионная основа с пентолом: вазелин (38) + Pentholi (2) + вода (60). [7]

Стандартизация мазей проводится в соответствии с требованиями ОФС "Мази" (ГФ XI т.2), ЧФС и другой нормативной документации. Стандартизация проводится по следующим показателям:

. Название препарата на русском языке.

. МНН на русском языке.

. Состав.

. Описание.

. Подлинность.

. Масса содержимого упаковки.

. рН водного извлечения.

. Размер частиц.

. Посторонние примеси (родственные соединения).

. Микробиологическая чистота.

. Количественное определение.

. Упаковка.

. Маркировка.

. Транспортирование.

. Хранение.

. Срок годности.

. Фармакологическая группа.

Разделы 1-6, 10-17 являются обязательными. Включение основных разделов зависит от природы лекарственного вещества (субстанции). [1]

Заключение

Современной промышленностью выпускается большой ассортимент мазей, включающих в качестве активного компонента лекарственные вещества различных фармакологических групп. Мази являются официальной лекарственной формой, их качество нормируется ОФС "Мази" и ЧФС.

Для производства используется широкий круг вспомогательных веществ (мазевые основы, пролонгаторы, консерванты). Постоянно расширяется номенклатура мазевых основ, проводится их изучение с точки зрения биофармации (изучение влияния мазевой основы на терапевтическую эффективность лекарственного вещества).

Постоянно совершенствуется и аппаратура, используемая в производстве, а также разрабатываются новые методики стандартизации и оценки качества мазей с учетом их реологических свойств.

Список использованных источников

Государственная фармакопея СССР: в 2 вып. - 11-е изд. - М.: Медицина, 1989. - Вып.2 Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье. - 152 - 153 с, 400с.

Электронный ресурс: Технология лекарственных форм. Преимущества и недостатки суппозиториев. Режим доступа - <http://flogia.ru/tekhnologija-lekarstvennykh-form/nedostatki-preimuschestva-suppozitoriev/>

Электронный ресурс: Производство суппозиториев <http://www.lisyz.ru/tehnologii-farmatsevticheskogo-proizvodstva.html>. Суппозиторные основы и предъявляемые к ним требования. Режим доступа - http://www.lisyz.ru/tehnologii-proizvodstva/suppozitornye-osnovy-i-pred-yavlyaemye-k-nim-trebovaniya.html

Электронный ресурс: Справочник фармацевта. Суппозитории. Режим доступа - <http://apteka.uz/suppozitorii/gidrofobnye\_osnovy>

Электронный ресурс: Суппозитории. Технология изготовления. Режим доступа - <http://pharm.ru/index.php?option=com\_content&task=view&id=209&Itemid=34>

Чуешов В.И. Промышленная технология лекарств: учебник в 2-х т. / В.И. Чуешов. - Х.: МТК-Книга, 2002. - Т.2. - 560с.

Электронный ресурс: Авин Фарма медицинский портал. Основы для мазей. Режим доступа - <http://avinpharma.ru/obshhie-voprosy/osnovy-dlya-mazej.html>