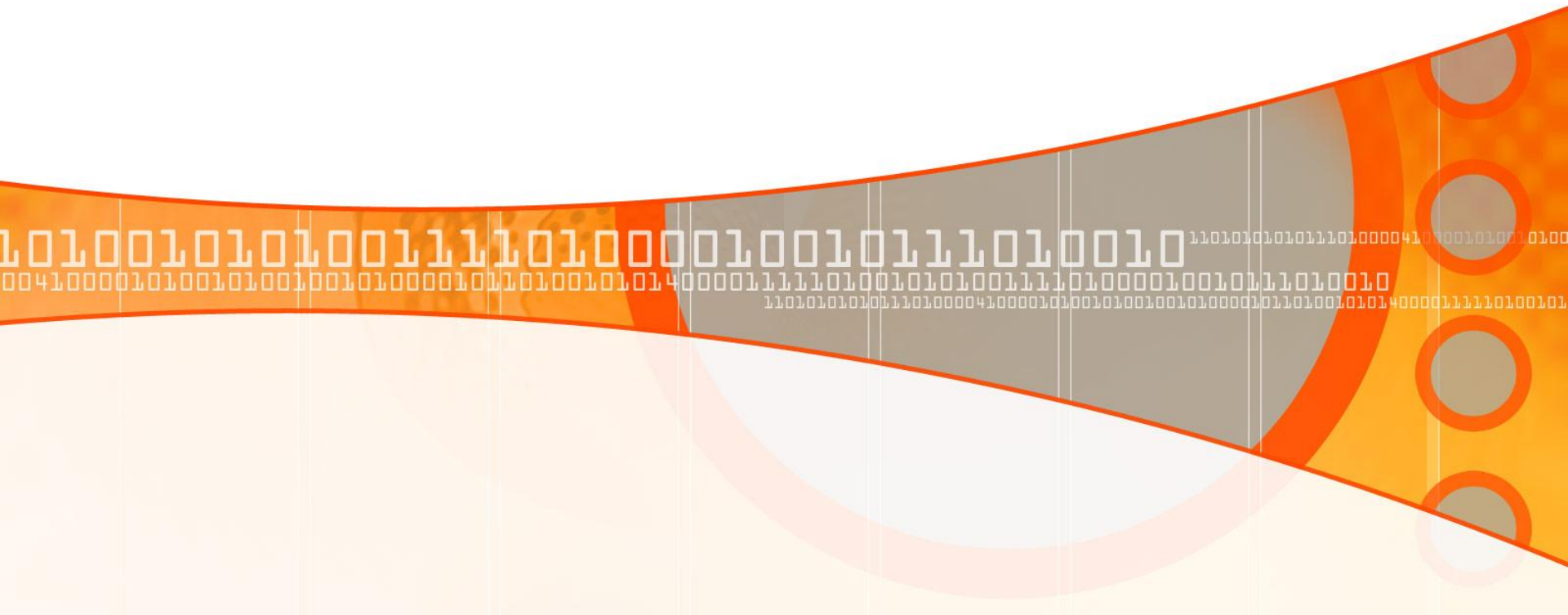


# ПРОИЗВОДСТВО МЯКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ. ПРИНЦИПЫ И РЕЖИМЫ РАБОТЫ ОСНАЩЕНИЯ



*Мази* - это мягкие лекарственные средства для местного применения, дисперсионная среда которых при установленной температуре хранения имеет неньютоновский тип течения и высокие значения реологических параметров.



Мази состоят из основы и лекарственных веществ, равномерно в ней распределенных.

Мягкие лекарственные средства характеризуются специфическими реологическими свойствами при установленной температуре хранения. Они предназначены для нанесения на кожу, раны и определенные слизистые оболочки для местного терапевтического действия либо для проникновения лекарственных веществ через кожу или слизистые оболочки, либо для смягчающего или защитного действия.

Мягкие лекарственные средства обычно содержат лекарственное(ые) и вспомогательное(ые) вещества, которые должны быть равномерно распределены в лекарственной форме. Вспомогательное(ые) вещество(а) образует(ют) простую или сложную основу, которую могут производить отдельно или получать в процессе изготовления мягкого лекарственного средства.

***По функциональному назначению вспомогательные вещества, входящие в состав мягких лекарственных средств, можно разделить на:***

- мягкие основы-носители (вазелин, ланолин и др.);
- вещества, повышающие температуру плавления и вязкость основ (парафин, спермацет, гидрогенизированные растительные масла, воски, полиэтиленгликоли с высокой молекулярной массой и др.);
- гидрофобные растворители (минеральные и растительные масла, изопрропилпальмитат, изопрропилмиристат, полиалкилсилоксаны, бензилбензоат и др.);
- воду и гидрофильные растворители (спирты этиловый и изопрропиловый, полиэтиленгликоли 200-600, пропиленгликоль, пропиленкарбонат, глицерин, димексид и др.);
- эмульгаторы типа м/в (натрия лаурилсульфат, эмульгаторы №1, твины, полиоксиэтиленгликолевые эфиры высших жирных спиртов, цетилпиридиния хлорид, соли высших жирных кислот, оксиэтилированное касторовое масло, полиоксиэтиленгликолевые эфиры стеариновой кислоты и др.);
- эмульгаторы типа в/м (высшие жирные спирты, холестерин, спирты шерстного воска, спены, глицерилмоноолеат, глицерилмоностеарат и др.);

***По функциональному назначению вспомогательные вещества, входящие в состав мягких лекарственных средств, можно разделить на:***

- гелеобразователи (карбомеры, альгиновая кислота и ее соли, производные целлюлозы, полиэтилен, полоксамеры или проксанола, полиэтиленгликоли 1500-8000, бентонит, каолин, коллоидная двуокись кремния, гуммиарабик, трагакант, желатин и др.);
- антимикробные консерванты (бензалкония хлорид, мирамистин, цетримид, цетилпиридиния хлорид, хлоргексидин, бензойная и сорбиновая кислоты и их соли, парабены, спирт бензиловый, крезол, хлоркрезол, имидомочевина, феноксиэтанол, пропиленгликоль, спирт этиловый и др.);
- антиоксиданты ( $\alpha$ -токоферол, аскорбиновая кислота и ее производные, бутилгидроксианизол и бутилгидрокситолуол, этилендиаминтетрауксусная кислота и ее соли, лимонная кислота, пропилгаллат, натрия метабисульфит и др.);
- солюбилизаторы ( $\beta$ -циклодекстрин, гидрофильные поверхностно-активные вещества (ПАВ) и др.);
- отдушки и дезодорирующие вещества (ментол, эфирные масла, фенилэтиловый спирт и др.);
- регуляторы pH (лимонная кислота, фосфорнокислые соли натрия и др.).

В заводском производстве мази составляют около 10%. Они широко используются в терапии ряда

- ❖ дерматологических заболеваний,
- ❖ в офтальмологии,
- ❖ отоларингологии,
- ❖ хирургии,
- ❖ акушерстве,
- ❖ гинекологии,
- ❖ проктологии и других областях клинической медицины.

## *По типу дисперсных систем различают:*

- ❖ мази гомогенные (сплавы, растворы)
- ❖ гетерогенные (суспензионные, эмульсионные, комбинированные),

## *В зависимости от консистенционных свойств:*

- ❖ мази,
- ❖ пасты,
- ❖ кремы,
- ❖ гели
- ❖ линименты.



*В зависимости от назначения  
мази подразделяются на:*

- дерматологические,
- уретральные,
- мази для носа,
- глазные,
- ректальные
- вагинальные.

# Современные требования к мазям

*Мази должны обладать:*

- ✓ определенными структурно-механическими (реологическими) характеристиками,
- ✓ эластичностью,
- ✓ пластичностью,
- ✓ вязкостью,
- ✓ периодами релаксации.

Фармакологический эффект мазей в значительной степени зависит от их структурно-механических свойств, служащих критерием

# Требования, предъявляемые к мазевым основам

Мазевая основа является носителем лекарственного вещества и обеспечивает объем и нужные физические свойства мази.

Выбор мазевой основы зависит от физико-химических свойств назначаемых лекарственных средств и характера действия мази.

## *Требование к мазевым основам*

- обладать мажущей способностью, т.е. иметь необходимые структурно-механические свойства;
- хорошо воспринимать лекарственные вещества, т.е. обладать абсорбирующей способностью;
- не изменяться под действием условий внешней среды и не реагировать с вводимыми в нее лекарственными веществами, т.е. обладать химической стойкостью;
- быть индифферентной в фармакологическом отношении, не должна оказывать раздражающего и сенсibiliзирующего действия, способствовать сохранению первоначального значения рН кожи (3-4) или слизистой оболочки;
- не подвергаться микробной контаминации, т.е. обсеменению микроорганизмами;
- свойства основы должны соответствовать цели назначения мази

# Классификация мазевых основ

Мягкие лекарственные средства и основы могут быть классифицированы по следующим признакам:

- по сродству к воде:
  - на гидрофильные и гидрофобные (липофильные);
- по способности абсорбировать воду и механизму абсорбции;
- по типу дисперсных систем: на однофазные (растворы, сплавы), двухфазные (эмульсии типа масло/вода (м/в) и в/м, суспензии, коллоидные дисперсии высших жирных спиртов или кислот, стабилизированные гидрофильными ПАВ) и многофазные системы (множественные эмульсии м/в/м и в/м/в, а также комбинированные системы);
- по реологическим свойствам при установленной температуре хранения и условиях применения;
- по концентрации и дисперсному состоянию вспомогательных и/или лекарственных веществ.

По совокупности этих признаков мягкие лекарственные средства для местного применения (Unguenta) могут быть классифицированы как:

- мази (Ointments);
- кремы (Creams);
- гели (Gels);
- пасты (Pastes);
- линименты (Liniments).

**Гидрофобные мази** приготовлены, как правило, на углеводородных основах (вазелин, вазелиновое масло, парафин) и могут содержать другие липофильные вспомогательные вещества (растительные масла, жиры животного происхождения, воски, синтетические глицериды и жидкие полиалкилсилоксаны).

В их состав могут быть введены только незначительные количества воды или водных растворов

**Абсорбционные мази** являются гидрофобными, но при втирании в кожу могут абсорбировать (эмульгировать) экссудат. Основы для них могут быть разделены на две группы:

- гидрофобные основы, состоящие из углеводов и эмульгаторов типа в/м (вазелин и ланолин или спирты шерстного воска), в состав которых могут быть введены значительные количества воды или водных растворов с образованием эмульсии типа в/м;
- гидрофобные основы, которые являются эмульсиями типа в/м или м/в/м (вазелин и водный ланолин); в их состав путем эмульгирования дополнительно может быть введена вода или водный раствор.



Гидрофильные мази, как правило, являются гиперосмолярными, вследствие чего при применении могут абсорбировать значительное количество экссудата. Основы для них могут быть разделены на две группы:

- водорастворимые основы, которые, как правило, содержат гидрофильные неводные растворители (полиэтиленгликоль 400, пропиленгликоль и др.) и достаточно большие концентрации водорастворимых полимеров (полиэтиленгликоль 1500, проксанол 268 и др.);
- водосмываемые основы, которые кроме водорастворимых полимеров и гидрофильных неводных растворителей содержат липофильные вещества (высшие жирные спирты, вазелин, вазелиновое масло, ланолин, воски и др.). Эти основы, как правило, представляют собой эмульсии типа м/в и требуют присутствия эмульгатора типа м/в.

**Кремы** - это мягкие лекарственные средства для местного применения, представляющие собой двух- или многофазные дисперсные системы, дисперсионная среда которых при установленной температуре хранения, как правило, имеет ньютоновский тип течения и низкие значения реологических параметров.

**Гели** - это мягкие лекарственные средства для местного применения, представляющие собой одно-, двух- или многофазные дисперсные системы с жидкой дисперсионной средой, реологические свойства которых обусловлены присутствием гелеобразователей в сравнительно небольших концентрациях.

**Пасты** - это мягкие лекарственные средства для местного применения, которые представляют собой суспензии, содержащие значительное количество (обычно более 20 % масс.) твердой дисперсной фазы, равномерно распределенной в основе. В качестве основы для паст могут быть использованы основы для мазей, кремов и гелей.

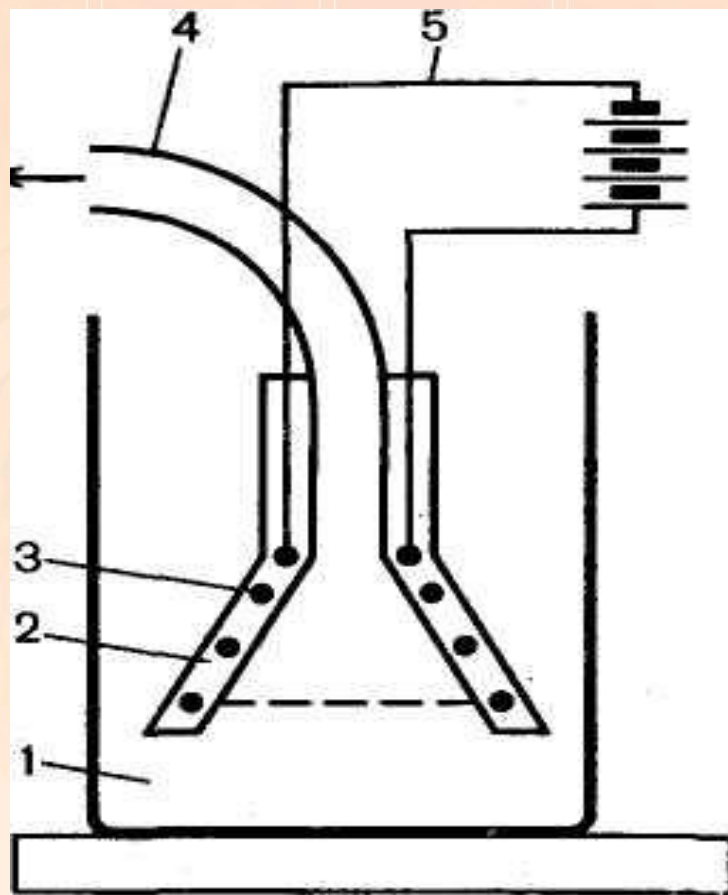
**Линименты** - это мягкие лекарственные средства для местного применения, плавящиеся при температуре тела. К линиментам могут быть отнесены мази, кремы, гели и пасты, характеризующиеся этим признаком.

# Технология производства мазей на фармацевтических предприятиях

Технологический процесс производства мазей:

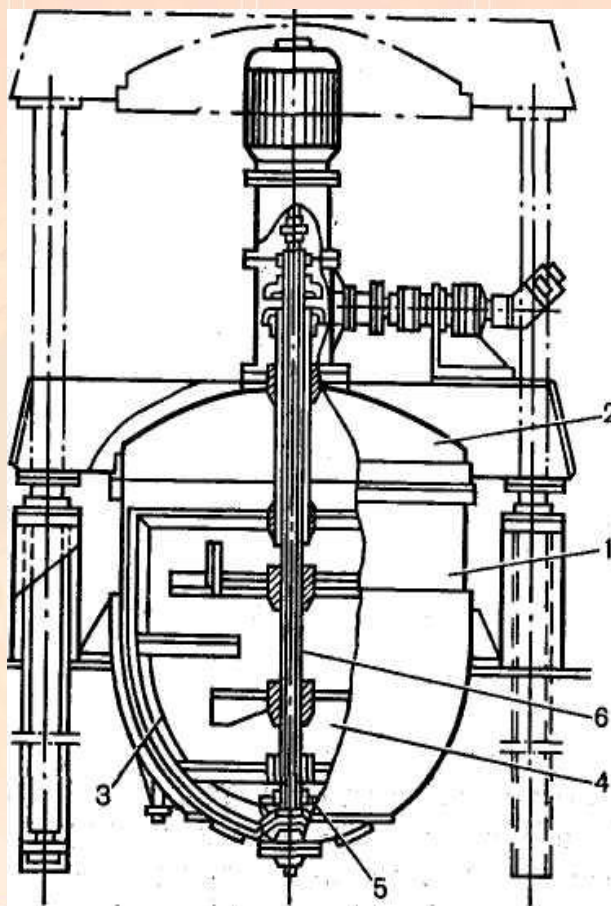
- санитарная обработка производства;
- подготовка сырья и материалов (лекарственных веществ, основы тары, упаковки и др.);
- введение лекарственных веществ в основу;
- гомогенизация мазей;
- Стандартизация готового продукта;
- фасовка, маркировка и упаковка готовой продукции.

Подготовка основы включает в себя операции растворения или сплавления ее компонентов с последующим удалением механических примесей методом фильтрования.

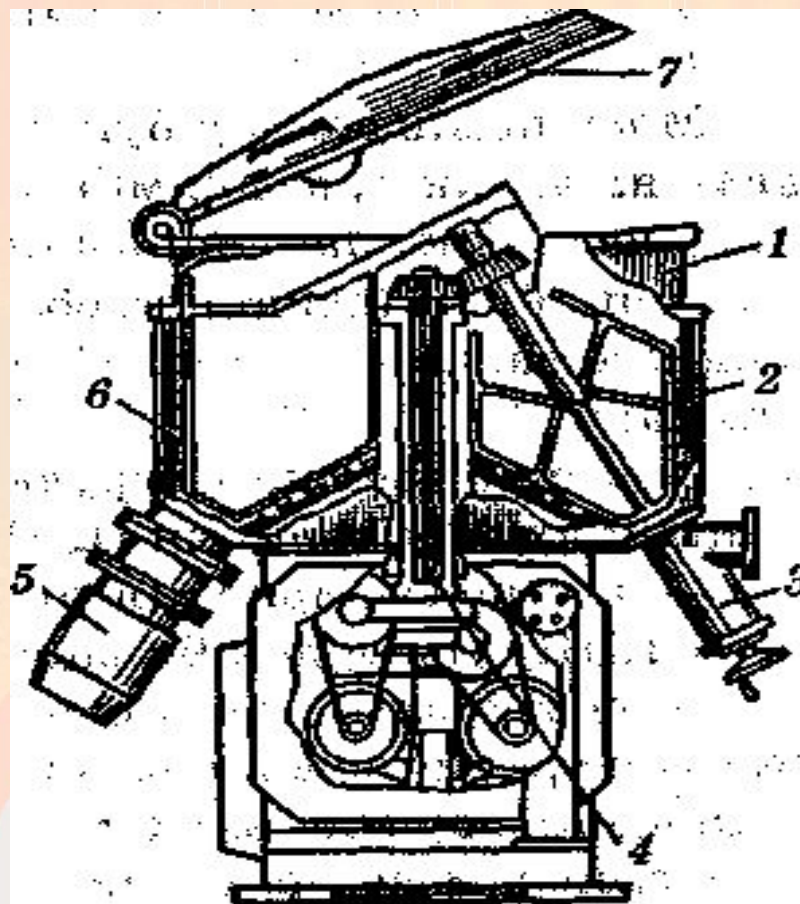


В стадию «Подготовка, лекарственных веществ» включается измельчение, просеивание, если лекарственные вещества входят в мазь по типу суспензии; растворение в воде или компоненте мазовой основы, если это мазь-эмульсия или мазь-раствор.

Стадия «Введение лекарственных веществ в основу» может включать добавление твердых веществ к основе (мазь-суспензия) или растворение веществ в основе (мазь-раствор).

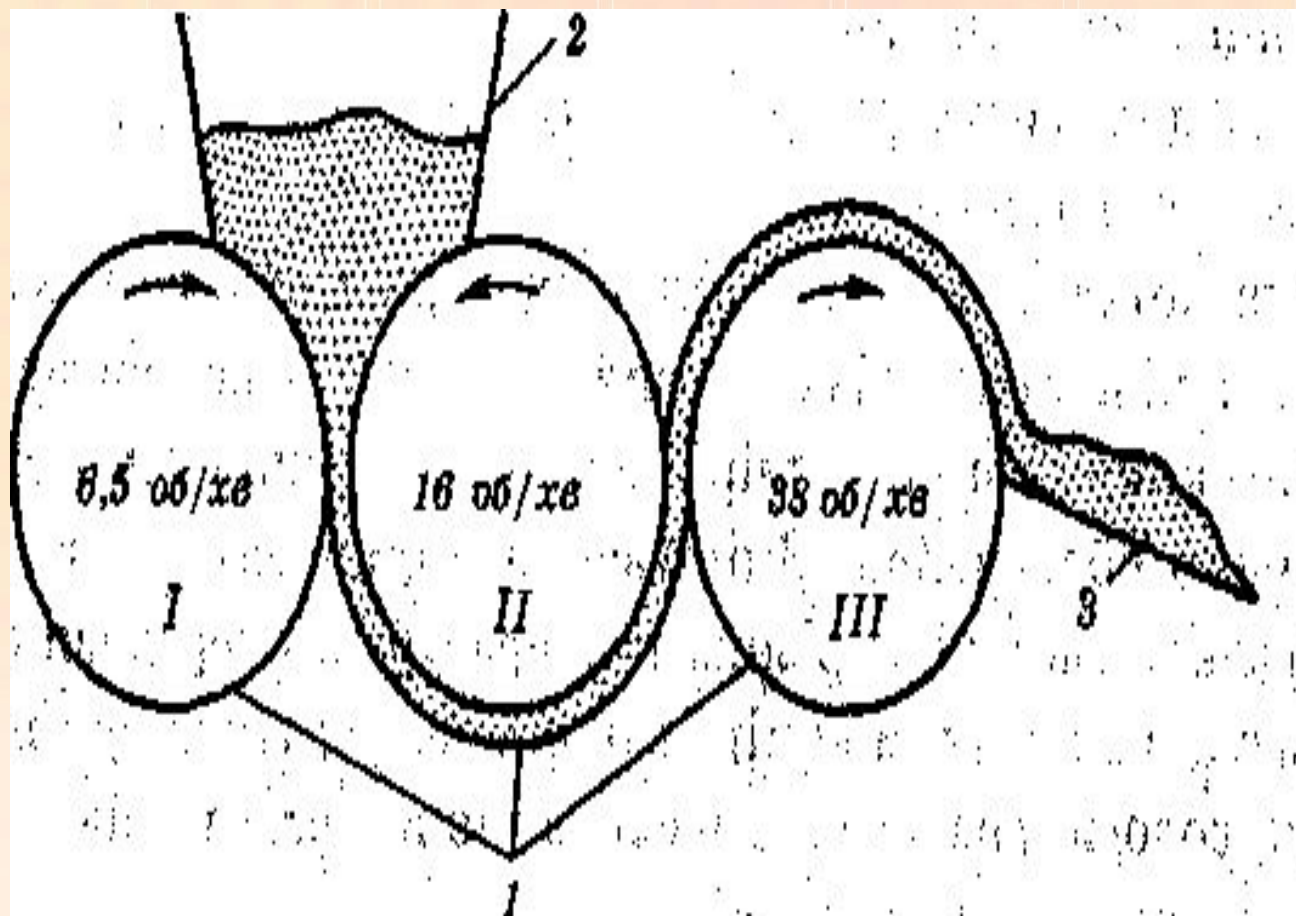


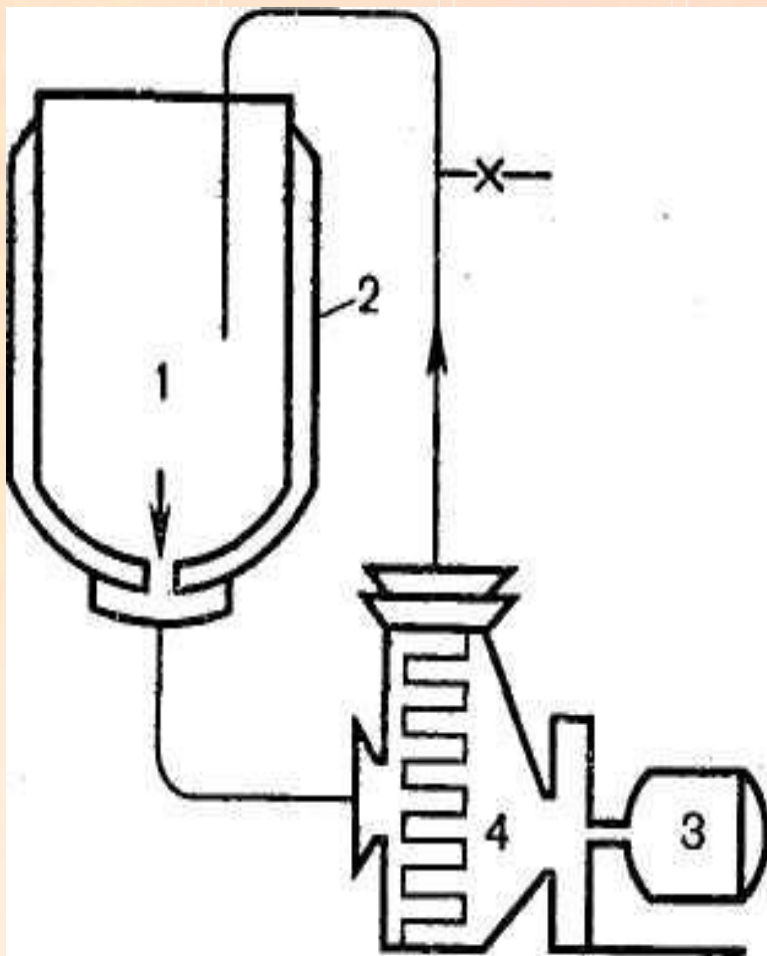
# Универсальный смеситель «Юнитрон»





Мази при их производстве подвергают гомогенизации, для чего используют мазетерки различных типов (дисковая, валковая, жерновая).





1. Мазевий котел;
2. Парова сорочка;
3. Двигун;
4. РПА.

# Стандартизация мазей

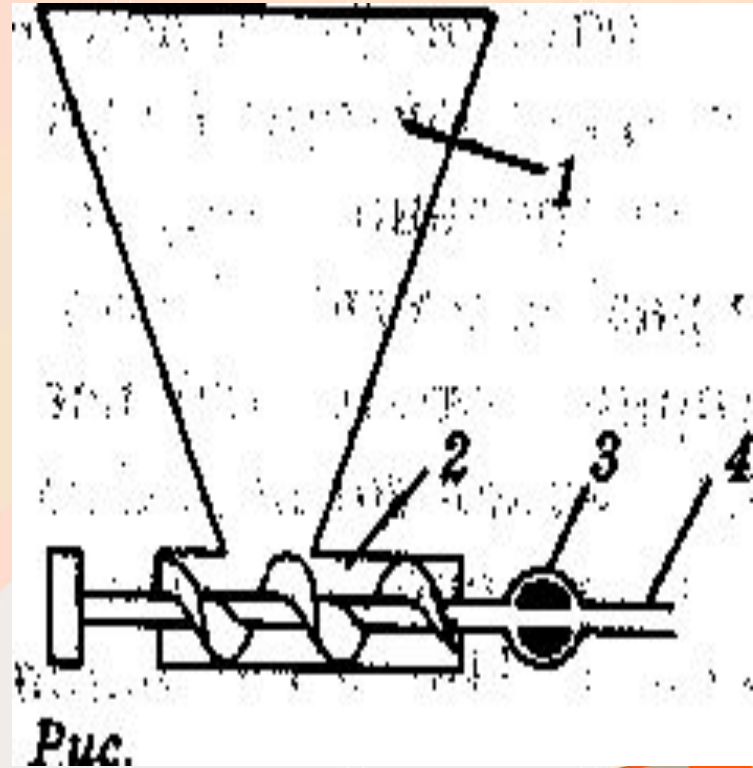
Мази стандартизируют по качественному и количественному содержанию лекарственных веществ (определение подлинности).

Это определение проводится визуально по внешнему виду и органолептическим признакам, а также проведением качественных реакций на лекарственные вещества, входящие в ее состав.

Отклонения в массе мазей, расфасованных в баночки или тубы, проверяют путем взвешивания 10 доз.

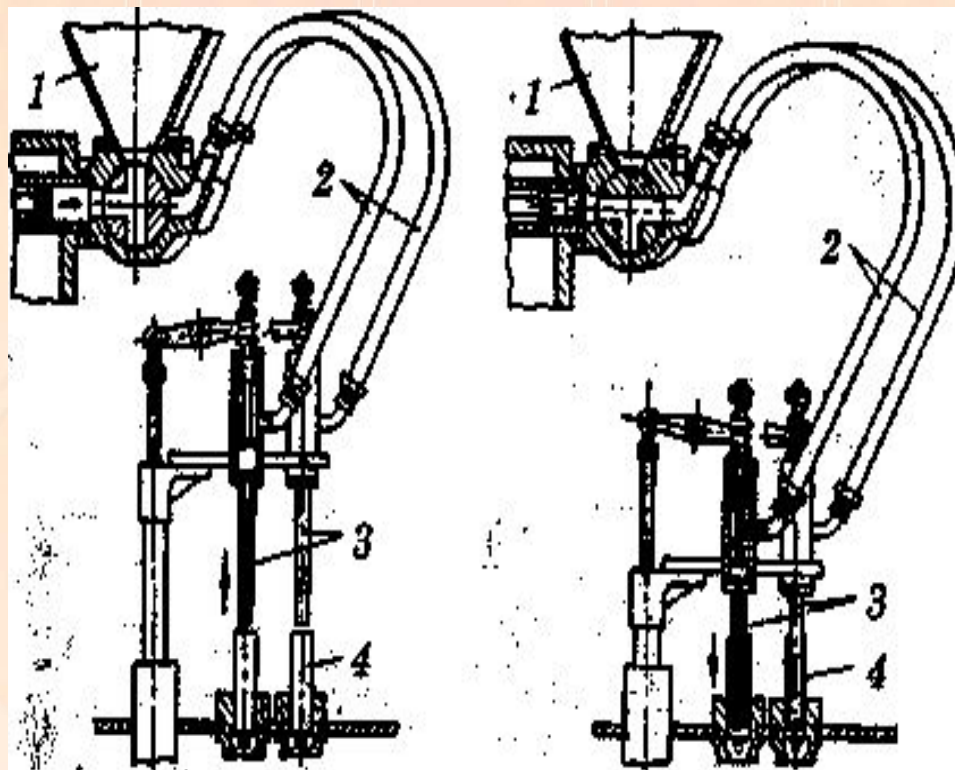
# Фасовка и упаковка мазей

Мази фасуют с помощью шнековых и поршневых дозирующих машин



Наиболее удобной и современной упаковкой для мазей являются тубы, изготовленные из металла или полимерных материалов. Туба является наиболее гигиеничной и удобной упаковкой – на нее можно наносить деления, допускающие дозирование мази, к ней могут прилагаться насадки (апликаторы) из пластмассы, позволяющие вводить мазь в полости

Для наполнения труб используют тубонаполнительные машины линейного и карусельного типа





**Суппозитории** (лат. *suppositōrium* «подставка»), **свечи** — твёрдые при комнатной температуре и расплавляющиеся или распадающиеся при телесной температуре дозированные лекарственные формы, применяемые для введения в полости тела.

Различают суппозитории:

- ❖ ректальные (свечи) — *Suppositoria rectalia*;
- ❖ вагинальные — *Suppositoria vaginalia*
- ❖ палочки — *Bacilli*.



Ректальные суппозитории могут иметь форму конуса, цилиндра с заострённым 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.

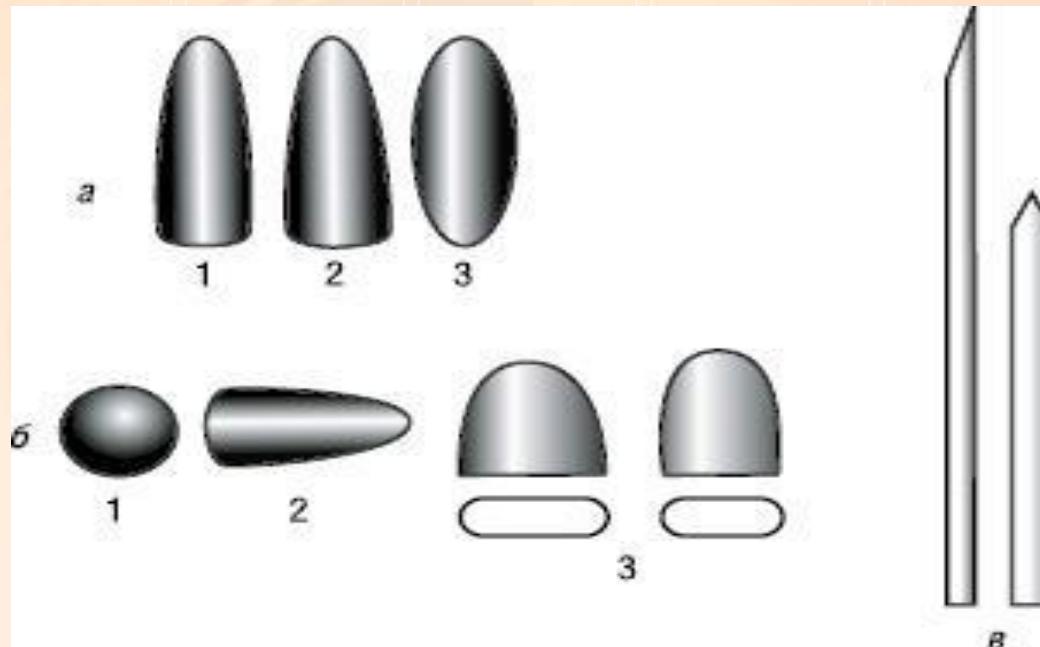
Масса суппозитория у детей должна быть от 0,5 до 1,5 г.



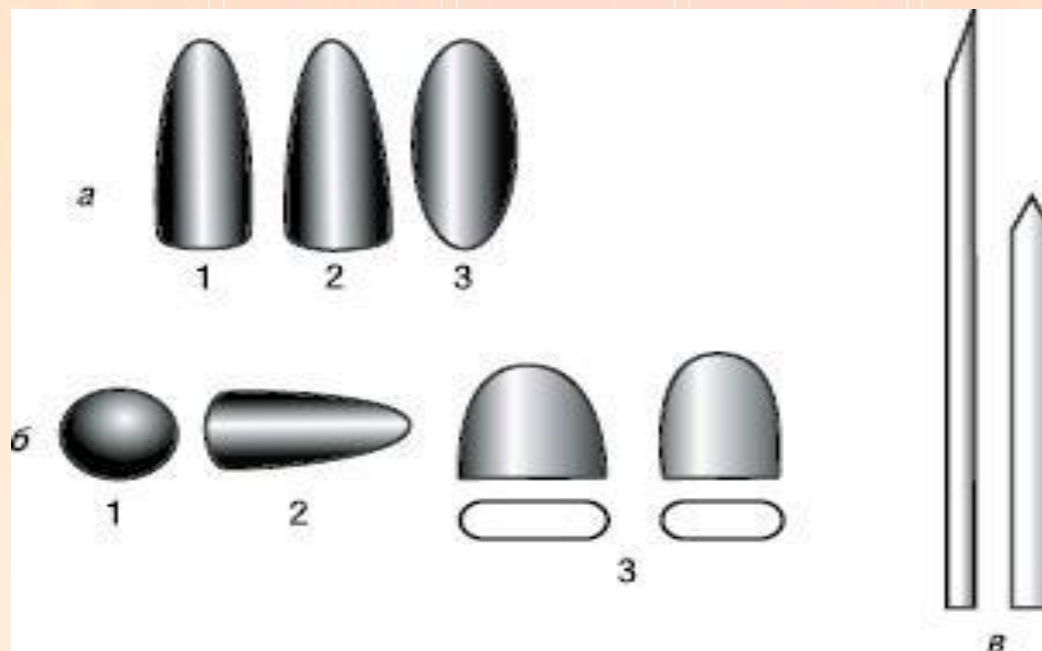
Вагинальные суппозитории могут быть:

- сферическими (шарики) — *globuli*,
- яйцевидными (овули) — *ovula*
- в виде плоского тела с закруглённым 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.

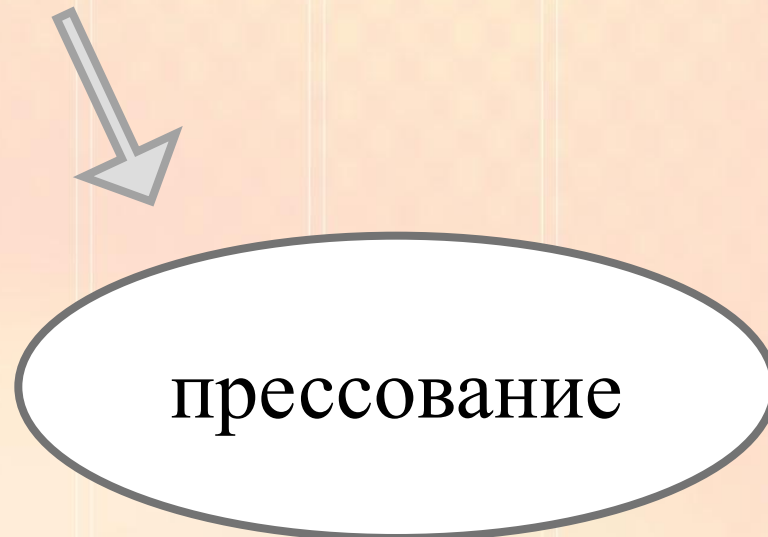
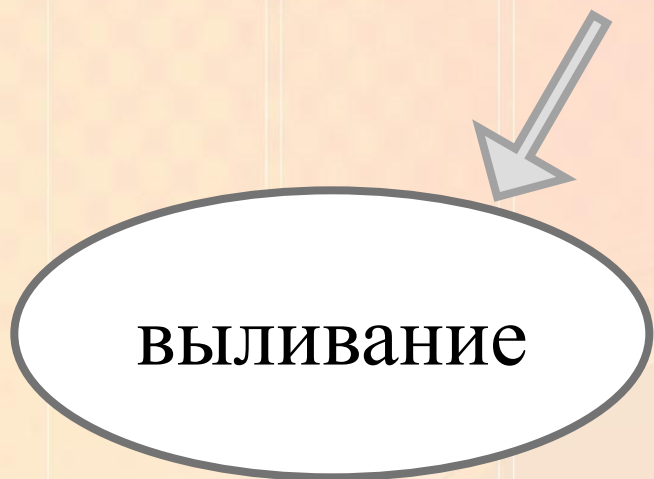


# Суппозиторные основы

**Липофильные основы** для изготовления суппозиториев применяют масло какао, сплавы его с парафином и гидрогенизированными жирами, растительные и животные гидрогенизированные жиры, твёрдый жир, ланоль, сплавы гидрогенизированных жиров с воском, твёрдым парафином и другие основы, разрешённые для **медицинского применения**

**Гидрофильных основ** используют желатино-глицериновые гели, сплавы полиэтиленоксидов с различными молекулярными массами и другие вещества, разрешённые для **медицинского применения**. Желатино-глицериновую основу изготавливают из желатина медицинского, глицерина и воды.

***Основным методом получения суппозиториев в промышленном производстве является:***



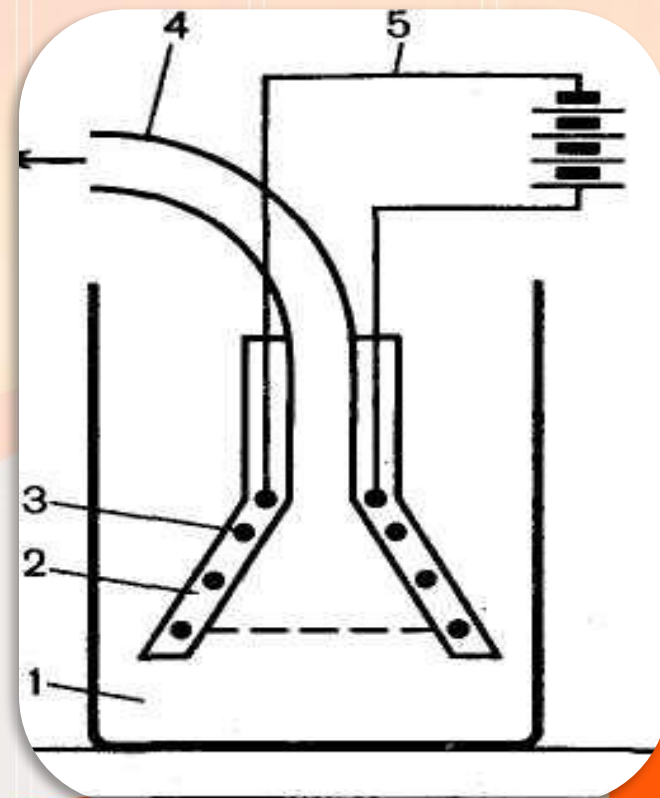
# Метод ВЫЛИВАНИЯ

*Состоит из следующих стадий:*

- Приготовление основы.
- Введение в основу лекарственных веществ.
- Формирование и упаковка свечей.

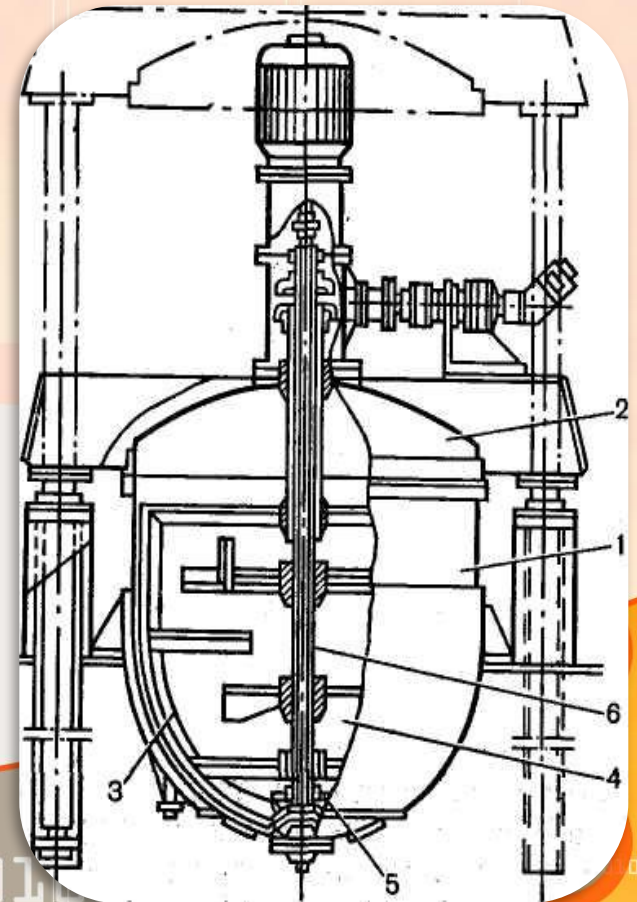
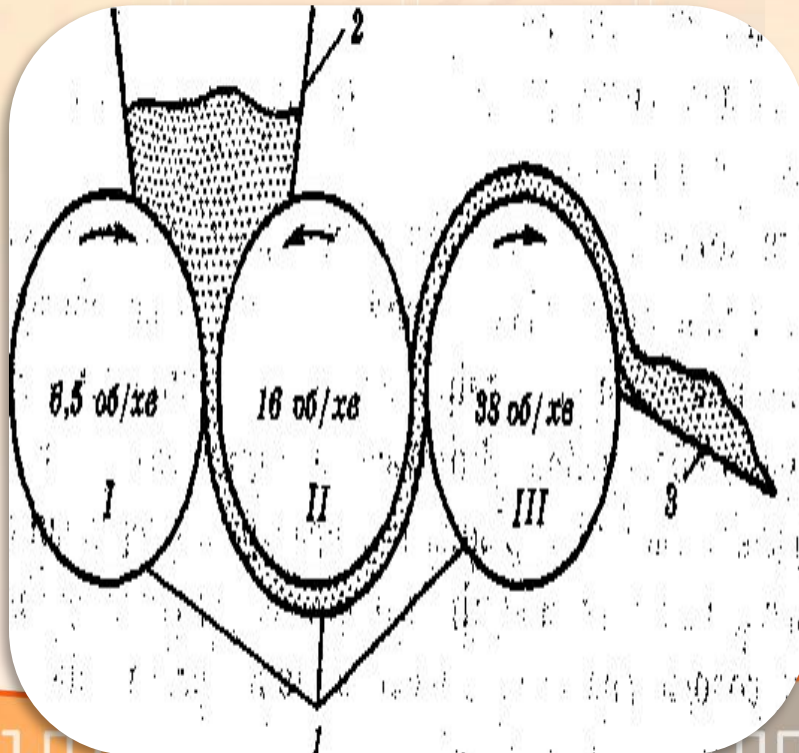
# Приготовление ОСНОВЫ

Компоненты  
ОСНОВЫ СПЛАВЛЯЮТ



# Введения ЛВ в основу

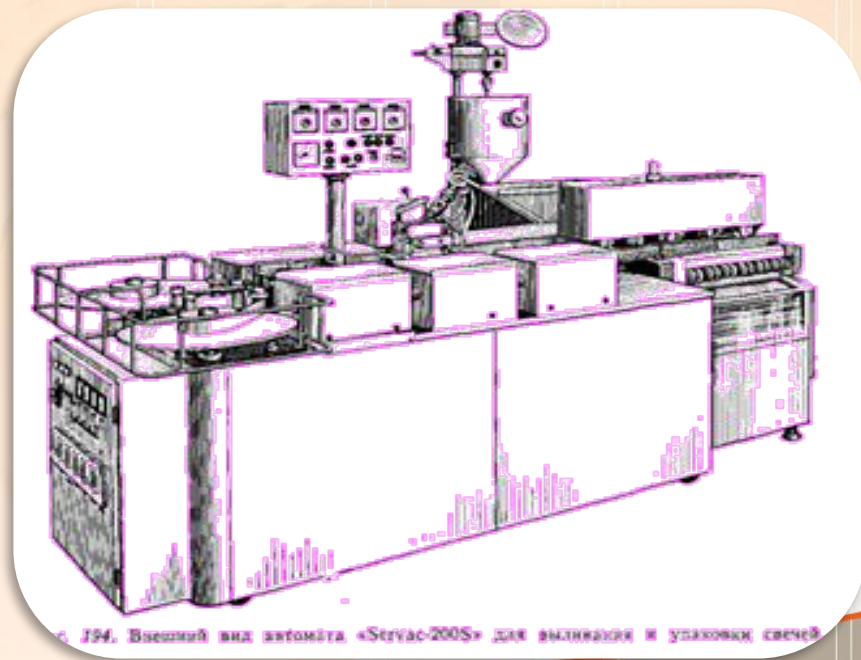
При этом учитывают физико-химические свойства  
компонентов





# Формирование и упаковка

Выливание суппозиторий производят на автоматах с разделенными операциями отливки и упаковки или на автоматических суппозиторных машинах.



194. Внешний вид автомата «Sergas-200S» для выливания и упаковки свечей



# Формирование и упаковка

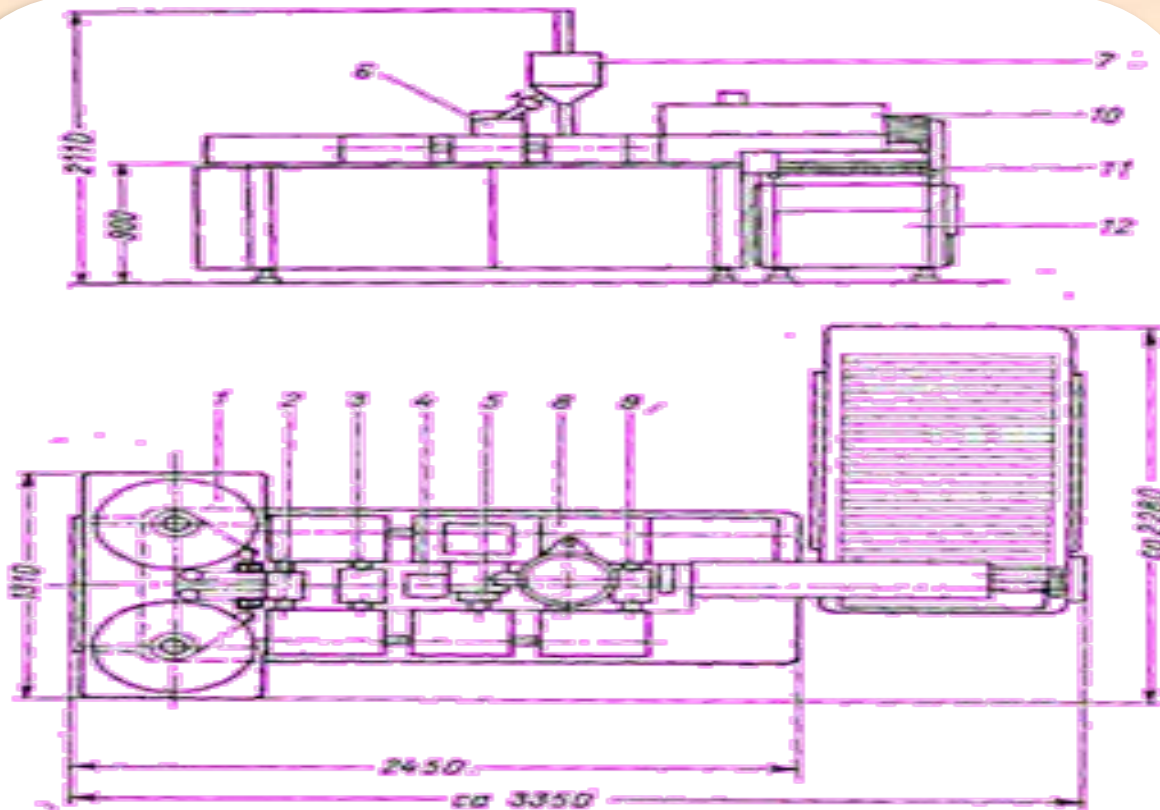


Рис. 195. Схема устройства автомата «Servac-2005». Объяснение в тексте.

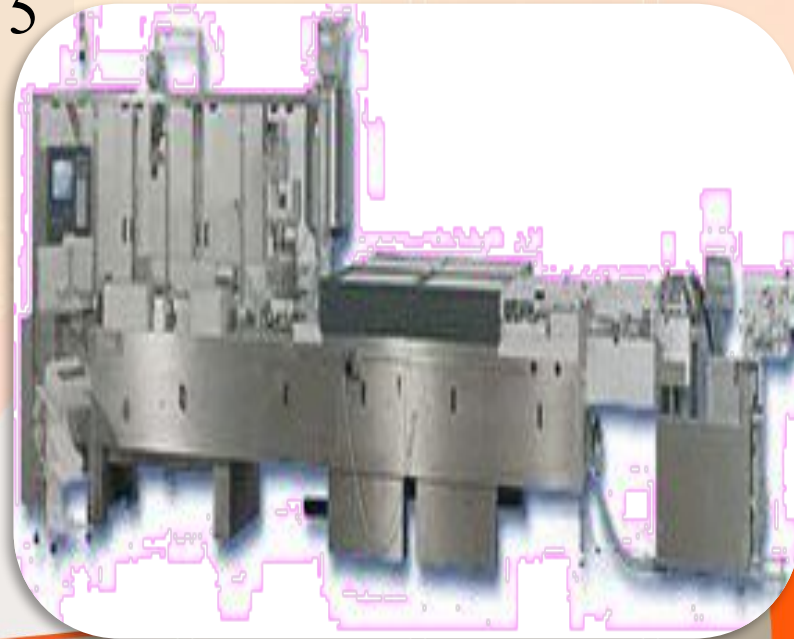
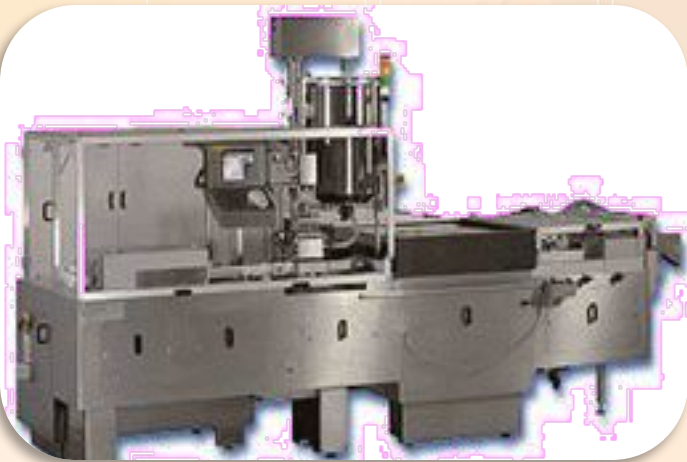


## Производительность автомата 200-250 суппозитория в минуту



Для изготовления суппозиториев методом выливания используются так же автоматические линии "Sarong" (Италия). На одной линии выполняются следующие операции:

- изготовление контурных упаковок;
- дозирование суппозиторной массы;
- охлаждение;
- термосваривание;
- обрезка контурной упаковки и кодирование;
- упаковка в пачки. SAAS 15



# Метод выливания

- Преимущества

- Высокая продуктивность
- Гигиеничность
- Экономичность
- Упаковка служит формой для супозиториев

- Недостатки

- Возможность расслоения массы при дозировке и застывания супозитории

## **Технология суппозиториев методом прессования**

Этим способом готовят суппозитории из пластичных немарких масс на жировых основах.

Массы с водорастворимыми основами из-за высокой упругости прессованию не поддаются.

Для изготовления суппозиториев методом прессования используют суппозиторный пресс или переоборудованные таблеточные машины, матрица которых разъемная или имеет форму свечи

# Метод прессования

## Основные технологические стадии:

- Приготовления супозиторной основы
- Охлаждения основы
- Измельчения и просеивания основы
- Змешивания основы с ЛВ
- Пресование

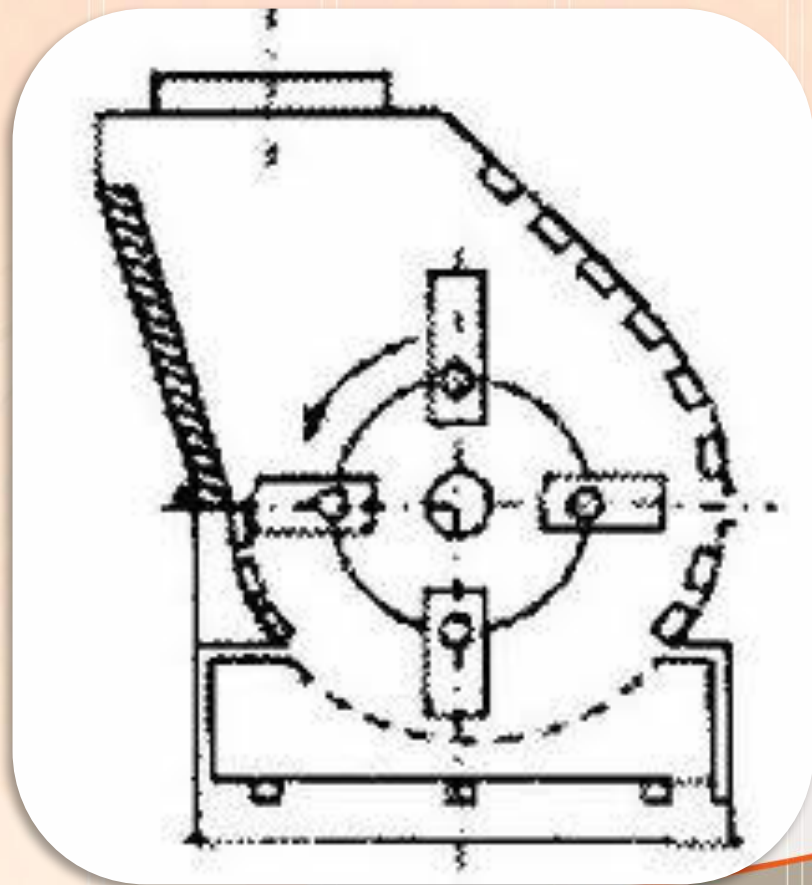
Приготовление  
ОСНОВЫ

Компоненты  
ОСНОВЫ СПЛАВЛЯЮТ





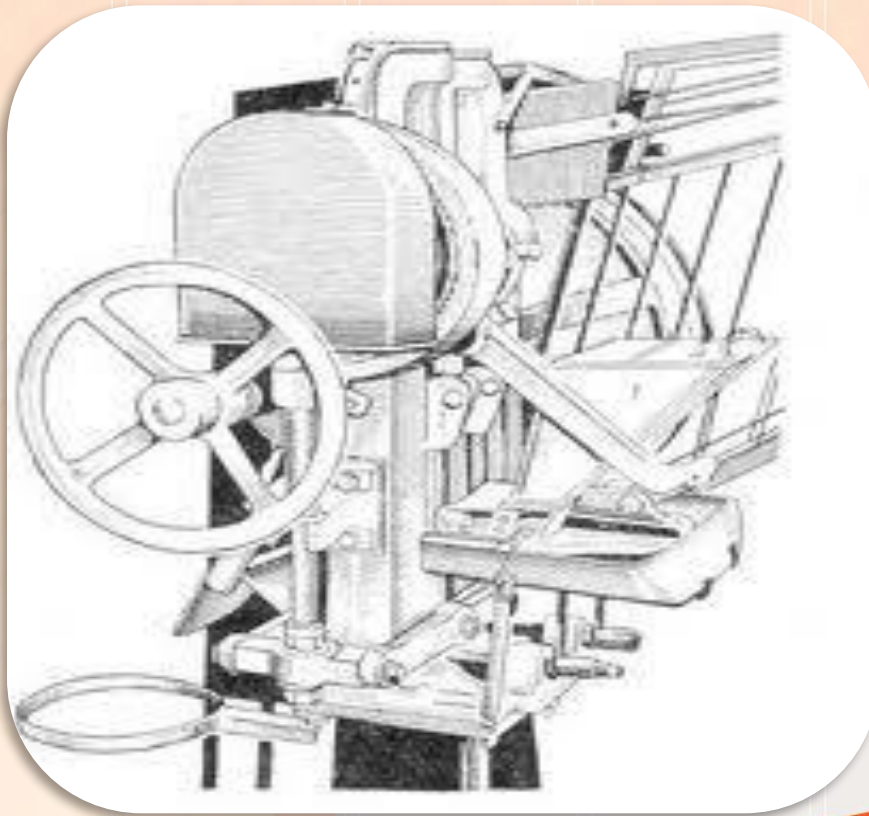
# Измельчение и просеивание ОСНОВЫ



# Смешивание основы с ЛВ



# Прессование



## Преимущества

Метод быстр, гигиеничен, удобен, готовые суппозитории имеют хороший товарный вид. Данным методом получают суппозитории с ЛВ противовоспалительного действия нестероидной природы: кислота мефенаминовая, парацетамол

# Стандартизации суппозиторий проводят по следующим показателям:

- Описание;
- Идентификация действующих веществ и антимикробных консервантов;
- Средняя масса;
- Однородность массы;
- Распадение;



# Стандартизации суппозиторий проводят по следующим показателям:

- Однородность содержания;
- Температура плавления или время полной деформации;
- Растворение;
- Сопроводительные примеси;
- Микробиологическая чистота;
- Количественное определение действующих веществ и антимикробных консервантов.

## *Перспективы развития ректальных ЛФ*

*Лиофилизированные суппозитории* - пористую структуру, поэтому быстро распадаются. Изготавливают из водных суспензий или эмульсий, после выливания в формы замораживают (лиофилизация)

## *Перспективы развития ректальных ЛФ*

*Пористые суппозитории* - изготавливают отливки расплавленной массы в формы с последующим вакуумированием при глубине вакуума 80 кПа.

*Многослойные суппозитории* - оболочку изготавливают из основы с менее высокой тпл. Вводят ЛР. Стержень - используют основу, имеет более высокую тпл



# *Перспективы развития ректальных ЛФ*

*Супозитории с  
пленочным покрытием*

*Окрашенные  
супозитории*

