



Т. М. Литвиненко

## Сучасний стан асортименту супозиторних основ і фактори їх вибору

Запорізький державний медичний університет

**Ключові слова:** супозиторні основи, какао-олія, олії.

Описали сучасний стан асортименту супозиторних основ, навели склади вітчизняних і закордонних марок, принципи вибору основи. Визначили потенційну необхідність розробки нових основ вітчизняного виробництва.

### Современное состояние ассортимента суппозиторных основ и факторы их выбора

Т. Н. Литвиненко

Описано современное состояние ассортимента суппозиторных основ, приведены составы отечественных и зарубежных марок, принципы выбора основы. Отмечена потенциальная необходимость разработки новых основ отечественного производства.

**Ключевые слова:** суппозиторные основы, масло какао, масла.

*Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2014. – № 1 (14). – С. 35–38*

### Update state of suppository bases' assortment and factors of their selection

T. M. Litvinenko

Update state of suppository bases' assortment has been reported, compositions of domestic and foreign brands and principles for selecting bases have been exemplified. Potential necessity of new domestic bases' development has been noted.

**Key words:** suppository bases, cocoa oil, oils.

*Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2014; № 1 (14): 35–38*

Виробництво супозиторіїв в умовах аптеки є нині перспективним напрямом, зважаючи на переваги цієї лікарської форми як альтернативи пероральному та парентеральному шляхам введення ліків. Однак для досягнення бажаного терапевтичного ефекту велику роль відіграють не тільки діючі, але й допоміжні речовини, зокрема супозиторні основи [1–3].

#### Мета роботи

Дослідити наявні супозиторні основи, їхні позитивні характеристики та недоліки, визначити фактори вибору супозиторних основ.

#### Матеріали і методи дослідження

Як основу для супозиторіїв використовують широкий діапазон груп речовин природного та синтетичного походження. Нині у різних країнах запропоновано кілька класифікацій супозиторних основ, що базуються, головним чином, на їхніх фізико-хімічних властивостях. Наприклад, за складом розрізняють жироподібні, гліцериново-желатинові та інші гелі, а також основи синтетичні. За іншою класифікацією також розрізняють три групи основ: водорозчинні, емульсійні, жирові. Існують і інші класифікації, але найбільш обґрунтованим, на нашу думку, є розподіл основ для супозиторіїв на дві групи: ліпофільні та гідрофільні. Така класифікація зумовлена принциповою різницею в механізмі деформації основ, введених у пряму кишку, а отже і різними умовами вивільнення і всмоктування лікарських речовин, інкорпорованих у водорозчинні та жирові основи. Саме ця класифікація наведена у ДФУ 1 вид.

Як ліпофільні основи ДФУ 1 вид. рекомендує застосовувати какао-олію, сплави какао-олії з парафіном і

гідрогенізованими жирами, рослинні й тваринні гідрогенезовані жири, твердий жир, ланоль, сплави гідрогенізованих жирів із воском, твердим парафіном та інші основи, дозволені до медичного застосування.

Як гідрофільні основи можна використовувати желатино-гліцеринові гелі, сплави макроголів із різними молекулярними масами й інші речовини, дозволені до медичного застосування.

Крім того, під час виготовлення супозиторіїв можуть застосовувати бутилгідрокситолуол, бутилгідроксианізол, лимонну кислоту, емульгатори, аеросил і інші допоміжні речовини, дозволені до медичного застосування.

Супозиторні основи мають бути стабільними, не мати подразнюючого ефекту, хімічно та фізіологічно інертними, сумісними із діючими речовинами, плавитись або розчинятись у фізіологічних рідинах (наприклад, прямої кишки), добре розподіляти активні інгредієнти та забезпечувати їх вивільнення, бути естетично привабливими для пацієнта.

#### Результати та їх обговорення

Класичною основою протягом багатьох років була і залишається какао-олія (лат. Oleum Cacao, Butyrum Cacao). Це однорідні щільні, але крихкі при кімнатній температурі шматки, що мають світло-жовтий колір, приємний смак і аромат какао. Отримують із підсмаженого та очищеного від лузги насіння (ядер) тропічного шоколадного дерева *Theobroma cacao L.* род. *Sterculiaceae*, в якому його міститься 45–55%. При температурі 32–36°C олія рідка, оскільки має  $T_{пл} = 30–34°C$  (перетворюється на прозору рідину), тобто нижче, ніж температура людського тіла. При нагріванні вище 35°C важко застигає, при

цьому утворюються поліморфні модифікації (а, b, b<sub>1</sub>) з  $T_{пл} = 18-34^{\circ}\text{C}$ . Найбільш стабільною є b-модифікація. Під час зберігання какао-олії при температурі  $10^{\circ}\text{C}$  може утворюватись скловидна модифікація з  $T_{пл} = 24-26^{\circ}\text{C}$  (супозиторії будуть деформуватись у руках). У хімічному аспекті какао-олія має у своєму складі ефіри гліцерину з пальмітиновою, стеариною, олеїною (30% олеїнової кислоти, що є причиною його згірнення), лауриною, арахісовою та ліноленою кислотами [4].

Какао-олія включена до фармакопей багатьох країн світу, але не до нашої. Має пластичні властивості, що й зумовлює її застосування як класичної супозиторної основи для приготування супозиторіїв в умовах аптеки методом викачування та пресування.

Какао-олія змішується з різними лікарськими речовинами, але її важко використовувати у спекотний період року (погано емульгує воду та водні розчини до 4–5%), містить життєздатні мікроорганізми, тому супозиторії з водними розчинами лікарських речовин швидко пліснявіють, а самі лікарські речовини розкладаються.

Порівняно низька температура плавлення і застигання какао-олії, наявність поліморфних модифікацій, що змінюють структурно-механічні властивості основи, і, найголовніше, необхідність імпортувати какао-олію давно стимулювали дослідження як для поліпшення його фізико-механічних властивостей, так і для отримання задовільних замінників.

Для підвищення температури плавлення до какао-олії почали додавати віск, парафін, спермацет. Для поліпшення змішаності з водою додавали холестерин, лецитин, олеат кальцію, суміші цетилового і стеаринового спирту у вигляді фосфорнокислих ефірів, гліцерину моностеарат, желатин, цукор та інші речовини. Запропоновано й сплави різних жирів.

Гідрогенізовані жири із додаванням поверхнево активних речовин набувають нині найбільшої популярності. Наприклад, Ю.Л. Благовидова, І.С. Ажгіхін визначили, що сплав гідрованої олії бавовняної з 4–5% емульгатора Т-2 (ГХМ-5Т) за властивостями не поступається какао-олії і має певні переваги за рахунок вмісту емульгатора Т-2, що сприяє поглинанню водних розчинів і підсилює всмоктування лікарських речовин.

Перша основа такого типу – себувінол (*Sebuvinolum*) – фракцію яловичого жиру, що мала твердість какао-олії і  $T_{пл} = 36-37^{\circ}\text{C}$ . Вона мала суттєві недоліки: швидко гіркла, давала малопластичну супозиторну масу. Цю основу використовували для виготовлення супозиторних лікарських форм методом виливання.

Сплав гідрогенізованих жирів із 4% парафіну під назвою «бутирол» запропонував А. Г. Босин у 1934 р. У складі бутиролу міститься 40 ч. какао-олії, 92,08 ч. свинячого жиру, 5,21 ч. жовтого воску, 6,68 ч. парафіну, 1,05 ч. гліцерину. Нині основа бутирол складається з 50% гідрогенізованих жирів, 20% парафіну, 30% какао-олії [5,6].

Х.М. Комілов, Я.К. Назірова, К.С. Махмуджанова запропонували гідрофобні супозиторні основи на базі

продуктів етерифікації олій місцевого виробництва (бавовняна, оливкова, персикова й соняшникова) з різною ваговою комбінацією тваринних жирів і додаванням емульгаторів №1, Т-2 або твіну-80. Результати попередніх досліджень структурно-механічних і числових показників виявили, що гідрофобна композиція з додаванням 5% емульгатора Т-2 може використовуватись як гідрофобна супозиторна основа [7].

Основа суппорин-М (*supporinum-M*) – ще один представник сплавів гідрогенізованих олій з емульгаторами. Складається із 95% бавовняної олії гідрогенізованої та 5% емульгатора Т-2. Яскраво-жовта, однорідна, тверда при кімнатній температурі маса зі слабким специфічним запахом. У розплавленому стані маса прозора. Легко розплавляється, хімічно індиферентна, нетоксична, гарно вивільняє лікарські речовини, легко формується, не подразнює пряму кишку,  $T_{пл} = 34-36^{\circ}\text{C}$ .

Є рекомендації щодо використання фракцій гідрованих рослинних чи тваринних жирів, тобто продуктів їх термічної або хімічної переробки.

До групи гідрофобних основ також належать продукти спрямованої етерифікації спиртів і кислот, що отримані напівсинтетичним шляхом. Вони характеризуються фізіологічною індиферентністю, гарними структурно-механічними властивостями, оптимальним співвідношенням температур плавлення і твердіння, стабільністю у процесі зберігання.

Основа імхаузен (естаринум) складається із тригліцеридів лауринової, міристинової, пальмітинової і стеаринової кислот, емульгатором є моногліцериновий ефір кислоти лауринової. Кислоти отримують шляхом омилення кокосової і пальмової олій. Розрізняють основи типу А, В, З, D, E, Т залежно від складу і фізико-хімічних властивостей. Основа імхаузен майже без запаху і смаку, має білий колір, плавиться при температурі тіла, утворюючи безбарвну або жовтувату рідину, гіркне повільніше, ніж натуральні жири, однак більш крихка, ніж какао-олія. Не утворює поліморфних модифікацій, добре емульгує водні розчини, швидко твердне.

Основа вітепсол (*witepsol*), що має різні модифікації, є сумішшю тригліцеридів природних насичених жирних кислот, головним чином, лауринової. Основи групи вітепсол сумісні з переважною частиною сучасних лікарських речовин і характеризуються високою стабільністю у процесі зберігання і фармакологічною індиферентністю. При кімнатній температурі є білою твердою, крихкою, легкоплавкою (при температурі тіла) масою без смаку і запаху. Основа вітепсол використовується для приготування супозиторіїв сучасними способами, зокрема методом виливання.

Массупол є ефіром в основному лауринової кислоти з невеликою кількістю монофіру стеаринової кислоти і гліцерину,  $T_{пл} = 34-35^{\circ}\text{C}$ , температура твердіння =  $32,5^{\circ}\text{C}$ . Це білий, без запаху твердий при кімнатній температурі продукт, за структурно-механічними властивостями дуже близький до основи вітепсол.

Основа новата (novata) є твердими моно-, ди- і тригліцеридами насичених жирних кислот C11, C17. Залежно від марки має Тпл. від 31 до 40°C.

Основи естарам (estaram) і суповайс (supoweiss) – напівсинтетичні гліцеридами (тверді жири), що складаються з суміші три-, ди- і моногліцеридів природних жирних кислот. Їх отримують етерифікацією вільних жирних кислот кокосової і/або пальмоядрової олії із гліцерином (estaram) або переетерифікацією гідрогенізованих олій з/без застосування гліцерину (supoweiss). Залежно від марки Тпл. становить від 32 до 42°C.

Ланолеву основу отримують плавленням ланолі (60–80%), гідрожіру (10–20%) і парафіну (10–20%). Ланоль – суміш складних ефірів фталевої кислоти й високомолекулярних жирних спиртів. Тпл.=35,5–37,5°C.

Основу ертикоат (erticoat) отримують шляхом фракціонування і гідрогенізації пальмоядрової і соєвої олій, Тпл.=35–37°C.

У промислового виробництві супозиторіїв використовують жирова основа, до складу якої входить 30% какао-олії, 49–60% гідрогенізованої соняшникової олії (жир кулінарний фритюрний) і 10–21% парафіну. Це тверда маса жовтуватого кольору, жирна на дотик, із запахом какао-олії, Тпл.=36–40°C.

Крім названих як супозиторні основи в аптечній практиці рекомендують використовувати так званий твердий жир типів А, В, З, Е. Твердий жир типу А складається на 100% із твердого жиру кондитерського (без емульгатора), жир типу В містить 95–99% твердого жиру кондитерського і 1–5% моногліцеридів кислоти стеаринової (твердих емульгаторів Т-1 чи №1), тип З містить до 5% емульгатора Т-2, тип Е – до 5% спиртів вовняного воску [6].

За кордоном використовують також такі види жирових основ: Colomar (частково гідрогенізована бавовняна олія,  $T_{пл.} = 35^{\circ}C$ ), Dehydag I, II, III (гідрогенізовані жирні спирти та ефіри,  $T_{пл.} = 33–39^{\circ}C$ ), Fattybase (тригліцеридами пальмової, пальмоядрової та кокосової олій з емульгаторами гліцерилмоностеаратом і поліоксилстеаратом,  $T_{пл.} = 35,5–37^{\circ}C$ ), Hexaride Base 95, Hydrocote 25, 71, SP (тугоплавкі фракції кокосової і пальмоядрової олій,  $T_{пл.} = 33–35^{\circ}C$ ), Suprocire OSI, OSIX, A, B, C, D, DM, H, L (евтектичні сплави моно-, ди-, тригліцеридів натуральних рослинних олій,  $T_{пл.} = 33–45^{\circ}C$ ), Wecobee FS, M, R, S, SS, W (тригліцеридами кокосової олії,  $T_{пл.} = 33,3–43^{\circ}C$ ), S-70-XX95, S-070-XXA (гідрогенізовані рослинні олії,  $T_{пл.} = 34,4–39,3^{\circ}C$ ), Tween 61 (використовується безпосередньо або у композиції з поліетиленгліколь сорбітан моностеаратом,  $T_{пл.} = 35–49^{\circ}C$ ), тригліцеридні основи TG 95, MA, 97 ( $T_{пл.} = 32,2–36^{\circ}C$ ).

Серед описаних основ частіше застосовують, наприклад, Fattybase, що має позитивні характеристики какао-олії, але позбавлена окремих її недоліків: містить тригліцеридами пальмової, пальмоядрової та кокосової олій, а також гліцерилмоностеарат і поліоксилстеарат, що застосовуються як емульгатори. Це стабільна основа, має низький профіль подразнюючого ефекту, не потребує особливих умов зберігання та контрольований діапазон температури плавлення. Супозиторії з цією основою добре виймаються з форм, навіть без змащування. Такі характеристики має і Wecobee [4].

Серед водорозчинних основ найпоширенішими є желатино-гліцеринові маси і поліетиленоксиди. Головною вимогою, що висувається до основ цієї групи, є доволі швидке і повне розчинення в секретах прямої кишки і пов'язане з ним зведення до мінімуму подразнюючої і припікаючої дії на слизову оболонку прямої кишки.

Желатино-гліцеринова основа є розчином желатину медичного (1 ч.) в гліцерині (5 ч.) і воді (2 ч.). Супозиторії на желатино-гліцериновій основі готують методом виливання. Желатино-гліцеринова основа характеризується метастабільністю і досить значною кількістю несумісностей із багатьма лікарськими речовинами.

Переваги поліетиленоксидних основ: розчинність у секретах слизових оболонок, не потребують добору речовин із чітко заданою температурою плавлення, здатність повністю віддавати діючі речовини, стійкість під час зберігання (поліетиленоксиди тривало зберігаються без змін і є несприятливим середовищем для розвитку мікроорганізмів). Крім значної кількості несумісностей (солі срібла і ртуті, броміди, йодиди, саліцилати, багато антибіотиків і сульфаніламідів, феноли, похідні піразолу тощо), основними причинами відмови від широкого застосування поліетиленоксидів є їхні специфічні властивості: повільна і неповна розчинність у прямій кишці, обезводнення і припікання слизової оболонки, неприємні відчуття у прямій кишці і можливе витікання основи під час розчинення. При цьому здатність поглинати вологу залежить від довжини молекул, температури та вологості середовища.

Серед гідрофільних (водорозчинних) основ за кордоном доволі поширеною є основа Polybase, що складається з гомогенної суміші поліетиленгліколів і полісорбату 80. Вона змішується з водою, стабільна при кімнатній температурі та не потребує змащування форми.

Також у зарубіжних країнах часто використовують поліетиленоксидні, поллоксамерні і гліцеринові основи. Від желатино-гліцеринової основи вітчизняного виробництва її склад відрізняється тим, що містить 70% гліцерину, 20% желатину і 10% води. Супозиторії на цій основі пакують у щільно закриті контейнери через досить високу гігроскопічність. У зв'язку з цим її не рекомендується використовувати для виготовлення ректальних засобів, бо можливе виявлення осмотичного й послаблюючого ефектів.

Гліцеринова основа безпосередньо використовується для приготування ректальних супозиторіїв як проносний засіб. За фармакопеями різних країн її склад може різнитись.

Наприклад, за фармакопеєю Х видання для приготування 20 супозиторіїв потрібно 60,0 г гліцерину, 2,6 г натрію карбонату кристалічного, 5,0 г кислоти стеаринової. Готують методом виливання. Під час нагрівання у гліцерині розчиняють натрію карбонат і порціями додають стеаринову кислоту. У результаті хімічної взаємодії утворюється гліцериновий розчин натрію стеарату (мило).

У США гліцеринова основа готується за прописом: 91% гліцерину, 9% натрію стеарату і 5% води очищеної [4].

Поллоксамери Pluronic L44, L62, L64 і F68 досліджували як потенційні супозиторні основи. Вони майже не ма-

ють запаху і смаку. Прикладом супозиторної основи з полоксамерів може бути такий склад: Pluronic F68 1,5 г та Pluronic L44 1 мл.

Крім описаних використовують також основи, що мають у своєму складі колаген, фібрин, природні камеди тощо [8].

Дифільні супозиторні основи представлені тими, що містять гідрофільну й гідрофобну частини. Це дає змогу вводити до їхнього складу як водо-, так і жиророзчинні лікарські речовини й розчини. У медичній літературі описана основа, в котрій як гідрофільну фазу використовували воду 22–24% і гліцерин 35–45%, як гідрофобну фазу – жири кондитерський, кулінарний, какао-олію чи вітепсол 22–26%, а як дифільний емульгатор – желатин із температурою плавлення 35,5±5°C.

На базі Запорізького державного медичного університету розроблено прописи дифільних основ під умовною назвою Emulsogel [2,9].

Під час вибору основи закордонні автори рекомендують враховувати метод приготування, призначення, спосіб введення та природу діючих речовин. Наприклад, більш тугоплавкі основи можна застосовувати для введення лікарських речовин, що знижують температуру плавлення (камфора, ментол, тимол, фенол, ефірні олії), або якщо супозиторії призначені для спекотного клімату. Менш тугоплавкі основи доцільно використовувати при додаванні речовин, що підвищують температуру плавлення або значної кількості твердих речовин. Рекомендується також враховувати розчинність чинних речовин в основі для покращення вивільнення.

Одним із засобів забезпечення покращення вивільнення активних компонентів з основи є застосування принципу протилежності: водорозчинні ліки краще вводити у ліпофільні основи, а жиророзчинні – у гідрофільні [8].

У таблиці 1 наведено окремі прописи екстемпоральних супозиторіїв на різних основах [10–12].

Таблиця 1

#### Приклади ректальних супозиторіїв для екстемпорального виготовлення на різних основах

Склад на 1 супозиторій	Назва лікарського препарату
Морфіну сульфат 0,025–0,05 Альгінова кислота 25% Вітепсол Н 15 q.s.	Супозиторії повільного вивільнення з морфіну сульфатом
Діазепам 0,01 Fattybase 1,9 г	Супозиторії з діазепамом
Хлоралгідрат 0,5 г Polybase 1,75 г	Супозиторії з хлоралгідратом
Активна речовина q.s. Вода очищена 10 мл Желатин 10,0 г Гліцерин 70,0 г	Гліцерино-желатинові супозиторії (100,0 г, кількість залежить від вмісту гнізда форми)
Вода очищена 5 мл Натрію стеарат 9,0 г Гліцерин 91,0 г	Гліцеринові супозиторії (105,0 г, кількість залежить від вмісту гнізда форми)

#### Відомості про автора:

Литвиненко Т.М., к. фарм. н., доцент каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет,  
E-mail: Dom\_doctor@bigmir.net.

#### Висновки

1. Нині розроблено широкий асортимент супозиторних основ, але не всі вони характеризуються доступністю для аптечних закладів і, по суті, немає жодної основи, яка б відповідала всім сучасним вимогам, що висуваються до цієї групи допоміжних речовин. За результатами дослідження очевидна тенденція до вибору жирових основ. Тому пошук нових основ є актуальною проблемою фармацевтичної технології.

2. На жаль, у нашій країні немає достатньої нормативної документації для аптечних закладів, яка б чітко визначала порядок вибору та перелік відповідних супозиторних основ, їхній склад та/або марки. Крім того, на ринку переважають основи закордонної розробки та виробництва, тому перспективним, на наш погляд, є розширення асортименту основ вітчизняного виробництва, котрі відповідали б сучасним вимогам до цієї групи речовин та були б доступними для аптек нашої країни, що виготовляють екстемпоральні лікарські засоби.

#### Список літератури

1. Перцев І.М. Супозиторні лікарські препарати на ринку України / І.М. Перцев, В.В. Постольник, О.Л. Халєєва // Вісник фармації. – 2001. – № 1(25). – С. 43–49.
2. Ярних Т.Г. Супозиторні основи: вивчення асортименту / Т.Г. Ярних, К.В. Толочко, В.М. Чушенко // Акт. пит. фарм. і мед. науки та практики. – 2010. – Вип. XXIII. – № 4. – С. 79–80.
3. Марченко Л.Г. Технология получения супозиторий / Л.Г. Марченко, А.В. Русак, М.Е. Сметова // Фарм. технологии и упаковка. – 2008. – № 2. – С. 49–60.
4. Loyd V. Allen, Jr. Compounding suppositories. Part 1 / Loyd V. Allen, Jr. // Secundum Artem. – Vol. 3. – № 3.
5. Тихонов А.И. Технология лекарств : [учеб. для фармац. вузов] / А.И. Тихонов, Т.Г. Ярних. – Х. : Оригинал, 2006. – 704 с.
6. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х. : РІРЕГ, 2001. – 556 с.
7. Комилов Х.М. Получение гидрофобных основ из различных жиров и масел для мягких лекарственных форм / Х.М. Комилов, Я.К. Назирова, К.С. Махмуджанова // Химико-фармацевтический журнал. – 2009. – Т. 43. – № 10. – С. 50–51.
8. Loyd V. Allen, Jr. Compounding rectal dosage forms. Part 2 / Loyd V. Allen, Jr. // Secundum Artem. – Vol. 14. – № 4.
9. Головкин В.А. Urethralia. Уретральные лекарственные средства / В.А. Головкин, А.А. Люлько, А.В. Головкин // Запорож. мед. журн. – 2002. – № 5(15). – С. 68–71.
10. Loyd V. Allen, Jr. Compounding rectal dosage forms. Part 1 / Loyd V. Allen, Jr. // Secundum Artem. – Vol. 14. – № 2.
11. Loyd V. Allen, Jr. Compounding for hospice patients / Loyd V. Allen, Jr. // Secundum Artem. – Vol. 9. – № 2.
12. Loyd V. Allen, Jr. Compounding with glycerin and propiliglycol / Loyd V. Allen, Jr. // Secundum Artem. – Vol. 12. – № 3.

Надійшла в редакцію 21.09.2013 р.