

*Мусаева С.Э.,**Велиева М.Н.,**Азербайджанский медицинский университет, Азербайджан*

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО АЛГОРИТМА ИЗГОТОВЛЕНИЯ ВАГИНАЛЬНЫХ СУППОЗИТОРИЕВ С ГУСТЫМ ЭКСТРАКТОМ СОЛОДКИ ГОЛОЙ

Аннотация: обеспечение Азербайджана лекарственными растительными ресурсами содействовало приобретению опыта в разработке фитопрепаратов. Публикация включает материал, касающийся технологии лекарственных форм, содержащих действующие вещества растительного происхождения. **Цель** исследования являлась разработка технологических основ производства вагинальных суппозиториев, содержащих густой экстракт солодки голой. **Материалы и методы.** Предметом исследования являлись опытные вагинальные свечи, изготовленные методом выливания. Состав на 1 суппозиторию: суппозиторная основа суппорин М- 4,0 гр., густой экстракт солодки голой 0,2 гр., полисорбат 80 – 0,1 гр. **Результаты и обсуждение.** Превышение основных и вспомогательных компонентов, входящих в продукт (более 5%) потребовало экспериментального определения необходимого количества суппозиторной основы путем изготовления «плацебо» суппозиториев для расчета показателя замещения (K_z). Предложен технологический алгоритм формирования вагинальных суппозиториев, включающий классические ступени: санацию средств производства, подготовку формовки, составляющих действующих и вспомогательных веществ, суппозиторной массы, проведение и проверку перерасчетов, введение компонентов, изготовление и оформление готовой продукции. Получено 3 опытные партии свечей. **Заключение.** Апробированная в опытно-технологических условиях фабрикация вагинальных суппозиториев с густым экстрактом солодки голой рациональна и может быть использована в промышленных целях.

Ключевые слова: вагинальные суппозитории с густым экстрактом солодки голой, коэффициент замещения, метод выливания, технологический алгоритм производства

В результате многочисленных исследований было доказано, что на биодоступность и качество лекарственного средства влияют не только лекарственная форма, но и технологический процесс производства. Так при использовании различных технологических операций можно получить лекарственные препараты, содержащие одинаковое количество действующих веществ, но отличающиеся по скорости его высвобождения и полноты всасывания. В зависимости от выбранной технологии производства на качество суппозиториев на-

пример, в разной степени влияет оборудование, его температура, на процесс затвердевания готовой продукции влияет время протекания процесса, виды упаковки и т.д., т.е. одним из необходимых условий получения качественного лекарственного средства является подбор оптимальных технологических стадий его производства [1, 2].

В настоящее время в Азербайджане отмечаются определенные проблемы с женским репродуктивным здоровьем для лечения которого, с учетом современных тенденций лекарственной

терапии в гинекологии стали широко применять препараты растительного происхождения [3].

Обеспечение Азербайджана растительными ресурсами содействовало накоплению богатого опыта по разработке технологий различных лекарственных форм из растительного лекарственного сырья. Особо внимание уделялось солодки голой, **как источнику многочисленных биоактивных веществ.** Являясь уникальным источником глицирризиновой кислоты и фитоэстрогенов солодка имеет широкую перспективу использования в гинекологической практике региона [4, 5, 6].

Цель исследования являлась разработка технологических основ производства вагинальных суппозиторий, содержащих густой экстракт солодки голой.

Материалы и методы. Предметом исследования являлись опытные вагинальные свечи, изготовленные методом выливания. Состав на 1 суппозиторию: суппозиторная основа суппорин М- 4,0 гр., густой экстракт солодки голой 0,2 гр., полисорбат 80 – 0,1 гр. Рассчитывали показатель замещения (K_z) для расчета необходимого количества суппозиторной основы; предложили и апробировали технологический алгоритм процесса приготовления опытных вагинальных суппозиторий.

Результаты и обсуждение. Технологически суппозитории могут быть изготовлены следующими традиционными методами: выкатыванием, выливанием и прессованием. В аптечной практике свечи чаще всего выкатывают, используя при этом самую пластичную основу масло какао.

Проводимые нами ранее биофармацевтические исследования по подбору суппозиторной основы (исследовались ПЭО, масло какао, саломаса, ГХЭМ-3Т, витепсол), позволили установить опти-

мальную по технологическим параметрам и главное финансовой доступности в Азербайджане липофильную основу суппорин М. В результате, способом производства опытной продукции было выбрано выливание в пластмассовый шаблон с ячейками равными по размеру суппозиторной единице [7, 8].

Однако, ячейки шаблона имеют лимитируемый размер, во избежание переполнения после введения в них суппозиторной массы с основными и вспомогательными веществами, требуется перерасчет суппозиторной базы [7, 8].

Совокупность компонентов опытных вагинальных суппозиторий составляет более 5% (густой экстракт солодки голой 0,2 гр., полисорбат 80 – 0,1 гр.) массы суппозиторной единицы (4,0 гр.), в связи с этим необходимо было провести расчет показателя замещения (K_z), указывающего объем действующего вещества, замещающего 1,0 гр суппозиторной основы. Для густого экстракта солодки голой не указан показатель замещения, поэтому определяли его экспериментально: изготовили 20 «плацебо» суппозиторий без активного ингредиента и 20, содержащих активный компонент [8, 9].

«Плацебо» суппозиторную массу разливали в пластмассовый шаблон, ячейки которого предварительно протирались жидкостью неродственной суппозиторной основе, в частности спиртом мыльным. Шаблон охлаждали в холодильнике 5 мин, затем быстро, чтобы предотвратить формирование нестандартных единиц продукции (ломких, разнотипных) заполняли его углубления почти застывшей суппозиторной массой и встряхиванием удаляли образовавшиеся воздушные пустоты и снова охлаждали в течение 10-15 минут. По истечении отведенного для затвердевания времени удаляли вокруг ячеек избыток суппозиторной про-

дукции, извлекали, взвешивали на аналитических весах, устанавливали общую массу и визуально оценивали однородность «плацебо» суппозиторий.

Опытную продукцию в количестве 20 единиц изготавливали аналогичным способом. 4 грамма необходимого активного ингредиента густого экстракта солодкового корня разводили в эквивалентном объеме спирто-водно-глицериновой смеси (1:6:3) и тщательно растирали с растопленной суппозиторной массой. Затвердевшие опытные суппозитории также взвешивали, определяли их общую массу и оценивали степень однородности [7, 8, 9]. Коэффициент замещения (K_z) вычисляли следующим образом:

$$K_z = \frac{M_p - M_o}{M} + 1 \quad (1)$$

где: M_p – вес 20 «плацебо» суппозиторий, гр.; M_o – масса 20 опытных суппозиторий с густым экстрактом солодки голой, гр;

M – совокупное количество действующего ингредиента в 20 суппозиторных единицах, гр. [6, 7].

Требуемое количество суппозиторной базы для 20 единиц опытной продукции рассчитывалась по формуле:

$$M_{co} = M_p - K_z \times M_{bb} \quad (2),$$

где: M_{co} – количество суппозиторной основы в гр. на 20 суппозиторных единиц после расчета коэффициента замещения;

M_p – вес 20 суппозиторий не содержащих действующего ингредиента;

K_z – коэффициент замещения;

M_{bb} – масса густого экстракта солодки голой + полисорбат 80 на 20 опытных суппозиторий. В табл. 1 представлены итоговые расчеты составляющих суппозиторной продукции.

Таблица 1

Числовые пропорции ингредиентов опытных вагинальных суппозиторий

Суппозиторная основа	Суппорин - М
M_p – Масса «плацебо» суппозиториев (20 шт), в гр;	79,70
M_{oc} – Масса опытных суппозиториев (20 шт), в гр;	85,80
Коэффициент замещения (K_z), рассчитанный по формуле (1)	0,495
$M_{гэ}$ – масса густого экстракта солодки голой + полисорбат 80, в гр;	6,08
M_{co} – требуемое количество основы (формула 2), в гр.	76,68

Рассчитанные числовые пропорции были приняты к сведению в процессе приготовления вагинальных свечей, содержащих густой экстракт солодки голой в опытно-промышленных условиях согласно ГОСТ Р 52249-2009 [10].

Классический алгоритм производства суппозиторий охватывает следующие этапы: подготовительный этап (санация средств технологической оснащенности), приготовление составляющих ин-

гредиентов (выполнение расчетов), ввод в основу действующих компонентов, формовка и оформление суппозиторной продукции [7, 11].

Предложенная технологическая схема формовки опытных суппозиторий состоит из этапов:

ВР-1. Санация средств технологической оснащенности;

ВР-2. Подготовка пластмассового шаблона

ВР-3. Приготовление составляющих ингредиентов и выполнение расчетов

ТП-4. Изготовление суппозиторной базы, введение составляющих ингредиентов;

ТП-5. Формовка суппозиторий;

УМО-6. Фасование, маркирование и оформление полученного продукта [11]

Этап ВР1. Начали с санитарной обработки средств технологической оснащенности, спецодежды и воздуха. В технологическом цеху провели санацию с дезинфектантами (салфетками из безворсовой ткани), облучили поверхности цеха УФ, оснащение (мойка, лабораторная утварь, инвентарь) продезинфицировали 3% пероксидом водорода, промыли водой, результаты проконтролировали по НТД. Надели спецодежд, проверили на отсутствие микроорганизмов, руки вымыли с мылом и продезинфицировали 1% раствором дегмина. Фильтры воздухоотводов очистили, обработали 3% пероксидом водорода с пеннообразующим средством и проверили на допустимое количество микроорганизмов. Этап ВР 2. Этап ВР 2. Включал мойку и сушку пластмассового шаблона. В 40-50°C воде замачивали шаблон с 5% раствором горчичного порошка, промывали полчаса горячим универсальным моющим средством «Прогресс», по 3 раза ополаскивали сначала проточной, затем очищенной водой, безопасность мойки контролировали реактивами и визуально. Обсушивали форму в течение часа, в сушильном шкафу, при 100°C, далее при -30-50°C вымораживали в холодильной камере около получаса. ВР3 этап – подготовка активного ингредиента заключалась в проверке соответствия его требованиям ГФ Х. Экстракт солодкового

корня густой (*Extractum Glycyrrhiza spissum*) густая масса бурого цвета, со своеобразным запахом и приторно-сладким вкусом, при встряхивании с водой образовывала пену. После выполнения стадий ВР 2 и ВР 3 суппозиторную форму и густой экстракт солодки голой отправляли на производство, предварительно рассчитав количества необходимых ингредиентов. Стадия ТП 4 включала подготовку суппозиторной основы, введение вспомогательных и действующих веществ. Массу суппорин – М расплавляли при температуре не выше 35°C, затем фильтровали через колатуру с двуслойной марлей. Полисорбат 80 (ФС 42-2540-88) при 35°C вводили в 1/8 часть суппозиторной основы при интенсивном помешивании. После 45-минутного растирания добавляли оставшуюся суппозиторную базу четверть часа при оборотах 45-50 в минуту вымешивали. Раствор густого экстракта солодки голой при 35°C, перетерли в течение 60 минут с (1)/4 суппозиторной основы ключающей и полисорбат 80, далее ввели остаток суппозиторной основы и вымешивали еще 25 минут.

Полученную смесь проверили на однородность, время полной деформации, температуру t_z застывания и t_p плавления, содержание глицерризиновой кислоты и микробиологическую чистоту. Качественную суппозиторную массу отправили на стадию формирования продукции. Нестандартные образцы переплавлялись [7, 12, 13].

ТП 5. Ячеи шаблона заполняли расплавленной (t_p 35-36°C) суппозиторной основой, охлаждали 20-25 минут, затем проверяли внешний вид, массу, количественное содержание активных ингредиентов в продукте и фасовали. На заключительном этапе УМО вагинальных

суппозиториев с густым экстрактом солодки голой упаковывали по 6 шт. К готовой продукции прикладывали руководство по применению, закладывали в упаковку с надписью, информирующей о наименовании препарата на азербайджанском, русском и латинском языках, количественном содержании густого экстракта солодки голой приходящегося на одну суппозиторную единицу, срока хранения. Изделия

посерийно подвергались качественному контролю [14].

По предложенному технологическому алгоритму были получены 3 партии вагинальных суппозиториев.

Технологический алгоритм получения вагинальных суппозиторий представлен на рисунке.



Рис. 1. Технологический алгоритм изготовления вагинальных свечей на опытно-промышленном производстве

Выводы: Предложен и апробирован на опытно-промышленном производстве технологический алгоритм изготовления суппозиторий с густым экстрактом солодки голой, включающий классические этапы изготовления (санацию, подготовку

ингредиентов, сплавление суппозиторной массы, выливание суппозиторий).

Доказано, что разработанная нами технология изготовления вагинальных суппозиторий с густым экстрактом солодкового корня рациональна и может быть использована в промышленных целях.

Литература

1. Заграничнов Е.С. Новое в терминологии биофармации. Ж. Бюллетень медицинских интернет-конференций. Саратов, 2013. Т. 3. №11. С. 1239.
2. Курач В.В., Ржеусский С.Э. Влияние технологических факторов на качество суппозитория // Вестник Фармации. Витебск, 201. С. 21 – 27.
3. Багирова Л.У. Современные принципы диагностики и лечения бактериального вагиноза у женщин репродуктивного возраста в условиях г. БАКУ: автореф. ... дис. д.ф.м. Баку, 2013. 22 с.
4. Керимов Ю.Б., Джафарова Р.Э. Растительные ресурсные возможности Азербайджана для изучения и производства фитопрепаратов: Материалы VI международной научно-практической конференции Нетрадиционное растениеводство, экология и здоровье. Симферополь, 1997. С. 454.
5. Велиева М.Н., Велиев П.М. Разработка фармацевтических и парафармацевтических средств на основе солодки голой: Доклады Академии Наук Азерб.Респ. Баку, 2012. С. 97 – 102.
6. Vəliyeva M. Biyan və onun təbabətdə tətbiqi. Elm və təhsil, 2012. 224 s.
7. Фармацевтическая технология: Технология лекарственных форм: Учебник для вузов / Под ред. Красноя И.И., Михайловой Г.В. М.: Из-во «Академия», 2007. 592 с.
8. Тихонов А.И., Ярных Т.Г. Технология лекарств. Харьков, «Золотые страницы», 2002. С. 76 – 80.
9. Шикова Ю.В. Биофармацевтическое обоснование составов и разработка технологии производства мягких лекарственных форм: автореф ... дис. д.ф.н. М., 2005. 44 с. (суппозитории овули).
10. ГОСТ Р 52249-2009 // 2007.fcpir.ru/docs/ZFT/drug_quality_rules.pdf
11. Велиева М.Н., Мусаева С.Е. Мадатли Ф.И. Разработка оптимальных условий технологии приготовления вагинальных гелей с суппозиториями // Научно-практический журнал «Современные достижения азербайджанской медицины». Баку, 2012. №6. С. 42 – 47.
12. Камаева С.С., Меркурьева Г.Ю., Алексеева Ю.А. Разработка суппозитория с рокситромицином для местного применения в урологической практике // Здоровье – основа человеческого потенциала и пути их решения. 2013. Т. 8. №2. С. 990.
13. Язрикова Н.А. Исследование по разработке суппозитория на основе корней щавеля конского (Rumex Confertus WILLD) // Сб. трудов. Аспирантские чтения. 2014. С. 310 – 312.
14. Полковникова Ю.А., Сливкин А.И., Селина Н.П., Биофармацевтические исследования суппозитория с мексидолом // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2015. №3 (12). С. 64 – 67.

References

1. Zagranychnov E.S. Novoe v terminologii biofarmacii. Zh. Byulleten' medicinskih internet-konferencij. Saratov, 2013. T. 3. №11. S. 1239.
2. Kurach V.V., Rzheusskij S.EH. Vliyanie tekhnologicheskikh faktorov na kachestvo suppozitoriev // Vestnik Farmacii. Vitebsk, 201. S. 21 – 27.
3. Bagirova L.U. Sovremennye principy diagnostiki i lecheniya bakterial'nogo vaginoza u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta v usloviyah g. BAKU: avtoref. ... dis. d.f.m. Baku, 2013. 22 s.

4. Kerimov YU.B., Dzhafarova R.EH. Rastitel'nye resursnye vozmozhnosti Azerbajdzhana dlya izucheniya i proizvodstva fitopreparatov: Materialy VI mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii Netradicionnoe rastenievodstvo, ehkologiya i zdorov'e. Simferopol', 1997. S. 454.
5. Velieva M.N., Veliev P.M. Razrabotka farmacevticheskikh i parafarmaceuticheskikh sredstv na osnove solodki goloj: Doklady Akademii Nauk Azerb.Resp. Baku, 2012. S. 97 – 102.
6. Vəliyeva M. Biyan və onun təbabətdə tətbiqi. Elm və təhsil, 2012. 224 s.
7. Farmaceuticheskaya tekhnologiya: Tekhnologiya lekarstvennyh form: Uchebnik dlya vuzov / Pod red. Krasnyuka I.I., Mihajlovoj G.V. M.: Iz-vo «Akademiya», 2007. 592 s.
8. Tihonov A.I., YArnyh T.G. Tekhnologiya lekarstv. Har'kov, «Zolotye stranicy», 2002. S. 76 – 80.
9. SHikova YU.V. Biofarmaceuticheskoe obosnovanie sostavov i razrabotka tekhnologii proizvodstva myagkikh lekarstvennyh form: avtoref ... dis. d.f.n. M., 2005. 44 s. (suppozitorii ovuli).
10. GOST R 52249-2009 // 2007.fcpir.ru/docs/ZFT/drug_quality_rules.pdf
11. Velieva M.N., Musaeva S.E. Madatli F.I. Razrabotka optimal'nyh uslovij tekhnologii prigotovleniya vaginal'nyh gelej s suppozitoriev // Nauchno-prakticheskij zhurnal «Sovremennye dostizheniya azerbajdzhanskoj mediciny». Baku, 2012. №6. S. 42 – 47.
12. Kamaeva S.S., Merkur'eva G.YU., Alekseeva YU.A. Razrabotka suppozitoriev s roksitromicinom dlya mestnogo primeneniya v urologicheskoy praktike // Zdorov'e – osnova chelovecheskogo potentsiala i puti ih resheniya. 2013. T. 8. №2. S. 990.
13. YAzrikova N.A. Issledovanie po razrabotke suppozitoriev na osnove kornej shchavelya konskogo (Rumex Confertus WILLD) // Sb. trudov. Aspirantskie chteniya. 2014. S. 310 – 312.
14. Polkovnikova YU.A., Slivkin A.I., Selina N.P., Biofarmaceuticheskije issledovaniya suppozitoriev s meksidolom // Razrabotka i registraciya lekarstvennyh sredstv. 2015. №3 (12). S. 64 – 67.

*Musayeva S.E.,
Veliyeva M.N.,
Azerbaijan Medical University, Azerbaijan*

DEVELOPMENT OF TECHNOLOGICAL ALGORITHM FOR PREPARATION OF VAGINAL SUPPOSITORIES WITH DENSE EXTRACT OF LICORICE

Abstract: providing of Azerbaijan with medicinal plant resources has contributed to the acquisition of experience in the development of herbal products. The publication includes material relating preparation of drug dosage forms containing plant origin active substances. **The purpose** of the study has been the development of technological bases of production of vaginal suppositories containing dense licorice. **Materials and methods.** The subjects of research have been experienced vaginal suppositories, produced by pouring. Composition for 1 suppository: suppository base Supporin M-4.0g, dense extract of licorice 0.2g., polysorbate 80-0.1 g. **Results and discussion.** Excess of active components and excipients which have been incorporated into product (more than 5%) required the experimental determination of the quantity of suppository base by manufacturing a "placebo" suppository for calculating replacement factor (Kz). Technological formulation algorithm of vaginal suppositories which includes classic stage: sanitation of the means of production, preparation of forming components, matter active substances and excipients, suppository mass, organization and checking of recalculations of components, implementation of components, production and design of finished products was proposed. 3 experienced batches of suppositories were received. **Conclusion** Fabrication of vaginal suppositories with dense extract of licorice tested in experimental and technological conditions is rational and can be used for industrial purposes

Keywords: vaginal suppositories with dense extract of licorice, replacement factor, pouring method, algorithm of formulation