

## Разработка силиконовых форм, полученных с применением аддитивных технологий, для отливки ректальных суппозитория

К. А. Гусев✉, О. А. Терентьева, Д. Н. Маймистов, Ю. Э. Генералова,  
К. О. Сидоров, Е. В. Флисюк

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России), 197376, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, лит. А

✉ Контактное лицо: Гусев Константин А. E-mail: [konstantin.gusev@pharminnotech.com](mailto:konstantin.gusev@pharminnotech.com)

ORCID: К. А. Гусев – <https://orcid.org/0000-0003-1922-3282>; О. А. Терентьева – <https://orcid.org/0000-0001-6391-2689>; Д. Н. Маймистов – <https://orcid.org/0000-0001-8070-1699>;  
Ю. Э. Генералова – <https://orcid.org/0000-0002-2573-6036>; К. О. Сидоров – <https://orcid.org/0000-0002-7573-1719>; Е. В. Флисюк – <https://orcid.org/0000-0001-8077-2462>.

Статья поступила: 06.09.2022

Статья принята в печать: 26.10.2022

Статья опубликована: 25.11.2022

### Резюме

**Введение.** В современной практике суппозитории изготавливают методами ручного формования или выливания. Трехмерная печать позволяет преодолеть недостатки традиционных способов изготовления суппозитория и отсутствие персонализации. Этот подход позволяет изготавливать суппозитории, содержащие действующие вещества, без специальных форм или другой физической поддержки, но представленные на данный момент разработки имеют ряд ограничений и требуют значительного времени на печать одного суппозитория. В данной работе предлагается метод, использующий трехмерное моделирование и печать, который позволит получать персонализированные суппозитории методом выливания.

**Цель.** Разработка силиконовых форм для получения суппозитория различного размера и формы методом выливания из гидрофильных, липофильных и дифильных основ.

**Материалы и методы.** Суппозиторные основы: масло какао (Luker, Колумбия), полиэтиленгликоль (ПЭГ) 1500 (Merck KGaA, Германия), ПЭГ-400 (Merck KGaA, Германия), Витепсол Н-15 (ООО ТД «ХИММЕД», Россия); действующее вещество: парацетамол (Hebei Jiheng (Group) Pharmaceutical Co. Ltd., Китай); филаменты для 3D-печати: полиэтилентерефталат (PET-G натуральный, ООО «ПринтПродукт», Россия); силикон двухкомпонентный платиновый, твердость Шор 30А (Китай); растворители: ацетонитрил HPLC grade (Merck KGaA, Германия). Проектирование суппозитория, форм для отливки и мастер-форм проводили в системе автоматизированного проектирования КОМПАС-3D версии 17.1. Мастер-формы печатали на 3D-принтерах Picaso PRO 250 (PICASO 3D, Россия), Picaso X Pro (PICASO 3D, Россия). Мастер-формы заполняли смесью двухкомпонентного силикона для получения сегментов форм. Суппозитории получали методом выливания в изготовленные формы, определяли их среднюю массу и стандартное отклонение. Определение парацетамола в суппозиториях проводили методом УФ-спектрофотометрии на спектрофотометре UV-1240 mini (Shimadzu, Япония). Силиконовые формы очищали с помощью замачивания и отмывки в горячей воде с применением поверхностно-активных веществ.

**Результаты и обсуждение.** Модельной формой суппозитория была выбрана торпедовидная форма. Для выбранной формы было спроектировано три объема суппозитория: 3,32 мл; 1,5 мл и 0,25 мл. Для всех объемов были спроектированы и изготовлены силиконовые формы. Отлитые суппозитории были исследованы на соответствие нормативной документации на лекарственную форму, была оценена средняя масса и однородность массы. Были изготовлены суппозитории, содержащие действующее вещество – парацетамол. Разработана методика очистки полученных силиконовых форм.

**Заключение.** Разработанные силиконовые формы позволяют получать суппозитории, соответствующие нормативной документации на лекарственную форму. Силиконовые формы обладают рядом значительных преимуществ по сравнению с аналогами из металла или полимерных материалов.

**Ключевые слова:** ректальные суппозитории, силикон, послойное наплавление, трехмерная печать, аддитивное производство, персонализированная медицина

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Вклад авторов.** К. А. Гусев, О. А. Терентьева, Д. Н. Маймистов придумали и разработали план эксперимента. К. А. Гусев и Д. Н. Маймистов разработали конструкцию форм. О. А. Терентьева изготовила образцы суппозитория. Ю. Э. Генералова разработала методику и определяла количественное содержание парацетамола в суппозиториях. Все авторы обрабатывали полученные данные, участвовали в обсуждении результатов и написании текста статьи.

**Финансирование.** Результаты работы получены с использованием оборудования ЦКП «Аналитический центр ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России» в рамках соглашения № 075-15-2021-685 от 26 июля 2021 года при финансовой поддержке Минобрнауки России.

**Для цитирования:** Гусев К. А., Терентьева О. А., Маймистов Д. Н., Генералова Ю. Э., Сидоров К. О., Флисюк Е. В. Разработка силиконовых форм, полученных с применением аддитивных технологий, для отливки ректальных суппозитория. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2022;11(4):116–124. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-4-116-124>

## Development of Suppositories Silicone Molds Using Additive Technologies

Konstantin A. Gusev✉, Oksana A. Terenteva, Denis N. Maimistov, Yuliya E. Generalova, Kirill O. Sidorov, Elena V. Flisyuk

Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University, 14A, Prof. Popov str., Saint-Petersburg, 197376, Russia

✉ Corresponding author: Konstantin A. Gusev. E-mail: konstantin.gusev@pharminnotech.com

ORCID: Konstantin A. Gusev – <https://orcid.org/0000-0003-1922-3282>; Oksana A. Terenteva – <https://orcid.org/0000-0001-6391-2689>; Denis N. Maimistov – <https://orcid.org/0000-0001-8070-1699>; Yuliya E. Generalova – <https://orcid.org/0000-0002-2573-6036>; Kirill O. Sidorov – <https://orcid.org/0000-0002-7573-1719>; Elena V. Flisyuk – <https://orcid.org/0000-0001-8077-2462>.

Received: 06.09.2022

Revised: 26.10.2022

Published: 25.11.2022

### Abstract

**Introduction.** In modern practice, suppositories are prepared by hand rolling method or fusion. 3D printing can overcome the disadvantages of traditional suppository manufacturing methods and solve the problems of personalization. 3D printing makes it possible to manufacture drug-loaded suppositories without the use of molds or other physical support. The current studies have a number of limitations, and the printing of one suppository requires a long time. This report proposes a method of 3D modeling and 3D printing to produce personalized suppositories by fusion.

**Aim.** Various sizes and shapes suppositories silicone molds development by molding method from hydrophilic, lipophilic and amphiphilic bases.

**Materials and methods.** Suppository bases: cocoa butter (Luker, Colombia), polyethylene glycol (PEG) 1500 (Merck KGaA, Germany), PEG-400 (Merck KGaA, Germany), Witepsol H-15 (Chimmed Group, Russia); pharmaceutical substance: paracetamol (Hebei Jiheng (Group) Pharmaceutical Co. Ltd, China); filaments for 3D printing: polyethylene terephthalate (PET-G natural, LLC "PrintProdakt", Russia); silicone two-component platinum, hardness Shore 30A (China); solvents: Acetonitrile Grade HPLC (Merck KGaA, Germany). The design of the both casting and master molds of suppositories was carried out using the KOMPAS-3D version 17.1. Master molds were printed by Picaso PRO 250 and Picaso X Pro 3D printers. Mold segments were obtained by filling master molds with a mixture of two-component silicone. Suppositories were obtained by molding method. Their average weight and standard deviation were determined. Paracetamol concentration in suppositories was carried out by UV spectrophotometry on a UV-1240 mini spectrophotometer (Shimadzu, Япония). Silicone molds were soaked and washed in hot water with surfactants. Washouts from the molds were taken by soaking the mold.

**Results and discussion.** The torpedo-shaped form was chosen as the model form of suppositories. For the chosen form, three volumes of suppositories were designed: 3.32 ml; 1.5 ml and 0.25 ml. Silicone molds were designed and manufactured for all volumes. The cast suppositories were examined for compliance with the regulatory documentation for the dosage form, the average weight and mass uniformity were evaluated. Suppositories with paracetamol were made. A procedure for cleaning the obtained silicone molds has been developed.

**Conclusion.** The resulting silicone molds make it possible to obtain suppositories in accordance with the regulatory documentation for the suppositories. Silicone molds have significant advantages compared to analogues of metal or polymeric molds.

**Keywords:** rectal suppositories, silicone, molding, 3D printing, additive manufacturing, personalized medicine

**Conflict of interest.** The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Contribution of the authors.** Konstantin A. Gusev, Oksana A. Terenteva, Denis N. Maimistov developed and carried out the experiment. The both Konstantin A. Gusev and Denis N. Maimistov developed the design of master forms. Oksana A. Terenteva produced suppositories. Yuliya E. Generalova developed a method of determination of the paracetamol quantitative content in suppositories. All authors participated in the discussion of the results and wrote the manuscript.

**Funding.** The results of the work were obtained using the equipment of the Center for Collective Use "Analytical Center of Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University" within the framework of agreement No. 075-15-2021-685 dated July 26, 2021 with the financial support of the Ministry of Education and Science of Russia.

**For citation:** Gusev K. A., Terenteva O. A., Maimistov D. N., Generalova Yu. E., Sidorov K. O., Flisyuk E. V. Development of suppositories silicone molds using additive technologies. *Drug development & registration*. 2022;11(4):116–124. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-4-116-124>

## ВВЕДЕНИЕ

Лекарственные вещества можно вводить различными путями в виде разных лекарственных форм (ЛФ). Пероральное введение лекарств не всегда эффективно, так как только часть введенного препарата может достичь необходимого места действия. Ректальная доставка может повысить терапевтическую эффективность и безопасность за счет локализации лекарственного средства (ЛС) в очаге заболевания [1–3].

Суппозитории представляют собой ЛФ, предназначенные для ректального, вагинального и уретрального применения для оказания местного или системного терапевтического действия [4]. Такой способ введения ЛС может быть необходим, когда другие не оказывают должного терапевтического эффекта, или вызывают сильные побочные эффекты, или просто затруднительны (например, бессознательное состояние человека, детский возраст, сильно ослабленные пациенты и др.).

В современной практике суппозитории изготавливают методами ручного формования или выливания. Метод формования представляет собой трудоемкий и длительный процесс, состоящий из нескольких стадий. Метод выливания требует значительно времени на этапе затвердевания суппозиторной массы.

Ряд очевидных недостатков традиционных способов изготовления суппозитория позволяет преодолеть трехмерная печать. Термин «трехмерная печать» был определен Международной организацией по стандартизации (ISO) как изготовление объектов путем нанесения материала с использованием печатающей головки, сопла или другой технологии печати [5]. В области фармацевтической промышленности трехмерная печать дает возможность внести значительный технологический вклад в разработку и производство лекарств [6, 7]. Данная технология позволяет разрабатывать новые ЛФ, системы доставки лекарств, создавать ткани и органы [8, 9]. Дополнительными преимуществами являются экономическая эффективность, высокая производительность, большой выбор объектов проектирования и производства [10].

Трехмерная печать позволяет изготавливать суппозитории, содержащие ЛС, без специальных форм или другой физической поддержки.

Так с применением технологий аддитивного производства, в частности методом послойного нанесения (semi-solid extrusion, SSE-печать), были напечатаны ректальные суппозитории на гидрофобной основе торпедообразной формы с такролимусом [3, 11]. Такой подход представляет особый интерес для препаратов с узким терапевтическим индексом [12], поскольку потребность в дозах может заметно различаться у пациентов разных возрастных групп, что увеличивает риск побочных эффектов. К недостаткам данного метода можно отнести продолжительное время печати одного суппозитория, время на замену картриджа или шприца, ограничения по весу суппозитория. Время печати суппозитория, напечатанного вертикально составляло 4 мин 30 сек., напечатанного горизонтально – 2 мин 16 сек. Однако горизонтально напечатанные суппозитории имели меньшее разрешение печати, в процессе происходила деформация слоев, которые не имели поддержки. Время застывания суппозитория составляло в среднем 1 мин. Средний вес суппозитория варьировался от 1,7 до 1,81 г.

Представлен ряд подходов основанных на применении трёхмерной печати для создания несъемных оболочек или форм для суппозитория, получаемых методом выливания.

Оболочки с отверстием наверху для суппозитория с артезаном были напечатаны методом послойного наплавления из поливинилового спирта [16]. Они наполнялись суппозиторной массой через отверстие в оболочке с помощью иглы. Печать одной оболочки занимала 23 минуты, что говорит о значительном времени изготовления. Напечатанные суп-

позитории с артезаном являются одним из вариантов превентивного лечения тяжелой малярии у детей в возрасте до 6 лет в отдаленных районах с тропическим климатом. Предполагается, что постепенное высвобождение артезана за счет наличия оболочки, обеспечит пролонгированное действие артезана и повысит его биодоступность у пациентов.

Группа ученых Y. Sun [13] разработала суппозитории для ректального и вагинального применения с анальгетиками из биополимеров, которые не плавятся при температуре человеческого тела и обладают способностью сопротивляться пластической деформации. Эти свойства позволяют суппозиториям оставаться в месте введения, оказывая терапевтический эффект. Суппозитории можно легко удалить, потянув за нитку, прикрепленную к ним. При вагинальном введении суппозитории могут оказывать пролонгированное терапевтическое действие на срок до нескольких недель. Формы для суппозитория печатали по технологии послойного наплавления и наполняли их смесью биополимеров с ЛС.

Были получены водорастворимые суппозитории с контролируемым высвобождением прогестерона [14]. Оболочку суппозитория печатали методом послойного наплавления из поливинилового спирта с разным количеством отверстий (0–2) в разных местах оболочки. Полученные формы заполняли суппозиторной массой вручную, предварительно заклеивая скотчем отверстия. Трехмерная печать позволила изменять дизайн оболочки и состав суппозитория, но данный подход представляется трудоемким, длительным во времени и точность дозирования зависит от степени наполнения и плотности заклеивания отверстий.

Группой ученых M. Barsky [15] были напечатаны методом наплавления из полимолочной кислоты мастер-формы для отливки пессариев из медицинского силикона (MED-4940, Nusil) в соответствии с анатомическими особенностями конкретных пациентов. Данный метод позволил создать форму пессариев, отличную от стандартных форм, представленных на рынке.

Все авторы продемонстрировали, что трехмерная печать послужила полезным инструментом для создания персонализированных суппозитория, отвечающих требованиям врачей и пациентов.

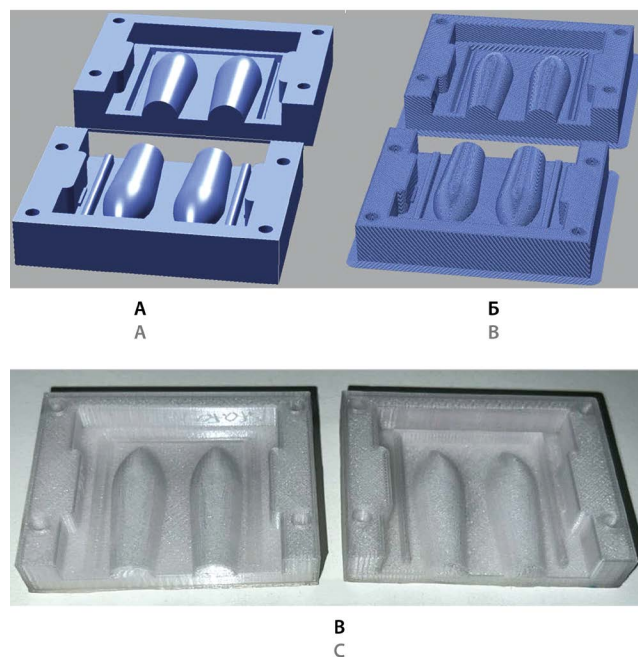
Персонализация суппозитория заключается не только в выборе определенной дозировки ЛС, но и оптимизации геометрических размеров и формы. Разнообразие форм суппозитория необходимо, чтобы обеспечить комплаенс пациентов, а также есть состояния, в которых стандартные типы суппозитория не могут обеспечить безболезненное введение [16]. Последствия пластических операций и различных заболеваний могут менять анатомические особенности организма человека. В таких случаях необходимо изготовление суппозитория индивидуальных размеров и геометрии [16].

На данный момент разработано программное обеспечение, которое позволяет адаптировать формы ректальных и вагинальных суппозиториях при создании трехмерных моделей к индивидуальным особенностям пациентов. Данная программа содержит поля для введения основной информации о пациенте (возраст, пол, вес, имеющиеся заболевания, предыдущий опыт ректального и вагинального введения суппозиториях), на основании которых предлагается оптимальная форма и рецептура ректальных и вагинальных суппозиториях для каждого конкретного пациента. Таким образом, предлагаемая форма ЛП полностью соответствовала бы состоянию больного, что позволяло бы минимизировать дискомфорт и затруднения при его применении [17].

Также оптимизация форм суппозиториях необходима в ветеринарной практике и при проведении доклинических исследований ЛП. Животные модели позволяют лучше понять механизмы заболеваний, но они лишь частично отражают сложность заболевания человека [18]. Суппозитории для доклинических исследований предназначены для введения мелким животным, таким как грызуны, поэтому необходимо приготовить их соответствующего размера и формы. Можно использовать технологии трехмерной печати, а можно разработать пресс-форму для удовлетворения потребности в суппозиториях меньшего размера и диаметра. Технология создания пресс-форм с помощью трехмерной печати позволяет производить суппозитории различного размера и формы с дозировкой, адаптированной под требования доклинического исследования [19]. Прямая печать суппозиториях является длительным процессом и ограничивается массой и геометрией получаемых форм. Применение персонализированных съемных форм для отливки суппозиториях поможет значительно ускорить и масштабировать процесс изготовления суппозиториях. А разработанные подходы по изготовлению мастер-форм и силиконовых форм для отливки суппозиториях помогут за короткое время получать суппозитории различной геометрии и размера в большом количестве (рисунок 1).

Перед созданием силиконовых форм для отливки суппозиториях, авторами данной работы были разработаны, напечатаны и апробированы пластиковые формы для отливки суппозиториях. Причиной для изменения технологии изготовления форм и разработке нового подхода стали существенные недостатки пластиковых форм, такие как низкая герметичность форм (расплавленная суппозиторная масса недостаточно хорошо удерживалась в форме), недолговечность форм (ресурс соответствовал 10–15 циклам очистки) и значительная стоимость изготовления большой партии форм, напечатанных на 3D принтере.

В качестве материала для изготовления форм был выбран пищевой двухкомпонентный платиновый силикон с твердостью 30 Шор А. В дальнейшем плани-



**Рисунок 1. Мастер-форма для суппозиториях:**

**A – модель; Б – визуализация задания; В – напечатанный объект**

**Figure 1. Suppositories mold:**

**A – model; Б – visualization 3D-printing g-code; C – printed mold**

руется провести исследование на совместимость с требованиями, предъявляемыми к силиконам, используемым в фармацевтическом производстве.

Принимая во внимание вышеизложенное, можно сделать вывод, что использование трехмерной печати могло бы стать новым, более практичным, доступным и экономически приемлемым способом изготовления различных твердых ЛФ, и, что наиболее важно и востребовано, обеспечивающих персонализацию, в том числе для особых групп пациентов, включая педиатрическое и гериатрическое население, а также пациентов с определенными специфическими заболеваниями. Особенно перспективно выглядит внедрение таких технологий в рамках аптечного и госпитального производств лекарственных средств.

**Целью данной работы** являлась разработка силиконовых форм для получения суппозиториях различного размера и формы методом выливания из гидрофильных, липофильных и дифильных основ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

**Материалы:** суппозиторные основы: масло какао (Luker, Колумбия), полиэтиленгликоль (ПЭГ) 1500 (Merck, Германия), ПЭГ-400 (Merck KGaA, Германия), Витепсол Н-15 (ООО ТД «ХИММЕД», Россия); действующее вещество: парацетамол (Hebei Jiheng (Group) Pharmaceutical Co. Ltd., Китай); филаменты для 3D-печати: полиэтилентерефталат (PET-G натуральный,



ООО «ПринтПродакт», Россия); силикон двухкомпонентный платиновый, твердость Shore 30A (Китай); растворители: ацетонитрил HPLC grade (Merck KGaA, Германия).

**Проектирование форм** для отливки суппозитория производили в программном обеспечении для автоматизированного проектирования (САПР) КОМПАС-3D версии 17.1. Для создания формы с нужным объемом суппозитория, была спроектирована модель суппозитория и были оценены ее геометрические характеристики средствами САПР КОМПАС-3D, рассчитан объем объекта. Полученный в результате проектирования модели суппозитория профиль вращения (рисунок 2) был перенесен на основу сегмента формы и применена операция вычитания методом вращения. В результате которой были получены в сегменте необходимые углубления (рисунок 3, поз. 2), соответствующие половине объема отливаемого суппозитория.

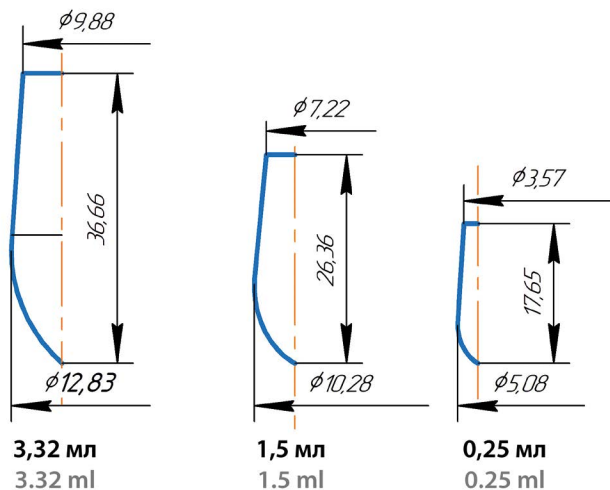


Рисунок 2. Профили вращения суппозитория

Figure 2. Rotation profiles of suppositories

Размер основы для проектирования суппозитория выбирался минимально достаточным для размещения двух лунок под суппозитории с обеих сторон, а также для размещения системы позиционирования и уплотнения формы. Таким образом, была получена выполненная в размер цифровая модель сегмента формы для отливки суппозитория (рисунок 3). Из двух таких сегментов собирается цельная форма для отливки суппозитория. Данная форма спроектирована для отливки из двухкомпонентного силикона, методом литья при нормальном давлении.

**Мастер-формы для отливки двухкомпонентного силикона проектировались** в САПР КОМПАС-3D версии 17.1. В качестве основы для проектирования была использована деталь-заготовка сегмента формы для отливки суппозитория. Для создания мас-

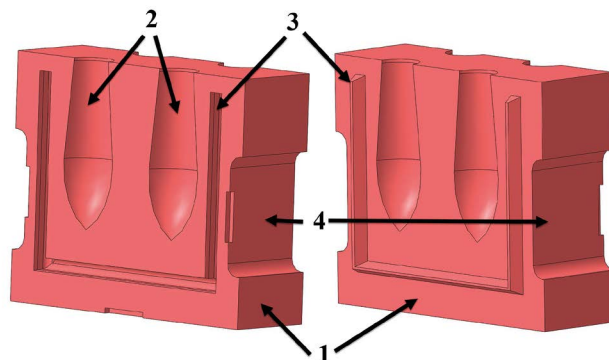


Рисунок 3. Сегмент формы для отливки суппозитория, вид с двух сторон:

1 – тело формы; 2 – ячейки под суппозитории; 3 – пазогребневая система; 4 – паз для держателя

Figure 3. Suppositories mold segment, both sides view:

1 – mold body; 2 – cells for suppositories; 3 – keyhole system; 4 – slot for holder

тер-формы была спроектирована прямоугольная основа, внутри которой располагали деталь-заготовку. Ширину и высоту основы выбирали таким образом, чтобы в плоскости разделения мастер-формы была стенка достаточной толщины для формирования отверстий под винты М3. Толщина выбиралась с учетом максимальной толщины стенки не более 2 мм.

На следующем этапе проектирования применялась «булевая» операция с параметром «вычитание», которая позволила сформировать в основе углубление, полностью соответствующее исходной форме.

На завершающем этапе проектирования мастер-формы создавались отверстия для винтов крепления и модель рассекалась на две равные части по плоскости разборки, это необходимо для извлечения готового сегмента из формы.

Полученные мастер-формы изготавливали методом трехмерной печати по технологии FDM, для этого использовали 3D-принтеры Picaso PRO 250 (PICASO 3D, Россия) и Picaso X Pro (PICASO 3D, Россия), программное обеспечение для подготовки задания на печать Polygon X. Перед подготовкой задания для печати мастер-формы, исходная трехмерная модель разбивалась на две поверхности по линии разборки мастер-формы. Задание могло быть создано как для каждой половины отдельно, так и совместно. Основные параметры, определяющие процесс печати представлены в таблице 1.

После печати мастер-формы дополнительная механическая обработка потребовалась только для улучшения качества прилегания стенок в зоне стыковки фрагментов мастер-формы.

**Массу для заполнения мастер-формы** готовили путем смешения компонентов А и Б двухкомпонентного силикона в соотношении 1:1 по массе.

В емкость для смешивания компонентов отмеряли компонент А, необходимую навеску, далее к нему в ту же тару аккуратно добавляли точную навеску компонента Б. Такая схема необходима для получения высокой воспроизводимости результатов отливок. Смесь компонентов тщательно и интенсивно перемешивали в течении 120 секунд. Затем в исходной таре из смеси удаляли воздух путем вакуумной дегазации в эксикаторе в течении 15 минут при постоянно работающем вакуумном насосе. В подготовленную мастер-форму (предварительно очищенную и собранную) аккуратно заливали смесь силикона. Заполнение формы производили таким образом, чтобы не допустить образования пузырьков воздуха или воздушных карманов.

**Таблица 1. Параметры печати мастер-форм**

**Table 1. Molds printing parameters**

| Параметр<br>Parameters                                   | Значение<br>Value                                          |
|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Материал<br>Material                                     | Полиэтилентерефталат (PET-G)<br>Polyethylene terephthalate |
| Температура сопла, °C<br>Nozzle temperature, °C          | 230                                                        |
| Температура стола, °C<br>Build plate temperature, °C     | 90                                                         |
| Толщина слоя, мм<br>Layer height, mm                     | 0,1                                                        |
| Заполнение, %<br>Infill, %                               | 20                                                         |
| Скорость печати внешних стенок, мм/с<br>Wall speed, mm/s | 60                                                         |
| Скорость заполнения, мм/с<br>Infill speed, mm/s          | 80                                                         |
| Открытая камера<br>Open chamber                          | Да                                                         |
| Обдув модели, %<br>Enable print cooling, %               | 100                                                        |

Заполненную мастер-форму устанавливали на горизонтальную поверхность и выдерживали до полной полимеризации силикона в течении 6–8 часов.

После полимеризации мастер-форму разбирали и аккуратно извлекали полученную отливку. Отливка очищалась от вспомогательных фрагментов и отмывалась в горячей воде с мылом. После этого была пригодна для использования по назначению.

**Методика отливки суппозитория.** Суппозиторную основу плавил на водяной бане и разливали по формам. Формы охлаждали при температуре +4 °C в течение 30–60 минут в зависимости от основы.

Для получения суппозитория с действующим веществом брали масло какао и парацетамол в массовом соотношении 20:1. Масло какао плавил на водяной бане, смешивали с парацетамолом и выливали смесь в форму для суппозитория. Формы охлаждали при температуре +4 °C в течение 40 минут.

**Определение средней массы** проводили в соответствии с Государственной Фармакопеей РФ XIV издания ОФС.1.4.2.0009.15 «Однородность массы дозированных лекарственных форм». Статистическую обработку данных: вычисление средней массы и стандартного отклонения, проводили методом описательной статистики с помощью программного обеспечения Microsoft Excel для Mac, версия 16.61.1, модуль «Пакет инструментов анализа», «Описательная статистика».

**Определение парацетамола в суппозиториях** проводили методом УФ-спектрофотометрии при длине волны 247 нм, где наблюдается максимум поглощения этого вещества. Для количественной оценки использовали метод градуировочного графика. График строили в диапазоне концентраций 1 – 12 мкг/мл растворов парацетамола, в качестве растворителя использовали смесь воды и ацетонитрила в соотношении 1:1. Результаты метрологической оценки построенной прямой показывают наличие линейного отклика оптической плотности растворов парацетамола в диапазоне концентраций 1 – 12 мкг/мл, который был выбран в качестве аналитического диапазона.

Каждый суппозиторий взвешивали, помещали в химический стакан или плоскодонную колбу, добавляли 30 мл растворителя (вода:ацетонитрил, 1:1), емкость помещали на водяную баню температурой 40–45 °C для расплавления основы. После ее расплавления, емкость перемещали в морозилку для затвердевания масла какао на 15–20 минут. Емкость доставали, раствор количественно переносили в мерную колбу объемом 100 мл, а к оставшейся основе добавляли 20 мл растворителя и повторяли процедуру 2 раза, собирая раствор в одной мерной колбе. По завершении извлечения действующего вещества из суппозиторной основы, ее и стенки емкости омывали растворителем, собирая раствор в мерной колбе. Объем мерной колбы доводили до метки тем же растворителем и тщательно перемешивали. Полученный раствор разбавляли до аналитической концентрации (в 150–500 раз) растворителем и проводили измерение оптической плотности.

После использования для отливки суппозитория, **силиконовые формы** очищали с помощью замачивания и отмывки в горячей воде с применением поверхностно-активных веществ. Формы помещали в пластиковый контейнер, добавляли жидкое мыло, заливали горячей водой (60–70 °C), выдерживали не менее 10 минут, после чего воду сливали. Далее формы отмывали мыльной мягкой губкой в горячей воде до полного визуального отсутствия фрагментов суппозиторной массы после остывания форм. Для полноценной отмывки (особенно, при работе с липофильными основами) рекомендуется проводить не менее трёх циклов очистки форм.

**Смывы с форм** отбирались путем замачивания формы для отливки суппозитория в 100 мл смеси вода-ацетонитрил (1:1) в течении 60 минут. После это-

го из объема была отобрана аликвота 50 мл, которая была исследована методом УФ-спектрофотометрии, на основе методики количественного определения парацетамола.

**Оборудование:** 3D принтер Picaso PRO 250 (PICASO 3D, Россия), Picaso X Pro (PICASO 3D, Россия), спектрофотометр UV-1240 mini (Shimadzu, Япония).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Модельной формой суппозитория была выбрана торпедовидная форма, так как она является наиболее популярной, но сложной для расчета изготовления и проектирования. При этом для данной формы суппозитории изготавливаются в широком диапазоне масс (от 0,5 до 4,0 грамм) и, следовательно, размеров.

Было выбрано три различных объема суппозитория с сохранением формы: 3,32; 1,5 и 0,25 мл.

На первом этапе работы по проектированию форм для отливки суппозитория решена задача расчета объема ячейки суппозитория. Профили вращения и основные размеры спроектированных суппозитория представлены на рисунке 2.

Для улучшения качества отливки суппозитория в формы и для удобства их сборки, на сегментах форм была выполнена пазогребневая система (см. рисунок 3, поз. 3), которая одновременно герметизирует форму и упрощает процесс сборки и точного позиционирования сегментов, исключает их смещение. Для фиксации нескольких сегментов форм в цельную систему с несколькими ячейками был разработан специальный крепеж, который представляет собой пластиковую скобу с двумя защелками и пластину, которая фиксируется скобой и зажимает все сегменты форм.

Система фиксации спроектирована таким образом, чтобы ее можно было легко установить на формы, снять и полностью разобрать без специальных устройств. Отдельно в конструкции заложен высокий ресурс использования защелок, так как при их работе необходимое усилие прижима обеспечивает незначительная деформация гребня оконечной силиконовой формы.

Модельная сборка из четырех сегментов форм вместе с системой фиксации представлена на рисунке 4: слева – 3D-модель, справа – рабочий образец.

Для изготовления сегментов форм были разработаны и напечатаны на 3D принтере мастер-формы для литья двухкомпонентного силикона. За счет особенностей PET (низкая температурная усадка и малые искажения геометрии при экструзии) и подобранных условий для высокого качества печати (см. таблица 1) было достигнуто высокое соответствие полости в мастер-форме с исходной трехмерной моделью. Применение в качестве материала мастер-формы PET позволяет использовать такую форму многократно без уменьшения качества получаемых отливок. На

рисунке 1 представлены 3D модель, визуализация задания для печати и полученная мастер-форма.

В результате работы были получены сегментарные формы из силикона для отливки суппозитория объемом 3,32; 1,5 (рисунок 4) и 0,25 мл. Использование методов автоматизированного проектирования, аддитивных технологий (3D-печати) и литья двухкомпонентного силикона позволило ускорить процесс создания таких форм вплоть до 24 часов, от момента постановки задачи до получения минимально необходимого количества сегментов формы для отливки.

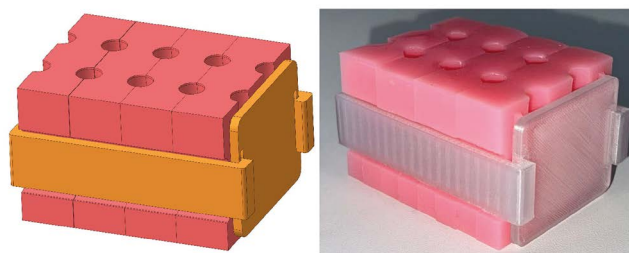


Рисунок 4. Форма для отливки суппозитория в сборе

Figure 4. Assembled suppositories molds

Для оценки качества получаемых суппозитория для каждого размера форм получили 20 образцов из Витепсола Н-15. Полученные суппозитории представлены на рисунке 5. Рассчитали среднюю массу, стандартное отклонение и сопоставили среднюю массу с расчетным объемом ячейки в форме, тем самым оценив плотность основы. Результаты представлены в таблице 2.

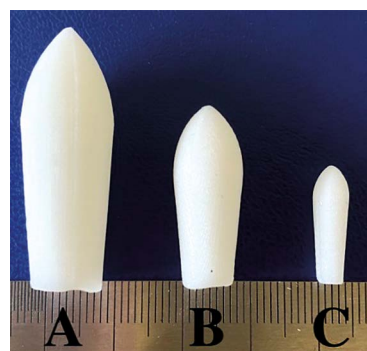


Рисунок 5. Суппозитории объемом:

A – 3,32 мл; B – 1,5 мл; C – 0,25 мл

Figure 5. Suppositories:

A – 3.32 ml; B – 1.5 ml; C – 0.25 ml

Дополнительно из каждого типа основ (Витепсол Н-15, ПЭГ-1500:ПЭГ-400 (95:5) и масло какао) было отлиты суппозитории-плацебо объемом 3,32 мл, для которых были оценены параметры однородности

массы, средней массы, стандартного отклонения и расчетной плотности основы. Результаты представлены в таблице 3.

**Таблица 2.** Параметры суппозиториях различного объема из Витепсоло Н-15

**Table 2.** Parameters of different volumes suppositories of Vitepsol N-15

| Параметр<br>Parameter                                              | Объем суппозитория, мл<br>Suppositories volume, ml |        |         |
|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------|---------|
|                                                                    | 3,32                                               | 1,5    | 0,25    |
| Средняя масса, г<br>Average weight, g                              | 2,882                                              | 1,289  | 0,215   |
| Однородность массы, соответствие<br>Uniformity of mass, matching   | +                                                  | +      | +       |
| Максимальное отклонение по массе, %<br>Maximum weight deviation, % | 2,58                                               | 3,54   | 1,37    |
| Стандартное отклонение, г<br>Standard deviation, g                 | 0,0497                                             | 0,0200 | 0,00189 |
| Относительное отклонение, %<br>Relative deviation, %               | 1,7                                                | 1,6    | 0,88    |
| Плотность основы<br>Base density                                   | 0,868                                              | 0,859  | 0,859   |

**Таблица 3.** Параметры суппозиториях из различных основ объемом 3,32 мл

**Table 3.** Parameters of suppositories from different bases (V = 3,32 ml)

| Параметр<br>Parameter                                              | Тип основы<br>Type of bases    |                             |                                                          |
|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|----------------------------------------------------------|
|                                                                    | Витепсол Н-15<br>Vitepsol N-15 | Масло какао<br>Cacao butter | ПЭГ-1500:ПЭГ-400<br>(95:5)<br>PEG-1500:PEG-400<br>(95:5) |
| Средняя масса, г<br>Average weight, g                              | 2,882                          | 2,867                       | 3,606                                                    |
| Однородность массы, соответствие<br>Uniformity of mass, matching   | +                              | +                           | +                                                        |
| Максимальное отклонение по массе, %<br>Maximum weight deviation, % | 2,58                           | 2,81                        | 1,07                                                     |
| Стандартное отклонение, г<br>Standard deviation, g                 | 0,0497                         | 0,0373                      | 0,0253                                                   |
| Относительное отклонение, %<br>Relative deviation, %               | 1,7                            | 1,3                         | 0,7                                                      |
| Плотность основы<br>Base density                                   | 0,868                          | 0,864                       | 1,086                                                    |

Исходя из полученных результатов можно сделать вывод о высокой воспроизводимости по массе при отливке суппозиториях, наименьшее абсолютное отклонение по массе имели суппозитории с наименьшей массой.

В качестве доказательства применимости разработанных форм, были получены суппозитории, содержащие действующее вещество – парацетамол.

Согласно методике изготовления в каждой единице суппозитория должно содержаться 135 мг парацетамола. По результатам количественного определения парацетамола содержание действующего вещества составило  $(130,0 \pm 5,0)$  мг.

С целью оценки сорбционных свойств изготовленных силиконовых форм, очищенных согласно методике, были взяты смывы.

В результате анализа образцов смывов на УФ-спектре отсутствовал максимум поглощения в области парацетамола, следовательно, содержание парацетамола в растворе не превышало 0,8 мкг/мл (согласно методике количественного определения). На основании чего можно сделать вывод о полноценной очистке форм от действующего вещества.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате работы были получены суппозитории объемом 3,32; 1,5 и 0,25 мл с помощью силиконовых форм, полученных методом литья в мастер-формы, напечатанные на 3D-принтере. Испытания показали, что полученные суппозитории полностью соответствуют требованиям нормативной документации. Использование данного метода для получения суппозиториях позволяет создавать суппозитории различного размера и может позволить изготавливать персонализированные суппозитории.

Было показано, что разработанные силиконовые формы обладают значительными достоинствами по отношению к существующим аналогам: формы из силикона позволяют извлекать полученные суппозитории без специальной подготовки форм, за счет деформации силикона; отсутствует необходимость покрытия форм составами, уменьшающими адгезию суппозитория, то есть не нуждаются в смазывании; могут быть очищены без использования специальных средств.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Foppoli A., Maroni A., Moutaharrik S., Melocchi A., Zema L., Palugan L., Cerea M., Gazzaniga A. In vitro and human pharmacoscintigraphic evaluation of an oral 5-ASA delivery system for colonic release. *Int J Pharm.* 2019;572:118723. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2019.118723.
2. Seoane-Viaño I., Gómez-Lado N., Lázare-Iglesias H., Rey-Bretal D., Lamela-Gómez I., Otero-Espinar F.J., Blanco-Méndez J., Antúnez-López J.R., Pombo-Pasín M., Aguiar P., Ruibal Á., Luzardo-Álvarez A., Fernández-Ferreiro A. Evaluation of the therapeutic activity of melatonin and resveratrol in Inflammatory Bowel Disease: A longitudinal PET/CT study in an animal model. *Int J Pharm.* 2019;572:118713. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2019.118713.
3. Seoane-Viaño I., Ong J.J., Luzardo-Álvarez A., González-Barcia M., Basit A.W., Otero-Espinar F.J., Goyanes A. 3D printed tacrolimus suppositories for the treatment of ulcerative colitis. *Asian J Pharm Sci.* 2021;16(1):110–119. DOI: 10.1016/j.ajps.2020.06.003.



4. Ham A. S., Buckheit R. W. Designing and developing suppository formulations for anti-HIV drug delivery. *Therapeutic Delivery*. 2017;8(9):805–817. DOI: 10.4155/tde-2017-0056.
5. Jamróz W., Szafraniec J., Kurek M., Jachowicz R. 3D Printing in Pharmaceutical and Medical Applications – Recent Achievements and Challenges. *Pharm Res*. 2018;35(9):176. DOI: 10.1007/s11095-018-2454-x.
6. Trenfield S. J., Awad A., Madla C. M., Hatton G. B., Firth J., Goyanes A., Gaisford S., Basit A. W. Shaping the future: recent advances of 3D printing in drug delivery and healthcare. *Expert Opin Drug Deliv*. 2019;16(10):1081–1094. DOI: 10.1080/17425247.2019.1660318.
7. Narkevich I. A., Flisyuk E. V., Terent'eva O. A., Semin A. A. Additive Manufacturing Technologies for Pharmaceuticals. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2018;51(11):1025–1029. DOI: 10.1007/s11094-018-1733-5.
8. Tappa K., Jammalamadaka U. Novel Biomaterials Used in Medical 3D Printing Techniques. *Journal of Functional Biomaterials*. 2018;9(1):17. DOI: 10.3390/jfb9010017.
9. Terenteva O. A., Gusev K. A., Tikhonova V. V., Maimistov D. N., Shandryuk G. A., Flisyuk E. V. Three-dimensional printing of ramipril tablets by fused deposition modeling. *Drug development & registration*. 2021;10(4):79–87. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-79-87.
10. Pravin S., Sudhir A. Integration of 3D printing with dosage forms: A new perspective for modern healthcare. *Biomed Pharmacother*. 2018;107:146–154. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.07.167.
11. Seoane-Viaño I., Gómez-Lado N., Lázare-Iglesias H., García-Otero X., Antúnez-López J. R., Ruibal Á., Varela-Correa J. J., Aguiar P., Basit A. W., Otero-Espinar F. J., González-Barcia M., Goyanes A., Luzardo-Álvarez A., Fernández-Ferreiro A. 3D Printed Tacrolimus Rectal Formulations Ameliorate Colitis in an Experimental Animal Model of Inflammatory Bowel Disease. *Biomedicines*. 2020;8(12):563. DOI: 10.3390/biomedicines8120563.
12. Ud Din F., Choi J. Y., Kim D. W., Mustapha O., Kim D. S., Thapa R. K., Ku S. K., Youn Y. S., Oh K. T., Yong C. S., Kim J. O., Choi H.-G. Irinotecan-encapsulated double-reverse thermosensitive nanocarrier system for rectal administration. *Drug Deliv*. 2017;24(1):502–510. DOI: 10.1080/10717544.2016.1272651.
13. Sun Y., Ruan X., Li H., Kathuria H., Du G., Kang L. Fabrication of non-dissolving analgesic suppositories using 3D printed moulds. *Int J Pharm*. 2016;513(1–2):717–724. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2016.09.073.
14. Tagami T., Hayashi N., Sakai N., Ozeki T. 3D printing of unique water-soluble polymer-based suppository shell for controlled drug release. *Int J Pharm*. 2019;568:118494. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2019.118494.
15. Barsky M., Kelley R., Bhora F. Y., Hardart A. Customized Pessary Fabrication Using Three-Dimensional Printing Technology. *Obstetrics & Gynecology*. 2018;131(3):493–497. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002461.
16. Persaud S., Eid S., Swiderski N., Serris I., Cho H. Preparations of Rectal Suppositories Containing Artesunate. *Pharmaceutics*. 2020;12(3):222. DOI: 10.3390/pharmaceutics12030222.
17. Krezić S., Krhan E., Mandžuka E., Kovac N., Krajina D., Marić A., Komić S., Nikšić A., Tucak-Smajić A., Sirbubalo M., Vranic E. Fabrication of Rectal and Vaginal Suppositories Using 3D Printed Moulds: The Challenge of Personalized Therapy. *IFMBE Proceedings*. 2020; 729–734. DOI: 10.1007/978-3-030-17971-7\_108.
18. Hatton G. B., Yadav V., Basit A. W., Merchant H. A. Animal Farm: Considerations in Animal Gastrointestinal Physiology and Relevance to Drug Delivery in Humans. *J Pharm Sci*. 2015;104(9):2747–2776. DOI: 10.1002/jps.24365.
19. Awad A., Fina F., Trenfield S. J., Patel P., Goyanes A., Gaisford S., Basit A. W. 3D Printed Pellets (Miniprintlets): A Novel, Multi-Drug, Controlled Release Platform Technology. *Pharmaceutics*. 2019;11(4):148. DOI: 10.3390/pharmaceutics11040148.