

1 – ГБОУ ВПО  
Первый МГМУ  
им. И.М. Сеченова  
Минздрава России, 119991,  
Россия, г. Москва,  
ул. Трубецкая, 8

1 – I.M. Sechenov  
First Moscow State Medical  
University, 8,  
Trubetskaya str., Moscow,  
119991, Russia

\* адресат для переписки:  
E-mail: diomina.nb@gmail.com

## СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ СУППОЗИТОРИИ

Н.Б. Демина<sup>1\*</sup>

**Резюме.** В статье приведен обзор современных аспектов производства лекарственной формы суппозитории. Представлены номенклатура и краткая характеристика вспомогательных веществ, используемых в составе суппозитория в настоящее время. Рассмотрено типичное оборудование для производства лекарственной формы, фармакопейные принципы регламентации качества и аппаратура для оценки показателей качества.

**Ключевые слова:** суппозитории, суппозиторные основы, вспомогательные вещества, производство суппозитория, показатели качества суппозитория, оборудование для производства и оценки качества суппозитория.

### MODERN ASPECTS OF SUPPOSITORIES MANUFACTURING

N.B. Diomina<sup>1\*</sup>

**Abstract.** The article gives an overview of the modern aspects in the production of suppositories. The nomenclature and brief description of excipients that used in the composition of suppositories were described. There were also reviewed the typical equipment for production of mentioned dosage form (DF), pharmacopoeial principles for regulation of quality and various instruments for its evaluation.

**Keywords:** suppositories, suppository bases, excipients, suppository manufacturing, quality indicators of suppositories, equipment for suppositories production and quality evaluation.

## ВВЕДЕНИЕ

Суппозитории (Suppositoria) известны человечеству более 4500 лет, позднее они описаны и в сочинениях Гиппократа (около 400 г. до н.э.). Термин происходит от латинского *suppositus*, что означает «подставлять, подкладывать» [1]. В XXI веке суппозитории остаются востребованной лекарственной формой (ЛФ), несмотря на не совсем популярный способ введения. Суппозитории применяют с целью лечения аноректальных заболеваний, обеспечения системного действия лекарственного вещества (ЛВ), для облегчения дефекации. После введения в естественную полость тела суппозитории плавятся, размягчаются или растворяются в ректальной жидкости и оказывают локализованные или системные эффекты.

Результаты активного развития индустрии вспомогательных веществ и динамики рынка фармацевтических ингредиентов, успехи фармацевтической технологии, новые принципы регламентации качества диктуют необходимость анализа и обобщения современных тенденций производства лекарственной формы.

## ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА

Основной группой вспомогательных веществ (ВВ) суппозитория являются основы. Если в недавнем прошлом главной функцией основ было создание стабильной ЛФ, твердой при комнатной температуре и жидкой при температуре тела, и они, по сути, служили носителями фармацевтических субстанций (ФС), то в настоящее время подходы к функциональному назначению основ расширяются. Так, второй и очень важной задачей основ на сегодня является контроль процесса высвобождения, поскольку накоплено достаточно знаний для того, чтобы понять их важную роль в обеспечении эффективности ЛФ.

Анализ современных научных публикаций и сопоставление их данных с анализом рынка ВВ свидетельствуют о динамике ассортимента суппозиторных основ; в таблице 1 в соответствии с принятыми классификациями представлен краткий обзор основной номенклатуры и характеристики этого класса ВВ, используемых в настоящее время фармацевтическими предприятиями.

Классификация, номенклатура и краткая характеристика суппозиторных основ [2–11]

Название основы/производитель *	Состав, температура плавления
<b>ГИДРОФИЛЬНЫЕ</b>	
Желатин-глицериновая ( <i>Massa gelatinosa</i> ); Россия, страны Европы, США	Желатина 1 часть Воды 2 части Глицерина 5 частей
Мыльно-глицериновая ( <i>Massa sapo-glycerinata</i> ); Россия, страны Европы, США	Натрия карбоната кристаллического 0,13 г Глицерина 3 части, кислоты стеариновой 0,25 г
Полиэтиленгликоли (ПЭГ) различных молекулярных масс; Россия, страны Европы, США	Продукты полимеризации окиси этилена с этиленгликолем. В зависимости от молекулярной массы – вязкие жидкости, гелеобразные или парафинообразные массы. Температура кристаллизации возрастает с повышением молекулярной массы. Для ПЭГ-600 она составляет 15-25 °С, ПЭГ-1000 – 35-40 °С, ПЭГ-4000 – 53-58 °С
<b>ЛИПОФИЛЬНЫЕ</b>	
<i>Триглицериды высших жирных кислот природного происхождения</i>	
Масло какао ( <i>Oleum Cacao / Butyrum Cacao</i> )	Триглицериды высших жирных кислот: пальмитиновой, олеиновой, стеариновой, лауриновой, арахидиновой; температура плавления 32–34 °С
<i>Смеси липофильных компонентов</i>	
Жировая основа; ОАО «Нижфарм»	30% масла какао, 49–60% гидролизованного подсолнечного масла (жир «фритюрный») и 10–21% парафина; температура плавления 36–39 °С
<i>Модифицированные жиры (полусинтетические)</i>	
COUVA 300 H; <i>Loders Crocilaan</i> , Нидерланды	Фракционированный гидрогенизированный парафинированный растительный нелауриновый жир на основе пальмового, соевого, хлопкового масла и масла земляного ореха; температура плавления 36–40 °С
COUVA 500 H	Частично фракционированный нелауриновый жир на основе пальмового масла; температура плавления 33–37 °С
Suppocire® A, B, C, D; GATTEFOSSE, Франция	Продукты переэтерификации гидролизованного пальмового и гидролизованного пальмоядрового масла. Представляют собой смеси моно-, ди- и триглицеридов; температура плавления типа А – 34–37 °С, типа В – 36–38 °С, типа С – 37–41 °С, типа D – 42–45 °С
Massa Estarinum, типы 299, B, C; <i>Sasol Germany GmbH, Cremer Oleo Division</i> , Германия	Гидрогенизированное кокосовое масло; типы 299, B: температура плавления 33,5–35,5 °С; тип С: 34–36 °С
Estaram™, типы H, W, S, E; <i>Croda</i> , Великобритания	Продукты этерификации, представляют собой полусинтетические глицериды, состоят из смеси три-, ди- и моноглицеридов природных жирных масел. Тип H15 имеет низкое содержание моно- и диглицеридов, тип W35 – высокое, характеризуется высокой эластичностью и полярностью. Температура плавления 33,5–35,5 °С, Estaram 299 используется с ФС, чувствительными к гидролизу; температура плавления 34–36 °С
Supoweiss™ H, W, S, E; <i>Croda</i> , Великобритания	Продукты переэтерификации, полусинтетические глицериды. Температура плавления типа S2 – 34–36 °С, типа В – 34–36 °С. Обладают высокой пластичностью
<i>Синтетические жиры и жироподобные ВВ</i>	
Witepsol; <i>Sasol Germany GmbH</i>	Продукты прямой этерификации глицерина со смесью жирных кислот кокосового масла. Тип H, состав: более 84% – триглицериды высших жирных кислот, диглицеридов – до 15%, моноглицеридов – 1%; температура плавления разных марок типа H варьирует от 31 до 38 °С. Тип W, состав: 65–80% – триглицериды высших жирных кислот, диглицеридов – 10-35%, моноглицеридов – 1–5%; температура плавления разных марок типа W варьирует от 33,5 до 37 °С
Suppocire® N	Продукты этерификации выделенных жирных кислот с глицерином; температура плавления 34–37 °С

Название основы/производитель *	Состав, температура плавления
ДИФИЛЬНЫЕ	
<i>Амфифильные соединения</i>	
Suppocire® (тип ВР)	Продукт этерификации жирных кислот с ПЭГ и глицерином ВР. Температура плавления 35–37 °С
<i>Адсорбционные</i>	
Witepsol S	Гидрогенизированные глицериды кокосового масла с ПАВ. S 51 содержат добавки: глицерилрицинолеат и цетеарет-25, температура плавления 30–32 °С; S 55 содержат цетеарет-25 и белый воск, температура плавления около 35 °С
Твердый жир типа В, С, Е; Украина	Гидрогенизированные жиры с ПАВ, температура плавления 33–36 °С
Fattibase; Paddock Lab, США	Триглицериды тропических масел с добавками парциальных глицеридов олеата натрия; температура плавления 32–35 °С
Wecobee W, R, S, M, FS; Stepan Com USA	Триглицериды кокосового или пальмоядерного масла и лецитин, глицерилмоностеарат, пропиленгликоль моностеарат; температура плавления 40 °С
Massa Estarinym; Sasol Germany GmbH	Гидрогенизированное кокосовое масло. Тип ВС: глицерилрицинолеат, температура плавления 36–38 °С
Suppocire®, имеющие в названии символ Х**	Содержат неионогенный эмульгатор, позволяющий вводить экстракты и жидкие формы ФС. Предотвращают эксудацию жидкой фазы в составе ЛФ
Suppocire®, имеющие в в названии символ N**	Получают путем прямой этерификации выделенных жирных кислот с глицерином. Основы для более твердых суппозиториях с быстрыми свойствами застывания и высокой механической прочностью и невысокими гидроксильными числами.
Suppocire® P	Состоят из полигликолизированных глицеридов, полученных этерификацией отобранных жирных кислот с ПЭГ и глицерином. Амфифильные свойства улучшают сольubilизацию и абсорбцию ФС
Suppocire® S, S2**	Продукты с высоким содержанием модифицированных моноглицеридов с добавками, обеспечивают повышенную гидрофильность, улучшение смачиваемости активных ингредиентов. Подходят, когда требуется быстрое высвобождение лекарственного вещества
Suppocire® L**	Содержит фосфолипиды и предназначен для суспензионных суппозиториях, обеспечивает хорошую диспергируемость. Рекомендуются для ЛФ с высокой дозировкой ФС

**Примечание:** \* – производитель указывается при первом упоминании торговой марки;

\*\* – в соответствии с информацией производителя приведены не конкретные марки основ, а значения и характеристики продуктов в зависимости от содержащихся в названии символов, поэтому температуры плавления не указаны. Их можно найти на сайте производителя [5].

## КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВ [2–11]

Традиционно наибольшее применение находят гидрофобные основы. Производители выпускают линейки родственных основ с различающимися физико-химическими характеристиками, например температурой плавления и затвердевания. Это позволяет выбрать оптимальную марку для каждого конкретного случая. Так, витепсол типа W, имеющий гидроксильное число порядка 20-50, по сравнению с витепосолом типа H (гидроксильное число около 15) характеризуется более широким разрывом между температура-

ми плавления и затвердевания (33,5–35,5 / 27,0–30,0) и, следовательно, более эластичен в условиях резкого охлаждения, медленнее затвердевает, что может рассматриваться в качестве преимущества при создании суппозиториях суспензионного типа.

Витепсол сорта E имеет температуру плавления 37,0–39,0 °С, что выше температуры тела, и может быть использован для повышения температуры плавления в случае активных ингредиентов, ее снижающих.

Среди гидрофильных основ лидерами являются полиэтиленгликоли, широко используемые в различных ЛФ: таблетках, растворах и сиропах, местных,

ректальных и вагинальных, глазных, зубных и парентеральных. Они работают как солюбилизаторы, диспергаторы, пластификаторы, смазки, стабилизаторы эмульсии и загустители. Жидкие ПЭГ гигроскопичны, однако гигроскопичность уменьшается с увеличением температуры плавления. В настоящее время жидкие ПЭГ входят во все ведущие фармакопеи и производятся во многих странах, в том числе странах Европы и в России.

Мыльно-глицериновая основа, так же как и основы ПЭГ и желатин-глицериновая основа, введены в фармакопеи Европы, США, Японии и др. Мыльно-глицериновая основа в настоящее время широко представлена в виде суппозитория слабительного действия.

Обращает на себя внимание значительное количество основ, предназначенных для получения суппозитория эмульсионного типа. Создание дифильных основ, представляющих собой собственно эмульсии и содержащих одновременно гидрофильный и липофильный компоненты, не увенчалось большим успехом из-за низкой стабильности композиций и проблем, связанных с наличием в ЛФ водной фазы. Оптимальной стратегией производства таких основ к настоящему времени стало получение адсорбционных основ, представляющих собой стабильные композиции

липофильного компонента и эмульгатора, которые при производстве ЛФ легко превращаются в дифильную структуру. Добавки, такие как фосфолипиды, эфиры сорбитана и др., улучшают биофармацевтические свойства ЛФ и значительно расширяют применение, делая пригодными для введения как гидрофильных, так и липофильных активных ингредиентов. Адсорбционные основы применимы для изготовления вагинальных и ректальных препаратов, требующих более интенсивного увлажнения слизистой, лучшей диспергирующей способности или повышенной абсорбции.

Стоит отметить, что некоторые давно известные основы применяются в настоящее время все реже. К числу таких относятся суппорин-М и твердый жир кондитерский разных типов, производимые в Украине. Знакомые со студенческой скамьи и широко представленные в учебной литературе основы лазупол, бутирол, себувинол, ГХМ-5Т, ГХМ-3Т в настоящее время вышли из применения и приобрели свое место в истории эволюции лекарственной формы.

В состав суппозитория вводят вспомогательные вещества иных групп: эмульгаторы, пластификаторы, вещества, регулирующие температуру плавления, консерванты; классификация по назначению и номенклатура представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Вспомогательные вещества в составе суппозитория [2–3, 8–16]

Класс вспомогательных веществ	Назначение	Примеры
Основы	Создание лекарственной формы, носитель ФС, управление скоростью высвобождения	См. таблицу 1
Добавки, улучшающие структурно-механические свойства	Регулируют температуру плавления, твердость, обеспечивают агрегативную устойчивость	Масла, парафин, пчелиный воск, спермацет, ланолин, жирные спирты, эфиры глицерина и лимонной кислоты, аэросил, тальк
Стабилизаторы	– гетерогенных систем – антиоксиданты – консерванты	– ПАВ – бутилоксианизол, бутилскитолауол и др. – нипагин, нипазол, сорбиновая кислота и др.
Растворители, солюбилизаторы, пенетранты	Для увеличения биодоступности	ПАВ, глицериды жирных кислот марок MIGLYOL, DYNACERIN (разная вязкость), парциальные триглицериды на основе каприловой кислоты и ее глицериды марок IMWITOR, глицерилрицинолеат типа SOFTIGEN, цетеариловый спирт
Модификаторы высвобождения	Пролонгируют высвобождение	ГПМЦ*, карнаубский воск, Carbopol® 934P, холестерин, ПВП*, полоксамеры, ксантановая камедь
Мукоадгезивные компоненты	Повышают адгезию жидкой суппозиторной массы к слизистой	ПВП, ГПМЦ, МЦ*, ПАА*, ГЭЦ*

**Примечание:** \* – ГПМЦ – гидроксипропилметилцеллюлоза, ПВП – поливинилпирролидон, МЦ – метилцеллюлоза, ПАА – полиакриламид, ГЭЦ – гидроксиэтилцеллюлоза.

Как видно из данных таблицы 2, в соответствии с существующими тенденциями вопросы модификации высвобождения ЛВ из суппозитория и повышения биодоступности становятся актуальными.

## ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ СУППОЗИТОРИЕВ

Технология получения суппозитория в промышленности основана на плавлении или прессовании.

При получении методом прессования суппозитория формируются без нагрева, путем сжатия охлажденной суппозиторной массы, содержащей смесь основы и ЛВ.

Метод плавления нашел более широкое применение. Он включает стадии: плавление основы, введение в нее лекарственного вещества, выливание суппозитория в формы (упаковку), охлаждение, запайку упаковки. В лаборатории на этапе разработки ЛФ все эти операции, за исключением упаковки, можно осуществить с помощью насадки SG 4/W к приводу ERWEKA (Германия).

*Машина для отлива суппозитория и помад SG 4/W* обеспечивает быстрое и тщательное перемешивание, смешивание и плавление компонентов (в диапазоне температур от 20 °C до 100 °C) в рамках единого непрерывного цикла процесса получения лекарственной формы. Может использоваться не только для отлива суппозитория, но также для получения помад, карандашей и других вязко-пластичных форм с аналогичной консистенцией и физическими свойствами.

Для корректной работы и получения вязких продуктов с нужной консистенцией и качеством рекомендуется заполнять 5-литровую емкость для



**Рисунок 1.** Машина для отлива суппозитория и помад ERWEKA SG 4/W [17]

смешивания исходными компонентами не более чем на 65%.

В комплект входит разъемная форма для отлива суппозитория из дюралюминия с размерным рядом 1; 1,1; 1,2 г.

## ПРОИЗВОДСТВО СУППОЗИТОРИЕВ

Современные автоматические суппозиторные линии выполняют до 95% всех технологических операций, оставляя оператору лишь процесс установки бобины с упаковочной лентой, заправку ленты в подающий диск и включение кнопок «старт/стоп». Они представляют собой комплекс машин, последовательно выполняющих операции наполнения суппозиторной массой ячеек упаковочной ленты, охлаждение, запайку и нарезку стрипов.

Отформованная бобина в виде ленты с ячейками для суппозитория устанавливается на фиксирующие штыри, её свободный конец заправляется в приёмное устройство подающего диска. Лента при помощи дозатора наполняется жидкой суппозиторной массой, приготовленной заранее в бункере для плавления. Лента с заполненными ячейками охлаждается в холодильной машине и подается на установку для запайки упаковки. Установка для обрезки подравнивает форму первичной упаковки и нарезает ее на стрипы определённой длины.

Форма суппозитория для вагинального или ректального введения может различаться и определяется формой ячеек, сформированных на ленте.

*Автоматическая суппозиторная линия Pakmatik 6000* является примером современной системы для производства суппозитория. Она состоит из машины для наполнения ячеек упаковки, холодильника и установки для запайки, обрезки ленты и нарезки стрипов. За сутки с помощью оборудования Pakmatik можно производить до 144 тысяч суппозитория (от 1000 до 6000 в час).

*Наполнительная машина* автоматической линии представляет собой автоматизированную установку, предназначенную для подачи суппозиторной массы в формы. Суппозиторная масса перед поступлением в машину приготавливается в специальной ёмкости объемом 10 дм<sup>3</sup> (тип GP 4) или 30 дм<sup>3</sup> (тип GDM 30), выполненной из нержавеющей стали (AISI 316) и снабженной паровой рубашкой для обогрева горячей водой. Вторая емкость также из нержавеющей стали (AISI 304), с теплоизоляцией и электрическим нагревателем и насосом циркуляции горячей воды. Нагрев воды осуществляется в диапазоне от 30 °C до 85 °C с допуском по температуре ±0,5 °C. Электропривод с мешалкой в



**Рисунок 2.** Автоматическая суппозиторная линия Pakmatik 6000

системе суппозиторной линии не даст суппозиторной массе предварительно загустеть или расслоиться.

Дозирующее устройство машины выполнено из нержавеющей стали (AISI 316) и снабжено подвижным соплом с поршневым насосом. Объем дозировки регулируется в диапазоне до 3,5 м<sup>3</sup>/ч при точности наполнения ±1%.

Разматывание рулона пустых суппозиториях и автоматическая намотка наполненных суппозиториях происходит от электродвигателя с редуктором.

Технологические параметры контролируются и легко поддаются регулировке: скорость вращения мешалки, термостатирование, процесс наполнения и температура контролируются цифровым электронным регулятором. Имеется автоматический счетчик цикла. Важным нюансом в работе линии Pakmatik 6000 является то, что машина прекращает свою работу при сигнале датчика об отсутствии на диске упаковки.

*Холодильник.* После заполнения наполненные ячейки с помощью двигателя перемещаются в холодильник. На каждом этапе температурной обработки в суппозиторной линии Pakmatik установлены терморегуляторы цифрового типа.

*Установка для запайки, нарезки, обрезки* суппозиториях осуществляет процесс запаивания краев ячеек с подготовкой к укладке в товарную упаковку. Запайка выполняется при помощи импульсного нагрева краев упаковки каждого индивидуального суппозитория. Два вентилятора быстро охлаждают стрипы после пайки. Обрезка суппозиториях в Pakmatik 6000 происходит с помощью дискового ножа, отсекающего лишние части упаковки. Установка для нарезки стрипов, используемая в комплексе с установкой Pakmatik 6000,

с помощью специального механизма быстро, аккуратно и точно нарезает заполненную ленту на пластины заданной длины. При необходимости маркировка наносится прямо на упаковку.

### ОЦЕНКА КАЧЕСТВА СУППОЗИТОРИЕВ

В соответствии с ОФС 1.4.1.0013.15 «Суппозитории», включенной в ГФ XIII издания, помимо внешнего вида, аналитических (подлинность, содержание) и микробиологических показателей, для оценки качества ЛФ необходимо определять:

- размер частиц у суппозиториях суспензионного типа (методом микроскопии, размеры не должны превышать 100 мкм);
- распадаемость (ОФС 1.4.2.0012.15 «Распадаемость суппозиториях и вагинальных таблеток»): суппозитории на липофильной основе должны распаться через 30 мин; образцы суппозиториях на гидрофильной основе – через 60 мин. Тест не проводится для суппозиториях модифицированного высвобождения, в том числе пролонгированного местного действия;
- температура плавления суппозиториях, полученных на липофильной основе (по методу 2 ОФС 1.2.1.0011.15 «Температура плавления»), не должна превышать 37 °С;
- время полной деформации для суппозиториях на липофильной основе не должно превышать 15 мин (ОФС 1.4.2.0010.15);
- однородность массы (ОФС 1.4.2.0009.15 «Однородность массы дозированных лекарственных форм»): гравиметрически;
- растворение: для суппозиториях на гидрофильной основе проводят испытание в соответствии с ОФС 1.4.2.0014.15 «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм», для суппозиториях на липофильной основе – по ОФС 1.4.2.0015.15 «Растворение для суппозиториях на липофильной основе».

Некоторые показатели рассматриваются как альтернативные. Это касается показателей, характеризующих физико-химические свойства основ, таких как время полной деформации, распадаемость и температура плавления. Так, для суппозиториях на липофильной основе предусмотрено определение времени полной деформации или температуры плавления, в этом случае испытание на распадаемость не требуется. Если определение температуры плавления затруднительно, то следует определять время полной деформации. При проведении более информативных тестов,

например тестов «Растворение», «Однородность дозирования», не обязательны определение распадаемости и однородности массы соответственно.

Для проведения испытаний ГФ XIII рекомендует использование стандартных сертифицированных приборов. Поскольку приведенные показатели качества и аппаратное оформление к ним представлено впервые в отечественной Фармакопее, кратко рассмотрим необходимое оборудование.

## ТЕСТЕРЫ СУППОЗИТОРИЕВ [3, 4, 11, 17]

Для контроля качества суппозитория выпускается стандартное лабораторное оборудование для тестирования прочности, точки плавления, распадаемости в среде, имеющей температуру тела человека, растворения. Все устройства соответствуют требованиям Европейской Фармакопеи и ГФ XIII.

*Тестер точки плавления суппозитория SSP* (рисунок 3) состоит из градуированной стеклянной пробирки, которая является тестирующей ячейкой. Пробирка размещается внутри стеклянного змеевика, в который подается нагретая вода. Точка плавления определяется визуально, при постепенном возрастании температуры воды, циркулирующей через змеевик.



Рисунок 3. Тестер точки плавления суппозитория SSP

Размягченную суппозиторную массу помещают в каждую из пяти капиллярных трубок (погружают в вещество так, чтобы оно заполнило нижнюю часть трубки) в количестве, достаточном для формирования в каждой трубке столбика высотой около 10 мм. Прикрепляют одну из капиллярных трубок к термометру с ценой деления 0,2 °С таким образом, чтобы вещество

находилось в непосредственной близости к шарикку термометра. Термометр с прикрепленной капиллярной трубкой помещают в термостатируемый стакан так, чтобы расстояние между дном стакана и нижней частью шарика термометра составляло 1 см. Повышают температуру воды со скоростью 1 °С в минуту. За температуру плавления принимают температуру, при которой вещество начинает подниматься по капиллярной трубке или столбик вещества в капилляре становится прозрачным.

Тест проводят для суппозитория, полученных на липофильной основе.

## ТЕСТЕРЫ РАСПАДАЕМОСТИ СУППОЗИТОРИЕВ

Тест «Распадаемость» позволяет определить способность ректальных или вагинальных суппозитория размягчаться или распадаться. Показатель зависит от прочности внутренней структуры, свойств суппозиторной основы и лекарственных веществ, массы суппозитория.

ST 32 – базовый тестер распадаемости суппозитория, соответствующий последним стандартам Европейской Фармакопеи и ГФ XIII. Прибор состоит из 3 тестовых станций, находящихся внутри термостатируемой 12-литровой водяной бани из прозрачного акрилового материала.

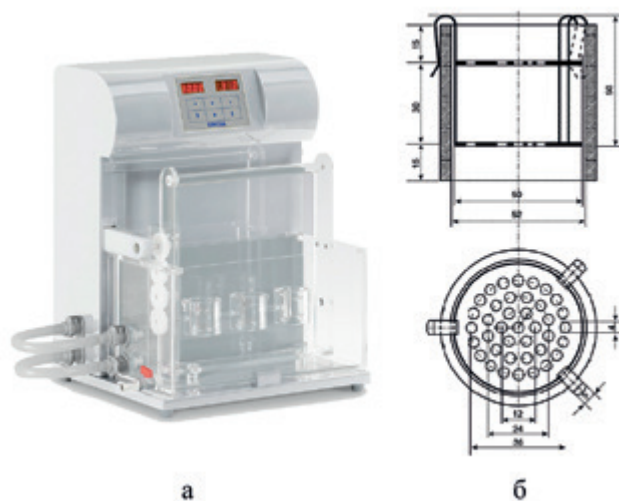


Рисунок 4. Тестер распадаемости суппозитория ERWEKA ST 32: внешний вид (а), устройство корзинки (б)

При проведении испытания в каждом из трех стеклянных цилиндров, находящихся в общем термостатируемом сосуде, заполненном водой с температурой от 36 до 37 °С, закрепляют корзинку (рисунок 4б), состоящую из двух перфорированных металлических дисков. Суппозиторий помещают между дисками, расстояние между которыми сос-

тавляет 30 мм. После включения прибора тестовые станции автоматически поворачиваются на 180° каждые 10 мин.

Образцы считают распавшимися, если:

- наблюдается полное растворение;
- компоненты суппозитория или пессария разделились: расплавленные жировые вещества собрались на поверхности жидкости, нерастворимые вещества сели на дно, растворимые компоненты растворились;
- размягчение образца сопровождается заметным изменением формы, без полного разделения компонентов; размягчением считается также отсутствие у суппозитория твердого ядра, оказывающего сопротивление давлению стеклянной палочки.

Особенность тестера ST 32 заключается в наличии встроенной поточной системы нагрева высокой мощности (точность  $\pm 0,2$  °C) и внутреннего температурного датчика для отображения температуры. USB-интерфейс для принтера делает возможной распечатку документации. Продолжительность тестирования и температура водяной бани устанавливаются с помощью мембранных клавиш. Текущее время тестирования и фактическая температура воды в бане выводятся на яркие красные дисплеи.

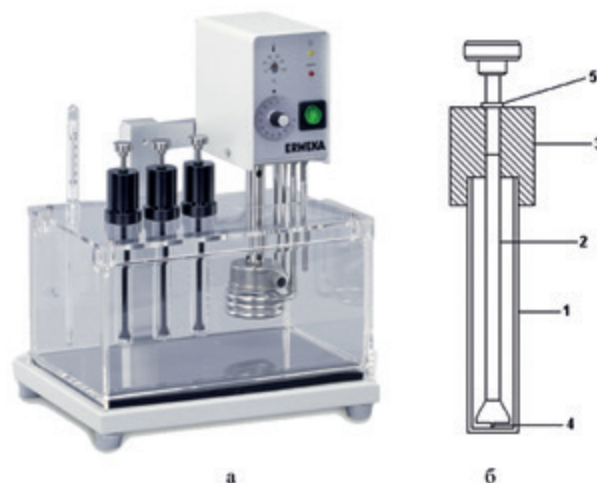
В отличие от тестера ST 32 в модели ST 35 каждая тестовая станция находится внутри 4-литрового стеклянного сосуда (с опциональным перемешивающим элементом на магните). Сосуды зафиксированы внутри термостатируемой водяной бани (с двойной системой защиты от протечек). В тестере ST 35 тестовые станции могут отделяться друг от друга для облегчения процесса очистки прибора.

### **Тестер ERWEKA PM 30 (A/B) для определения времени полной деформации суппозиториев**

Определение времени полной деформации суппозиториев является одним из важнейших параметров, позволяющих прогнозировать поведение лекарственной формы в организме человека. Для определения времени полной деформации суппозиториев согласно фармакопейным требованиям используются прибор 1 и прибор 2.

*Прибор 1* имеет три тестирующие станции, ртутный термометр, иммерсионный термостат, водяную баню. Все геометрические параметры деталей прибора соответствуют указаниям Фармакопеи.

Определение проводится в плоскодонной стеклянной трубке (1), снабженной расширяющимся к ни-



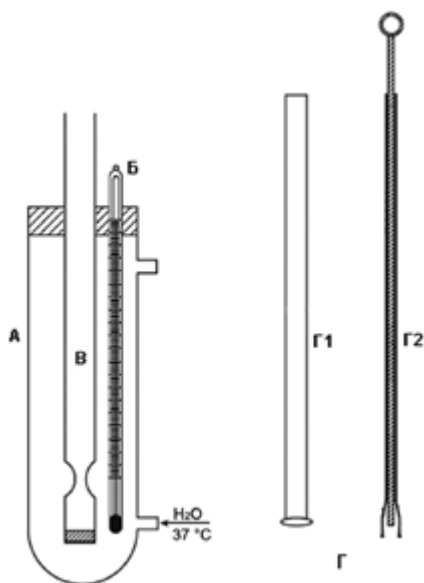
**Рисунок 5.** Прибор 1 для определения времени полной деформации суппозиториев на липофильной основе ERWEKA PM 30. Внешний вид (а); устройство рабочей ячейки (б): 1 – стеклянная трубка; 2 – стержень; 3 – поддерживающее устройство стержня; 4 – металлическая игла; 5 – маркировочное кольцо в нулевом положении

зу стержнем (2), со свободно скользящим поддерживающим устройством (3). К нижней, плоской стороне стержня крепится металлическая игла (4), на верхней части стержня имеется скользящее маркировочное кольцо (5). Когда стержень, введенный в стеклянную трубку, достигает дна, маркировочное кольцо поднимается на уровень верхнего края пластмассовой крышки.

Стеклянную трубку, которая содержит 10 мл воды, устанавливают вертикально и погружают в водяную баню с температурой  $37,0 \pm 0,5$  °C на глубину не менее 7 см ниже поверхности, так чтобы она не касалась дна водяной бани. В трубку заостренным концом вниз помещают суппозиторий, затем вводят стержень со свободно скользящей крышкой до тех пор, пока металлическая игла не коснется плоского конца суппозитория. Трубку закрывают крышкой. Отсчет времени начинают с этого момента. Регистрируют время, необходимое для достижения стержнем дна стеклянной трубки, и время подъема маркировочного кольца до верхнего края пластмассовой крышки.

*Прибор 2* состоит из водяной бани (А) с крышкой, в которую помещена внутренняя трубка (В) и неподвижный ограничитель, закрывающий дно трубки. Прибор снабжен термометром (Б), а также вставками: 1 – стеклянный стержень (Г1) в форме трубки, запаянной с обоих концов, имеющей ободок на нижней части из свинцовой дроби; 2 – проникающая вставка (Г2), состоящая из стержня в трубке, которая имеет углубление для суппозитория; обе части изготовлены из нержавеющей стали.





**Рисунок 6.** Прибор 2 для измерения времени деформации липофильных суппозитория: А – водяная баня, Б – термометр, В – стеклянная трубка, Г1 – стеклянный стержень, Г2 – проникающая вставка

Во внутреннюю трубку (В) отмеривают 5 мл воды с температурой  $36,5 \pm 0,5$  °С, помещают суппозиторий заостренным концом вниз и вводят вставку (Г1 или Г2). Секундомером фиксируют время полного размягчения, когда нижний конец вставки достигнет суженной части внутренней стеклянной трубки. Температура водяной бани  $36,5 \pm 0,5$  °С.

*Растворение.* Испытание суппозитория на гидрофильной основе проводят на аппаратах различного типа, используемых для определения скорости и полноты растворения лекарственных веществ из твердых лекарственных форм: «Вращающаяся корзинка», «Проточная ячейка», «Лопастная мешалка», а для суппозитория на гидрофобной основе ОФС 1.4.2.0015.15 «Растворение суппозитория на липофильной основе» рекомендует применение аппарата «Проточная ячейка».

*Тестер прочности суппозитория SBT 2* (рисунок 7). Зарубежные фармакопеи (Европейская, Британская, Украины и Белоруссии) для суппозитория предусматривают определение устойчивости суппозитория к разрушению путём измерения массы, необходимой для их разрушения раздавливанием. Испытание проводят для суппозитория, изготовленных на липофильных основах.

Принцип определения прочности заключается в следующем: суппозиторий фиксируется зажимом в предварительно нагретой до определенной температуры камере. После этого на кронштейн навешивают различные комбинации грузов. Момент разруше-



**Рисунок 7.** Прибор для определения устойчивости к разрушению суппозитория на липофильной основе ERWEKA SBT 2 (справа) и набор дисков (грузов) массой 200,0 г (слева)

ния суппозитория определяется визуально, значение прочности выражается в массе грузов, необходимой для разрушения суппозитория.

Прибор (рисунок 7) состоит из:

- термостатируемой камеры, закрываемой стеклянным окном с лицевой стороны (1), с фиксатором суппозитория
- двух тисков для фиксации суппозитория, расположенных горизонтально друг напротив друга, верхние тиски вертикально опускаются на нижние (2). Сдавливающие поверхности тисков плоские, они устанавливаются перпендикулярно движению, их поверхность по размеру должна быть больше зоны соприкосновения с поверхностью суппозитория. Пластмассовый держатель закрепляется по центру тисков (3). Верхние тиски соединяют с подвесным устройством, на стержень (4) которого нанизываются диски массой 200 г каждый. Начальная масса прижимного блока составляет 600 г. Разрушение образца проводят путем последовательного нанизывания на стержень гирь массой 200 г до общей массы 600 г на подвесном устройстве.

Термостатируемую камеру нагревают до температуры 25 °С, испытуемую ЛФ выдерживают при нужной для проведения испытания температуре в течение не менее 24 ч. Суппозиторий помещают между тисками держателей вертикально, заостренным концом вверх. Надёжно закрепляют верхний прижимной блок, соединенный с подвесным устройством, и закрывают ка-

меру стеклянным окном. Спустя одну минуту нанизывают первый диск массой 200 г. Спустя еще минуту добавляют следующий диск. Процедуру повторяют до полного разрушения суппозитория. Необходимую для разрушения суппозитория массу рассчитывают путём суммирования массы, воздействующей на суппозиторий в момент его разрушения. Испытание проводят на 10 суппозиториях.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Суппозитории – это старейшая ЛФ, обладающая несомненными преимуществами: терапевтической эффективностью, технологичностью, способностью оказывать как местный, так и системный эффект, к тому же не требует специальных условий и специального персонала для применения. Многочисленные исследования ученых XX века привели к тому, что сегодня на рынке имеется большой арсенал технологичных суппозиторных основ, предназначенных для решения различных технологических задач. Инструментальная база приборов для оценки качества ЛФ позволяет провести всесторонний объективный анализ их физико-химических и технологических свойств.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. 3<sup>rd</sup> ed. V. 6 // Ed. By J. Swarbrick, J.C. Boylan. – N.Y.; L.: M. Dekker, Inc. 957 p.
2. Т.В. Орлова, Т.А. Панкрушева. Вспомогательные вещества в технологии суппозитория и научно-методические подходы к их выбору. – Курск: КГМУ, 2013. 160 с.
3. European Pharmacopoeia. 8<sup>th</sup> ed. suppl. 8.0. – Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2015. V. 1.
4. The United States Pharmacopeia – National Formulary. USP 38. – Rockville, MD: The United States Pharmacopoeial Convention, 2015
5. Witepsol Fatty bases for suppositories. Cremer Health Compliant with nature. 25 p.
6. GATTEFOSSE. URL: <http://www.gattefosse.com/en/applications/> (дата обращения 27.01.2016).
7. CrodaEurope Ltd. URL: [www.croda.com/healthcare](http://www.croda.com/healthcare) (дата обращения 15.03.2016).
8. Excipients for pharmaceuticals. Sasol Germany GmbH. 32 p.
9. Excipients for Rectal and Vaginal Drug Delivery. GATTEFOSSE. 15 p.
10. IOI Loders Crocmaan. URL: <http://europe.ioiloders.com/> (дата обращения 15.03.2016).
11. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. Т. 2. – М. 2015.
12. T. Phaechamud, W. Muennoom. Effect of Xanthan Gum and HPMC on Drug Liberation from Hollow-type Fast and Sustained Release Suppositories // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. 2015. V. 4. P. 1034–1044.
13. R. Yahagi, Y. Machida, H. Onishi. Mucoadhesive suppositories of ramosetron hydrochloride utilizing Carbopol® // International Journal of Pharmaceutics. 2000. V. 193. P. 205-212.
14. W. Reanmongkol, N. Kaewnopparat, C. Ratanajamit. Physicochemical properties, in vitro release and in vivo evaluation of tramadol hydrochloride rectal suppository and rectal gel // Asian Biomedicine. 2011. V. 5. № 2. P. 269–275.
15. S.Y. Karavana, S. Renfber, Z. Ay, E. Baloglu. A New In-Situ Gel Formulation of Itraconazole for Vaginal Administration // Pharmacology & Pharmacy. 2012. № 3. P. 417–426.
16. G. Eman, M. Mokhtar, H. El Ghamry, F. Ghazy. Sustained Release Rectal Suppositories as Drug Delivery Systems for Atenolol // Journal of American Science. 2012. V. 8(12). P. 323–332.
17. Erweka GmbH. URL: <http://erweka-rus.ru/> (дата обращения 15.03.2016).
18. Erweka GmbH. URL: <http://erweka-rus.ru/pakmatik.html> (дата обращения 15.03.2016).