

# Лекарственная форма «суппозитории»: требования к испытаниям качества

И.В. Гаммель<sup>1</sup>, Н.В. Пятигорская<sup>2</sup>, И.П. Рудакова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Приволжский исследовательский медицинский университет;  
Российская Федерация, 603950, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1;

<sup>2</sup>Первый Московский государственный медицинский университет  
им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет),  
Российская Федерация, 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 4–2

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Гаммель Ирина Владимировна** – профессор кафедры управления и экономики фармации и фармацевтической технологии Приволжского исследовательского медицинского университета, доктор фармацевтических наук, доцент. Тел.: +7 (987) 557-00-97. E-mail: 7927009@mail.ru

**Пятигорская Наталья Валерьевна** – заместитель директора по научной работе Института трансляционной медицины и биотехнологии, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), доктор фармацевтических наук, профессор. Тел.: +7 (499) 128-57-55. E-mail: osipova-mma@list.ru

**Рудакова Инна Павловна** – ведущий научный сотрудник Центра фармацевтических технологий Института трансляционной медицины и биотехнологии, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), доктор химических наук, профессор. Тел.: +7 (916) 705-11-50. E-mail: rudakova38@bk.ru

В связи с расширением номенклатуры лекарственных препаратов в суппозиториях повышается значение фармакопейных требований к испытаниям этой лекарственной формы, которые служат гарантом качества, безопасности и эффективности. Подлинность и количественное содержание действующего вещества в суппозиториях определяют, согласно требованиям частной фармакопейной статьи. Однако, кроме аналитических показателей, определяющих качество всех лекарственных средств, Государственная фармакопея предъявляет специфические требования к испытаниям конкретных лекарственных форм, в частности к суппозиториям. Анализ требований отечественной государственной фармакопеи разных изданий (с VII по XIII) к испытаниям лекарственной формы «суппозитории» показал не только эволюцию данной лекарственной формы, но и одновременное обновление содержания фармакопейных требований к испытаниям суппозитория. Изменение требований к испытаниям суппозитория обусловлено развитием сегмента суппозитория фармацевтического рынка, а также необходимостью гармонизации требований отечественной и ведущих зарубежных фармакопей. Показателями эволюции фармакопейных требований к лекарственным формам, подчеркивающими важную роль проведения испытаний оценки их качества, является выделение обособленных фармакопейных разделов «Общие статьи на лекарственные формы», «Фармако-технологические испытания и процессы», «Лекарственные формы и методы их анализа» с подразделом «Фармацевтико-технологические испытания лекарственных форм».

**Ключевые слова:** суппозитории, фармакопейные требования, испытания качества.

**Для цитирования:** Гаммель И.В., Пятигорская Н.В., Рудакова И.П. Лекарственная форма «суппозитории»: требования к испытаниям качества. Фармация, 2018; 67 (5): 3–7. <https://doi.org/10.29296/25419218-2018-05-01>.

## SUPPOSITORY DOSAGE FORM: REQUIREMENTS FOR QUALITY TESTS

I.V. Gammel<sup>1</sup>, N.V. Pyatigorskaya<sup>2</sup>, I.P. Rudakova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Volga Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod 603950, Russian Federation

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 4-2, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow 119991, Russian Federation

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Irina V. Gammel** – Professor of the Department of Management and Economics of Pharmacy and Pharmaceutical Technology, Privolzhsky Research Medical University, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor. Тел.: +7 (987) 557-00-97. E-mail: 7927009@mail.ru

**Natalia V. Pyatigorskaya** – Deputy Director for Science of the Institute of Translational Medicine and Biotechnology of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor. Тел.: +7 (499) 128-57-55. E-mail: osipova-mma@list.ru

**Inna P. Rudakova** – Leading Researcher of the Center for Pharmaceutical Technologies of the Institute of Translational Medicine and Biotechnology of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Doctor of Chemical Sciences, Professor. Тел.: +7 (916) 705-11-50. E-mail: rudakova38@bk.ru

## SUMMARY

Due to the fact that the range of drugs as suppositories has been expanded, the importance of pharmacopoeial requirements for testing this formulation is being increasing, which serve as a guarantor of its quality, safety, and efficacy. The identity and content of the active ingredient in the suppositories are determined in compliance with the requirements of an individual pharmacopoeia article. However, in addition to the analytical indicators determining the quality of all drugs, the State Pharmacopoeia imposes specific requirements for testing the specific dosage forms, in particular suppositories. Analysis of the requirements of different (7<sup>th</sup> to 13<sup>th</sup>) editions the State Pharmacopoeia of the Russian Federation for tests of the suppository dosage form showed not only the evolution of the latter, but also the simultaneous update of the contents of pharmacopoeia requirements for suppository testing. The change in the requirements for testing the suppositories is due to the development of their pharmaceutical market segment and to the need to harmonize the requirements of Russian and leading foreign pharmacopoeias. The indicators of the evolution of pharmacopoeia requirements for dosage forms, which emphasize the important role of testing the assessment of their quality, is to identify separate Pharmacopoeia sections «General articles on dosage forms», «Pharmacotechnical tests and processes», «Dosage forms and methods for their analysis» with the subsection «Pharmaceutical technological dosage form testing».

**Key words:** suppositories, pharmacopoeia requirements, quality tests.

**For citation:** Gammel I.V., Pyatigorskaya N.V., Rudakova I.P. Suppository dosage form: requirements for quality tests. *Farmatsiya (Pharmacy)*, 67 (5): 3–7. <https://doi.org/10.29296/25419218-2018-05-01>.

Одна из основных задач государства в области охраны здоровья населения – гарантия качества как производимых в России, так и ввозимых из-за рубежа лекарственных средств. В связи с расширением номенклатуры лекарственных препаратов в суппозиториях возрастает значение фармакопейных требований к испытаниям этой лекарственной формы [1].

Цель настоящего исследования – сравнительный анализ фармакопейных требований к испытаниям лекарственной формы «суппозитории» и их изменений в процессе развития сегмента суппозитория. Исследования проводили на основе контент-анализа официальных изданий отечественной Государственной фармакопеи (ГФ с VII по XIII издание), их дальнейшей систематизации и последующего логического, структурного, сравнительного анализа. Оценка требований к лекарственной форме «суппозитории» осуществлена с помощью информационно-аналитических методов.

Общая фармакопейная статья (ОФС) «Suppositoria» в отечественной фармакопее, начиная с VII издания (1930-е годы) до современного – XIII издания [2–8], содержит требования к испытаниям суппозитория (табл. 1, 2). Следует отметить, что с течением времени существенно расширен перечень показателей, по которым оценивают качество суппозитория.

Первые требования к суппозиториям, сформулированные в ГФ VIII, предъявлены только к описанию, однородности массы и температуре плавления лекарственной формы. Температура плавления – важный показатель физико-химических свойств суппозитория, определяющий способность лекарственной формы расплавляться в полостях тела человека. Согласно требованиям ГФ VIII, температура плавления

суппозитория, полученных на липофильной основе, должна быть не выше 36°C, в ГФ IX и всех последующих изданиях указан показатель, не превышающий 37°C.

Начиная с 1960-х годов (ГФ IX) дополнительно регламентированы такие показатели качества, как «Время деформации», «Средний вес и отклонения в весе суппозитория». Название последнего показателя в ГФ XI изменилось на «Средняя масса и отклонения в массе». Допустимое отклонение от среднего веса находилось в пределах ±5% для 10 суппозитория (ГФ IX, X). В соответствии с требованиями ГФ XI среднюю массу определяют для 20 суппозитория, допустимое отклонение не должно превышать ±5%. Только 2 суппозитория могут иметь отклонение ±7,5%. В ГФ XII и XIII включена ОФС «Однородность массы дозированных лекарственных форм». Согласно этой ОФС, допустимое отклонение также составляет ±5%, а для 2 из 20 суппозитория – до 10%. По своей сути перечисленные показатели аналогичны и испытание сводится к гравиметрическому определению средней массы взвешиванием определенного числа суппозитория, каждого в отдельности, и расчете допустимого отклонения в массе. При этом требования к точности взвешивания образцов изменяются с 0,01 (ГФ XI) до 0,001 г (ГФ XIII).

Время деформации определяют для суппозитория на липофильной основе. И если в ГФ IX время деформации для суппозитория заводского производства должно быть не менее 3–4 мин, то в ГФ X время полной деформации регламентировано 3–15 мин, а в последующих и современном XIII – не должно превышать 15 мин.

В ГФ XI введены новые требования: «Время растворения» (для суппозитория на гидрофильных основах) и «Однородность дозирования». Пер-

Таблица 1

## Требования отечественной фармакопеи разных изданий к испытаниям суппозиториям [2–8]

Испытание	ГФ СССР VII	ГФ СССР VIII	ГФ СССР IX	ГФ СССР X	ГФ СССР XI, ГФ РФ XII	ГФ РФ XIII
Описание. Однородность по внешнему виду	–	Мыльца и шарики должны иметь соответственно вполне одинаковую форму, однородную массу	Суппозитории должны иметь правильную и соответственно одинаковую форму, однородную массу и достаточную твердость, обеспечивающую удобство применения Однородность массы определяется визуально на срезе по отсутствию вкраплений, блесков или кусочков основы		Суппозитории должны иметь однородную массу, одинаковую форму и обладать твердостью, обеспечивающей удобство применения. Однородность определяют визуально на продольном срезе по отсутствию вкраплений. На срезе допускается наличие воздушного стержня или воронкообразного углубления.	
Размер частиц* <sup>1</sup>			–			Не должен превышать 100 мкм
Растворение			–			Метод регламентирован* <sup>3</sup>
Распадаемость* <sup>2</sup>			–		Метод регламентирован* <sup>4</sup> . Время указано в частных статьях	Для суппозиториях на липофильной основе – через 30 мин; на гидрофильной основе – через 60 мин
Температура плавления	–	Не выше 36°C	Не должна превышать 37°C			
Время полной деформации		–	Для суппозиториях заводского производства – не менее 3–4 мин	3–15 мин	Для суппозиториях на липофильной основе: не должно превышать 15 мин	
Время растворения			–		Для суппозиториях на гидрофильных основах – в течение 60 мин	–
Однородность массы		–	Допустимое отклонение от средней массы: ±5% (для 10 суппозиториях – ГФ IX, X, для 20 суппозиториях – ГФ XI, XII, XIII); ±7,5% (ГФ XI), до 10% (ГФ XII, XIII) для 2 из 20 суппозиториях			
Однородность дозирования			–		Метод регламентирован* <sup>5</sup>	

**Примечания.** Названия испытаний приведены в редакции ГФ XIII, за исключением «Время растворения», принятого в редакции ГФ XI, так как данное испытание указано только в этом издании. ОФС «Суппозитории» не была опубликована в ГФ XII, поэтому требования ГФ XI (в части показателей «Описание. Однородность по внешнему виду», «Температура плавления», «Время полной деформации», «Время растворения», «Средняя масса и отклонение в массе») и ГФ XII (в части показателей «Распадаемость», «Время полной деформации», «Однородность массы», «Однородность дозирования») объединили в одной колонке, так как они не противоречат и дополняют друг друга; \*<sup>1</sup> – размер частиц действующего вещества определяют для суспензионных суппозиториях; \*<sup>2</sup> – распадеемость не определяют для суппозиториях с модифицированным высвобождением, в том числе пролонгированного местного действия; \*<sup>3</sup> – метод испытания на растворение регламентирован для суппозиториях: на гидрофильной основе – в ОФС 1.4.2.0014.15 «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм», на липофильной основе – в ОФС 1.4.2.0015.15 «Растворение для суппозиториях на липофильной основе»; \*<sup>4</sup> – метод испытания на распадеемость регламентирован в ОФС 42-0133-09 «Распадаемость суппозиториях и вагинальных таблеток» (ГФ XII); \*<sup>5</sup> – метод испытания регламентирован в ОФС 1.4.2.008.15 «Однородность дозирования» (ГФ XIII) и ОФС 42-0129-09 (ГФ XII). Методики определения количественного содержания действующих веществ и допустимые пределы отклонений указаны в частных статьях.

вое испытание указано только в требованиях ГФ XI, уже в следующем издании (ГФ XII) для оценки качества суппозиториях предложен более информативный показатель – распадеемость, поэтому время растворения более не регламентируют. Испытание на распадеемость суппозиториях по-

зволяет определить, размягчаются или распадеются суппозитории в пределах установленного времени при помещении в жидкую среду в экспериментальных условиях. Суппозитории на липофильной основе должны распадаться через 30 мин, а образцы на гидрофильной основе – через

## Требования отечественной фармакопеи к микробиологической чистоте суппозитория [6–8]

Испытание	ГФ СССР XI, изм 2	ОФС 42-0067-07, ГФ РФ XII	ОФС 1.2.4.0002.15, ГФ РФ XIII
Микробиологическая чистота в 1 г/мл: а) общее число аэробных бактерий; б) общее число грибов; в) отсутствие специфических микроорганизмов	Назначаемые ректально* (категория 3А)		
	а) $\leq 10^3$ ; б) $\leq 10^2$ ; в) отсутствие <i>Escherichia coli</i>		
	Назначаемые интравагинально (категория 2)		
	а, б) суммарно $\leq 10^2$ ; в) отсутствие <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>	а, б) суммарно $\leq 10^2$ , не более 101 сем. <i>Enterobacteriaceae</i> и других грамотрицательных бактерий; в) отсутствие <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>	а, б) суммарно $\leq 10^2$ ; в) отсутствие <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Candida albicans</i>
	Для иммунобиологических лекарственных препаратов* (категории 5.3Б и 6.2)		
–	–	а) $\leq 10^2$ ; б) $\leq 10$ ; в) отсутствие сем. <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>	

Примечание. \* – за исключением стерильных суппозитория (должны быть стерильными).

60 мин. Впервые в ОФС 42-0133-09 (ГФ XII), а затем – в ОФС 42-0133-09 (ГФ XIII) с одинаковым названием «Распадаемость суппозитория и вагинальных таблеток» включается описание методики испытания, приборов и оборудования для определения показателя.

Так как суппозитории – дозированная лекарственная форма, испытание на однородность дозирования позволяет количественно оценить равномерность распределения действующего вещества по отдельно взятым единицам суппозитория. Методика испытания на однородность дозирования впервые описана в ОФС 42-0129-09 «Однородность дозирования» (ГФ XII) и затем включена в ГФ XIII (ОФС 1.4.2.008.15). Однородность дозирования суппозитория исследуют по способу 1 «Прямое определение действующего вещества».

В современном издании ГФ XIII впервые дополнительно введены следующие показатели, регламентирующие качество суппозитория: «Размер частиц» и «Растворение». Первый показатель предназначен для оценки качества только суспензионных суппозитория, определяется методом микроскопии, размер частиц действующего вещества не должен превышать 100 мкм.

Испытание «Растворение» позволяет количественно оценить высвобождение действующих веществ из суппозитория и получить предварительные сведения о биодоступности. Метод испытания (методика, приборы и оборудование) регламентирован для суппозитория: на гидрофильной основе – в ОФС 1.4.2.0014.15 «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм»; на липофильной основе – в ОФС 1.4.2.0015.15 «Растворение для суппозитория на липофильной основе». Внесение

теста «Растворение» в фармакопейные испытания суппозитория в ГФ XIII стало очередным шагом на пути к гармонизации требований отечественной и ведущих зарубежных фармакопей.

Необходимо подчеркнуть важность наличия альтернативных показателей испытаний, например, характеризующих физико-химические свойства суппозиторных основ: температура плавления, распадаемость и время полной деформации. Для суппозитория на липофильных основах испытание на распадаемость не требуется, если для них предусмотрено определение температуры плавления или времени полной деформации. Время полной деформации определяют в случае, если затруднено определение температуры плавления суппозитория. При проведении более информативного теста «Растворение» испытание на распадаемость также не требуется. К альтернативным испытаниям также относят «Однородность массы дозированных лекарственных форм» и «Однородность дозирования». При проведении первого испытания как более информативного выполнение второго не нужно.

Микробиологическую чистоту суппозитория контролируют во всех нестерильных лекарственных формах. Испытание включает количественное определение жизнеспособных бактерий и грибов, а также выявление определенных видов микроорганизмов, наличие которых лимитировано или недопустимо в нестерильных лекарственных средствах (табл. 2). Впервые ОФС «Испытание на микробиологическую чистоту» была включена в ГФ XI. В изменении №2 к статье «Методы микробиологического контроля» ГФ XI изд., введенном в действие 01.01.02 г., представлены требования к ми-

кробиологической чистоте ректальных (категория 3А) и интравагинальных суппозиториях (категория 2). Для ректальных суппозиториях допустимо содержание в 1 г не более  $10^3$  КОЕ аэробных бактерий и не более  $10^2$  КОЕ грибов при отсутствии *Escherichia coli*. Для интравагинальных суппозиториях допустимо суммарное содержание в 1 г аэробных бактерий и грибов не более  $10^2$  КОЕ при отсутствии *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*. Оба показателя не изменяются в последующих изданиях ГФ и в современной ГФ XIII. Однако требования к отсутствию других специфических микроорганизмов (*Enterobacteriaceae*, *Candida albicans*) для интравагинальных суппозиториях изменялись.

В ОФС 1.2.4.0002.15 ГФ XIII впервые включено требование к микробиологической чистоте иммунобиологических ректальных и интравагинальных лекарственных препаратов, которые отнесены к категориям 5.3Б и 6.2. Несомненно, необходимость выделения этой группы обусловлена тем, что инновационная активность отечественных производителей 1990-х годов была связана с формированием новых фармакотерапевтических направлений с использованием иммуностропных препаратов в форме суппозиториях. В настоящее время они являются одним из лидирующих сегментов отечественного рынка суппозиториях [1].

Показателями эволюции фармакопейных требований к лекарственным формам, подчеркивающими важную роль проведения испытаний оценки их качества, является выделение обособленных фармакопейных разделов «Общие статьи на лекарственные формы» (ГФ XI, вып.2), позднее – «Фармако-технологические испытания и процессы» (ГФ XII, ч. 2), и наконец «Лекарственные формы и методы их анализа» с подразделом «Фармацевтико-технологические испытания лекарственных форм» (ГФ XIII, т. 2). Если в ГФ XII приведено 12 фармако-технологических испытаний лекарственных форм, то в ГФ XIII содержится уже 17 испытаний (в том числе 6 испытаний суппозиториях), что подтверждает особое значение их проведения.

### Заключение

Важнейшей задачей российских производителей суппозиториях является выход на международный фармацевтический рынок, что может быть достигнуто путем соответствия качества отечественных лекарственных препаратов требованиям мировых стандартов. Новое XIII издание ГФ решает эту стратегическую задачу. В настоящее время в стадии подготовки находится

ГФ РФ XIV. Согласно сравнительному анализу требований отечественной фармакопеи разных изданий, предъявляемым к испытаниям суппозиториях с 1930-х годов, лекарственная форма изменялась и эволюционировала. Одновременно претерпевали изменения требования к испытаниям суппозиториях. Их содержание обновлялось в соответствии с уровнем развития сегмента суппозиториях фармацевтического рынка.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

### Литература

1. Дзюба А.С., Трофимова Е.О. Современное состояние и перспективы развития рынка суппозиториях. Фармация, 2014; 3: 27–30.
2. Государственная фармакопея СССР, VII издание. М.: Медгиз; 1934.
3. Государственная фармакопея СССР, VIII издание. М.: Медгиз; 1952.
4. Государственная фармакопея СССР, IX издание. М.: Медгиз; 1961.
5. Государственная фармакопея СССР, X издание. М.: Медицина; 1968: 658–60.
6. Государственная фармакопея СССР, XI издание. М.: Медицина; 1990.
7. Государственная фармакопея Российской Федерации, XII издание. [Электронное издание]. Режим доступа: <http://www.twirpx.com/file/776867>
8. Государственная фармакопея Российской Федерации, XIII издание. [Электронное издание]. Режим доступа: <http://pharmacopoeia.ru/ofs-1-4-1-0013-15-suppozitorii>

Поступила 05 марта 2018 г.

### References

1. Dzjuba A.S., Trofimova E.O. Current state and prospects of development of the market of suppositories. Farmatsiya, 2014; 3:27–30(in Russian).
2. The State Pharmacopoeia of the USSR, VII edition. Moscow: Medgiz; 1934 (in Russian).
3. The State Pharmacopoeia of the USSR, VIII edition. Moscow: Medgiz; 1952 (in Russian).
4. The State Pharmacopoeia of the USSR, IX edition. Moscow: Medgiz; 1961 (in Russian).
5. The State Pharmacopoeia of the USSR X edition. Moscow: Meditsine; 1968: 658–60 (in Russian).
6. The State Pharmacopoeia of the USSR, XI edition. Moscow: Medicine; 1990 (in Russian).
7. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation, XII edition: [Electronic resource]. Access mode: <http://www.twirpx.com/file/776867/> (in Russian).
8. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation, XIII edition. [Electronic resource]. Access mode: <http://pharmacopoeia.ru/ofs-1-4-1-0013-15-suppozitorii> (in Russian).