

Эволюция номенклатуры вспомогательных веществ в технологии суппозиториев

И.В. Гаммель¹, Н.В. Пятигорская², И.П. Рудакова²

¹Приволжский исследовательский медицинский университет;

Российская Федерация, 603950, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1;

²Первый 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

РЕЗЮМЕ

Суппозитории являются традиционным сегментом российского фармацевтического рынка благодаря определенным преимуществам и исторически сложившимся традициям. В 1930-е годы Государственная фармакопея (ГФ) VII издания рекомендовала суппозиторные основы независимо от физико-химических свойств фармацевтической субстанции, что ограничивало применение суппозиториев по причине возникающих несовместимостей. Последующие издания ГФ (с IX по XIII) расширили ассортимент основ за счет включения в перечень вспомогательных веществ консервантов, антиоксидантов, эмульгаторов, стабилизаторов. Расширение номенклатуры доступных фармацевтических ингредиентов позволяет в настоящее время включать в составы суппозиториев следующие классы вспомогательных веществ: улучшающие структурно-механические свойства добавки; стабилизаторы; растворители, солюбилизаторы, пенетранты; модификаторы высвобождения; мукоадгезивные компоненты. ГФ РФ XIII издания содержит перечень суппозиторных основ 3 групп: гидрофильные, липофильные и дифильные. Это позволяет включать в суппозитории действующие вещества практически любой природы и концентрации.

В настоящее время сегмент суппозиториев российского фармацевтического рынка достиг зрелости и продолжает развиваться. В Государственный реестр лекарственных средств (ЛС) внесено 230 торговых наименований суппозиториев из 43 фармакотерапевтических групп. Благодаря успехам в индустрии фармацевтических ингредиентов современные суппозиторные основы универсальны и представлены торговыми марками, обладающими различными физико-химическими и технологическими характеристиками. Развитие сегмента суппозиториев определяет необходимость расширения ассортимента вспомогательных веществ и повышения требований к их качеству.

Ключевые слова: суппозитории, вспомогательные вещества, суппозиторные основы, Государственная фармакопея, фармацевтический рынок.

Для цитирования: Гаммель И.В., Пятигорская Н.В., Рудакова И.П. Эволюция номенклатуры вспомогательных веществ в технологии суппозиториев. Фармация, 2018; 67 (7): 3–7. <https://doi.org/10.29296/25419218-2018-07-01>

EVOLUTION OF THE NOMENCLATURE OF EXCIPIENTS IN THE TECHNOLOGY OF SUPPOSITORIES

I.V. Gammel¹, N.V. Pyatigorskaya², I.P. Rudakova²

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

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov 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. Tel.: +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. Tel. +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. Tel. +7 (916) 705-11-50. E-mail: rudakova38@bk.ru

SUMMARY

Suppositories are a traditional segment of the Russian pharmaceutical market due to certain benefits and historical traditions. In the 1930s, the State Pharmacopoeia (SP), 7th edition, recommended suppository bases, regardless of the physicochemical properties of the pharmaceutical substance, which limited the use of suppositories due to occurring incompatibilities. The subsequent (9th to 13th) editions of SP expanded the range of bases through their inclusion in the list of the excipients: preservatives, antioxidants, emulsifiers, and stabilizers. The expansion of the range of available pharmaceutical ingredients currently allows the suppositories to include the following classes of excipients, which improve the structural and mechanical properties of additives, stabilizers, solvents, solubilizers, penetrants, release modifiers, and mucoadhesive components. The SP of the Russian Federation, 13th edition, contains a list of 3 groups of suppository bases: hydrophilic, lipophilic, and diphilic. This allows incorporation of active ingredients of almost any nature and concentration in the suppositories.

The suppository segment of the Russian pharmaceutical market has currently reached maturity and continues to develop. The state register of medicines has included 230 brand name suppositories from 43 pharmacotherapeutic groups. Due to the success of pharmaceutical ingredients industry, the currently available suppository bases are universal and represented by brands with different physicochemical and technological characteristics. The development of the suppository segment determines the need to expand the range of excipients and to enhance requirements for their quality.

Key words: suppositories, excipients, suppository bases, State Pharmacopoeia, pharmaceutical market.

For citation: Gammel I.V., Pyatigorskaya N.V., Rudakova I.P. Evolution of the nomenclature of excipients in the technology of suppositories. *Farmatsiya (Pharmacy)*, 2018; 67 (7): 3–7. <https://doi.org/10.29296/25419218-2018-07-01>

Суппозитории применяют в медицинской практике более 4500 лет [1]. В России они являются традиционной лекарственной формой благодаря потребительским, биофармацевтическим, технологическим преимуществам и исторически сложившимся традициям [2, 3]. Вспомогательные вещества лекарственной формы относят к фармацевтическим факторам, способным влиять на терапевтическую эффективность лекарственного препарата [3, 4]. В ходе изучения номенклатуры вспомогательных веществ, разрешенных отечественной фармакопеей разных изданий для изготовления и производства суппозитория, был проведен сравнительный анализ ассортимента вспомогательных веществ и оценены тенденции развития сегмента суппозитория на отечественном фармацевтическом рынке.

Исследованный информационный массив сохранил сведения о вспомогательных веществах, разрешенных для применения в технологии получения суппозитория, о номенклатуре лекарственных препаратов в форме суппозитория, их составах, торговых наименованиях, фармакотерапевтических группах. Исследования осуществляли на основе теоретического изучения нормативно-правовой и научно-методической литературы, контент-анализа отечественной Государственной фармакопеи (ГФ) VII–XIII изданий, официальной информационной базы Росздрав-

надзора «Государственный реестр лекарственных средств».

Российский рынок суппозитория за последние 30 лет изменился кардинально с точки зрения представленной номенклатуры. Инновационная активность отечественных производителей в 1990-е годы составляла 36% и продолжилась в 2000-е годы (32% инноваций). К 2010-м годам российский фармацевтический рынок суппозитория достиг достаточной степени зрелости, а его структура – стабильности [2]. Вместе с расширением номенклатуры существенно изменились композиции вспомогательных веществ, облегчающие процесс производства суппозитория и увеличивающие биодоступность лекарственных препаратов [3]. Разрешенные отечественной фармакопеей разных изданий основы и другие вспомогательные вещества, предназначенные для изготовления и производства суппозитория, представлены в таблице [5–10].

В 1930-е годы в соответствии с требованиями ГФ VII издания разрешалось использовать в качестве суппозиторных основ только масло какао, желатин-глицериновую и мыльно-глицериновую основы. Статья 520 «Suppositoria» содержит состав желатин-глицериновой основы: 15 ч. желатина (*Gelatina alba*), 55 ч. глицерина и 90 ч. воды. Там же есть описание технологии получения мыльно-глицериновой основы: основу полу-

**Разрешенные отечественной фармакопеей суппозиторные основы
и другие вспомогательные вещества [5–10]**

ГФ СССР VII	ГФ СССР VIII	ГФ СССР IX	ГФ СССР X	ГФ СССР XI	ГФ РФ XIII
<i>Основы</i>					
Масло какао; мыльно-глицериновая основа (для глицериновых мылец); желатин-глицериновая основа	Масло какао, гидрогенизированные жиры, смеси жиров и восков, жиров и обессмоленного озокерита, глицерин-желатиновые студни	Масло какао, растительные и животные жиры, гидрогенизированные жиры, сплавы жиров с воском и спермацетом, обессмоленным озокеритом, твердым парафином, желатино-глицериновые и мыльно-глицериновые гели, полиэтиленоксиды и др.	Масло какао, растительные и животные гидрогенизированные жиры, ланоль, сплавы гидрогенизированных жиров с воском и спермацетом, обессмоленным озокеритом, твердым парафином и различными эмульгаторами, желатино-глицериновые и мыльно-глицериновые гели, полиэтиленоксиды и др.	Липофильные основы: масло какао, сплавы масло какао с парафином и гидрогенизированными жирами, растительные и животные гидрогенизированные жиры, твердый жир, ланоль, сплавы гидрогенизированных жиров с воском, твердым парафином и др.* Гидрофильные основы: желатино-глицериновые гели, сплавы полиэтиленоксидов с различными молекулярными масса-ми и др.*	Липофильные основы: масло какао, сплавы масла какао с парафином и гидрогенизированными жирами, растительные и животные гидрогенизированные жиры, твердый жир, ланоль, сплавы гидрогенизированных жиров с воском, твердым парафином и др.* Гидрофильные основы: желатино-глицериновые гели, сплавы полиэтиленоксидов различных молекулярных масс и др.* Дифильные основы: искусственные композиции, обладающие липофильными и гидрофильными свойствами и содержащие в своем составе поверхностно-активные вещества, сложные эфиры высших жирных кислот типа Витепсол, Лазупол, Суппорин М и др.*
<i>Вспомогательные вещества</i>					
Вода, спирт, глицерин, миндальное масло	Вода, спирт, глицерин, жидкий парафин	Вода, глицерин, вазелиновое масло, ланоллин, консерванты	Вода, глицерин, вазелиновое масло, ланоллин, консерванты, антиоксиданты	Бутиллокситолуол, бутилксианизол, лимонная кислота, эмульгаторы (№1, Т-1, Т-2), твин-80, спирты шерстного воска, аэросил, ланоллин безводный и др.*	Эмульгаторы, консерванты, антиоксиданты, стабилизаторы и др.

Примечание. * – разрешенные для медицинского применения

чают «растворением при нагревании на водяной бане 3 ч. угленатриевой соли в 60 ч. глицерина, после чего понемногу добавляют 5 ч. стеариновой кислоты и по выделении углекислого газа и исчезновения пены массу разливают в формы». В отечественной фармакопее VII и VIII изданий ректальные суппозитории названы «мыльцами», так как в те годы в медицинской практике часто назначали глицериновые свечи, изготовленные на мыльно-глицериновой основе. До настоящего времени глицериновые суппозитории не утратили своей значимости в арсенале слабительных средств.

Отечественная фармакопея VII издания рекомендовала суппозиторные основы независимо

от физико-химических свойств фармацевтической субстанции, что ограничивало применение суппозиторий по причине возникающих несовместимостей. В ГФ с VII по X издание при отсутствии достойной альтернативы в случае, если врачом основа в рецепте не указана, предписывалось использовать масло какао. Ассортимент разрешенных суппозиторных основ в каждом последующем издании ГФ расширялся. Так, ГФ XI издания уже содержала 2 большие группы суппозиторных основ, согласно их физико-химическим свойствам: липофильные и гидрофильные основы. В ГФ РФ XIII издания перечень суппозиторных основ становится гораздо шире, причем он структурирован на 3 группы: гидрофильные, ли-

пофильные и дифильные. Это позволяет в настоящее время включать в суппозитории действующие вещества практически любой природы и концентрации.

Внедрение в технологию суппозиторияев таких современных основ, как Витепсол, Суппосир, Масса Новата, твердый жир, полиэтиленоксид и других, ограничило применение масла какао, имеющего ряд недостатков. Масло какао – это импортный дорогостоящий продукт, химически нестабильный в связи с высоким содержанием глицеридов ненасыщенных жирных кислот, склонный к микробной контаминации, прогорканию и полиморфизму [3]. Востребованность масла какао в качестве суппозиторной основы сохраняется сейчас в условиях аптечного изготовления методом ручного формования. В настоящее время масло какао в промышленном производстве используется весьма ограничено; оно входит в состав всего 20 торговых наименований суппозиторияев [11].

В качестве суппозиторных основ преимущественно применяют заменители масла какао, в частности, Витепсол (Witepsol, Sasol Germany GmbH) – смесь триглицеридов природных пищевых жирных кислот C_{12} – C_{18} с небольшим количеством моно- и диглицеридов тех же кислот. Витепсол после плавления быстро затвердевает, хорошо эмульгирует водные растворы, более стабилен при хранении, однако у него есть такой недостаток, как хрупкость готовых суппозиторияев. Определенные достоинства имеет Суппосир (Supposire, GATTEFOSSE, Франция), а именно он обладает более высокой химической стабильностью, меньшей способностью к окислению и прогорканию [1, 3].

Проведенный анализ 262 составов лекарственных препаратов в форме суппозитории свидетельствует о преимущественном (около 70%) использовании в их составе универсальных дифильных основ. Среди них 1-е место занимает основа Витепсол (44%), 2-е – Суппосир (21,4%), 3-е – твердый жир PhEur «HardFat» (его различные торговые наименования – Масса Новата, Эстаринум, Эстарам и др.) – 11,0% [11]. Таким образом, суппозиторная основа, содержащая смесь три-, ди- и моноглицеридов – наиболее перспективна для использования в промышленном производстве суппозиторияев.

Ведущие торговые наименования твердого жира имеют в своем ряду многочисленные марки, различающиеся по содержанию в них определенных добавок, с помощью которых производитель

регулирует физико-химические и технологические характеристики основы [3]. Это позволяет выбрать оптимальную марку суппозиторной основы для конкретной фармацевтической субстанции и придает основам универсальные свойства. Установлено, что в состав различных лекарственных препаратов в форме суппозитории промышленного производства, в зависимости от физико-химических свойств фармацевтической субстанции входят Витепсол марок Н-15, Н-32, Н-19, W-35, W-45, W-25, S-55, S-51, S-58, E-75, E-85 и Суппосир марок NA-15, NAS-50, NAI-25, NAI-50, AI, AM, BM, BP.

Эволюция номенклатуры вспомогательных веществ в технологии суппозиторияев хорошо прослеживается в систематизированных перечнях (см. таблицу). Отечественная фармакопея VII и VIII изданий содержит рекомендации, помимо суппозиторных основ, использовать конкретные вспомогательные вещества: воду, спирт, глицерин, миндальное масло, жидкий парафин. Последующие издания ГФ (с IX по XIII) расширили этот ассортимент за счет включения в перечень консервантов, антиоксидантов, эмульгаторов, стабилизаторов. Расширение номенклатуры доступных фармацевтических ингредиентов позволяет в настоящее время включать в составы суппозиторияев различные вспомогательные вещества следующих классов: улучшающие структурно-механические свойства добавки; стабилизаторы; растворители, солубилизаторы, пенетранты; модификаторы высвобождения; мукоадгезивные компоненты [1].

Суппозитории составляют около 5% от общего числа лекарственных препаратов, разрешенных для медицинского применения. В настоящее время в Государственный реестр лекарственных средств внесено 230 торговых наименований суппозиторияев, которые принадлежат к 43 фармакотерапевтическим группам. По способу введения суппозитории представлены лекарственными препаратами ректального (65%), вагинального (29%) и универсального применения (6%) [11]. Рынок суппозиторияев – одно из наиболее перспективных направлений развития отечественного производства с возможностью реализации стратегий инновационного развития и импортозамещения. В 2011 г. российский рынок суппозиторияев составлял 63,3 млн упаковок и по консервативным прогнозам к 2020 г. достигнет 77,7 млн упаковок [2].

Таким образом, анализ номенклатуры вспомогательных веществ, разрешенных отечествен-

ной фармакопеей для изготовления и производства суппозиториев, показал, что в течение столетия этот ассортимент постоянно изменялся и эволюционировал. В настоящее время сегмент суппозиториев российского фармацевтического рынка достиг зрелости и продолжает развиваться благодаря успехам в индустрии вспомогательных веществ и фармацевтических ингредиентов, новым принципам регламентации качества и достижениям в фармацевтической технологии. На основании биофармацевтической концепции сформулированы методические подходы к выбору вспомогательных веществ, способу введения фармацевтических субстанций в суппозиторную основу и оценке качества лекарственной формы суппозитории [3]. В результате этого в последнее десятилетие с учетом применения комплекса современных физических, физико-химических, технологических, биофармацевтических, биологических, микробиологических методов исследований научно обоснованы и предложены новые составы суппозиториев фармакотерапевтического действия различной направленности: лечение рака шейки матки, простаты, заболеваний сердечно-сосудистой, дыхательной системы, желудочно-кишечного тракта, сахарного диабета, воспалений различной этиологии [3, 11].

Заключение

Благодаря успехам в индустрии фармацевтических ингредиентов современные суппозиторные основы универсальны и представлены торговыми марками, различающимися по содержанию определенных добавок, что позволяет регулировать их физико-химические и технологические характеристики. Эволюция ассортимента суппозиторных основ связана с уровнем развития сегмента суппозиториев фармацевтического рынка, что в свою очередь определяет необходимость расширения ассортимента вспомогательных веществ и повышения требований к их качеству.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература

1. Демина Н.Б. Современные аспекты производства лекарственной формы суппозитории. Разработка и регистрация лекарственных средств, 2016; 2 (15): 60–9.

2. Дзюба А.С., Трофимова Е.О. Современное состояние и перспективы развития рынка суппозиториев. Фармация, 2014, 3: 27–30.

3. Орлова Т.В., Панкрушева Т.А. Вспомогательные вещества в технологии суппозиториев и научно-методические подходы к их выбору. Курск: КГМУ; 2013.

4. Тенцова А.И., Терешкина О.И., Рудакова И.П., Самылина И.А., Гуськова Т.А. Современные биофармацевтические аспекты вспомогательных веществ. Фармация, 2012; 7: 3–6.

5. Государственная фармакопея СССР, VII издание. М.: Медгиз; 1934.

6. Государственная фармакопея СССР, VIII издание. М.: Медгиз; 1952.

7. Государственная фармакопея СССР, IX издание. М.: Медгиз; 1961.

8. Государственная фармакопея СССР, X издание. М.: Медицина; 1968.

9. Государственная фармакопея СССР, XI издание. М.: Медицина; 1990.

10. Государственная фармакопея Российской Федерации, XIII издание. [Электронное издание]. Режим доступа: <http://pharmacopoeia.ru/ofs-1-4-1-0013-15-suppozitorii> (Дата обращения – 11 декабря 2017 г.).

11. Государственный реестр лекарственных средств РФ. [Электронное издание]. Режим доступа: <http://www.grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (Дата обращения – 11 декабря 2017 г.).

Поступила 12 марта 2018 г.

References

1. Demina N.B. Current aspects of production of a dosage form suppositories. *Razrabotka i registracija lekarstvennyh sredstv*, 2016; 2 (15): 60–9 (in Russian).

2. Dzubina A.S., Trofimova E.O. Current state and prospects of development of the market of suppositories. *Farmatsiya*, 2014; 3: 27–30 (in Russian).

3. Orlova T.V., Pankrusheva T.A. Excipients in technologies of suppositories and scientific and methodical approaches to their choice. *Kursk: KGMU*; 2013 (in Russian).

4. Tentsova A. I., Tereshkina O. I., Rudakova I. P., Samylyna I. A., Guskova T.A. Current biopharmaceutical aspects of excipients. *Farmatsiya*, 2012; 7: 3–6 (in Russian).

5. The State Pharmacopoeia of the USSR, VII edition. Moscow: State medical publishing house; 1934 (in Russian).

6. The State Pharmacopoeia of the USSR, VIII edition. Moscow: State medical publishing house; 1952 (in Russian).

7. The State Pharmacopoeia of the USSR, IX edition. Moscow: State medical publishing house; 1961 (in Russian).

8. The State Pharmacopoeia of the USSR, X edition. Moscow: Medicine; 1968: 658–60 (in Russian).

9. The State Pharmacopoeia of the USSR, XI edition. Moscow: Medicine; 1990.

10. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation, XIII edition. [Electronic resource]. Access mode: <http://pharmacopoeia.ru/ofs-1-4-1-0013-15-suppozitorii> (circulation date - 11 December 2017). (in Russian)

11. The State Register of medicines of the Russian Federation. [Electronic resource]. Access mode: <http://www.grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. (circulation date – 11 December 2017) (in Russian).