Лекция 13

# *Суппозитории как лекарственная форма: классификация, состав и особенности технологии производства. Вспомогательные вещества, применяемые в производстве суппозиториев, их свойства и функциональное назначение. Фармакопейные требования к качеству суппозиториев. Разработка и анализ спецификаций в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Республики Казахстан. Временная аналитическая нормативная документация (ВАНД).*

***К.х.н., ассоциированный профессор Литвиненко Ю.А.***

# *Цели и задачи исследования*

***Цели:***

• Систематизация биофармацевтических и физико-химических аспектов конструирования суппозиториев с регенерацией их технологических характеристик и механизмов высвобождения АФИ.

• Обоснование функционального выбора липофильных и гидрофильных суппозиторных основ, поверхностно-активных веществ и структурных модификаторов для оптимизации биодоступности.

• Разработка и методическая стандартизация спецификаций качества суппозиториев в строгом соответствии с монографиями Государственной фармакопеи Республики Казахстан (ГФ РК) и ВАНД.

***Задачи:***

• Провести дифференцированный анализ ректальных, вагинальных и уретральных суппозиторных систем по геометрическим, реологическим и кинетическим параметрам.

• Установить закономерности термического поведения гидрофобных и гидрофильных основ при плавлении, растворении и деформации под действием биожидкостей.

• Сформировать нормативную матрицу ВАНД и спецификаций ГФ РК по валидационным параметрам растворения, однородности дозирования и микробиологической чистоты.

# *Классификационная структура суппозиторных систем*

| *1. Ректальные суппозитории* | *2. Вагинальные суппозитории* | *3. Уретральные палочки (Палочки)* | *4. Сложные многокомпонентные* |
|---|---|---|---|
| • Форма цилиндра, конуса или торпеды массой 1.1–4.0 г (для взрослых 3.0 г).<br>• Обеспечивают локальное или системное действие в обход первичного пассажа через печень. | • Шарообразные (глобули), яйцеобразные (овули) или пессарии массой 1.5–6.0 г.<br>• Предназначены преимущественно для местной терапии гинекологических патологий. | • Тонкие цилиндры с заостренным концом массой 0.5–1.0 г и диаметром 2–5 мм.<br>• Используются для локального введения лекарственных веществ в уретральный канал. | • Суппозитории с эмульсионной или суспензионной структурой распределения АФИ.<br>• Обеспечивают пролонгированное и комбинированное терапевтическое действие. |

# *Сравнительная характеристика фармакокинетики и типов суппозиториев*

| *Вид суппозиториев* | *Геометрические и физические параметры* | *Фармакокинетический путь всасывания* | *Технологические особенности изготовления* |
|---|---|---|---|
| **Ректальные суппозитории (Suppositoria rectalia)** | Масса 1.1–4.0 г. Длина 2.5–4.0 см. Форма торпедообразная или коническая для преодоления сопротивления сфинктера. | Нижние венозные сплетения (v. hemorrhoidalis inferior et media) обеспечивают прямой отток в системный кровоток без гепатического метаболизма (50–70% АФИ). | Преимущественно метод выливания (выплавления) в формы из ячеистого поливинилхлорида или прессование для термолабильных компонентов. |
| **Вагинальные суппозитории (Suppositoria vaginalia)** | Масса 1.5–6.0 г. Формы: сферические (globuli), яйцевидные (ovula), пессарии (pessaria) с плоским основанием. | Локальное воздействие на слизистую оболочку влагалища с минимальным системным резорбтивным действием; медленная диффузия в ткани. | Применение водорастворимых желатино-глицериновых или полиэтиленоксидных основ, обеспечивающих адгезию и смываемость секретом. |
| **Уретральные суппозитории (Bacilli / Палочки)** | Масса 0.5–1.0 г. Диаметр 2.0–5.0 мм. Длина от 2.0 до 10.0 см. Тонкая цилиндрическая форма с заостренным верхом. | Локальное распределение вдоль мочеиспускательного канала с высокой концентрацией антимикробных и противовоспалительных агентов. | Метод выкатывания (вытягивания) или формования в специальном металлическом капиллярном оборудовании под вакуумом. |

# *Функциональная классификация вспомогательных веществ в суппозиториях*

***1. Липофильные основы (Гидрофобные)***
Масло какао, твердые жиры (Suppocire, Witepsol), гидрогенизированные растительные жиры с температурой плавления 33–37°C.

***2. Гидрофильные основы (Водорастворимые)***
Полиэтиленоксиды (ПЭО/Макроголы 400, 1500, 4000), желатино-глицериновые и мыльно-глицериновые гели.

***3. Поверхностно-активные вещества (ПАВ)***
Твины (полисорбаты), спены, лецитин, эмульгаторы №1 и Т-2 для стабилизации эмульсионных систем и ускорения всасывания.

***4. Структурообразователи и Регуляторы вязкости***
Воск белый, парафин, аэросил (диоксид кремния коллоидный), повышающие температуру плавления и предел текучести.

# Физико-химические свойства и критерии выбора суппозиторных основ

### Термический профиль и Реология

Температура плавления гидрофобных основ должна строго находиться в диапазоне 33–37°C (не выше 37°C во избежание неплавления в прямой кишке). Гидрофильные основы должны растворяться в секрете при 37°C. Важен малый интервал между температурой плавления и затвердевания (1–3°C) для предотвращения седиментации суспендированных АФИ.

### Коэффициент замещения (Factor E)

Учет коэффициента замещения (объемного вытеснения оснований субстанцией) при расчете загрузки форм. Показывает количество основы в граммах, вытесняемое 1.0 г АФИ. Необходим для точного дозирования веществ в процессе выливания.

### Химическая и Микробиологическая инертность

Отсутствие взаимодействия с АФИ (реакций переэтерификации, комплексообразования), химическая стойкость к окислению (низкие йодное и перекисное числа) и микробиологическая чистота основы.

# *Сравнительный анализ липофильных и гидрофильных суппозиторных основ*

| *Характеристика / Параметр* | *Липофильные основы (Witepsol, Масло какао)* | *Гидрофильные основы (ПЭО / Макроголы)* | *Следствия для биодоступности и технологии* |
|---|---|---|---|
| **Механизм высвобождения АФИ** | Плавление под действием температуры тела (36.5°C) с последующим перераспределением АФИ на границе раздела фаз. | Постепенное растворение в слизистом секрете прямой кишки или влагалища независимо от температуры тела. | Липофильные основы дают более быстрое высвобождение водорастворимых АФИ; гидрофильные — липофильных АФИ. |
| **Стабильность и Полиморфизм** | Масло какао имеет 4 полиморфные формы (α, β', β, γ). При перегреве выше 36°C образуется нестабильная α-форма со сниженной т.пл. (22°C). | Отсутствие полиморфизма. Термическая стабильность при нагревании до 60–70°C. Не требуют специального контрольного охлаждения. | Полусинтетические жиры (Witepsol) лишены полиморфизма масло какао и гарантируют технологическую воспроизводимость. |
| **Гигроскопичность и Ораздражающее действие** | Негигроскопичны, оказывают мягкое смягчающее действие на слизистую оболочку, не вызывают жжения. | Высокая гигроскопичность. Могут вызывать осмотическое раздражение слизистой (требуют смачивания водой перед введением). | Желатино-глицериновые основы требуют обязательного добавления консервантов из-за риска микробиологического роста. |

# Технологический процесс промышленного производства методом выливания

### 1. Подготовка основы и АФИ

• Расплавление основы при 40–45°C в реакторах с водяной рубашкой.

• Измельчение и просеивание твердых АФИ до размера < 50 мкм.

### 2. Введение АФИ и Гомогенизация

• Растворение, эмульгирование или суспендирование АФИ в расплаве основы.

• Непрерывное перемешивание в вакуум-гомогенизаторах.

### 3. Дозирование и Выливание в формы

• Автоматическое дозирование суппозиторной массы при 38–40°C.

• Выливание в ленты из ячеистого пленкообразующего пластика (PVC/PE).

### 4. Охлаждение и Запайка ячеек

• Охлаждение в охлаждающих тоннелях при 5–10°C до полной кристаллизации.

• Термозапайка верхней части ячеек и контурная обрезка ленты.

# *Фармакопейные требования ГФ РК к качеству суппозиториев*

***Физико-механические испытания:***

• Время полного деформирования (для липофильных основ): не более 15 минут при 37°C ± 0.5°C по специальному прибору с капилляром.

• Время полного растворения (для гидрофильных основ): не более 60 минут при 37°C ± 0.5°C в водной среде.

• Прочность на излом (механическая прочность): измерение нагрузки в килограммах (не менее 1.5–2.0 кг), выдерживаемой суппозиторием без разрушения при транспортировке.

***Однородность дозирования и микробиология:***

• Однородность массы (Mass Uniformity): отклонение индивидуальной массы от средней не должно превышать ± 5% для 18 из 20 суппозиториев и ± 10% для 2 суппозиториев.

• Однородность содержания АФИ (Content Uniformity): тест по ГФ РК для оценочной величины AV (Acceptance Value ≤ 15.0).

• Микробиологическая чистота: соответствие требованиям ГФ РК категории 5.1.4 (ТАМС ≤ $10^3$ КОЕ/г, ТУМС ≤ $10^2$ КОЕ/г, отсутствие Pseudomonas aeruginosa и Staphylococcus aureus).

# *Спецификация показателей качества суппозиториев по ГФ РК*

| *Показатель качества* | *Фармакопейный метод испытания (ГФ РК)* | *Нормативный критерий приемлемости* | *Биофармацевтическое значение* |
|---|---|---|---|
| **Описание и Внешний вид** | Органолептический контроль, продольный срез на отсутствие воздуха и вкраплений. | Однородная масса, торпедообразная форма, отсутствие механических включений. Допускается воронкообразное углубление. | Гарантия правильности заполнения ячеек, отсутствия оседаний суспензии и удобства введения суппозитория. |
| **Температура плавления (для липофильных)** | Метод открытого капилляра или плоского диска (ГФ РК 2.2.14). | Не выше 37.0°С (если в монографии не указано иное, например, для тропического климата до 37.5°С). | Гарантия плавления суппозитория в полости прямой кишки и последующего мгновенного высвобождения АФИ. |
| **Растворение (Dissolution for Suppositories)** | Проточная ячейка или прибор с вращающейся корзинкой в растворителе при 37°С. | Высвобождение не менее 75% (Q) от заявленного количества АФИ за 45 минут (или по спецификации ВАНД). | Прямая корреляция с биодоступностью и полнотой всасывания лекарственного вещества в системный кровоток. |

# *Алгоритм разработки Временной Аналитической Нормативной Документации (ВАНД)*

### *1. Формирование спецификации (R&D)*

• Установление показателей качества на основе лабораторной разработки.

• Определение норм допустимых отклонений содержания АФИ и примесей.

### *2. Валидация методик анализа*

• Оценка специфичности, линейности, правильности и прецизионности.

• Формирование валидационного отчета в соответствии с ICH Q2 / ГФ РК.

### *3. Экспертиза и Утверждение ВАНД*

• Подача комплекта документов в Национальный центр экспертизы ЛС РК.

• Утверждение ВАНД сроком на 3 года для освоения производства.

# *Структура ВАНД и аналитическая пробоподготовка суппозиториев*

***Обязательные разделы ВАНД РК:***

• Титульный лист и Наименование препарата (торговое и МНН), состав на 1 суппозиторий с указанием типа основы.

• Разделы «Описание», «Подлинность» (ВЭЖХ/ИК-спектрометрия), «Средняя масса и однородность массы».

• Разделы «Температура плавления / Время деформации», «Родственные примеси», «Количественное определение» и «Стабильность».

• Условия хранения, тип первичной упаковки (PVC/PE ячейки) и регламентированный срок годности.

***Особенности пробоподготовки жировых матриц:***

• Экстракция АФИ из липофильной массы: расплавление суппозитория водяной бане (50°C) с подкисленным или щелочным растворителем.

• Вымораживание жировой основы при 0–4°C для осаждения липидного каркаса и последующее центрифугирование/фильтрация.

• Применение твердофазной экстракции (ТФЭ) на картриджах C18 для удаления следов триглицеридов перед хроматографированием (ВЭЖХ).

# *Валидация аналитических методик контроля качества суппозиториев в ВАНД*

| *Валидационный параметр* | *Методология экспериментальной оценки* | *Применяемое оборудование / Техника* | *Критерии приемлемости (ГФ РК / ICH Q2)* |
|---|---|---|---|
| **Специфичность (Specificity)** | Анализ плацебо основы (без АФИ), продуктов деградации и стандартных растворов АФИ. Проверка отсутствия интерференции. | ВЭЖХ с диодно-матричным детектором (ВЭЖХ-ДМД), сопоставление спектров чистоты пика. | Отсутствие пиков на хроматограмме плацебо со временем удерживания АФИ. Индекс чистоты пика > 0.999. |
| **Правильность и Полнота извлечения** | Метод добавок (Spiking) АФИ к расплаву плацебо основы на 3 уровнях концентрации (80%, 100%, 120%). | Жидкостная хроматография, спектрофотометрия, ультразвуковая экстракция. | Средний процент открываемости (Recovery): 98.0–102.0%. Относительное стандартное отклонение RSD ≤ 2.0%. |
| **Прецизионность (Повторяемость)** | Шесть независимых параллельных измерений одной серии суппозиториев в одинаковых условиях анализа. | Высокоэффективный жидкостный хроматограф с автосамплером. | Относительное стандартное отклонение (RSD / CV) результатов количественного определения не более 1.5–2.0%. |

# *Сквозной межоперационный и выходной контроль качества (IPC & QC)*

| *1. Входной контроль сырья* | *2. Межоперационный контроль (IPC)* | *3. Арбитражный выходной контроль* | *4. Подтверждение серии (QP)* |
|---|---|---|---|
| • Анализ субстанций и основ по спецификациям ФС.<br>• Проверка т.пл., кислотного и перекисного чисел. | • Контроль температуры расплава (38–40°C) и однородности.<br>• Проверка массы дозирования каждые 30 минут. | • Полный анализ сформированной серии по спецификации ВАНД.<br>• Проверка времени деформации, т.пл., АФИ и микробиологии. | • Обзор протокола серии (Batch Record) Уполномоченным лицом.<br>• Выпуск серии в коммерческое обращение. |

# *Исследование стабильности суппозиториев и конверсия ВАНД в ФСП*

### *Изучение стабильности по ICH Q1A / ГФ РК:*

• Долгосрочные испытания в первичной упаковке (PVC/PE ячейки): 25°C ± 2°C / 60% RH ± 5% RH на протяжении 24–36 месяцев.

• Ускоренные испытания для термолабильных суппозиториев: 30°C ± 2°C / 65% RH ± 5% RH в течение 6 месяцев (во избежание расплавления основы при 40°C).

• Контроль органолептических свойств, полиморфных превращений, прочности и кинетики высвобождения АФИ.

### *Конверсия ВАНД в постоянную Фармстатью (ФСП):*

• Накопление статистических данных по качеству 5–10 опытно-промышленных серий за период действия ВАНД (3 года).

• Оценка процессной способности производства (индекс Cpk > 1.33) и ужесточение лимитов спецификации на основе математической статистики.

• Утверждение постоянной ФСП РК без ограничения срока действия (или с перерегистрацией каждые 5 лет).

# *Выводы*

1. Биофармацевтическая роль суппозиториев: Суппозитории представляют собой высокоэффективную дозированную лекарственную форму, обеспечивающую как резорбтивное системное действие (в обход первого пассажа через печень), так и местную терапию с высоким уровнем биодоступности.

2. Физико-химическая детерминированность основ: Выбор суппозиторных оснований (липофильных полусинтетических жиров Witepsol или гидрофильных ПЭО) обусловлен температурой плавления (≤ 37.0°C), отсутствием полиморфизма, коэффициентом замещения (Factor E) и гарантией воспроизводимой кинетики высвобождения АФИ.

3. Стандартизация по нормам ГФ РК: Контроль качества суппозиториев в рамках требований Государственной Фармакопеи Республики Казахстан требует обязательного проведения испытаний на время деформации/растворения, механическую прочность, однородность массы/содержания и микробиологическую чистоту.

4. Нормативно-правовое обеспечение трансфера: Разработка ВАНД РК сроком на 3 года с валидированными аналитическими методиками (ICH Q2) обеспечивает юридическое и технологическое сопровождение освоения производства новой продукции с последующим трансфером в постоянную Фармакопейную статью предприятия (ФСП).