

ТВЕРДЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

- таблетки
- драже
- гранулы



● Порошки

- сборы
- капсулы
- пилюли
- медицинские пленки



Лектор – доцент кафедры ОФ и БМТ, к.ф.н.
Семкина Ольга Александровна

Согласно дисперсологической классификации:

- Свободно-дисперсные системы – порошки, сборы
- Связано-дисперсные системы – таблетки, драже, гранулы, микродраже

Порошки

свободнодисперсные системы, обладающие свойством сыпучести, чья дисперсная фаза представлена измельченным твердым ЛВ, а дисперсионной средой является воздух

Лектор – доцент кафедры ОФ и БМТ, к.ф.н.
Семкина Ольга Александровна

ПОРОШКИ (PULVERES) официальная ЛФ



Определение (ГФ XI, вып.2, с.15),
твердая лекарственная форма для
внутреннего и наружного
применения, состоящая из одного
или нескольких измельченных ЛВ и
обладающая свойством сыпучести

Лектор – доцент кафедры ОФ и БМТ, к.ф.н.
Семкина Ольга Александровна

Преимущества порошков

- высокая фармакологическая активность, связанная с высокой дисперсностью ЛВ
- несложная технология изготовления по сравнению с таблетками и пилюлями (в случае отсутствия ГЛФ)
- компактность и устойчивостью при хранении по сравнению с ЖЛФ
- универсальность состава: могут входить неорганические и органические вещества растительного и животного происхождения, а также небольшие количества жидких и вязких ингредиентов
- удобство приема особенно для маленьких детей и пожилых людей

Недостатки порошков

- более медленное действие порошков по сравнению с растворами (ЛВ в порошках, прежде чем всосаться, должны раствориться)
- изменение свойств ЛВ под влиянием окружающей среды:
 - а) потеря кристаллизационной воды, например Na_2SO_4 , $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$
 - б) поглощение CO_2 из воздуха и превращение ЛВ в другое соединение, например: MgO переходит в MgCO_3 ;
 - в) изменение под действием кислорода воздуха (окисление кислоты аскорбиновой) и влаги (отсыревание анальгина, амидопирин, экстракта красавки сухой)
- ЛВ в форме порошков могут оказывать раздражающее действие на слизистую оболочку желудка (KBr , NaBr), по сравнению с растворами
- ЛВ с горьким вкусом, пахучие и красящие неудобны и неприятны для приема. Такие порошки отпускают больному в капсулах

Классификация порошков

1. По способу применения



1.1. внутреннего (per os)

1.2. наружного
(присыпки, вдувания,
зубные порошки,
порошки для
изготовления
полосканий и
примочек , для
ингаляций);

1.3. инъекционного
(после растворения
в соответствующем
растворителе)

2. По составу



2.1. простые
(из одного в-ва);

2.2. сложные
(из двух и
более в-в)

3. По степени измельчения



3.1. крупные ($d=0,5\text{мм}$)

3.2. среднекрупные ($d=0,315\text{мм}$)

3.3. среднемелкие ($d=0,2\text{ мм}$)

3.4. мелкие ($d=0,16\text{ мм}$)

3.5. мельчайшие ($d=0,125\text{ мм}$)

3.6. наимельчайшие ($d=0,1\text{ мм}$)

4. По характеру дозирования



4.1. разделенные на дозы

4.2. неразделенные

Классификация порошков

5. По готовности к применению

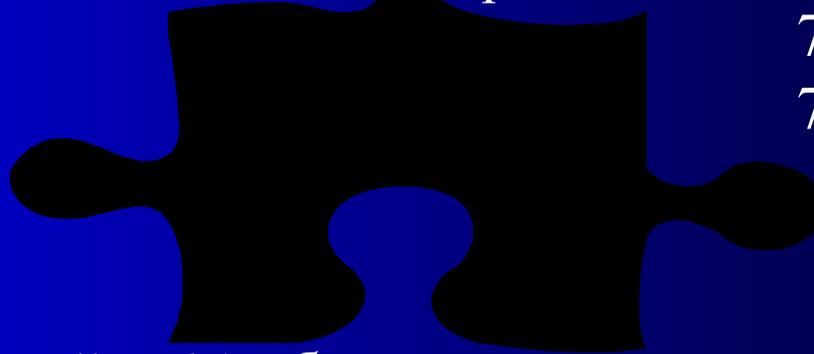


5.1. Порошки готовы

5.2. Порошки-
полуфабрикаты

- ✓ Лиофилизаты
- ✓ Криопорошки
- ✓ Тритурации
- ✓ Порошки для инфузий и инъекций
- ✓ Порошки для ванн

6. По характеру действия на организм



- 6.1. общего (резорбтивного)
- 6.2. местного (локального)

7. По другим признакам



- 7.1. ветеринарные
- 7.2. дентальные
- 7.3. детские
- 7.4. порошки с модифицированным высвобождением

Биофармацевтическая характеристика порошков

Степень дисперсности порошков влияет на:

- фармакологическую активность (степень биодоступности, скорость наступления фарм. эффекта)
- качество смешивания
- точность дозирования
- агрегативную устойчивость

Требования, предъявляемые к порошкам (согласно ГФ XI)

- Сыпучесть
- Однородность (при рассмотрении невооруженным глазом)
- Размер частиц не более 0,16 мм (если нет других указаний в частной ФС)
- Соответствие ЛФ, входящим в её состав ингредиентам
- Соответствие массы отдельных доз допустимым нормам отклонений (приказ №305)

Масса порошка	отклонения
до 0,1	$\pm 15\%$
0,1-0,3	$\pm 10\%$
0,3-1,0	$\pm 5\%$
более 1,0	$\pm 3\%$

- Порошки для нанесения на раны, поврежденную кожу, для новорожденных детей должны быть изготовлены в условиях асептики (приказ № 214)

СПОСОБЫ ВЫПИСЫВАНИЯ ИНГРЕДИЕНТОВ

Распределительный способ

массы ЛВ и ВВ выписаны на одну дозу и указано количество доз. (Дай такие дозы числом ...)

При расчете общей массы ЛВ, количество выписанное на 1 дозу умножают на количество доз (N).

Rp.: Camphorae 0,05
Analgini 0,15

Misce fiat pulvis.

Da tales doses N. 10

Signa. По 1 порошку 2 раза в день

Число порошков (N) = 10

M общ. 10 порошков = 2,0
(0,5 + 0,15)

M 1 порошка (доза) = 0,2
(2,0 : 10 или 0,15 + 0,05)

M камфоры 0,05 x 10 = 0,5

M анальгина 0,15 x 10 = 1,5

Разделительный способ

массы ЛВ и ВВ выписаны на все дозы и указано, на сколько доз следует разделить выписанную массу порошков (Раздели на равные части числом....)

Наиболее часто порошки выписывают **Распределительным** способом.

Rp.: Camphorae 0,5
Analgini 1,5

Misce fiat pulvis.

Divide in partes aequalis N.10

Signa. По 1 порошку 2 раза в день

Число порошков (N) = 10

M общ. 10 порошков = 2,0
(0,5 + 0,15)

M 1 порошка (доза) = 0,2
(2,0 : 10 = 0,2)

M камфоры и анальгина указаны в рецепте

Фармацевтическая экспертиза рецепта на порошки включает:

- проверка совместимости ингредиентов;
- проверка правильности выбора врачом формы бланка рецепта (107-1/у; NN 148-1/у-88; АБ N 495 272) на котором выписана пропись порошков, а также соответствие выписанных в рецепте масс ЛВ, находящихся на предметно-количественном учете, норме единовременного отпуска ЛВ (приказ № 110 от 12.02.07).
- контроль доз ЛВ списков А и Б в препаратах для внутреннего применения (табл. ВРД и ВСД, ГФ XI изд.)

Лектор – доцент кафедры ОФ и БМТ, к.ф.н.
Семкина Ольга Александровна

Rp.: Ephedrini hydrochloridi 0,02
Dibazoli 0,006 (шесть миллиграммов!)
Papaverini hydrochloridi 0,05
Sacchari 0,25

Misce fiat pulvis.

Da tales doses N.40

Signa. По 1 порошку 2 раза в день (ребенку 9 лет)

При проведении фармацевтической экспертизы вышеуказанной прописи необходимо отметить:

- компоненты прописи совместимы;
- препарат должен быть выписаны на бланке рецепта формы №148-1/у-88, так как в составе прописи имеется **эфедрина гидрохлорид**;
- НЕО эфедрина г\х не должна превышать 0,6

Количество порошков 40 необходимо взвесить 0,8 эфедрина г\х

$$m = 0,02 \times 40.$$

Особых пометок на рецепте об отпуске ЛВ в массе большей, чем норма единовременного отпуска, нет, поэтому уменьшают число выписанных доз до 30 без изменения концентрации вещества в прописи ($0,02 \times 30 = 0,6$);

- проверка доз с учетом возраста ребенка (9 лет)

Эфедрина гидрохлорид ВРД - 0,02 ВСД - 0,06
РД - 0,02 СД - 0,04

Дозы НЕ завышены

Дибазол ВРД - 0,006; РД - 0,006
ВСД - 0,006 СД - 0,012

Завышена СД дибазола, рецепт оформлен врачом в соответствии с требованиями НД, коррекцию можно не проводить.

Папаверина гидрохлорид ВРД - 0,03 РД - 0,05
ВСД - 0,06 СД - 0,1

Дозы завышены, особых отметок нет, необходима корректировка доз

$$\text{РД} = 1/2 \text{ ВРД} = 0,03:2 = 0,015$$

$$\text{СД} = 0,015 \times 2 = 0,03$$

На основании проведенной фармацевтической экспертизы прописи изготавливаем порошок с учетом корректировки доз папаверина гидрохлорида и сокращения числа порошков до 30

шт.

Нормативные документы

- Приказ Минздрава и соц.развития РФ **№ 110** от 12.02.07 г. «О ПОРЯДКЕ НАЗНАЧЕНИЯ И ВЫПИСЫВАНИЯ ЛС, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ И СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ ПРОДУКТОВ ЛЕЧЕБНОГО ПИТАНИЯ»
- Приказ Минздрава РФ **№305** от 16.10.97 г. "О НОРМАХ ОТКЛОНЕНИЙ, ДОПУСТИМЫХ ПРИ ПРИГОТОВЛЕНИИ ЛС И ФАСОВКЕ ПРОМЫШЛЕННОЙ ПРОДУКЦИИ В АПТЕКАХ»
- Приказ Минздрава РФ **N 214** от 16.07.97 г «О КОНТРОЛЕ КАЧЕСТВА ЛС, ИЗГОТОВЛЯЕМЫХ В АПТЕЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЯХ (АПТЕКАХ)»

Основные технологические стадии

1. Измельчение – применяют различные технологические приемы для достижения оптимального размера частиц дисперсной фазы
2. Просеивание - используется в аптеке очень редко в основном для просеивания сборов
3. Смешивание - при экстенпоральном изготовлении происходит одновременно с процессом измельчения
4. Дозирование - в соответствии с приказом №305
5. Упаковка в соответствии с физико-химическими свойствами ингредиентов
6. Оформление – в соответствии с «Едиными правилами оформления лекарств,готавливаемых в аптечных учреждениях (предприятиях) различных форм собственности».

При измельчении ЛВ имеют место два процесса:

разъединение крупных частиц и укрупнение мелких частиц

Чем больше измельчено вещество, тем больше становится его удельная поверхность (ΔS), тем выше значение свободной поверхностной энергии (энергии Гиббса, ΔG).

Теоретически процесс измельчения твердого ЛВ описывает уравнение Гиббса:

$$\Delta G = \sigma \cdot \Delta S$$
$$\Delta G \rightarrow 0$$

где ΔS – площадь поверхности раздела фаз,

σ - поверхностное натяжение,

ΔG – изменение свободной поверхностной энергии.

Лектор – доцент кафедры ОФ и БМТ, к.ф.н.

Семкина Ольга Александровна

Стадия измельчения необходима для:

- достижения однородности сложных порошков при смешивании ингредиентов
- повышения точности дозирования
- усиления фармакологического эффекта
- обеспечения агрегативной устойчивости, т.к. смесь измельченных ЛВ не расслаивается

Избыточное диспергирование приводит

1. Сорбция из воздуха влаги и газов
2. Адсорбция частиц порами ступки и пестика

**Весы ручные
разновес**

**ЖИДКОСТЬ ДЛЯ
ПРОТИРАНИЯ
ВЕСОВ**



Ступка и пестик

Выделяют 2 случая изготовления порошков:

1. Ингредиенты выписаны в равных или приблизительно равных количествах
(в соотношении $\leq 1:20$)
2. Ингредиенты выписаны в резко разных количествах
(в соотношении $> 1:20$)

Ингредиенты выписаны в равных или приблизительно равных количествах

ЛВ, выписанные в прописи имеют **одинаковые физические свойства**



Последовательность измельчения и смешивания ЛВ не имеет значения и **соответствует порядку их выписывания** в рецепте

ЛВ отличаются **адсорбционной способностью**



Первыми измельчают ЛВ с наименьшими потерями в порах ступки. ЛВ с большой потерей измельчать первыми нельзя.

ЛВ отличаются **кристаллической структурой**



Измельчение начинают с **крупнокристаллических порошков**

При отсутствии сведений о потерях ЛВ

при измельчении руководствуются правилом:

1 **трудноизмельчаемые** ЛВ

1 **крупнокристаллические** и кристаллические ЛВ

(кислота фолиевая, глютаминовая, кальция глюконат), а также ЛВ с **большой насыпной массой** (ZnO)

1 **Мелкокристаллические** ЛВ (хлоралгидрат, димедрол)

1 **мельчайшие и наимельчайшие** ЛВ (гризеофульвин)

1 **аморфные вещества** (тальк, гидроксид алюминия, дерматол, сера), а также **легко распыляющиеся** ЛВ с малой насыпной массой (MgO , $MgCO_3$)

ИНГРЕДИЕНТЫ ВЫПИСАНЫ В РЕЗКО РАЗНЫХ КОЛИЧЕСТВАХ

Смешивание ингредиентов по принципу «от меньшей массы к большей». Поры ступки затирают ЛВ с min потерей при измельчении, или крупнокристаллическим ЛВ, или выписанным в большей массе



Предварительно измельченное ЛВ либо полностью **отсыпают из ступки на капсулу**, либо оставляют в ступке в количестве 1:1 – 1:2 по отношению к ЛВ с меньшей массой



Далее добавляют другие ингредиенты в порядке возрастания их масс и с учетом физико-химических свойств



В последнюю очередь добавляют предварительно измельченное ЛВ или легко **распыляющиеся ЛВ**

Особые случаи изготовления порошков

Изготовление порошков с использованием тритураций

Если количество ядовитого ЛВ в рецепте менее 0,05 г на все дозы, то для точного его дозирования применяют **тритурации**

Тритурация – порошкообразная смесь ядовитого или сильнодействующего вещества с индифферентным наполнителем (чаще с молочным сахаром) в соотношениях 1:10 или 1:100

При измельчении ЛВ поры ступки необходимо затереть веществом, прописанным в составе порошков в наибольшем количестве и имеющим наименьшие потери

Выполняя расчеты, связанные с использованием **тритурации**, следует учитывать два случая:

✓ В прописи выписан сахар

$M_{\text{общая}}$ сахара уменьшают на взятой тритурации;
развеска соответствует прописи

$$M(\text{saccharum}) = M(\text{saccharum})_{\text{по рецепту}} - M(\text{trituration})$$
$$M_{\text{общая практическая}} = M_{\text{общая по рецепту}} \quad P_1 = P_2$$

✓ В прописи сахар отсутствует

Масса сахара тритурации идет сверх выписанной массы порошков; развеска при этом не соответствует прописи; она увеличивается

$$M_{\text{общая практическая}} = M_{\text{общая по рецепту}} + M_{\text{сахара в тритурации}}$$
$$P_1 < P_2$$

Изготовление порошков с экстрактом

красавки

Фармацевтическая промышленность выпускает экстракты красавки:

- ✓ **густой (1:1)** (*Extractum spissum*), содержащий 100% действующего вещества в пересчете на гиосциамин
- ✓ **сухой (1:2)** (*Extractum siccum*), в котором 50% действующего вещества и 50% наполнителя (декстрина), добавленного для уменьшения гигроскопичности экстракта

С экстрактом красавки сухим - по общему правилу

С густым экстрактом - практически не готовят

С раствором густого - дозируют каплями на основную массу порошка

Extractum Belladonnae

Extractum
Belladonnae spissum

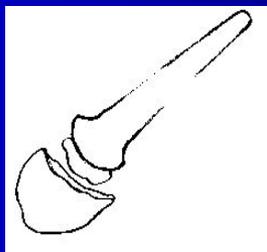
1 : 1



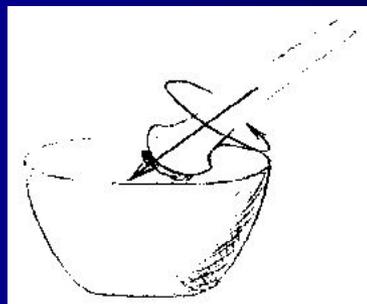
C_2H_5OH

Extractum
Belladonnae siccum

1 : 2



**Общие
правила
изготовления**



Extractum
Belladonnae solutum

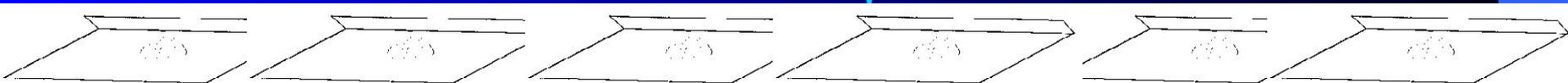
1 : 2

Добавляется к
готовой смеси
порошков каплями, в
последнюю очередь



H_2O

C_2H_5OH



Изготовление порошков с красящими веществами

Для уменьшения распыления, загрязнения окружающих предметов, красящее вещество помещают между слоями неокрашенного ЛВ, предварительно затерев последним поры ступки

К красящим веществам относятся:

- ✓ Рибофлавин
- ✓ Этакридина лактат
- ✓ Фурацилин
- ✓ Калий перманганат
- ✓ Метиленовый синий
- ✓ Бриллиантовый зеленый
- ✓ Йод

Изготовление порошков с трудно измельчаемыми ЛВ

ЛВ	≤ 1 г	> 1 г
<i>Jodum</i>	95% C ₂ H ₅ OH 1 : 10	95% или 90% C ₂ H ₅ OH по 10 капель на 1 г или эфир по 15 капель
<i>Camphora</i>	90% C ₂ H ₅ OH 1 : 1	
<i>Mentholum</i>		
<i>Thymolum</i>		

Трудно измельчаемые вещества измельчают всегда первыми в присутствии летучих растворителей (этанол или эфир)

Другие ингредиенты прописи добавляют в раствор, не дожидаясь полного испарения жидкости

Изготовление порошков с антибиотиками

Готовят в асептических условиях

При изготовлении порошков с антибиотиками следует учитывать, что активность антибиотиков выражается в единицах действия (ЕД)

Например, 300000 ЕД бензилпенициллина натриевой соли, будет соответствовать 0,18 (100000 ЕД = 0,059 = 0,06).

Изготовление порошков для новорожденных и детей до 1 года

Готовят в асептических условиях

ЛП для новорожденных должны быть **стерильными**, ЛП для детей в возрасте до 1 года по микробиологической чистоте должны соответствовать нормативу «**Не более 50 бактерий и грибов суммарно** в 1 г или 1 мл ЛП при отсутствии *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*»
Приказ №214 от 16.07.97 приложение 2, раздел 2.4.

Изготовление порошков с полуфабрикатами

Готовят согласно общим правилам изготовления

Полуфабрикаты – это специальные внутриаптечные заготовки, состоящие из ЛВ и ВВ, смешанных в соотношениях наиболее часто встречающихся в прописи рецепта

Изготовление порошков с легко распыляющимися ЛВ

Насыпная (объемная) масса вещества – масса 1 см^3 вещества в воздушно-сухом, порошкообразном состоянии в условиях свободной насыпки

Чем меньше объемная масса, тем больше распыляемость вещества

Контроль качества порошков

1. До изготовления препарата - фармацевтическая экспертиза рецепта:
 - ✓ проверка правильности выбора рецептурного бланка
 - ✓ проверка совместимости ингредиентов; доз ЛВ списка А и Б
 - ✓ проверка соответствия общей массы вещества, находящегося на ПКУ норме отпуска по одному рецепту
 - ✓ оформление основной этикетки, предупредительных надписей, сигнатуры
2. На стадиях изготовления:
 - ✓ проверка однородности, сыпучести и соответствия цвета, запаха, входящим в состав порошков ингредиентам

3. Контроль качества изготовленного ЛП:

- ✓ сыпучесть, размер частиц
- ✓ отклонение в массе отдельного порошка от массы развески (Р)
- ✓ органолептический контроль

4. Контроль при отпуске из аптеки:

- ✓ проверка соответствия упаковки физико-химическим свойствам ингредиентов
- ✓ физический контроль - отклонения в массе порошков
- ✓ правильность выписывания ППК, сигнатуры — в случае необходимости
- ✓ правильность оформления ЛП (этикетки, предупредительных надписей)

Проверка однородности:

Смесь порошков собирают в центр ступки и надавливают головкой пестика – не должно быть видимых кристаллов, блесков, неоднородности окраски

Проверка сыпучести:

- а) порошок должен свободно дозироваться
- б) пересыпаться из весов на капсулу
- в) пересыпаться с одной капсулы на другую
- г) порошок не должен образовывать комки
- д) порошок не должен увлажняться

Размер частиц определяют с помощью микроскопа

Размер частиц должен соответствовать размеру указанному в НД. В случае отсутствия указаний частицы должны быть не более 0,16 мм (ГФ XI)

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ПОРОШКОВ

- ✓ Введение в порошки вспомогательных веществ, препятствующих физико-химической несовместимости (отсыревание, образование эвтектических смесей и т.д.)
- ✓ Использование полуфабрикатов
- ✓ Внедрение средств малой механизации

Лектор – доцент кафедры ОФ и БМТ, к.ф.н.
Семкина Ольга Александровна