

Пилюли

Прообраз таблеток



План

1. Определение и характеристика лекарственной формы «Пиллюли»
2. Требования ГФ X издания к пиллюлям
3. Характеристика ВВ
4. Технология пиллюль методом ручного формирования
5. Оценка качества.
6. Основные направления совершенствования



- **Пиллюли** — дозированная ЛФ в виде шариков массой от 0,1 г до 0,5 г, приготовленных из однородной пластичной массы (ГФХ, ст. 535). Пиллюли массой более 0,5 г называются болюсами.
- Пиллюли — сложная ЛФ, состоящая из однородной смеси ЛВ и ВВ. Основные качества пиллюльной массы — упругость, пластичность и распадаемость достигаются подбором ВВ.
- Пиллюли известны со времен древних египтян. Они были основной дозированной ЛФ. С появлением таблеток они значительно утратили свое значение. Сейчас используются благодаря некоторым качествам.



Положительные свойства

- возможность введения ЛВ с разными свойствами твердых, вязких и жидких;
- таблетки медленно распадаются в ЖКТ, в-ва постепенно всасываются и оказывают пролонгированное (дюрантное) действие;
- таблетки, покрытые оболочками, оказывают локализованное действие;
- ряд веществ (например йод, йодиды, бромиды, хлоралгидрат и др.) в таблетках не оказывают раздражающего действия на слизистую оболочку ЖКТ, т.к. медленное высвобождение не создает высоких концентраций;
- возможность назначать вещества списков А и Б;
- в таблетках маскируется неприятный вкус и запах ЛВ.



Отрицательные свойства



- трудоемкость изготовления;
- нестабильность в процессе хранения (высыхают, подвергаются микробной порче);
- экспресс-методом трудно анализировать ЛВ качественно и количественно, а в них часто прописывают вещества списка А (атропина сульфат, стрихнина нитрат, мышьяк).



Требования к качеству пилюль

1. Масса пилюль 0,1-0,5 г
2. Правильная шарообразная форма, не изменяющаяся при хранении
3. Поверхность пилюль гладкая и сухая
4. Однородность пилюль в разрезе
5. Распадаемость в течение 1 часа
6. Допустимые отклонения в массе отдельных пилюль составляют

до $0,3 \pm 10\%$

более $0,3 \pm 5\%$



Характеристика ВВ

Требования, предъявляемые к ВВ в пилюлях

- совместимость с ЛВ;
- обеспечение заданного фармакологического эффекта ЛВ,
- возможность образования упруго-пластичной пилюльной массы,
- способной распадаться в ЖКТ и высвободить ЛВ.

Классификация ВВ

по агрегатному состоянию:

- ✓ жидкие (вещества жидкой и вязкой консистенции)
- ✓ твердые

по назначению:

- ✓ Склеивающие
- ✓ Наполнители (формообразователи)



Жидкие ВВ



ГФ Х рекомендует использовать воду, этанол, глицерин, сахарный сироп, мед, густые экстракты (солодкового корня, полыни, одуванчика).

Вода очищенная используется:

- для растворения ЛВ, если они в ней растворимы;
- для перевода набухающих вещества в гели или клейкие золи и этим обеспечивает сцепление твердых частиц пилюльной массы без добавления других склеивающих веществ (белая глина, бентонит).

«-» Пилюли, изготовленных с использованием только одной воды очищенной, быстро высыхают.

Этанол для растворения сухих экстрактов.

Следует пользоваться осторожно, т.к. избыток ведет к потере пластических свойств пилюльной массы и образованию вязкой жидкости.





Глицерин — нелетучая гигроскопичная жидкость, препятствует высыханию пилюль и способствует их распадаемости в желудке, используется в виде:

- Aqua glycerinata **глицериновая вода** - глицерин-вода 1:1
- Unguentum glycerini **глицериновая мазь** - крахмал - 7 ч, глицерин - 93 ч, вода оч. - 7 ч.

Сироп сахарный — 64%-ный раствор сахара в воде, обеспечивает хорошее склеивание и дает трудно высыхающие пилюльные массы.

- в чистом виде,
- сироп-вода 1 :1
- сироп-глицерин-вода 1:1:8



Густые экстракты: Extracta spissa
солодки, одуванчика, валерианы, полыни.

- склеивают твердые вещества,
- сообщают пилюльной массе упругость и пластичность.
- фармакологически не индифферентны (экстракт валерианы и полыни). Используют только при указании в рецепте.

«+» Если в рецепте экстракт не обозначен, берут **экстракт солодки**; он совместим с большинством ЛВ и наполнителей, прописываемых в пилюлях, обладает эмульгирующим действием за счет присутствия сапонины глицирризина,

«-» Экстракт солодкового корня несовместим с солями кальция, железа, с хинином: образуются нерастворимые соли глицирризиновой кислоты — пилюльная масса теряет пластичность, рассыпается.



Твердые ВВ (наполнители)

Сухие экстракты

- для склеивания пилюльных масс с добавлением глицериновой воды.
- для уплотнения пилюльных масс с сухими и густыми экстрактами обычно используют одноименные растительные порошки.

Растительные порошки - измельченные корни, корневища, состоят из гидрофильного, мало набухающего ВМС - клетчатки, содержат сахара, слизи, белки, камеди, пектин, которые в присутствии воды увеличивают клейкость массы, чаще используют порошки солодкового и алтейного корня.



Крахмал (картофельный, пшеничный, кукурузный)

- уплотнитель в пилюлях с солями алкалоидов,
- используют смесь крахмал-глюкоза-лактоза 1:3:3 готовят *ex tempore*

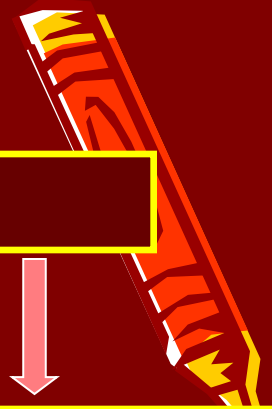
«+» алкалоиды сорбируются растительными порошками, а их десорбция в кишечнике происходит медленно и не полностью

Неорганические вещества (белая глина, бентонит)

- для пилюль с ЛВ, разлагающимися в присутствии органических веществ (нитрат серебра, калия перманганат - окислители).
- отличаются резко выраженными гидрофильными свойствами и способностью к набуханию.
- обеспечивают пластичную пилюльную массу, способную распадаться в желудке.
- смесь белая глина-бентонит 2:1.



Выбор ВВ



Общий случай



Растительные порошки
Сухие и густые экстракты
Глицериновая вода

Частные случаи



Пилюли с окислителями



Бентонит
Белая глина
Ланолин б/в
вода



Пилюли с солями алкалоидов



Крахмально-сахарная смесь
Глицериновая вода
Глицериновая мазь



Пилюли с фитином и глицерофосфатом кальция



Без твердых ВВ
Глицериновая вода
глицерин-сахарный сироп-вода
1:1:8



Наполнители при изготовлении пилюль

- - **с алкалоидами** - крахмально - сахарная смесь и глицериновая мазь;
- - **с серебра нитратом** - белая глина, бентонит или их смесь и вода очищенная;
- - **с калия перманганатом** аналогично пилюлям с серебра нитратом или в качестве склеивающего вещества ланолин безводный из расчета 1г на 30 пилюль.
- В пилюлях **с фитином и глицерофосфатом кальция** твердые вспомогательные вещества не используют, так как эти вещества наряду с лечебным действие выполняют роль носителя.



Проверка совместимости

- несовместимые сочетания редки.
- соли алкалоидов несовместимы с растительными порошками;
- в пилюлях с сильными окислителями используют ВВ неорганической природы — бентонит и белую глину.
- несовместимость ЛВ преодолевается приготовлением пилюльной массы

Методом «двух масс», - несовместимые вещества смешать отдельно с частью ВВ, а затем эти смеси (с твердыми и жидкими веществами) соединить и перемешать.

Физико-химическое взаимодействие в таких случаях заметно ослабевает.

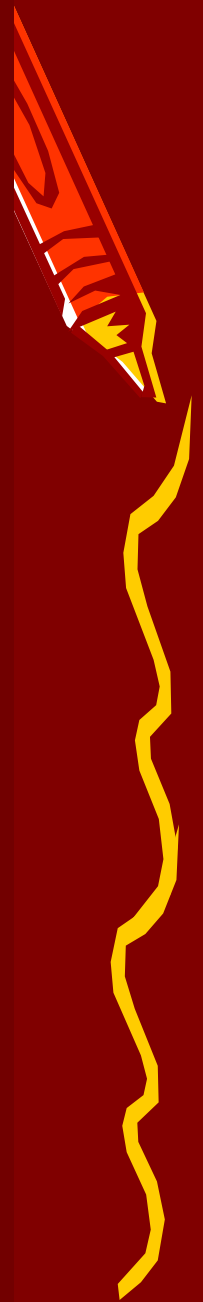


ПРОВЕРКА ДОЗ

При проверки доз ЛВ списков А и Б в пилюлях необходимо учесть, что пилюли практически **всегда выписаны разделительным способом**, т.е. в рецепте указывают количество ингредиентов на все дозы с обязательным указанием количества пилюль.

$РД = М \text{ ЛВ по прописи} / N$ (число пилюль)

$СД = Р.Д. \times \text{число приемов в сутки}$



Особенности расчетов

- Количество ЛВ в рецепте указано на все дозы. Расчеты не требуются.
- Обозначенные количества заносят в паспорт.
- Если количество ЛВ в рецепте менее 0,05 г, используют тритурацию.
- При расчете ВВ (твердых и жидких) средняя масса одной пилюли принимается 0,2 г.
- Если в прописи много ЛВ, то среднюю массу пилюли нужно соответственно увеличить до 0,3; 0,4 г и т. д.



ОБЩИЙ СЛУЧАЙ



1. Определить предполагаемую массу всех пилюль:

$$M_{\text{общ.}} = m_{\text{ср.}} \times N$$

2. Определить количество склеивающего в-ва:
густого экстракта - $1/3$ от предполагаемой массы пилюль;

сухого экстракта - $1/4$ от предполагаемой массы пилюль

глицериновой воды - $10-30\%$ от массы сухого экстракта.

3. Определить количество растительного порошка — уплотнителя пилюльной массы.

Общая масса пилюль - масса ЛВ и ВВ



Пример:

Предполагаемая **общая масса** пиллюль:

$$0,2 \times 30 = 6,0 \text{ г}$$

Количество **густого экстракта**: $6,0 \times 1/3 = 2,0$

сухого экстракта: $6,0 \times 1/4 = 1,5 \text{ г}$

глицериновой воды:

0,15 - 0,45 г (10—30%) от 1,5 г

Растительного порошка: $6,0 - (\text{масса ЛВ} + 2,0)$

или

Растительного порошка: $6,0 - (\text{масса ЛВ} + 1,5 + 0,45)$

При использовании как густого, так и сухого экстрактов

количество растительного порошка будет примерно одинаковым.



ЧАСТНЫЕ СЛУЧАИ



1. Предполагаемая масса всех пилюль - по общему правилу.
2. Количество склеивающих в-в в основном не рассчитывают (их берут сколько потребуется).
Исключение — **ланолин безводный 1,0 на 30 ПИЛЮЛЬ**

3. Количество твердого наполнителя
общая расчетная масса пилюль - масса ЛВ
Если в рецепте прописана **гидрофобная жидкость**, то для эмульгирования 1,0 г берут:
1,0 г сухого экстракта солодки,
0,5 г глицерина
0,25 г воды очищенной

Количество растительного порошка
находят как в общем случае



Общая технология пиллюль

1. Измельчение
2. Растворение
3. Смешивание
4. Дозирование и формирование
5. Обсыпка или покрытие оболочкой
6. Упаковка
7. Оформление



Получение
пиллюльной массы



В состав пиллюльной массы вводят:

- Твердые ЛВ в виде мельчайших порошков,
- В-ва списков А и Б (в небольших количествах, предварительно растворить в воде, этаноле или другом подходящем растворителе (тритурации не растворяют).
- Смешивание ЛВ проводят по правилам смешивания порошков.
- К однородной смеси ЛВ добавляют жидкие и твердые ВВ.



ОБЩИЙ СЛУЧАЙ

При использовании растительных экстрактов

ЛВ смешивают с небольшим количеством растительного порошка, добавляют густой экстракт, перемешивают до однородности и осторожно, небольшими порциями уплотняют растительным порошком до получения однородной упруго-пластичной массы.

В случае использования сухого экстракта,

полученную ранее смесь увлажняют глицериновой водой до образования вязкой массы, которую уплотняют небольшими порциями растительного порошка до получения однородной упруго-пластичной массы.

Растительный порошок добавляют для уменьшения липкости массы после добавления экстрактов и уменьшения связанных с этим потерь ЛВ на стенках ступки.

ЧАСТНЫЕ СЛУЧАИ

1. В пилюлях с солями алкалоидов и окислителями
ЛВ смешивают до однородности с твердыми наполнителями
К смеси осторожно добавляют склеивающие вещества до получения однородной упруго-пластичной массы.
2. В пилюлях с фитином и глицерофосфатом
добавляют склеивающие вещества до получения упруго-пластичной массы.
3. В пилюлях с гидрофобной жидкостью
производят ее эмульгирование при помощи экстракта солодки с добавлением рассчитанного количества глицерина и воды; затем добавляют растительный порошок до получения однородной упруго-пластичной массы.

Пилюльняная масса

Пластичность — это способность принимать соответствующую форму под действием незначительных сил, т. е. способность выкатываться в шарики;

Упругость - это способность пилюльняной массы сохранять свою форму, т. е. способность не менять форму шара под влиянием своей массы и массы других пилюль, помещенных в отпускную банку.

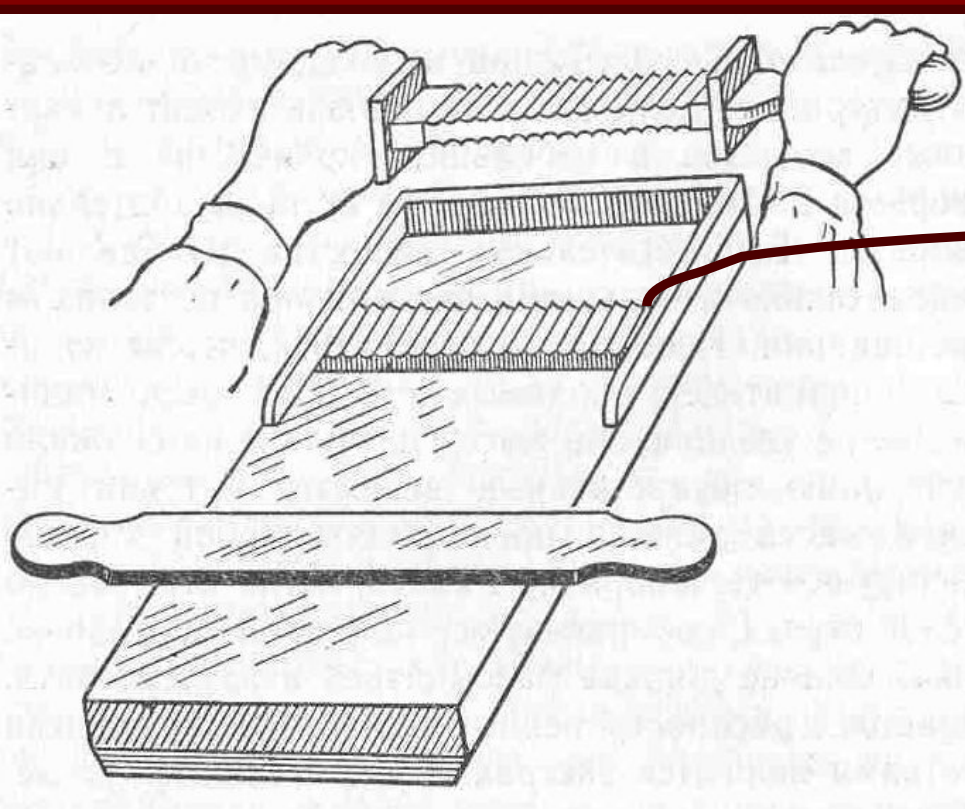
Излишне пластичная масса прилипает к стенкам ступки, к пестику, к пилюльняной машинке; пилюли теряют шарообразную форму под действием своей массы.

Наоборот, чрезмерно упругая масса трудно раскатывается, затрудняет формирование пилюль.

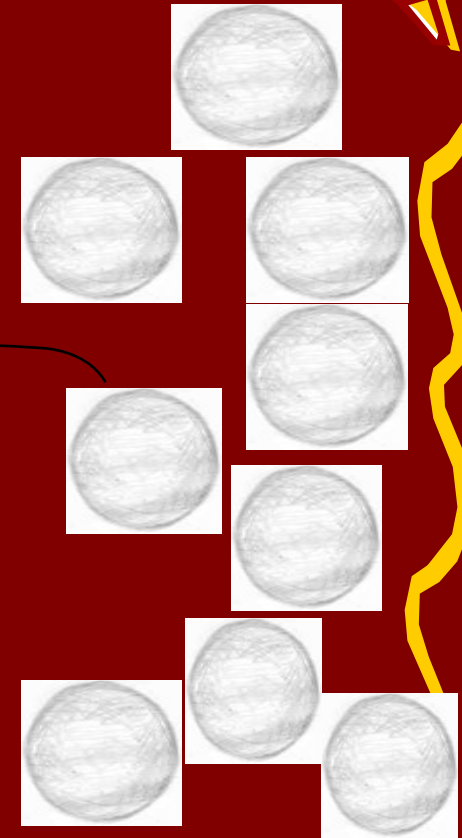
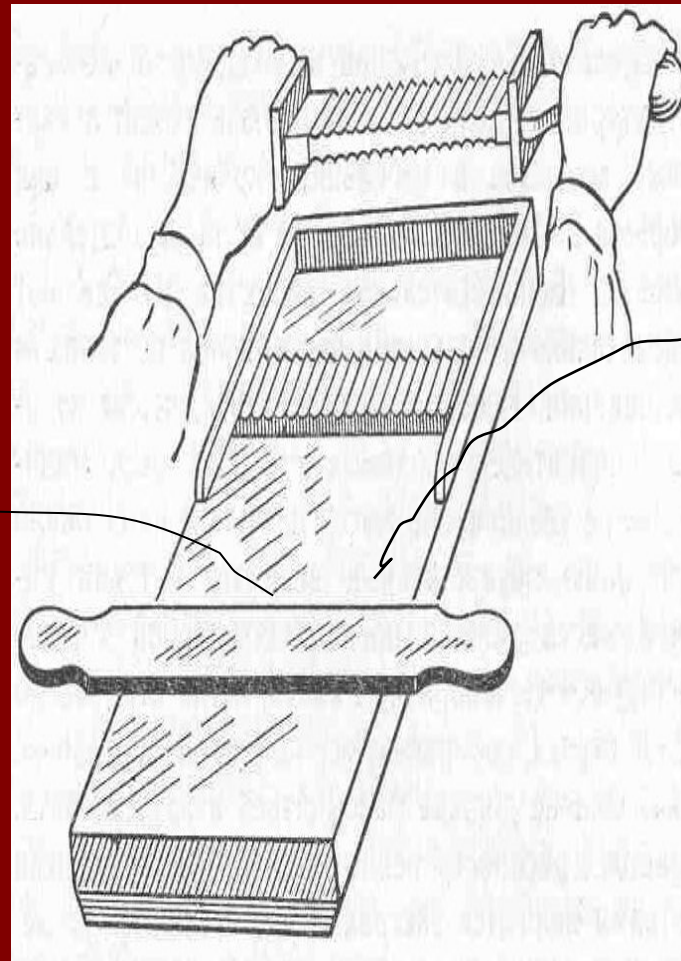


Дозирование и формирование пилюль

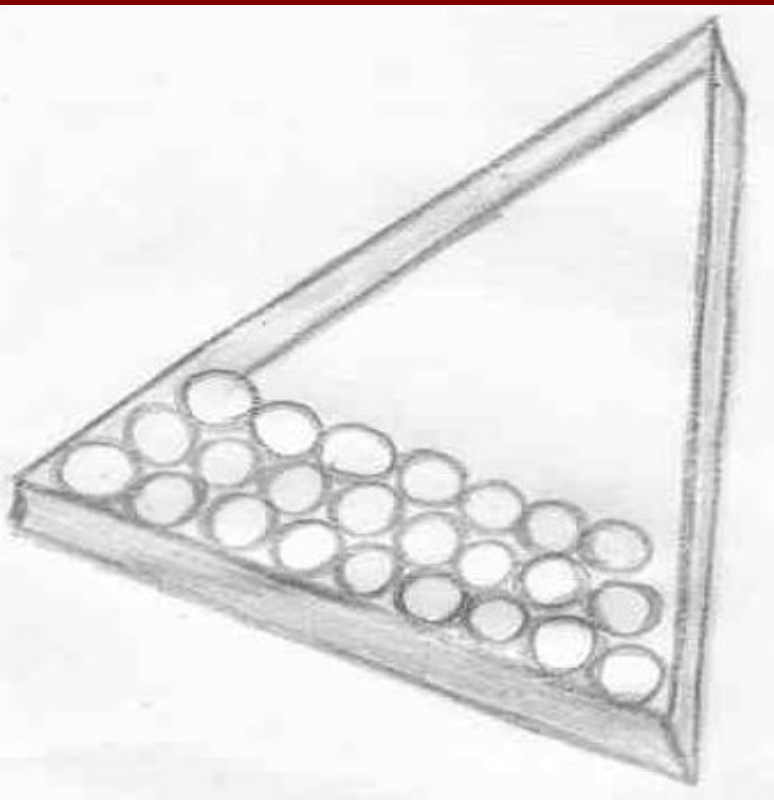
Из взвешенной пилюльной массы на стекле пилюльной машинки с помощью деревянной дощечки формируют шарик, из которого выкатывают стержень.



Стержень помещают между двумя резаками (ножами) и затем возвратно-поступательными движениями верхнего резака и осторожным надавливанием получают одинаковые по размеру шарики.



Во избежание слипания пилюль
при хранении их обсыпают из расчета на 30
пилюль 1,0 - 2,0 глиной белой



Сосчитав число полных
рядов и число пилюль
неполном ряду,
определяют общее число
пилюль по формуле:
$$C = (T^2 + T)/2 + K$$

C - количество пилюль

T - число полных рядов

K - число пилюль в
неполном ряду.

Оценка качества ГОТОВЫХ ПИЛЮЛЬ

- Анализ документации, номер рецепта (сигнатуры, ППК) должны соответствовать, **ДОЗЫ ВЕЩЕСТВ СПИСКОВ А и Б и НЕО** учетных веществ; ППК - расчеты на оборотной стороне и заполнение лицевой стороны с учетом технологии.
- Правильная форма шара, сухая гладкая поверхность.
- Однородность, отсутствие вкраплений на срезе и на поверхности.
- Цвет (пилюли с алкалоидами, с серебром нитратом - белые, с калия перманганатом фиолетовые, пилюли с растительными наполнителями - коричневатые). Запах часто маскируется.
Вкус не проверяют.
- Количество пилюль.
- Масса пилюль и допустимые отклонения до $0,3 \text{ г} \pm 10 \%$, более $0,3 \text{ г} \pm 5 \%$ (пр. № 305)
- Распадаемость пилюль - не более 1 часа.

- **Распадаемость** пилюль проверяют: 1—2 пилюли помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, содержащую 50 мл воды очищенной с температурой 37 ± 2 °С. Колбу покачивают 1—2 раза в секунду.
- **Пилюли считаются распавшимися**, если все взятые для испытания пилюли растворились или превратились в порошок, или распались на части, или превратились в рыхлую массу, легко разрушаемую при прикосновении стеклянной палочкой.

Кислый раствор пепсина

Пепсин	3,0
Кислота хлористоводородная концентрированная	6 мл
Вода очищенная	до 1 л

Щелочной раствор панкреатина

Панкреатин	3,0
Натрия гидрокарбонат	15,0
Вода очищенная	до 1 л



Учитывая сложность состава
пильюльных масс, затруднения
вызывает химический контроль
пильюль, поэтому некоторые
пильюльные массы
изготавливают
«под наблюдением» провизора
аналитика или провизора-
технолога.

