

ТВЕРДЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

- таблетки
- драже
- гранулы



■ Порошки

- сборы
- капсулы
- пилюли
- медицинские пленки



ЛФ с твердой сыпучей ДФ

Порошки. Сборы.

В дисперсологической классификации:

Своб.-дисперсные – порошки, сборы

Связ.-дисперсные – таблетки, драже,
гранулы, микродраже,

ДС – воздух (газовый состав,
механические частицы, м/о, влажность)

ЛФ Порошки (определения) официальная ЛФ

По ГФ X, ст.565

Твердая ЛФ для внутреннего и наружного применения, обладающая свойством сыпучести

по ГФ XI, вып.2, с. 150

Твердая ЛФ для внутреннего и наружного применения, состоящая из одного или нескольких измельченных веществ и обладающая свойством сыпучести

По дисперсологической классификации:

свободные всесторонне, дисперсные системы с твердой дисперсной фазой и газообразной (воздушной) дисперсионной средой

«+»

- простота изготовления по сравнению с таблетками и пилюлями
- удобство приема в сравнении с таблетками для пожилых и детей
- возможность изготовления любого состава в случае отсутствия ГЛФ
- универсальность состава возможны сочетания веществ различной природы и консистенции
- компактность и устойчивость при хранении по сравнению с растворами
- Высокая фармакологическая активность в связи с высокой дисперсностью



«-»

- трудоемкость изготовления (фасовка) по сравнению с растворами
- раздражающее действие на слизистую желудка бромиды по сравнению с растворами
- трудности с маскированием вкуса и запаха необходимость использования соответствующей упаковки
- изменение свойств ЛВ потеря кристаллизационной воды, отсыревание, сорбция CO₂
- медленное действие по сравнению с растворами

Классификация порошков

По применению:

1. для приема внутрь;
2. для наружного применения (присыпки, вдувания, нюхательные порошки);
3. для растворения с целью приготовления растворов (наружного, внутреннего и инъекционного введения)

По составу:

- простые (из одного компонента);
- сложные (из двух и более компонентов)

По степени измельчения:

крупные ($d=0,5\text{мм}$)

среднекрупные ($d=0,315\text{мм}$)

среднемелкие ($d=0,2\text{ мм}$)

мелкие ($d=0,16\text{ мм}$)

мельчайшие ($d=0,125\text{ мм}$)

наимельчайшие ($d=0,1\text{ мм}$)

По характеру дозирования:

- не разделенные на дозы;
- **разделенные**

Способы выписывания порошков

■ **Распределительный** – ЛВ указаны на одну дозу и указано количество доз

при расчете общей массы ЛВ, количество выписанное на 1 дозу умножают на количество доз

Rp.: Dimedroli 0,03
Camphorae 0,5
M.f.p.
D.t.d. N.5
S. по 1 порошку 3 раза в день

$$0,03 \times 5 = 0,15$$

$$0,5 \times 5 = 2,5$$

Масса порошка 2,65

масса дозы 0,53

■ **Разделительный** – ЛВ указаны на все дозы, указано на сколько доз следует разделить

Используется крайне редко (в пилюлях)

Rp.: Dimedroli 0,15
Camphorae 2,5
M.f.p.
Divide in partes aequales N.5
S. по 1 порошку 3 раза в день

$$0,15 + 2,5 = 2,65$$

$$2,65 : 5 = 0,53$$

Масса порошка 2,65

масса дозы 0,53

Требования, предъявляемые к порошкам (по ГФ XI)

1. Сыпучесть
2. Однородность
3. Размер частиц не более 0,16 мм (если нет других указаний в частной НД)
4. Соответствие массе отдельных доз допустимым нормам отклонений (прN°305)
5. Соответствие, входящим в состав ингредиентам
6. Порошки для ран, поврежденной кожи, новорожденных и детей до 1 года должны быть стерильны (размер частиц 0,1 мм) (прN°N° 309, 214)

Основные технологические стадии

1. **Измельчение** – применяют различные технологические приемы для достижения наилучшего результата
2. **Просеивание** - используется в аптеке очень редко в основном для просеивания сборов
3. **Смешивание** - при экстенпоральном изготовлении происходит одновременно с измельчением
4. **Дозирование** - в соответствии с **Пр№ 305** "Нормы отклонений, допустимых при изготовлении лекарственных средств, и фасовки промышленной продукции".
5. **Упаковка** в соответствии с физико-химическими свойствами ингредиентов

Биофармацевтические аспекты ЛФ порошки (СД)

СД «+» на:

- фармакологическую активность
(степень биодоступности, скорость наступления эффекта)
- качество смешивания
- точность дозирования
- агрегативная устойчивость (смесь измельченных ЛВ) не расслаивается

СД «-» на:

- 
1. Рост удельной поверхности
Увеличение свободной поверхностной энергии
 - Сорбция из воздуха влаги и газов
 - условия хранения и выбор материала упаковки
 - оформление
 2. Адсорбция частиц порами ступки и пестика
 - тритурации
 - затирка пор
 3. Особые приемы измельчения

Смешивание

ЛВ в примерно равных количествах

- По мере уменьшения токсичности
- с меньшими потерями в порах ступки
- крупнокристаллические
- легко распыляющиеся

Rp.: Bismuthi subnitratiss
Magnesii oxydi aa 0,5
M.f.p.
D.t.d. N.10
S. Присыпка

Объемная масса веществ

Висмута нитрат основной $1,735 \text{ г/см}^3$

Магния оксид $0,387 \text{ г/см}^3$

ЛВ в резко отличающихся количествах

- По мере уменьшения токсичности
- по принципу «от меньшего к большему»

Rp.: Papaverini hydrochl. 0,02
Dimedroli 0,03
Glucosi 0,5
M.f.p.
D.t.d. N.5
S. по 1 порошку 3 раза в день

- папаверин
- димедрол
- глюкоза

Частные случаи изготовления порошков

С ядовитыми ЛВ

- в специально выделенных ступках
- если ЛВ на всю массу менее 0,05 г - используют тритурации

С полуфабрикатами
по общему правилу
смешивания

трудноизмельчаемые ЛВ

предварительно растворяют с учетом растворимости (ментол, тимол, камфору, иод растирают с 95% этанолом)

С экстрактом красавки

- с сухим - по общему правилу
- с густым - практически не готовят
- с раствором густого - дозируют каплями на основную массу приготовленного порошка

С красящими ЛВ
метод «трехслойности»

С антибиотиками
в асептических условиях

Упаковка порошков



Алгоритм изготовления ЛФ

1. Проверка совместимости ингредиентов
2. Проверка доз
3. Расчет количества ингредиентов
4. Измельчение
5. (Просеивание)
6. Смешивание
7. Дозирование
8. Упаковка
9. оформление паспорта письменного контроля
0. Оформление к отпуску

Оптимальная технология - лучшая из возможных

Rp.: Ac. ascorbinici 0,1
Ac. nicotinicici 0,006
Riboflavini 0,01
Thiamini bromidi 0,005
Glucosi 0,5
Misce ut fiat pulvis.
D.t.d. N.10
S.: по 1 ст.л. 3 р.д.

ЛФ порошки для
внутреннего применения

Пропись многокомпонентная,
выписана распределительным
способом, в состав входят ЛВ:

- кислота никотиновая сп.Б
- кислота аскорбиновая,
- рибофлавин – красящее в-во,
- тиамин бромид
- глюкоза.

Проверка доз

порошок на 10 доз,
никотиновая кислота сп. Б -
ВРД 0,1 РД 0,006;
ВСД 0,5 СД 0,018

дозы не превышены

Проверка совместимости ингредиентов - пропись мануальная

Thiamini bromidum – белый или белый со слегка желтоватым оттенком порошок со слабым характерным запахом, улетучивается, теряет кристаллизационную воду, окисляется на свету, взаимодействует с металлами.

Glucosum – б/ц кристаллы или белый мелкокристаллический порошок б/з, сладкого вкуса, на воздухе теряет кристаллизационную воду.

Acidum ascorbinicum – белый кристаллический порошок б/з, кислого вкуса, окисляется на воздухе и при действии света.

Acidum nicotinicum – белый кристаллический порошок б/з запаха, слабо кислого вкуса, на свету разлагается, окисляется кислородом воздуха. (сп.Б)

Riboflavinum - желто-оранжевый кристаллический порошок со слабым специфическим запахом, горького вкуса, на свету неустойчив.

несовместимостей не выявлено

Расчеты и оформление ППК

Оборотная сторона ППК

аскорбиновая кислота $0,1 \times 10 = 1,0$

никотиновая кислота $0,006 \times 10 = 0,06$

рибофлавин $0,01 \times 10 = 0,1$

тиамина бромид $0,005 \times 10 = 0,05$

глюкоза $0,5 \times 10 = 5,0$

общая масса порошка

$$1+0,06+0,1+0,05+5=6,21 \text{ г}$$

масса развески порошка $6,21/10=0,621 \text{ г}$

Проверка:

$$0,1+0,006+0,01+0,005+0,5=0,621 \text{ г}$$

ППК

Дата 30.03.09 рецепт № 1

Acidum nicotinicum 0,06

Thiaini bromidum 0,05

Acidum ascorbinicum 1,0

Riboflavinum 0,1

Glucosum 5,0

Massa pulverata 6,21

Massa pro dosi 0,62 №10

Приготовил

Проверил

Отпустил

ТЕХНОЛОГИЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ

В ступку № 5 на ВР-5 отвешиваем 5,0 г глюкозы и измельчаем ее в течение 120 секунд, одновременно затирая поры ступки в-вом выписанном в большем количестве, для снижения потерь в порах ступки в-ва списка Б и в-в выписанных в меньших количествах, глюкозу отодвигаем к краю ступки.

В эту же ступку на ВР1 последовательно отвешиваем никотиновую кислоту, т.к. это вещество списка Б, измельчаем, затем тиамин бромид и аскорбиновую кислоту также измельчаем.

На отдельных для красящих ЛВ весах ВР1 отвешиваем 0,1 г рибофлавина, в ступку на измельченные ингредиенты порошка помещаем часть измельченной глюкозы, на нее высыпав рибофлавин и сверху закрываем оставшейся глюкозой, т.о. красящее ЛВ оказывается между двух слоев порошка (ступка предохраняется от сильного загрязнения пор) и перемешиваем до однородности.

Однородность порошка проверяют надавливая пестиком на порошковую массу и рассматривая ее невооруженным глазом, блесок и кристаллов не должно быть обнаружено.

Развешиваем на ВР5 по 0,62 г на 10 доз.

Оформление к отпуску и контроль при отпуске пр.214:

- 1 анализ документации: номера препарата, рецепта, ППК соответствуют др. др; дозы вещества списка Б не завышены; расчеты сделаны верно, ППК выписан правильно;
2. Оформление: ровно наклеена этикетка, “Порошки”, указаны № аптеки, № рецепта, ФИО больного, количество порошков способ применения, дата изготовления, цена,. Срок хранения 10 суток. Препарат имеет красивый товарный вид;
Дополнительная надпись: хранить в сухом, прохладном месте
- 3.Упаковка: Порошки упакованы в воцаные капсулы, в соответствии со свойствами ингредиентов (все ЛВ гигроскопичны). Капсулы аккуратно уложены в картонную коробочку с соответствующей этикеткой. Количество порошков 10 (как указано в рецепте);
4. Органолептический контроль: порошки желтого цвета со специфическим запахом, посторонние механические включения отсутствуют, кисло-сладкого вкуса;
5. отклонения в массе соответствуют нормам допустимых отклонений для порошков: $0,62 \pm 5\%$ (0,59-0,65г) (пр.№305)

Технологическая схема получения порошков в условиях производства:

- Измельчение исходных материалов с помощью измельчающих машин
 - барабанная шаровая мельница. Полученный измельченный материал взвешивают.

↓
- Разделение частиц порошка по размерам с помощью ситовой виброустановки (просеивание)
 - Отдельно взвешивают просев и отсев для составления материального баланса

↓
- Смешивание отдельных компонентов с помощью смесителей для сыпучих порошкообразных веществ
 - валковые смесители с сигмообразными лопастями и циркуляционные смесители

↓
- Контроль качества (испытание на подлинность, колич. определение, однородность, дисперсность)

↓
- Фасовка и упаковка порошков с помощью дозаторов.

ФСП порошок :

- 1. Название препарата на русском языке МНН на русском языке
- 2. Состав
- 3. Описание внешнего вида
- 4. Однородность дозирования (для дозированных)
- 5. Размер частиц
- 6. Растворимость
- 7. Средняя масса, отклонение в массе
- 8. Подлинность
- 9. Количественное определение
- 10. Микробиологическая чистота
 - В нестерильных препаратах (порошки для внутреннего применения) не допускается присутствие бактерий сем. Enterobacteriaceae (*Escherichia coli*), *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*; в 1,0 г порошка для внутреннего применения не должно быть более **1000 бактерий и 100 плесневых или дрожжевых грибов.**
 - В 1,0 г порошка для наружного применения (присыпки) может быть не более **100 (суммарно) жизнеспособных бактерий и грибов** при отсутствии патогенных микроорганизмов.
 - В порошках для детей от 1 года не должно быть более **500 бактерий и 50 плесневых или дрожжевых грибов.**
 - В порошках для детей от 1 мес. до 1 года не должно быть суммарно более **50 жизнеспособных бактерий и грибов** при отсутствии патогенных микроорганизмов.
 - Для новорожденных детей порошки должны быть стерильными.
- 11. Упаковка
- 12. Маркировка

Сборы

- **Сборы лекарственных** – это смеси нескольких видов резаного или крупноизмельченного ЛРС, к которым иногда добавляют соли или эфирные масла.

Преимущества сборов:

- наличие в растительном сырье действующих веществ в нативном виде,
- простота приготовления,
- экономическая целесообразность,

Недостатки сборов:

- незавершенность лекарственной формы
- неточность дозировки.

Виды сборов

По виду ЛФ

- Дозированные (в брикетах, в фильтрпакетах)
- Не дозированные в картонных пачках

По составу

- Простые состоят из одного вида ЛРС
- сложные из нескольких видов ЛРС

По способу применения

- внутренние:
 - вяжущие, желчегонные, потогонные, грудные
- наружные:
 - для полосканий, для ванн
- ингаляционные

Форма выпуска сборов – картонные коробки, фильтр-пакеты, брикеты по типу прессованного дозированного лекарственного сырья.

Технологическая схема производства сборов:

- Измельчение с помощью траво- и корнерезок, валковых и других мельниц.
- Просеивание через сито с размером отверстий 0,2 мм.
- Смешивание в смесителях с вращающимся корпусом
- Упаковка с помощью дозаторов.

Особенности измельчения ЛРС

- Для измельчения ЛРС наиболее эффективны машины **изрезающего действия**. Основной частью в этих машинах являются ножи, устройством и характером движения которых определяется тип и конструкция:
 - - траворезок;
 - - корнерезок

Изрезающие машины	Тип ножей	Схема измельчения
Траворезка-соломорезка	Барабанные и дисковые ножи	Сырье по транспортеру подается к изрезающему устройству и далее уже изрезанное сырье поступает в тару.
Корнерезки с гильотинными ножами	Гильотинные ножи	
Барабанные траворезки	Ножевой барабан с изогнутыми ножами	
Ножевая мельница	Режущие пластинки	

ФСН сбор:

1. Название препарата на русском и латинском языках.
2. Латинское и русское название производящего растений и семейства.
3. Состав: трава%, корневищ с корнями.....% и т.д.
4. Однородность сбора
5. Степень измельчения, (определяется назначением сбора).

Сборы для приготовления настоев и отваров для приема внутрь, должны иметь следующие размеры частиц:

(листья и травы – 4-6 мм, стебли, кора и корни – 3 мм, плоды и семена – 0,5 мм, ингаляционные сборы – 3 мм, Сборы для ванн наружного применения – 2 мм).

6. Подлинность: 1) внешние признаки, 2) микроскопия
3) качественные (гистохимические) реакции, 4) ТСХ (извлечения)
7. Числовые показатели: 1) содержание БАВ, 2) потеря в массе при высушивании, 3) зола общая; 4) зола нерастворимая в 10% растворе кислоты хлористоводородной; 5) допустимые примеси: частицы сырья, изменившие окраску, другие части растения, не подлежащие заготовке, органическая примесь,
8. Микробиологическая чистота;
7. Упаковка цельного и измельченного сырья (ангро), фасованной продукции (пачки, брикеты, фильтр-пакеты и др.).
7. Маркировка. Дополнительно указывается: "Продукция прошла радиологический контроль СанПиН 2.3.2560-96"
8. Хранение
9. Срок годности
10. Фармакологическая группа.