

Тема 1. Мази Словарь терминов

Мази [2, 1]
Собственно мази [2, 1]
Гели [2, 1]
Кремы [2, 1]
Пасты [2, 1]
Линименты [2, 1]
Гомогенные линименты [Теоретический материал]
Гетерогенные линименты [Теоретический материал]
Сапонименты [Теоретический материал]
Вазолименты [Теоретический материал]
Силименты [Теоретический материал]
Олименты [Теоретический материал]
Гидрофобные (жировые) основы [2, 1]
Гидрофильные основы [2, 1]
Дифильные основы [2, 1]
Мази глазные, гели глазные [3, 1]
Стерилизация горячим воздухом [5, 1]

Контрольные вопросы к занятию

1. Дайте определение мазям в соответствии с действующей ГФ.
2. Приведите классификацию мазей.
3. Приведите классификацию мазевых основ.
4. Дайте характеристики основам, применяемым в технологии мазей.
5. Какие требования предъявляют к мазям?
6. В какой концентрации и на какой основе готовят мази, если нет указаний врача?
7. Перечислите технологические стадии изготовления мазей в различных дисперсных системах.
8. В каких случаях образуются мази-растворы и мази-сплавы?
9. В каких случаях образуются мази суспензионного или эмульсионного типа?
10. Перечислите технологические приемы изготовления мазей-сплавов, мазей-растворов.
11. В какой последовательности и при какой температуре вводят в мази летучие вещества?
12. Как изготавливают линименты с летучими растворителями (техника безопасности при изготовлении и хранении)?
13. Особенность изготовления суспензионных мазей. В каких случаях и для каких целей при изготовлении вводят вспомогательную жидкость?
14. Какие мази называют пастами? Особенности технологии.
15. Какие эмульгаторы используют в технологии мазей?
16. Как определяется тип мази?
17. Как вводят гидрофобные и гидрофильные лекарственные вещества в эмульсионные основы?
18. Что необходимо учитывать при расчете количества воды для растворения лекарственных веществ?
19. Оформление мазей к отпуску.
20. Оценка качества мазей в условиях производственной аптеки.

Пример оформления ситуационных задач, для выполнения контрольных работ приведен в приложении № 5

ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ

В соответствии с ОФС (общей фармакопейной статьей) .1.4.1.0008.15 «Мази» Мазь – мягкая лекарственная форма, предназначенная для нанесения на кожу, раны и слизистые оболочки. Общая классификация мазей представлена на рис. 2. приложения 2.

Требования к мазям

1. Должна быть мягкой консистенции и обеспечивать удобство нанесения на кожу и слизистые.
2. Лекарственные вещества должны быть максимально диспергированы (измельчены) и равномерно распределены по всей массе мази (т.е. мазь должна быть однородной).
3. Быть стабильны при хранении.
4. Должны отсутствовать механические включения.
5. Неизменность состава при применении и хранении.
6. Соответствие концентрации лекарственного вещества и массы мази, выписанном в рецепте.
7. Быть микробиологически чистой.
8. Стерильной для мазей, вводимых в полости тела, не содержащих микроорганизмов (среднее ухо, матка, мочевого пузыря), наносимых на поврежденную кожу или слизистую (раны, ожоги, обморожения), содержащие антибиотики и другие антимикробные вещества для глазных мазей, для новорожденных и детей до 1 года.

Способы прописывания мазей

1. Перечисляют лекарственные вещества и основу с указанием их количеств	
Rp.: Streptocidi 3,0 Vasellini 97,0 Misce, ut fiat ung. D.S.:	Rp.: Streptocidi 3,0 Vasellini ad 100,0 Misce, ut fiat ung. D.S.:
2. Указывают концентрацию лекарственных веществ и массу мази. Иногда комбинируют обою способами прописывания.	
Rp.: Unguenti Streptocidi 3% 100,0 D.S.:	Rp.: Unguenti Streptocidi 3,0 - 100,0 Ephedrini hydrochloridi 1,0 Misce, ut fiat ung. D.S.:
3. В некоторых случаях концентрацию мази не указывают	
Rp.: Unguenti Sulfuri 100,0 D.S.:	Rp.: Unguenti Zinci 100,0 D.S.:

Условия изготовления мазей

Мази могут быть изготовлены в обычной ассистентской комнате или в ассистентской-асептической.

В асептических условиях изготавливаются только мази:

- вводимые в полости тела;
- наносимые на обширные раны и ожоговые поверхности
- глазные
- с антибиотиками
- для новорожденных и детей до 1 года.

Все остальные мази асептических условий не требуют.

Правила определения типа мази

Для того, чтобы определить тип мази и особенности ее технологии (изготовления) необходимо дать описание действующим и вспомогательным веществам (субстанциям), входящим в состав мази. Описание, температура плавления или улетучивания. Особенно важна информация о растворимости в часто встречаемых в фарм. технологии растворителях (вода, спирт и масла или жиры).

1. Если субстанция растворима в мазевой основе или легко сплавляется с ней, значит получается гомогенная мазь.

2. Если субстанция не растворима или трудно растворима в мазевой основе или требуется значительное количество растворителя, или вводится антибиотик, то готовится мазь-суспензия. Есть и исключения, когда субстанции легко растворимы во вспомогательном растворителе, но в виде раствора может оказать токсичный эффект, тогда также изготавливается мазь-суспензия (такие случаи нужно просто запомнить).

3. Если для растворения субстанции требуется незначительное количество растворителя по свойствам противоположной основе, тогда изготавливается мазь эмульсия.

Основы мазевые. Правила их выбора.

Мазевые основы обеспечивают необходимую массу мази, требуемую концентрацию лекарственных веществ и подходящую консистенцию.

Требования предъявляемые к основам для мазей:

1. Обеспечивать нужную консистенцию мази;
2. Быть химически индифферентной;
3. Нейтральной реакции;
4. Быть фармакологически индифферентной (но иногда могут оказывать противовоспалительное, ранозаживляющее действие);
5. Основы могут контролировать проникновение лекарственных веществ в глубокие слои кожи или всасывание в организм;
6. Хорошо воспринимать и легко отдавать лекарственные вещества;
7. Легко наноситься и смывать с кожи и белья, немаркость;
8. Устойчивость при хранении, микробиологическая стабильность;
9. Должны быть дешевы и доступны.

Основу для мазей следует выбирать с учетом назначения лекарственного средства, эффективности, безопасности и биодоступности действующих веществ, совместимости компонентов лекарственного средства, реологических свойств, стабильности в течение срока годности. Общая классификация приведена в приложении 2 (Рис. 2)

Основы, используемые при производстве мазей, подразделяются на:

- гидрофобные: жировые (липофильные) (природные жиры, растительные масла, гидрогенизированные жиры и их сплав с растительными маслами и жироподобными веществами и др.), углеводородные (вазелин, вазелиновое масло, петролат, парафин, церезин и другие сплавы углеводородов), силиконовые (эсилон-аэросильная основа и др.) и пр.;

- гидрофильные: гели высокомолекулярных углеводов (эферы целлюлозы, крахмала, агара) и белков (желатина, коллагена и др.), гели неорганических веществ (бентонита), гели синтетических высокомолекулярных соединений (полиэтиленоксида, поливинилпирролидона, полиакриламида) и др.;

- дифильные: абсорбционные основы – безводные сплавы гидрофобных основ (сплав вазелина с эмульгатором Т1, Т2 или другими эмульгаторами), эмульсионные основы типа вода/масло (композиция воды, гидрофобной основы и соответствующего эмульгатора, консистентная эмульсия вода/вазелин и др.), реже - масло/вода (композиция липофильных компонентов, эмульгаторов и воды, в качестве эмульгаторов используют натриевые, калиевые, триэтаноламиновые соли жирных кислот, полисорбат-80) и др.

В качестве вспомогательных веществ для мазей используют эмульгаторы типа масло/вода и вода/масло, гелеобразователи, antimicrobные консерванты, антиоксиданты, солубилизаторы, вещества, повышающие температуру плавления и вязкость, гидрофобные растворители, воду и гидрофильные растворители, отдушки и дезодорирующие средства, регуляторы рН, красители, ароматизаторы и др.

1. К природным основам относятся: жиры, жирные масла, вазелин, вазелиновое масло, ланолин, воск пчелиный, бентонит, ситостерин, крахмал, желатин, коллаген, хитозан.

2. К синтетическим: силиконовые жидкости, аэросил, поливинилпирролидон, ПЭО.

3. К полусинтетическим: гидрогенизированные жиры, производные целлюлозы, натрия альгинат.

1. К гидрофобным относятся: животные жиры (свиной, бычий), растительные жиры и масла (твердые: кокосовое, пальмовое, пальмоядровое, какао; жидкие: оливковое, персиковое, кунжутное, пальмовое, касторовое, подсолнечное, льняное, хлопковое); гидрогенизированные жиры (гидрожир, комбижир), углеводородные (вазелин, вазелиновое масло, парафин, петролатум, нефть нафталанская, озокерит, церезин, искусственный вазелин), воски (пчелиный желтый и белый, спермацет), основы, содержащие силиконы (эсилон, аэросил)

2. Гидрофильные: природные полисахариды (метилцеллюлоза, натрий-карбоксиметилцеллюлоза, крахмал), природные белки (желатиновые глицерогели, коллаген), синтетические ВМС (полиэтиленоксиды), гели поливинилпирролидона (ПВП), гели поливинилового спирта (ПВС) и др.

3. Гидрофобно-гидрофильные (дифильные):

А) Абсорбционные гидрофобные: сочетание гидрофобных основ с ланолином безводным или другими ПАВ

Б) Абсорбционные гидрофильные: сочетание гидрофильных веществ с ПАВ

Эмульсионные: многокомпонентные основы + вода.

а) тип масло/вода (эмульгатор Твин-80)

б) тип вода/масло (эмульсионная консистентная основа)

Таблица 1. Часто встречаемые основы с ланолином

№ п/п	Основа	Состав
1	Ланолин водный	Ланолина безводного 70 частей Воды очищенной 30 частей
2	Ланолина водного, вазелина поровну	Ланолина безводного 168 ч. Вазелина 240 ч. Воды очищенной 72 ч.
3	Основа для глазных мазей	Вазелина 9 ч Ланолина безводного 1 ч.
4	Основа для мазей с антибиотиками	Вазелина 6 ч Ланолина безводного 4 ч.

Итак: чаще всего основа в рецепте указана, но если она не обозначена или пропись авторская, то необходимо обратиться к нормативной документации (ГФ, ФС, приказ, справочники) и использовать основу, указанную там.

Если пропись не нормирована или не стандартная, то чаще всего используется вазелин.

Если в рецепте выписан ланолин, но не указан безводный или водный, то подразумевается водный.

Общие правила изготовления мази

При отсутствии указаний о концентрации лекарственных веществ в рецепте и в нормативной документации готовится 10 %-я мазь (если мазь содержит лекарственные вещества, относящиеся к списочным, то указание их концентрации обязательно).

Стадии изготовления мази приведены в приложении 4.

Введение лекарственных веществ основу

1. Жирорастворимые лекарственные вещества предварительно расплавляют в сплаве гидрофобной основы или гидрофобных компонентах сложных основ;

2. Водорастворимые лекарственные вещества растворяют в воде, являющейся составной частью мази, а затем смешивают с основой. Если в рецепте выписаны водорастворимые вещества, а основа только жировая, то субстанцию предварительно растворяют в минимальном количестве воды очищенной, а раствор эмульгируют равным количеством ланолина безводного и смешивают с основой (следует учитывать, что вазелин может инкорпорировать до 5% воды или водных растворов и до 40% глицерина). Воды очищенной допускается вводить дополнительно в массу не более допустимой нормы отклонения от общей массы мази. Если такого количества не достаточно для полного растворения действующего вещества, то вещество будет находиться в мази частично в растворенном виде, а частично в виде суспензии. Если масса дополнительно вводимого ланолина безводного будет превышать допустимую норму отклонения от общей массы мази, то тогда следует уменьшить количество основы, что бы общая масса мази соответствовала требованиям приказа 751 н.

3. Нерастворимые ни в воде, ни в основе лекарственные вещества предварительно измельчают в наимельчайший порошок и:

а) если концентрация вводимого вещества менее 5%, то порошок растирают с половинным количеством (от массы лекарственных веществ) жидкости близкой по свойствам к основе (например: основа - вазелин : жидкость - вазелиновое масло);

б) если концентрация вводимого вещества от 5% до 25%, то порошок растирают с половинным количеством (от массы лекарственных веществ) предварительно расплавленной основы;

в) если концентрация вводимого вещества более 25%, то порошок растирают со всем количеством основы.

4. Летучие вещества вводят в состав мазей в последнюю очередь при температуре не выше 40° С;

5. Сухие и густые экстракты растирают с равным количеством спирто-глицерино-водной смеси (1:3:6).

Особые случаи введения лекарственных веществ

1. Антибиотики, цинка сульфат и резорцин вводят в мази по типу суспензии.
2. Протаргол, колларгол предварительно растирают в половинном (от их масс) количестве глицерина, затем растворяют в двойном (от массы действующих веществ) количестве воды очищенной.
3. Танин растворяют в равном количестве горячей воды или горячей ступке в зависимости от массы.
4. Йод кристаллический предварительно растворяют в насыщенном растворе калия йодида (см.р-р Люголя).
5. Избегая перекристаллизации из насыщенных растворов некоторые субстанции рекомендуется вводить по типу суспензии (магния сульфат, калия йодид, сульфацил-натрия, кислота борная, натрия тетраборат, этакридина лактат, фурациллин).

Все мази изготавливаются по массе в ступке аптечной или смесителе.

Допустимые нормы отклонения в общей массе мазей указаны в таблице № 7 приложения № 3 приказа 751н (см. Приложение 3).

Технология мазей должна обеспечивать максимальное диспергирование и равномерное распределение действующих веществ в основе. Консистенция мази должна обеспечивать легкость нанесения и равномерное распределение на коже или слизистой оболочке. Стабильность мази должна гарантировать неизменность ее состава при хранении и применении.

Мази на гидрофобной основе приготовлены, как правило, на углеводородных основах и могут содержать другие гидрофобные вспомогательные вещества (растительные масла, жиры животного происхождения, воски, синтетические глицериды и жидкие полиалкилсилоксаны). В их состав может быть введено только незначительное количество воды или водных растворов.

Мази на эмульсионной основе могут абсорбировать большое количество воды и образуют эмульсии типа вода/масло или масло/вода в зависимости от природы эмульгатора. Эмульсии вода/масло образуются при использовании таких эмульгаторов, как спирты шерстного воска, сложные эфиры, моноглицериды и жирные спирты. Эмульсии масло/вода образуются при использовании таких эмульгаторов, как жирные спирты, полисорбаты, цетостеариловый эфир макрогола, сложные эфиры жирных кислот с макроголами.

Мази на гидрофильной основе смешиваются с водой и обычно состоят из смесей жидких и твердых полиэтиленгликолей. В состав таких основ могут быть введены липофильные вещества и эмульгаторы типа масло/вода.

Кремы на гидрофобной эмульсионной основе приготовлены на основе эмульсии вода/масло или масло/вода/масло, стабилизированной подходящими эмульгаторами.

Кремы на гидрофильной эмульсионной основе приготовлены на основе эмульсии масло/вода или вода/масло/вода, стабилизированной подходящими эмульгаторами. К ним также относят коллоидные дисперсные системы, которые состоят из диспергированных в воде или в смешанных водно-гликолевых растворителях высших жирных спиртов или кислот, которые стабилизированы гидрофильными ПАВ.

Олеогели – гели, приготовленные на основах, состоящих из гидрофобного растворителя (вазелиновое или растительное масло и др.) и липофильного гелеобразователя (полиэтилен низкомолекулярный, кремния диоксид коллоидный, алюминиевое или цинковое мыло и др.).

Гидрогели – гели, приготовленные на основах, состоящих из воды, гидрофильного смешанного или неводного растворителя (глицерин, пропиленгликоль, этанол, изопропанол) и гидрофильного гелеобразователя (карбомеры, производные целлюлозы, трагакант и др.)

Затруднительные случаи изготовления мазей

1. При изготовлении мазей-растворов на гидрофобных основах введение некоторых лекарственных веществ (ментол, камфора, скипидар) в значительных количествах может образовывать эвтектические смеси с понижением температуры плавления мази. Для устранения затруднения и уплотнения мази в состав основ вводят тугоплавкие вещества (воск, парафин).

2. При изготовлении мазей суспензионного типа возможно взаимодействие веществ (при совместном диспергировании) с образованием комплексов. В этом случае диспергируют отдельно с подходящей жидкостью, а полученные пульпы – концентраты объединяют.

3. Затруднения, возникающие при изготовлении мазей эмульсионного типа (несмешиваемость гидрофильной и гидрофобной фаз, взаимодействие лекарственных веществ между собой), можно устранить следующими способами:

- а) применением технологических приемов:
- эмульгирование в теплой ступке;
 - адсорбция жидкостей порошками, входящими в состав мазей;
 - изготовление двух масс с последующим их объединением (в случае взаимодействия лекарственных веществ друг с другом;
- б) использование минимального количества вспомогательных веществ:
- замена части вазелина на ланолин безводный;
 - использование сплавов вазелин-ланолин, обладающих наибольшей эмульгирующей способностью водных и спиртовых жидкостей.

Особые случаи изготовления мазей

Мази, содержащие настойки

Rp.: Dimedroli 2,0
 Tinc. Valerianae
 Tinc. Convallariae ana 20 ml
 Lanolini anhydrici 40,0
 Unguenti Zinci 120,0
 M., f. unguentum
 D.S.: Наносить на кожу

Выписана мазь комбинированного типа: цинка оксид образует мазь суспензионного типа, димедрол и настойки – эмульсионного типа.

При изготовлении данной мази с использованием готовой цинковой мази возможно расслоение, т.к. 40 г. ланолина безводного не способно заэмульгировать равное количество настоек (40 мл). 100 г. ланолина безводного способно заэмульгировать 30-40 мл 70 % -спирта этилового.

В данном случае целесообразно готовить мазь цинковую из составных компонентов, а настойки эмульгировать сплавом ланолина безводного с вазелином (1:1).

Лицевая сторона ППК к Rp.№... Дата	Расчеты на оборотной стороне ППК
Lanolini anhydrici 40,0	120,0 мази цинковой 10 % = 12,0 цинка оксида
Vaselini 40,0	Вазелина 120-12=108,0
Zinci oxydi 12,0	100,0 сплава вазелин+ланолин б/в (1:1) эмульгируют 80 мл 70 % спирта этилового.
Dimedroli 2,0	100,0 – 80 мл
Tinc. Valerianae 20 ml	X – 40 мл X=50,0
Tinc. Convallariae 20 ml	25,0 вазелина+ 25,0 ланолина б/в. Т.к. в прописи ланолина 40,0, то + 40,0 вазелина.
Vaselini 68,0	Оставшееся количество вазелина 108-40=68,0
Mo=197,5 (с учетом плотности настоек)	
Подпись изгот.	

На водяной бане в фарфоровой чашке сплавляют по 40,0 вазелина и ланолина б/в. В теплой ступке измельчают цинка оксид с примерно 6,0 теплого сплава, добавляют оставшийся сплав, перемешивают и постепенно вливают заранее приготовленный раствор димедрола в настойках, эмульгируют, затем примешивают остальной вазелин. Проверяют на однородность, переносят в отпускную банку, укупоривают, оформляют.

Мази, содержащие соки растений

Rp.: Succı Kalanchöes 40,0
 Furazolidoni
 Novocaini ana 0,25

Lanolini anhydrici 60,0

M., f. unguentum

D.t.d. № 2

S.: Наносить на рану.

Выписана мазь комбинированного типа: сок каланхое и новокаин – эмульсионная, фуразолидон – мазь-суспензия. Сок эффективнее эмульгируется в нагретом состоянии теплым ланолином безводным. Фуразолидон тщательно измельчают (может быть заменен на фурацилин).

В теплой ступке фуразолидон тщательно растирают с несколькими каплями вазелинового масла (по правилу Дерягина – 0,25), затем, растирая, смешивают с нагретым ланолином безводным.

Сок каланхое отвешивают в подставку, слегка нагревают и растворяют новокаин. Постепенно, небольшими порциями, добавляют в ступку, тщательно эмульгируя теплым ланолином до получения однородной массы.

Отпускают в банках темного стекла.

Лицевая сторона ППК к Rp.№... Дата _____	Расчеты на оборотной стороне ППК
Furazolidoni 0,5	Фуразолидона $0,25 \cdot 2 = 0,5$
Olei vaselini 0.25	Вазелинового масла $\frac{1}{2} \cdot 0,5$
Succi Kalanchöes 80,0	$M_0 = 201,0$ (вспомогательные вещества, входящие в допустимые нормы отклонения в общей массе мази не учитываются).
Novocaini 0,5	
Lanolini anhydrici 120,0	
<hr/> M ₀ =201,0	
M ₁ =100,5 № 2	
Подпись изгот.	

Несовместимые сочетания в мазях

Мази. Большая часть мазей, отпускаемых ex tempore, изготавливается по давно апробированной практикой или утвержденным прописям. Поэтому случаи поступления в аптеки нерациональных прописей сравнительно редки. Несовместимость в мазях может проявляться двояко: 1) мазевые основы оказываются несовместимыми с вводимыми в них веществами; 2) введенные в основу компоненты оказываются несовместимыми между собой.

Несовместимость основы с введенными в нее веществами. Мазевые основы, содержащие МЦ, натрий-КМЦ, натрия альгинат и т. п., несовместимы с дегидратирующими компонентами (растворы солей высокой концентрации, спиртовые растворы, настойки), поскольку дегидратация немедленно сказывается на уменьшении вязкости системы. Кроме того, эти основы несовместимы с оксидом цинка» резорцином, спиртовыми растворами йода; альгинатовые основы - с солями кальция и тяжелых металлов; МЦ - с танином; бентонит - солями двух- и трехвалентных металлов. На вязкостные свойства основ из ВМС большое влияние оказывает также рН среды. Оптимальная вязкость сохраняется лишь в определенном интервале рН. Например, 1% раствор натрий-КМЦ имеет максимальную вязкость в пределах рН от 6 до 9: при рН ниже 6 или выше 9 она быстро уменьшается.

Несовместимость лекарственных веществ между собой. О протекающих в мазях химических реакциях между лекарственными веществами можно судить только по изменению важных признаков мазей, визуально фиксируемых (изменение цвета мази, появление несвойственного лекарственной форме запаха, выделение газов из мази и т. п.). Однако изменения в химическом составе мазей могут протекать и без видимых проявлений.

Не подлежат выполнению, например, следующие прописи, в которых наблюдается изменение цвета мази.

Яр.: Resorcini 1,0

Zinci oxydi 4,0

Hydrargyri amidochloridi 3,0

Lanolini

Vaselini aa 15,0

M., f. unguentum
D.S. Мазь для рук

Изготовленная мазь темнеет. Резорцин, окисляясь, восстанавливает ртути амидохлорид до металлической ртути.

Rp.: Unguenti Kalii iodidi 30,0
Solutionis Plumbi subacetatis 2 ml
M., f. unguentum
DS. Мазь для втирания в суставы

При смешивании мази калия йодида с раствором свинца ацетата основного она приобретает ярко-желтый цвет в результате образования свинца йодида.

В практике аптек отмечены следующие случаи изменения запаха и газообразование в мазях:

Rp.: Acidi salicylici 10,0
Unguenti Wilkinsoni 90,0
MDS. Мазь для втирания (антипаразитарная мазь)

При хранении мази наблюдается выделение углекислого газа, который образуется в результате взаимодействия карбоната кальция, входящего в состав мази Вилькинсона с салициловой кислотой.

Часто при назначении в мазях антибиотиков и других лекарственных веществ наблюдаются случаи, когда изменяется состав мази без видимых проявлений, например:

Rp.: Cocaini hydrochloridi 0,2
Extracti Belladonnae 1,0
Kalii iodidi 1,5
Jodi puri 0,15
Vaselini 15,0
M., f. unguentum
DS. Для втирания в суставы

Сочетание йода с калия йодидом образует нерастворимые соединения с алкалоидами из экстракта красавки и кокаином. Терапевтическая активность мази резко снижается.

ЛИНИМЕНТЫ

В соответствии с ОФС (общей фармакопейной статьей) .1.4.1.0008.15 «Мази» линимент – мягкая лекарственная форма для местного применения, обладающая свойством текучести при температуре тела. С физико-химической точки зрения – это дисперсные системы с различной степенью дисперсности и гомогенности. Линименты применяют наружно для втирания в кожу, для повязок и тампонов.

Общая классификация линиментов приведена в приложении 6.

Особенности гомогенных линиментов

Гомогенные линименты – жидкие прозрачные смеси взаимно растворимых или смешивающихся ингредиентов (спирты, эфиры, хлороформ, метисалицилат) либо студнеобразные смеси мыла в спирте с добавлением лекарственных веществ.

Общая технология. Готовят по массе в сухом флаконе для отпуска по правилам приготовления неводных растворов и смешивания жидкостей.

1. Сухие лекарственные вещества помещают во флакон в первую очередь, растворяют в соответствии с их растворимостью;

2. Летучие и пахучие жидкости (скипидар, метилсалицилат, эфирные масла) добавляют в последнюю очередь;

3. Жирорастворимые лекарственные вещества (камфора, ментол, тимол, анестезин до 3 %) помещают во флакон для отпуска, добавляют растительное масло и нагревают на водяной бане при температуре не выше 50 °С.

Особенности гетерогенных линиментов

Суспензионные линименты – тонкие взвеси нерастворимых лекарственных веществ в глицерине, жирных маслах, силиконовых жидкостях (неустойчивая система).

Важно очень тонкое измельчение лекарственных веществ твердой фазы, использование вязких жидкостей в качестве дисперсионной среды, добавление ПАВ, агентов, уплотняющих и загущающих основу.

Готовят по правилам изготовления суспензий и суспензионных мазей.

Эмульсионные линименты – гетерогенные системы, состоящие из несмешивающихся жидкостей. Эмульсии прямого и обратного типа в зависимости от эмульгатора. В некоторых линиментах эмульгатор образуется в процессе изготовления. Готовят по массе

Остальные линименты встречаются редко.

Литература для студентов:

а) основная учебная литература:

1. Фармацевтическая технология. Изготовление лекарственных препаратов [Электронный ресурс] / Гаврилов А.С. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970414255.html> (глава 5, 27, 28,29,30, 32).

б) дополнительная литература:

2. ОФС 1.4.1.0008.15 «Мази» (ГФ XIII том 2, стр. 67-73) <http://femb.ru/feml>
3. ОФС.1.4.1.0003.15 «Глазные лекарственные формы» (ГФ XIII том 2, стр. 28-37) <http://femb.ru/feml>
4. ОФС.1.4.1.0013.15 «Суппозитории» (ГФ XIII том 2, стр. 91-95) <http://femb.ru/feml>
5. ОФС.1.1.0016.15 «Стерилизация» (ГФ XIII том 1, стр. 323-337) <http://femb.ru/feml>
6. ОФС 1.1.0010.15 «Хранение лекарственных средств» (ГФ XIII том 1, стр. 207-217) <http://femb.ru/feml>
7. Постановление Правительства РФ от 04.11.2006 № 644 (ред. от 27.06.2017) «О порядке представления сведений о деятельности, связанной с оборотом наркотических средств и психотропных веществ, и регистрации операций, связанных с оборотом наркотических средств и психотропных веществ».
8. Постановление Правительства РФ от 30.06.1998 № 681 «Об утверждении перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации».
9. Постановление Правительства РФ от 29.12.2007 № 964 «Об утверждении списков сильнодействующих и ядовитых веществ для целей статьи 234 и других статей Уголовного кодекса Российской Федерации, а также крупного размера сильнодействующих...»
10. Постановление Правительства РФ от 31.12.2009 № 1148 «О порядке хранения наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров».
11. Приказ Минздрава России от 01.08.2012 № 54н «Об утверждении формы бланков рецептов, содержащих назначение наркотических средств или психотропных веществ, порядка их изготовления, распределения, регистрации, учета и хранения, а также правил оформления».
12. Приказ Минздравсоцразвития России от 12.02.2007 № 110 «О порядке назначения и выписывания лекарственных препаратов, изделий медицинского назначения и специализированных продуктов лечебного питания».
13. Приказ Минздрава России от 22.04.2014 № 183н «Об утверждении перечня лекарственных средств для медицинского применения, подлежащих предметно-количественному учету».
14. Приказ Минздрава России от 16.07.1997 № 214 «О контроле качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптечных организациях (аптеках)».
15. Приказ Минздрава России от 21.10.1997 № 309 «Об утверждении инструкции по санитарному режиму аптечных организаций (аптек)».
16. Приказ Минздрава России от 17.06.2013 № 378н «Об утверждении правил регистрации операций, связанных с обращением лекарственных средств для медицинского применения, включенных в перечень лекарственных средств для медицинского применения, подлежащих предметно-количественному учету, в специальных журналах учета операций, связанных с обращением лекарственных средств для медицинского применения, и правил ведения и хранения специальных журналов учета операций, связанных с обращением лекарственных средств для медицинского применения»
17. Приказ Минздрава России от 11.07.2017 № 403н «Об утверждении правил отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе иммунобиологических лекарственных препаратов, аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность».
18. Приказ Минздрава России от 24.07.2015 № 484н «Об утверждении специальных требований к условиям хранения наркотических средств и психотропных веществ, зарегистрированных в установленном порядке в качестве лекарственных средств, предназначенных для медицинского применения в аптечных, медицинских, научно-исследовательских, образовательных организациях и организациях оптовой торговли лекарственными средствами».

19. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 27.07.2010 № 553н «Об утверждении видов аптечных организаций».
20. Приказ Минздравсоцразвития России от 17.05.2012 N 562н «Об утверждении Порядка отпуска физическим лицам лекарственных препаратов для медицинского применения, содержащих кроме малых количеств наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров другие фармакологические активные вещества».
21. Приказ Минздравсоцразвития России от 23.08.2010 № 706н «Об утверждении Правил хранения ЛС».
22. Приказ Минздрава России от 21.04.2016 № 751н «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность».
23. Приказ Минздрава России от 20.12.2012 № 1175н «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения».
24. Фармацевтическая технология. Изготовление лекарственных препаратов [Электронный ресурс] : учеб. пособие / Лойд В. Аллен, А. С. Гаврилов - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. - <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970427811.html>(глава 2, 3).
25. Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм [Электронный ресурс] : учебник / И. И. Краснюк, Г. В. Михайлова, Т. В. Денисова, В. И. Скляренко; Под ред. И. И. Краснюка, Г. В. Михайловой. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. - <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970435274.html>(глава 19).
26. Федеральный закон от 08.01.1998 № 3-ФЗ «О наркотических средствах и психотропных веществах».
27. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении ЛС» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.01.2017).
28. Федеральный закон от 26.06.2008 № 102-ФЗ «Об обеспечении единства измерений»

Тема 2. Суппозитории Словарь терминов

Суппозитории [2, 1]

Контрольные вопросы к занятию

21. Дайте определение и характеристику суппозиториям как лекарственной формы в соответствии с действующей ГФ.
22. Приведите классификацию суппозиториев в зависимости от назначения.
23. Приведите классификацию суппозиторных основ.
24. Дайте характеристики основам, применяемым в технологии суппозиторияев.
25. Какие требования предъявляет ГФ к суппозиториям?
26. Положительные и отрицательные стороны суппозиторияев как лекарственной формы.
27. Почему ограничен нижний и верхний пределы массы суппозиторияев?
28. Масса некоторых видов суппозиторияев? Как рассчитать количество основы, если нет указаний в рецепте?
29. Какой формы могут быть суппозитории и почему?
30. Особенности изготовления суппозиторияев с ядовитыми и сильнодействующими веществами. Проверка доз в суппозиторияях.
31. Способы прописывания суппозиторияев.
32. Способы изготовления суппозиторияев.
33. Требования к основам суппозиторным. Классификация основ.
34. Стадии изготовления суппозиторияев методом выкатывания.
35. Стадии изготовления суппозиторияев методом выливания.
36. Введение лекарственных веществ в гидрофобную и гидрофильную основы.
37. Расчет основы для изготовления палочек.
38. Случаи учета объема, занимаемого лекарственным веществом.
39. Определение прямого и обратного коэффициента замещения.
40. Нормы допустимых отклонений суппозиторияев.
41. Особенности упаковки, оформления и отпуска суппозиторияев.

Пример оформления ситуационных задач, для выполнения контрольных работ приведен в приложении № 3

ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ

В соответствии с ОФС.1.4.1.0013.15 «Суппозитории» Суппозитории (Suppositoria) – твердая при комнатной температуре дозированная лекарственная форма, содержащая одно или более действующих веществ, растворенных или диспергированных в подходящей основе, предназначенная для введения в полости тела и расплавляющаяся (растворяющаяся, распадающаяся) при температуре тела.

Характеристика суппозиторияев

Суппозиторные лекарственные формы известны еще из древности. С технологической точки зрения в истории суппозиторияев различают: первый период – время до введения масла какао в качестве суппозиторной основы (примерно до XVIII в.), второй – время его безраздельного преобладания в качестве основы (примерно до конца второго десятилетия XX в.) и третий – время широких поисков, заменителей масла какао (настоящее время).

В зависимости от места введения различают суппозитории ректальные (свечи – suppositoria rectalia), вагинальные (шарики – suppositoria vaginalia) и палочки (bacilli), предназначенные для введения в фистульные ходы, мочеточник, канал шейки матки, слуховой проход и т. п.

- Ректальные суппозитории могут иметь форму конуса, цилиндра с заостренным концом, торпеды. Длина их должна быть от 2,5 до 4 см, а максимальный диаметр 1,5 см, масса допускается в пределах от 1,0 до 4,0 г, для детей – от 0,5 до 1,5 г. Если в рецепте для взрослого человека не указана масса суппозитория, то по умолчанию к изготовлению учитывается масса ректальной свечи 3,0 грамма (для детей масса должна быть указана).

- Вагинальные суппозитории могут быть сферическими (шарики) – globuli, яйцевидными (овули) – ovula или в виде плоского тела с закругленным концом (пессарии) – pessaria, происходящее от латинского слова pessarium, что означает кольцо, которое служит для удержания смещенной матки. Масса их должна находиться в пределах от 1,5 до 6,0 г. Если в рецепте не указана масса суппозитория, то по умолчанию к изготовлению учитывается масса вагинальной свечи 4,0 грамма.

- Палочки имеют форму цилиндра с заостренным концом и диаметром не более 1 см. Длина палочек обычно не превышает 10 см, а масса должна быть от 0,5 до 1,0 г.

Считается, что по скорости действия лекарственных веществ суппозитории могут конкурировать с лекарственными формами для внутримышечных инъекций. Поэтому при приготовлении суппозитория необходимо проверять дозы ядовитых и сильнодействующих веществ, точно так же, как и в лекарственных формах для внутреннего или инъекционного применения.

В зависимости от свойств лекарственных средств суппозитории могут образовывать различные дисперсные системы. Гетерогенные системы образуются в случаях, когда лекарственное вещество распределяется в основе по типу суспензии или эмульсии, гомогенные – когда лекарственное вещество растворяется в основе.

Требования, предъявляемые к суппозиториям

Помимо указанной формы и массы, отклонения в массе суппозитория не должны превышать $\pm 5\%$. Содержащиеся в них лекарственные вещества должны быть точно дозированы. Масса основы для суппозитория, указанная в рецепте, не должна уменьшаться без согласования с врачом, так как это приводит к повышению концентрации действующих веществ в суппозиториях. Суппозитории должны иметь правильную и соответственно одинаковую форму, однородную массу, достаточную твердость (механическую прочность) и плавиться при температуре тела. Суппозиторная масса должна быть однородна, без вкраплений, мраморности и блесков.

Суппозиторные основы

Требования к суппозиторным основам:

- должны быть достаточно твердыми при комнатной температуре и плавиться (или растворяться) при температуре не выше, чем $37\text{ }^{\circ}\text{C}$, то есть должны иметь способность резко переходить от твердого состояния к жидкости, минуя стадию размягчения – мазевидную стадию;
- обладать достаточной вязкостью;
- быть без запаха;
- обеспечивать максимальный контакт между лекарственными веществами и слизистой оболочкой;
- должны быть химически и фармакологически индифферентными;
- не обладать раздражающим действием;
- не изменяться под действием внешних факторов (света, тепла, влаги, кислорода воздуха, микроорганизмов);
- должны легко приобретать соответствующую форму;
- смешиваться с возможно большим количеством лекарственных веществ и не взаимодействовать с ними;
- быть стойкими при хранении;
- должны легко высвобождать лекарственные вещества и, возможно, способствовать проявлению их фармакологического действия;
- должны обладать соответствующими реологическими показателями и оптимальными структурно-механическими свойствами.

Качество основ определяется в соответствии с требованиями нормативной документации.

В настоящее время для приготовления суппозитория применяется обширный ассортимент основ, различающихся по физико-химическим свойствам, которые можно разделить на 2 группы: гидрофобные и гидрофильные.

Гидрофобные основы

В качестве гидрофобных основ применяют масло какао, сплавы масла какао с парафином и гидрогенизированными жирами, растительные и животные гидрогенизированные жиры, твердый жир типа А и Б, ланоль, сплавы гидрогенизированных жиров с воском, твердым парафином и другие основы, разрешенные для медицинского использования.

Масло какао (Oleum Cacao seu Butyrum Cacao) получают способом горячего прессования из поджаренных и очищенных семян шоколадного дерева, фильтруют и разливают в формы. После остывания оно представляет собой густую однородную массу светло-желтого цвета со слабым ароматическим запахом и приятным вкусом. Имеет резко выраженную температуру плавления (30–34°C), смешивается с различными лекарственными веществами. **При добавлении небольшого количества ланолина безводного (из расчета 1,0 ланолина б/в на 30,0 основы) превращается в пластичную массу.**

Ему свойственны полиморфизм и связанное с ним непостоянство температуры плавления. При хранении масла какао при температуре выше 10°C оно подвергается фазовым превращениям, ведущим к образованию стекловидной модификации, плавящейся при температуре 24 – 26 °С (суппозитории будут деформироваться в руках больного).

Кроме этого следует отметить, что при нагревании выше температуры плавления (35 °С) оно трудно затвердевает. **Поэтому его используют в основном только для метода ручного выкатывания и прессования суппозиториев.**

Масло какао содержит до 30 % олеиновой кислоты, что является причиной его прогоркания (белеет и постепенно теряет ароматность). Его трудно использовать в жаркое время года: оно плохо эмульгирует воду и водные растворы (всего 4 – 5 %). Масло какао содержит жизнеспособные микроорганизмы, поэтому свечи, которые содержат растворы лекарственных средств, плесневеют, а лекарственные средства разлагаются.

Гидрогенизированные жиры. Как заменители масла какао широко применяются сплавы гидрогенизированных жиров с жироподобными веществами, эмульгаторами или углеводородными продуктами.

Такие вещества, как воск, парафин и спермацет, применяются для повышения температуры плавления сплавов, а ланолин, лецитин, холестерин и другие – для улучшения смешиваемости полученных сплавов с водой.

В настоящее время основа **бутирол** состоит из 50 % гидрогенизированных жиров, 20 % парафина, 30 % масла какао, имеет точку плавления 37 °С и твердость по отношению к маслу какао 66,5 %.

Из гидрогенизированных жиров наиболее часто применяют **саломас**, имеющий температуру плавления 32 – 34 °С, получаемый путем гидрогенизации хлопкового или подсолнечного масла и последующей очистки. Гидрогенизированные жиры наряду с ГФ РФ приняты в качестве суппозиторных основ многими фармакопеями мира.

Гидрогенизированные жиры с добавками ПАВ.

Основы, которые содержат жиры, могут прогоркать. Многие лекарственные средства хуже адсорбируются из жирных и жироподобных основ, имеют наименьшую активность и частично выводятся из каналов вместе с основой.

Имхаузен (Imhausen H), или витепсол (Witepsol H), – это импортная патентованная основа (ФРГ), состоит из триглицеридов лауриновой и стеариновой кислот. Эмульгатор – моноглицериновый эфир лауриновой кислоты. Температура плавления 33,5 – 35,5°C. Время полной деформации суппозиториев в пределах 15 минут.

Лазупол (Lasupolum G) включен как основа в фармакопее ряда зарубежных стран. Он представляет собой смесь эфиров кислоты фталевой с высшими спиртами, например, цетиловым, и свободных спиртов. Температура плавления 34 – 37 °С. Время полной деформации в пределах 15 минут.

Ланолевая основа имеет следующий состав: Ланоль 60,0 (80,0); Жир гидрогенизированный 20,0 (10,0); Парафин 20,0 (10,0); Получается путем сплавления входящих ингредиентов.

Ланоль – смесь сложных эфиров фталевой кислоты с высокомолекулярными спиртами кашалотового жира. Это твердая воскообразная масса желто-бурого цвета, своеобразного запаха. Температура плавления 35,5 – 37,5°C. Ланоль используют для приготовления суппозиториев методом выливания.

Твердый жир. В аптечной практике используют твердый жир типа А и Б. Твердый жир типа А содержит 100 % твердого кондитерского жира. Рекомендуются для приготовления суппозиториев методом выливания, в которые входят липофильные (растительные масла, масляные растворы) и порошкообразные вещества в количестве до 15 %. Твердый жир типа Б содержит 95 – 99 % твердого кондитерского жира и 1 – 1,5 % моноглицерида стеариновой кислоты (эмульгатор Т-1 или

эмульгатор № 1). Рекомендуется для приготовления суппозиториев с водо-жиро-нерастворимыми порошкообразными веществами и жидкими экстрактами.

Гидрофильные основы

В качестве гидрофильных основ используют: желатино-глицериновые и мыльно-глицериновые гели, сплавы полиэтиленоксидов различной молекулярной массы и другие, разрешенные к медицинскому применению.

Процесс всасывания лекарственных средств из этих основ происходит независимо от температуры их плавления, так как всасывание обусловлено лишь быстротой диффузии лекарственных средств из основы и скоростью растворения самих основ. Эти основы могут применяться для приготовления свечей, шариков и палочек только методом выливания.

Желатин о глицериновая основа (*Massa gelatinosa*) состоит из желатина, глицерина и воды, которые в разных фармакопеях прописываются в различных соотношениях. Содержание желатина в основе может варьировать в пределах от 10 % (Франция) до 20 % (Венгрия). Плотность желатино-глицериновой основы зависит от количества желатина: чем его меньше, тем основа мягче и плавится быстрее. От количества глицерина зависит степень высыхания основы, особенно при длительном хранении: чем больше глицерина, тем высыхание ее происходит медленнее. Поэтому в зависимости от требований, предъявляемых к основе, меняют количество входящих в нее составных частей. Она хорошо поглощает вещества, растворимые в воде и глицерине.

Официальная пропись желатино-глицериновой основы: желатина – 1 часть, воды – 2 части, глицерина – 5 частей.

Приготовление основы: измельченный желатин заливают водой очищенной комнатной температуры и оставляют набухать на 30 – 40 минут, после чего добавляют глицерин и нагревают до образования прозрачной однородной массы. Готовой основы должно быть получено 8,0 г.

Желатино-глицериновая основа имеет ряд недостатков. Вследствие малой механической прочности она чаще всего используется для приготовления вагинальных суппозиториев. При введении значительного количества электролитов наблюдается явление синерезиса. Студни также несовместимы с кислотами, щелочами и вяжущими средствами. Желатин с солями тяжелых металлов образует нерастворимые продукты. При хранении желатино-глицериновая основа быстро высыхает и плесневеет, так как она является хорошей средой для развития микроорганизмов.

Мыльно-глицериновая основа (*Massa sapo-glycerinata*) представляет собой раствор мыла в глицерине. Готовят эту основу различными методами в зависимости от исходных составных частей и их количества. Австрийская и Польская фармакопеи рекомендуют готовить мыло из кислоты стеариновой и натрия карбоната. По фармакопеям других стран (США, Венгрия, Голландия) основы получают путем сплавления готового медицинского мыла с глицерином. В Венгерской фармакопее приведена следующая пропись: мыла медицинского – 10 частей, глицерина – 90 частей, воды – 10 частей.

Официальная пропись **мыльно-глицериновой основы на 20 суппозиториев** имеет следующий состав: **глицерина 60,0 г, натрия карбоната (кристаллического) 2,6 г, кислоты стеариновой 5,0 г.**

Можно также применять в качестве основы для суппозиториев 8 – 10 %-ный раствор мыла в глицерине, что более рационально и просто для приготовления. Готовят сплавлением медицинского мыла, состоящего главным образом из стеарата и пальмитата натрия с глицерином. При этом получают достаточно плотные студни.

Свечи, полученные на мыльно-глицериновой основе (мыльца), имеют значительную гигроскопичность и, как правило, используются без добавления других лекарственных средств. Они оказывают слабительное действие, что связано с местным раздражающим действием, вызывающим рефлекторную перистальтику кишечника. При отпуске свечи следует заворачивать в фольгу.

Синтетические основы. Из водорастворимых синтетических основ в отечественной практике так же, как и за рубежом, используют продукты различной степени полимеризации окиси этилена, которые имеют полную физиологическую индифферентность. Известно, что твердые полимеры окиси этилена используют в Германии под названием «Postonal», а мягкой консистенции – «Postonal

В», во Франции они называются «Scurol», США выпускают «Carbowax», который приближается по температуре плавления к постоналу и плавится при температуре человеческого тела.

Полиэтиленоксидные основы. О получении полиэтиленоксидов, их свойствах и применении в качестве основ для мазей упоминается выше. Сочетая между собой различные по консистенции полиэтиленоксиды, можно получить основы с нужными структурно-механическими свойствами. В зависимости от температуры плавления, степени полимеризации, молекулярной массы, твердости и других свойств ПЭО могут быть использованы не только как мазевая основа, но и в качестве основы для суппозиториев.

Полиэтиленоксидные основы характеризуются рядом *положительных свойств*:

они способны растворяться в секретах слизистых, что позволяет устранить необходимость подбора веществ с точно заданной температурой плавления;

полностью отдают включенные в них лекарственные средства и не раздражают слизистые;

сохраняются длительный срок, не изменяются и не создают среду для развития микроорганизмов;

при приготовлении суппозиторных лекарственных форм можно использовать методы прессования и выливания;

могут быть использованы в субтропических районах, так как хорошо переносят температурные колебания;

суппозитории из полиэтиленоксидов имеют хороший товарный вид, сравнительно дешевы;

– процесс приготовления легко автоматизируется.

Недостатки полиэтиленоксидных основ:

несовместимость с большим количеством лекарственных веществ (фенол, резорцин, танин, салицилаты, йодиды, бромиды, соли ртути, висмута, серебра и др.);

медленная и неполная растворимость в прямой кишке, следовательно, медленная и непостоянная скорость всасывания лекарственных веществ;

полиэтиленоксиды притягивают влагу из окружающих тканей и растворяются в ней, что вызывает антифизиологический экзоосмос (обезвоживание слизистых оболочек), неприятные ощущения в прямой кишке;

– растворы ПЭО обладают малой вязкостью и способны вытекать из полости. В связи с указанными недостатками использование полиэтиленоксидов в качестве основ для ректальных суппозиториев сократилось. Однако они находят применение для вагинальных форм. В литературе для приготовления суп-позиторных основ можно встретить различные комбинации ПЭО. Наиболее оптимальным составом считают: ПЭО-400 60 %, ПЭО-4000 20 %, ПЭО-1500 20 %. Применяют и другие соотношения. Основы получают путем сплавления ингредиентов на водяной бане.

При приготовлении суппозиториев в качестве консервантов, эмульгаторов, загустителей и др. могут применяться бутилокситолуол, бутилоксианизол, лимонная кислота, эмульгатор № 1, эмульгатор Т-1, эмульгатор Т-2, твин-80, спирты шерстяного воска, аэросил и другие вспомогательные вещества, разрешенные для медицинского применения.

ПРОПИСЫВАНИЕ СУППОЗИТОРИЕВ

Суппозитории прописывают в рецептах двумя способами: распределительным и разделительным. Разделительный способ прописывания применяется крайне редко.

1. *Распределительный способ* – количество лекарственных средств прописывают из расчета на одну свечу или шарик и дается указание, сколько их необходимо приготовить.

Количество основы обозначают (q.s.) или указывают ее количество.

Rp.: Tannini 0,2

Amyli 0,3

Olei Cacao 2,0

Misce, fiat suppositorium

Da tales doses № 10

Signa. По 1 свече 2 раза в день

Rp.: Anaesthesini 0,05

Xeroformii 0,1

Olei Cacao q.s., ut fiat globulus vaginalis

Da tales doses № 6

Signa. По 1 шарик 2 раза в день

2. *Разделительный способ* – количество лекарственных средств прописывают из расчета на всю массу и дается указание, сколько свечей или шариков приготовить из этой массы.

Rp.: Tannini 2,0

Amyli 3,0

Olei Cacao 20,0

Misce, fiant suppositoria № 10

Signa. По 1 свече 2 раза в день

3. Количество лекарственных средств в палочках прописывают аналогично свечам и шарикам, однако, количество основы не обозначают, а указывают размеры (длина и диаметр) палочек и их количество.

Rp.: Iodoformii 0,1

Olei Cacao q.s., ut fiat bacillus longitudine 5 smet diametro 5 mm

Da tales doses № 6

Signa. Вводить в мочеточник по 1 палочке 2 раза в день

ТЕХНОЛОГИЯ СУППОЗИТОРИЕВ

Суппозитории представляют собой как гомогенные, так и гетерогенные дисперсные системы, поэтому главная технологическая задача состоит в том, чтобы максимально диспергированные лекарственные средства равномерно распределить не только в суппозиторной массе, а и в каждой свече, шарике или палочке, придав им необходимую геометрическую форму.

Если масса свечи в рецепте не указана, то в соответствии с указаниями ГФ XI их готовят весом 3,0 г. В детской практике массу свечи обязательно указывают в рецепте.

Если не указана масса вагинальных суппозитория, то их готовят весом не менее 4,0 г. Размер палочек должен быть указан в рецепте.

Методы приготовления суппозитория. Суппозитории могут быть приготовлены тремя методами: выкатыванием (ручное формование), выливанием в формы и прессованием.

Использование того или иного метода зависит от свойств основы, ее способности давать пластичные массы, скорости застывания после расплавления, текучести под давлением. Для получения суппозитория методом выкатывания используют только масло какао или его заменители; прессованием – масло какао, бутирол, ПЭО (при прессовании многие из них размягчаются); выливанием – водорастворимые и все жировые основы (кроме масла какао, которое при нагревании переходит в легкоплавкую модификацию).

В процессе технологии суппозитория могут легко загрязняться микроорганизмами, поэтому при их приготовлении необходимо обращать особое внимание на строгое выполнение санитарных правил (чистота рук и применяемых приборов, предохранение суппозиторной массы от попадания микроорганизмов, пыли и т. д.). Дотрагиваться к массе непосредственно руками не рекомендуется, при необходимости ее берут с помощью кусочка целлофана или парафинированной бумаги.

Введение лекарственных веществ в гидрофобные основы:

Введение лекарственных веществ в суппозитория зависит от характера основы, количества и физико-химических свойств вводимых лекарственных веществ и прежде всего от их растворимости в основе.

1. **Лекарственные вещества, растворимые в жировой основе** (камфора, хлоралгидрат, фенол, фенилсалицилат, тимол, анестезин и др.), в зависимости от их количества растворяют в части или во всем количестве расплавленной основы. Если же указанные вещества вводятся в больших количествах, то образуются эвтектические сплавы с пониженной температурой плавления. Наиболее сильно снижают ее хлоралгидрат, камфора и фенол. В этих случаях необходимо добавлять вещества в количестве 4 – 5 % от массы жировой основы, которые повышают температуру плавления массы до 36 – 37 °С. Такими уплотнителями являются парафин, воск, спермацет и др. Если в состав суппозитория входит фенол, то его берут в кристаллическом виде и растворяют в части расплавленной жировой основы (во избежание прижигающего действия).

Следует отметить, что способ растворения лекарственных веществ в расплавленной основе предполагает последующее выливание расплавленной массы в формы. При приготовлении суппозитория методом ручного формования (выкатывания) он неудобен.

2. Лекарственные вещества, растворимые в воде (соли алкалоидов, резорцин, хинозол, новокаин, этакридина лактат, протаргол, колларгол, танин и т. п.) и прописанные в количестве до 5 %, сначала растворяют в нескольких каплях воды, глицерина или, в крайнем случае, спирта или растирают с указанными жидкостями, а потом эмульгируют и смешивают с основой. Растворение облегчает равномерное распределение малых доз лекарственных веществ в основе, улучшает условия всасывания или обеспечивает быстрое местное действие.

В качестве эмульгатора используют ланолин безводный (эмульсия типа В/М), который добавляют в минимальных количествах, чтобы устранить образование массы мазеподобной консистенции. Если указанные выше лекарственные вещества в нерастворенном виде смешать непосредственно с жировой основой (что принципиально возможно за счет высокой ее вязкости), то их мельчайшие частички покрываются жировой оболочкой, и процесс всасывания проходит очень медленно. При введении лекарственных веществ в жировую основу в виде водного раствора без эмульгатора образуется трудно формируемая масса, которая при работе легко рассыпается.

Если растворимого вещества много (больше 5 %) и оно требует значительного количества растворителя, то его тщательно растирают в ступке сначала в сухом виде, затем с небольшим количеством воды (то есть вводят без растворения вещества), а потом прибавляют по частям основу. Колларгол, протаргол и танин всегда вводят только в виде водных или водно-глицериновых растворов независимо от их количества.

3. Лекарственные вещества, нерастворимые ни в основе, ни в воде (ксероформ, дерматол, стрептоцид, висмута нитрат основной, теofilлин, цинка оксид, осарсол и т. п.), вводят в состав массы в виде мельчайшего порошка. При приготовлении суппозиторий методом выливания вещества сначала измельчают до максимальной степени дисперсности (от этого существенно зависит точное их дозирование в суппозиториях и терапевтическая активность), затем измельчают с частью подплавленной основы (по правилу Дерягина) и полученную смесь добавляют при постоянном перемешивании к расплавленной, полустывшей основе. Затем массу выливают в соответствующие формы. Термолабильные вещества следует добавлять к полустывшей основе перед выливанием ее в форму.

При приготовлении суппозиторий методом выкатывания, в зависимости от количества, эти лекарственные вещества вводят двояко. Если они прописаны в малых количествах, то есть до 0,1 г на одну свечу, то сначала их растирают с несколькими каплями жирного масла (персикового, миндального и др.), а потом смешивают с измельченной основой. Если же эти лекарственные вещества прописаны в больших количествах, то есть свыше 0,1 г на одну свечу, то их тщательно измельчают и смешивают с частью расплавленной или мелко натертой основы, а потом добавляют ее остаток. Непосредственное смешивание измельченных лекарственных веществ со всей основой не обеспечивает равномерного распределения сыпучих веществ в густой основе.

1. Лекарственные вещества в виде жидкостей (ихтиол, бальзамы, нефть нафталанская), обладающие склеивающими свойствами, вводят, непосредственно смешивая с измельченной жировой основой без добавления пластификатора. Жидкие ингредиенты, не содержащие летучих веществ, могут быть сгущены выпариванием при возможно низкой температуре.
2. Густые экстракты (например, экстракт красавки и др.) вводят в суппозиторную массу после предварительного смешивания с равным количеством спирто-водно-глицериновой смеси (1:6:3) или в виде готового раствора (1:2).

Введение лекарственных веществ в гидрофильные основы.

1. Лекарственные вещества, растворимые в воде или глицерине, сначала растворяют в части воды или глицерина, предназначенных для приготовления основы, а потом добавляют к расплавленной, готовой к выливанию в формы основе.
2. Лекарственные вещества, нерастворимые ни в воде, ни в глицерине, сначала растирают с частью глицерина в тонкую суспензию, а потом добавляют к готовой, расплавленной основе перед выливанием в формы.
3. Лекарственные вещества, хорошо растворимые в полиэтиленоксидной основе, коллагеновом геле, вводят непосредственно в расплавленную часть или всю основу (гель) с последующим перемешиванием и выливанием готовой однородной массы в формы. Нерастворимые вещества сначала растирают с жидкой составной частью основы, а потом примешивают ко всей массе и выливают в формы.

Приготовление суппозитория методом выкатывания

Метод ручного выкатывания с положительной стороны характеризуется тем, что не требует специального оборудования. Этим методом достигается равномерное распределение в суппозиторной массе ингредиентов, которые в нее входят. С другой стороны, он экономически неэффективен, так как при отсутствии механизации затрачивается много труда, а полученная продукция имеет внешний вид хуже, чем при приготовлении суппозитория с использованием какой-либо механизации.

Приготовление суппозитория методом выкатывания включает несколько стадий: подготовка основы, введение лекарственных веществ и получение суппозиторной массы, дозирование, формирование суппозитория, упаковка и оформление.

Методом выкатывания можно приготовить суппозитории только из пластичных основ, которые предварительно измельчают с помощью специальных приспособлений. Измельченную основу значительно легче дозировать, удобнее использовать для приготовления суппозитория.

В соответствии с изложенными выше правилами, в измельченную основу вводят прописанные лекарственные вещества, смешивая их в фарфоровой ступке. Полученную смесь уминают пестиком, постепенно увеличивая давление на пестик до тех пор, пока не образуется пластичная масса, которая отстает от стенок ступки. Если в состав суппозиторной массы входит много порошкообразных веществ, масса трудно формируется и крошится. В таком случае для придания пластичности необходимо добавить небольшое количество ланолина безводного (в среднем из расчета 1 – 1,5 г ланолина на 30,0 г массы). Количество последнего зависит от свойств сыпучих веществ и температуры в помещении (в летнее время добавляют меньше, чем зимой). Если в состав суппозиторной массы входят вязкие вещества, густые экстракты и др., то необходимость добавления ланолина отпадает. Если взято избыточное количество ланолина, масса становится мягкой, липкой и не поддается формированию.

Полученную массу выбирают из ступки с помощью парафинированной бумаги, сжимают в комок и взвешивают, результат указывают на рецепте или сигнатуре и в ППК. После этого массу переносят на пластмассовую пластинку или стекло пиллюльной машинки, покрытое белой бумагой, и с помощью дощечки, также покрытой гладким белым листом бумаги, выкатывают ровный четырехгранный брусок (или цилиндрический стержень) одинаковой толщины на всем протяжении. Длина стержня должна равняться числу делений резака пиллюльной машинки (или удвоенному количеству делений), которые отвечают прописанному или кратному числу свечей или шариков. Брусок помещают на нижний резак пиллюльной машинки и, придавливая его верхним резак, наносят деления по которым с помощью тонкого ножа стержень разрезают на прописанное количество свечей или шариков и проверяют точность дозирования массы взвешиванием. Затем дощечкой придают каждой отдельной порции массы форму шарика, из которого выкатывают свечи конической или иной формы.

Готовые свечи, каждую отдельно, заворачивают в целлофан, алюминиевую фольгу или тонкую парафинированную бумагу, которые должны быть в виде треугольника (косынки) размером 7,5 – 12 см. Завернутые свечи кладут в картонные или пластмассовые коробки.

Rp.: Dimedroli
Papaverini hydrochloride ana 0,05
Novocaini 0,15
Olei Cacao q.s.
Misce, fiat suppositorium
Da tales doses № 10
Signa. По 1 свече на ночь

Ректальные суппозитории типа эмульсии В/М, в состав которых входят сильнодействующие лекарственные вещества, хорошо растворимые в воде.

Проверку разовых и суточных доз сильнодействующих веществ (димедрола, папаверина гидрохлорида, новокаина) осуществляют путем сравнения их с высшими разовыми и суточными дозами для приема внутрь (принцип расчета л.р.д. и л.с.д. см. в теме «Порошки»).

Для приготовления суппозитория числом 10 следует отвесить: димедрола 0,5 г, папаверина гидрохлорида 0,5 г, новокаина 1,5 г. Поскольку в прописи не указано количество основы, то ее рассчитывают, исходя из того, что масса одного суппозитория должна быть равна 3,0 г. Следовательно, масла какао следует взять: $30,0 - (0,5 + 0,5 + 1,5) = 27,5$ г.

В ступку помещают лекарственные вещества (по правилу приготовления порошков), измельчают их вначале в сухом виде, а затем прибавляют примерно 1 мл (20 кап.) воды очищенной (исходя из растворимости лекарственных веществ) и растирают до растворения. Полученный раствор смешивают с частью измельченного масла какао, постепенно добавляя остальное его количество. В случае необходимости добавляют ланолин безводный (примерно 0,5 г). Смешивают до получения однородной массы, отстающей от стенок ступки, которую взвешивают. Массу отмечают на обороте рецепта и в паспорте письменного контроля. Из массы формируют стержень, делят его на 10 порций и из каждой порции выкатывают свечу. Для контроля несколько доз взвешивают, отклонения в массе не должны превышать $\pm 5\%$. Суппозитории должны быть одинаковой формы, длины и толщины.

ППК Дата № рецепта	
Dimedroli 0,5 Papaverini hydrochloridi 0,5 Novocaini 1,5 Aquae purificatae gtts XX (1 ml = 20 кап.) Olei Cacao 27,5 Lanolini anhydrici 0,5 Mo= 31,5 m ₁ =3,1 № 10 Приготовил: (подпись) Проверил: (подпись)	Масла какао: 30,0 – (0,5 + 0,5 + 1,5) = 27,5 г.

Приготовление суппозиториев методом выливания.

Метод выливания, являясь универсальным, позволяет приготовить суппозитории одинаковой формы, используя разнообразные основы, что невозможно при других способах. Процесс приготовления проходит значительно быстрее, гигиеничнее, а внешний вид свечей, шариков и палочек лучше по сравнению с методом выкатывания.

Как недостаток этого метода необходимо отметить нарушение однородности смеси при застывании, особенно за счет жидкостей, не смешивающихся с основами и твердой фазой.

Метод выливания состоит из следующих стадий: приготовление и плавление соответствующей основы; смешивание прописанных лекарственных веществ с расплавленной основой; подготовка форм и выливание приготовленной полуостывшей массы в формы; охлаждение; упаковка; оформление.

Если в качестве основы прописано какое-то одно вещество, например бутирол и т. п., то для смешивания с лекарственными веществами ее расплавляют в ковшике или фарфоровой чашке на водяной бане. Если основа состоит из нескольких веществ, то соответственно готовят сплав, а потом добавляют лекарственные вещества в виде раствора или тончайшего порошка. Массу следует нагревать осторожно, не допуская повышения температуры выше 38 – 40 °С. При перегревании увеличивается время, необходимое для ее дальнейшего застывания в форме, ухудшается качествоготавливаемых суппозиториев. В случае необходимости нагрева основы до более высокой температуры целесообразно нагревать не все количество основы, а только часть (70—80 %), а остальное количество добавить в твердом виде к расплавленной массе после того, как ее температура понизится до 37 – 38 °С.

Приготовленную суппозиторную массу быстро выливают из фарфоровых чашек в подготовленные формы. Для выливания используют специальные металлические или пластмассовые формы с числом гнезд 30, 50, 200 и более, вместимостью 1; 1,5; 2; 3; 4 см³.

Перед сборкой ячейки формы протирают марлевым тампоном, смоченным в простерилизованном вазелиновом масле, если суппозитории приготовлены на водорастворимых основах, если на жировых основах – мыльным спиртом.

Наполнение формы массой должно быть постепенным, иначе суппозитории получаются неоднородными и хрупкими. Наполненную форму слегка встряхивают для удаления из нее пузырьков воздуха и помещают в морозильную камеру холодильника на 10 – 15 минут, после чего соскребают ножом застывшую массу, выступающую из ячеек форм. Застывшие суппозитории освобождают (после разъема элементов формы) путем нажима на их основания по направлению к вершине.

При приготовлении суппозиторий методом выливания их масса зависит от величины гнезда формы (объема), плотности используемых лекарственных веществ и основы.

В тех случаях, когда лекарственные вещества выписаны в количестве до 5 %, можно не брать во внимание незначительный объем, который они занимают в формах. Если же лекарственные вещества входят в суппозитории в количествах более 5 % (в этом случае объем, который они занимают, вытесняет значительное количество основы), то необходимо найти точное соотношение между объемом, занимаемым прописанным лекарственным веществом, и основой. Иначе точность дозирования нарушается. Это соотношение выражается «коэффициентом замещения» или «обратным коэффициентом замещения».

Приготовление суппозиторий методом выливания в формы.

Заместительный коэффициент, $E_{ж}$ равен количеству лекарственного вещества, которое занимает такой же объем, что и 1 весовая часть гидрофобной основы плотностью $0,95 \text{ г/см}^3$.

Например, коэффициент замещения висмута нитрата основного по жировой основе равен 4,8. Это значит, что 4,8 г висмута нитрата основного занимают такой же объем, как и 1,0 г жировой основы.

Обратным коэффициентом замещения ($1/E_{ж}$) называют количество жировой основы, которое замещает одну весовую часть лекарственного вещества. То есть количество жировой основы эквивалентно по объему 1,0 г лекарственного вещества.

Например, обратный коэффициент замещения висмута нитрата основного по жировой основе равен 0,21. Это значит, что 0,21 г жировой основы занимает объем, равный объему 1,0 г висмута нитрата основного. При расчетах количества основы удобнее пользоваться обратным коэффициентом замещения.

В табл. 1 Приложения 2 приведены значения $E_{ж}$ и $1/E_{ж}$ для лекарственных веществ, наиболее часто прописываемых в суппозиторных лекарственных формах.

Приготовление суппозиторий на гидрофобных основах.

Rp.: Osarsoli 0,2
Acidi borici 0,1
Glucosi 0,3
Butyrolī q.s. Misce, fiat suppositorium
Da tales doses № 12
Signa. По 1 свече на ночь

Ректальные суппозитории, в состав которых входит лекарственное ядовитое вещество – осарсол, а также другие вещества, не растворимые в основе – кислота борная и глюкоза, прописанные в количестве более 5 %. Проверку разовой и суточной доз осарсола осуществляют путем сравнения их с высшей разовой и суточной дозами для приема внутрь.

Расчет: Осарсола $0,2 * 12 = 2,4 \text{ г}$
Кислоты борной $0,1 * 12 = 1,2 \text{ г}$
Глюкозы $0,3 * 12 = 3,6 \text{ г}$

Количество суппозиторной основы рассчитывают, исходя из того, что форма для выливания позволяет получить суппозитории на жировой основе массой 3,0 г.

Пользуясь коэффициентом замещения, делают расчет основы:

По коэффициенту По обратному коэффициенту замещения (E) замещения ($1/E$)

Осарсол	$2,4 * 1,45 = 1,66$	$2,4 * 0,69 = 1,66$
Кислота борная	$1,2 * 1,6 = 0,75$	$1,2 * 0,625 = 0,75$
Глюкоза	$3,6 * 1,23 = 2,92$	$3,6 * 0,81 = 2,92$

Таким образом, бутирола необходимо взять:

$36 - (1,66 + 0,75 + 2,92) = 18,67 \text{ г}$.

Осарсол получают по требованию у провизора-технолога. Вещества тщательно измельчают в сухом виде в соответствии с правилами приготовления сложных порошков. Затем измельчение продолжают с частью подплавленной основы (примерно 4,0 г по правилу Дерягина). В фарфоровую чашку к оставшемуся количеству подплавленной основы переносят из ступки полученную смесь, тщательно перемешивают для равномерного распределения измельченных веществ.

Полуостывшую массу быстро разливают в предварительно смазанные мыльным спиртом и охлажденные формы, помещают в холодильник на 15 – 20 минут. После охлаждения соскребают ножом застывшую массу, выступающую из ячеек форм, последние развинчивают, вынимают суппозитории, заворачивают и оформляют к отпуску.

Приготовление суппозиториев на гидрофильных основах. Свечи, как правило, приготавливают на мыльно-глицериновой основе, а желатино-глицериновую основу используют чаще для приготовления вагинальных суппозиториев. Готовят их только методом выливания.

Мыльно-глицериновые свечи используют как слабительное средство, поэтому в состав их другие лекарственные вещества не вводятся. Пропись этих свечей приведена в ГФ IX.

Технология их описана в приложении 3

Желатино-глицериновая основа в сравнении с жировыми имеет более высокую плотность (1,15), поэтому при одинаковой массе занимает меньший объем. В связи с этим при приготовлении суппозиториев на желатино-глицериновой основе ее следует брать больше, чем жировой, учитывая, что плотность ее выше жировой в 1,21 раза (1,15/0,95).

Рр.: Protargoli 0,1

Massae gelatinosae q.s. Misce, fiat globulus vaginalis

Da tales doses № 10

Signa. По 1 шарик 3 раза в день

Вагинальные суппозитории на желатино-глицериновой основе с защищенным коллоидом.

Если гнездо формы вмещает 4,0 г основы жировой, то для получения 10 шариков ее потребовалось бы 40,0 г (4,0*10), а желатино-глицериновой основы: $40,0 * 1,21 = 48,4$ г. В данном случае коэффициент замещения не учитывается, так как протаргола прописано менее 5 %.

Расчет: Желатина

1,0 г – 8,0 г основы

x г – 48,4 г основы

x = 6,05 г

Воды очищенной $6,05 * 2 = 12,1$ мл

Глицерина $48,4 - (6,05 + 12,1) = 30,25$ г

Во взвешенную фарфоровую чашку помещают желатин, заливают водой и оставляют для набухания на 30 – 40 минут. Затем в чашку с набухшим желатином отвешивают глицерин и нагревают на водяной бане до растворения желатина. Добавляют воду до требуемой массы.

1,0 г протаргола помещают в фарфоровую чашку, растирают с 6 – 8 каплями глицерина и растворяют в 4 – 6 каплях воды. Взятое количество воды и глицерина учитывают при приготовлении желатиновой массы. Раствор протаргола добавляют, помешивая, в теплую желатино-глицериновую массу и полученную однородную смесь, лишенную пузырьков воздуха, разливают в заранее подготовленные формы, смазанные вазелиновым маслом. Помещают в морозильную камеру холодильника на 10—15 минут. Застывшие шарики освобождают путем разъема элементов формы.

ППК Дата № рецепта	
Gelatinae 6,05	Масла какао:
Aquae purificatae 12,1 ml	$30,0 - (0,5 + 0,5 + 1,5) = 27,5$ г.
Glycerini 30,25	Желатино-глицериновой основы:
Massae gelatinosae ad 48,4	$40,0 * 1,21 = 48,4$ г
Protargoli 1,0	Желатина
Massae suppositoriorum	1,0 г – 8,0 г основы
	x г – 48,4 г основы
Мо= 49,4	x = 6,05 г
m ₁ = 4,94 № 10	Воды очищенной $6,05 * 2 = 12,1$ мл
Приготовил: (подпись)	Глицерина $48,4 - (6,05 + 12,1) = 30,25$ г
Проверил: (подпись)	

При расчетах количества желатино-глицериновой основы можно использовать так называемый модуль перехода (прямой), который представляет собой отношение плотности жировой основы к плотности желатино-глицериновой основы: $0,95 : 1,15 = 0,826$.

Для желатино-глицериновой основы используется коэффициент замещения, который выводится умножением коэффициента замещения жировой основы на модуль перехода.

Таким образом, коэффициент замещения желатино-глицериновых основ E ж/г, = $E_{ж} \cdot 0,826$

Так например, если E для ихтиола равняется 1,1, то E ж/г = $1,1 * 0,826 = 0,908$ или 0,91.

Рр.: Ichthyoli 0,25

Massae gelatinosae q.s.
Misce fiat pessarium
Da tales doses № 10
Signa. По 1 пессарию 2 раза в день

Пессарии на желатино-глицериновой основе.

В данном случае масса пессариев не указана, поэтому готовят их массой 4,0 г. В соответствии с изложенным выше определяют коэффициент замещения для ихтиола по желатино-глицериновой основе $1,1 \cdot 0,826 = 0,91$. Значит, 2,5 г ихтиола замещают $2,5 : 0,91 = 2,7$ г желатино-глицериновой основы. При выливании ее в 4-граммовые формы необходимо взять $40,0 - 2,7 = 37,3$ г основы. Таким образом, для такого количества основы берут желатина 4,7 г, воды – 9,4 мл, глицерина – 23,3 г и готовят по указанному выше методу. Ихтиол добавляют непосредственно в чашку к теплой желатино-глицериновой массе, перемешивают до однородности и сразу разливают в смазанные вазелиновым маслом формы. После охлаждения пессарии вынимают, заворачивают и оформляют к отпуску.

Приготовление суппозиториев методом прессования. Метод прессования используется только для суппозиторных масс, имеющих необходимую пластичность. Основы в виде глицерогелей, имеющие значительную упругость, прессованию не поддаются. Прессы, используемые для приготовления свечей, могут быть недозирующие и с механическим или автоматическим дозированием.

В аптечных условиях свечи получают при помощи специально изготовленного суппозиторного пресса или могут использоваться переоборудованные таблеточные машины, матрица которых разъемная и имеет форму свечи.

Суппозиторный пресс состоит из массивного мерного цилиндра, поршня,двигающегося при помощи винта, и набора матриц с отверстиями разного размера. Суппозиторная масса, помещенная в цилиндр, поршнем через каналы под давлением подается в полости матрицы, после заполнения которых открывается упор и спрессованные свечи (палочки) выталкиваются из пресса.

Вместилища в этом прессе, как и в формах для выливания, имеют определенный объем. Свечи, приготовленные этим прессом, независимо от их состава имеют постоянный объем, но их масса зависит от плотности входящих лекарственных средств. Поэтому так же, как и при выливании, для расчета суппозиторной массы необходимо пользоваться коэффициентом замещения. При подготовке массы для прессования ее следует измельчать и в случае необходимости подсушивать для придания сыпучести.

Метод прессования с автоматическим дозированием используется на фармацевтических заводах, где проводится массовое приготовление свечей.

В аптечных условиях могут использоваться ручные недозирующие прессы. Приготовленную суппозиторную массу сначала развешивают на прописанное количество доз, каждую отдельную порцию помещают в гнездо пресса и с помощью поршня прессуют. Получаются свечи с гладкой поверхностью и одинаковой формы. Однородность массы в момент прессования не нарушается. Этот метод отличается точностью дозирования и гигиеничностью. Однако при работе с недозирующими прессами много времени затрачивается на разделение доз.

Палочки – *Bacilli* (буж – *cereoli*). Слово «бужи» происходит от фр. *bougie* – зонд. Готовят их на пластичных жировых основах методом выкатывания или прессования, на желатиноглицериновой основе – методом выливания.

При прописывании палочек указываются длина и диаметр, не указывая массы основы, или же масса основы и один из упомянутых показателей. В тех случаях, где количество основы в рецепте не указано, ее определяют по следующим формулам:

а) для жировой основы: $x = 3,14 \cdot (d/2)^2 \cdot 0,95 \cdot l \cdot n$;

б) для желатино-глицериновой основы: $x = 3,14 \cdot (d/2)^2 \cdot 1,15 \cdot l \cdot n$;

где x – количество основы, г; d – диаметр палочек, см; l – длина палочек, см; n – количество палочек.

Rp.: Streptocidi 0,1

Olei Cacao q.s., ut fiat bacillus longitudine 4 sm et diametro (crassitudine) 4 mm

Da tales doses № 10

Signa. По 1 палочке 2 раза в день в фистульный ход

Суппозитории (палочки) с сильнодействующим лекарственным веществом, нерастворимым в воде и масле какао, вводятся по типу суспензии. Подставив цифровые значения в формулу, находят значение x :

$$x = 3,14 \cdot (0,4/2)^2 \cdot 0,9 \cdot 4 \cdot 10 = 4,52 \text{ г масла какао}$$

Стрептоцид (1,0 г) растирают в ступке в наимельчайший порошок и постепенно смешивают с рассчитанным количеством (4,52 г) измельченного масла какао. Для пластичности добавляют незначительное количество ланолина безводного и уминают до тех пор, пока образуется однородная масса, отстающая от стенок ступки. Полученную массу выкатывают в виде стержня и делят на одинаковые части с помощью резака пилюльной машинки. Каждую отдельную порцию массы выкатывают до образования ровной цилиндрической палочки указанной длины с одним заостренным концом. Длину палочки измеряют с помощью линейки, а диаметр ее определяется сам собой, если количество основы было взято правильно.

При наличии специального пресса, который состоит из цилиндра, поршня и набора матриц, имеющих отверстия разного диаметра, можно из полученной массы приготовить палочки прессованием, продавливая поршнем массу через матрицу диаметром 4 мм. Полученный длинный стержень разрезают на 10 одинаковых частей и делают один конец заостренным. Можно приготовить палочки из этой массы выливанием ее в специальные формы, которые имеют каналы определенной длины и диаметра. Перед выливанием расплавленной массы формы подогревают до 50 °С, иначе масса может застыть в верхней части канала. Готовые палочки отпускают в картонных коробках с гнездами из гофрированной бумаги.

Полые суппозитории – ректальные капсулы. Под этим названием подразумеваются твердые пустотелые жировые или на иной основе капсулы, представляющие собой заданных размеров емкости, наполненные лекарственными веществами в виде порошка, раствора, эмульсии, мази и т.д. Как правило, такие капсулы готовят на фармацевтических заводах методом прессования или выливания.

В качестве основы для ректальных капсул применяют масло какао и другие жировые основы, желатино-глицериновые смеси (64 – 70 % желатина и 30 – 35 % глицерина) и т.д. В настоящее время наибольшее распространение получили желатиновые ректальные капсулы. Внутри готовой капсулы помещают соответствующее лекарственное вещество и отверстие аккуратно заливают той же массой, из которой был изготовлен корпус суппозитория. После застывания пробки свечи готовы к применению.

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА И ХРАНЕНИЕ СУППОЗИТОРИЕВ

Качество приготовленных суппозиторияев оценивают так же, как и других лекарственных форм, то есть проверяют документацию (рецепт, паспорт, упаковку, оформление, цвет, запах, отсутствие механических включений).

Специфичным для качества суппозиторияев являются: размер, форма, которые должны соответствовать прописи рецепта.

Однородность смешивания – на срезе суппозиторная масса должна быть однородна, без вкраплений, допускается наличие воздушного стержня или воронкообразного углубления.

Масса свечей должна находиться в интервале, указанном ОФС. Отклонения в массе отдельных свечей не должны превышать $\pm 5\%$.

Готовые суппозиторные лекарственные формы должны иметь определенную твердость, чтобы обеспечить их использование, иначе они непригодны, так как могут деформироваться в руках больного до их использования.

Для суппозиторияев, приготовленных на гидрофобных основах, определяют температуру плавления [2], которая не должна превышать 37°C, если нет других указаний в частных статьях. Если определение температуры плавления затруднительно, то определяют время полной деформации при помощи специального прибора.

Для суппозиторияев, приготовленных на гидрофильных основах, определяют время растворения. Суппозиторий должен раствориться в течение 1 часа, если нет других указаний в частных статьях.

Определение количественного содержания и однородность дозирования действующих веществ должны быть указаны в частных статьях.

Суппозитории хранят в сухом прохладном месте, если нет других указаний в частных статьях.

Жировые свечи и шарики после приготовления заворачивают в парафинированную бумагу, целлофан или фольгу, студневидные свечи – в вощеную или парафинированную бумагу. Шарики, пессарии укладывают в картонные коробки в гофрированные колпачки, палочки – в складки бумаги. Оформляют этикетками «Наружное», «Хранить в сухом прохладном месте».

Несовместимые сочетания

Случаи несовместимых сочетаний лекарственных веществ в суппозиториях также редки. При взаимодействии йода с ихтиолом происходит окислительно-восстановительная реакция, вследствие чего суппозиторная масса темнеет.

Rp.: Iodi 0,05

Kalii iodidi 0,1

Zinci oxydi 0,5

Ichthyoli 0,1

Ol. Cacao q. s.

M., f. suppositorium

D. t. d. N. 10 По 1 свече на ночь

Встречаются прописи и в фармакологическом отношении несочетаемые.

Rp.: Extracti Belladonnae 0,03

Omnoponi 0,01

Antipyridini 0,3

Ol. Cacao q. s., ut fiat suppositorium

D. t. d. N. 10

S. По 1 свече в прямую кишку 2 раза в день

Омнопон применяют для обезболивания родов. С целью устранения побочного действия морфина (угнетение дыхательного центра) предложено применять мнопон совместно с экстрактом белладонны. Однако указанное в рецепте количество экстракта резко уменьшает анальгезирующее действие мнопона.

Литература для студентов:

а) основная учебная литература:

1. Фармацевтическая технология. Изготовление лекарственных препаратов [Электронный ресурс] / Гаврилов А.С. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970414255.html> (глава 5, 27, 28,29,30, 32).

б) дополнительная литература:

29. ОФС.1.4.1.0013.15 «Суппозитории» (ГФ XIII том 2, стр. 91-95) <http://femb.ru/feml>
30. ОФС.1.1.0016.15 «Стерилизация» (ГФ XIII том 1, стр. 323-337) <http://femb.ru/feml>
31. ОФС 1.1.0010.15 «Хранение лекарственных средств» (ГФ XIII том 1, стр. 207-217) <http://femb.ru/feml>
32. Постановление Правительства РФ от 04.11.2006 № 644 (ред. от 27.06.2017) «О порядке представления сведений о деятельности, связанной с оборотом наркотических средств и психотропных веществ, и регистрации операций, связанных с оборотом наркотических средств и психотропных веществ».
33. Постановление Правительства РФ от 30.06.1998 № 681 «Об утверждении перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации».
34. Постановление Правительства РФ от 29.12.2007 № 964 «Об утверждении списков сильнодействующих и ядовитых веществ для целей статьи 234 и других статей Уголовного кодекса Российской Федерации, а также крупного размера сильнодействующих...»
35. Постановление Правительства РФ от 31.12.2009 № 1148 «О порядке хранения наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров».
36. Приказ Минздрава России от 01.08.2012 № 54н «Об утверждении формы бланков рецептов, содержащих назначение наркотических средств или психотропных веществ, порядка их изготовления, распределения, регистрации, учета и хранения, а также правил оформления».
37. Приказ Минздравсоцразвития России от 12.02.2007 № 110 «О порядке назначения и выписывания лекарственных препаратов, изделий медицинского назначения и специализированных продуктов лечебного питания».
38. Приказ Минздрава России от 22.04.2014 № 183н «Об утверждении перечня лекарственных средств для медицинского применения, подлежащих предметно-количественному учету».
39. Приказ Минздрава России от 16.07.1997 № 214 «О контроле качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптечных организациях (аптеках)».
40. Приказ Минздрава России от 21.10.1997 № 309 «Об утверждении инструкции по санитарному режиму аптечных организаций (аптек)».
41. Приказ Минздрава России от 17.06.2013 № 378н «Об утверждении правил регистрации операций, связанных с обращением лекарственных средств для медицинского применения, включенных в перечень лекарственных средств для медицинского применения, подлежащих предметно-количественному учету, в специальных журналах учета операций, связанных с обращением лекарственных средств для медицинского применения, и правил ведения и хранения специальных журналов учета операций, связанных с обращением лекарственных средств для медицинского применения»
42. Приказ Минздрава России от 11.07.2017 № 403н «Об утверждении правил отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе иммунобиологических лекарственных препаратов, аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность».
43. Приказ Минздрава России от 24.07.2015 № 484н «Об утверждении специальных требований к условиям хранения наркотических средств и психотропных веществ, зарегистрированных в установленном порядке в качестве лекарственных средств, предназначенных для медицинского применения в аптечных, медицинских, научно-исследовательских, образовательных организациях и организациях оптовой торговли лекарственными средствами».
44. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 27.07.2010 № 553н «Об утверждении видов аптечных организаций».
45. Приказ Минздравсоцразвития России от 17.05.2012 N 562н «Об утверждении Порядка отпуска физическим лицам лекарственных препаратов для медицинского применения, содержащих кроме

малых количеств наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров другие фармакологические активные вещества».

46. Приказ Минздравсоцразвития России от 23.08.2010 № 706н «Об утверждении Правил хранения ЛС».

47. Приказ Минздрава России от 21.04.2016 № 751н «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность».

48. Приказ Минздрава России от 20.12.2012 № 1175н «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения».

49. Фармацевтическая технология. Изготовление лекарственных препаратов [Электронный ресурс] : учеб. пособие / Лойд В. Аллен, А. С. Гаврилов - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. - <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970427811.html>(глава 2, 3).

50. Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм [Электронный ресурс] : учебник / И. И. Краснюк, Г. В. Михайлова, Т. В. Денисова, В. И. Складенко; Под ред. И. И. Краснюка, Г. В. Михайловой. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. - <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970435274.html>(глава 19).

51. Федеральный закон от 08.01.1998 № 3-ФЗ «О наркотических средствах и психотропных веществах».

52. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении ЛС» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.01.2017).

Федеральный закон от 26.06.2008 № 102-ФЗ «Об обеспечении

ПИЛЮЛИ (PILULAE) ХАРАКТЕРИСТИКА ПИЛЮЛЬ

Пилюли – дозированная лекарственная форма для внутреннего применения в виде шариков весом от 0,1 до 0,5 г, приготовленных из однородной пластичной массы.

Пилюли массой более 0,5 г называются *болусами (boli)* и применяются в ветеринарии для лечения крупных животных. Пилюли массой менее 0,1 г называются *гранулами (granulae)* и применяются в гомеопатии, а также в ветеринарии для лечения мелких животных и птиц. Наиболее оптимальная масса пилюль – 0,2 г.

Название данной лекарственной формы происходит от лат. *pila* – шар, мяч. До появления таблеток (конец XIX в.) это была основная дозированная лекарственная форма для внутреннего применения. Широкий промышленный выпуск таблеток, драже, капсул вытеснил пилюли, однако, своего значения в технологии они не утратили.

В настоящее время пилюли могут быть прописаны при необходимости назначения индивидуальной дозировки или оригинальной комбинации лекарственных веществ, для приготовления препаратов, нестабильных при длительном хранении, то есть прежде всего при приготовлении прописей, промышленный выпуск которых отсутствует.

В желудочно-кишечном тракте пилюли медленно распадаются под воздействием пищеварительных соков, соответственно медленно происходит и высвобождение лекарственных веществ. Поэтому пилюли можно отнести к дюранным лекарственным формам (от фр. *durans* – делящийся), обладающим слабым, но более длительным действием. Их обычно назначают при хронических заболеваниях.

Как любая лекарственная форма, пилюли имеют свои преимущества и недостатки. *К их преимуществам относятся:* возможность введения самых различных по физико-химическим свойствам лекарственных веществ; точность дозировки лекарственных веществ; удобство приема (поверхность пилюль при смачивании ослизняется, благодаря этому, а также шарообразной форме пилюли легко проглатываются); маскировка неприятного вкуса и запаха лекарственных веществ; компактность лекарственной формы обеспечивает удобство транспортировки и хранения; возможность локализации действия в различных отделах пищеварительного тракта (кишечнике или желудке); отсутствие раздражающего действия высокой концентрации лекарственных веществ на слизистую оболочку благодаря длительности растворения пилюль.

Из недостатков данной лекарственной формы следует отметить: трудоемкость, сложность и длительность приготовления, необходимость использования при этом специальной аппаратуры; необходимость применения большого количества вспомогательных веществ; сложность соблюдения санитарно-гигиенических условий при приготовлении пилюль; нестабильность при длительном хранении (пилюли высыхают, могут подвергаться микробному обсеменению).

К пилюлям предъявляются следующие требования: они должны иметь правильную шарообразную форму, не изменяющуюся при хранении; масса одной пилюли должна находиться в пределах от 0,1 до 0,5 г (колебания в массе отдельных пилюль не должны превышать $\pm 5\%$ от средней массы); они должны быть однородными в разрезе, без блесков и вкраплений; поверхность пилюль должна быть гладкой и сухой; лекарственные вещества должны быть точно дозированы; пилюли должны распадаться в течение не более 1 часа.

Для определения распадаемости 1–2 пилюли помещают в коническую колбу емкостью 100 мл, прибавляют 50 мл воды, имеющей температуру 37 ± 2 °С и медленно покачивают колбу 1–2 раза в секунду. Спустя 1 час пилюли должны распасться или превратиться в рыхлую массу, которая разрушается при легком прикосновении стеклянной палочки. Исключение составляют пилюли, покрытые кишечнорастворимыми оболочками. Такие пилюли не должны распадаться в течение 2 часов в кислом растворе пепсина (имитация условий желудка), а после промывания водой должны распадаться в щелочном растворе панкреатина (имитация условий кишечника) в течение не более 1 часа.

Пилюли относятся к всесторонне свободным дисперсным системам с пленочной структурой дисперсионной среды. Они представляют собой высококонцентрированные суспензии и эмульсии, в которых частицы дисперсной фазы равномерно распределены в жидкой дисперсионной среде, имеющей вид непрерывной тонкой пленки. Поскольку состояние дисперсионной среды в пилюлях аналогично такой дисперсной системе как пена, пилюли относят к спумоидам (от лат. *spuma* – пена).

ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА

Вспомогательные вещества используются для создания пластичной пилюльной массы, придания ей необходимой массы и объема. Важным требованием, предъявляемым к вспомогательным веществам, является их фармакологическая индифферентность. Они также не должны вступать в химические реакции с лекарственными веществами и друг с другом.

В зависимости от роли, выполняемой в пилюльной массе, вспомогательные вещества делят на 3 группы: *консистентные*, *склеивающие* и *препятствующие высыханию* (табл. 28). Эта классификация достаточно условна, поскольку одно и то же вещество может обладать свойствами разных групп, но она удобна для характеристики и подбора вспомогательных веществ.

Консистентные вещества уплотняют пилюльную массу, придают ей необходимую массу, объем, пластичность. К ним относятся сыпучие, порошкообразные гидрофильные вещества, хорошо набухающие, но обычно малорастворимые в воде.

К консистентным веществам, прежде всего, относятся растительные порошки. Они представляют собой измельченные органы растений (корни, корневища, плоды), неоднородные по своей структуре. Состоят растительные порошки в основном из нерастворимого гидрофильного малонабухающего высокомолекулярного вещества – клетчатки. Кроме того, в их состав входят растворимые вещества: сахара, слизи, белки, камеди, пектины и другие, которые после извлечения водой увеличивают клейкость пилюльной массы. Растительные порошки содержат и различные форменные включения: крахмальные и алейроновые зерна, группы паренхимных клеток, обрывки элементов флоэмы и ксилемы.

Чаще при приготовлении пилюль используются порошки *корня солодки (Pulvis radices Glycyrrhizae)*; *одуванчика (Pulv. r. Taraxaci)*; *алтея (Pulv. r. Althaeae)*; *горечавки (Pulv.r. Gentianae)*. Растительные порошки при получении пилюльной массы обычно комбинируют с одноименными экстрактами.

Сахар свекловичный (*Saccharum*) – хороший индифферентный наполнитель, в присутствии воды обладает склеивающими свойствами. Благодаря хорошей растворимости в воде может входить в состав как жидкой (в виде сиропа), так и твердой (в виде тонкой пудры) фаз. Сахар не обладает способностью к набуханию, поэтому мало влияет на прочность пилюльной массы. Может использоваться для исправления чрезмерно упругих резиноподобных масс и для улучшения распадаемости пилюль. Слишком большие количества сахара брать не следует, поскольку пилюли не будут достаточно сухими.

Сахар молочный (*Saccharum lactis*) негигроскопичен, поэтому его используют только в тех случаях, когда в состав пилюль входят гигроскопичные вещества. Хороший наполнитель для пилюль с ядовитыми и сильнодействующими веществами; улучшает распадаемость пилюль, со склеивающими веществами образует хорошие пластичные массы.

Крахмал (*Amylum*) обладает разрыхляющими свойствами, поскольку при попадании в желудочно-кишечный тракт заметно набухает и улучшает распадаемость пилюль. С растительными экстрактами образует хорошую пластичную массу, снижает излишнюю упругость. Обычно применяется в виде крахмально-сахарной смеси (*Amylum cum saccharo*), состоящей из 1 части крахмала, 3 частей молочного сахара и 3 частей глюкозы. Данную смесь рекомендуется использовать для приготовления пилюль с солями алкалоидов.

Неорганические консистентные вещества: глина белая (*Bolus alba*), бентонит (*Bentonitum*), алюминия гидроксид (*Aluminii hydroxydum*) характеризуются высокой химической индифферентностью, гидрофильны, способны к набуханию и поглощению значительного количества жидкости. Используются обычно для приготовления пилюль с лекарственными веществами, разлагающимися при контакте с органическими соединениями (серебра нитрат, калия перманганат). Неорганические консистентные вещества применяют как самостоятельно, так и в виде различных смесей: бентонита с глиной белой (1:2), сахаром молочным, глюкозой.

Связывающие вещества связывают твердые нерастворимые частицы, эмульгируют гидрофобные жидкости. Они придают пилюльной массе необходимые вязкость и эластичность. Чаще всего это густые, вязкие жидкости, но иногда и порошкообразные вещества.

Растительные экстракты склеивают порошкообразные вещества, придавая пилюльной массе необходимые консистентные свойства. Густые экстракты можно рассматривать как очень концентрированные, вязкие, клейкие, трудновысыхающие сиропообразные жидкости, богатые

сахаром и декстрином. Экстракты наиболее часто используют для приготовления пилюль, но они хуже склеивают массы, содержащие резко гидрофобные вещества (камфору, ментол) и хорошо растворимые соли (кальция хлорид, натрия бромид и др.). Не рекомендуется применять растительные экстракты в пилюлях с солями алкалоидов в связи с адсорбцией их на экстракте.

В технологии пилюль применяют *густые экстракты солодки (Extractum Glycyrrhizae spissum), одуванчика (Extractum Taraxaci), горечавки (Extractum Gentianae), сухой экстракт солодки (Extractum Glycyrrhizae siccum)*. При использовании сухого экстракта к нему добавляют примерно 30 % глицериновой воды. Лечебные *густые экстракты валерианы (Extractum Valerianae) и полыни (Extractum Absinthii)* применяют как склеивающие вещества только в том случае, если они прописаны врачом.

Особое место среди растительных экстрактов занимает экстракт солодки. Благодаря наличию глицирризиновой кислоты он обладает хорошими эмульгирующими свойствами и может использоваться для приготовления пилюль с гидрофобными жидкостями. Однако, экстракт солодки несовместим с солями железа и кальция ввиду образования нерастворимых солей; непригоден для приготовления пилюль из лекарственных веществ с кислыми свойствами, так как он имеет щелочную реакцию.

Камеди арабийская (*Gummi arabicum*) и абрикосовая (*Gummi Armeniacae*), трагакант (*Gummi Tragacanthae*) – неограниченно набухающие высокомолекулярные соединения, образующие с водой вязкие растворы с сильной склеивающей способностью. Обычно камеди применяют в виде водных растворов, которые готовят по мере надобности. Использование камедей рационально для приготовления пилюль, содержащих значительное количество сыпучих веществ, если вес пилюльной массы увеличивать нежелательно. Пилюли с камедями быстро сохнут и твердеют, что может привести к ухудшению распадаемости в желудочно-кишечном тракте. Арабийская и абрикосовая камеди обладают эмульгирующими свойствами и могут использоваться для приготовления пилюль с гидрофобными жидкостями. Ввиду образования нерастворимых солей камеди нельзя комбинировать с солями кальция, железа, магния.

Декстрин (*Dextrinum*) – продукт неполного гидролиза крахмала, неограниченно набухающее высокомолекулярное соединение, образующее с водой вязкие, клейкие растворы. Благодаря этому с помощью раствора декстрина (10–20 %) можно получить хорошие пилюльные массы с солями алкалоидов. Обладает эмульгирующими свойствами, что позволяет получать достаточно пластичную массу с такими резко гидрофобными веществами, как ментол, камфора, а также маслянистыми жидкостями. Недостаток декстрина – слабая способность удерживать воду, вследствие чего масса быстро сохнет.

Мука пшеничная (*Farina Tritici*) обладает как связывающими, так и консистентными свойствами. Эмульгирующие и связывающие свойства мука проявляет благодаря наличию клейковины. Добавляют муку в пилюльную массу в количестве от 2 до 10 % (при введении большего количества муки пилюльная масса становится твердой) обычно в сочетании с крахмалом, растительными порошками, водой глицериновой. Пшеничную муку нельзя использовать для приготовления пилюль с йодом.

Порошок плодов шиповника (*Pulveris fructus Rosae*) также обладает консистентными и связывающими свойствами. Содержит значительное количество пектина и экстрактивных веществ, которые при смешивании с водой образуют вязкую массу, пригодную для приготовления пилюль с большинством лекарственных веществ. Порошок плодов шиповника обладает эмульгирующей активностью.

Ланолин безводный (*Lanolinum anhydricum*) используется только для приготовления пилюль, содержащих калия перманганат. Добавлять его к пилюльной массе необходимо как можно меньше, поскольку ланолин ухудшает распадаемость пилюль.

В качестве связывающих веществ также могут использоваться растворы альгиновой кислоты, мед, патока.

Вещества, предотвращающие высыхание, поддерживают необходимую влажность пилюльной массы. Могут обладать слабыми связывающими свойствами.

Вода очищенная (*Aqua purificata*) входит практически во все пилюльные массы, но обычно в виде различных смесей. Использование ее нежелательно, если в пилюлях прописаны гигроскопические вещества (например, кальция хлорид и др.) – пилюльная масса расплывается. Нерационально применение воды и для приготовления пилюль, содержащих сердечные гликозиды, поскольку в присутствии ее возможен их гидролиз и ферментативное разложение. Вода служит

растворителем для хорошо растворимых лекарственных веществ, может использоваться для размягчения слишком твердой, упругой пилюльной массы. С гидрофильными веществами (камеди, слизи, пшеничная мука, растительные порошки, крахмально-сахарная смесь) вода образует прочные на разрыв пилюльные массы. С некоторыми хорошо набухающими веществами (бентонит, глина белая) она образует пластичные пилюльные массы без добавления склеивающих веществ. Однако вода в чистом виде достаточно быстро высыхает, поэтому она чаще используется в виде растворов гидрофильных веществ.

Глицерин (*Glycerinum*) – нелетучая гигроскопичная жидкость, препятствует высыханию пилюль и способствует их распаданю в желудке. Чистый глицерин обычно не применяется вследствие его высокой гигроскопичности, приводящей к отсыреванию пилюльной массы. Обычно используется вода глицериновая .

Вода глицериновая (*Aqua glycerinata*) состоит из равных частей глицерина и воды очищенной. Благодаря гигроскопичности глицерина предотвращает преждевременное высыхание пилюльной массы и является хорошим пластификатором.

Сироп сахарный (*Sirupus simplex*) – 64 %-ный раствор сахара в воде. Трудновысыхающая вязкая жидкость, обладает склеивающими свойствами. Стабилизирует соли двухвалентного железа; ввиду сильного дегидратирующего действия его нежелательно использовать при наличии коллоидных веществ.

Вода сахарная (*Aqua saccharata*) – смесь равных частей сахарного сиропа и воды очищенной. Трудновысыхающая жидкость со слабыми склеивающими свойствами.

Спирт этиловый (*Spiritus aethylicus*) 40 и 70 % в качестве жидкого наполнителя применяется очень редко, так как легко испаряется и пилюльные массы быстро сохнут и крошатся. Используется спирт исключительно для обработки смолосодержащих пилюльных масс, поскольку смолы растворяются в спирте или набухают в нем. Добавление спирта требует большой осторожности, потому что в случае передозировки пилюльная масса может сразу потерять пластические свойства и превратиться в вязкую жидкость, из которой впоследствии невозможно формировать пилюли. Использование этанола целесообразно в случае приготовления пилюль с сухими экстрактами (корня ревеня, коры крушины и др.).

Ликоподий (*Lycopodium*) – споры плауна булавовидного, используется для обсыпки пилюль с целью предотвращения их слипания при хранении.

ОБЩИЕ ПРАВИЛА ПРИГОТОВЛЕНИЯ ПИЛЮЛЬ

Технологический процесс приготовления пилюль можно разделить на 7 стадий, или операций: подготовка лекарственных веществ; приготовление пилюльной массы; формирование пилюльного стержня; разделение стержня на дозы; формирование и отделка пилюль; обсыпка или покрытие пилюль оболочками; упаковка и оформление к отпуску.

Подготовка лекарственных веществ. Твердые нерастворимые и труднорастворимые лекарственные вещества вводят в состав пилюль в виде тончайших порошков, смешивая их по общим правилам приготовления порошков. Лекарственные вещества, растворимые в воде, спирте, глицерине, а также ядовитые и сильнодействующие, вводят в виде растворов. Их растворяют в минимальном количестве воды, спирта, глицерина, воды глицериновой или других растворителей для лучшего распределения в пилюльной массе и обеспечения точности дозирования. Нерастворимые ядовитые и сильнодействующие вещества тщательно растирают в мельчайший порошок с сахаром или добавляют в виде тритураций. Маслянистые жидкости эмульгируют экстрактом корня солодки или др. Основная цель подготовки лекарственных веществ – получить их однородную смесь, обеспечивающую равномерное распределение лекарственных веществ в пилюльной массе.

Приготовление пилюльной массы – это наиболее важная стадия получения пилюль, так как от качества пилюльной массы зависят все последующие операции. К смеси лекарственных веществ добавляют вспомогательные вещества до получения тестообразной, пластичной массы, достаточно прочной на разрыв, в меру упругой, не прилипающей к стенкам ступки и пестикю. Для этого необходим определенный опыт, внимание и сноровка. При подборе вспомогательных веществ нужно учитывать, чтобы они не взаимодействовали с лекарственными веществами и друг с другом, не образовывали в желудочно-кишечном тракте нераспадающуюся массу.

Рекомендуется к смеси лекарственных веществ прибавлять вначале жидкие или густые вспомогательные вещества (связывающие), а затем порошкообразные (консистентные). Если масса

слишком мягкая, то ее уплотняют добавлением порошкообразных веществ (крахмала, бентонита, сахара, растительных порошков). Если масса рассыпается, то ее склеивают добавлением растительных экстрактов, раствора декстрина, муки. Добавлять жидкие и порошкообразные компоненты необходимо очень осторожно, поскольку при передозировке связывающих веществ масса будет излишне мягкой, а консистентных – слишком жесткой.

Готовую массу собирают на пестике, снимают пергаментной, парафинированной или вошеной капсулой, сжимают через бумагу в комок и взвешивают. Массу пилюль отменяют на обратной стороне рецепта и в паспорте письменного контроля. Там же необходимо сделать отметку, какие вспомогательные вещества использованы. Эти пометки нужны для приготовления идентичной массы при повторном приготовлении лекарственной формы.

Подготовка лекарственных веществ и получение пилюльной массы проводится в фарфоровой ступке, последующие операции – при помощи пилюльной машинки с принадлежностями (рис. 131).

Формирование пилюльного стержня. Готовую массу переносят на стекло пилюльной машинки и при помощи дощечки выкатывают вначале шарик, а затем возвратно-поступательными движениями раскатывают его в ровную цилиндрическую палочку – пилюльный стержень. Поверхность стекла пилюльной машинки должна быть сухой и чистой, припудривание допускается в исключительных случаях – если масса слишком липкая (в таком случае добавляют небольшое количество талька). Пилюльный стержень должен быть определенной длины, строго цилиндрической формы, без полостей внутри. Неодинаковая толщина его приводит к получению разных по размеру пилюль и нарушению дозировки.

Длину пилюльного стержня устанавливают заранее, подобрав соответствующую сторону пилюльного резака. Обе стороны верхнего и нижнего пилюльных резаков имеют по 30 желобков разного диаметра. При подборе стороны резака стремятся, чтобы диаметр пилюльного стержня был примерно равен диаметру желобков. Длина пилюльного стержня должна соответствовать прописанному количеству пилюль. Если прописано 30 пилюль – стержень выкатывается на 30 делений резака, 20 – на 20 и т. д. При прописывании количества пилюль большего, чем 30, массу разделяют на несколько равных частей и из каждой выкатывают соответствующее количество пилюль.

Разделение стержня на дозы. Вначале проверяют совпадение желобков верхнего и нижнего резаков при совмещении их друг с другом. Готовый пилюльный стержень помещают на середину нижнего резака параллельно его длине, чтобы края не выступали за границы желобков. На стержень аккуратно накладывают верхний резак и, держа его за рукоятки, совершают возвратно-поступательные движения, раскатывая пилюльный стержень между резаками. Затем, не прекращая возвратно-поступательных движений, постепенно нажимают на верхний резак до смыкания его с нижним.

При правильном проведении этой операции пилюльный стержень распадается на одинаковые шарообразные кусочки. При преждевременном сильном нажиме верхнего резака без раскатывания стержень распадается на кусочки квадратной формы, требующие индивидуального формирования.

Формирование пилюль. Полученные округлые кусочки стержня помещают на стекло пилюльной машинки (или специальную круглую дощечку с бортиками) и формируют роликом, высота бортиков которого должна соответствовать диаметру пилюль. Необходимо постепенно увеличивать нажим на ролик, не допуская склеивания пилюль друг с другом.

Готовые пилюли слегка подсушивают на воздухе и подсчитывают, используя счетный треугольник Движенникова. Он представляет собой металлический равнобедренный треугольник с бортиками. Пилюли переносят на треугольник и, встряхивая, собирают в одном из углов, располагая правильными рядами в арифметической прогрессии. Общее количество пилюль определяют по формуле:

$$X = (P^2 + P)/2 + K,$$

где X – общее количество пилюль; P – число полных рядов; K – число пилюль в неполном ряду.

Например, если пилюли образовали 7 полных рядов и осталось 2 пилюли в неполном ряду, их количество будет равно:

$$X = (7^2 + 7)/2 + 2 = 30$$

Одновременно с подсчетом пилюль проверяют шарообразность их формы и совпадение размеров.

Обсыпка пилюль (или покрытие оболочками). Через просвет в одном из углов треугольника пилюли сыпают в тару для отпуска, в которую предварительно помещают мелкодисперсный

порошок и встряхивают. Обсыпают пилюли во избежание слипания при хранении. Для этого на 30 пилюль достаточно 1,0–1,5 г порошка ликоподия, крахмала или глины белой с учетом наполнителей пилюльной массы.

Покрытие пилюль оболочками проводится только по указанию врача. Они могут быть покрыты сахарной оболочкой (дражирование), фенилсалицилатом или стеариновой кислотой. Для покрытия сахарной оболочкой пилюли смачивают раствором камеди, переносят в круглодонный сосуд со смесью сахара и крахмала и вращают сосуд. Эту операцию повторяют несколько раз до получения оболочки необходимой толщины.

Для получения пилюль, распадающихся не в желудке, а в кишечнике, их покрывают оболочкой фенилсалицилата или стеариновой кислоты. Для этого пилюли помещают в круглодонный сосуд, обливают раствором покрывающего вещества в эфире и вращают сосуд до улетучивания растворителя. Так проделывают несколько раз до получения однородного слоя фенилсалицилата или стеариновой кислоты (масса оболочки должна находиться в пределах 0,02–0,03 г).

ПРОПИСЫВАНИЕ ПИЛЮЛЬ

Пилюли, как и порошки, могут быть прописаны разделительным и распределительным способами. Обычно их прописывают разделительным способом, указывая количество лекарственных веществ на всю массу.

При прописывании пилюль врач обычно не указывает количество вспомогательных веществ, часто даже не обозначает их наименование, оставляя подбор вспомогательных веществ фармацевту. Например:

Rp.: Acidi arsenicosi anhydrici 0,03
Massae pilularum q.s.,
ut fiant pilulae № 30
Da. Signa. По 1 пилюле 3 раза в день

ЧАСТНАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ПИЛЮЛЬ

Пилюли с нерастворимыми или труднорастворимыми веществами. При прописывании в составе пилюль твердых нерастворимых или труднорастворимых лекарственных веществ обычно добавляют консистентные (растительные порошки) и склеивающие (растительные экстракты) вспомогательные вещества. Нерастворимые или труднорастворимые вещества тщательно растирают в мельчайший порошок.

Rp.: Acidi arsenicosi anhydrici 0,03
Extracti et pulveris radiceis
Glycyrrhizae q.s.,
ut fiant pilulae № 30
Da. Signa. По 1 пилюле 3 раза в день

Пилюли, содержащие труднорастворимое особо ядовитое вещество – мышьяковистый ангидрид, – в невзвешиваемом количестве.

Сначала проверяют дозы. Разовая доза мышьяковистого ангидрида $0,03 : 30 = 0,001$ г, суточная – $0,001 \cdot 3 = 0,003$ г. При сравнении с высшей разовой (0,005 г) и высшей суточной (0,015 г) дозами устанавливают, что они не превышены. Поскольку мышьяковистый ангидрид выписан в невзвешиваемом количестве, его берут в виде тритурации.

До приготовления необходимо рассчитать количества лекарственных и вспомогательных веществ. В рецепте масса пилюль не указана. В таком случае обычно готовят пилюли массой 0,2 г каждая. Поэтому предполагаемая масса всех прописанных пилюль будет равна $0,2 \cdot 30 = 6,0$ г. Тритурации мышьяковистого ангидрида (1:10) следует взять $0,03 \cdot 10 = 0,3$ г.

При использовании сухого экстракта его необходимо взять примерно одну шестую от всей пилюльной массы, то есть 1,0 г, а также добавить воду глицериновую в количестве 10–30 % от сухого экстракта, то есть 0,3 г.

Количество порошка корня солодки рассчитывают по разнице между предполагаемой массой пилюль и массой всех остальных ингредиентов: $6,0 - (0,3 + 1,0 + 0,3) = 4,4$ г.

Сначала в ступке измельчают порошок корня солодки. Выбирают его на капсулу, оставив примерно 0,3 г. Получают по требованию тритурацию мышьяковистого ангидрида, высыпают в ступку, смешивают. Добавляют сухой экстракт солодки, затем каплями воду глицериновую,

перемешивают и уплотняют пилюльную массу оставшимся порошком корня солодки до получения требуемой консистенции.

Готовая пилюльная масса должна быть пластичной, не прилипать к стенкам ступки и пестика. Ее собирают на головке пестика, снимают пергаментной капсулой, взвешивают (массу пилюль отмечают в ППК и на обороте сигнатуры). Из полученной массы выкатывают на стекле пилюльной машинки шарик, затем стержень. Пилюльный стержень должен быть длиной на весь резак пилюльной машинки (на 30 пилюль). Его помещают на нижний резак и возвратно-поступательными движениями верхнего резака разрезают на 30 пилюль. Формируют пилюли при помощи ролика, подсчитывают на треугольнике Движенникова.

В тару для отпуска помещают 1,0 г ликоподия, переносят пилюли, встряхивают, укупоривают и оформляют к отпуску. В ППК обязательно указывают общую массу пилюль, развеску и чем обсыпаны пилюли.

Данную пропись можно приготовить и с густым экстрактом солодки. Предполагаемая масса пилюль, количество тритурации мышьяковистого ангидрида будут те же. Густого экстракта необходимо взять примерно одну четвертую от всей пилюльной массы, то есть 1,5 г. Порошка корня солодки необходимо взять: $6,0 - (0,3 + 1,5) = 4,2$ г.

Так же, как и при использовании сухого экстракта солодки, затирают поры ступки растительным порошком, выбирают часть его на капсулу, добавляют по всем правилам тритурацию мышьяковистого ангидрида. Затем добавляют густой экстракт солодки, перемешивают и уплотняют порошком корня солодки. Дальнейшее приготовление ведут аналогично.

Пилюли с легко растворимыми лекарственными веществами. Если в состав пилюль входят хорошо растворимые в воде, спирте, глицерине лекарственные вещества в малых количествах, их растворяют в минимальном количестве соответствующего растворителя. Если растворимые лекарственные вещества выписаны в значительных количествах, их вводят как нерастворимые вещества.

Rp.: Phenobarbitali 0,3
Iodi 0,01
Kalii iodidi 0,1
Extracti Valerianae 2,0
Massae pilularum q.s., ut fiant pilulae № 30
Da. Signa. По 1 пилюле 3 раза в день

Пилюли с летучим сильнодействующим веществом – йодом, прописанным в невзвешиваемом количестве, растворимым в водных растворах калия йодида, фенобарбиталом – труднорастворимым, сильнодействующим одурманивающим веществом, калия йодидом – светочувствительным, хорошо растворимым в воде веществом.

По общим правилам проверяют норму отпуска, разовую и суточную дозы фенобарбитала. Проверка доз йода имеет особенности, поскольку в фармакопее не приведены высшие разовые и суточные дозы йода кристаллического и их нужно рассчитать. Высшая разовая и суточная дозы 5 %-ного спиртового раствора йода по фармакопее 20 и 60 капель соответственно. По таблице капель находят, что 1 мл 5 %-ного раствора йода соответствует 48 каплям. Исходя из концентрации, 1 мл (или 48 капель) 5 %-ного раствора йода содержит 0,05 г йода кристаллического. Тогда высшая разовая доза йода будет равна количеству кристаллического йода, содержащегося в 20 каплях раствора, то есть $0,021$ г ($20 \cdot 0,05 : 48$). Высшая суточная доза, рассчитанная аналогично, равна $0,063$ г ($60 \cdot 0,05 : 48$). Сравнивая рассчитанные количества с лечебной разовой и суточной дозами кристаллического йода по рецепту ($0,01 : 3 = 0,00033$ г и $0,00033 \cdot 3 = 0,00099$ г соответственно), устанавливают, что дозы не превышены.

При приготовлении пилюль по данной прописи обычно пользуются концентратом – 5 %-ным раствором йода в 50 %-ном растворе калия йодида. Роль склеивающего вещества играет лечебный густой экстракт валерианы, прописанный врачом. Уплотнять пилюльную массу лучше порошком корня солодки. Вначале рассчитывают количества ингредиентов. Предполагаемая масса пилюль: $0,2 \cdot 30 = 6,0$ г. Раствора йода 5 %-ного (1:20) в 50 %-ном растворе калия йодида необходимо взять $0,01 \cdot 20 = 0,2$ мл. Небольшие количества жидкости обычно отмеривают каплями, поэтому переводят этот объем в капли. Порошка корня солодки нужно взять: $6,0 - (0,2 + 0,3 + 2,0) = 3,5$ г.

В ступку помещают порошок корня солодки, измельчают и выбирают на капсулу, оставив примерно 0,3 г. Добавляют полученный по требованию фенобарбитал, смешивают, каплями прибавляют раствор йода в калия йодиде. На кружочке пергаментной бумаги отвешивают густой

экстракт валерианы, переносят в ступку, смешивают. Уплотняют оставшимся порошком корня солодки до получения пилюльной массы необходимой консистенции. Затем по общим правилам выкатывают пилюли, обсыпают ликоподием и оформляют к отпуску.

Rp.: Kalii iodidi 3,0
Extracti Glycyrrhizae q.s.,
ut fiant pilulae № 30
Da. Signa. По 1 пилюле 3 раза в день

Пилюли, содержащие хорошо растворимое в воде светочувствительное вещество в большом количестве.

Если растворить в воде прописанное количество калия йодида, это приведет к сильному увеличению размера пилюль, и их масса может превысить максимально допустимую по фармакопее. Поэтому калия йодид вводят по типу суспензии. Для приготовления пилюль по данной прописи можно взять в качестве вспомогательных веществ густой экстракт и порошок корня солодки.

Рассчитывают количества входящих ингредиентов. Предполагаемая масса пилюль $0, 2-30 = 6,0$ г. Густого экстракта солодки $6, 0 \cdot 1/4 = 1,5$ г. Порошка корня солодки $6,0 - (3,0 + 1,5) = 1,5$ г.

В ступку помещают порошок корня солодки, измельчают, выбирают на капсулу. Отвешивают и измельчают в ступке калия йодид, добавляют густой экстракт солодки, перемешивают и уплотняют порошком корня солодки. По всем правилам готовят пилюли, обсыпают ликоподием, оформляют к отпуску. В готовых пилюлях калия йодид будет входить как в состав твердой, так и жидкой фаз (ввиду частичного растворения в густом экстракте).

Пилюли с растительными лечебными экстрактами. Растительные лечебные экстракты, наряду с оказанием терапевтического действия, выполняют роль склеивающих веществ в пилюлях. Если прописан густой лечебный экстракт, для получения пилюльной массы требуемой консистенции достаточно введение растительного порошка. Если прописан жидкий лечебный экстракт (например, экстракт водяного перца), его упаривают в выпарительной чашке (либо наносят на внутреннюю поверхность горячей ступки) и готовят пилюли, добавляя растительный порошок. Если прописан сухой экстракт, добавляют этиловый спирт и растительный порошок в качестве вспомогательных веществ. Спирт используют 40 или 70 % (удобнее работать с 40 % этиловым спиртом, так как он медленнее высыхает). Например:

Rp.: Extracti Belladonnae 0,1
Extracti Frangulae sicci 3,0
Radicis Rhei pulverati 4,0
Misce, ut fiant pilulae № 30
Da. Signa. По 1–2 пилюли на ночь

Пилюли с густым лечебным экстрактом красавки – сильнодействующим светочувствительным веществом и сухим лечебным экстрактом крушины – светочувствительным веществом. Проверяют дозы экстракта красавки. Они не превышены.

Прописанное количество густого экстракта будет недостаточно для обеспечения консистенции пилюльной массы (из предыдущего материала известно, что густого экстракта необходимо примерно одну четвертую часть от всей пилюльной массы для получения требуемой консистенции, то есть на прописанные 7,0 г пилюльной массы густого экстракта требуется примерно 1,8 г). Почти половину прописи составляет сухой экстракт, поэтому для получения пилюльной массы необходимо добавить спирт этиловый. Растительный порошок выписан врачом. Количество прописанных ингредиентов указаны, количество спирта этилового не рассчитывают, так как он добавляется до получения требуемой консистенции.

Измельчают в ступке порошок корневищ ревеня, добавляют сухой экстракт крушины, смешивают. Добавляют раствор густого экстракта красавки и смешивают с порошками. Затем при перемешивании каплями прибавляют небольшое количество 40 % этилового спирта до получения пилюльной массы требуемой консистенции. По общим правилам выкатывают пилюли (работать нужно быстро, так как спирт испаряется и масса подсыхает), обсыпают их ликоподием, оформляют к отпуску.

Пилюли с гидрофобными жидкостями. В пилюлях могут быть прописаны маслянистые жидкости: скипидар, деготь, эфирные масла, бальзамы, эвтектические смеси (ментол, камфора, фенилсалицилат). Все они гидрофобные, и перед введением в пилюльную массу их необходимо эмульгировать.

В качестве эмульгаторов используют сухой или густой экстракт корня солодки, муку, камеди. При использовании сухого экстракта солодки его берут в количестве, равном количеству маслянистой жидкости.

Кроме того, для получения пилюльной массы добавляют глицерин (в половинном количестве от массы маслянистой жидкости) и воду (одну четвертую часть от массы маслянистой жидкости). В качестве консистентных веществ используют растительные порошки. Если, кроме гидрофобных жидкостей, прописаны сухие лекарственные вещества, их добавляют к готовой эмульсии.

Rp.: Picis liquidae 1,0
Extracti et pulveris radicis Glycyrrhizae q.s.,
ut fiant pilulae № 20
Da. Signa. По 1 пилюле 3 раза в день

Пилюли с гидрофобной пахучей жидкостью.

Необходимо рассчитать количество вспомогательных веществ. Предполагаемая масса пилюль: $0, 2-20 = 4,0$ г. Экстракта солодки сухого – 1,0 г (количество, равное гидрофобной жидкости); глицерина – $1, 0 * 0, 5 = 0,5$ г; воды – $1, 0 * 0,25 = 0,25$ г; порошка корня солодки – $4,0 - (1,0 + 1,0 + 0,5 + 0,25) = 1,25$ г.

Растирают в ступке сухой экстракт солодки, каплями добавляют глицерин и воду, перемешивают. Затем каплями, при постоянном перемешивании, добавляют деготь. Готовую эмульсию уплотняют порошком корня солодки и выкатывают пилюли. Обсыпают их ликоподием, оформляют к отпуску.

Пилюли с солями алкалоидов. Если в состав пилюль входят соли алкалоидов, необходимо учитывать, что они легко адсорбируются растительными порошками, что может привести к снижению терапевтического эффекта. Поэтому при приготовлении пилюль, содержащих соли алкалоидов, не используют растительные порошки и экстракты. В качестве консистентного вещества обычно применяют крахмально-сахарную смесь (крахмал, глюкоза и сахар молочный в соотношении 1:3:3), для склеивания твердых частиц добавляют 5 %-ный раствор декстрина в воде глицериновой. Пилюльная масса получается более мягкая, чем обычно. Пилюли с алкалоидами обсыпают крахмалом.

Rp.: Atropini sulfatis 0,015
Papaverini hydrochloridi 0,4
Massae pilularum q.s.,
ut fiant pilulae № 30
Da. Signa. По 1 пилюле 3 раза в день

Пилюли, содержащие соли алкалоидов: атропина сульфат и папаверина гидрохлорид. Перед началом работы проверяют разовые и суточные дозы ядовитого и сильнодействующего веществ. Поскольку атропина сульфат выписан в невзвешиваемом количестве, необходимо использовать его в виде тритурации (1:10). Исходя из средней массы одной пилюли 0,2 г, крахмально-сахарной смеси необходимо взять примерно 5,5 г. Количество 5 %-ного раствора декстрина в воде глицериновой не рассчитывается, его добавляют до получения необходимой консистенции.

Ступку затирают крахмально-сахарной смесью и выбирают ее на капсулу, оставив примерно 0,15 г. Добавляют тритурацию атропина сульфата, полученную по требованию, перемешивают. Затем вносят папаверина гидрохлорид, перемешивают, по частям добавляют крахмально-сахарную смесь, смачивают порошки 5 %-ным раствором декстрина в воде глицериновой и уплотняют оставшейся крахмально-сахарной смесью до получения необходимой консистенции. Из полученной массы выкатывают пилюли, обсыпают крахмалом, оформляют к отпуску.

Пилюли с окислителями. В пилюлях могут быть прописаны сильные окислители – калия перманганат, серебра нитрат. Поскольку они легко разлагаются при контакте с органическими веществами, при их приготовлении нельзя использовать растительные порошки и экстракты, крахмал, сахар, муку и их смеси. Кроме того, калия перманганат с растительными порошками и глицерином образует самовоспламеняющиеся и взрывоопасные смеси. Поэтому для приготовления пилюль с окислителями используют только неорганические консистентные вещества: бентонит, глину белую, алюминия гидроксид, смесь бентонита с глиной белой (1:2). В качестве связывающего вещества при получении пилюль с серебра нитратом используют воду глицериновую или очищенную, для пилюль с калия перманганатом – ланолин безводный.

Особое внимание при приготовлении пилюль с окислителями следует обратить на чистоту инструментов и оборудования, поскольку следы органических веществ будут катализировать

процессы восстановления окислителей. Ступка, пестик, пилюльная машинка, дощечка должны быть абсолютно чистыми. Вода очищенная должна быть свежеперегнанной, глицериновая – свежеприготовленной. Во избежание разложения лекарственных веществ нельзя использовать металлические шпатели и резак, необходимо работать пластмассовыми или фарфоровыми. При их отсутствии металлические резак оборачивают парафинированной бумагой, намечают места разрезов пилюльного стержня и делят его на дозы целлулоидной пластинкой. Обсыпают пилюли с окислителями глиной белой.

Rp.: Kalii permanganatis 1,5

Boli albae q.s.,

ut fiant pilulae № 30

Da. Signa. По 1 пилюле 3 раза в день

Пилюли с окислителем, красящим веществом. Врачом предложено для их приготовления использовать глину белую. В качестве связывающего вещества берут ланолин безводный (из расчета 1,0– 1,5 г на 30 пилюль). Рассчитывают количество ингредиентов. Предполагаемая масса пилюль: $0,2 \cdot 30 = 6,0$ г; ланолина безводного необходимо взять около 1,0 г; глины белой – $6,0 - (1,5 + 1,0) = 3,5$ г.

В ступку помещают глину белую, растирают, выбирают примерно половину на капсулу. Помещают калия перманганат, насыпают

СТРУКТУРНО-ЛОГИЧЕСКАЯ СХЕМА ТЕХНОЛОГИИ И КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ПИЛЮЛЬ

Рецептурная пропись Проверка правильности прописывания и совместимости ингредиентов, оформление рецептурного бланка сверху вторую часть глины белой, оставив немного на капсуле, и растирают до однородности. Добавляют при перемешивании ланолин безводный до получения пилюльной массы требуемой консистенции (если нужно – уплотняют оставшейся частью глины белой). Выкатывают 30 пилюль (в случае необходимости стекло пилюльной машинки припудривают глиной белой). Готовые пилюли обсыпают глиной белой, упаковывают и оформляют к отпуску.

Пилюли с калия перманганатом должны быть фиолетового цвета, без бурого оттенка (признак разложения). При приготовлении пилюль, включающих малые количества калия перманганата (0,01– 0,03 г на одну пилюлю), пилюльную массу получают без добавления ланолина безводного. В качестве наполнителя используют смесь глины белой с бентонитом в соотношении 2:1.

Rp.: Argenti nitratis 0,1

Massae pilularum q.s., ut fiant pilulae № 20

Da. Signa. По 2 пилюли 3 раза в день

Пилюли с легкорастворимым в воде ядовитым светочувствительным веществом, обладающим окислительными свойствами. В качестве наполнителя можно использовать алюминия гидроксид или смесь глины белой с бентонитом. В качестве связывающего – воду глицериновую или очищенную.

Ступку протирают ватным тампоном, смоченным разведенной азотной кислотой (для стабилизации серебра нитрата). Затем в нескольких каплях свежеперегнанной воды очищенной растворяют полученный по требованию серебра нитрат. По частям прибавляют бентонит, затем глину белую, перемешивают. По каплям добавляют свежеприготовленную воду глицериновую (или воду очищенную), перемешивают до получения массы мягкой консистенции. Выкатывают пилюли, обсыпают их глиной белой, оформляют к отпуску. Пилюли с серебра нитратом должны быть белого цвета (потемнение указывает на восстановление серебра). Применяют их для лечения язвенной болезни желудка.

КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА, ХРАНЕНИЕ И ОТПУСК ПИЛЮЛЬ

Качество приготовленных пилюль контролируют, проверяя их соответствие фармакопейным требованиям к форме, отклонениям по массе, однородности в разрезе, распадаемости и др. Поскольку пилюли могут отсыревать или, наоборот, высыхать, подвергаться микробному обсеменению, их необходимо хранить в сухом прохладном месте в соответствии с конкретным сроком хранения. Отпускают пилюли по общим для всех лекарственных форм правилам в небольших стеклянных баночках или картонных коробках. Пилюли, содержащие

светочувствительные вещества, защищают от действия света. При наличии в пилюлях летучих, пахучих и гигроскопичных веществ отпускная тара должна герметично закрываться.

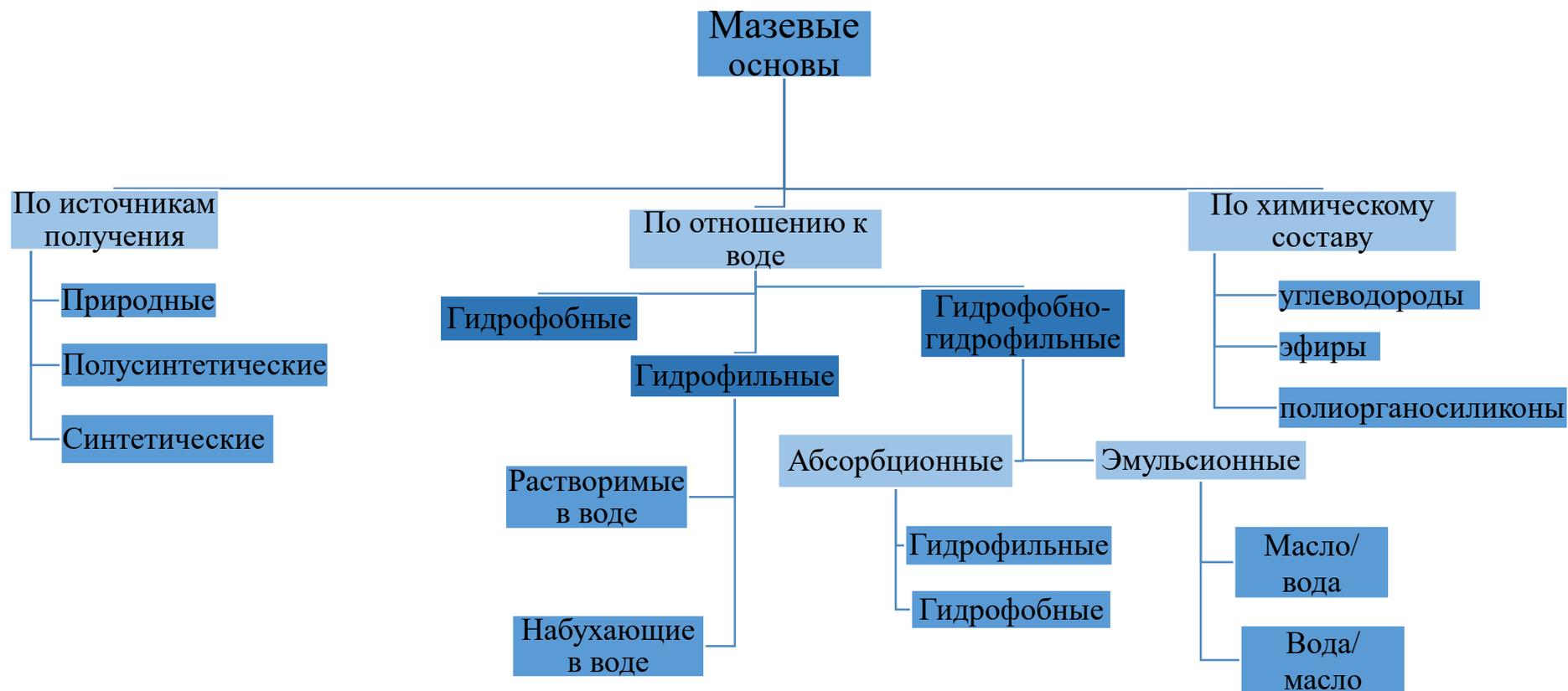


Рисунок 1. Классификация основ

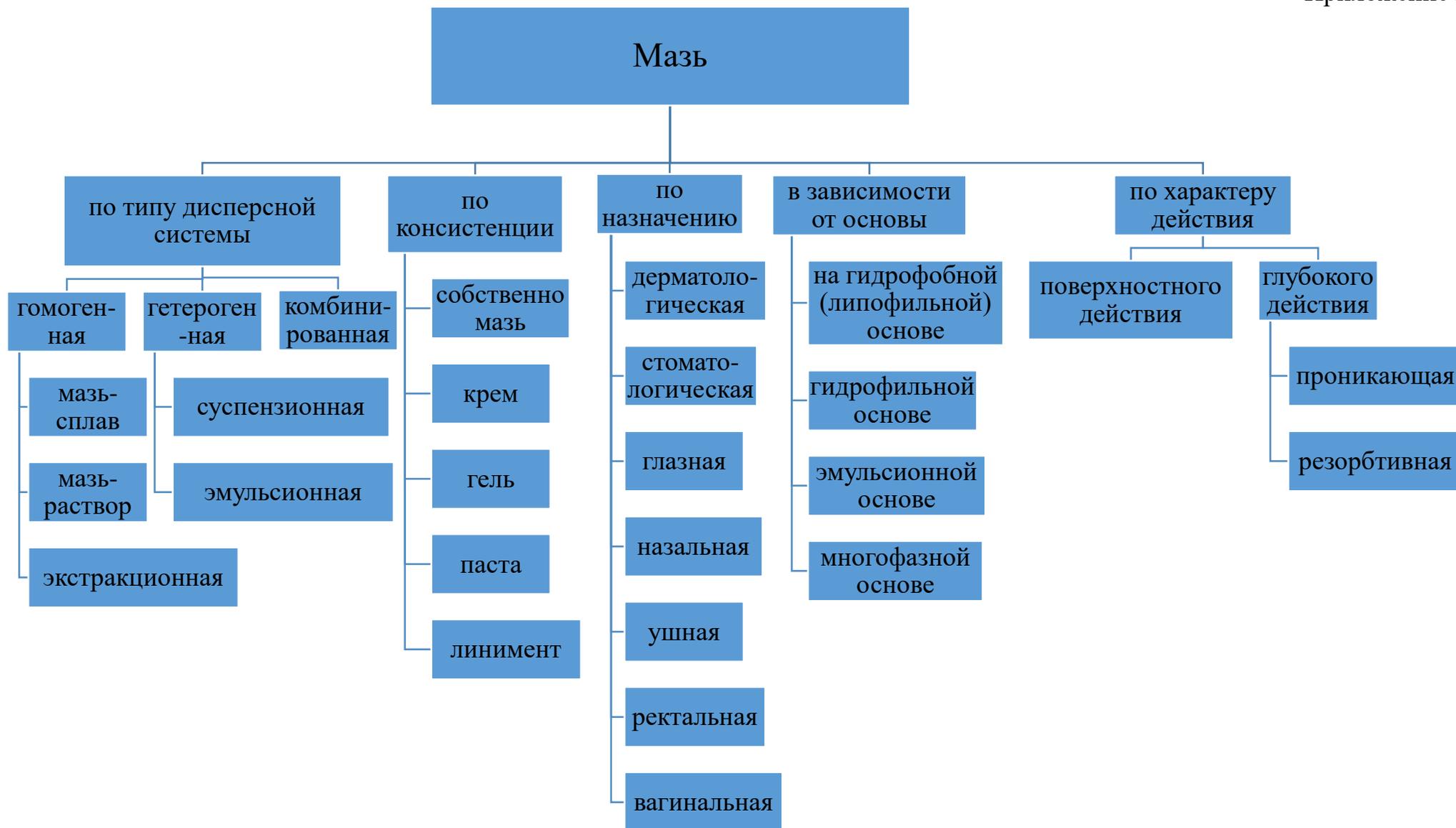


Рисунок 2. Классификация мазей

Приложение № 3 к Правилам изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность, утвержденным приказом МЗ РФ от 26 октября 2015 г. № 751 н Таблица 7

Допустимые отклонения в общей массе мазей

Прописанная масса, г	Отклонения, %
До 5	±15
Свыше 5 до 10	±10
Свыше 10 до 20	±8
Свыше 20 до 30	±7
Свыше 30 до 50	±5
Свыше 50 до 100	±3
Свыше 100	±2

Технологическая схема изготовления мазей в производственных аптеках

ТО-1 Подбор основы	ТС-1 Подготовительные работы
ТО-2 Письменные работы (заполнение этикетки и расчеты на оборотной стороне ППК)	
ТО-3 Подбор вспомогательного и укупорочного материала	
ТО-4 Взвешивание компонентов мазевой основы. Подготовка основы.	ТС-2 Изготовление лекарственной формы
ТО-5 Взвешивание лекарственных веществ, их подготовка.	
ТО-6 Введение лекарственных веществ в основу.	
ТО-7 Оформление к отпуску.	
ТО-8 Оформление ППК	ТС-3 Контроль – 1 (Бракераж)
ТО-9 Контроль при отпуске	ТС-4 Контроль – 2 (Бракераж)

Алгоритм решения ситуационных задач по мягким лекарственным формам

Пропись	Свойства ингредиентов	Описание стадий изготовления	Примечание
№1 р.: Unquenti Camphorati 10,0 D.S. Смазывать кожу стоп.	<p>Камфора – белый или бесцветный кристаллический порошок с сильным характерным запахом. Мало растворима в воде (1:840), легко - в спирте (1:1), в жирных и эфирных маслах (1:4).</p> <p>Вазелин - Однородная мазеобразная масса без запаха от белого до желтого цвета, практически не растворим в воде, спирте 96 %. Смешивается с жирными маслами.</p> <p>Ланолин безводный – Густая вязкая масса от светло-желтого до коричневатого-желтого цвета, со слабым специфическим запахом. Очень мало растворим в 96 % спирте, практически нерастворим в воде, но при растирании с водой поглощает до 150 % воды без потери мазеобразной консистенции.</p>	<p>1. Ознакомление с нормативной документацией: Приказ № 751 н, 214 и ГФ XIV издания.</p> <p>2. Экспертиза прописи: Выписана мягкая лекарственная форма – стандартная простая мазь-раствор для наружного применения на рецептурном бланке № 107-1/у. (см приказ 1175н) В состав лекарственной формы входит летучая и пахучая субстанция -камфора и вспомогательные вещества основы (вазелин и ланолин безводный). Ингредиенты совместимы. Проверка доз не требуется (т.к. лекарственная форма для наружного применения). Нормы отпуска проверять не нужно, т.к. вещества не относятся к спискам наркотических средств, психотропных веществ, сильнодействующих и ядовитых веществ (постановления № 964, № 681, приказ № 183н).</p> <p>3. Необходимые расчеты на оборотной стороне паспорта письменного контроля (рабочая пропись): Камфоры 10 частей: 10,0 на 100,0 мази $X \text{ на } 10,0 \text{ мази } X = (10,0 * 10,0) / 100,0 = 1,0$ Вазелина 60 частей: 60,0 на 100,0 мази $X \text{ на } 10,0 \text{ мази } X = (60,0 * 10,0) / 100,0 = 6,0$ Ланолина безводного 30 частей: 30,0 на 100,0 мази $X \text{ на } 10,0 \text{ мази } X = (30,0 * 10,0) / 100,0 = 3,0$ Масса общая: $1,0 + 6,0 + 3,0 = 10,0$ Допустимые нормы отклонения Расчет допустимых отклонений по пр.№751н : $10,0 \pm 8\% [9,2; 10,8]$</p> <p>4. Оформление этикетки Этикетка: Наружное (Мазь) (оранжевого цвета) Срок годности: 10 суток. Способ применения: смазывать ноги. Дополнительные предупредительные надписи на основной этикетке</p>	

(или на дополнительных этикетках): «Хранить в недоступном для детей месте». «Хранить в защищенном от света месте». «Хранить в прохладном месте».

5. Перед изготовлением необходимо обработать руки и занять стол для изготовления ЛП для наружного применения.

6. Необходимое оборудование:

Весы электронные, Ступка с пестиком (№ ступки - см приказ № 751н), Капсулы аптечные, капсулаторки, скребки, совочки для отвешивания порошков, шпатель для отвешивания основы.

7. Стадия изготовления

На пергаментных капсулах необходимо отвесить 6,0 грамм вазелина и 3,0 ланолина безводного. В выпарительной чашке на водяной бане сплавить их при 40 – 45° С, затем растворить там камфору. Раствор перемешивать до охлаждения несколько раз снимая мазь скребками с пестика и стенок ступки.

8. Контроль полученного препарата

На стадии изготовления необходимо проверить однородность мази, собрав его в центр ступки.

9. Готовую мазь необходимо перенести в отпускную тару, укупорить и приклеить этикетки.

10. После изготовления необходимо заполнить лицевую сторону ППК на латинском языке по памяти в соответствии с технологической последовательностью.

ППК к рецепту №1

Дата 17.12.2018г

Vaselini 6,0

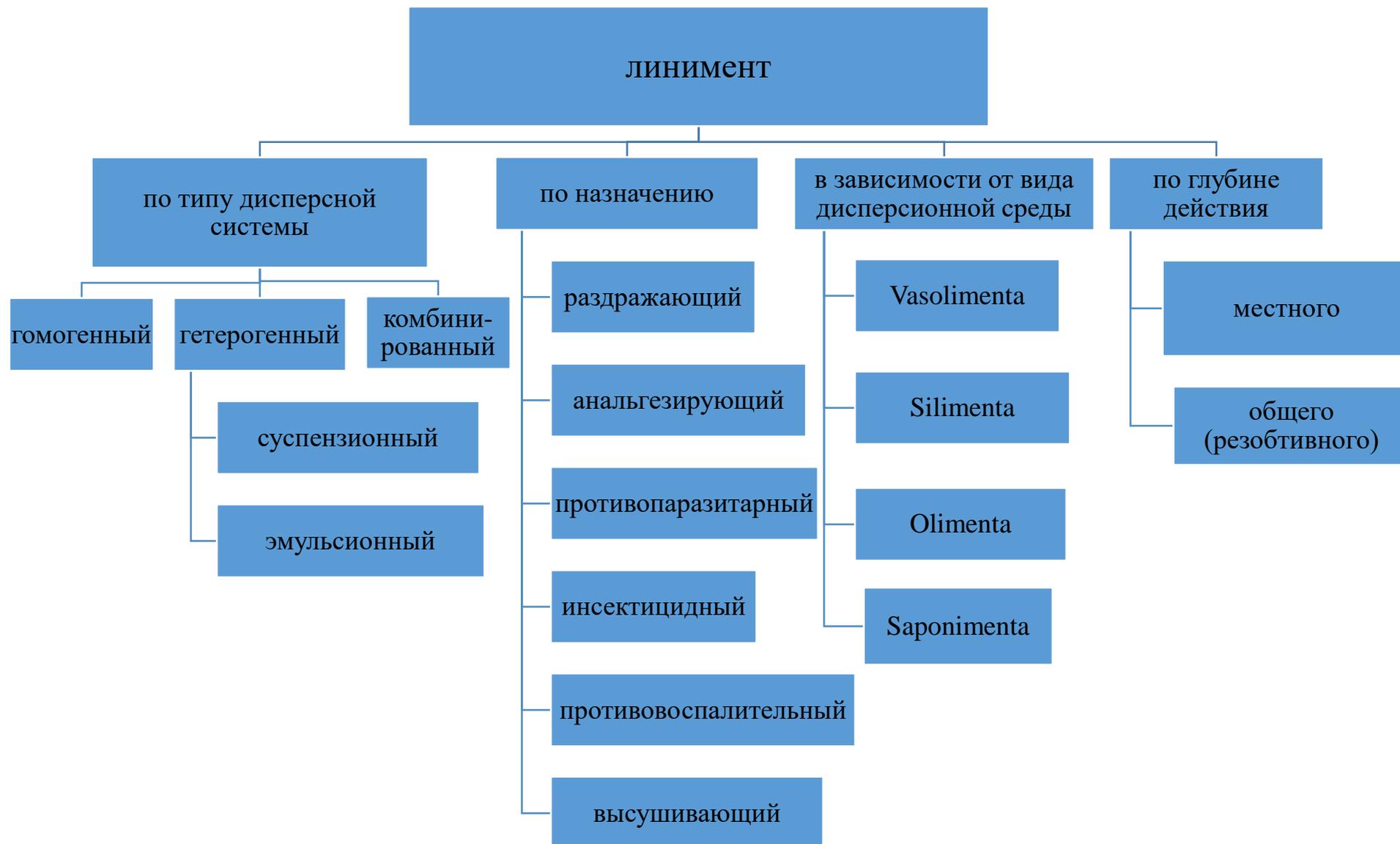
Lanolini anhydrici 3,0

Camphorae 1,0

Mo=10,0

Приготовил (подпись)

Проверил (подпись)



Суппозиторные основы

По отношению к воде

Гидрофобные

Масло какао

Эстариум (имхаузен)

Лазупол

Жировая основа
(30% масла какао, 50% гидрированного масла подсолнечного 20% парафина)

Суппорин-М

Гидрофильные

Жеолатино-глицериновая основа (Massa gelatinosa)
1 ч желатин
2 ч. вода
5 ч. глицерин

Мыльно-глицериновая основа, или свечи с глицерином

Полиэтиленоксиды (ПЭО)

Гидрофобно-гидрофильные (Дифильные)

Твердые жиры с эмульгаторами

Коэффициенты замещения жировых и желатино-глицериновой основ для некоторых лекарственных веществ

№ п/п	Лекарственное вещество	Еж	1/Еж	Ег	1/Ег
1	Ампиокс	1,14	0,88	0,94	1,06
2	Ампицилин	1,0	1,0	0,826	1,21
3	Анальгин	1,27	0,79	1,05	0,95
4	Анестезин	1,33	0,75	1,1	0,91
5	Антипирин	1,25	0,80	1,03	0,97
6	Апилак	1,48	0,68	1,22	0,82
7	Барбитал	1,06	0,94	0,875	1,14
8	Барбитал натрия	1,81	0,55	1,50	0,67
9	Бензилпенициллина натриевая соль	1,2	0,83	0,99	1,01
10	Висмута нитрат основной	4,8	0,21	3,96	0,25
11	Глюкоза	1,23	0,81	1,02	0,98
12	Дерматол	2,6	0,38	2,15	0,465
13	Диклосацилин	1,1	0,91	0,91	1,1
14	Железа лактат	1,59	0,63	1,31	0,76
15	Ихтиол	1,1	0,91	0,91	1,1
16	Кальция глюконат	2,01	0,50	1,66	0,60
17	Кальция лактат	1,53	0,65	1,26	0,70
18	Камфора	0,98	1,02	0,81	1,23
19	Квасцы алюмокалиевые	1,8	0,56	0,49	0,67
20	Кислота аскорбиновая	1,73	0,58	1,43	0,70
21	Кислота борная	1,60	0,625	1,32	0,76
22	Кислота виннокаменная	1,03	0,97	0,85	1,17
23	Кислота лимонная	1,27	0,79	1,05	0,95
24	Кокаина гидрохлорид	1,18	0,85	0,975	1,025
25	Ксероформ	4,8	0,21	3,96	0,25
26	Левомицетин	1,59	0,63	1,31	0,76
27	Линкомицин	1,20	0,83	0,99	1,01
28	Листья наперстянки (порошок)	1,81	0,55	1,50	0,67
29	Масло касторовое	1,0	1,0	0,826	1,21
30	Ментол	1,09	0,92	0,90	1,11
31	Метациклин	1,14	0,88	0,94	1,06
32	Метацилин	1,08	0,93	0,89	1,12
33	Морфина гидрохлорид	1,18	0,85	0,97	1,03
34	Натрия бромид	2,22	0,45	1,83	0,546
35	Натрия гидрокарбонат	2,12	0,47	1,73	0,57
36	Натрия салицилат	2,50	0,40	2,06	0,48
37	Новобиоцин натрия	1,20	0,83	0,99	1,01
38	Новокаин	1,40	0,71	1,156	0,865
39	Оксацилин	1,04	0,96	0,86	1,16
40	Осарсол	1,45	0,69	1,20	0,83
41	Папаверина гидрохлорид	1,59	0,63	1,31	0,76
42	Парафин	1,0	1,0	0,826	1,21
43	Протаргол	1,40	0,71	1,156	0,865
44	Резорцин	1,41	0,71	1,165	0,858
45	Сера осажденная	1,41	0,71	1,165	0,858
46	Стрептоцид	1,61	0,62	1,33	0,75
47	Сульфадиметоксин	1,36	0,74	1,12	0,67
48	Танин	0,90	1,10	0,74	1,35
49	Теofilлин	1,23	0,81	1,02	0,98

50	Фенилсалицилат	1,40	0,72	1,16	0,86
51	Фенобарбитал	1,40	0,72	1,16	0,86
52	Фенол	1,12	0,91	0,91	1,10
53	Фуразолидон	1,81	0,55	1,50	0,89
54	Хинина гидрохлорид	1,20	0,83	0,99	1,01
55	Хинозол	1,36	0,74	1,12	0,67
56	Хлоралгидрат	1,20	0,83	0,99	1,01
57	Цинка оксид	4,0	0,25	3,30	0,30
58	Цинка сульфат	2,0	0,50	1,65	0,61
59	Этакридина лактат	1,50	0,63	1,31	0,76
60	Эуфиллин	1,25	0,80	1,03	0,87

Примечание: Для веществ с коэффициентом $E_{жс}$ менее 1,1 расчеты по замещению нецелесообразны.

Алгоритм решения ситуационных задач по мягким лекарственным формам (суппозитории)

Пропись	Свойства ингредиентов	Описание стадий изготовления	Примечание
<p>№1 Rp.: Suppositoriae cum glycerino D.№ 10 S. По 1 свече при запоре. (состав на 20 суппозиториях): Натрия карбоната кристаллического 2,6 Глицерина 60,0 Кислоты стеариновой 5,0)</p>	<p>Натрия карбонат кристаллический – бесцветный кристаллический порошок, хорошо растворим в воде</p> <p>Глицерин - бесцветная, вязкая, сиропообразная жидкость, сладкая на вкус, без запаха</p> <p>Кислота стеариновая – белые кристаллы, нерастворимые в воде</p>	<p>1. Ознакомление с нормативной документацией: Приказ № 751 н, 214 и ГФ XIV издания.</p> <p>2. Экспертиза прописи: Выписана твердая при комнатной температуре дозированная лекарственная форма – суппозитории для ректального применения на рецептурном бланке № 107-1/у. (см приказ 1175н) Проверка доз не требуется (т.к. в лекарственную форму не входят ядовитые вещества). Нормы отпуска проверять не нужно, т.к. вещества не относятся к спискам наркотических средств, психотропных веществ, сильнодействующих и ядовитых веществ (постановления № 964, № 681, приказ № 183н).</p> <p>3. Необходимые расчеты на оборотной стороне паспорта письменного контроля (рабочая пропись): Mo=33,8 m₁=3,38 N 10 Натрия карбоната кристаллического: 1,3 г Кислоты стеариновой 2,5 г Глицерина 30,0 г Допустимые нормы отклонения Расчет допустимых отклонений по пр.№751н : 10,0 ± 5% [9,5; 10,5]</p> <p>4. Оформление этикетки Этикетка: Наружное (Суппозитории) (оранжевого цвета) Срок годности: 10 суток. Способ применения: по 1 свече при запоре ректально. Дополнительные предупредительные надписи на основной этикетке (или на дополнительных этикетках): «Хранить в недоступном для детей месте». «Хранить в защищенном от света месте». «Хранить в прохладном месте».</p> <p>5. Перед изготовлением необходимо обработать руки и занять стол для изготовления ЛП для наружного применения.</p> <p>6. Необходимое оборудование:</p>	

Весы электронные, Чашка керамическая, капсулы аптечные, капсулаторки, скребки, совочки для отвешивания порошков, форма для выливания суппозитория.

7. Стадия изготовления

Готовят методом выливания в фарфоровой чашке (заполняя не более $\frac{1}{2}$, во избежание потери массы при вспенивании) в глицерине растворяют натрия карбонат кристаллический при нагревании на плитке. Затем небольшими порциями при помешивании добавляют стеариновую кислоту. В результате реакции образуется мыло и выделяется углекислый газ. Нагревание продолжают на водяной бане до полного удаления углекислоты и излишка воды. Готовую смесь разливают в форму предварительно смазанную противоположным по свойствам, гидрофобным, веществом (маслом вазелиновым). Охлаждают в при температуре около 10°C до застывания.

8. Контроль полученного препарата

Суппозитории должны быть однородны бесцветны и прозрачны.

9. **Отпускают** в фольге, т.к. гигроскопичны.

10. После изготовления необходимо заполнить лицевую сторону ППК на латинском языке по памяти в соответствии с технологической последовательностью.

ППК к рецепту №1

Дата 17.12.2018 г

Glycerini 30,0

Natrii carbonatis 1,3

Ac. Stearici 2,5

Mo=33,8

$m_1=3,38 \text{ N } 10$

Приготовил

(подпись)

Проверил

(подпись)

Количество лекарственных веществ и основы, необходимое для приготовления 30 суппозиториях методом выливания в формы емкостью 2 см³

Лекарственные вещества	Количество лекарственного вещества, необходимое для загрузки, г (А)	Количество основы, необходимое для приготовления суппозиториях, г	Жир кондитерский, г	Т-2, г
Метилурацила 0,3	9,0	53,40	50,73	2,67
Метилурацила 0,4	12,0	51,78	49,17	2,50
Метилурацила 0,5	15,0	50,40	47,88	2,52
Эуфиллина 0,2	6,0	55,14	52,38	2,76
Стрептоцида 0,3	9,0	51,60	48,60	3,00
Левомецетина 0,3	9,0	52,40	49,40	3,00
Стрептоцида 0,05 Новокаина 0,1 Анестезина 0,15 Экстракта красавки 0,15 Раствора адреналина гидрохлорида (1:1000) – 4 капли	9,75	51,41	48,84	2,57
Экстракта красавки 0,03 Новокаина 0,15 Ихтиола 0,2 Дерматола 0,1 Раствора адреналина гидрохлорида (1:1000) – 4 капли	14,4	50,77	48,23	2,54
Экстракта красавки 0,02 Папаверина гидрохлорида 0,04 Антипирин 0,5 Анестезина 0,3	25,8	35,20	33,44	1,76
Экстракта красавки 0,015 Новокаина 0,12 Дерматола 0,14	8,25	54,53	51,81	2,72
Ронидазы Анальгина	22,50	39,00	37,05	1,95

Анестезина по 0,3				
-------------------	--	--	--	--

Примечание: При приготовлении суппозитория в большем количестве или в формах с другой вместимостью необходимо пересчитать количество входящих лекарственных веществ и основы.

Срок годности суппозитория, приведенных в таблице, – 30 суток.