

Тема 1. Порошки как лекарственная форма. Изготовление порошков в условиях аптеки

Словарь терминов

- Перечень твердых лекарственных форм [2].
- Порошки как лекарственная форма [3].
- Требования ГФ XIII к порошкам [3].
- Классификация порошков [3, 1, 24].
- Дисперсность порошков [3].
- Ситовый анализ (определение, для каких лекарственных форм используется, ограничения) [4].
- Классификация порошков по измельченности [4].
- Степень сыпучести порошков (определение, виды степеней сыпучести (таблица 2)) [5].
- Хранение порошков [3, 6].
- Нормируемый ГФ XIII размер частиц в порошках [3].

Контрольные вопросы к занятию

1. Твердые лекарственные формы. Виды. Общая характеристика [1, 2, 25, теоретический материал].
2. Порошки. Классификация порошков по способу применения, составу и характеру дозирования. Требования нормативной документации к качеству порошков. Преимущества и недостатки порошков как лекарственной формы [1, 3, 25, 24, теоретический материал].
3. Химические и физические свойства порошков как лекарственной формы [1].
4. Технологические стадии изготовления порошков. Подготовительные мероприятия при изготовлении порошков. Виды весоизмерительного материала, правила выбора весов и ступки [1, 3, 25, теоретический материал].
5. Дозирование по массе. Весы, применяемые в аптечной практике. Устройство и метрологические характеристики весов: устойчивость, точность, чувствительность и постоянство показаний. Факторы, влияющие на точность дозирования по массе. Государственная проверка гирь и весов. Уход за весами и гирями [28, теоретический материал].
6. Основные мероприятия при изготовлении порошков. Правила измельчения, просеивания, смешивания ингредиентов. Способы дозирования изготовленной порошковой смеси. Приспособления для дозирования. Выбор упаковочного материала при дозировании порошков в зависимости от физико-химических свойств ингредиентов. Правила упаковки развески [1, 3, 25, теоретический материал].
7. Маркировка изготовленных порошков. Условия и сроки хранения порошков в соответствии с нормативной документацией [1, 3, 22, теоретический материал].
8. Виды внутриаптечного контроля качества при изготовлении порошков, краткое описание методик [22, 14, 24, 25, теоретический материал].
9. Фармацевтическая экспертиза рецепта, содержащего индивидуальную пропись на порошок. Контроль при отпуске по рецепту и требованию-накладной изготовленного порошка. Хранение изготовленного порошка в аптеке [22, 14, 1, 24, 25, 6, 18, 21, теоретический материал].

Теоретический материал

В соответствии с ГФ XIII издания, лекарственная форма (ЛФ) – это состояние лекарственного препарата, соответствующее способам его введения и применения и обеспечивающее достижение необходимого лечебного эффекта.

Путь введения – это способ доставки лекарственного средства в организм человека или животного.

Все ЛФ могут быть иерархически классифицированы по агрегатному состоянию, типу дисперсной системы, пути введения и типу высвобождения.

По агрегатному состоянию все ЛФ подразделяют на:

- Твердые (таблетки, капсулы, порошки, гранулы, драже, пастилки, лиофилизаты, имплантаты, карандаши, тампоны, сборы, пленки);
- Жидкие (растворы, капли, сиропы, суспензии, эмульсии, жидкие экстракты, настойки, эликсиры, концентраты, шампуни, настои, отвары);
- Мягкие (мази, кремы, гели, линименты, пасты, суппозитории, пластыри, жевательные резинки);
- Газообразные (газы медицинские, аэрозоли, спреи, ингаляционные лекарственные формы).

По типу дисперсной системы ЛФ подразделяются на:

- Гомогенные;
- Гетерогенные;
- Комбинированные.

По пути введения различают:

- ЛФ для приема внутрь;
- ЛФ для наружного применения;
- ЛФ для местного применения;
- ЛФ для парентерального применения.

По типу высвобождения все ЛФ классифицируют на:

- ❖ Формы с обычным высвобождением;
- ❖ Формы с модифицированным высвобождением.

Порошки – это твердая ЛФ, состоящая из твердых отдельных сухих частиц различной дисперсности, обладающая свойством сыпучести.

Таблетки – это твердая дозированная ЛФ, чаще всего получаемая прессованием порошков или гранул, содержащих одно или более действующих веществ с добавлением или без вспомогательных веществ.

Капсулы представляют собой дозированную ЛФ, содержащую одно или несколько действующих веществ различной консистенции, с добавлением или без вспомогательных веществ, заключенных в твердую или мягкую оболочку.

Гранулы – это твердая дозированная или недозированная ЛФ в виде крупинки (агрегатов частиц порошка) круглой, цилиндрической или неправильной формы, содержащая одно или несколько действующих веществ с добавлением вспомогательных веществ.

Сборы лекарственные – это смеси двух и более видов лекарственного растительного сырья различных способов переработки, возможно с добавлением субстанций минерального, синтетического, растительного и животного происхождения.

Порошки относятся к числу ЛФ, применявшихся еще около 3000 лет до н.э., однако не потерявших своего значения до настоящего времени. В нашей стране количество порошков в экстенпоральной рецептуре аптек составляет от 20 до 40% в зависимости от региона (город, район, область, край) и времени года. В настоящее время в форме порошков прописываются разнообразные лекарственные средства (ЛС) органической и неорганической природы, густые вещества и жидкости в количествах, не влияющих на их сыпучесть.

Порошки могут представлять собой дозированную или недозированную ЛФ, содержащую одно (*порошки простые, P. simplices*) или несколько действующих веществ (*порошки сложные, P. composite*) или их смесей со вспомогательными ингредиентами.

Недозированные порошки (*Pulveres indivisi*) – это порошки, неразделенные на отдельные (единичные) дозы. Такие порошки отпускают из аптеки больному в единой упаковке общей массой. При этом дозирование осуществляет больной самостоятельно. Недозированные порошки выписываются только одним способом: врач перечисляет вещества, указывая их массы. Чаще всего в неразделенном виде отпускают порошки для наружного применения (пример 1).

Пример 1:

Rp.: Acidi borici 15,0

Signa: По 1 чайной ложке на стакан воды.

Дозированные порошки (*P. divisi*) – это порошки, разделенные на дозы провизором в аптеке с индивидуальной упаковкой каждой такой дозы. Чаще всего таким образом прописываются внутренние порошки. Разделенные порошки по способу прописывания классифицируют на две группы:

1) порошки, выписанные *распределительным* способом.

В данном случае в рецепте ингредиенты выписываются на одну дозу и указано количество доз («*Da tales doses*»). Распределительный способ прописывания более распространен, потому что прописываемые количества субстанций совпадают с теми обычными однократными терапевтическими дозами, с которыми врач оперирует при повседневной работе (пример 2).

Пример 2:

Rp.: Acidi ascorbinici 0,3

Da tales doses № 20

Signa: По 1 порошок 3 раза в день

2) порошки, выписанные *разделительным* способом.

В данном случае каждый ингредиент выписан на все дозы назначенного курса терапии и прописано, на сколько доз следует разделить всю порошковую массу («*Divide in partes aequales*»), пример 3.

Пример 3:

Rp.: Acidi ascorbinici 6,0

Divide in partes aequales № 20

Signa: По 1 порошок 3 раза в день

В зависимости от способа применения различают:

- порошки для наружного применения;
- порошки для местного применения;
- порошки для приготовления растворов или суспензий для наружного применения;
- порошки для приготовления растворов или суспензий для местного применения;
- порошки для приготовления растворов или суспензий для парентерального применения;
- порошки для приготовления глазных капель (и глазных примочек);
- порошки для приема внутрь;
- порошки для приготовления растворов, капель или суспензий для приема внутрь. Среди них различают порошки «шипучие». Порошки «шипучие» предназначены для растворения в воде перед применением;
- порошки для ингаляций.

В зависимости от способа применения к порошкам предъявляют различные требования в отношении дисперсности. Дисперсность порошков характеризуется размером отверстия сита, через которое проходит порошок. Размер частиц порошка выражают в микронах. При получении порошков для наружного, местного применения и/или для приготовления суспензий для наружного, местного применения необходимо предусматривать соответствующий размер частиц с указанием его в фармакопейной статье или нормативной документации. Если в частной фармакопейной статье размер частиц порошка не указан, то считается, что такой порошок имеет размер частиц не более 160 мкм.

В соответствии с ГФ XIII порошки должны быть однородными при рассмотрении невооруженным глазом. *Методика проверки однородности: после тщательного измельчения всех компонентов порошковую смесь скребком собирают в середину ступки с образованием горки, в центр которой надавливают однократно пестиком. Ступку относят на расстояние вытянутой руки и рассматривают при небольшом покачивании из стороны в сторону невооруженным глазом. Не должно быть видимых отличных от прочих крупных частиц и кристаллического отблеска.*

Главное свойство порошков – это их сыпучесть, что необходимо учитывать при их изготовлении порошков, особенно при использовании жидких компонентов. Степень сыпучести – это комплексная технологическая характеристика, определяемая дисперсностью и формой частиц, остаточной влажностью и гранулометрическим составом порошкообразной системы.

Допустимые отклонения в массе отдельных доз порошков и допустимые отклонения в массе навески отдельных лекарственных средств в порошках регламентируются Приказом № 751н, приложение 3, таблица 1 и 3 соответственно.

Параметры аптечных ступок, с помощью которых ведется изготовление порошка, нормы потерь при растирании в ступке №1 также регламентируются Приказом № 751н, приложение 2.

Маркировка изготовленных порошков осуществляется по приложению 1 приказа 751н.

Упаковка порошков в соответствии с ГФ XIII зависит от природы входящих в состав порошка компонентов.

В соответствии с требованиями ОФС «Хранение лекарственных средств» хранят порошки в упаковке, обеспечивающей стабильность в течение указанного срока годности лекарственного препарата, в защищенном от света месте при температуре от 8 до 15⁰С, если нет других указаний в фармакопейной статье или нормативной документации.

К преимуществам порошков как ЛФ можно отнести:

1. Высокую фармакологическую активность, связанную с тонким измельчением лекарственных средств.
2. Простоту изготовления по сравнению с таблетками, пилюлями.
3. Портативность и устойчивость при хранении по сравнению с жидкими ЛФ.
4. Универсальность состава (в состав порошков могут входить неорганические и органические вещества, в том числе порошки растительного и животного происхождения, а также небольшие количества жидких и вязких веществ).

Недостатками данной ЛФ являются:

1. Более медленное в сравнении с растворами фармакологическое действие.
2. Недостаточная стабильность при хранении. В частности, некоторые субстанции могут изменять свойства под влиянием окружающей среды:
 - терять кристаллизационную воду (натрия сульфат, натрия тетраборат и др.);
 - поглощать углекислый газ, превращаясь в другие соединения (магния оксид переходит в магния карбонат);

- изменяться под действием кислорода воздуха (окисление кислоты аскорбиновой);
- поглощать влагу из воздуха (отсыревание анальгина, экстракта красавки сухого);
- могут приобретать посторонний запах, адсорбируя пары пахучих веществ.

3. Неудобство приема. Некоторые субстанции (например, калия и натрия бромиды) в форме порошков оказывают раздражающее действие на слизистую оболочку, которого не наблюдается при их применении в виде растворов. Особенно неудобны и неприятны для приема порошки с горьким вкусом, пахучие и красящие. Однако данные недостатки могут быть легко устранены за счет соответствующей упаковки порошков. Например, летучие, красящие и горькие вещества отпускают в желатиновых капсулах.

Технологические стадии изготовления порошков

В соответствии с ГФ XIII издания процесс получения порошков состоит из следующих стадий:

- измельчение исходных веществ;
- получение однородного порошка (просеивание);
- смешивание;
- фасовка, упаковка, маркировка.

Данные стадии относятся к основным, до которых идут подготовительные мероприятия.

Целью подготовительных мероприятий является обеспечение соответствия фармацевтического и санитарного порядка установленным нормам и первичную подготовку самих субстанций для дальнейшей работы с ними. К таким операциям относят: подготовка рабочего места, расчет количества совместимых ингредиентов, определение соотношения масс субстанций, выбор весоизмерительного материала и ступки, установление последовательности введения ингредиентов в ступку, оформление оборотной стороны паспорта письменного контроля (ППК).

Основные мероприятия заключаются в непосредственном процессе изготовления ЛФ: измельчении, просеивании, смешивании, дозировании, упаковке, маркировке, заполнении лицевой стороны ППК, контроле при отпуске.

Подготовка рабочего места заключается в санитарной обработке рабочих поверхностей с применением дезсредств (Приказ МЗ ЗФ от 21 октября 1997 года № 309 «Об утверждении Инструкции по санитарному режиму аптечных организаций (аптек»)). В начале или в конце каждой смены весы, шпатели, ножницы и другой мелкий аптечный инвентарь протирают 3% раствором перекиси водорода или спирто-эфирной смесью (1:1).

После каждого отмеривания или отвешивания лекарственного средства горловину и пробку штангласа, а также ручные весы вытирают салфеткой из марли. Салфетка употребляется только один раз.

Используемые в процессе работы капсулы аптечные, шпатели и тп. хранят в ящиках ассистентского стола. Ящики ежедневно моют.

Взвешивание в аптечной практике осуществляется обычно с помощью рычажных весов, которые позволяют измерить массу вещества. Взвешивание на рычажных весах заключается в непосредственном сравнении массы эталона (гири) и массы взвешиваемого тела на равноплечем рычаге.

Весы – один из древнейших измерительных приборов. Еще за 3000 лет до н.э. египтяне применили весы в виде равноплечего коромысла с поднятыми чашечками. Впервые принцип неравноплечего коромысла был использован древними арабами. Созданные ими весы являются разновидностью безмена, который широко применялся в Древней Руси.

В аптечной практике для взвешивания с целью непосредственного приготовления порошков используются весы ручные (ВР), подвесные (аптекарские) они же весы для

сыпучих материалов (ВСМ), весы тарирные на колонке (ВКТ), они также называются рецептурными, или весами Мора), весы электронные. Все эти весы относятся к категории технических весов 2-го класса (Т-2).

ВР предназначены для взвешивания сыпучих и иногда вязких веществ и изготавливаются с наибольшей допустимой нагрузкой в 1; 5; 10; 20; 50 и 100 г. Представляют собой равноплечее металлическое коромысло длиной 100-200 мм (1), на концы которого на грузоприемных призмах подвешивают чашечки из пластмассы, реже из металла или фарфора (2). В центре коромысла на опорной призме укреплена направленная вверх стрелка (4), совершающая колебания в просвете обоймицы, снабженной кольцом для удержания весов в руке (3). Чашечки весов подвешивают без перекоса на шелковых шнурах или цепочках, которые в свою очередь подвижно соединяются с грузоприемными призмами (6) с помощью металлических серег (7), имеющих форму восьмерки с кольцами, см. рисунок 1.

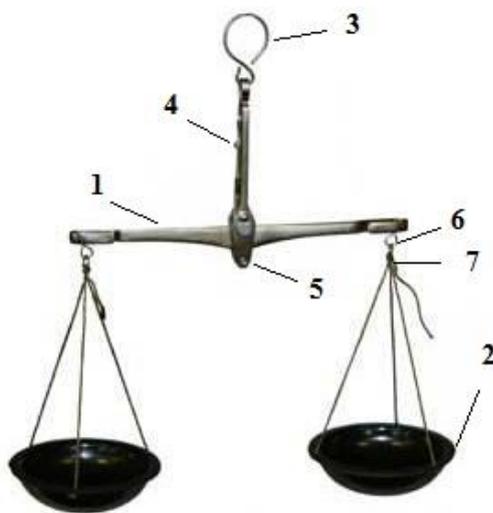


Рис. 1. Весы аптекарские ручные (ВР)

При взвешивании на ВР их держат в левой руке на весу. Обычно рекомендуют брать весы большим и указательным пальцами левой руки таким образом, чтобы обоймица висела строго вертикально и была совершенно свободной. Средний и безымянный пальцы левой руки располагают по обеим сторонам обоймицы, не касаясь ее, но имея возможность ограничивать движение стрелки весов и, в случае надобности, останавливать ее колебания (рисунок 2).

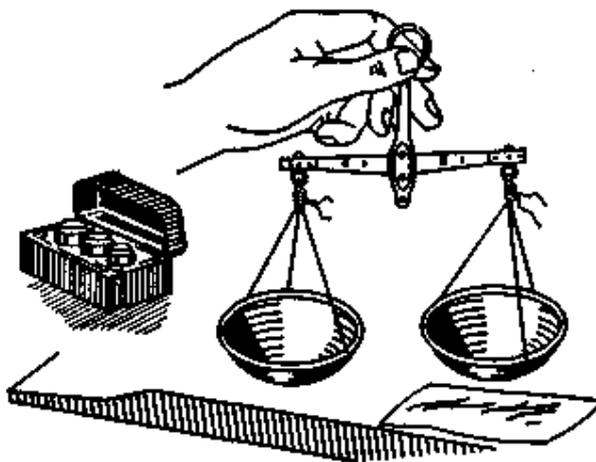


Рис. 2. Положение пальцев руки при отвешивании с помощью весов ручных

Перед взвешиванием под правую чашку весов подкладывают лист белой бумаги. Убедившись в уравнивании весов и чистоте их чашек, на левую чашку помещают нужное количество гирь (мелкий разновес берут только пинцетом), на правую - взвешиваемое вещество, оберегая шнурки весов от загрязнения порошком. Безымянный или большой пальцы левой руки поддерживают стрелку весов, не позволяя ей далеко отклоняться влево от плоскости обоймы и осязают приближение равновесия. По окончании взвешивания чашки весов вытирают марлевой салфеткой.

В нерабочем состоянии весы сохраняют в подвешенном виде на крючке специального штатива, или же укладывают в коробку. Это необходимо для предохранения призм весов от излишнего истирания.

В практической работе провизору иногда приходится самостоятельно перевязывать ручные весы, что осуществляется по следующим правилам. Отрезают четыре кусочка шелкового шнура, каждый длиной в две длины коромысла весов. На одном конце полученных отрезков шнура навязывают, отступя на 1 см от конца, тугий узел (двойную или тройную петлю). Один из отрезков шнура продевают в одно из отверстий чашки по направлению снаружи внутрь чашки, пропускают его сквозь отверстие кольца серьги на конце коромысла и, наконец, через второе отверстие той же чашки по направлению изнутри наружу. На полученном свободном конце шнура навязывают концевой узел. Второй отрезок шнура проводят в третье отверстие чашки по направлению снаружи внутрь и пропускают его сквозь кольцо серьги. Отступя от конца на 1-1,5 см, закрепляют свободный конец шнура узлом, охватывающим три других конца, идущих к чашке, подложив под петлю узла вспомогательную петлю из отдельного отрезка шелкового шнура.

Выровняв концы, закрепленные в отверстиях чашки таким образом, чтобы последняя висела совершенно ровно (т. е. горизонтально), туго затягивают узел и свободным концом шнура плотно обматывают петли, пропущенные сквозь кольцо серьги, по направлению вверх, т. е. от узла к кольцу серьги. Сделав 5-8 оборотов шнура и ровно уложив его витки, закрепляют их новым узлом и, затянув последний, пропускают свободный конец шнура сквозь вспомогательную петлю. Выдернув из-под обвязки за концы вспомогательную петлю, проводят под витки шнура его свободный конец, и потянув за него, выравнивают и уплотняют обвязку.

Таким же образом подвешивают вторую чашку ручных весов.

ВСМ (рисунок 3) предназначены для измерения массы преимущественно порошкообразных лекарственных веществ и их смесей, а также других сыпучих материалов в аптеках, контрольно-аналитических и других лабораториях. В комплект входят: весы, штатив и совок. Изготавливаются из стали с защитным покрытием, чашки из пластмассы.



Рис. 3. Весы для сыпучих материалов (ВСМ)

Весы тарирные (рисунок 4) служат для взвешивания сухих, густых и жидких веществ. Выпускаются с наибольшей допустимой нагрузкой 50 г и 1 кг. Тарирными они называются потому, что взвешиванию на них обычно предшествует операция тарирования – уравнивание массы тары с помощью дроби. Основной частью весов является равноплечее металлическое коромысло с тремя стальными призмами: двумя концевыми грузоприемными и одной средней – опорной. На концах коромысла укреплены два винта с навинчивающимися на них гайками, предназначенными для уравнивания ненагруженных весов.



Рис. 4. Весы тарирные на колонке (ВКТ)

Опорная призма в рабочем положении опирается на стальную подушку, укрепленную в верхней части колонки весов. На обе грузоподъемные призмы подвешиваются стремени с лежащими на них съемными пластмассовыми или металлическими чашками для взвешивания.

Весы имеют арретир, при поднятии которого призмы отделяются от подушек для предотвращения излишнего истирания. Для приведения весов в рабочее положение арретир опускают.

Снизу в доску весов, на которой крепится колонка, ввернуты на резьбе два регулировочных винта со стопорными гайками, позволяющие производить установку весов строго в вертикальном положении (по отвесу).

Жидкости взвешивают в склянках, стаканах, стеклянных цилиндрах, сухие и густые вещества – на бумаге или непосредственно в отпусковой таре. Взвешивание каких-либо веществ непосредственно в чашки весов недопустимо.

Взвешивание на вышеперечисленных весах – процедура достаточно длительная, отчасти субъективная и требует достаточной сноровки, поэтому в производственных аптеках стали наряду с данными весами использовать весы электронные лабораторные (рисунок 5).



Рис. 5. Весы электронные лабораторные

Весы, независимо от их конструкции, должны иметь метрологические свойства:

- Устойчивость – способность весов, выведенных из состояния равновесия, быстро возвращаться к первоначальному положению.

Проверка устойчивости проводится следующим образом: весы, находящиеся в равновесии, необходимо вывести из положения равновесия, слегка коснувшись чашки. Подсчитать количество колебаний стрелки весов до возвращения ее в положение равновесия. Если стрелка совершила не более 4-6 колебаний, можно считать, что весы устойчивы.

Устойчивость весов зависит от отдаленности центра от точки опоры, причем, чем ниже размещен центр весов, тем больше устойчивость и тем труднее их вывести из состояния равновесия, а соответственно ниже их чувствительность.

- Постоянство показаний – способность весов показывать одни и те же результаты при многократных определениях массы тела, проводимых на этих весах в одних и тех же условиях.

Проверка постоянства показаний проводится следующим образом: весы должны находиться в положении равновесия. Если все 3 раза масса взвешиваемого тела одна и та же, то весы обладают постоянством показаний. Если результаты не совпадают, то это значит, что острая призма не вполне параллельна, смещены. Кроме того, на постоянство показаний большое влияние оказывает величина трения в подвижных контактах весов. Затупленность призм и их загрязненность приводит к нарушению постоянства показаний весов. Поэтому весы в нерабочем состоянии должны храниться так, чтобы избежать затупленности призм.

Причиной непостоянства показаний весов является несовершенство устройства весов (например, незаметное смещение отдельных частей при пользовании ими), а также условия, в которых производится взвешивание (например, одностороннее нагревание коромысла (электрическая лампа, солнечные лучи и пр.), вследствие чего может произойти удлинение одного плеча).

- Чувствительность – способность весов показывать минимальное изменение нагрузки в момент равновесия.

При этом чем меньше разница в весе гирь, которую можно определить этими весами, тем выше их чувствительность и тем точнее результаты взвешивания.

Чувствительность весов прямо пропорциональна длине плеча коромысла и обратно пропорциональна массе коромысла, нагрузке весов (массе чашек, груза, перегруза), величине прогиба коромысла, расстоянию от точки опоры до центра тяжести коромысла.

- Точность или правильность – способность весов показывать правильное соотношение между массой взвешиваемого вещества и соответствующими гирями.

Точность или правильность весов зависит от таких факторов:

- от равноплечности коромысла весов;
- от параллельности острия опорной и грузопринимающих призм;
- от положения центра тяжести весов коромысла, который должен лежать точно на вертикали, проходящей через точки опоры, которые находятся ниже нее;
- от равенства массы чашек.

Если весы отвечают указанным требованиям, то их коромысло должно находиться в горизонтальном положении, а показчик равновесия (стрелка) – строго вертикальным как при пустых, так и при нагруженных одинаковым грузом чашечках. Вследствие невозможности обеспечить у весов абсолютно точное равенство плеч и в связи с трением, создающимся в опорных деталях коромысла при его колебаниях, весы всегда имеют ограниченную точность. В связи с этим для всех весов установлены максимально допустимые погрешности и весы считаются правильными (верными), если их погрешности не превышают установленных значений.

Гири и разновес. Разновес представляет собой набор гирь. Гири – это меры определено установленной массы (веса), служащие для измерения массы тела по весу.

Взвешивая тело, мы сравниваем его массу с величиной, принятой за единицу по Международной метрологической системе мер. За единицу массы принимается килограмм. В повседневной аптечной практике основной единицей измерения массы ЛС является грамм – тысячная доля килограмма. Названия низших единиц долей грамма образуются с помощью латинских приставок «деци» (0,1), «санти» (0,01), «милли» (0,001). В рецепте слово «грамм» или его обозначение «г» опускается. Всякое число в рецепте, обозначенное десятичными знаками, целыми или дробными, принимается за выражение количества вещества в граммах, если нет других обозначений.

В зависимости от назначения различают гири:

- образцовые, изготавливаемые из золота, платины и медных сплавов;
- аналитические, изготавливаемые из медных сплавов и стали с тщательно отполированной поверхностью, покрытой золотом, платиной, никелем или хромом;
- технические 1, 2 и 3-го классов.

В аптечной практике применяются технические гири 2-го класса в виде специальных наборов (разновесов), рисунок 6: крупного (граммового), содержащего гири от 1,0 до 500,0 г, и мелкого (миллиграммового), содержащего гири от 0,01 до 0,500 г. Граммовый разновес изготавливают из латуни или углеродистой стали с никелевым или хромовым покрытием для предохранения от окисления. Поверхность гирь должна быть гладкой, без трещин, царапин и т. п. Гири имеют форму прямых цилиндров с головками. Миллиграммовые гири изготавливают из мельхиора или алюминия в виде разной формы пластинок: треугольников, квадратов, шестиугольников.

Для защиты от внешних влияний и повреждений гири хранят в специальных коробках с гнездами. Гири должны содержаться в чистоте, для чего периодически их очищают от пыли и жира, промывая в мыльной теплой воде или в органических растворителях (спирте), после чего тщательно вытирают насухо мягкой тканью. Брать их необходимо только пинцетом, чистить гири разными полирующими средствами категорически запрещается.

В соответствии с Федеральным законом «Об обеспечении единства измерений» от 26.06.2008 N 102-ФЗ поверку средств измерений (куда относят весы и разновесы, применяемые, в частности, в сфере здравоохранения) осуществляют аккредитованные в соответствии с законодательством Российской Федерации об аккредитации в национальной системе аккредитации на проведение поверки средств измерений юридические лица и индивидуальные предприниматели. Периодичность поверки

определяется заводом-изготовителем конкретного весоизмерительного прибора. Результаты поверки средств измерений удостоверяются знаком поверки, и (или) свидетельством о поверке, и (или) записью в паспорте (формуляре) средства измерений, заверяемой подписью поверителя и знаком поверки (случае весов на их коромысло наносится клеймо с указанием года проверки).

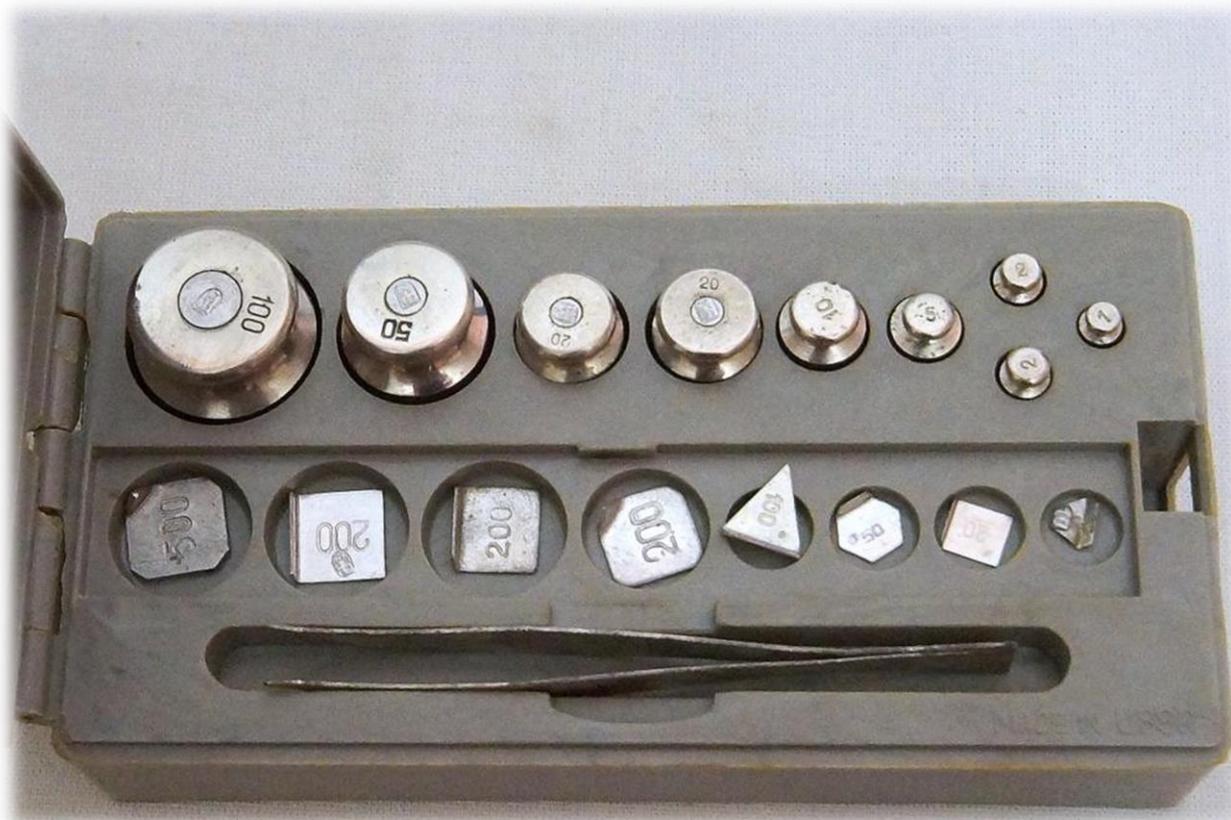


Рис. 6. Комплект разновесов

Правила взвешивания при изготовлении ЛФ

Прежде чем начать взвешивание, нужно проверить соответствие весов выше указанным метрологическим свойствам, то есть убедиться в их точности, чувствительности, неизменности показаний и устойчивости. Выбор весов ведется на основании их метрологической характеристики и массы навесок и развески порошка.

Навеска порошка – это общая масса субстанции, которую необходимо взять приготовления порошка.

Развеска порошка – это масса порошковой смеси на один прием, которую определяют делением общей массы смеси на число выписанных доз.

Масса общая – масса всей порошковой смеси.

При дозировании по массе дозы ЛС указывают в десятичной системе измерения (единицей массы является 1 г). При дозировании веществ массой менее 1 г (1,0) используют следующие обозначения:

- 0,1 - 1 дециграмм;
- 0,01 - 1 сантиграмм;
- 0,001 - 1 миллиграмм;
- 0,0001 - 1 децимиллиграмм;
- 0,00001 - 1 сантимиллиграмм;
- 0,000001 - 1 микрограмм.

Метрологическая характеристика весов, применяемых в аптечной практике

Тип весов	Нагрузка, г		Допустимая погрешность, мг		
	max	min	Ненагруженные	При 1/10 нагрузки	При полной нагрузке
BP-1	1,0	0,02	2	3	5
BP-5	5,0	0,10	2	4	10
BP-10	10,0	0,50	5	10	40
BP-20	20,0	1,0	3	6	20
BP-50	50,0	2,0	5	10	40
BP-100	100,0	5,0	5	10	50
BСM-1	1,0	0,02	3	5	5
BСM-5	5,0	0,10	3	5	10
BСM-20	20,0	1,0	5	10	20
BСM-100	100,0	5,0	10	20	50
BKT-1000	1000,0	50,0	20	60	100

Перед работой весы следует осмотреть, протереть марлевой салфеткой, смоченной спирто-эфирной смесью или, как уже было указано, 3% раствором перекиси водорода, убедиться в их равновесии в ненагруженном состоянии. Если весы не уравновешены, то их уравновешивают при помощи регуляторов, помещенных на концах коромысла.

Как правило (для удобства), гири помещают на левую чашечку весов, а взвешиваемое вещество – на правую.

При взвешивании лекарственных и вспомогательных веществ их названия провизор (фармацевт) читает трижды: снимая с вертушки, при отвешивании и возвращении штангласа на место. Подсчет массы гирь производится дважды – в начале взвешивания и по окончании.

Порошкообразные вещества при взвешивании на BP помещают непосредственно на чашку весов, а густые – на кружок пергаментной или фильтровальной бумаги (предварительно старированный). Взвешивать какие-либо вещества непосредственно на чашечке тарирных весов недопустимо, нужно применять соответствующую тару (флаконы, банки, капсулы и др.). Во избежание ошибок не рекомендуется для тарирования применять разновес.

Сыпучие вещества отвешивают непосредственно из штангласа путем легкого постукивания по нему указательным пальцем правой руки, причем этикеткой вверх. Прибавляют вещество небольшими порциями так, чтобы нити весов не загрязнились. По мере приближения момента равновесия порции добавляемого вещества уменьшают, чтобы исключить возможную передозировку порошка. В случае необходимости вещество отбирают при помощи пластмассовой или целлулоидной пластинки. После взвешивания с весов сначала снимают разновес (и второй раз проводят подсчет массы гирь), а затем взвешенный ингредиент. После каждого отвешивания из штангласа шейку и пробку штангласа, а также чашечки весов тщательно протирают марлевой салфеткой.

Следующим этапом после выбора весов для навески и развески является выбор ступки (рисунок 7). Аптечные ступки выпускают семи номеров в зависимости от рабочего объема ступки. Параметры аптечных ступок регламентирует Приказ № 751н, приложение 2, таблица 1.

Параметры аптечных ступок

№ ступки	Диаметр, мм	Рабочая поверхность		Рабочий объем, см ³	Время измельчения, с	Максимальная загрузка, г	Оптимальная загрузка, г
		См ²	Коэф ф				
1	50	45	1	20	60	1,0	0,5
2	75	90	2	80	90	4,0	1,5
3	86	90	2	80	90	4,0	1,5
4	110	135	3	160	120	8,0	3,0
5	140	225	5	320	150	16,0	6,0
6	184	450	10	960	210	48,0	18,0
7	243	765	17	2240	300	112,0	42,0

Пестик, с помощью которого измельчают находящиеся в ступке ингредиенты, должен соответствовать размеру ступки.



Рис. 7. Ступка аптечная фарфоровая с пестиком

При выборе необходимого для изготовления номера ступки ориентируются на значения их загрузок. *Общая масса порошка должна быть близка к оптимальной загрузке и не должна превышать максимальную.*

Важно помнить, что при подсчете общей массы порошка, в которых содержатся пылящие (легкоподвижные) вещества (см. тему 2 методических рекомендаций по данному модулю), масса последних ввиду их малой насыпной массы теоретически увеличивается вдвое, поскольку при растирании такого вида компонентов в неподходящей ступке будет наблюдаться образование пыли, поднимающейся над ступкой и перелетающей через ее края, что, во-первых, увеличивает потери вещества, во-вторых, объясняет раздражающее действие на слизистые.

Оформление оборотной стороны ППК осуществляется согласно Приказа № 751н и заключается в проведении расчетов, необходимых в процессе изготовления ЛФ (пример 4).

Пример 4:

Rp.: Acidi ascorbinici 0,04
 Sacchari 1,0
 Misce fiat pulvis
 Da tales doses № 20
 Signa: По 1 порошку внутрь 3 раза в день.

Оборотная сторона ППК
<p>Расчет массы ингредиентов на все дозы: Кислота аскорбиновая: $0,04 \times 20 = 0,8$ Сахара: $1,0 \times 20 = 20,0$ M1 Развески $= 0,04 + 1,0 = 1,04$ Самоконтроль расчетов: M общая $= 20,0 + 0,8 = 20,8$ M2 Развески $= 20,8 : 20 = 1,04$ M1=M2 Расчет допустимых отклонений по Приказу 751н: $1,04 \pm 3\%$ [1,01-1,07]</p>

Основные мероприятия при изготовлении порошков

Измельчение (Pulveratio) – это процесс уменьшения размеров частиц твердых ЛС при помощи различных приспособлений.

Целью измельчения является получение наиболее равномерной порошковой смеси за счет уменьшения размера частиц и увеличения их количества. Выбор метода измельчения зависит как от природы измельчаемого вещества, так и от необходимой тонкости получаемого порошка.

Степень измельчения – это отношение среднего начального размера куска материала к его среднему размеру в поперечнике после измельчения. Степень измельчения порошков напрямую влияет на биодоступность: чем мельче порошок, тем больше его биодоступность и наоборот.

Твердые вещества можно механически измельчить до частиц желаемого размера раздавливанием, раскалыванием, разламыванием, резанием, ударом, распиливанием, истиранием и их различными комбинациями. При приготовлении порошков чаще всего используют истирание и раздавливание. При раздавливании измельчаемое тело под воздействием нагрузки деформируется во всем объеме, и когда внутреннее напряжение превысит предел прочности сжатия, разрушается. В результате получают частицы различного размера и формы. При истирании же тело измельчается под действием сжимающих и растягивающих сил, в результате чего получается мелкий равномерный порошкообразный продукт.

Измельчать порошки более установленного в ГФ XIII предела (0,160 мм, если нет отдельных указаний в частных статьях) нецелесообразно, поскольку при максимально возможном измельчении веществ могут наблюдаться и отрицательные явления – уменьшение свободной поверхностной энергии в процессе диспергирования за счет адсорбции из воздуха влаги и газов. В этом случае порошковая смесь становится рыхлой, иногда отсыревает, вещества адсорбируются на стенках ступки и возможно изменение фармакологических свойств.

В аптечных условиях для измельчения твердых веществ (часто в сочетании со смешиванием) используют ступки или различные средства механизации: бегуны, дезинтеграторы, дробилки, молотковые ступки, барабанные мельницы и тд.

Просеивание (Subratio). Цель этой операции – получение продукта с одинаковым размером частиц, который получают при помощи ситового анализа, руководствуясь фармакопейной статьей «Определение измельченности порошков и просеивание».

Измельченность порошков определяется соответствующим размером отверстия сита, через которое полностью проходит измельченный порошок.

Измельченность порошков зависит от особенностей самой ЛФ. Крупные порошки, например, используются главным образом для приема внутрь. Перед употреблением таких

порошков их необходимо растворить в воде. Мелкие порошки применяются в основном для приема внутрь в небольших дозах, они наиболее широко применяются в клинической практике. Мельчайшие порошки используются для наружных целей как присыпка на пораженные участки кожи или раневые поверхности, а также в виде инсуффляций на слизистые оболочки. При выписывании таких порошков в рецепте указывают степень измельчения (subtss.).

Просеивание в аптечной практике используют крайне редко. В аптеке обычно просеивают измельченное лекарственное растительное сырье или готовую порошковую массу при изготовлении присыпок.

Классификация порошков по измельченности

Измельченность порошка	Размер отверстий (мкм) сит, через которые проходит анализируемый порошок	
	не менее 95%	не более 40%
Очень крупный порошок	-	1400
Крупный порошок	1400	355
Среднемелкий порошок	355	180
Мелкий порошок	180	125
Очень мелкий порошок	125	90

Смешивание (Mixtio). Смешивание является основной операцией при приготовлении сложных порошков, идущей одновременно с измельчением.

Цель стадии смешивания – получение однородной порошковой смеси.

В процессе смешивания и измельчения вещества несколько раз снимают (соскабливают) со стенок ступки и головки пестика с помощью капсулаторки (скребка) так, чтобы порошок находился в центре ступки.

Капсулаторки (капсулатурки) – это специальные совочки для аптечных порошков, которые могут быть произведены на заводах, либо сделаны собственноручно (пластмассовые скребки), рисунок 8.



Рис. 8. Капсулаторки аптечные

В аптечной практике измельчение и смешивание продолжают до получения однородных порошков (методику определения однородности см. ранее).

Ориентировочно оптимальное время работы для каждого номера ступки представлено в таблице «Параметры аптечных ступок».

После процесса измельчения (смешивания) до его дозирования (просеивания, выкладывания в тару) ступки с порошковой массой накрывают пластмассовыми или металлическими пластинками, которые предварительно дезинфицируют. Для выборки

порошков из ступок используют пластмассовые пластинки. Применение картона не допускается.

Дозирование (Divisio)

Полученный в процессе смешивания порошок, при условии выписывания врачом дозированной ЛФ, должен быть поделен на дозы в соответствии с массой одного порошка и их количеством.

Перед дозированием весь порошок собирают на дно ступки и визуально проверяют его однородность, после чего, не высыпая порошок из ступки, начинают дозирование смеси.

Дозирование порошков проводят по массе и по объему. Для дозирования по массе используют весы аптечные ручные для сыпучих материалов. Развешивание осуществляется путем прибавления порошка на чашку весов при помощи капсулаторки (скребка или «совочка», свернутого из бумаги). Постукивая указательным пальцем по краю совочка, достигают постепенного ссыпания порошка. Однако развешивание порошков с помощью ручных аптечных весов является довольно трудоемкой операцией, требующей определенных навыков, особенно при дозировании значительных количеств порошков (например, при изготовлении дозированных порошков для лечебных учреждений или в запас).

Более производительным, но менее точным является дозирование по объему, поэтому данный вид дозирования не применяется при работе с сильнодействующими и ядовитыми веществами.

Наиболее простым устройством для дозирования порошков по объему, обладающих хорошей сыпучестью, является ложка-дозатор ТК-2 (рисунок 9). Ложка-дозатор состоит из корпуса с регулировочной пластиной. Избыток порошка снимают верхним ограничителем. Перед работой винтом регулируют положение регулировочной пластины из расчета требуемой дозы. Проверяют 5-кратным взвешиванием точность дозирования и начинают процесс деления смеси порошка на дозы.



Рис. 9. Прибор для расфасовки порошков ТК-2

Для дозирования по объему также используют автоматический дозатор ТК-3. Действие дозатора основано на отделении порции порошка вращающимся с постоянной скоростью шнеком. Через определенные промежутки времени, задаваемые на пульте управления прибора, шнек отключается. Оператор меняет тару для новой дозы.

Для менее трудоемких работ используется дозатор автоматический поршневой медицинский. Устройство наполняет цилиндр переменного объема порошком, затем переводит его в тару для упаковки.

Точность дозирования зависит от вида дозирования (по массе, по объему), правильности и чувствительности весов, правильности взвешивания и однородности порошков.

Упаковка (Capsulatio)

Выбор упаковочного материала осуществляется в соответствии с физико-химическими свойствами порошков и делением на дозы. В зависимости от свойств входящих в порошок ингредиентов используют простую, парафинированную (вощеную) и пергаментную бумагу.

Недозированные порошки отпускают в общей капсуле и бумажном пакете или также во флаконах, укупоренных пластмассовыми пробками или навинчивающимися крышками с прокладкой. Для летучих веществ целесообразно поверхностное парафинирование пробки.

Капсулы простой писчей бумаги представляют собой прямоугольные кусочки размером 7,0×10 см. Их используют для упаковки негигроскопичных и нелетучих порошков.

Порошки с гигроскопичными и выветривающимися лекарственными веществами, а также веществами, изменяющимися под действием воздуха, упаковывают в капсулы из бумаги вощенной или парафинированной, не пропускающей влагу и газы.

Перечень субстанций, отпускаемых в капсулах из парафинированной (вощенной) бумаги

Акрихин
Аминазин
Аммония хлорид
Анальгин
Апоморфина гидрохлорид
Атропина сульфат
Бабрамил
Барбитал-натрий
Глюкоза
Дибазол
Димедрол
Железа лактат
Йодоформ
Калия бромид
Калия хлорид
Кальция глицерофосфат
Калия йодид
Кислота аскорбиновая
Кислота ацетилсалициловая
Кислота никотиновая
Кислота фолиевая
Кодеин
Кофеин
Ксероформ
Натрия бромид
Натрия сульфат
Натрия тетраборат
Рутин
Рибофлавин
Сера осажденная

Спазмолитин
Скополамин
Теofilлин
Терпингидрат
Фтивазид
Экстракт красавки сухой
Экстракт крушины сухой
Экстракт ревеня сухой
Эуфиллин
Экстракт солодкового корня сухой

В капсулах из парафинированной (вощенной) бумаги нельзя упаковывать летучие и пахучие вещества (тимол, ментол, камфора, бромкамфора, йодоформ), поскольку они растворяются в парафине. По этой причине данную группу субстанций упаковывают в пергаментные капсулы. Целлофановые капсулы используют в тех же случаях, что и пергаментные. Пергамент и целлофан хоть и незначительно пропускают пары и газы, в то же время они жиронепроницаемы.

Для упаковки порошков с красящими веществами, а также веществ, имеющих неприятный вкус и запах, используют желатиновые капсулы. Они представляют собой специальные разъемные вместилища, состоящие из дна, корпуса и крышечки. Однако такой вид упаковки можно использовать, если в рецепте имеется на это указание.

Правила упаковки развески:

1. Изготовленный порошок помещают на верхнюю половину капсулы (аккуратно, чтобы не задействовать края).
2. Поочередно загибают внутрь верхнюю (примерно 0,5 см) и нижнюю (примерно 3,5 см) часть капсулы, рисунок 10.

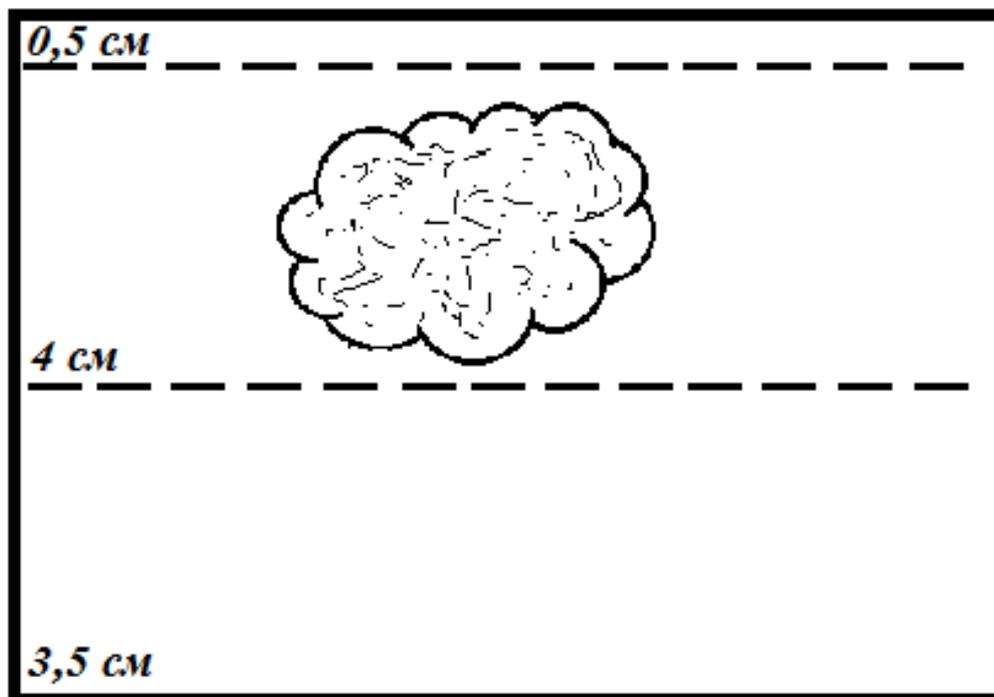


Рис. 10. Первые этапы упаковки развески

3. Левый и правый края капсулы сближают и помещают один в другой (рисунок 11).

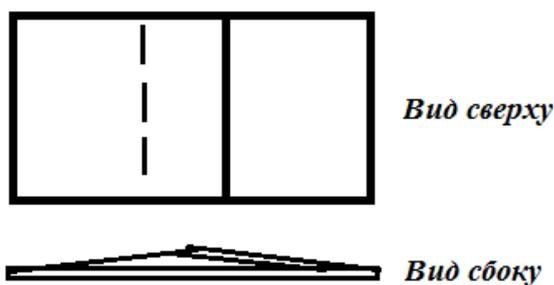


Рис. 11. Третий этап упаковки развески

После упаковки каждой дозы, развески соединяют между собой по три (пять) и складывают в бумажный пакет (конверт) или целлофановый пакет.

Как уже говорилось, маркировка изготовленных порошков осуществляется согласно приложению 1 приказа 751н. Независимо от того, приготовлены порошки по рецепту для индивидуального больного или приготовлены они по требованию-накладной медицинской организации, этикетка должна содержать:

- ✓ Указание на способ применения («Внутреннее»/ «Наружное»);
- ✓ Сигнальный цвет (для порошков, предназначенных для внутреннего применения – зеленый; для наружного – оранжевый);
- ✓ Указание на вид ЛФ: «Порошки»;
- ✓ Обязательную для всех ЛФ предупредительную надпись: «Хранить в недоступном для детей месте»;
- ✓ Наименование аптечной организации, ФИО индивидуального предпринимателя, имеющего лицензию на фармацевтическую деятельность;
- ✓ Местонахождение аптечной организации, или место осуществления деятельности индивидуального предпринимателя, имеющего лицензию на фармацевтическую деятельность.

Прочие реквизиты этикетки определяются особенностями и назначением порошка (см. Приказ 751н, приложение 1).

В соответствии с требованиями ОФС «Хранение лекарственных средств» хранят порошки в упаковке, обеспечивающей стабильность в течение указанного срока годности лекарственного препарата, в защищенном от света месте при температуре от 8 до 15⁰С, если нет других указаний в фармакопейной статье или нормативной документации.

После изготовления порошка технолог (фармацевт) заполняет лицевую сторону ППК (согласно Приказа 751н, пункт 120-123).

Пример 5:

Рр.: Acidi ascorbinici 0,3
Da tales doses № 20
Signa: По 1 порошку 3 раза в день.

Лицевая сторона ППК	
14.01.2018	№ 10
Acidi ascorbinici 6,0	
M1=0,3 №20	
M общ=6,0	
Подпись приготовившего	

Внутриаптечный контроль качества изготовленных порошков

Согласно Приказу 751н, обязательными для всех ЛФ видами контроля являются:

- Письменный
- Органолептический
- Контроль при отпуске.

Письменный контроль. При изготовлении порошков, в том числе по рецептам и требованиям, а также в виде внутриаптечной заготовки, заполняется ППК, в котором указываются:

- а) дата изготовления;
- б) номер рецепта или требования;
- в) наименование медицинской организации, название отделения (при наличии); номер серии, количество в серии – для ЛП в виде внутриаптечной заготовки;
- г) наименования взятых ЛС и их количества, число доз, подписи лиц, изготовившего, расфасовавшего и проверившего ЛФ.

ППК заполняется сразу после изготовления ЛП, с указанием ЛС на латинском языке, в соответствии с последовательностью технологических операций. ППК хранятся в течение двух месяцев со дня изготовления ЛП.

При изготовлении порошков указываются общая масса, количество и масса отдельных доз.

Все расчеты для изготовления ЛП производятся до изготовления и записываются в ППК.

Если в состав ЛП входят наркотические средства, психотропные, ядовитые и сильнодействующие вещества, а также другие лекарственные средства, подлежащие предметно-количественному учету, их количество указывается на оборотной стороне рецепта.

В случае, если ЛП изготавливаются и отпускаются одним и тем же лицом, ППК заполняется в процессе изготовления.

Изготовленные порошки, рецепты и требования, заполненные ППК передаются на проверку провизору, выполняющему контрольные функции при изготовлении и отпуске.

Контроль заключается в проверке соответствия записей в ППК назначениям в рецепте или требовании, правильности произведенных расчетов.

Если провизором-аналитиком проведен полный химический контроль качества изготовленного порошка, то на ППК проставляется номер химического анализа и подпись провизора-аналитика.

Органолептический контроль порошков заключается в проверке внешнего вида, запаха, однородности смешивания. На вкус проверяются выборочно ЛФ, предназначенные для детей.

Однородность порошков проверяется выборочно у каждого фармацевта (провизора).

Результаты органолептического контроля регистрируются в журнале регистрации результатов органолептического, физического и химического контроля ЛП, изготовленных по рецептам, требованиям медицинских организаций и в виде внутриаптечной заготовки, концентрированных растворов, тритураций, спирта этилового и фасовки ЛС.

Контролю при отпуске подвергаются все изготовленные ЛФ, в рамках которого проверяется соответствие:

- а) упаковки ЛП физико-химическим свойствам, входящих в него ингредиентов;
- б) указанных в рецепте или требовании доз наркотических средств, психотропных, сильнодействующих веществ возрасту пациента;

в) реквизитов рецепта, требования сведениям, указанным на упаковке изготовленного ЛП;

г) маркировки лекарственного препарата требованиям, указанным в приложении № 1 Приказа 751н.

При выявлении одного из указанных несоответствий изготовленный ЛП не подлежит отпуску.

Опросный контроль осуществляется выборочно и проводится после изготовления фармацевтом (провизором) не более пяти ЛФ.

При проведении опросного контроля провизором, осуществляющим контрольную функцию, называется первое входящее в состав порошка ЛС, количество, после чего фармацевтом (провизором) указываются все иные используемые ЛС и их количества.

Физический контроль заключается в проверке общей массы порошка, количества и массы отдельных доз (не менее трех доз).

ЛП, изготовленные по рецептам, требованиям, подлежат физическому контролю выборочно в течение рабочего дня с учетом всех видов изготовленных ЛФ, но не менее 3% от их количества за день.

ЛП, изготовленные в виде внутриаптечной заготовки, подлежат физическому контролю в количестве не менее трех упаковок каждой серии (в том числе фасовка промышленной продукции и гомеопатических ЛС). *Физический контроль обязательно осуществляется в отношении ЛП, предназначенных для применения у детей в возрасте до 1 года, содержащих наркотические средства, психотропные и сильнодействующие вещества.*

Результаты физического контроля фиксируются в журнале регистрации результатов органолептического, физического и химического контроля ЛП, изготовленных по рецептам, требованиям и в виде внутриаптечной заготовки, концентрированных растворов, тритураций, спирта этилового и фасовки ЛС.

Химический контроль заключается в оценке качества изготовления ЛП по показателям:

качественный анализ: подлинность;

количественный анализ: количественное определение ЛС.

Для проведения химического контроля оборудуется специальное рабочее место, оснащенное необходимым оборудованием, приборами и реактивами, обеспеченное документами в области контроля качества и справочной литературой.

Результаты качественного анализа регистрируются в журнале регистрации результатов органолептического, физического и химического контроля ЛП, изготовленных по рецептам, требованиям и в виде внутриаптечной заготовки, концентрированных растворов, тритураций, спирта этилового и фасовки ЛП, а также в журнале регистрации результатов контроля ЛС на подлинность.

Качественному анализу должны подвергаться выборочно порошки, изготовленные фармацевтом (провизором) в течение рабочего дня, но не менее 10% от общего количества.

Качественному и количественному анализу (полный химический контроль) подвергаются в обязательном порядке порошки, предназначенные для лечения новорожденных детей и детей до 1 года; порошки, изготовленные в виде внутриаптечной заготовки (каждая серия).

Алгоритм решения ситуационных задач к теме 1

✓ Укажите, какую ступку следует взять для изготовления порошка, состоящего из 3-х ингредиентов, если масса каждого 1,0, один из которых по своим свойствам является труднопорошкуемым, а два других – пылящие.

Решение: При выборе ступки следует учитывать массы всех ингредиентов и их природу – массу пылящих веществ в силу их малой насыпной массы требуется умножить на два (*теоретически!*).

Расчет теоретической массы для выбора номера ступки: $1,0+1,0\times 2+1,0\times 2=1,0+4,0=5,0$.

Используя таблицу 1 приложения № 2 приказа 751н (столбец «Оптимальная загрузка»), имеем, что ближе всего к 5,0 значение оптимальной загрузки ступки № 5 (у данной ступки это значение составит 6,0, в то время как у ступки № 4 – 3,0, в ступки № 6 – 18,0).

Ответ: требуется взять ступку № 5.

✓ Какую ступку следует использовать при изготовлении порошка по нижеприведенной прописи:

Rp.: Acidi ascorbinici 3,0
Glucosi 6,0
Misce fiat pulvis
Divide in partes aequales № 10
Signa: По 1 порошку 3 раза в день

Решение: Поскольку общая масса порошка 9,0, а пылящих ингредиентов в его составе нет, по таблице 1 приложения № 2 приказа 751н «Параметры аптечных ступок» в столбце «Оптимальная загрузка» ищем наиболее близкое значение к 9,0. Это значение «6,0» у ступки № 5. Следовательно, выбираем ступку № 5.

Ответ: требуется взять ступку № 5.

✓ Какие весы следует взять при изготовлении порошка по нижеприведенной прописи?

Rp.: Acidi ascorbinici 3,0
Glucosi 6,0
Misce fiat pulvis
Divide in partes aequales № 10
Signa: По 1 порошку 3 раза в день

Ответ: Чтобы отвесить навеску кислоты аскорбиновой массой 3,0 следует взять весы ВР-5 или ВСМ-5. Для отвешивания навески глюкозы массой 6,0 следует воспользоваться весами ВР-10 или ВСМ-20. Для развешивания отдельных доз массой 0,9 (9 деци) каждая, следует использовать весы ВР-1 или ВСМ-1.

✓ Фармацевт произвел дозирование 10 порошков, имеющих общую массу 15,0. При осуществлении физического контроля в аптеке, выяснилось, что масса каждого из порошков составила: 1,53; 1,46; 1,51; 1,50; 1,42; 1,47; 1,52; 1,50; 1,48; 1,44. В праве ли провизор-аналитик отпустить такую ЛФ?

Решение: рассчитаем массу 1 дозы (развеску): $15,0:10=1,5$.

Согласно приказу 751н, приложение 3, таблица 1, допустимые отклонения при массе развески 1,5 составят $\pm 3\%$, то есть интервалы отклонений в данном случае составят [1,455-1,545]. В данный интервал не входят 2 развески массами 1,42 и 1,44.

Ответ: Отпускать такую ЛФ аналитик не в праве, поскольку масса 1,42 и 1,44 выходит за рамки допустимых отклонений по 751н приказу.

✓ Оформите ППК к нижеприведенной прописи:

Rp.: Analgini 0,1
Sacchari 0,2
Misce fiat pulvis
Da tales doses № 10
Signa: По 1 порошку 3 раза в день

Оборотная сторона ППК
Расчет массы ингредиентов на все дозы: Анальгина: $0,1 \times 20 = 2,0$ Сахара: $0,2 \times 20 = 4,0$ M1 Развески $= 0,1 + 0,2 = 0,3$ Самоконтроль расчетов: M общая $= 2,0 + 4,0 = 6,0$ M2 Развески $= 6,0 : 20 = 0,3$ M1=M2 Расчет допустимых отклонений по Приказу 751н: $0,3 \pm 5\%$ [0,285-0,315]

Лицевая сторона ППК
14.01.2018 № 10
Sacchari 4,0 Analgini 2,0 M1=0,3 №20 M общ=6,0 Подпись приготовившего

Тема 2. Частная технология порошков. Порошки с антибиотиками. Порошки для новорожденных и детей до года

Словарь терминов

- Перечень наркотических средств и психотропных веществ [8]
Перечень сильнодействующих и ядовитых веществ [9]
Тритурация [1, теоретический материал]
Перечень трудноизмельчаемых (труднопорошкуемых) веществ [1, теоретический материал]
Перечень пылящих веществ [1, теоретический материал]
Перечень пахучих веществ [1, теоретический материал]
Перечень красящих веществ [1, теоретический материал]

Контрольные вопросы к занятию

1. Частная технология порошков. Технологические стадии изготовления простых разделенных и неразделенных на дозы порошков. Изготовление сложных порошков. Дополнительные подготовительные операции при изготовлении сложных порошков. Расчет соотношения масс субстанций, установление последовательности введения ингредиентов в ступку [1, 25, теоретический материал].
2. Номенклатура труднопорошкуемых, пылящих, красящих и пахучих субстанций, используемых при изготовлении порошков. Особенности технологии порошков с труднопорошкуемыми, пылящими, красящими, пахучими, жидкими ингредиентами [1, 25, теоретический материал].
3. Изготовление порошков с наркотическими средствами, психотропными, сильнодействующими и ядовитыми веществами. Правила выписывания и отпуска препаратов, содержащих наркотические средства, психотропные, сильнодействующие и ядовитые вещества [17, 18, 20, 11, 23, теоретический материал].
4. Понятие тритурации. Алгоритм расчета массы сахара при изготовлении порошков с тритурацией. Хранение тритураций. Внутриаптечный контроль качества [1, 25, теоретический материал].
5. Использование экстрактов и полуфабрикатов при изготовлении порошков [25, теоретический материал].
6. Порошки с антибиотиками, порошки для новорожденных и детей до года. Особенности расчетов масс ингредиентов и условий изготовления [24, 25, теоретический материал].

Теоретический материал

Изготовление простых разделенных порошков складывается из подготовительных (подготовка рабочего места, выбор весов и ступки, оформление обратной стороны ППК) и основных мероприятий (измельчение, дозирование, упаковка, маркировка, заполнение ППК, контроль при отпуске), пример 6.

Пример 6:

Rp.: Acidi ascorbinici 0,3
Da tales doses № 20
Signa: По 1 порошку 3 раза в день

1. Выписана твердая ЛФ для внутреннего применения, представляющая собой простой дозированный порошок.
Acidum ascorbinicum – белый или почти белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы, на свету постепенно темнеют (ГФ 12, стр. 506).

2. Изготовление данной ЛФ регламентирует ГФ XIII, Приказ 751н.
3. Проверка доз не требуется, поскольку входящих в состав ЛФ наркотических средств, психотропных, сильнодействующих и ядовитых веществ нет.

Оборотная сторона ППК
<p>Расчет массы ингредиентов на все дозы: Кислота аскорбиновая: $0,3 \times 20 = 6,0$ М1 развески = 0,3 Самоконтроль расчетов: М общая = 6,0 М2 Развески = $6,0 : 20 = 0,3$ М1=М2 Расчет допустимых отклонений по Приказу 751н: $0,3 \pm 5\%$ [0,285-0,315]</p>

4. Основная этикетка – внутреннее (поле зеленого цвета), порошки. Срок хранения не более 10 суток, способ применения – по 1 порошку 3 раза в день.
 Обязательная предупредительная надпись: «Хранить в недоступном для детей месте».
 Дополнительные предупредительные надписи: «Хранить в защищенном от света месте» (так как кислота аскорбиновая по ГФ XII – это лекарственное средство, требующее защиты от действия света), «Хранить в прохладном месте» (так как согласно ГФ XIII ОФС «Порошки» хранят изготовленные порошки при температуре от 8 до 15⁰С, а других указаний в фармакопейной статье или нормативной документации относительно данной ЛФ нет).
5. Следует занять рабочее место для изготовления внутренних ЛФ в ассистентской комнате (данная ЛФ не требует изготовления в асептических условиях). Маска медицинская и резиновые перчатки не требуются (маска и перчатки будут требоваться при работе в ассистентской-асептической, а перчатки).
6. Для работы потребуются: для отвешивания навески весы аптечные ручные ВР-10, для развески – весы ВР-1; для измельчения – ступка № 5 с пестиком; капсулы аптечные вошанные; капсулаторки (скребки).
7. Непосредственное изготовление:
 Отвешивают на весах ВР-10 6,0 субстанции и измельчают в ступке около 2,5 минут (оптимальное время измельчения), несколько раз снимая капсулаторкой порошок со стенок ступки и пестика. Проверяют однородность порошка.
 Развешивают с помощью весов ВР-1 20 доз по 0,3 субстанции. Порошки упаковывают в парафинированные капсулы (окисляющее вещество). Упакованные порошки помещают в бумажный пакет, наклеивают номер рецепта, оформляют к отпуску (на пакет наклеивают этикетку).
8. Оформление лицевой стороны ППК:

Лицевая сторона ППК	
14 января 2018	№6
Acidi ascorbinici 6,0	
M1=0,3 № 20	
M общ = 6,0	
Подпись приготовившего	

9. Используемую посуду, расходные материалы следует поместить в специальный лоток «Для использованного оснащения и материалов».

В случае изготовления неразделенных порошков дозирование порошковой смеси не проводится.

При изготовлении простых порошков, которые перед употреблением необходимо растворять в воде, ЛФ отпускают без предварительного измельчения субстанций, то есть после отвешивания субстанции сразу помещаются в отпускную тару.

Изготовление сложных порошков

Изготовление сложных порошков базируется на аналогичных технологических операциях. Однако из-за наличия в их составе нескольких ингредиентов возникает необходимость введения новой стадии – смешивания, которое ведут непосредственно с измельчением. К тому же, при изготовлении такого вида порошков во время подготовки к изготовлению следует определить последовательность введения ингредиентов в ступку и соотношение прописанных веществ с учетом физико-химических свойств каждого компонента.

Определение соотношения масс субстанций необходимо, чтобы получить однородную ЛФ. Доказано, что однородные смеси получаются, когда количество одного ингредиента не превышает количество другого в 20 раз, поэтому при одновременном смешивании необходимо учитывать это соотношение. Если соотношение компонентов не превышает 1:20, никаких дополнительных операций проводить не надо, надо лишь определиться с последовательностью и вводить в ступку субстанции в выписанном количестве.

Если же соотношение 1:20 превышено, то ранее рекомендовалось растереть в ступке вещество, выписанное в большей массе, затерев им поры, затем высыпать на капсулу, оставив в ступке количество, примерно равное массе второго компонента, измельчить и смешать второй компонент, постепенно добавляя частями первый. Однако отсыпание измельченного компонента не отвечает требованиям техники безопасности, санитарным нормам и правилам. На сегодняшний день, ингредиент, прописанный в большем количестве, в процессе изготовления помещают в ступку первым в таком количестве, чтобы не было превышено соотношение 1:20 (чаще всего в соотношении 1:10), перемешивают со вторым компонентом и частями добавляют неизмельченные остатки первого ингредиента, учитывая ранее измельченную массу (пример 7).

Пример 7:

Rp.: Acidi ascorbinici 0,04
 Sacchari 1,0
 Misce fiat pulvis
 Da tales doses № 20
 Signa: По 1 порошку внутрь 3 раза в день.

1. Выписана твердая ЛФ для внутреннего применения, представляющая собой сложный дозированный порошок.

Acidum ascorbinicum – белый или почти белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы, на свету постепенно темнеют (ГФ 12, стр. 506).

Saccharum – белые кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха сладкого вкуса (ГФ X, стр. 901). Индифферентный.

2. Изготовление данной ЛФ регламентирует ГФ XIII, Приказ 751н.

3. Проверка доз не требуется, поскольку входящих в состав ЛФ наркотических средств, психотропных, сильнодействующих и ядовитых веществ нет.

Оборотная сторона ППК
Расчет массы ингредиентов на все дозы: Кислота аскорбиновая: $0,04 \times 20 = 0,8$ Сахара: $1,0 \times 20 = 20,0$ M1 Развески = $0,04 + 1,0 = 1,04$ Самоконтроль расчетов: M общая = $20,0 + 0,8 = 20,8$ M2 Развески = $20,8 : 20 = 1,04$ M1=M2 Расчет допустимых отклонений по Приказу 751н: $1,04 \pm 3\%$ [1,009-1,071]

4. Основная этикетка – внутреннее (поле зеленого цвета), порошки. Срок хранения не более 10 суток, способ применения – по 1 порошку 3 раза в день.

Обязательная предупредительная надпись: «Хранить в недоступном для детей месте».

Дополнительные предупредительные надписи: «Хранить в защищенном от света месте» (так как кислота аскорбиновая по ГФ XII – это лекарственное средство, требующее защиты от действия света), «Хранить в прохладном месте» (так как согласно ГФ XIII ОФС «Порошки» хранят изготовленные порошки при температуре от 8 до 15⁰С, а других указаний в фармакопейной статье или нормативной документации относительно данной ЛФ нет).

5. Следует занять рабочее место для изготовления внутренних ЛФ в ассистентской комнате (данная ЛФ не требует изготовления в асептических условиях). Маска медицинская и резиновые перчатки не требуются (маска и перчатки будут требоваться при работе в ассистентской-асептической).

6. Для работы потребуются: для отвешивания навески сахара – весы аптечные ручные ВР-10 (поскольку он будет добавляться частями), кислоты аскорбиновой – ВР-1; для развешивания – ВР-5; для измельчения и смешивания ЛФ следует использовать ступку № 6 с пестиком; капсулы аптечные вощаные; капсуляторки (скребки).

7. Непосредственное изготовление:

Поскольку соотношение масс субстанций 1:25 ($1,0:0,04=25$), следует вводить первый компонент частями. При определении вещества, который первым будет введен в ступку следует учесть, что сахар – это индифферентное вещество, к тому же выписанное в большем количестве (индифферентность см. далее).

В ступку № 6 при помощи весов аптечных ручных ВР-10 отвешивают 8,0 сахара (1:10), измельчают, затем отвешивают в ступку 0,8 кислоты аскорбиновой, тщательно смешивают. По частям по мере смешения компонентов добавляют оставшийся неизмельченный сахар (12,0), перемешивают.

Измельчение и смешивание порошковой массы ведут около 3,5 минут, несколько раз снимая капсуляторкой порошковую смесь со стенок ступки и пестика.

Проверяют однородность порошковой смеси.

При помощи весов аптечных ручных ВР-5 развешивают получившуюся порошковую массу на 20 доз по 1,04.

Порошки упаковывают в парафинированные капсулы (кислота аскорбиновая – окисляющееся вещество), упакованные порошки помещают в бумажный пакет, наклеивают этикетку.

8. Оформление лицевой стороны ППК:

Лицевая сторона ППК	
14 января 2018	№7
Sacchari 8,0 Acidi ascorbinici 0,8 Sacchari 12,0	
M1=1,04 № 20 M общ = 20,8 Подпись приготовившего	

9. Используемую посуду, расходные материалы следует поместить в специальный лоток «Для использованного оснащения и материалов».

Установление последовательности введения ингредиентов в ступку. Рабочая поверхность ступок шероховатая, при измельчении небольшое количество первого измельчаемого компонента остается в порах ступки, то есть попросту теряется. По этой причине очень важна правильно выбранная последовательность введения ингредиентов в ступку. Первым всегда (при их наличии в прописи) измельчают труднопорошкующие (трудноизмельчаемые) вещества (пример 8).

К труднопорошкующим веществам относятся субстанции, которые хорошо растворяются в летучих растворителях, после испарения которых трудноизмельчаемые вещества вследствие явления рекристаллизации оказываются равномерно распределенными в массе порошка.

К трудноизмельчаемым веществам относят:

- Кислоту борную
- Натрия тетраборат
- Стрептоцид
- Кислоту салициловую
- Йод
- Камфору
- Ментол
- Пентоксил
- Тимол
- Фенилсалицилат

В соответствие с Приказом 751н для измельчения таких веществ массой 1,0 требуется 10 капель вспомогательной жидкости, например, спирт этиловый 95%.

Расклинивающее действие спирта (эфира) объясняется его адсорбцией в местах дефектов кристаллической решетки твердого тела, что, в свою очередь, ведет к понижению прочности последнего. Данный механизм назван «эффект Ребиндера», в честь академика П.А. Ребиндера, впервые раскрывшего данный механизм.

За рубежом для измельчения таких веществ рекомендуется глицерин.

Пример 8:

Rp.: Phenyli salicylatis 0,3
Bismuthi subnitratis 0,2
Misce fiat pulvis
Da tales doses № 10
Signa: По 1 порошку внутрь 3 раза в день.

1. Выписана твердая лекарственная форма для внутреннего применения, представляющая собой сложный дозированный порошок.

Phenylii salicylas – белый кристаллический порошок или мелкие бесцветные кристаллы со слабым запахом (ГФ X, стр. 530). Труднопорошкуемый.

Bismuthi subnitratis – белый аморфный или мелкокристаллический порошок (ГФ X, стр. 139). Пылящее вещество.

2. Изготовление данной ЛФ регламентирует ГФ XIII, Приказ 751н.

3. Проверка доз не требуется, поскольку входящих в состав ЛФ наркотических средств, психотропных, сильнодействующих и ядовитых веществ нет.

Оборотная сторона ППК
Расчет массы ингредиентов на все дозы: Фенилсалицилата: $0,3 \times 10 = 3,0$ Висмута нитрата основного: $0,2 \times 10 = 2,0$ Спирта 95%: 1,0 вещества – 10 капель 3,0 вещества – X капель. $X = 3,0 \times 10 : 1,0 = 30$ капель. M1 Развески = $0,3 + 0,2 = 0,5$ Самоконтроль расчетов: M общая = $3,0 + 2,0 = 5,0$ M2 Развески = $5,0 : 10 = 0,5$ M1=M2 Расчет допустимых отклонений по Приказу 751н: $0,5 \pm 5\%$ [0,475-0,525]

4. Основная этикетка – внутреннее (поле зеленого цвета), порошки. Срок хранения не более 10 суток, способ применения – по 1 порошку 3 раза в день.

Обязательная предупредительная надпись: «Хранить в недоступном для детей месте».

Дополнительные предупредительные надписи: «Хранить в защищенном от света месте» (так как висмута нитрат по ГФ X – это лекарственное средство, требующее защиты от действия света), «Хранить в прохладном месте» (так как согласно ГФ XIII ОФС «Порошки» хранят изготовленные порошки при температуре от 8 до 15⁰С, а других указаний в фармакопейной статье или нормативной документации относительно данной ЛФ нет).

5. Следует занять рабочее место для изготовления внутренних ЛФ в ассистентской комнате (данная ЛФ не требует изготовления в асептических условиях). Маска медицинская и резиновые перчатки не требуются (маска и перчатки будут требоваться при работе в ассистентской-асептической).

6. Для работы потребуются: для отвешивания навесок весы аптечные ручные ВР-5, для развески – весы ВР-1. Поскольку висмута нитрат основной – вещество пылящее, его масса теоретически удваивается для выбора ступки ($m_{\text{общ}}=3+2\cdot 2=7,0$). Таким образом следует выбрать ступку № 5; капсулы аптечные воцаные; капсулаторки (скребки).

7. Непосредственное изготовление:

Поскольку в составе ЛФ несколько ингредиентов, выписанных в разных количествах, необходимо определить их соотношение. Данное соотношение составляет 1:1,5 ($0,3:0,2=1,5$), что не превышает соотношение 1:20, следовательно, компоненты в ступку будут вводиться полностью.

В ступку при помощи весов аптечных ручных ВР-5 отвешивают 3,0 фенилсалицилата, измельчают при помощи 30 капель этанола. К измельченному порошку добавляют 2,0 висмута нитрата основного, и осторожно, без особых усилий смешивают до однородности в течение около 2,5 минут (оптимальное время измельчения), несколько раз снимая капсулаторкой порошковую смесь со стенок ступки и пестика.

Проверяют однородность получившейся порошковой смеси. Развешивают с помощью весов ВР-1 на 10 доз по 0,5 порошка. Порошки упаковывают в парафинированные капсулы. Упакованные порошки помещают в бумажный пакет, наклеивают этикетку.

8. Оформление лицевой стороны ППК:

Лицевая сторона ППК	
14 января 2018	№ 8
Phenyli salicylatis 3,0 Spiriti aethylici 95% 30 gtt. Bismuthi subnitratris 2,0	
M1=0,5 № 10 M общ = 5,0 Подпись приготовившего	

9. Использованную посуду, расходные материалы следует поместить в специальный лоток «Для использованного оснащения и материалов».

При отсутствии труднопорошкуемых веществ в прописи затирают поры ступки индифферентным в фармакологическом отношении веществом, к которым относят сахар, глюкозу, лактозу и тд. (пример 7).

Если же в прописи не оказалось ни труднопорошкуемого, ни индифферентного вещества, выбрать первой для измельчения следует ту субстанцию, потери которой в порах ступки будут минимальны. Данный выбор проводят в зависимости от того, какое из перечисленных веществ выписано в конкретном рецепте. **Остальные ингредиенты должны помещаться в ступку по правилу «от меньшего к большему».**

Для того, чтобы установить последовательность компенсирующего добавления, необходимо знать величину потерь веществ в ступках, приведенных в Приказе 751н, приложение 2. Основой служит расчет потерь для ступки № 1. Для ступок других размеров величину потери, рассчитанную для ступки № 1, умножают на коэффициент рабочей поверхности с учетом прописанной массы и переводом получившегося значения в проценты.

Потери твердых лекарственных веществ при измельчении в ступке № 1

Наименование веществ	Потери		Наименование веществ	Потери	
	абс, мг	коэф ф. отн.		абс, мг	коэф ф. отн.
Амидопирин	37	3,7	Метилурацил	10	1,0
Анальгин	22	2,2	Натрия бензоат	20	2,0
Антипирин	10	1,0	Натрия гидрокарбонат	11	1,1
Барбамил	41	4,1	Натрия салицилат	23	2,3
Барбитал	13	1,3	Норсульфазол	22	2,2
Барбитал-натрий	12	1,2	Омнопон	11	1,1
Бензонафтол	15	1,5	Осарсол	15	1,5
Бромизовал	19	1,9	Папаверина г/х	10	1,0
Бромкамфора	15	1,5	Пахикарпина г/й	12	1,2
Бугадион	36	3,6	Пентоксил	27	2,7
Висмута нитрат основной	42	4,2	Резорцин	10	1,0
Гексаметилентетрамин	26	2,6	Сахар	21	2,1
Глина белая	14	1,4	Синтомицин	30	3,0
Глюкоза	7	0,7	Спазмолитин	40	4,0
Дибазол	18	1,8	Стрептоцид	23	2,3
Железо восстановленное	11	1,1	Стрептоцид растворимый	41	4,1
Железа лактат	24	2,4	Сульгин	14	1,4
Калия бромид	15	1,5	Сульфадимезин	18	1,8
Калия йодид	21	2,1	Теальбин	10	1,0
Кальция глицерофосфат	25	2,5	Танин	11	1,1
Кальция карбонат	14	1,4	Теобромин	18	1,8
Кальция лактат	12	1,2	Темисал	37	3,7
Камфора	24	2,4	Теofilлин	16	1,6
Кислота аскорбиновая	12	1,2	Терпингидрат	15	1,5
Кислота ацетилсалициловая	33	3,3	Трава термопсиса	6	0,6
Кислота бензойная	34	3,4	Уросульфан	31	3,1
Кислота никотиновая	15	1,5	Фенацетин	19	1,9
Кислота салициловая	55	5,5	Фенилсалицилат	24	2,4
Кодеин	7	0,7	Фенобарбитал	18	1,8
Кодеина фосфат	7	0,7	Фитин	18	1,8
Корень ревеня	11	1,1	Фталазол	19	1,9
Кофеин	15	1,5	Хинидин	21	2,1
Кофеин-бензоат натрия	16	1,6	Хинина гидрохлорид	12	1,2
Ксероформ	57	5,7	Цинка окись	36	3,6
Лист наперстянки	5	0,5	Экстракт солодкового корня сухой	18	1,8
Левомецетин	29	2,9	Этазол	18	1,8
Магния карбонат основной	19	1,9			
Магния окись	16	1,6			

Коэффициент рабочей поверхности каждой из ступок показывает, во сколько раз возрастают потери вещества при увеличении размера ступки по сравнению с потерями при использовании ступки № 1 (см. таблицу «Параметры аптечных ступок»).

Первым вводят в ступку (затирают поры ступки) ингредиент, относительные потери которого будут меньше.

Красящие, пылящие, пахучие и жидкие вещества добавляются в ступку в последнюю очередь (если они не являются индифферентными или труднопорошкующими и тем самым будут использоваться для затираания пор ступки).

Чтобы меньше загрязнить ступку, пестик и быстрее получить однородную смесь, содержащую красящее вещество, вначале растирают неокрашающий ингредиент. Затем его высыпают на капсулу, оставив немного порошка в ступке (приблизительно равное количеству красящего), к нему добавляют отвешенное количество красящего вещества, сверху которого насыпают слой неокрашенного порошка, тщательно перемешивают. После этого в несколько приемов при тщательном перемешивании добавляют оставшийся неокрашающий компонент.

Для изготовления сложных порошков с такими веществами необходимо иметь отдельное рабочее место, покрытое листом бумаги, а для каждого вещества – отдельную ступку и разновес.

Следует обратить внимание, что к данной группе веществ не всегда относятся окрашенные вещества (например, сухие экстракты, рутин). Порошки с окрашенными компонентами, не являющиеся красящими (пачкающими), готовят по общим правилам.

Порошки, в состав которых входят пахучие вещества с резким стойким запахом, готовят на отдельном столе, покрытом листом бумаги. При работе используют отдельные весы, ступку и тд.

Жидкости (настойки, жидкие экстракты) следует капать в последнюю очередь на поверхность порошка. Введение жидкого компонента не должно нарушать главного свойства порошка – сыпучести. Если масса утрачивает сыпучесть, разрешается введение индифферентного наполнителя (лактоза) в количестве, обеспечивающем сыпучесть смеси. В этом случае развеску увеличивают, изменения указывают на оборотной стороне рецепта. Данное изменение в прописи рецепта должно согласовываться с врачом.

Пылящие вещества, характеризующиеся низкой величиной сил сцепления между частицами, следует смешивать с остальными осторожно, без особых усилий.

Группы веществ, используемых при изготовлении порошков

Красящие вещества	Индигокармин
	Йод кристаллический
	Калия перманганат
	Метиленовый синий
	Рибофлавин
	Фурацилин
	Этакридина лактат
	Акрихин
Пахучие вещества	Тимол
	Ментол
	Камфора
	Бромкамфора
	Йодоформ
Пылящие вещества	Висмута нитрат основной
	Кальция карбонат
	Магния карбонат
	Магния оксид
	Аэросил
	Крахмал
	Тальк

Порошки с наркотическими средствами, психотропными веществами, сильнодействующими и ядовитыми веществами. Тритурации.

Перечень наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров утвержден Постановлением Правительства от 30 июня 1998 года № 681 «Об утверждении Перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации». Данный нормативный документ делит вышеназванные средства и вещества на четыре списка.

Список I содержит перечень наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, оборот которых в Российской Федерации запрещен в соответствии с законодательством Российской Федерации и международными договорами Российской Федерации, следовательно, в медицине и фармации не используется.

Список II содержит перечень наркотических средств и психотропных веществ, оборот которых в Российской Федерации ограничен и в отношении которых устанавливаются меры контроля в соответствии с законодательством Российской Федерации и международными договорами Российской Федерации.

Список III содержит перечень психотропных веществ, оборот которых в Российской Федерации ограничен и в отношении которых допускается исключение некоторых мер контроля в соответствии с законодательством Российской Федерации и международными договорами Российской Федерации.

Список IV – список прекурсоров, оборот которых в Российской Федерации ограничен и в отношении которых устанавливаются меры контроля в соответствии с законодательством Российской Федерации и международными договорами Российской Федерации. Данный список содержит 3 таблицы (Таблица I содержит перечень прекурсоров, оборот которых в Российской Федерации ограничен и в отношении которых устанавливаются особые меры контроля; Таблица II – перечень прекурсоров, оборот которых в Российской Федерации ограничен и в отношении которых устанавливаются общие меры контроля; Таблица III – перечень прекурсоров, оборот которых в Российской Федерации ограничен и в отношении которых допускается исключение некоторых мер контроля).

Перечень сильнодействующих и ядовитых веществ утверждает Постановление Правительства Российской Федерации от 29 декабря 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 веществ для целей статьи 234 Уголовного кодекса Российской Федерации».

Согласно Приказа 1175н, при выписывании рецепта на ЛП индивидуального изготовления наименования наркотических и психотропных лекарственных препаратов списков II и III Перечня, иных лекарственных препаратов, подлежащих предметно-количественному учету, пишутся в начале рецепта, затем – все остальные ингредиенты.

Ввиду своего сильного фармакологического действия, наркотические средства, психотропные, сильнодействующие и ядовитые вещества, выписанные для внутреннего применения, должны обязательно при приеме рецепта фармспециалистом проверяться на предмет завышения разовых и суточных доз. Проверка доз должна проводиться путем сравнения с высшими разовыми и суточными дозами, указанными в нормативной документации (инструкция, ГФ).

При выписывании наркотических средств и психотропных веществ списков II и III Перечня, иных лекарственных средств, подлежащих предметно-количественному учету (Приказ МЗ РФ от 22 апреля 2014 года № 183н «Об утверждении Перечня лекарственных средств для медицинского применения, подлежащих предметно-количественному учету»), доза которых превышает высший однократный прием, медицинский работник пишет дозу этого препарата прописью и ставит восклицательный знак. При завышении разовых доз

без соответствующего оформления врачом, фармацевтист должен отпустить данную субстанцию в половине дозы, указанной как высшая.

Также провизором должно проверяться предельно допустимое количество препарата для выписывания на 1 рецепт, указанное в приложениях 1 и 2 Приказа 1175н. Как указано в Приказе 403н, при предъявлении рецепта с превышением предельно допустимого или рекомендованного количества ЛП для выписывания на один рецепт фармацевтический работник информирует об этом лицо, представившее рецепт, руководителя соответствующей медицинской организации и отпускает указанному лицу установленное соответственно предельно допустимое или рекомендованное количество ЛП для выписывания на один рецепт с проставлением соответствующей отметки в рецепте.

Хранение таких субстанций в ассистентских комнатах аптечных организаций осуществляется из требуемого количества на 1 смену (IV категория помещений, в соответствии с Постановлением № 1148). По истечении рабочего дня наркотические и психотропные лекарственные средства должны быть возвращены на место основного хранения наркотических и психотропных лекарственных средств.

В аптечных и медицинских организациях на внутренних сторонах дверей сейфов или металлических шкафов, в которых осуществляется хранение наркотических и психотропных лекарственных средств, должны вывешиваться списки хранящихся наркотических и психотропных лекарственных средств с указанием их высших разовых и высших суточных доз (Приказ № 484н).

При изготовлении порошков с подобными веществами по оформленному ППК (и части лицевой стороны в том числе, см. алгоритм решения ситуационных задач к данной теме) в предварительно затертую ступку у провизора-технолога получают данные субстанции, отмечая количество в ППК, рецепте и соответствующем журнале. Формы журналов утверждены Постановлением № 644 «О порядке представления сведений о деятельности, связанной с оборотом наркотических средств, психотропных веществ и регистраций операций, связанных с оборотом наркотических средств и психотропных веществ» и Приказом № 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».

Независимо, в каких дозах выписаны другие вещества, данные ингредиенты помещаются в ступку вторыми, после затирания пор в ступке, а уже затем по правилу «от меньшего к большему».

В силу выраженного фармакологического действия таких субстанций, их количество в ЛФ чаще всего минимально по отношению к другим компонентам, поэтому наркотическими средствами, психотропными, сильнодействующими, ядовитыми веществами, веществами нельзя затирать поры ступки. Зачастую их масса настолько мала, что не может быть отвешена при помощи весов аптечных ручных (менее 0,05 на все дозы).

При невозможности отвесить выписанное количество вещества (если масса навески менее 0,05), следует использовать тритурацию – смесь с индифферентными веществами в соотношении 1:100 (1,0 субстанции и 99,0 вспомогательного вещества) или 1:10 (1,0 субстанции и 9,0 вспомогательного вещества).

В качестве вспомогательного вещества-разбавителя рекомендуется использовать молочный сахар (лактозу), поскольку он не гигроскопичен и близок по плотности к большинству наркотических средств, психотропных, сильнодействующих и ядовитых

веществ. Прочие вещества, не обладающие этими свойствами, могут вызвать расслоение порошковой смеси.

Приготовление тритурации начинают с растирания молочного сахара, в ступке массой не более 1:20 от количества наркотического средства, психотропного, сильнодействующего и ядовитого вещества. После тщательного измельчения и затираания пор, добавляют навеску наркотического средства, психотропного, сильнодействующего и ядовитого вещества, измельчают и смешивают, затем порциями добавляют оставшийся сахар до получения однородной смеси.

Полученную тритурацию помещают в небольшой штанглас и оформляют этикеткой. Например,

Trituratio Codeini phosphatis 1:100 cum Sacchari lactate
(0,001 Codeini phosphatis = 0,1 Triturationis)
Дата.
Подпись лица, изготовившего тритурацию.

Хранят тритурацию по тем же правилам, что и вещества, из которых она изготовлена. Тритурации готовят на небольшой срок – в пределах 1 месяца. Для предотвращения расслоения приготовленной смеси, каждые 15 дней ее вновь перемешивают.

Если в составе сложного порошка, содержащего наркотические средства, психотропные, сильнодействующие и ядовитые вещества уже прописан сахар, то во избежание увеличения массы порошка, количество сахара по рецепту следует уменьшить на массу сахара, которая уже имеется в тритурации и будет использована для приготовления данной ЛФ.

Если сахар в рецепте не указан, то развеска порошка будет увеличиваться на массу сахара, который имеется в тритурации, которая будет использована при изготовлении данной ЛФ.

Порошки с экстрактами, антибиотиками и полуфабрикатами. Порошки для новорожденных детей и детей до года.

Экстракты – концентрированное извлечение из лекарственного растительного сырья.

Техника изготовления порошков с экстрактами определяется их консистенцией. Так, порошки с сухими экстрактами готовят по общим правилам изготовления порошков, жидкими – по правилам введения в них жидких компонентов.

Густые экстракты, обладая вязкой консистенцией, плохо распределяются в общей массе порошка, требуют специальных приемов их отвешивания. Отвешивают их на старированном кружке фильтровальной бумаги и переносят на головку пестика. Для отделения бумаги ее поверхность с обратной стороны смачивают водой или спиртом. Экстракт растворяют в ступке с несколькими каплями спирта, после чего добавляют остальные ингредиенты.

Для удобства смешения густой экстракт может быть заменен на сухой, которого, в таком случае, берут в двойном количестве по отношению к густому (1:2).

При отсутствии уточнения, какой из видов экстракта следует брать для изготовления конкретной ЛФ, следует использовать густой экстракт.

Порошки с антибиотиками готовят по общим правилам изготовления порошков, соблюдая условия асептики, так как попадание микроорганизмов снижает терапевтическую активность препарата. Учитывая термолабильность большинства антибиотиков, предварительно, если есть возможность, стерилизуют другие компоненты

прописи. Так, например, горячим воздухом (180 - 200⁰С) предварительно стерилизуют натрия хлорид, сульфаниламиды, эфедрин, тальк, цинка оксид, глину белую.

Для проведения расчетов при изготовлении сложных порошков с антибиотиками следует учитывать, что активность многих антибиотиков выражается в единицах действия (ЕД). Соотношения между ЕД и массой устанавливают с помощью частной статьи ГФ на данный антибиотик.

Порошки для детей новорожденных и до 1 года готовят, как и порошки с антибиотиками, соблюдая правила асептики, так как детский организм в силу незаконченного формирования очень чувствителен к микроорганизмам, которые могут находиться в порошках.

Полуфабрикаты – заранее изготовленные в аптеке смеси из двух или более субстанций, составленные в таких соотношениях, в которых наиболее часто эти вещества прописываются в рецептах. Использование полуфабрикатов позволяет ускорить процесс изготовления порошков, что способствует их более быстрому отпуску больному.

При изготовлении порошков с полуфабрикатами чаще всего их добавляют к ингредиентам в последнюю очередь, поскольку он представляет собой заранее измельченный и однородно смешанный порошок.

Алгоритм решения ситуационных задач к теме 2

✓ Определите соотношение компонентов:

Анальгина 0,5

Димедрола 1,0

Решение: Соотношение определяется путем деления меньшей массы на остальные:

$0,5:0,5=1$

$1,0:0,5=2$.

Ответ: Соотношение анальгина к димедролу 1:2, то есть димедрола в 2 раза больше, чем анальгина.

✓ Сколько спирта этилового требуется взять при изготовлении порошка, в котором выписано труднопорошкуемое вещество массой 0,5?

Решение: Согласно Приказа 751н, на 1,0 труднопорошкуемого вещества следует взять 10 капель спирта этилового.

Составим пропорцию:

1,0 – 10 капель

0,5 – X капель. $X=0,5 \times 10:1,0=5$ капель.

Ответ: 5 капель спирта требуется в данном случае.

✓ Вопрос: какое вещество будет измельчаться первым (чем затирать поры ступки)?

Rp.: Acidi ascorbinici 0,1

Kalii bromidi 0,5

Thiamini bromidi 0,05

Misce fiat pulvis

Da tales doses № 30

Signa: По 1 порошку внутрь 2 раза в день.

Решение: тиамин бромидом затирать ступки нельзя, он выписан в минимальном количестве. Таким образом, выбор ведется между кислотой аскорбиновой и калия бромидом. Труднопорошкуемых веществ в смеси нет, индифферентных тоже, как и красящих, пляющих и тд. следовательно, расчет ведем по потерям веществ в ступке.

Кислоты аскорбиновой на все дозы: $0,1 \times 30=3,0$

Калия бромида на все дозы: $0,5 \times 30=15,0$

Для изготовления порошков следует взять ступку №6.

Потери кислоты аскорбиновой в ступке № 1 – 12 мг = 0,012 г

Потери калия бромида в ступке № 1 – 15 мг = 0,015 г

Коэффициент ступки № 6 – 10.

Потери кислоты аскорбиновой в ступке № 6: $0,012 \times 10=0,12$

Потери калия бромида в ступке № 6: $0,015 \times 10=0,15$

Потери кислоты аскорбиновой в % с учетом массы в прописи: $0,12:3,0 \times 100\%=4\%$

Потери калия бромида в % с учетом массы в прописи: $0,15:15 \times 100\%=1\%$.

Ответ: потери у калия бромида меньше, следовательно, его и следует измельчать в ступке первым.

✓ Определите, есть ли превышение предельно допустимого количества препарата для выписывания на 1 рецепт по нижеприведенной прописи:

Rp.: Codeini phosphatis 0,03
 Sacchari 0,25
 Misce fiat pulvis
 Da tales doses № 6
 Signa: По 1 порошку внутрь 2 раза в день.

Решение: согласно Приказа 1175н (приложение 1), предельно допустимое количество для выписывания на 1 рецепт данного препарата составит 0,2 в пересчете на чистое вещество. В данном случае врач выписал кодеина фосфата $0,03 \times 6 = 0,18$.

Ответ: предельно допустимое количество для выписывания на 1 рецепт в данном случае не превышено.

✓ Проверьте высшие разовые и суточные дозы, а также не завышено ли ПДК кодеина фосфата по нижеприведенной прописи:

Rp.: Codeini phosphatis 0,03
 Sacchari 0,25
 Misce fiat pulvis
 Da tales doses № 6
 Signa: По 1 порошку внутрь 2 раза в день.

Решение:

Оборотная сторона ППК
ВРД кодеина по ГФ $\times 0,1 > РД_{\text{кодеина}} = 0,03$,
ВСД кодеина по ГФ $\times 0,3 > СД_{\text{кодеина}} = 0,06$
Дозы кодеина не завышены.
Расчет массы ингредиентов на все дозы:
Кодеина фосфата $0,03 \times 6 = 0,18$
Сахара $0,25 \times 6 = 1,5$
ПДК кодеина не завышено.
Соотношение компонентов 1:8.
М1 Развески = $0,03 + 0,25 = 0,28$
Самоконтроль расчетов:
М общая = $0,18 + 1,5 = 1,68$
М2 Развески = $1,68 : 6 = 0,28$
М1 = М2
Расчет допустимых отклонений по Приказу 751н: $0,28 \pm 10\% [0,252 - 0,308]$

Ответ: РД, СД, ПДК кодеина фосфата не завышено.

✓ Оформите лицевую сторону ППК по нижеприведенной прописи:

Rp.: Codeini phosphatis 0,02
 Sacchari 0,4
 M.f.pulv.
 Da tales doses № 10
 S. По одному порошку на ночь

Решение:

Оборотная сторона ППК	Лицевая сторона ППК
ВРД кодеина по ГФ Х 0,1 > РД кодеина = 0,02, ВСД кодеина по ГФ Х 0,3 > СД кодеина = 0,02 Дозы не завышены. Расчет массы ингредиентов на все дозы: Кодеина фосфата $0,02 \times 10 = 0,2$ Сахара $0,4 \times 10 = 4,0$ ПДК кодеина не завышено. Соотношение компонентов 1:20. M1 Развески = $0,02 + 0,4 = 0,42$ Самоконтроль расчетов: M общая = $0,2 + 4,0 = 4,2$ M2 Развески = $4,2 : 10 = 0,42$ M1=M2 Расчет допустимых отклонений по Приказу 751н: $0,42 \pm 5\% [0,399 - 0,441]$	14 января 2018 год № 9 Выдал кодеина фосфата 0,2 (два дециграмма) 14 января 2018 год подпись Получил кодеина фосфата 0,2 (два дециграмма) 14 января 2018 год подпись Sacchari 4,0 Codeini phosphatis 0,2 M ₁ =0,42 № 10 M общ = 4,2 Подпись приготовившего

✓ Посчитайте, сколько тритурации и сахара следует взять при изготовлении ЛФ по нижеприведенной прописи:

Rp.: Phenobarbitali 0,0003
Sacchari 0,2
M.f.pulv.
Da tales doses № 30
S. По одному порошку на ночь

Решение: Расчет массы ингредиентов на все дозы:

фенобарбитала $0,0003 \times 30 = 0,009$ – невозможно отвесить на весах
следует взять тритурацию фенобарбитала (1:100) 0,9
сахара $0,2 \times 30 = 6,0$
сахара с учетом тритурации $6,0 - 0,9 = 5,1$

Ответ: Следует взять тритурации фенобарбитала (1:100) 0,9; сахара 5,1.

✓ Сколько сухого, жидкого, густого и раствора густого экстракта требуется, если в прописи выписан экстракт массой 2,0?

Решение: Уточнения по виду экстракта нет, поэтому 2,0 следовало взять густого экстракта. В таком случае сухого (1:2), жидкого (1:2) и раствора густого экстракта (1:2) следует взять в 2 раза больше, так как они в 2 раза менее концентрированы: $2,0 \times 2 = 4,0$

Ответ: густого следует взять 2,0; сухого (1:2), жидкого (1:2) и раствора густого экстракта (1:2) следует взять 4,0

✓ Для изготовления 10 порошков, каждый из которых содержит натрия хлорида 0,1 и 0,2 магния оксида, фармацевт на общем столе отвесил в ступку 2,0 магния оксида, поскольку в прописи нет ни труднопорошковых, ни индифферентных компонентов, а данное вещество прописано в большем количестве, следовательно, потери его будут меньшими, а затем ввел в ступку 1,0 натрия хлорида, смешал, развесил на 10 доз по 0,3 порошка, упаковал в пергаментные капсулы, оформив этикеткой «Порошки», «Внутреннее». Дайте критическую оценку технологии изготовления данной ЛФ.

Решение: Магния оксид – вещество пылящее. Поэтому несмотря на меньшее выписанное количество натрия хлорида, первым измельчать следует именно его.

✓ В аптеку поступил рецепт на порошок, в составе которого имеется густой экстракт массой 2,4. Поскольку густого экстракта в аптеке не оказалось, фармацевт взял 2,4 жидкого экстракта, поместив его в ступку в первую очередь. Дайте критическую оценку действиям фармацевта.

Решение: Жидкого экстракта (1:2) требовалось взять $2,4 \times 2 = 4,8$ и добавлять его в последнюю очередь, по правилу введения в порошковую смесь жидких компонентов, следя за сохранностью сыпучести.

✓ При заполнении обратной стороны ППК оказалось, что количество кодеина фосфата следует взять 0,08, анальгина – 0,07, а сахара – 0,4, на 10 порошков. Фармацевт отвесил в ступку 0,4 сахара, измельчил, затем по правилу «от меньшего к большему» добавил 0,07 анальгина, смешал, а затем добавил 0,08 кодеина фосфата. Дайте критическую оценку технологии изготовления данной ЛФ.

Решение: Нарушена последовательность введения и смешивания субстанций. Сначала следует взять сахар (индифферентное), потом кодеин, поскольку данная субстанция находится на предметно-количественном учете, в данном случае правило «от меньшего к большему» не может быть применимо, а затем анальгин.

Тема 3. Фармацевтические несовместимости в порошках

Словарь терминов

Виды фармацевтических несовместимостей [1, 25, теоретический материал]

Отсыревание порошковой смеси [теоретический материал]

Расплавление порошковой смеси [теоретический материал]

Окисление действующих веществ в порошковой смеси [теоретический материал]

Адсорбция действующих веществ в порошковой смеси [теоретический материал]

Контрольные вопросы к занятию

1. Несовместимости в порошках. Фармацевтические и фармакологические несовместимости. Виды фармацевтических несовместимостей. Основные способы преодоления несовместимостей [25, теоретический материал].
2. Затруднительные прописи [теоретический материал].
3. Отсыревание и расплавление сложных порошков. Примеры [теоретический материал].
4. Окисление и адсорбция действующих веществ в порошках. Примеры [теоретический материал].

Теоретический материал

В рецептуре производственных аптек достаточно часто встречаются случаи нерациональных прописей сложных порошков с разным характером несовместимостей, обычно физико-химического характера. Это связано в основном с обилием лекарственных средств, назначаемых в виде порошков, а также разнообразием их сочетаний.

Несовместимости в рецептах можно условно разделить на две большие группы:

- 1) фармацевтическую несовместимость,
- 2) фармакологическую несовместимость.

Фармацевтическими несовместимостями называют такие сочетания ингредиентов в ЛФ, при которых в результате взаимодействия субстанций между собой или со вспомогательными веществами существенно изменяются их физические и химические свойства, а тем самым и терапевтическое действие. К фармацевтической несовместимости ЛС относят также явления, приводящие к утрате привычного вида лекарства, затрудняющие или делающие невозможной точную дозировку его действующих веществ (отсыревание порошков, образование крупно-диспергированных осадков в микстурах и т. д.). По характеру вызываемых ее процессов фармацевтическую несовместимость можно в свою очередь разделить на физическую и химическую.

Физическая несовместимость ЛС обуславливается физико-химическими свойствами ингредиентов, входящих в состав лекарства. При несмешиваемости ингредиентов, например, при сочетании водных растворов с гидрофобными жидкостями (жирными и эфирными маслами, вазелиновым маслом и т. д.), жидкие смеси очень трудно, а зачастую невозможно точно дозировать при употреблении.

Причиной физической несовместимости лекарственных средств может быть образование эвтектических смесей и гигроскопичности лекарственных веществ. В некоторых случаях при смешивании различных порошкообразных лекарственных веществ образуются смеси или молекулярные соединения, температура плавления которых ниже комнатной, вследствие чего такие, так называемые эвтектические, смеси порошков превращаются в жидкость. При подобном смешивании терапевтическое действие лекарства может и не нарушаться, но утрачивается привычный для больного вид

лекарственной формы, затрудняются ее дозирование и прием. Иногда отсыревание порошков вызывается их гигроскопичностью, которая может значительно повышаться при смешивании с другими веществами или выделении кристаллизационной воды при растирании смеси, содержащей кристаллогидраты.

Химическая несовместимость ЛС обусловлена химическим взаимодействием компонентов лекарства, обычно сопровождающимся легкодоступными наблюдению изменениями внешнего вида лекарства: появлением или изменением окраски, помутнением или выделением осадка, выделением газообразных продуктов, воспламенением или даже взрывом. Изменение окраски ЛФ – в большинстве случаев признак глубоких химических превращений ингредиентов; довольно часто оно связано с окислением органических соединений и образованием хиноидных структур. Образование осадка возможно в том случае, когда в результате химического взаимодействия между компонентами прописи образуются нерастворимые или малорастворимые соединения. Осадок может образоваться в водных растворах при взаимодействии щелочнореагирующих веществ с солями органических оснований или тяжелых металлов, при действии сильных кислот на натриевые или калиевые соли бензойной, салициловой и некоторых других органических кислот и при ряде обменных реакций.

Фармакологическая несовместимость ЛС обуславливается сочетанием ингредиентов, действующих антагонистически на определенные элементы тканей, органов или систем организма. Антагонистическое действие лекарств во многих случаях исключает возможность их одновременного применения. Несовместимые сочетания ЛС делают лекарство неполноценным в терапевтическом отношении, а в некоторых случаях даже опасным для жизни больного, поэтому подобные лекарства не подлежат изготовлению и отпуску из аптеки. При поступлении в аптеку рецепта, содержащего пропись несовместимых ингредиентов, фармацевт должен связаться с врачом, выписавшим рецепт, и вместе с ним найти пути устранения данной несовместимости ЛС. Если это невозможно, врач должен выписать другой рецепт.

Видов фармацевтической несовместимости достаточно много, однако в порошках чаще всего наблюдается:

- отсыревание порошков и потеря сыпучести;
- расплавление порошков и потеря однородности;
- окисление, сопровождающееся изменением цвета;
- адсорбция, связанная поглощением одних веществ другими.

Отсыревание смесей твердых веществ происходят по причине поглощения воды из воздуха по причине выраженных гигроскопичных свойств.

Следует отметить, что ***кристаллогидраты и их смеси всегда являются гигроскопичными веществами.***

Также гигроскопичными свойствами могут обладать порошковые смеси в отличие от каждой использующейся субстанции в отдельности. Так, чистый хлорид натрия негигроскопичен, но примесь незначительных количеств хлоридов кальция или магния делает порошковую смесь весьма гигроскопичной. Бромид калия и бромид натрия – негигроскопичные вещества, однако их смесь имеет способность поглощать влагу.

В целях недопущения отсыревания порошков, и, как следствие, потери их сыпучести, можно отпускать их, к примеру, в желатиновых капсулах.

В порошковой смеси также могут происходить реакции нейтрализации между компонентами, результатом чего может являться выделение воды и потеря сыпучести порошка. Для предотвращения данного вида реакций не допускается сочетание в одной ЛФ веществ кислого и основного характера.

Например, аскорбиновая кислота дает отсыревающие смеси при сочетании с веществами щелочного характера: анальгином, уротропином, эуфиллином, кальция глюконатом, натриевыми солями слабых кислот, например, бензойной, барбитуровой.

Ацетилсалициловая кислота, являясь веществом кислого характера, несовместима с веществами основного, в частности, гидрокарбонатом натрия, салицилатом натрия. В данных сочетаниях выделяются вода и уксусная кислота, а смесь отсыревает.

На скорость отсыревания смеси влияют ряд моментов: влажность исходных ингредиентов, относительная влажность воздуха помещения, в котором изготавливают лекарство, длительность перемешивания, степень измельчения, упаковка. Длительное растирание смеси будет также ускорять ее отсыревание.

Смеси, склонные к отсыреванию, должны отпускаться в капсулах из парафинированной бумаги, не пропускающей водяные пары, этим процесс отсыревания будет несколько замедлен. Рациональным является отпуск ингредиентов по отдельности.

Расплавление порошков и отсыревание смеси возможно, как уже указывалось, по причине образования эвтектических смесей, имеющих температуру плавления намного ниже, чем температура плавления входящих в ее состав ингредиентов по отдельности.

Легко образуют жидкие при комнатной температуре эвтектические смеси: ментол, тимол, антипирин, камфора, хлоралгидрат, резорцин, фенилсалицилат, бромкамфора, фенол, бетанафтол. Условием образования эвтектической смеси является растворимость веществ друг в друге.

Эвтектическая смесь может быть приведена в сыпучее состояние добавлением каолина (равное количество), или магния оксида (половинное количество), или аэросила (до 10% от массы смеси). Однако целесообразнее ингредиенты, образующие эвтектическую смесь, отпустить отдельно.

Окислению легко подвергаются витамины А и его провитамин бета-каротин, В₁ (тиамин), В₂ (рибофлавин), В₁₂, фолиевая кислота, биотин, аскорбиновая кислота, витамины D, E и K.

Не допускается смешивать в одной лекарственной форме вещества, обладающие свойствами окислителей (например, калия перманганат, серебра нитрат), с веществами, обладающими свойствами восстановителей (витамины, антибиотики, алкалоиды).

Особенно легко подвергается окислению аскорбиновая кислота. Реакция ускоряется на свету, в присутствии щелочей, тяжелых металлов (железо, медь, серебро). Аскорбиновая кислота несовместима с витамином В₁₂, нитритом натрия, солями более слабых кислот.

С явлением адсорбции действующих веществ приходится встречаться при сочетании, например, солей алкалоидов и растительных порошков. Тонко измельченное лекарственное сырье обладает свойствами адсорбировать другие вещества. Особенно легко адсорбируются полярные органические молекулы, например, соли алкалоидов, витамины, антибиотики.

Вследствие того, что растительные порошки не перевариваются и не усваиваются организмом, имеется опасность потери ценных веществ.

Запрещается совмещать в одной лекарственной форме вещества, обладающие свойствами адсорбентов, и вещества полярной природы, особенно сильнодействующие и ядовитые.

Устранить этот вид несовместимости легко, заменяя растительные порошки, взятые в качестве вспомогательных веществ, смесью сахара, глюкозы и крахмала.

Влияние факторов на различные виды несовместимостей в порошках

Фактор	Отсыревающие смеси	Эвтектические смеси
<i>Влажность исходных ингредиентов</i>	<p>Оказывает существенное влияние.</p> <p>Порошки, приготовленные из веществ, имеющих повышенную влажность, отсыревают в несколько раз быстрее, чем приготовленные из сухих ингредиентов.</p>	Не влияет.
<i>Характер смешения ингредиентов</i>	<p>Оказывает существенное влияние.</p> <p>Чем энергичнее проводится смешение, тем скорее смеси отсыревают.</p>	<p>Влияет достаточно сильно.</p> <p>Если, например, анестезин с резорцином растереть отдельно, а затем смешать их на бумаге, то смесь плавится только через несколько часов. Если же их растирать совместно в ступке, плавление наступает почти сразу.</p>
<i>Относительная влажность воздуха в помещении</i>	<p>Оказывает основное влияние.</p> <p>Наибольшее количество смесей отсыревает при относительной влажности более 60%.</p>	Не влияет.
<i>Температура воздуха и помещений</i>	<p>Влияет, поскольку температура воздуха в свою очередь влияет на относительную влажность воздуха.</p>	<p>Влияет достаточно сильно.</p> <p>Чем выше температура в помещении, тем скорее и вероятнее наступит плавление смеси.</p>
<i>Упаковочный материал</i>	<p>Оказывает существенное влияние.</p> <p>Порошки, упакованные в воощенные капсулы, в меньшей степени подвергаются воздействию влаги.</p>	Существенного влияния не оказывает.

Алгоритм решения ситуационных задач к теме 3

✓ В аптеку поступил рецепт на порошок, состоящий из кислоты аскорбиновой и эуфиллина. Фармацевт учел, что имеет место фармацевтическая несовместимость и для предотвращения отсыревания добавил в порошок глюкозу. Дайте критическую оценку действиям фармацевта.

Решение: Выписана несовместимая пропись. Без согласования с врачом добавлять глюкозу (как, впрочем, и другие субстанции) нельзя.

Варианты преодоления:

1. Эуфиллин по согласованию с врачом меняем на соответствующее количество теофиллина, поскольку эуфиллин представляет собой смесь эквимолекулярных количеств теофиллина и этилендиамина (80% и 20%).

Перерасчет:

Составляем пропорцию:

1,0 – 0,8

X – масса эуфиллина по рецепту

2. Также можно выдать 2 ингредиента отдельно (получится 2 порошка, принимать которые пациент должен одновременно). Однако, следует помнить, что нельзя выдавать раздельно вещества, находящиеся на учете.

Ответ: действия фармацевта неверны.

✓ Возможно ли изготовление порошка по нижеприведенной прописи?

Rp. Acidi acetylsalicylici

Amidopyrini aa 0,25

M. f. pulv.

D. t. d. № 12

S. По 1 порошку 3 раза в день

Примечание: точка плавления порошковой смеси 45⁰С.

Решение: Температура производственного помещения должна быть комнатной, то есть находиться в интервалах 15-25⁰С. Следовательно, при изготовлении смесь плавиться не будет. Хранить порошки согласно ГФ XIII следует в прохладном месте (8-15⁰С), поэтому плавления порошковой смеси также не будет наблюдаться.

Однако в данном случае через некоторое время в присутствии влаги создаются условия для реакции, в результате которой образуется салицилат амидопирина и выделяется уксусная кислота. Выделяющаяся уксусная кислота ввиду своей гигроскопичности поглощает влагу из воздуха, что ускоряет реакцию. Салицилат амидопирина на свету разлагается, окрашивая смесь в желтый цвет. Рецепт явно не подлежит выполнению.

Ответ: изготавливать данные порошки нельзя по причине химической несовместимости.

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 9).

б) дополнительная литература:

2. ОФС 1.4.1.0001.15 «Лекарственные формы» (ГФ XIII том 2, стр. 10-14) <http://femb.ru/feml>

3. ОФС.1.4.1.0010.15 «Порошки» (ГФ XIII том 2, стр. 78-82) <http://femb.ru/feml>

4. ОФС.1.1.0015.15 «Ситовый анализ» (ГФ XIII том 1, стр. 316-322) <http://femb.ru/feml>

5. ОФС.1.4.2.0016.15 «Степень сыпучести порошков» (ГФ XIII том 2, стр. 249-255) <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 1, 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 9).

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»