

ОБЩАЯ И СПЕЦИАЛЬНАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ПЕРЕРАБОТКИ ПОРОШКОВЫХ ЛЕКАРСТВ

Сатимбоева Халимахан Каримовна

*Андижан во имя Абу Али ибн Сины
техникум общественного здравоохранения,
заведующая кафедрой фармации,
khalimasatimboyeva@gmail.ru*

Аннотация: Порошки изготавливают в соответствии с приказом МЗ РФ от 26.10.2015 г. № 751н «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность».

Ключевые слова: pulveratio, mixtio, divisio, capsulatio.

Технологическая схема получения порошков в аптеках представлена в приложении 1 и включает следующие стадии:

- подготовительные мероприятия;
- измельчение и просеивание порошков;
- смешивание порошков;
- дозирование порошков;
- упаковка и оформление к отпуску порошков;
- контроль качества порошков.

В зависимости от состава и свойств ЛВ некоторые стадии могут быть совмещены или исключены.

Подготовительные мероприятия

На обратной стороне паспорта письменного контроля (ППК), до изготовления ЛФ, записывают массу ингредиентов на все дозы: при разделительном способе общая масса каждого ЛВ указана в рецепте, при распределительном способе – РД умножают на число выписанных доз.

Навеска (масса одного порошка) – определяется путем деления общей массы на число доз. При распределительном способе выписывания прописи рецепта навеска может быть определена путем суммирования РД всех ингредиентов, выписанных в рецепте.

Фармацевт должен правильно подобрать весы, ступку, дозаторы, упаковочный материал с учетом физико-химических свойств ингредиентов (приложение 5, табл. 6).

Весы выбирают в зависимости от взвешиваемой навески с учетом минимальной и максимально допустимой нагрузок весов. Наибольшая точность дозирования обеспечивается, когда взвешиваемая масса ЛВ близка к величине предельно допустимой нагрузки весов (приложение 5, табл. 7).

Для измельчения ЛВ и ВВ, применяют фарфоровые ступки с пестиком, с неглазированной внутренней поверхностью. Промышленностью выпускаются ступки семи номеров (приложение 5, табл. 8).

Для измельчения ядовитых веществ и веществ, раздражающих слизистые оболочки, применяют специальные ступки с чехлами или закрывают обычные ступки кружками из картона или пластмассы с отверстием для пестика.

Ступку и пестик подбирают соответствующих размеров, с таким расчетом, чтобы объем ступки был заполнен не более чем на 20 %.

Упаковочный материал (капсулы бумажные, целлофан, флаконы, полиэтиленовая пленка, желатиновые капсулы) выбирают с учетом физико-химических свойств ингредиентов. Для упаковки порошков, содержащих окислители (йод, калия перманганат) используют флаконы темного стекла с пробкой из материалов, устойчивых к действию окислителей.

Измельчение и просеивание порошков

Измельчение (*pulveratio*) – процесс уменьшения размеров частиц, приводящий к увеличению удельной поверхности измельчаемого вещества.

Цели измельчения:

- обеспечение однородности сложных порошков при смешивании;
- обеспечение точности дозирования ЛВ;
- достижение быстрого и полного терапевтического эффекта.

Способы измельчения твердых ЛВ: раздавливание, раскалывание, разламывание, резание, удар, распиливание, истирание. При изготовлении порошков в аптеке используют истирание и раздавливание.

При раздавливании измельчаемое тело под воздействием нагрузки деформируется во всем объеме и, когда внутреннее напряжение в нем превысит предел прочности сжатия, разрушается. В результате получают частицы различного размера и формы.

При истирании тело измельчается под действием сжимающих и растягивающих сил. В результате получается мелкий порошкообразный продукт. При совместном измельчении, например солей, возникает эффект понижения прочности ЛВ, что используют при изготовлении сложных порошков.

Для достижения определенной степени дисперсности ЛВ используют определенные технологические приемы:

- измельчение аморфных ЛВ в присутствии кристаллического ЛВ;

– измельчение трудноизмельчаемых ЛВ в присутствии жидкости. Академик А. П. Ребиндер открыл механизм понижения прочности ЛВ.

Эффект Ребиндера заключается в том, что вводимые ЛВ (порошки, жидкости) адсорбируются в микротрещинах кристаллической решетки твердых тел. Адсорбция веществ-добавок, с одной стороны, вызывает снижение поверхностной энергии, что облегчает диспергирование, а с другой стороны, приводит к возникновению сил взаимного электростатического отталкивания адсорбционных слоев, расположенных на противоположных стенках микротрещин. В результате появляется расклинивающий эффект, усиливающий разрушающее действие. Положительная роль добавок состоит в том, что их адсорбционные слои препятствуют слипанию вновь образовавшихся частиц. Это важно для измельчения труднопорошкующихся ЛВ, которые измельчают с обязательным введением вспомогательной жидкости (на 1,0 ЛВ вводят 10 капель спирта этилового 95 %).

Б. В. Дерягин установил оптимальное количество жидкости, которое необходимо ввести для достижения расклинивающего эффекта. Правило Дерягина звучит следующим образом: максимальный эффект диспергирования в жидкой фазе наблюдают при добавлении 40–60 % жидкости от массы измельчаемого ЛВ, т. е. 0,4–0,6 мл жидкости на 1,0.

На кинетику измельчения влияют факторы: время измельчения, вид используемой аппаратуры, физико-химические свойства ЛВ (влажность, твердость, пластичность), исходный размер частиц и их масса.

В аптечной практике процесс измельчения проводят в фарфоровых ступках с помощью пестика. Внутренняя поверхность ступки пористая и шероховатая, что улучшает измельчение ЛВ. Промышленность выпускает 7 номеров ступок, которые имеют определенный рабочий объем и диаметр. Пестик должен соответствовать размеру ступки.

При выборе необходимого размера ступки ориентируются на общую массу измельчаемого порошка. Общая масса порошка не должна превышать максимальную загрузку ступки и быть ближе к оптимальной загрузке. Качество измельчения в ступке зависит от номера ступки и количества измельчаемого ЛВ. Оптимальное время измельчения в ступке 2–3 минуты. Оптимальная загрузка ступки не должна превышать 1/20 её рабочего объема.

При диспергировании ступку прижимают к столу левой рукой. В процессе измельчения массу 2–3 раза собирают в центр ступки с помощью целлулоидного скребка. Для некоторых ЛВ не удается получить размер частиц, соответствующий указанию НД, без применения специальных приемов диспергирования. Так, например, сера в процессе измельчения электризуется и распыляется при снятии целлулоидного скребка, целесообразно измельчать её в

смеси с другими ЛВ или жидкостями, выписанными в рецепте.

При определении общей массы порошков, в состав которых входят пылящие, с малой объемной массой ЛВ, масса последних теоретически удваивается. В результате шероховатой и пористой поверхности ступки, небольшое количество измельчаемого ЛВ остается в порах ступки, т. е. теряется. Поэтому первым в ступку помещают и измельчают то ЛВ, которое выписано в большем количестве, так как в этом случае его относительные потери будут самыми минимальными. Относительные потери вещества – это потери, найденные в процентах, по отношению к общему его количеству, выписанному в рецепте. Если ЛВ выписаны в равных количествах, первым измельчают то ЛВ, которое меньше теряется в порах ступки.

В ряде случаев при чрезмерном измельчении наблюдаются нежелательные процессы: увеличение побочного действия, повышение токсичности. Такие ЛВ, как висмута нитрат основной, цинка оксид при диспергировании спрессовываются и прилипают к стенкам ступки, поэтому их диспергируют без особых усилий.

Правильно выбранный номер ступки позволяет провести не только качественное измельчение, но и уменьшить потери ЛВ. При отсутствии специальных указаний в ФС ЛВ, в соответствии с требованиями ГФ XIV, измельчают до размера частиц не более 160 мкм.

Просеивание порошков (*cribratio*) или классификацию по степени дисперсности применяют, чтобы получить более однородные порошки. В зависимости от ЛФ и способа применения к порошкам предъявляют различные требования в отношении дисперсности. Дисперсность порошков характеризуют размером отверстия сита, через которое проходит порошок. Размер частиц порошка выражают в микронах. При получении порошков для наружного, местного применения или для приготовления суспензий для наружного, местного применения необходимо предусматривать соответствующий размер частиц с указанием его в ФС или НД. При промышленном производстве многокомпонентных порошков каждое ЛВ измельчают отдельно и просеивают через соответствующее сито, согласно требованиям ОФС.1.1.0015.15 «Ситовой анализ».

Смешивание порошков

Смешивание порошков (*mixtio*) – это технологическая операция для получения однородной порошковой массы, которую используют в случае приготовления сложных порошков. От качества смешивания зависит точность дозирования и фармакотерапевтическое действие. В аптечных условиях процессы измельчения и смешивания часто осуществляют одновременно.

Факторы, влияющие на процесс смешивания:

- состояние частиц, их размер, влажность;
- удельный вес порошка;
- соотношение между смешиваемыми ЛВ.

Процесс смешивания начинают с ЛВ, выписанных в меньших количествах, постепенно добавляя остальные ингредиенты. Определяя порядок введения ЛВ в состав сложных порошков, следует учитывать:

- относительные потери ЛВ при диспергировании в ступке (Π %),
- соотношение и физико-химические свойства выписанных ЛВ.

В порах ступки теряется ЛВ, которое измельчают первым, поэтому целесообразно начинать диспергирование с ингредиентов, потери которых минимальны (приложение 5, табл. 9). Если в рецепте выписан сахар, то поры ступки затирают сахаром (индифферентное вещество). В зависимости от количественных соотношений ингредиентов в прописи различают смеси, в которых: соотношение выписанных ЛВ не превышает 1:20; соотношение выписанных ЛВ превышает 1:20.

Оптимальное соотношение – 1:1 и 1:2. При смешивании достаточно однородные смеси получают, когда масса одного ингредиента превышает массу другого не более чем в 20 раз (1:20), поэтому при одновременном смешивании необходимо учитывать это соотношение. Если оно превышено, ингредиент, прописанный в большем количестве, помещают в ступку и измельчают первым, а затем большую его часть отсыпают из ступки на вощеную капсулу. Затем в ступку помещают другие ингредиенты прописи в порядке от меньшего к большему, смешивая массу после введения каждого ингредиента. Отсыпанную ранее из ступки часть первого ингредиента возвращают в ступку в последнюю очередь и смешивают содержимое ступки до образования однородной массы. ЛВ помещают в ступку в том порядке, который определяют правила изготовления сложных порошков. В процессе смешивания и измельчения ЛВ несколько раз снимают (соскабливают) со стенок ступки и головки пестика с помощью скребка так, чтобы порошок находился в центре ступки.

При отсутствии данных о потерях ЛВ при диспергировании, учитывают правила смешивания порошков: в первую очередь диспергируют трудноизмельчаемые ЛВ, затем крупнокристаллические, кристаллические и ЛВ с большей насыпной массой (цинка оксид, висмута нитрат основной); затем вводят мелкокристаллические, аморфные вещества (талек, ликоподий); затем легкораспыляющиеся ЛВ с малой насыпной массой (магния оксид, магния карбонат), которые во избежание распыления добавляют при осторожном перемешивании в последнюю очередь.

Измельчение и смешивание должны быть проведены с минимальными затратами времени, энергии, минимальными потерями ЛВ. Смешивание

проводят до тех пор, пока масса приготовленного порошка не станет однородной. Однородность контролируется визуально. Порошок собирают в центр ступки, надавливают пестиком, рассматривают невооруженным глазом на расстоянии 25 см. При этом не должно быть видимых отдельных частиц, блесток или вкраплений.

После изготовления порошковой смеси фармацевт заполняют лицевую сторону ППК. ППК заполняют на латинском языке, в порядке введения ингредиентов, с указанием массы каждого ЛВ и ВВ на все дозы, навески и числа доз; расписывается в изготовлении и передает на фасовку.

Дозирование порошков

Дозирование порошков (*divisio*) – это процесс разделения на дозы полученной порошковой массы. Выделяют два способа дозирования: по массе, по объему. По массе – используют весы ручные (ВР), тарирные, торсионные, электронные весы. На точность дозирования влияет правильный выбор весов, чем больше загружены весы, тем точнее дозирование.

Перед дозированием порошок собирают на дно ступки и визуально проверяют его однородность, после чего, не высыпая порошок из ступки, начинают дозирование смеси. Порошок прибавляют на чашку весов при помощи капсуляторки (совочек) и, постукивая указательным пальцем по его

краю, порошок постепенно ссыпают в правую чашку весов до состояния равновесия с эталонами массы, находящимися на левой чашечке.

При дозировании большого количества порошков, обладающих хорошей сыпучестью, используют дозирование по объему с применением дозаторов. Дозирование по объему менее точное, чем дозирование по массе, но отличается большей производительностью. В качестве дозаторов используют ложку-дозатор (марка ТК-3), дозаторы порошков объемные (марки ДПР-2, ДВА-1.5). После дозирования 10 доз на дозаторе проводят проверку навески на весах по массе. Дозирование по объему нельзя проводить для порошков, содержащих наркотические, ядовитые, электризующиеся, распыляющиеся ЛВ.

Приказ МЗ РФ № 751н от 26.10.2015 г. нормирует отклонения, допустимые в массе отдельных доз порошков, дозируемых весами и дозаторами. В эти нормы отклонения входят все возможные потери при изготовлении (втирание в поры, распыление, потери при дозировании).

Упаковка и оформление к отпуску порошков

Упаковку (*capsulatio*) порошков осуществляет в соответствии с требованиями ОФС. 1.4.1.0001.15 «Лекарственные формы», ОФС.1.1.0025.18 «Упаковка, маркировка и транспортирование лекарственных средств».

Каждую дозу дозированных порошков расфасовывают в индивидуальную упаковку или по несколько доз в упаковку со специальным устройством для

дозирования отдельной дозы.

Требования к упаковочному материалу:

- должен быть дешевым и доступным;
- обеспечить сохранность ЛВ в порошке;
- должен быть удобным в применении и транспортировке.

Если вид упаковки в рецепте не указан, порошки упаковывают в бумажные капсулы. В зависимости от свойств, входящих в порошок ингредиентов используют простую, парафинированную (вощеную) или пергаментную бумагу. Выбор капсул для упаковки порошков зависит от физико-химических свойств, входящих ЛВ (приложение 5, табл. 6).

Капсулы из простой писчей бумаги – прямоугольные кусочки из этой бумаги размером 7,5x10 см. Их используют для упаковки негигроскопичных и нелетучих порошков. Капсулы из вощенной и парафинированной бумаги используют для упаковки гигроскопичных ЛВ и веществ, изменяющихся под действием воздуха (кислорода, двуокиси углерода).

Капсулы пергаментные используют для упаковки ЛВ, обладающими летучими, пахучими и жирорастворимыми свойствами (камфора, ментол, фенилсалицилат).

Капсулы желатиновые представляют собой специальные разъемные вместилища цилиндрической формы, состоящие из доньшка и крышечки, изготовленные в промышленных условиях на основе желатина. Выпускают 7 номеров капсул (приложение 5, табл. 5). В желатиновые капсулы дозируют порошки с ЛВ, обладающими горьким вкусом, запахом, красящими свойствами, раздражающими свойствами. Желатиновые капсулы используют, если в рецепте врачом указан данный вид упаковки.

Применение капсул для упаковки порошков обеспечивает:

- защиту слизистой оболочки ЖКТ от раздражения (хлоралгидрат) или окрашивания (метиленовый синий);
- защиту гигроскопичных ЛВ, предупреждение образования отсыревающих смесей порошков;
- локализацию действия ЛВ в кишечнике и прохождение их через желудок в неизменном виде (например, в случае панкреатита).

Для обеспечения прохождения ЛВ через желудок в неизменном виде, используют глютоидные капсулы, которые получают обработкой желатиновых капсул спиртовым 4 % раствором формальдегида. При этом желатиновые капсулы теряют способность растворяться в кислой среде желудка и приобретают способность растворяться в щелочной среде кишечника. Порошки, упакованные в капсулы, отпускают из аптеки в картонных коробках или

бумажных пакетах. Кишечнорастворимые капсулы в промышленности получают путем покрытия капсул этилацетилцеллюлозой или фталатами целлюлозы.

Недозированные порошки отпускают в общей капсуле в бумажном пакете, картонных коробках, в стеклянных, жестяных или пластмассовых баночках. Порошки с летучими ЛВ, отпускают во флаконах с притертыми или парафинированными пробками.

Маркировку готовой продукции проводят в соответствии с требованиями ОФС.1.4.1.0001.15 «Лекарственные формы», ОФС.1.1.0025.18 «Упаковка, маркировка и транспортирование лекарственных средств». Этикетки для оформления порошков: внутреннее, наружное.

Для дозированных порошков приводят названия действующих ЛВ и их количества в одной дозе препарата, если нет других указаний в ФС или НД. Для недозированных порошков приводят названия действующих ЛВ и их количества в определенной массе ЛП.

Хранение порошков осуществляют в соответствии с требованиями ОФС.1.1.0010.15 «Хранение лекарственных средств». Порошки хранят:

- в упаковке, обеспечивающей стабильность в течение указанного срока годности ЛП;
- в защищенном от света месте;
- при температуре от 8 до 15 °С.

Основная литература:

1. Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм: учебник / И. И. Краснюк, Г. В. Михайлова, Т. В. Денисова, В. И. Складенко – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 648 с. : ил. – ISBN 978-5-9704-1805-5. – Текст : непосредственный.
2. Краснюк, И. И. Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм : учебник / И. И. Краснюк, Г. В. Михайлова, Л. И. Мурадова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 560 с. : ил. – ISBN 978-5-9704-2408-7. – Текст : непосредственный.
3. Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм [Электронный ресурс] : учебник / И. И. Краснюк, Г. В. Михайлова, Т. В. Денисова, В. И. Складенко; под ред. И. И. Краснюка, Г. В. Михайловой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 656 с. – ISBN 978-5-9704-2694-4. – URL : <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970426944.html> – Режим доступа : ЭБС «Консультант студента». – Текст : электронный.
4. Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм [Электронный ресурс] : учебник / И. И. Краснюк, Г. В. Михайлова, Т. В. Денисова, В. И. Складенко; под ред. И. И. Краснюка, Г. В. Михайловой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 656 с. – ISBN 978-5-9704-3527-4. – URL : <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970435274.html> – Режим доступа : ЭБС «Консультант студента». – Текст : электронный.