

Технология мягких лекарственных форм

Лекция №4

Для студентов Института Фармации КГМУ

Мягкие лекарственные формы (ГФ XV)

Гели

Линименты

Мази

Пасты

Кремы

Нормативная база

- Приказ МЗ РФ № 249н от 22 мая 2023 г. «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность (отменяет действие приказа № 751н, вступает в силу с 01.09.2023 г.)
- Приказ МЗ РФ № 377 от 20 июля 2023 г. «Об утверждении общих фармакопейных статей и фармакопейных статей»
- Приказ МЗ РФ № 448 от 25.08.2023 г. «Об утверждении общих фармакопейных статей и фармакопейных статей и внесении изменений в приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20.07.2023 № 377 «Об утверждении общих фармакопейных статей и фармакопейных статей» утверждена ОФС «Нестерильные лекарственные препараты аптечного изготовления в виде твердых лекарственных форм»

Нормативная база

ГФ XV:

- ОФС.1.4.1.0008 «Мягкие лекарственные формы»
- ОФС.1.8.0001 «Лекарственные препараты аптечного изготовления»
- ОФС.1.8.0004 «Нестерильные лекарственные препараты аптечного изготовления в виде мягких лекарственных форм»
- ОФС.1.1.0036 «Маркировка лекарственных средств»
- ОФС.1.1.0035 «Упаковка лекарственных средств»

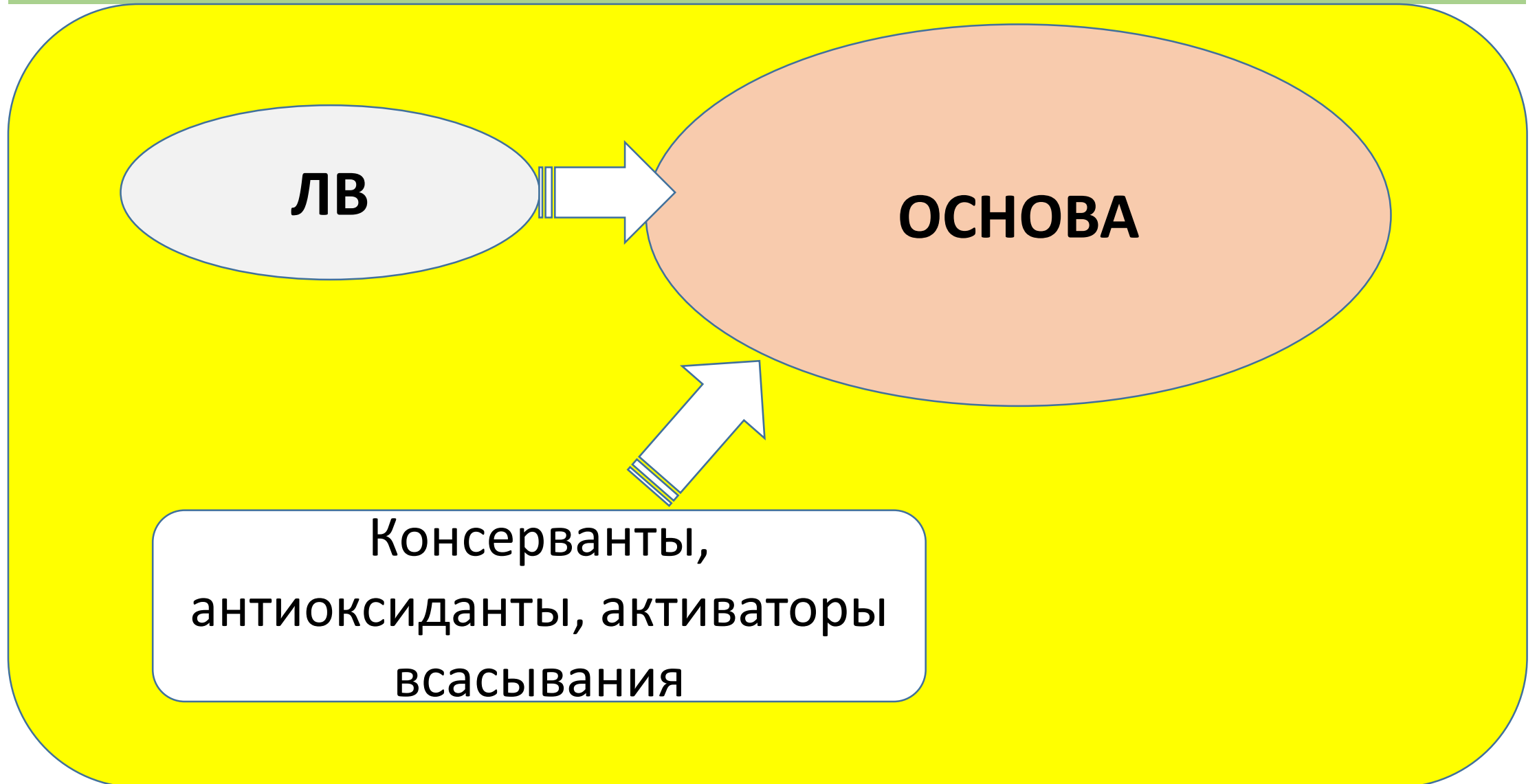
- *Гели* – мягкая лекарственная форма в виде коллоидной дисперсии, полученная путём гелеобразования с использованием специальных вспомогательных веществ.
- *Кремы* – мягкая лекарственная форма в виде многофазной системы, состоящей из липофильной типа «вода/масло» и гидрофильной типа «масло/вода» фаз или множественной эмульсии.
- *Линименты* – мягкая лекарственная форма для местного применения, обладающая свойством текучести при температуре тела.
- *Мази* – мягкая лекарственная форма, состоящая из однофазной основы, в которой растворены или диспергированы твёрдые или жидкие фармацевтические субстанции.
- *Пасты* – мягкая лекарственная форма, содержащая значительное количество (более 25 %) тонкоизмельчённых твёрдых веществ.

К мягким лекарственным формам также могут быть отнесены *бальзамы*, имеющие мягкую или более текучую консистенцию и представляющие собой, как правило, гомогенные смеси фармацевтических субстанций растительного происхождения жидкой, реже твёрдой консистенции (смол, эфирных масел, растительных жирных масел и др.) с добавлением или без добавления других фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ.

В зависимости от способа/пути введения и применения мягкие лекарственные формы могут быть

- для наружного применения,
- для местного применения,
- вагинальные,
- ректальные,
- назальные,
- ушные,
- для применения в полости рта,
- для парентерального применения,
- для офтальмологического применения,
- для ингаляций и др.

СОСТАВ МЯГКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ



При аптечном изготовлении мягких лекарственных форм могут быть использованы следующие основы

- гидрофобные – жировые, липофильные (природные жиры, растительные масла, гидрогенизаты растительных масел, гидрогенизированные жиры и их сплавы с растительными маслами), углеводородные (вазелин, вазелиновое масло, сплавы углеводородов), силиконовые (эсилон-аэросильная основа);
- гидрофильные – гели высокомолекулярных углеводов и белков (гели метилцеллюлозы и натрия карбоксиметилцеллюлозы, комбинации полиэтиленоксидов и другие полимеры, эфиры целлюлозы, крахмал, желатин);
- гидрофильно-липофильные, дифильные – безводные сплавы липофильных основ с эмульгаторами (сплав вазелина с ланолином безводным или с другими эмульгаторами), эмульсионные основы (смесь вазелина с ланолином водным, консистентная эмульсия вода/вазелин и др.).

В зависимости от основы выделяют мягкие лекарственные формы на:

- гидрофобной основе;
- гидрофильной основе;
- дифильной основе;
- эмульсионной основе;
- многофазной основе.

Введение лекарственных веществ в основы



Основные технологические задачи при аптечном изготовлении мягких лекарственных форм:

- обеспечение максимальной степени измельчения (диспергирования) веществ в ступке,
- равномерное распределение всех веществ (фармацевтических субстанций, лекарственных препаратов и вспомогательных веществ) в основе,
- получение однородной стабильной лекарственной формы.

При аптечном изготовлении мазей:

- ✓ если в составе лекарственного препарата отсутствует указание о концентрации действующего вещества, как правило, готовят мазь 10 % концентрации. Если мазь содержит действующие вещества, превышение дозировки которых может вызвать токсическое действие, то указание их концентрации обязательно;
- ✓ если в рецепте или требовании отсутствует наименование основы, то основа должна быть выбрана специалистом самостоятельно с учётом физико-химической совместимости компонентов мази.

- *Гомогенные мягкие лекарственные формы* – мягкие лекарственные формы нестерильных лекарственных препаратов аптечного изготовления, в которых вещества в основе распределены по типу сплавов (мягкие лекарственные формы-сплавы) или растворов (мягкие лекарственные формы-растворы).
- Мягкие лекарственные формы-сплавы на липофильных основах получают сплавлением ингредиентов с учётом их температуры плавления.
- Мягкие лекарственные формы-растворы на липофильных (гидрофобных) основах получают растворением жирорастворимых веществ в расплавленной основе или в гидрофобных компонентах сложных основ.

- *Мягкие лекарственные формы-растворы на гидрофильных (липофобных, водорастворимых) основах получают при растворении водорастворимых веществ в воде, являющейся составной частью лекарственной формы, или других жидкостях с учётом растворимости, затем смешивают с основой или растворяют в ней.*
- *При изготовлении лекарственной формы на безводной основе, вещества растворяют в минимальном количестве воды с учётом допустимых отклонений в общей массе лекарственной формы и предела водопоглощающей способности основы, затем смешивают с основой.*

- **Суспензионные мягкие лекарственные формы.** При аптечном изготовлении нестерильных суспензионных мягких ЛФ вещества, нерастворимые ни в основе, ни в воде, вначале измельчают, затем диспергируют с оптимальным количеством жидкости.
- При содержании нерастворимых веществ (твёрдой фазы) в составе мягкой лекарственной формы менее 5 %, вещества измельчают с дополнительно вводимой жидкостью, родственной основе (для углеводородных основ – это вазелиновое масло, для жировых – масло жирное, для гидрофильных – вода, глицерол 85 %, спирт этиловый 90 %), в количестве, примерно равном половине массы измельчаемых веществ.
- При содержании в составе мягкой лекарственной формы твёрдой фазы от 5 % до 25 % вещества измельчают с частью расплавленной основы, равной половине от массы твёрдых веществ, остальное количество основы используют в нерасплавленном виде.

- ***Суспензионные мягкие лекарственные формы.***
- При изготовлении гетерогенных (суспензионных) линиментов нерастворимые вещества измельчают с одним из входящих в состав линимента наименее вязким и нелетучим веществом (растворителем). Для повышения седиментационной устойчивости суспензионных линиментов возможно использование загустителей, например, кремния диоксид коллоидный (аэросил) (Линимент Вишневского).
- При содержании нерастворимых веществ 25 % и более в аптечной организации готовят мягкую лекарственную форму «пасту» – вещества измельчают вначале с половинным количеством расплавленной основы, а затем по частям вводят оставшуюся расплавленную основу.

- **Эмульсионные мягкие лекарственные формы.** Нестерильные лекарственные препараты в виде эмульсионных мягких лекарственных форм на липофильных и дифильных основах содержат водные или спиртовые растворы лекарственных средств. Эмульсионные мягкие лекарственные формы аптечного изготовления на гидрофильных основах содержат гидрофобные жидкости.
- При аптечном изготовлении в эмульсионные мягкие лекарственные формы (как правило, мази) в виде водных растворов вводят серебра протеинат (протаргол), серебро коллоидное (колларгол), танин, сухие экстракты и другие водорастворимые лекарственные средства, которые предварительно растворяют в воде с учётом их растворимости и допустимых отклонений в общей массе мазей. Полученные растворы эмульгируют и смешивают с оставшимся количеством основы. Жидкие лекарственные средства, входящие в состав рецепта или требования, эмульгируют основой. Если в рецепте или требовании на нестерильный лекарственный препарат в виде мягкой лекарственной формы указан резорцин или цинка сульфат, то их вводят в мягкие лекарственные формы (кроме офтальмологических) по типу суспензий.

- ***Комбинированные мягкие лекарственные формы*** – это многофазные системы, представляющие собой сочетание различных типов дисперсных систем (растворов, суспензий, эмульсий).
- При изготовлении комбинированных мягких лекарственных форм вещества вводят в основу лекарственной формы с учётом их физико-химических свойств. Технологические приёмы, используемые при изготовлении комбинированных мягких лекарственных форм, должны предупреждать нежелательные взаимодействия лекарственных средств и вспомогательных веществ друг с другом или расслоение мягкой лекарственной формы в процессе изготовления и хранения, обеспечивать получение однородной массы.
- Летучие жидкости при изготовлении мягких лекарственных форм различных типов дисперсных систем добавляют в последнюю очередь.

- Для быстрого и качественного изготовления и отпуска нестерильных лекарственных препаратов в виде мягких лекарственных форм по рецептам и требованиям используют заранее изготовленные лекарственные препараты в виде внутриаптечной заготовки и фасовки, а также полуфабрикаты.
- К полуфабрикатам в виде мягких лекарственных форм, относят изготовленные заранее смеси, содержащие основу и одну или несколько фармацевтических субстанций.

В ОФС.1.8.0004 «Нестерильные лекарственные препараты аптечного изготовления в виде мягких лекарственных форм» приведены составы мазей с установленным сроком годности

№ п/п	Наименование (состав)	Продолжительность хранения при температуре 3–5 °С, сутки	Примечание
1.	Мазь димедроловая 5 % Состав № 1: Дифенгидрамина гидрохлорида (Димедрола) 5 г, Вазелина 86,5 г, Ланолина безводного 9,5 г	30	Хранение в защищённом от света месте. Данный состав рекомендуется использовать, если врач при выписывании мази не указал основу. Обладает поверхностным действием
2.	Мазь димедроловая 5 % Состав № 2: Дифенгидрамина гидрохлорида (Димедрола) 5 г, Подсолнечника семян масла жирного (Масла подсолнечного), Воды очищенной, Ланолина безводного по 31,6 г	30	Хранение в защищённом от света месте. Обладает проникающим, резорбтивным действием

Испытания

- Описание
- Однородность дозирования
- Размер частиц
- Металлические частицы
- Герметичность упаковки
- pH
- Кислотное число и пероксидное число
- масса содержимого упаковки
- Микробиологическая чистота
- стерильность

Испытания

Испытания нестерильных лекарственных препаратов аптечного изготовления в виде мягких лекарственных форм проводят на основании требований действующих нормативных документов:

- Письменный контроль
- Опросный контроль
- Органолептический контроль
- Физический контроль
- Химический контроль

Для оценки качества лекарственных препаратов аптечного изготовления, подвергнувшихся внутриаптечному контролю, используют термины «Удовлетворяет» или «Не удовлетворяет».

Упаковка

- Первичная упаковка нестерильных лекарственных препаратов в виде мягких лекарственных форм может представлять собой стеклянные банки, закупоренные навинчивающимися пластмассовыми или натягиваемыми крышками, с подложенным под крышку герметизирующим приспособлением (пергаментная или парафинированная бумага или картонные прокладки с двусторонним покрытием из полиэтилена), тубы алюминиевые или из полимерных или комбинированных материалов и др.

Маркировка

Мягкие лекарственные формы, изготовленные и расфасованные в аптечной организации, оформляются этикетками:

- с надписью «Наружное» для лекарственных препаратов наружного применения;
- с надписью «Для местного применения» для лекарственных препаратов местного применения

Маркировка лекарственных препаратов аптечного изготовления в виде мягких лекарственных форм должна содержать дополнительные предупредительные надписи в соответствии с видом лекарственной формы и физико-химическими свойствами веществ, входящих в состав лекарственного препарата:

- «Хранить в прохладном и защищённом от света месте» – все мягкие лекарственные формы.
- «Перед употреблением взбалтывать» – линименты.

Срок годности

Срок годности нестерильных лекарственных препаратов аптечного изготовления в виде мягких лекарственных форм составляет:

- - для нестерильных мягких лекарственных форм (мазей, линиментов) – 14 суток;
- - для остальных лекарственных форм – не более 10 суток.
- Аптечная организация вправе устанавливать иные сроки годности, изготавливаемых лекарственных препаратов, если они предусмотрены общими фармакопейными статьями.

Авторские прописи

Адрисяна мазь

Rp.: Acidi benzoici

Resorcini aa 15,0

Vaselini ad 100,0

Ариевича мазь

Rp.: Acidi Salicylici 4,0

Acidi benzoici 2,0

Vaselini ad 24,0

Авторские прописи

Вилькинсона мазь (Ung. Wilkinsoni)

Rp.: Suifuris depurate

Picis liquidae aa 3,0

Axungiae porcinalae 6,0

Saponis Viridis

Calcii carbonatos aa 2,0

Авторские прописи

Мазь Герба – косметическая при угрях

Rp.: Серы осажденной
Глицерина
Спирта этил 70%
Калия карбоната
Эфира медицинского по 10,0

Мазь Симановского

Rp.: Кокаина гидрохлорида 0,1
Ментола 0,2
Цинка окиси 1,2
Ланолина 20,0
Вазелина 30,0

Линименты

Rp.: Zinci oxydi 5,0
Olei Helianthi 100,0
M.D.S.Под повязку

Дата	ППК	№ рец. №1
Zinci oxydum	5,0	
Oleum Helianthi	100,0	
Мобщ.=	105,0	

Пропись внутриаптечной заготовки комбинированной мази

Rp.:Mentholi 0, 2

Dimedroli 0.2

Protargoli 0.2

Lanolini 2, 0

Vaselini 20, 0

Misce fiat unguentum.

Da tales doses №50

*Signa. Наносить на слизистую
оболочку носа.*

Расчеты

Ментола 10,0

Димедрола 10,0

Протаргола 10,0

Ланолина водного 100,0

*(ланолина безводного 70,0+воды
очищенной 30,0)*

Вазелина 1000,0

Общая масса 1130,0г

*Ментол – растворим в основе →мазь раствор
Димедрол – растворим в воде →мазь эмульсия
Протаргол - растворим в воде →мазь эмульсия*

- *Мазь комбинированного типа*
- *Протаргол является веществом коллоидной природы. Несовместим с димедролом.*
- *Готовим две мази эмульсионного типа по отдельности и затем их объединяем*
- *Мази комбинированного типа готовим в последовательности:*

Мазь раствор →мазь эмульсия

Опишите технологию препарата

- Оформите ППК



Предложите и обоснуйте вариант
изготовления мази по прописи

Возьми: Кислоты борной 1,0

Димедрола 0,5

Ланолина 5,0

Вазелина 50,0

Смешай, чтобы получилась мазь.

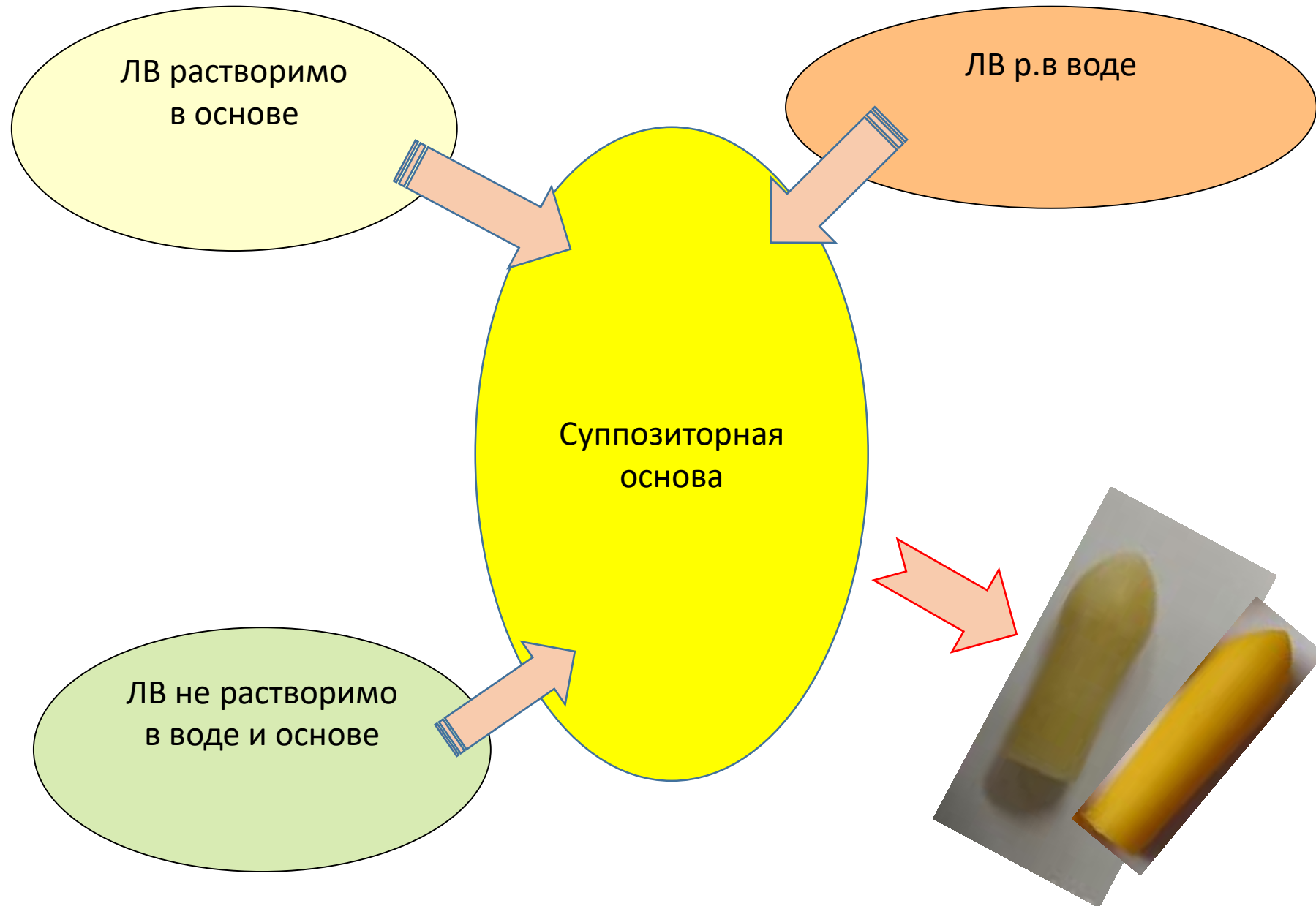
Выдай. Обозначь. Для смазывания рук

Суппозитории

ОФС.1.4.1.0013

- Суппозитории – твёрдая дозированная лекарственная форма, предназначенная для введения в полость тела и расплавляющаяся (растворяющаяся, распадающаяся) при температуре тела.
- Суппозитории аптечного изготовления могут представлять собой суппозитории ректальные, суппозитории вагинальные и палочки.
- Палочки – твёрдая дозированная лекарственная форма конической или цилиндрической формы, предназначенная для введения в естественные или патологические полости организма, способная расплавляться или растворяться при температуре тела.

Состав суппозиториев



ОФС.1.8.0005 Нестерильные лекарственные препараты аптечного изготовления в виде твёрдых лекарственных форм

- При аптечном изготовлении суппозиторий используют суппозиторные основы: гидрофобные (масло какао и др.), гидрофильные (желатино-глицериновые, мыльно-глицериновые) и другие.
- Если в рецепте или требовании не указана суппозиторная основа, то используют масло какао.
- Масса одного ректального суппозитория должна находиться в пределах от 1 г до 4 г, масса одного вагинального суппозитория – в пределах от 1,5 г до 6 г, масса одной палочки – от 0,5 г до 1 г. Если в рецепте или требовании не указано другое, то ректальные суппозитории изготавливают массой 3 г, вагинальные суппозитории – массой не менее 4 г.

ОФС.1.8.0005 Нестерильные лекарственные препараты аптечного изготовления в виде твёрдых лекарственных форм

- Лекарственные препараты аптечного изготовления в виде лекарственной формы «Суппозитории» изготавливают по массе методами:
 - выкатывания,
 - прессования
 - выливания.

Используемая технология изготовления должна обеспечить получение суппозиториев, имеющих однородную массу с равномерно распределённым по отдельным суппозиториям количеством действующих веществ и необходимую консистенцию (твёрдость) для удобства применения.

ОФС.1.8.0005 Нестерильные лекарственные препараты аптечного изготовления в виде твёрдых лекарственных форм

- При методе выливания вещества, растворимые в жирах, растворяют в расплавленной липофильной суппозиторной основе. При методе выкатывания вещества, растворимые в жирах, тщательно диспергируют, растирая с частью измельчённой основы или оптимальным количеством вспомогательной жидкости, родственной основе. При образовании эвтектической смеси добавляют вспомогательные вещества – уплотнители.
- Водорастворимые вещества растворяют в минимальном количестве растворителя с учётом их растворимости, способности суппозиторной основы инкорпорировать растворитель и допустимых норм отклонения в массе отдельных суппозиторииев от выписанной массы, приведённых в ОФС «Лекарственные препараты аптечного изготовления».

ОФС.1.8.0005 Нестерильные лекарственные препараты аптечного изготовления в виде твёрдых лекарственных форм

- Нерастворимые в суппозиторной основе вещества и вещества, нерастворимые или очень трудно растворимые в воде, тщательно измельчают и вводят в основу в нерастворённом виде в виде мельчайших порошков, по правилам изготовления аптечных суспензий (ОФС «Нестерильные лекарственные препараты аптечного изготовления в виде жидких лекарственных форм»).

Технологическая последовательность изготовления суппозиториев методом выкатывания

- Измельчение масла какао в стружку
- Измельчение сухих ЛВ в ступке и получение из них порошковой массы
- Добавление частями к смеси ЛВ измельченного масла какао
- Уминание массы
- Взвешивание массы
- Формование бруска
- Дозирование массы на количество доз в соответствии с рецептом
- Выкатывание суппозиториев
- Упаковка (первичная упаковка- пергаментные косыночки, вторичная – пакет или коробка)
- Маркировка.

Технологическая последовательность изготовления суппозиториев методом выливания

- Подготовка формы (охлаждение формы и смазывание гнезд)
- Расплавление основы
- Измельчение сухих ЛВ в ступке
- Добавление ЛВ к расплавленной основе
- Охлаждение формы
- Упаковка суппозиториев (первичная упаковка- пергаментные косыночки, вторичная – пакет или коробка)
- Маркировка.

Расчет основы

- При расчёте количества суппозиторной основы при изготовлении суппозиторий **методом выливания учитывают объём гнезда используемой формы**, физико-химические свойства суппозиторной основы и количественное содержание лекарственных средств.
- При содержании лекарственных средств 5 % и более учитывают коэффициент замещения или обратный коэффициент замещения ($I/E_{\text{ж}}$) в соответствии с табл. 3. Коэффициент замещения ($E_{\text{ж}}$) показывает количество лекарственного средства, которое занимает такой же объём, как и 1,0 г жировой основы. Обратный коэффициент замещения ($I/E_{\text{ж}}$) показывает количество жировой основы, которое занимает такой же объём, как и 1,0 г лекарственного средства.

Расчет основы

- При расчёте количества суппозиторной основы при изготовлении суппозиторий **методом выкатывания** если количество основы не указано, исходят **из средней массы суппозиторий, рекомендованных ГФ**
 ректальные суппозитории – 3,0 г
 вагинальные суппозитории – не менее 4,0 г

УПАКОВКА

- Лекарственные препараты аптечного изготовления в виде суппозиториев ректальных или вагинальных, изготовленных на гидрофобных основах, упаковывают, как правило, в тонкую пергаментную бумагу;
- для первичной упаковки суппозиториев на гидрофильных основах используют гофрированный колпачок или фольгу.
- Затем суппозитории, помещают в потребительскую упаковку (коробку).
- Лекарственные препараты аптечного изготовления в виде палочек, как правило, укладывают в картонные коробки – в складки бумаги, сверху прикрывают бумажной капсулой.

СРОКИ ГОДНОСТИ

Срок годности нестерильных лекарственных препаратов аптечного изготовления в виде твёрдых лекарственных форм составляет:

- для нестерильных твёрдых лекарственных форм – 14 суток;
- для нестерильных твёрдых лекарственных форм в твёрдых желатиновых капсулах – 45 суток;
- для остальных лекарственных форм – не более 10 суток.

Аптечная организация вправе устанавливать иные сроки годности, изготавливаемых лекарственных препаратов, если они предусмотрены общими фармакопейными статьями.

Вопросы для самоконтроля

- Нормативно-правовые документы, регламентирующие изготовление мягких лекарственных форм в условиях аптек
- Классификация мягких лекарственных форм в соответствии с ГФ XV
- Технологическая последовательность изготовления мазей различного типа: гомогенных, гетерогенных, комбинированных
- Характеристика основ, применяемых для изготовления мазей
- Оценка качества мазей
- Сроки годности мазей, изготовленных в аптеке

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!

УСПЕХОВ В ОСВОЕНИИ МАТЕРИАЛА!

