**Порошки: Определение. Характеристика. Оценка качества, упаковка, хранение**

Порошки – твердая лекарственная форма для внутреннего и наружного применения, состоящая из одного или нескольких лекарственных веществ и обладающая свойством сыпучести.

Достоинства порошков:

1.Простота изготовления.

2.Точность дозирования.

3.Портативность

4.В виде порошков можно отпускать различные л в по физико-химическим свойствам.

5.Быстрое фармакологическое действие.

Недостатки порошков:

1.Порошки легко теряют кристаллизационную воду, если они склонны к выветриванию, или быстро отсыревают, если гигроскопичны.

2.Порошки могут приобретать посторонний запах, адсорбируя пары летучих веществ. 3.Трудоемкость в изготовлении (фасовка) по сравнению с растворами.

4.Раздражающее действие на слизистую желудка (бромиды) по сравнению с растворами.

5.Медленное действие по сравнению с растворами.

Упаковка порошков.

1.Дозированные – капсулы: а).бумажные (пергаментные для пахучих, вощеные или парафинированные для гигроскопичных,окисляющихся,выветривающихся,поглощающих угл.газ и простые для не гигроскопичных);

б).медицинские ( желатиновые).

2. Недозированные – флаконы; банки.

II. Требования, предъявляемые к порошкам как к лекарственной форме, дайте их обоснование;

1) сыпучесть;

2) однородность;

3) размер частиц не более 0,16 мм (если нет других указаний в частной НД);

4) соответствие массе отдельных доз допустимым нормам отклонений (пр№305);

5) соответствие, входящим в состав ингредиентам;

6) порошки для ран, повреждений кожи, новорожденных и детей до 1 года должны быть стерильны (размер частиц 0,1 мм) (пр№309, 214).

III.Классификации порошков:

По применению:

-для приема внутрь;

-для наружного применения (присыпки, вдувания, нюхательные порошки);

-для растворения с целью приготовления растворов (наружного, внутреннего и инъекционного введения)

По составу:

-простые (из одного компонента);

-cложные (из двух и более компонентов)

По степени измельчения:

-крупные (d=0,5 мм),

-среднекрупные (d=0,31 мм),

-мелкие (d=0,16 мм),

-мельчайшие (d=0,125 мм),

-наимельчайшие (d=0,1 мм)

По характеру дозирования:

-неразделенные на дозы

- разделенные

IV. Характеристика лекарственных и вспомогательных веществ по физико-химическим свойствам.

1). Мелкодисперсные вещества (в результате резкого увеличения удельной поверхности легко подвергаются неблагоприятным воздействиям света, влаги, кислорода воздуха);

2). Гигроскопичные ( легко отсыревают);

3). Кристаллические;

4). Летучие (легко выветриваются);

5). Адсорбирующие ( приобретают посторонний запах).

V.Приборы и аппараты, используемые для приготовления порошков:

-при взвешивании – весы ручные, дозатор ДПР-2

-при измельчении – ступки различных объемов и размеров и пестики

-при просеивании – сита

-при смешивании – ступки, аппарат М.Х. Исламгулова , который внешне напоминает электрическую кофемолку.

Аппарат состоит из двух частей: 1).крышки-ступки; 2).измельчающей камеры с ножом, вращающимся со скоростью 18 000 об/мин.

VI.Стадии изготовления порошков в аптеке, укажите формы постадийного контроля;

Включает следующие стадии:

-измельчение,

-просеивание (в аптеке не применяют),

-смешивание,

-дозирование,

-упаковка.

Измельчение (порошкование)– необходимо не только для достижения большего лечебного эффекта, но и для большего точного дозирования: при измельчении размер частиц лекарственных веществ выравнивается, после чего они хорошо смешиваются и не расслаиваются при дозировании.

Просеивание- используется в аптеке очень редко, в основном, для просеивания сборов.

Смешивание. Основная цель – получение однородной порошковой смеси. Смешивание, как правило, проводят параллельно с измельчением.

Дозирование. В соответствии с пр.№305 «Нормы отклонений, допустимых при изготовлении ЛС и фасовки промышленной продукции».

Упаковка. В соответствии с физико-химическими свойствами ингредиентов.

VII.Влияние основных физико-химических факторов, и их следует учитывать при изготовлении порошков.

Порошкообразные ЛП являются грубодиперсными системами и состоят из частиц различных форм и размеров. Большинство – кристаллические системы. Отдельные частицы кристаллических порошков представляют собой кристаллы или конгломераты кристаллов. Частицы у большинства препаратов несимметричные, разноосые и могут быть различной формы (палочки, иголки, пластинки, чешуйки, листочки и т.д.). Меньшая часть порошков имеет частицы симметричные, равноосые (шаровидные образования, глыбки, многогранники и т.д.).

Плотность порошка. Численно равна массе, заключенной в единице объема, т.е. представляет собой отношение массы к объему в килограммах на кубический метр. Знание плотности (массовой) порошкообразных ЛВ важно, т.к. от нее зависят объемные (технологические) характеристики этих препаратов.

Удельная поверхность (УП) порошков. Выражается в суммарной поверхности всех частиц (в квадратных метрах), отнесенной к единице массы (в килограммах).

Распыляемость . Обусловлена величиной сцепления между частицами и в значительной степени зависит от влажности ингредиентов порошка.

Плотность истинная. Это отношение массы препарата к его объему при нулевой пористости порошка.

Внутреннее трение. По коэффициенту трения судят об абразивности порошков. Наибольшей абразивностью (f-0,2-0,4) обладают неорганические соли, крупно-кристаллические органические вещества, растительные порошки.

Смачиваемость. Способность порошков взаимодействовать с различными жидкостями (лиофильность) и прежде всего с водой (гидрофильность). Смачиваемость имеет разную величину в зависимости от интенсивности взаимодействия межмолекулярных сил.

Гигроскопичность. Поглощение порошкообразной массой паров из воздуха (если упругость паров в воздухе больше, чем их упругость на поверхности твердых чатиц). На этом свойстве основаны правила хранения.

Кристаллизационная вода. Молекулы кристаллизационной воды определяют механические (прочность) и термические (отношение к температуре окружающей среды) свойства кристалла и оказывают существенное влияние на поведение кристалла под давлением.

Электрические свойства. При обработке порошков присутствуют явления электризации.(все асимметрические кристаллы)

Пористость порошкообразной массы. Зависит от размера и форм частиц. Чем меньше плотность укладки, тем больше пористость массы и тем больше ее объем, требующий больший объем матрицы.

Насыпная масса. Масса единицы объема свободно насыпанного порошка в килограммах на метр кубический. Она зависит от плотности порошка, пористости и влажности.

Относительная плотность. Характеризует долю пространства, занимаемого материалом порошка. Выражается в процентах и представляет собой отношение фактической плотности порошка (насыпная масса) к плотности компактного материала (истинная плотность).

VIII.Правила введения компонентов порошкообразных смесей, смешивания, дайте обоснование.

Смешивание, как правило, проводят параллельно с измельчением. При отсутствии данных о потерях веществ в процессе измельчения, придерживаются следующего правила смешивания:

1.трудноизмельчаемые вещества

2.крупнокристаллические и кристаллические вещества

3.вещества с большой насыпной массой

4.мелкокристаллические

5.мельчайшие и наимельчайшие (гризеофульвин),

6.аморфные вещества (тальк, крахмал, алюминий гидрооксид, дерматол, сера др.),

7.легкораспыляющиеся вещества с малой насыпной (объемной) массой (магний оксид, магний карбонат и др.).

Добавление легко распыляющихся веществ (магния оксида, магния карбоната и т.д.) в последнюю очередь позволяет уменьшить потери и загрязнение окружающей атмосферы, рабочего места, штангласов с другими ЛВ. Чем более длительным будет перемешивание этих веществ, тем более выраженными будут эти явления.

Однако, в многокомпонентных прописях для обеспечения равномерного распределения веществ в препарате следует учитывать количественные соотношения ингредиентов:

-не превышает 1:20 (равные или приблизительно равные количества)

Первым в этом случае измельчают вещество с минимальными потерями в порах ступки, далее добавляют остальные с учетом физико-химических свойств (трудно измельчаемые, крупнокристаллические, кристаллические и вещества с большой насыпной массой, мелкокристаллические, аморфные вещества, легко распыляющиеся вещества с малой насыпной массой).

-превышает 1:20 (резко разные количества)

Смешивают в этом случае по принципу «от меньшей массы к большей», предварительно затирая поры ступки веществом с меньшей относительной потерей при измельчении или крупнокристаллическим или веществом, выписанным в большем количестве. Затем это вещество полностью отсыпают из ступки на капсулу, если далее вводится вещество, находящееся на предметно-количественном учете (при его получении ступка должна быть пустой). В других случаях его оставляют в ступке в количестве 1:1 – 1:2 по отношению к веществу с меньшей массой. Затем добавляют другие ингредиенты в порядке возрастания их масс, в последнюю очередь добавляют предварительно измельченное вещество.

IX.Особенности изготовления порошков с ядовитыми и сильно действующими веществами, понятие тритурации.

В статье «Порошки» ГФ Х1 имеется следующее указание – ядовитые и сильнодействующие вещества в количествах менее 0,05 г на всю массу используют в виде тритураций – смеси с сахаром молочным и другими вспомогательными веществами, разрешенными к медицинскому применению (1:100 или 1:10). порошок лекарственная форма сыпучесть

Изготовление тритураций (истирания) с ядовитыми и сильнодействующими веществами вызвано двумя причинами: а) невозможно с должной точностью отвесить навеску массой менее 0,05 г даже на однограммовых весах; б) тритурации делают возможным равномерное распределение малого количества ядовитого и сильнодействующего вещества в общей массе порошка, так как при их приготовлении соблюдается основное правило смешивания порошков из инредиентов, прописанных в разных количествах. Чаще всего, в тритурации, в качестве наполнителя используют сахар молочный, так как он негигроскопичен; наиболее индифферентен по сравнению с другими веществами в химическом и фармакологическом отношениях, без запаха, имеет сладкий вкус, нетоксичен; плотность сахара молочного – 1,52 и близка к плотности многих ядовитых веществ (алкалоидов), что в определенной мере предотвращает расслаивание смеси.

Для предотвращения расслаивания тритураций целесообразно: готовить их в небольших количествах, чтобы уменьшить сроки хранения; хранить в уплотненном состоянии, чтобы увеличить сцепление между частицами и замедлить расслаивание; добавлять пищевые красители, например кармин, чтобы проследить за расслаиванием тритурации, изменение окраски слоев свидетельствует о расслаивании. Тритурации периодически перемешивают в ступке. Готовят тритурации из тонко измельченных компонентов по общим правилам смешивания, когда ингредиенты прописаны в разных количествах. На штанглассе с тритурацией должна быть сделана надпись, например: «для тритурации атропина сульфата».

X.Особенности изготовления порошков с красящими веществами.

Красящие вещества (синь метиленовая, рибофлавин и др.) прописывают, как правило, в малых количествах. Так как эти вещества загрязняют ступку, пестик, то перед началом смешивания красящее вещество должно быть смешано между двумя слоями неокрашенного вещества. При таком порядке работы уменьшаются потери красящего вещества, не загрязняются ступка, пестик и вспомогательные материалы. Упаковка должна предохранять слизистую оболочку полости рта от попадания красящих веществ, можно использовать капсулы.

XI.Особенности изготовления порошков с трудно измельчаемыми веществами.

К трудноизмельчаемым веществам, наиболее часто применяемых в порошках, относятся: тимол, ментол, камфора, йод, которые хорошо растворяются в летучих растворителях, в частности – этаноле. Поэтому такие вещества в порошки следует вводить в виде растворов. Как правило, для растворения ментола, тимола, камфоры используют 90% этанол в отношении 1:1, а для йода 95% этанол-1:10. После испарения растворителя трудно измельчаемое вещество вследствие явления рекристаллизации оказывается равномерно распределенным в массе порошка.

XII.Особенности изготовления порошков с растительными экстрактами.

В технологии порошков используют в основном экстракт белладонны (красавки). Отечественная промышленность выпускает экстракт красавки сухой 1:2 и экстракт красавки густой 1:1. для удобства работы в аптеках из экстракта густого готовят его раствор - Extractum Belladonnae solutum 1:2 по прописи фармакопейной статьи. Для этого 100 частей экстракта густого растворяют в смеси из 60 частей этанола и 30 частей глицерина. Вода является основным растворителем, глицерин выполняет роль пептизатора, т.е. предохраняет раствор от коагуляции и укрупнения частиц. Этанол улучшает растворение экстракта, а также является антисептиком. ГФ разрешается хранение раствора экстракта густого только в течение 15 дней.

Раствор экстракта красавки густого, также как и сухой применяют в двойном количестве по отношению выписанному в рецепте. Для точного и удобного дозирования раствора производят калибровку эмпирической «глазной» пипетки и оформляют флакон соответствующей этикеткой. Например: Extractum Belladonnae solutum 0,1 г экстракта густого соответствует 12 каплям раствора.

Порошки с сухим густым экстрактом готовят по общим правилам приготовления порошков из ингредиентов, выписанных в разных количествах.

Густой экстракт, при необходимости, отвешивают на кружок фильтровальной бумаги (т.к. он очень вязкий) и смывают его с помощью растворителя, который применялся для экстракции – несколько капель воды или этанола. При изготовлении порошков с раствором экстракта густого готовят порошковую смесь по приведенному рецепту. В смесь натрия гидрокарбоната с фенилсалицилатом в разные места вносят 22 капли (по каплям) раствора экстракта густого и тщательно перемешивают.

XIII.Дозирование порошков (по массе и объему), принципы выбора упаковки.

Осуществляется 2-мя путями: по массе, по объему. Более точное – по массе. В аптеке – с помощью ручных весов. Объемное дозирование – менее точное, чем по массе, однако, более производительное. С помощью дозатора ДПР-2. Рассчитан на количество от 0,1 до 2 г.

Упаковка порошков:

Дозированные:

бумажные капсулы:

а) проклеенная бумага – для негигроскопичных и нелетучих порошков;

б) вощеная и парафинированная бумага (проклеенная бумага, пропитанная воском или парафином) не пропускает влаги – не годится для камфары и ментола, которые растворяются в воске и парафине,

в) простые (для негигроскопичных веществ)

целлофан – используется в тех случаях, что и пергаментная бумага, уменьшает влагопроницаемость;

пакеты из полиэтиленовой пленки. После заполнения пакеты запаивают. Однако полиэтилен пропускает йод, камфару и др. летучие вещества.

г) капсулы желатиновые – для защиты слизистой оболочки пищеварительного тракта, для прохождения лекарственного вещества в неизменном виде через желудок (панкреатин), для маскировки неприятного запаха или вкуса (хинин, экстракт папоротника мужского и др.). Недозированные: флаконы с притертыми пробками – для порошков с летучими веществами; банки.

XIV.Показатели качества порошков, их значение и методики определения.

Осуществляется по Государственной Фармакопее XI издания, а также согласно приказам Минздрава России № 305 и № 214.

1.Анализ документации: наличие рецепта (при необходимости сигнатуры), паспорта письменного контроля и соответствующих в них записей. Оценка совместимости ингредиентов, дозы веществ сп. А и Б, расчеты компонентов прописи, масса 1 дозы, наличие подписи и даты ассистента, приготовившего лекарственную форму.

2. Проверка упаковки: соответствие упаковки свойствам входящих в состав порошка ингредиентов, отсутствие просыпаемости при переворачивании капсулы.

3. Оформление: наличие основных этикеток и предупреждающих надписей, правильность их заполнения.

4. Органолептический контроль: проверяется внешний вид, запах, цвет, их соответствие ингредиентам порошка, отсутствие механических включений. Вкус проверяется выборочно в лекарственных формах для детей.

5. Физический контроль: Отклонение в массе, в том числе и в массе отдельных доз, а также количество доз.

6. Однородность: визуально в процессе изготовления, а также после изготовления. При надавливании головкой пестика на порошковую массу в ступке на расстоянии 25 см от глаза не должно быть видимых отдельных блесток.

7. Сыпучесть: при пересыпании порошка из одной капсулы в другую не должно быть комкования.

XV.Основные положения теории измельчения в технологии порошков.

В аптечных условиях для порошкования применяются ступки с пестиком. Ступки делаются из фарфора, стекла, агата, чугуна, стали и меди. Наиболее широко применяются фарфоровые ступки, которые выпускаются семи номеров. Фарфор относится к хрупким материалам высокой твердости, устойчивым к истиранию. При измельчении лекарственных веществ небольшая часть их теряется в порах ступки. Заполняет поры ступки только вещество, растираемое первым. Потери веществ за счет «затирания» могут колебаться в широких пределах в зависимости от вида вещества. Приготовление сложных порошков начинается с веществ, имеющих относительно малые потери. В ступке нужно порошковать смесь веществ, а не каждое в отдельности. Труднопорошкуемые вещества измельчают в присутствии спирта или эфира (10 капель спирта или 15 капель эфира на 1 г вещества).

Особенности порошкования:

Порошкование лекарственных веществ, образуют ядовитую или раздражающую пыль. Применяются наименее пылящие машины – шаровые мельницы. Порошкование ведут в отдельных помещениях. Машины закрывают кожухами. Меры личной безопасности – респираторы, спецодежда. Если ЛВ на всю массу менее 0,05г – используют тритурацию.

Порошкование с охлаждением (мыло, смолы, восковые твердые жиры) – для увеличения хрупкости веществ. Процесс ведут с подачей холодного воздуха после предварительного охлаждения в холодильнике самих продуктов.

Порошкование после предварительного обезжиривания масла, которые ухудшают качество порошков при хранении, удаляют экстракцией бензина.

Порошкование с помощью подсобных веществ. Труднопорошкуемые вещества смешиваются с другими веществами, улучшается измельчение. Ваниль + сахар (сахар адсорбирует влагу из ванили). Камфара, борная кислота + спирт, эфир.

XVI.Влияние величины удельной поверхности ЛВ на скорость абсорбции и растворения.

Значения абсолютной и относительной потери некоторых ЛВ при измельчении в ступке №1 приведены в справочной таблице ГФ. С увеличением размера ступки потеря веществ увеличивается пропорционально коэффициенту рабочей поверхности. В связи с тем, что в аптеке измельчение и смешивание ингредиентов осуществляется в одной ступке, коэффициент рабочей поверхности можно не использовать.

Абсолютная потеря ЛВ в ступке должна быть соотнесена с его массой, выписанной в рецепте, т.е. необходимо рассчитать при измельчении ЛВ относительную потерю в %.

П% = К/м х 100%,

где К - коэффициент относительной потери, т.е. величина относительной потери вещества после измельчения 1,0 г. вещества в ступке №1, М – общая масса ЛВ по прописи, г.

Например, при измельчении натрия гидрокарбоната в ступке №1 абсолютная потеря вещества составляет 11 мг (0,011 г.). Если масса ЛВ составляет 5,0 г., то относительная потеря вещества составит 0,22%

П% = 0,011/5,0 х 100%=0,22%

При измельчении в ступках №2, №3 и т.д. следует учитывать коэффициент рабочей поверхности ступки.

XVII.Фармацевтическая несовместимость в лекарственной форме – порошки.

Фармацевтическая несовместимость ингредиентов в лекарственной форме порошки чаще всего проявляется в виде увлажнения порошковой смеси в результате:

-повышенной гигроскопичности исходных ингредиентов и их смесей;

-выделения воды из кристаллогидратов при хранении или в результате химической реакции в смеси, увлажнившейся за счет ее высокой гигроскопичности;

-возможно плавление порошков в точке эвтектики (резкое снижение температуры плавления смеси порошков по сравнению с температурой плавления исходных компонентов).

Результатом этих процессов является:

-нарушение сыпучести и однородности порошков, что приводит к расслоению лекарственных смесей и неравномерности дозирования;

-усиление процессов химического взаимодействия окисление гидролиз, реакции обмена с образованием фармакологических неактивных или токсичных продуктов;

-потеря активности лекарственных веществ (антибиотиков, витаминов, ферментов) под воздействием солей тяжелых металлов и других факторов.

Преодоление фармацевтической несовместимости путем раздельного отпуска:

-несовместимого компонента вещества общего списка в виде отдельного лекарственного препарата;

-несовместимого компонента вещества ядовитого, наркотического, психотропного (атропина сульфат, апоморфина гидрохлорид, эфедрина гидрохлорид, кодеин и кодеина фосфат, гоматропина гидробромид, серебра нитрат и т.д.), в сочетании с каким либо другим компонентом этой прописи общего списка.