

ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗАНЯТИЕ

ТЕМА: Получение мазей, паст линиментов на фармацевтических предприятиях и в аптеках.

ЦЕЛЬ ЗАНЯТИЯ: Изучить теоретические основы промышленного производства мазей, паст, линиментов и практически апробировать способы изготовления некоторых промышленных прописей мазей.

Вопросы для подготовки к занятию

1. Суспензии. Характеристика. Факторы, обеспечивающие стабильность суспензий.
2. Стабилизаторы, их качественный и количественный подбор.
3. Технологические схемы получения суспензий различными методами.
4. Эмульсии. Характеристика. Факторы, влияющие на стабильность эмульсий.
5. Вспомогательные вещества в технологии эмульсий.
6. Промышленное получение эмульсий, используемая аппаратура.
7. Мази как лекарственная форма в соответствии требований ГФ XIV ОФС «Мази», классификация. Значение классификации для планирования технологического процесса производства мазей.
8. Общая характеристика производства стерильных мазей и кремов.
9. Особенности промышленного производства мазей на фармацевтических предприятиях в соответствии правил GMP.
10. Классификация липофильных мазевых основ, их характеристика.
11. Классификация гидрофильных мазевых основ, их характеристика.
12. Классификация дифильных мазевых основ, их характеристика:
 - а) эмульсионных основ
 - б) абсорбционных основ
13. Технологическая схема получения мазей различных типов, характеристика стадий.
14. Аппаратура используемая при производстве мазей в промышленных условиях:
 - а) для плавления основ

- б) для смешивания компонентов мази
 - в) для гомогенизации
 - г) промышленная multifunctional установка "Master Plant"
 - д) для фасовки
15. Испытания мазей в соответствии требований ГФ XIV.
 16. Методика определения размера частиц суспензионных мазей.
 17. Характеристика различных видов упаковки мазей.
 18. Характеристика методов контроля оценки биологической доступности мазей?
 19. Условия хранения мазей.
 20. Основные направления совершенствования мазей.

ЛИТЕРАТУРА для подготовки к занятиям:

1. Государственная фармакопея Российской Федерации / М-во здравоохранения. – 13-е изд. – М.: Изд-во «Науч. центр экспертизы средств медицинского применения», 2015.- Т.1.- 1470с.
2. Государственная фармакопея Российской Федерации / М-во здравоохранения. – 13-е изд. – М.: Изд-во «Науч. центр экспертизы средств медицинского применения», 2015.- Т.2.- 1004с.
3. Государственная фармакопея Российской Федерации / М-во здравоохранения. – 13-е изд. – М.: Изд-во «Науч. центр экспертизы средств медицинского применения», 2015.- Т.3.- 1294с.
4. Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 N 916 «Об утверждении Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств». – М., 2013.
5. Муравьев И.А. "Технология лекарств", 1980, т.2, стр.484-501, 511-529.
6. Т.С. Кондратьева «Технология лекарственных форм», 1991, т.1, с.277-311.
7. Л.А. Иванова, "Технология лекарственных форм", 1991, т.2, стр. 491-509.

8. А.И. Тенцова, В.М. Грецкий "Современные аспекты исследования и производства мазей".
9. Руководство к лабораторным занятиям по заводской технологии лекарственных форм. 1986, стр. 209-220.
10. Фармацевтическая технология: руководство к лабораторным занятиям: учеб. пособие / В.А. Быков, Н.Б. Демина, С.А. Скатков, М.Н. Анурова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – С. 237-245
11. Материалы лекций.

Задание для внеаудиторной самостоятельной работы студентов

1. Проработать вопросы, выносимые на обсуждение
2. Законспектировать статью «Мази» ГФ XIV изд.
3. Составить технологическую схему получения мазей на примере геля стрептоцида 10%-го.
4. Обратить внимание на устройство и принцип работы машин и аппаратов для получения мазей.
5. Решить обучающие задачи практикума.

Задание №1. В производстве суспензий используются устройства для ультразвукового диспергирования. Изложите механизм действия ультразвука на гетерогенную систему. Приведите принципы получения ультразвуковых волн в механических и электромеханических излучателях.

Задание №2

Приведите состав эмульсии бензилбензоата 20%, с указанием назначения входящих компонентов. Представьте технологию и технологическую схему производства эмульсии бензилбензоата 20%

Задание №3 Одной из ответственных стадий промышленного производства мазей является стадия гомогенизации, которая обеспечивает необходимую дисперсность твёрдой фазы в мази и её равномерное распределение по всей массе мази. В этой связи изучите и представьте информацию о новых перспективных гомогенизаторах: плунжерные гомогенизаторы клапанного типа (дайте схему гомогенизирующей головки).

Задание №4 Составьте материальный баланс, определите выход, материальные потери, расходный коэффициент на стадии смешивания

основы с лекарственным веществом, гомогенизации и по готовому продукту при получении 50кг мази цинковой. При этом примите во внимание, что на стадии смешения материальные потери составили 2кг, на стадии гомогенизации потери составили 1кг. Укажите как осуществляется контроль за размером частиц в суспензионных мазях.

Технология изготовления мазей

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

Процесс изготовления складывается из следующих основных стадий: общей подготовительной, подготовка субстанций (вспомогательных и действующих), подготовка основы, получение мази, фасовка, упаковка и маркировка готовой продукции.

Подготовка мазовой основы включает в себя процессы растворения (натрий КМЦ, МЦ, альгинаты и др.) или сплавления компонентов (вазелин, ланолин, воск, ПЭО-400, 1500 и др.) с последующим фильтрованием для удаления механических примесей. Для расплавления основ и их компонентов используют теплообменную аппаратуру.

Измельченные твердые фармацевтические субстанции или их растворы добавляют при постоянном перемешивании. Для этого используют котлы с паровыми рубашками и мешалками, пригодными для работы в очень вязких средах (якорные, планетарные, рамные). Могут использоваться реакторы-смесители и тестомесительные машины.

При перемешивании больших количеств мази в котлах часто не удается добиться необходимой степени дисперсности и однородности действующих веществ в мази. Поэтому все мази, кроме гомогенных, подвергают гомогенизации, для чего используют валковые мазетерки и роторно-пульсационные аппараты.

Частная технология мазей в аптеке

Выбор технологии изготовления мази главным образом определяется

растворимостью действующих веществ в основе, свойствами и тем в каком агрегатном состоянии они присутствуют для оказания терапевтического действия.

Если основа липофильная, то липофильные вещества образуют *гомогенную мазь-раствор*, а гидрофильные вещества — *мазь-эмульсию*.

Если основа гидрофильная, то гидрофильные вещества образуют *гомогенную мазь-раствор*, а липофильные жидкости — *мазь-эмульсию*.

Мази-суспензии образуются, если в составе мази на любой из основ:

- присутствуют вещества, нерастворимые в компонентах основы;
- превышен предел растворимости вещества в основе;
- количество дополнительной жидкости, необходимой для растворения лекарственных веществ, или превышает инкорпорирующую способность основы, или приводит к значительному снижению вязкости, или дает отклонение в массе мази выше нормы допустимого отклонения, поэтому ее полностью не добавляют.

Изготовление гомогенных мазей

Мази-сплавы на липофильных основах получают сплавлением твердых при комнатной температуре веществ. Плавление основы ведут с учетом температуры плавления ингредиентов (табл. 1).

Мази-растворы на липофильных основах получают растворением жирорастворимых лекарственных средств в расплавленной основе (табл. 2).

Таблица 1
Изготовление гидрофобной мази-сплава

Мазь нафталанная (ТФ IX. ФС 42-0824-73. гос. реестр № 67/554/97) Нефти нафталанской рафинир. 70,0 Парафина 18,0 Петролатума 12,0	В подогретой ступке последовательно расплавляют петролатум (темп. пл. 55-65 °С), парафин (темп. пл. 45-65 °С), добавляют нефть нафталанскую, перемешивают и гомогенизируют до однородности, в теплом виде переливают в банку для отпуска
---	--

Таблица 2
Изготовление гидрофобной мази-раствора

<i>Rp.: Camphorae 0,5 Olei Therebinthinae 1,0 Vaselini ad 20,0 Misce, fiat unguentum. D. S.: Для компрессов на палец</i>	В подогретой выпарительной чашке расплавляют вазелин, растворяют в нем камфору и добавляют скипидар, перемешивают до однородности, в теплом виде переливают в банку для отпуска
--	---

Мази-растворы на гидрофильных основах получают при растворении водорастворимых лекарственных средств в воде или других жидкостях с учетом растворимости, затем их смешивают с основой или растворяют в ней (табл. 3).

Таблица 3
Изготовление гидрофильной мази-раствора

Мазь глицериновая (ГФ IX) Крахмала 7,0 Воды очищенной 7,0 Глицерина 93,0	В выпарительной чашке нагревают глицерин до 100 °С, к нему приливают суспензию крахмала в холодной воде, вода закипает и испаряется, образуется гель крахмала в глицерине
---	--

Изготовление суспензионных мазей

При изготовлении суспензионных мазей лекарственные средства в твердом виде (твердая фаза) должны быть измельчены, затем их диспергируют с оптимальным количеством жидкости.

При содержании твердой фазы в составе мази менее 5%, лекарственные средства измельчают с дополнительно вводимой жидкостью, родственной основе (табл. 4).

Таблица 4

Изготовление суспензионной мази с содержанием твердой фазы до 5%

<i>Rp.: Acidi salicylici</i> 0,1 <i>Bismuthi subnitrat</i> is 0,3 <i>Vaselini</i> 10,0 <i>M. D. S.:</i> Мазь для рук	Кислоту салициловую и висмута нитрат основной диспергируют в ступке с несколькими каплями вазелинового масла, добавляют вазелин, гомогенизируют до однородности
---	---

При содержании в составе мази твердой фазы от 5% до 25% лекарственные средства измельчают с частью расплавленной основы, примерно равной половине от массы лекарственных средств, остальное количество основы берется в нерасплавленном виде (табл.5).

Таблица 5

Изготовление суспензионной мази с содержанием твердой фазы до 25%

Мазь цинковая (ГФ X ст.737, гос. реестр 74/331/44) Цинка оксида 10,0 Вазелина 90,0	В ступке расплавляют около 10,0 вазелина, вводят цинка оксид, перемешивают, добавляют остальной вазелин, гомогенизируют до однородности
---	---

При содержании в составе мази твердой фазы 25% и более используют расплавленную основу для диспергирования и разбавления концентрата (табл. 6).

Таблица 6

Изготовление пасты Лассаара

Паста Лассаара (ГФ VIII} Кислоты салициловой 2,0 Цинка оксида 25,0 Крахмала 25,0 Вазелина 48,0	Вазелин расплавляют в выпарительной чашке, измельчают салициловую кислоту, смешивают с цинка оксидом и крахмалом. Смесь сухих веществ небольшими порциями добавляют к расплавленному вазелину в подогретой ступке, смешивают и гомогенизируют до однородности
--	---

Изготовление эмульсионных мазей

Эмульсионные мази содержат водорастворимые вещества, жидкие лекарственные средства, водные, спиртовые растворы лекарственных средств на липофильных и дифильных основах.

В эмульсионные мази в виде водных растворов вводят протаргол, колларгол, соли алкалоидов, новокаин, сухие экстракты и др. Их растворяют в воде (сухие экстракты в спирто-водно-глицериновой смеси) с учетом растворимости лекарственного средства и отклонений, допустимых в общей массе мазей.

Полученные растворы эмульгируют и смешивают с оставшимся количеством основы (табл. 7).

Таблица 7

Изготовление эмульсионной мази

<i>Rp.: Ephedrini hydrochloridi</i> 0,1 <i>Dimedroli</i> 0,3 <i>Lanolini</i> <i>Vaselini ana</i> 5,0 <i>M.f unguentum.</i> <i>D. S.:</i> Мазь для носа	Эфедрин и димедрол растворяют в нескольких каплях воды очищенной, эмульгируют с ланолином и гомогенизируют с вазелином
---	--

Изготовление комбинированных мазей

При изготовлении комбинированных мазей лекарственные средства вводят в основу с учетом их физико-химических свойств, т. е. с учетом изготовления отдельных типов мазей.

Технологические приемы при изготовлении комбинированных мазей должны предупреждать нежелательные взаимодействия лекарственных средств друг с другом или расслоение мази в процессе изготовления и хранения, обеспечивать получение однородной массы (табл. 8).

Таблица 8

Изготовление комбинированной мази

<i>Rp.: Ephedrini hydrochloridi</i>	Эфедрин растворяют в
<i>Mentholi ana</i> 0,15	нескольких каплях воды
<i>Norsulfasoli</i> 0,3	очищенной, ментол и нор-
<i>Lanolini</i> 5,0	сульфазол диспергируют с
<i>Taselini</i> 10,0	несколькими каплями
<i>M. D. S.</i> Мазь для носа	вазелинового масла,
	водную и масляную фазы
	диспергируют с лано-
	лином, добавляют вазелин
	и гомогенизируют

Промышленная технология мазей

Мазь серная простая (Unguentum sulfuraefum) Состав (ФС 42-1389-80)

Серы очищенной тонкий порошок 100,0

Эмульсии консистентной вода/вазелин 200,0

Описание: мазь желтого цвета. Содержание серы 31,6-35%

Приготовление, стандартизация, хранение.

Получение начинают с приготовления основы.

Состав эмульсии консистентной вода-вазелин (ФС 42-125-72)

Вазелина 60,0

Эмульгатора марки Т-2 10,0

Воды 30,0

В фарфоровую чашку вносят эмульгатор Т-2, вазелин и сплавляют на водяной бане при температуре 80-85°C. К сплаву добавляют горячую воду очищенную (80-95°C) и эмульгируют в течение 15-20 минут до охлаждения.

В ступке тонкоизмельченный порошок серы смешивают с приготовленной основой и гомогенизируют.

Форма выпуска. По 25,30,50 г в стеклянных банках или тубах. Срок годности 2 года.

Применение. Для смазывания пораженных участков кожи при чесотке и других кожных заболеваниях.

Мазь «Фастин-2» (Unguentum

«Fastinum-2») Состав (ФС 42-1582-80)

Фурацилин 2,0

Синтомицин 1,0

Анестезин 3,0

Ланолин безводный 39,2

Вазелин 18,7

Спермацет 11,2

Вода до 100,0

Технология приготовления: в небольшом количестве расплавленного вазелина готовят тонкую суспензию фурацилина и синтомицина; одновременно растворяют анестезин. Основу готовят сплавлением ее компонентов. Затем к ней частями примешивают смесь лекарственных веществ до получения гомогенной густой массы желтого цвета.

Описание. Мазь желтого цвета.

Форма выпуска. Банки оранжевого стекла по 50,0. Срок годности – 2 года.

Применение. Мазь обладает бактериостатическим действием и не оказывает раздражающего действия на кожу (гладкую и скарифицированную), применяют при лечении ожогов 1 степени, свежих ожогов II и III степени, гнойных ран и пиодермии.

Технологическая схема изготовления геля стрептоцида 10% на полиэтиленоксидной основе (ПЭО).

Состав геля стрептоцида 10% (на 100,0 г геля):

Стрептоцида 10,0

ПЭО марки 400 72,0

ПЭО марки 1500 18,0

Процесс изготовления геля состоит в следующем: навеску ПЭО-1500 расплавляют на водяной бане ($T_{пл}=44-48\text{ }^{\circ}\text{C}$). К расплаву добавляют жидкий ПЭО-400, смешивают. В расплавленную основу вводят стрептоцид и гомогенизируют до полного растворения.

Технологическая схема производства геля стрептоцида представлена на рисунке (ТО – технологическая операция; ТС – технологическая стадия).

МЕТОДИКА ОПРЕДЕЛЕНИЯ СТЕПЕНИ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ МАЗЕЙ МЕТОДОМ ПРЯМОЙ ДИФФУЗИИ В АГАР.

Агаровый гель готовится 2% концентрации в предварительно тарированном стеклянном или эмалированном сосуде. Изрезанный агар (ГОСТ 6470-53) заливают дистиллированной водой, оставляют на 30 минут для набухания. Набухший агар нагревают до кипения, доводят до необходимой массы и к теплomu гелю добавляют 5% реактив Эрлиха (парадиметилбензальдегид 0,5 г, соляная кислота концентрированная и этанол 95% по 15 мл, н-бутанол 90 мл).

Агар разливают по 10 мл в чашки Петри. На поверхность застывшего агара по центру помещают металлические цилиндры, наружным диаметром 8-10 мм, и заливают второй слой агара (15мл). После застывания агара цилиндры снимают и в углубления помещают пробы мазей; термостатируют при $37\text{ }^{\circ}\text{C}$. Через 1, 2, 3, 4 часа измеряют диаметр окрашенных зон.



Задание 1. Дайте определение мягких лекарственных форм (мазь, паста, линимент), используя ГФ X издания:

1. Линимент - _____

2. Мазь - _____

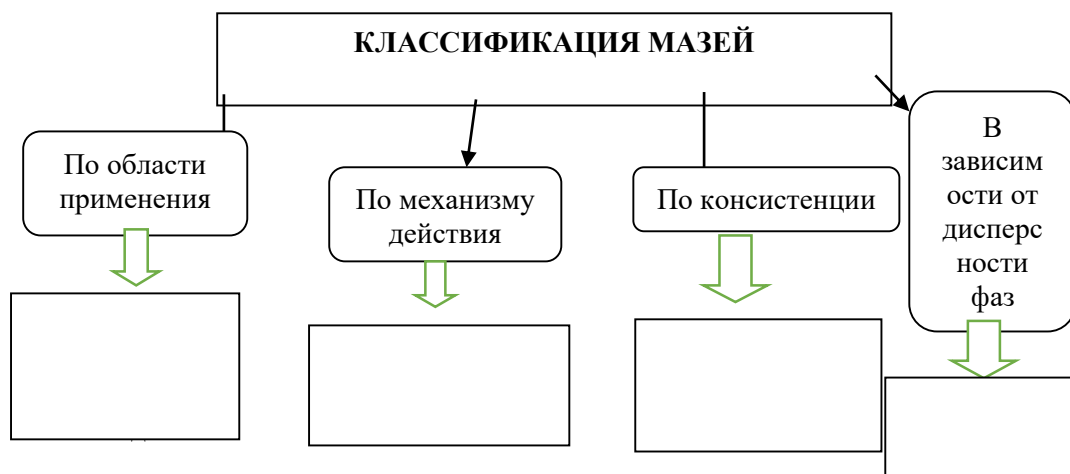
3. Паста - _____

4. Суппозитории- _____

5. Крем - _____

6. Гель - _____

Задание 2. Вспомните классификацию мазей (по области применения, по механизму действия, в зависимости от дисперсности фаз, по консистенции) и заполните схему:



Задание 3. Установите соответствие:

Группы основ

1. Гидрофильные _____
2. Липофильные _____
3. Дифильные _____

Мазевые основы

- А. Свиной жир
- Б. Гель крахмала
- В. Гидрогенизированный жир
- Г. Подсолнечное масло
- Д. Гель желатина
- Е. Глазная основа
- Ж. Воск пчелиный
- З. ПЭО-400
- И. Спермацет
- К. Ланолин
- Л. ПЭО-1500
- М. Парафин
- Н. Аэросильная основа
- О. Бентонитовая основа
- П. Эмульсионная основа
- Р. вазелин

Задание 4. Заполните таблицу, используя ГФ общую статью «Мази»:

Мазевые основы	Состав мазевых основ
1. Глазная основа	
2. Основа для приготовления мазей с антибиотиками	
3. Эмульсионная основа	

Задание 5. Заполните таблицу, используя частные статьи ГФ издания:

№ п/п	Официальные прописи	Состав прописи
1.	Мазь цинковая	
2.	Мазь борная	
3.	Мазь фурацилиновая	
4.	Нафталанная мазь	
5.	Камфорная мазь	
6.	Ихтиоловая мазь	
7.	Серная мазь	
8.	Стрептоцидовая мазь	
9.	Паста Лассара	
10.	Линимент Розенталя	
11.	Летучий (аммиачный) линимент	
12.	Линимент Вишневского	

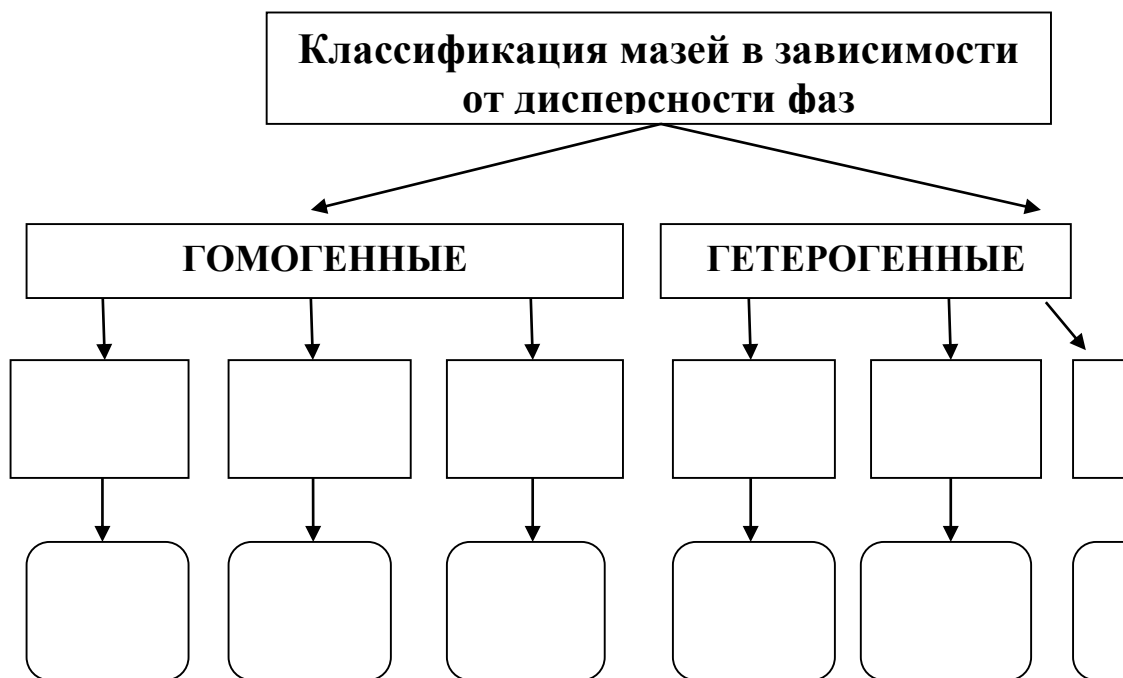
Задание 6. Дополните пропущенное:

1. Если в прописи рецепта не указана мазевая основа и пропись не является официальной, то в качестве основы используют _____
2. Если в прописи рецепта не указан вид ланолина, то берут _____, содержащий _____% воды и _____% ланолина безводного.

Задание 7. Определите количество воды и ланолина безводного, которое необходимо взять для приготовления 200.0 ланолина водного.

Расчет:

Задание 8. Вспомните классификацию мазей в зависимости от дисперсности фаз и заполните схему:



Задание 9. Установите соответствие между физико-химическими свойствами лекарственных веществ (частные статьи на лекарственные вещества из ГФ X) и типом мази. Заполните таблицу:

№ п/п	Наименование лекарственного вещества	Физико-химические свойства лекарственных веществ	Типы мазей (гомогенная/гетерогенная, мазь-раствор, мазь-эмульсия, мазь-суспензия)
1.	Ментол		
2.	Фурацилин		
3.	Сера		
4.	Борная кислота в концентрации менее 4%		
5.	Бензилпенициллин		
6.	Анестезин		
7.	Цинка сульфат в дерматологическую мазь		
8.	Сульфацил-натрия		
9.	Протаргол		
10.	Камфора		
11.	Цинка сульфат в глазную мазь		
12.	Новокаин		

Задание 10. Вспомните правила введения лекарственных веществ в основу в зависимости от типа мази и заполните таблицу:

Тип мази	Рецептурная пропись	Способ введения ЛВ в мазь
Мазь-раствор	Возьми: Анестезина 1.0 Вазелина 30.0 Смешай. Выдай. Обозначь. Втирать в суставы.	
Мазь-эмульсия	Возьми: Димедрола 0.5 Вазелина 20.0	

	Смешай. Выдай. Обозначь. Наносить на кожу.	
Мазь-эмульсия	Возьми: Димедрола 0.5 Ланолина Вазелина поровну по 10.0 Смешай. Выдай. Обозначь. Наносить на кожу.	
Мазь-суспензия (концентрация ЛВ менее 5%)	Возьми: Мази кислоты салициловой 2%-15.0 Выдай. Обозначь. Смазывать пораженные участки кожи.	

Задание 11:

- ✓ **принять рецепт в работу;**
- ✓ **изготовить лекарственную форму, соблюдая все стадии изготовления мазей;**
- ✓ **оформить ЛФ к отпуску;**
- ✓ **заполнить ППК.**

Рецепт. Возьми: Кислоты салициловой
Камфоры поровну по 2,0
Спирта этилового 20 мл.
Смешай. Дай. Обозначь. Для растираний.

Рецепт. Возьми: Димедрола 0,1
Настойки валерианы 1 мл.
Ланолина безводного 10,0
Смешай, чтобы получилась мазь
Дай, Обозначь. Мазь для ног.

Рецепт. Возьми: Мази кислоты салициловой 1% - 50,0
Дай. Обозначь. Мазь для рук.

Задание 12. Определите порядок изготовления комбинированных мазей (мазь-раствор, мазь-эмульсия, мазь-суспензия):

1 этап: _____	2 этап: _____
3 этап: _____	

Задание 13. Решите ситуационную задачу:

Возьми: Димедрола 0,3
 Сульфадимезина 0,5
 Камфоры 0,1
 Вазелина 30,0
 Смешай. Выдай.

Обозначь. Для смазывания слизистой носа.

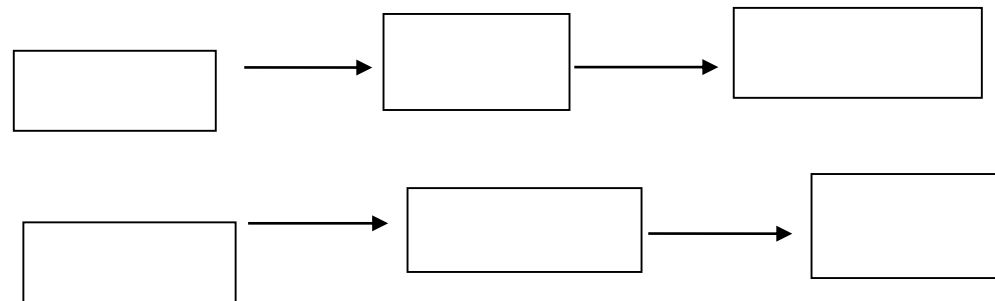
Студент поместил в ступку 0,1 камфоры и 0,5 сульфадимезина, измельчил в присутствии этанола (10 кап.), добавил частями вазелин и перемешал. Полученную массу отодвинул к краю ступки. В центр ступки поместил 0,2 димедрола, растворил его в 3-4 каплях воды. Полученную эмульсию перемешал с ранее приготовленной и помещенной на край ступки мазью. Готовую мазь поместил в баночку. Оформил к отпуску этикеткой «Наружное». Оцените действия студента.

Задание 14. Сделайте расчет и составьте технологическую схему изготовления комбинированной мази:

Возьми: Ментола 0,1
 Висмута нитрата осн. 0,5
 Новокаина 0,3
 Ланолина
 Вазелина поровну по 5,0
 Смешай. Выдай.

Расчет:

Обозначь. Для нанесения _____
 на пораженные участки кожи.



Решение ситуационных задач Промышленное производство мазей

Задача 1. Составьте рабочую пропись для получения 100кг линимента алоэ. Кр_{асх}=1,1. Опишите технологический процесс.

Задача 2. Составьте рабочую пропись для получения 30 кг мази серной простой, Кр_{асх} равен 1,1. Опишите технологический процесс.

Задача 3. Составьте рабочую пропись для получения 125кг мази цинковой, Кр=1,05. Опишите технологический процесс.