МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Нестерильные лекарственные препараты аптечного изготовления в виде твёрдых лекарственных форм** |  | **ОФС.1.8.0005** |
|  |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая общая фармакопейная статья распространяется на нестерильные лекарственные препараты аптечного изготовления в виде твёрдых лекарственных форм.

Общие положения и основные требования к лекарственным препаратам аптечного изготовления установлены в ОФС «Лекарственные препараты аптечного изготовления».

К твёрдым лекарственным формам, в виде которых наиболее часто изготавливают нестерильные лекарственные препараты в аптечных организациях, относят такие лекарственные формы, как порошки, суппозитории, пилюли.

**Особенности технологии**

***Порошок*** –твёрдая лекарственная форма, состоящая из отдельных сухих частиц различной степени дисперсности, обладающая свойством сыпучести. Общие требования к лекарственной форме «Порошки» указаны в ОФС «Порошки».

Нестерильные лекарственные препараты аптечного изготовления в виде порошков представляют собой механические смеси измельчённых веществ – фармацевтических субстанций, лекарственных препаратов, вспомогательных веществ. По составу порошки аптечного изготовления могут быть простыми, состоящими из одной фармацевтической субстанции, или сложными, состоящими из двух и более фармацевтических субстанций, лекарственных препаратов, вспомогательных веществ. Порошки могут быть дозированными (разделёнными на отдельные дозы) и недозированными (неразделёнными на отдельные дозы). По способу применения нестерильные лекарственные препараты аптечного изготовления в виде порошков могут быть предназначены для приёма внутрь, для наружного применения, для местного применения.

Перед изготовлением порошков необходимо рассчитать количества исходных компонентов –фармацевтических субстанций, и, если применимо, лекарственных препаратов, вспомогательных веществ (далее – веществ или ингредиентов). При распределительном способе прописывания порошков необходимо однократные дозы веществ, указанные в рецепте или требовании, умножить на число доз. При разделительном способе прописывания порошков необходимо отвешивать вещества в том количестве, которое указано в рецепте или требовании.

Основные технологические задачи при аптечном изготовлении порошков включают обеспечение: необходимой степени измельчения ингредиентов, для сложных порошков – однородности при смешивании; для дозированных порошков – точности дозирования.

В аптеках порошки могут быть изготовлены с использованием специального технологического оборудования (измельчители, смесители и др.) или в ступках. Для взвешивания ингредиентов порошка и разделения порошковой смеси на дозы по массе, указанные в рецепте или требовании, используют подходящие ручные или электронные весы, для разделения порошковой смеси на дозы по объёму также могут быть использованы дозаторы.

Если количество фармацевтической субстанции (действующего вещества) на всю массу изготавливаемого порошка составляет менее 0,05 г, то для изготовления порошка, как правило, используют тритурацию фармацевтической субстанции (лекарственного препарата) – её смесь с лактозой моногидратом или другими вспомогательными веществами в соотношении 1:10 или 1:100.

Для изготовления порошков в ступке для прописанного в рецепте или требовании состава лекарственного препарата рекомендуется выбрать ступку оптимальной загрузки, при этом общая масса порошка не должна превышать максимальную загрузку ступки с учётом параметров ступки, определённых в табл 1. В зависимости от размера ступки подбирают пестик.

Таблица 1 – Параметры аптечных ступок

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| №  п/п | Диаметр по верхнему ободу, мм | Рабочая поверхность, см2 | Коэффициент ступки | Рабочий объём, см3 | Время измельчения, сек | Загрузка, г | |
| максимальная, г | оптимальная, г |
| 1.\* | 50 | 45 | 1 | 20 | 60 | 1 | 0,5 |
| 2. | 75 | 90 | 2 | 80 | 90 | 4 | 1,5 |
| 3. | 86 | 90 | 3 | 80 | 90 | 4 | 1,5 |
| 4. | 110 | 135 | 3 | 160 | 120 | 8 | 3 |
| 5. | 140 | 225 | 5 | 320 | 150 | 16 | 6 |
| 6. | 184 | 450 | 10 | 960 | 210 | 48 | 18 |
| 7. | 243 | 765 | 17 | 2240 | 300 | 112 | 42 |
| \*Примечание – Далее «ступка №1». | | | | | | | |

Вещество, измельчаемое в ступке первым, теряется в её порах и порах пестика. Количество теряемого вещества зависит от структуры самого вещества. Измельчение и смешивание порошков осуществляют путём последовательного добавления ингредиентов от меньших количеств к большим количествам в предварительно затёртой ступке индифферентным в фармакологическом отношении вспомогательным веществом или лекарственным средством с соблюдением потерь в соответствии с [табл. 2](consultantplus://offline/ref=F14E57A05D33D5671325A005D1FCD7B58A3567FFBD202F4F691E0A56A984D18F60A0CE2B058038BA093965BDE2430D13143A6675596FF19EKC25G). Остальные ингредиенты при изготовлении порошков добавляют в порядке увеличения их массы при соблюдении соотношения 1:20.

Таблица 2 – Нормы потерь лекарственных средств при растирании в ступке №1\*

| №  п/п | Наименование фармацевтической субстанции | Величина потери, мг |
| --- | --- | --- |
| 1. | Бензокаин (Анестезин) | 24 |
| 2. | Аскорбиновая кислота | 12 |
| 3. | Ацетилсалициловая кислота | 33 |
| 4. | Бромкамфора | 15 |
| 5. | Висмута субнитрат (Висмута нитрат основной) | 42 |
| 6. | Метенамин (Гексаметилентетрамин) | 26 |
| 7. | Бендазола гидрохлорид (Дибазол) | 18 |
| 8. | Калия бромид | 15 |
| 9. | Калия йодид | 21 |
| 10. | Кальция глицерофосфат | 25 |
| 11. | Камфора рацемическая (Камфора) | 24 |
| 12. | Кофеин | 15 |
| 13. | Трибромфенолята висмута и висмута оксида комплекс (Ксероформ) | 57 |
| 14. | Хлорамфеникол (Левомицетин) | 29 |
| 15. | Магния карбонат гидрат (Магния карбонат основной) | 19 |
| 16. | Магния сульфат | 17 |
| 17. | Рацементол (Ментол) | 10 |
| 18. | Натрия бензоат | 20 |
| 19. | Натрия гидрокарбонат | 11 |
| 20. | Натрия салицилат | 23 |
| 21. | Никотиновая кислота | 15 |
| 22. | Резорцинол (Резорцин) | 27 |
| 23. | Салициловая кислота | 55 |
| 24. | Сера (Сера осажденная) | 24 |
| 25. | Сульфаниламид (Стрептоцид) | 23 |
| 26. | Сульфадимидин (Сульфадимезин) | 18 |
| 27. | Теофиллин | 16 |
| 28. | Терпингидрат | 15 |
| 29. | Фенилсалицилат | 24 |
| 30. | Цинка оксид | 36 |
| \*Примечание – Для ступок других размеров, указанных в [пунктах 2](consultantplus://offline/ref=1A28EF2E9C6A5C3D76BDEB58761EAFA3B966B638AF5F871575057FE92BC08F936CFA9D95260025B8D8823A48B95790BD25F94F577685A8F2C7B3H) – [7 табл. №1](consultantplus://offline/ref=1A28EF2E9C6A5C3D76BDEB58761EAFA3B966B638AF5F871575057FE92BC08F936CFA9D95260025B4D8823A48B95790BD25F94F577685A8F2C7B3H) величину потери, взятую для ступки №1, умножают на коэффициент рабочей поверхности. Максимальная загрузка каждого номера ступки не должна превышать 1/20 части её объёма.  При измельчении в ступке сразу нескольких ингредиентов они измельчаются независимо друг от друга, поэтому в ступке более рационально измельчать смесь ингредиентов, чем каждое из них по отдельности. | | |

Требование к необходимой степени измельчения порошков зависит от его способа применения. Если нет других указаний, порошки должны быть измельчены до мелкого порошка и быть однородными при рассмотрении невооружённым глазом. Порошки, предназначенные для присыпок, измельчают до очень мелкого порошка.

Порядок смешивания ингредиентов порошка зависит не только от их количеств, но и от их физико-химических свойств.

Вещества, обладающие красящими свойствами, прибавляют в ступку на последнем этапе смешивания порошков или между слоями некрасящих ингредиентов и тщательно смешивают до однородной по цвету массы.

Легкораспыляющиеся/легковесные вещества добавляют в ступку в последнюю очередь. При выборе номера ступки для порошков, в состав которых входят такие вещества, необходимо учитывать, что масса легковесного вещества теоретически удваивается.

Трудноизмельчаемые лекарственные средства (тимол, йод, камфора, левоментол, борная кислота и др.) измельчают при необходимости с использованием жидкого лекарственного средства (например, спирт этиловый 95 % из расчета 10 капель на 1 г измельчаемого вещества).

Жидкие лекарственные средства, пахучие вещества, входящие в состав порошка, прибавляют к измельчённой смеси порошка в последнюю очередь с сохранением при этом основного свойства порошка – сыпучести.

Изготовление нестерильных порошков из готовых лекарственных препаратов осуществляют по указанному врачом составу изготавливаемого лекарственного препарата и вспомогательному веществу (при необходимости) в рецепте или требовании.

Допускается изготовление порошков из готовых лекарственных препаратов в виде твёрдых лекарственных форм (таблеток, капсул), обеспечивающих немедленное высвобождение лекарственных средств. Не допускается изготовление порошков из готовых лекарственных препаратов в виде лекарственных форм (таблеток, капсул) пролонгированного действия и покрытых кишечнорастворимой оболочкой.

При изготовлении порошков из таблеток их измельчают. Если в состав таблетки входят наркотические средства, психотропные, сильнодействующие и ядовитые вещества, то предварительно измельчают индифферентное вспомогательное вещество.

При изготовлении порошков из капсул их содержимое вводят в порошки по правилам изготовления лекарственных препаратов в форме порошков с учётом физико-химических свойств ингредиентов.

Масса одного порошка, изготовленного из готовых лекарственных препаратов в виде твёрдых лекарственных форм (таблеток, капсул), должна быть не менее 0,1 г. При отсутствии в рецепте или требовании указания о вспомогательном веществе, при изготовлении порошка из других лекарственных форм (таблеток, капсул) используют индифферентное вспомогательное вещество, в т.ч. входящее в состав данных лекарственных форм (таблеток, капсул).

Рекомендации по изготовлению порошков из готовых лекарственных препаратов в виде твёрдых лекарственных форм приведены в ОФС «Выбор лекарственных форм для детей» (раздел «Модификация лекарственных форм»).

***Суппозитории*** –твёрдая дозированная лекарственная форма, предназначенная для введения в полость тела и расплавляющаяся (растворяющаяся, распадающаяся) при температуре тела.

Лекарственные препараты аптечного изготовления в виде лекарственной формы «Суппозитории» 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. Общие требования к лекарственной форме «Суппозитории» указаны в ОФС «Суппозитории».

При аптечном изготовлении суппозиториев 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.

Для аптечного изготовления суппозиториев также могут быть использованы вспомогательные вещества: консерванты, антиоксиданты, активаторы всасывания и др.

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

Введение в суппозитории лекарственных средств и вспомогательных веществ (при наличии) зависит от их физико-химических свойств, прежде всего от растворимости в суппозиторной основе или воде, а также от их прописанного количества.

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 суппозиториев от выписанной массы, приведённых в ОФС «Лекарственные препараты аптечного изготовления».

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»).

При изготовлении суппозиториев методом ручного формования (выкатывания) масло какао предварительно измельчают в стружку и его рассчитанное количество добавляют частями к лекарственным средствам и вспомогательным веществам (при наличии), измельчённым и смешанным в ступке. Полученную массу уминают в ступке для улучшения пластичности до получения однородной суппозиторной массы. Используя соответствующее оборудование для выкатывания суппозиториев, из полученной суппозиторной массы формируют брусок или цилиндрический стержень определённой длины, осуществляют разделение бруска (стержня) на дозы, затем из каждой дозы выкатывают суппозиторий соответствующей формы.

При изготовлении суппозиториев методом выливания расплавленную суппозиторную массу помещают (выливают) в специальные формы соответствующего оборудования. Формы для изготовления суппозиториев перед выливанием предварительно охлаждают и смазывают жидкостью, не родственной суппозиторной основе.

При расчёте количества суппозиторной основы при изготовлении суппозиториев 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/Еж) в соответствии с табл. 3. Коэффициент замещения (Еж) показывает количество лекарственного средства, которое занимает такой же объём, как и 1,0 г жировой основы. Обратный коэффициент замещения (I/Еж) показывает количество жировой основы, которое занимает такой же объём, как и 1,0 г лекарственного средства.

Таблица 3 – Коэффициенты замещения (EЖ) и обратные коэффициенты замещения (I/EЖ) некоторых лекарственных средств

| №  п/п | Наименование фармацевтической субстанции | Коэффициент замещения  (Eж) | Обратный коэффициент замещения  (I/Eж) |
| --- | --- | --- | --- |
| 1. | Ампициллин | 1,72 | 0,59 |
| 2. | Метамизол натрия (Анальгин) | 1,27 | 0,79 |
| 3. | Бензокаин (Анестезин) | 1,33 | 0,75 |
| 4. | Апилак | 1,48 | 0,68 |
| 5. | Аскорбиновая кислота | 1,73 | 0,58 |
| 6. | Бензилпенициллин натрия  (Бензилпенициллина натриевая соль) | 1,75 | 0,57 |
| 7. | Борная кислота | 1,60 | 0,625 |
| 8. | Висмута субнитрат (Висмута нитрат основной) | 4,80 | 0,21 |
| 9. | Декстроза (Глюкоза) | 1,23 | 0,81 |
| 10. | Висмута субгаллат (Дерматол) | 2,60 | 0,38 |
| 11. | Ихтаммол (Ихтиол) | 1,10 | 0,91 |
| 12. | Кальция глюконат | 2,01 | 0,50 |
| 13. | Камфора рацемическая (Камфора) | 0,98 | 1,02 |
| 14. | Трибромфенолята висмута и висмута оксида комплекс (Ксероформ) | 4,80 | 0,63 |
| 15. | Хлорамфеникол (Левомицетин) | 1,59 | 0,63 |
| 16. | Клещевины обыкновенной семян масло жирное (Масло касторовое) | 1,00 | 1,00 |
| 17. | Натрия бромид | 2,22 | 0,45 |
| 18. | Натрия гидрокарбонат | 2,12 | 0,47 |
| 19. | Натрия салицилат | 1,98 | 0,52 |
| 20. | Прокаина гидрохлорид (Новокаин) | 1,40 | 0,71 |
| 21. | Папаверина гидрохлорид | 1,59 | 0,63 |
| 22. | Парафин твёрдый (Парафин) | 1,00 | 1,00 |
| 23. | Серебра протеинат 8 % (Протаргол) | 1,40 | 0,71 |
| 24. | Резорцинол (Резорцин) | 1,41 | 0,71 |
| 25. | Сера (Сера осажденная) | 1,41 | 0,71 |
| 26. | Стрептомицина сульфат (Стрептомицин) | 0,26 | 0,80 |
| 27. | Теофиллин | 1,23 | 0,81 |
| 28. | Фенилсалицилат | 1,40 | 0,72 |
| 29. | Фенобарбитал | 1,40 | 0,71 |
| 30. | Фуразолидон | 1,81 | 0,55 |
| 31. | Цинка оксид | 4,00 | 0,25 |
| 32. | Цинка сульфат | 2,00 | 0,50 |
| 33. | Аминофиллин (Эуфиллин) | 1,25 | 0,80 |

***Пилюли*** –твёрдая дозированная лекарственная форма для приёма внутрь в виде шариков, как правило, массой от 0,1 г до 0,5 г, диаметром не более 8 мм, полученных из однородной пластичной массы. Пилюли массой более 0,5 г называются болюсами.Общие требования к лекарственной форме «Пилюли» указаны в ОФС «Пилюли».

Нестерильные лекарственные препараты аптечного изготовления в виде лекарственной формы «Пилюли» изготавливают с использованием специального оборудования методом ручного формования.

Особенность технологии аптечного изготовления пилюль заключается, как правило, в самостоятельном выборе специалистом вспомогательных формообразующих веществ для получения пилюльной массы, которая должна быть однородной, пластичной, состоящей из смеси лекарственных средств и вспомогательных веществ, легко отстающей от стенок ступки и пестика. Введение лекарственных средств в состав пилюльной массы необходимо осуществлять с учётом их физико-химических свойств и растворимости. Полученную пилюльную массу дозируют с использованием соответствующего оборудования, формируют пилюли и обсыпают вспомогательным веществом, предназначенным для этой цели.

Для быстрого и качественного изготовления и отпуска нестерильных лекарственных препаратов в виде твёрдых лекарственных форм по рецептам и требованиям используют заранее изготовленные лекарственные препараты в виде внутриаптечной заготовки и фасовки, а также полуфабрикаты, включая тритурации.

Тритурации изготавливают в количестве, достаточном для обеспечения примерно месячной потребности. Для уменьшения расслаивания тритурации при хранении, рекомендуется вновь её перемешивать в отдельной ступке через каждые 15 дней.

Номенклатура лекарственных препаратов в виде внутриаптечной заготовки твёрдых лекарственных форм зависит от специфики аптечной организации.

**Испытания (контроль качества)**

Испытания нестерильных лекарственных препаратов аптечного изготовления в виде твёрдых лекарственных форм проводят на основании требований действующих нормативных документов, утверждённых уполномоченным федеральным органом исполнительной власти, в соответствии с требованиями и положениями по внутриаптечному контролю лекарственных препаратов аптечного изготовления, указанными в ОФС «Лекарственные препараты аптечного изготовления».

**Упаковка**

# Выбор системы упаковки/укупорки для нестерильных лекарственных препаратов аптечного изготовления в виде твёрдых лекарственных форм осуществляют на основании общих требований к упаковке и критериев выбора упаковки для лекарственных препаратов в конкретной лекарственной форме в соответствии с ОФС «Упаковка лекарственных средств», а также следующих специфических требований, касающихся лекарственных препаратов аптечного изготовления в виде твёрдых лекарственных форм.

*Порошки.* Первичной упаковкой нестерильных лекарственных препаратов в виде дозированных порошков могут быть бумажные капсулы (простые, вощёные, парафинированные или пергаментные), а также твёрдые желатиновые капсулы и др.Выбор капсул необходимого качества для порошков зависит от физико-химических свойств веществ, входящих в состав порошка. Капсулы с порошком помещают в картонную коробку или бумажный пакет **–** вторичную, потребительскую упаковку или в другие виды упаковки. Недозированные порошки отпускают пациенту, как правило, в бумажных двойных пакетах, или в картонных коробках, или в банках стеклянных или из полимерного материала.

*Суппозитории.*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, как правило, 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.

*Пилюли.*Лекарственные препараты аптечного изготовления в виде пилюль упаковывают в стеклянные, полимерные банки или картонные коробки.

**Маркировка**

Маркировка лекарственных препаратов аптечного изготовления, включая нестерильные лекарственные препараты в виде твёрдых лекарственных форм, осуществляется в соответствии с правилами изготовления и отпуска и ОФС «Лекарственные препараты аптечного изготовления».

Кроме обязательных надписей маркировка лекарственных препаратов аптечного изготовления в виде твёрдых лекарственных форм должна содержать дополнительные предупредительные надписи:

- «Хранить в сухом месте» – порошки, пилюли;

- «Хранить в защищённом от света месте» – лекарственные формы, содержащие светочувствительные вещества».

**Хранение**

# В соответствии с требованиями ОФС «Хранение лекарственных средств», в упаковке, обеспечивающей стабильность в течение установленного срока годности нестерильного лекарственного препарата аптечного изготовления в виде твёрдой лекарственной формы, с соблюдением условий, указанных в маркировке лекарственного препарата.

**Срок годности**

Срок годности отдельных наименований нестерильных лекарственных препаратов аптечного изготовления в виде твёрдых лекарственных форм должен соответствовать установленному сроку годности, указанному в правилах изготовления и отпуска.

Если для указанных лекарственных препаратов аптечного изготовления срок годности не установлен, то руководствуются следующими данными.

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.