## **ЛЕКЦИЯ 12.**

## **Тема лекции : ПИЛЮЛИ.**

## **ПЛАН ЛЕКЦИИ:**

1. **Характеристика лекарственных форм пилюли.**
2. **Вспомогательные вещества для пилюль.**
3. **Технология изготовления пилюль. Оценка качества и хранение.**

*Пилюли*— *дозированная лекарственная форма для внутреннего применения в виде шариков весом от 0,1 до 0,5 г, приготовленных из однородной пластичной массы.*

Пилюли массой более 0,5 г называются *болюсами (boli)*и применяются в ветеринарии для лечения крупных животных. Пилюли массой менее 0,1 г называются *гранулами (granulae)*и применяются в гомеопатии, а также в ветеринарии для лечения мелких животных и птиц. Наиболее оптимальная масса пилюль — 0,2 г.

Название данной лекарственной формы происходит от лат. *pila*— шар, мяч. До появления таблеток (конец XIX в.) это была основная дозированная лекарственная форма для внутреннего применения. Широкий промышленный выпуск таблеток, драже, капсул вытеснил пилюли, однако, своего значения в технологии они не утратили.

В настоящее время пилюли могут быть прописаны при необходимости назначения индивидуальной дозировки или оригинальной комбинации лекарственных веществ, для приготовления препаратов, нестабильных при длительном хранении, то есть прежде всего при приготовлении прописей, промышленный выпуск которых отсутствует.

В желудочно-кишечном тракте пилюли медленно распадаются под воздействием пищеварительных соков, соответственно медленно происходит и высвобождение лекарственных веществ. Поэтому пилюли можно отнести к дюрантным лекарственным формам (от фр. *durans*— делящийся), обладающим слабым, но более длительным действием. Их обычно назначают при хронических заболеваниях.

Как любая лекарственная форма, пилюли имеют свои преимущества и недостатки. *К их преимуществам относятся:*возможность введения самых различных по физико-химическим свойствам лекарственных веществ; точность дозировки лекарственных веществ; удобство приема (поверхность пилюль при смачивании ослизняется, благодаря этому, а также шарообразной форме пилюли легко проглатываются); маскировка неприятного вкуса и запаха лекарственных веществ; компактность лекарственной формы обеспечивает удобство транспортировки и хранения; возможность локализации действия в различных отделах пищеварительного тракта (кишечнике или желудке); отсутствие раздражающего действия высокой концентрации лекарственных веществ на слизистую оболочку благодаря длительности растворения пилюль.

*Из недостатков данной лекарственной формы следует отметить:*трудоемкость, сложность и длительность приготовления, необходимость использования при этом специальной аппаратуры; необходимость применения большого количества вспомогательных веществ; сложность соблюдения санитарно-гигиенических условий при приготовлении пилюль; нестабильность при длительном хранении (пилюли высыхают, могут подвергаться микробному обсеменению).

*К пилюлям предъявляются следующие требования:*они должны иметь правильную шарообразную форму, не изменяющуюся при хранении; масса одной пилюли должна находиться в пределах от 0,1 до 0,5 г (колебания в массе отдельных пилюль не должны превышать ±5 % от средней массы); они должны быть однородными в разрезе, без блесток и вкраплений; поверхность пилюль должна быть гладкой и сухой; лекарственные вещества должны быть точно дозированы; пилюли должны распадаться в течение не более 1 часа.

Для определения распадаемости 1—2 пилюли помещают в коническую колбу емкостью 100 мл, прибавляют 50 мл воды, имеющей температуру 37±2°С и медленно покачивают колбу 1—2 раза в секунду. Спустя 1 час пилюли должны распасться или превратиться в рыхлую массу, которая разрушается при легком прикосновении стеклянной палочки. Исключение составляют пилюли, покрытые ки-шечнорастворимыми оболочками. Такие пилюли не должны распадаться в течение 2 часов в кислом растворе пепсина (имитация условий желудка), а после промывания водой должны распадаться в щелочном растворе панкреатина (имитация условий кишечника) в течение не более 1 часа.

+Пилюли относятся к всесторонне свободным дисперсным системам с пленочной структурой дисперсионной среды. Они представляют собой высококонцентрированные суспензии и эмульсии, в которых частицы дисперсной фазы равномерно распределены в жидкой дисперсионной среде, имеющей вид непрерывной тонкой пленки. Поскольку состояние дисперсионной среды в пилюлях аналогично такой дисперсной системе как пена, пилюли относят к спумоидам (от лат. *spuma*— пена).

Вводимые в состав пилюль вспомогательные вещества должны придать ей определенные свойства - пластичность и упругость. С учетом свойств и роли вспомогательных веществ в пилюльной массе, их можно разделить на следующие группы:

1) Растворители и жидкие компоненты, поддерживающие необходимую влажность пилюль. Могут обладать слабыми связывающими свойствами: вода, спирт, глицерин, глицерин + вода, сахарный сироп,  
сироп + вода, сироп + глицерин + вода (1:1:8), мед.

2) Вещества, связывающие и эмульгирующие жидкость, склеи­вающие гидрофобные твердые частицы: камеди, декстрин, экстракты солодки и др. растительные экстракты, мука, порошок шиповника.

3) Порошкообразные вещества, уплотняющие массу до пластического состояния и понижающие упругость: растительные порошки крахмал, сахар, молочный сахар, крахмально-сахарные смеси бентонит белая глина, оксид алюминия.

Некоторые из вспомогательных веществ могут носить смешанный характер. Мука, например, содержит сильно набухающую клейковину и слабо набухающий крахмал, который выполняет роль уплотнителя, снижает упругость клейковины. В равной степени это относится и к растительным порошкам. Порошки содержат вещества, способные образовывать клейкие и вязкие растворы, а также много нерастворимых и не набухающих частиц (крахмал, целлюлоза), которые являются типичными пластификаторами. Вода входит практически во все пилюльные массы для пласти­фикации или растворения лекарственных веществ. Однако ее приме некие нежелательно при содержании в пилюлях сердечных гликозидов, поскольку в присутствии воды возможен их гидролиз Не рекомендуется добавление воды к гигроскопичным веществам таким как натрия бромид, так как пилюльная масса расплывается. С набухающи­ми веществами (глина белая, бентонит) в присутствии воды образуется пластичная пилюльная масса, которая быстро распадается вследствие испарения воды. Спирт служит для обработки смолосодержащих пилюльных масс поскольку смолы растворяются или набухают в спирте В случае превышения предельного количества спирта пилюльная масса может сразу потерять пластические свойства и превратиться в вязкую жидкость Глицерин лучше воды пластифицирует некоторые пилюльные мас­сы. При применении глицерина используют его гигроскопичные свойст­ва, что способствует замедлению высыхания массы. Глицерин применя­ют в смеси с водой 1:1.

Сахар (свекловичный или молочный). Свекловичный сахар применяется в виде простого сиропа сахар­ной воды, а также смеси сахарного сиропа, глицерина и воды(1-1-8) Са­хар замедляет высыхание. Слишком большое количество сахара добав­ленное в пилюли, делает их влажными и мягкими, что недопустимо Молочный сахар не поглощает воду, но облегчает распадаемость пи­люль. Сахар может применяться в виде крахмально-сахарной смеси со­става: 1 часть крахмала, 3 части сахара молочного или свекловичного и 3 части глюкозы. Данную смесь целесообразно использовать для изготов­ления пилюль с солями алкалоидов, так как они образуют с экстрактив­ными веществами растительных порошков и экстрактов плохо раствори­мые в воде соединения. Декстрин. Водные растворы декстрина обладают высокой вязкостью и большой склеивающей способностью. Благодаря этому с помощью декстрина можно получать хорошие пилюльные массы. Одновременно декстрин можно использовать как эмульгатор жидких лекарственных веществ, не смешивающихся с водой.

Камедь. Аравийская и абрикосовая камеди образуют вязкие рас­творы. Липофильные и склеивающие свойства их выражены еще больше, чем у декстрина. После высыхания камеди придают пилюлям значитель­ную твердость. Благодаря сильной способности связывать воду, они мо­гут применяться в виде порошков для сильно размякших от воды масс. Обычно камеди применяют в виде растворов, приготавливаемых по ме­ре надобности. Кроме того, необходимо учитывать, что камеди удлиняют срок распадаемости пилюль.

Солодковый экстракт. Густой солодковый экстракт - высоковязкая гигроскопичная жидкость, хорошо пластифицирующая пилюльные мас­сы и замедляющая их высыхание. Сухой солодковый экстракт является также хорошим пластифицирующим веществом, но требует добавления глицерина или глицериновой воды. Почти все лекарственные вещества удается превратить в пилюльные массы с помощью солодкового экс­тракта. Необходимо обязательно добавлять порошок корня, иначе пилю­ли плохо распадаются. Недостаток экстракта корня солодки состоит в том, что кислота глицирризиновая не совместима с солями хинина, каль­ция, так как образует нерастворимые соединения.

Экстракты густые одуванчика и полыни - концентрированные, клейкие, вязкие, трудновысыхающие, сиропообразные жидкости. Они богаты сахарами и декстрином. Пригодны для многих пилюльных масс. Однако их следует рассматривать и как горечи.

Растительные порошки корня солодки, алтея состоят, в основном, из мало набухающих веществ - клетчатки, крахмала. Содержат также растворимые вещества: сахара, белки, слизи, пектины, которые после до­бавления воды растворяются и повышают клейкость массы. Поэтому не­которые растительные порошки используют для получения пилюльных масс с резко гидрофобными веществами - камфорой и др.

Мука пшеничная содержит клейковину — растительный белок, от которого зависит связывающее и эмульгирующее действие. Ее используют для получения пилюль с гидрофобными жидкостями - эфирными маслами и др. В качестве склеивающего вещества применяют воду глицериновую.

Крахмал. Основное применение находит при изготовлении пилюль из экстрактов и высоковязких жидкостей. Входит в массу как твердаяфаза. Поскольку при температуре тела крахмал заметно набухает, пилюли с ним будут легко распадаться. Крахмал хорошо сочетать с глюкозой и свекловичным сахаром.

Глинистые минералы (бентонит, белая глина). Отличаются способностью впитывать жидкости, действуют на массу как подсушивающее вещество, придавая пилюлям после высыхания большую твердость. Индифференты ко многим лекарственным веществам. Применяются в случае приготовления пилюль с окислителями: серебра нитрат, перманганат калия. Оксид алюминия может служить заменителем глинистых материалов.

ПОДБОР ОБОРУДОВАНИЯ И ВСПОМОГАТЕЛЬНОГО МАТЕРИАЛА

Приготовление пилюль осуществляют с помощью пилюльной ма­шинки. Перед началом работы стекло и дощечку обертывают пергамент­ной бумагой. Подбирают ступку и пестик.

ПОДГОТОВКА И ВЗВЕШИВАНИЕ ИНГРЕДИЕНТОВ

Подготовка лекарственных веществ зависит от их физико-химических свойств и количеств. Вещества, растворимые в воде и прописанные в небольших коли­чествах, растворяют в минимальном количестве воды. Смолистые веще­ства растворяют в спирте. Вещества, растворимые в воде, но прописанные в больших количе­ствах, и вещества, нерастворимые в воде, вводят в пилюльную массу в виде мельчайших порошков. Смешивание порошкообразных ингредиен­тов осуществляют по общим правилам приготовления порошков. Ядови­тые и сильнодействующие вещества общей массой менее 0,05 г вводят в пилюли в виде тритураций. Необходимо стремиться, чтобы количество наполнителей, вводи­мых в пилюлю, было минимальным, не увеличивало массу пилюль.

СВОЙСТВА ПИЛЮЛЬНОЙ МАССЫ

Подготовленные лекарственные вещества смешивают со связывающими и уплотнителями и тщательно уминают до получения одно-водной, пластичной, достаточно прочной и в меру упругой пилюльной массы. Она не должна прилипать к поверхности ступки и пестика. Кроме того, пилюльная масса не должна рассыпаться и затвердевать. Пилюльная масса должна быть пластичной и упругой. Если упругость низкая, пилюли при хранении деформируются. Если пилюльная масса приобретет излишнюю упругость, из нее трудно вы­катывать шарики. Основные (лекарственные) вещества находятся в пилюльной массе в виде суспензии, либо раствора, либо эмульсии. Пилюльную массу сле­дует рассматривать как пластическую массу, состоящую из двух фаз: 1) гидрофобной или мало гидрофильной твердой фазы; 2) гидрофильной студневидной или высоко вязкой жидкой фазы. Основные вещества мо­гут находиться в любой из этих фаз. Приготовление хорошей пилюльной массы связывается не только с приданием ей необходимой пластичности. Это свойство массы теряет ценность, если выкатанные из нее пилюли будут плохо распадаться в желудочно-кишечном тракте. Пилюли распа­даются тем скорее, чем больше в них содержится растворимых, легко и быстро набухающих веществ. Количество гидрофобных веществ не должно превышать определенного оптимума, иначе это отразится на скорости распадения пилюль. Несомненно, что на распадаемость пилюль влияет также скорость их высыхания. Пилюли будут безукоризненными тогда, когда они медленно теряют содержащуюся в них влагу и внутри не затвердевают. Готовую пилюльную массу взвешивают, ее количество указывают на рецепте или сигнатуре с тем, чтобы при повторном приготовлении пилюли имели тот же размер.

ФОРМИРОВАНИЕ ПИЛЮЛЬНОГО СТЕРЖНЯ, ДОЗИРОВАНИЕ, ОТДЕЛКА ПИЛЮЛЬ

Пилюли выкатывают на пилюльной машинке. Она состоит из дос­ки, двух резаков, деревянной дощечки для выкатывания стержня и роли­ка для округления пилюль. Приготовленную массу выкатывают в стержень такой длины, что­бы он уложился точно между концами резака. Готовый стержень укла­дывают на нижний резак и с помощью верхнего резака осторожно разре­зают на дозы. Нарезанные пилюли закругляют при помощи ролика. Вы­сота бортика должна соответствовать размеру пилюли. Готовые пилюли должны быть одинаковыми, круглыми, гладкими и при падении с высоты 10-15 см отскакивать от доски. В процессе приготовления следует максимально соблюдать требования гигиены. Для того, чтобы пилюли не склеивались, их обсыпают ликоподием примерно 1,0 г на 30 пилюль. Если пилюли изготовлены с использованием вспомогательных веществ белого цвета - крахмально-сахарная смесь глины белой, бентонита - их обсыпают глиной белой. Пилюли можно покрывать оболочками, но только по указанию врача.

покрытие пилюль оболочками

Необходимо в том случае, если требуется, чтобы пилюли распада­лись в кишечнике. Покрытие производится 20% раствором фенилсалицилата в эфире с добавлением 5% танина, чтобы оболочка была сплош­ной и однородной. Хорошо выкатанные и сухие снаружи пилюли поме­шают в круглую коробочку с отверстием в крышке, обливают 1-2 мл раствора (на 30 пилюль) и вращают до полного улетучивания эфира. Эту операцию повторяют 2-3 раза.

Покрытие пилюль стеариновой кислотой. Стеариновая кислота нерастворима в желудке и кишечнике, плавится при температуре 69°С, следовательно, оболочка из нее быть настолько тонкой, чтобы перистальтика кишечника могла шить ее механически. Наносится эта оболочка из эфирного слоя. Покрытие пилюль сахаром. Применяют для скрытия неприятного вкуса лекарственных ве­ществ. Используют смесь из равных частей сахара и крахмала. Доста­точно сухие пилюли смачивают очень небольшим количеством раствора гуммиарабика или другой камеди, катая их по тарелочке, смазанной сли­зью. Тотчас после этого влажные пилюли помещают в круглую коробоч­ку со смесью сахара и крахмала и обрабатывают путем вращения. Эту операцию можно повторить несколько раз и нарастить оболочку любой толщины. Блеск придают путем последующего вращения в тальке.

**ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ПИЛЮЛЬ**

Качество пилюль оценивают по внешнему виду, распадаемости, отклонениям от средней массы. Готовые пилюли должны иметь правильную шарообразную форму, которая не должна изменяться при хранении. Поверхность пилюль должна быть сухой и гладкой. На разрезе масса пилюль должна быть од­нородной. Пилюли должны распадаться в воде или хлористоводородной кислоте при температуре 37°С (при легком покачивании колбочки 1-2 раза в сек.) в течение 1 часа, не обнаруживая ядра. Пилюли, покрытые кишечнорастворимыми оболочками, не должны распадаться в течение 2 часов в кислом растворе пепсина, а после промывки водой должны рас­падаться не более чем за 1 час в щелочном растворе панкреатина.

Нормы допустимых отклонений в массе отдельных доз и навески ле­карственных веществ в пилюлях, определены Постановлением №15 от 2000 г. Взвешивают не менее 10 пилюль с точностью до 0,01 г и опреде­ляют их среднюю массу. Отклонения от средней массы для пилюль должны быть не более ±5%.

ОТПУСК И ХРАНЕНИЕ ПИЛЮЛЬ

Пилюли отпускают в коробочках или широкогорлых стеклянных банках с крышками.

Хранят пилюли в сухом прохладном месте во избежание отсыре­вания и заплесневения массы. Особенно легко плесневеет масса, содержащая гигроскопичные вещества (глицерин, сахар). Отсыревание может явиться причиной химических реакций и об­разования в пилюлях новых соединений, в том числе и ядовитых.

ПОДСЧЕТ КОЛИЧЕСТВА ПИЛЮЛЬ

При отпуске большого числа пилюль для быстрой проверки их ко­личества Движенинов предложил использовать равносторонний тре­угольник. Его изготавливают из жести с загнутыми краями. Длина сто­рон от 18 до 22 см. В одном углу загнутые края не смыкаются, его ис­пользуют для выхода пилюль. Пилюли помещают на треугольник и при помощи встряхивания перемещают в один из закрытых углов. Пилюли располагаются рядами: в первом ряду одна пилюля, во втором - две, в третьем - три и т.д. Для подсчета количества пилюль используют формулу 22.1 : Х= [ n (n + 1)/2 ] +K (22.1)

где X - общее количество пилюль; n - количество полных рядов; К - количество пилюль в последнем неполном ряду.

**Аппаратура и оборудование используемое в технологии пилюль.**

Приготовление пилюль осуществляют с помощью пилюльной ма­шинки.

Она состоит из дос­ки, двух резаков, деревянной дощечки для выкатывания стержня и роли­ка для округления пилюль. Перед началом работы стекло и дощечку обертывают пергамент­ной бумагой. Подбирают ступку и пестик.