**ЛЕКЦИЯ 13**

**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ С АНТИБИОТИКАМИ**

**ПЛАН ЛЕКЦИИ**

1. Общая характеристика антибиотиков как лекарственных средств.

2. Общие вопросы технологии.

3. Частная технология лекарственных форм антибиотиков.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИБИОТИКОВ

КАК ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Антибиотики являются весьма эффективными средствами современной медицины, они широко применяются для лечения бактериальных инфекций. Как фармацевтические субстанции, антибиотики характеризуются

следующими особенностями:

1) разнообразие химической структуры и свойств. Это разнообразие

оказывает влияние на технологию лекарственных форм антибиотиков;

2) недостаточно высокая стабильность антибиотиков, особенно слабая кислотоустойчивость антибиотиков при хранении (нестабильность

связана с особенностями их химического строения и недостаточной степенью очистки);

3) плохая растворимость ряда антибиотиков в воде;

4) взаимодействие со многими вспомогательными веществами н

фармацевтическими субстанциями;

5) термолабильность многих антибиотиков;

6) высокая чувствительность антибиотиков к действию ферментов и

микроорганизмов;

7) широкое применение комбинированной антибиотикотерапии.

Комбинированное лечение антибиотиками применяют при смешанных инфекциях, при длительном лечении (туберкулез), при лечении особо

тяжелых инфекций (сепсис). В последние годы эффективность комбинированного лечения антибиотиками не очень высокая. Нередко комбинирование антибиотиков приводит к затяжному течению инфекции. Иногда - сопровождается вторичными инфекциями, которые вызываются устойчивыми возбудителями.

Первую i ру liny несовместимых сочетаний составляют ототоксические, т. е. влияющие на слух, антибиотики. Это стрептомицин, аминогликозиды: неомицин, мономицин, канамицин, гентамицин, противотуберкулезный антибиотик флоримицин. При сочетании двух таких средств, даже

с интервалом в 2-3 недели один после другого, их ототоксическое действие

суммируется. При применении обычных терапевтических доз наступает

ослабление слуха, а иногда полная необратимая глухота. При применении

у маленьких детей может развиться глухонемота.

Вторую группу несовместимых средств составляют нефротоксические: полимиксин, амфотерицин В, метициллин, неомицин, мономицин,

канамицин, гентамицин.

Третья группа — гепатотоксические антибиотики: новобиоцин, рифампицин, тетрациклиновые антибиотики.

Четвертая группа - антибиотики, действующие на «фоветворные органы: левомицетин, ристомицин, гризеофульвин, брунеомицин, рубомицин.

Несовместимости антибиотиков друг с другом и с другими веществами могут быть вызваны особенностями химической структуры и другими причинами. Мы сегодня рассматриваем коротко, т. к. часть материала

вы изучали в курсе фармацевтической химии (повторить), часть материала

будете изучать в курсе фармакологии.

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ТЕХНОЛОГИИ

Как уже было отечено, антибиотики характеризуются повышенной

чувствительностью к воздействию ферментов и микроорганизмов. Например, пенициллин разрушается пенициллиназой и другими ферментами

группы гидролаз. При контакте с микроорганизмами антибиотик расходуется не по назначению. Речь идет о микрофлоре, которую содержит воздух, посуда, вспомогательный материал, растворители, фармацевтические

субстанции и вспомогательные вещества, вводимые в лекарственную форму. При этом наблюдается снижение активности антибиотика. Лекарственная форма не проявит ту степень действия, на которую рассчитывает

врач. Чтобы защитить антибиотики от действия ферментов и микроорганизмов, все лекарственные формы с антибиотиками готовят в асептических условиях. При приготовлении используют стерильную посуду, стерильный вспомогательный материал, по возможности стерилизуют растворители, фармацевтические субстанции и вспомогательные вещества.

Чтобы полностью избавиться от микроорганизмов, желательно было бы

лекарственную форму простерилизовать. Однако стерилизуют только рас

Кроме того, не все антибиотики можно сочетать друг с другом. Недопустимым является применение сочетаний таких средств, которые оказывают однотипное побочное действие.творы левомицетина. Все остальные антибиотики термолабильны. В процессе приготовления лекарственных форм их можно нагревать до 40-45°С.

Растворы термолабильных антибиотиков готовят на предварительно простерилизованной воде.

В процессе производства антибиотики подвергают биологической

стандартизации. Их активность выражают в единицах действия ЕД. Врач в

рецепте, как правило, прописывает антибиотик в единицах действия. Фармацевт должен отпустить в единицах массы - в граммах. Государственная

Фармакопея приводит таблицу, показывающую соотношение между массой и единицами действия антибиотиков.

**ЧАСТНАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ АНТИБИОТИКОВ**

Пенициллины. Применяются в медицинской практике более SO лет. До сих лор антибиотики этого ряда чаще всего встречаются при изготовлении лекарственных форм ex tempore. Это и природные (бензиппенициллин, феноксиметилпенициллин), и полусинтетические (оксациллин, метициллин, ампициллин). Они эффективны при лечении целого ряда инфекций: пневмонии, менингита, сепсиса, септического эндокардита, стрептококковой анаэробной инфекции. В отличие от других антибиотиков, пенициллины малотоксичны.

Пенициллины быстро выводятся из организма. Для обеспечения эффективности их действия необходимо вводить 4-5 раз в сутки.

Пенициллин является производным тиазолидина, содержащим очень нестойкое р-лактамное кольцо. Это кольцо легко гидролизуется. Органические кислоты превращают пенициллин в неактивную пенилловую кислоту. Спирты (этиловый, глицерин) инактивируют пенициллин, образуя сложные эфиры пенициллоиновой кислоты. Соли тяжелых металлов также инактивируют пенициллин, расщепляя тиазолидиновое кольцо.

Учитывая неустойчивость водных растворов пенициллина, для приготовления растворов для инъекций в заводских условиях готовят порошок во флаконах. В качестве растворителей применяют изотонический раствор хлорида натрия, 5% раствор глюкозы, растворы новокаина 0,25 - 0,5% концентрации. Растворы новокаина имеют pH 3,8-4,5, растворы глюкозы - 3,0-4,0. Пенициллин наиболее устойчив при pH 6,0-7,0. Поэтому растворять его необходимо в перечисленных растворах непосредственно перед введением.

Из пенициллина в условиях аптеки готовят растворы для промывания полостей, глазные и ушные капли, капли для носа, порошки для вдуваний и присыпки, дерматологические и глазные мази. Водные растворы готовят обычно из расчета 20000-100000 ЕД в 1 мл.

*Rp: Benzylpemcillini-natrii 150000 ED*

*Sol. Natrii chloridi isotonicae 100,0*

*M.D.S. Для промывания ран.*

В простерилизованном 0,9% растворе натрия хлорида растворяют 0,09 г бензилпенициллина натриевой соли. Процеживают в стерильный флакон для отпуска через комок стерильной ваты. Из-за нестабильности растворы пенициллина хранят в аптеке 1 сутки.

Мази бензилпенициллина применяют в дерматологии и в глазной практике. Мази готовят из расчета 10000 ЕД в 1 г. Состав мази:

*Rp: Benzylpenicillini-natrii 1 000 000 ED*

*Lanolini anhydrici 20,0*

*Vaselini ad 100,0*

В качестве основы применяется сплав вазелина с ланолином безводным в соотношении 4:1. Мази, приготовленные на чистом вазелине, не обладают антибиотическим действием. Несмотря на хорошую растворимость в воде, пенициллин вводят в мази по типу суспензии. В таком виде антибиотик более устойчив.

В асептических условиях в стерильной ступке растирают 0,65 бен- зилпенициллина натрия с небольшим количеством стерильной, подогретой до 40С мазевой основы. Затем при постоянном перемешивании добавляют по частям оставшуюся основу. Срок хранения мази 10 суток.

В присыпках и порошках для вдуваний соли бензилпенициллина прописывают с тальком, белой глиной, оксидом цинка, а также сульфаниламидными препаратами - стрептоцидом, сульфадимезином, норсульфазолом. .Все перечисленные вещества являются термостабильными. Для приготовления порошков их предварительно стерилизуют в сухожаровом шкафу при t= 180е или 200° - от 10 до 60 минут в зависимости от массы.

*Rp: Benzylpenicillini*- *natrii 500000 ED*  *0,03*

*Norsulfazoli 5,0*

*M. D. S. Присыпка*

*5 г* стерильного норсульфазола растирают в стерильной ступке. Часть порошка отсыпают на капсулу, оставив в ступке примерно 0,03 г. Вносят бензилпенициллин, растирают и смешивают. Добавляют по частям оставшийся норсульфазол. Этикетка: "Наружное", "Хранить в сухом месте”. Отпускают в стерильной, плотно укупоренной банке. Срок хранения 10 суток.

Стрептомицин. Является более стабильным антибиотиком, чем пенициллин. Тем не менее он содержит альдегидную группу, которая легко окисляется до карбонильной. При этом лекарственное средство теряет свои антибиотические свойства. Поэтому стрептомицин не совместим с веществами, обладающими окислительными свойствами. Кроме того, он не совместим с кислотами, щелочами, гормонами щитовидной железы, барбитуратами, глюкозой, натрия тиосульфатом, а также с препаратами, рефлекторно возбуждающими сосудо-двигательный и дыхательный центры (лобелином, кордиамином).

В настоящее время стрептомицин применяют в основном для лечения туберкулеза в сочетании с пенициллином, полимиксином и сульфаниламидными препаратами.

Он не совместим с антибиотиками: неомицнном, тетрациклинами, гентамицином и канамицином.

В аптеке готовят глазные капли и суспензии стрептомицина для смазывания раневой поверхности.

Глазные капли готовят на изотоническом растворе хлорида натрия из расчета 10 000 -100 000 ЕД в 1 мл.

Для смазывания ран применяют суспензию стрептомицина в рыбьем жире или касторовом масле:

*Rp:Streptomycini sulfatis 75 000 ED*

*OleiRiciniI5,0*

*M. D. S. Для смазывания ран.*

В стерильной ступке 0,07 г стрептомицина сульфата растирают

с небольшим количеством стерильного касторового масла. Затем по частям добавляют оставшееся масло. Переносят в стерильную башу для отпуска. Этикетка: "Наружное”, "Перед употреблением взбалтывать", "Хранить в прохладном, защищенном от света месте".

У аптечных работников при длительном контакте со стрептомицином могут развиться дерматиты, поэтому рекомендуется работать в респираторах, резиновых перчатках и защитных очках.

Левомицетин. Левомицетин плохо растворим в воде, легко в спирте. Это термостабильный антибиотик, его водные растворы можно стерилизовать при температуре 100°С (он выдерживает нагревание до 110°С).

Лекарственные средства левомицетина разлагаются под действием света и щелочей. Не совместим с некоторыми антибиотиками (ристомици- ном и синтомицином). Одновременное назначение с пенициллином ведет к ослаблению терапевтического эффекта. При лечении пневмонии левоми- цетином и бензилпенициллином наблюдается антагонизм. Левомицетин не назначают с лекарственными средствами, угнетающими кроветворение (сульфаниламиды, производные пиразолона, цитостатики), а также с лекарственными средствами железа и кофеином. Антибиотик противопоказан при псориазе, экземе, грибковых заболеваниях.

Применяют в аптечной практике в глазных каплях, присыпках. Входит в состав спиртовых растворов и суспензий для протирания лица.

В глазных каплях левомицетин обычно прописывается в виде 0,25 % раствора. В качестве консерванта левомицетин входит в состав глазных капель атропина сульфата, пилокарпина г/х, новокаина, дикаина и др.

Левомицетин входит в состав буферного раствора.

Состав:

*Левомицетина 0,2*

*Кислоты борной 1,9*

*Воды очищенной до 100 мл.*

pH раствора = 5,0. Раствор обеспечивает консервирующее и буферное действие и широко применяется при изготовлении глазных капель.

Используют и рацемат левомицетина — синтомицин. Применяют только наружно в виде мазей и линиментов.

Неоминина сульфат. По химическому строению относится к группе аминогликозидов. К этой же группе относится мономицин, канамицин и гентамицин. В отличие от других антибиотике», неомицина сульфат является химически стойким веществом.

Для местного применения можно комбинировать с грамицидином и эритромицином. Неомицина сульфат проявляет ототоксический и нефро- токсический эффект. Поэтому не совместим с антибиотиками первой и второй группы.

При приеме внутрь неомицин не вызывает токсического эффекта, так как плохо всасывается из желудочно-кишечного тракта, оказывает в нем местное действие. Поэтому иногда применяется для санации кишечника. Готовят раствор неомицина сульфата из расчета 1 000 ЕД в 1 мл. Детям грудного и дошкольного возраста дают на прием столько мл, сколько кг весит ребенок. Назначают 2 раза в день.

**Капли для носа:**

*Rp.: Neomicim sulfatis 0,1*

*Sol. Adrenalini hydrochloridi 0,1 %glts 10*

*Sol. Nairn chloridi isotonica 20 ml*

*D. S По 3 капли 3 раза в день*

**0,1 г неомицина сульфата в асептических условиях растворяют в 20 мл стерильного изотонического раствора хлорида натрия. Раствор процеживают в серильный флакон для отпуска, добавляют 10 капель 0,1 % раствора адреналина гидрохлорида.**

**При гнойных заболеваниях кожи (пидермия, инфицированные экземы) применяют мази неомицина сульфата 0,5 % и 2 %.**

**Unqentum Neomycini sulfatis 0,5 % е 2 %.**

**1 000 000 ЕД = 1,564 г.**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **0,5%** | | *2%* | |
| **Состав:** *Neomvcini sulfatis* | *0,782* | | *3,128* |
| *Lanolini anhydrici40,0* | | *40,0* | |
| *Vaselini ad* | *100,0* | | *Ad 100,0* |

вая нестабильность тетрациклинов в водных растворах, все мази готовят по типу суспензий. Антибиотики тщательно растирают с минимальным количеством стерильного вазелинового масла. К готовой пульпе в несколько приемов добавляют охлажденный сплав вазелина с ланолином безводным 6:4.

В дерматологической практике (для лечения угревой сыпи, трофических язв, инфицированных экзем) применяется мазь тетрациклиновая. Содержит 30 000 ЕД антибиотика в 1 г.

Состав: *Tetracyclini hydrochloridi 3,226*

*Lanolini anhudrici 20,0*

*Olei persicori 27,0*

*Cetacei 13,0*

*Vaselini ad 100,0*

Тетрациклина гидрохлорид тщательно растирают с персиковым маслом (сначала • с небольшим количеством, затем постепенно добавляют остальное). К полученной суспензии при перемешивании по частям добавляют сплав спермацета, вазелина и ланолина безводного.

В аптечных условиях могут готовиться глазные капли 0,5 % концентрации и растворы для обработки ожогов и флегмон. Растворы имеют ограниченный срок годности - 2 суток. Готовят также капли для уха 1,5 % на 70 *%* спирте.

Тетрациклин назначают также в суппозиториях:

*Rp.: Tetracyclini hydrochloridi 0,31* 1*3,1*

*Olei Cacao q. s.* 1*26,9*

*M.f.sup.N10*

*D. S. По 1 свече 3раза в день* |*т-30,0*

Как и в мази, в суппозитории тетрациклины вводят исключительно в виде тонко измельченного порошка.

Эритромицин. Относится к группе макролидов. По спектру антимикробного действия близок к пенициллину. Переносится лучше и модет применяться при аллергии на пенициллин. Не совместим с пенициллином, стрептомицином и аминогликозидными антибиотиками. В аптечных условиях готовят суппозитории и мази. Так как эритромицин является легко окисляющимся веществом, в состав мази вводят натрия метабисульфит. Основа: вазелин и ланолин безводный 6:4.

*Rp. : Eritromycini 1 ман. ЕД*

*Lanolini anhydrici 40,0*

*Natrii metabisuljiti 0,01*

*Vaselini ad 100,0*

*Грамицидин.* Применяется в виде спиртовых, водных и масляных растворов для промываний, орошений, смачивания тампонов при лечении гнойных ран, язв, флегмон, фурункулов.

Грамицидин выпускается в виде 2 % спиртового раствора в ампулах. Для приготовления водного раствора основной раствор разводят в 100 раз стерильной очищенной или обычной питьевой водой. Срок хранения водных растворов не более 3 дней.

Спиртовые растворы грамицидина готовят из основного раствора разведением его 70 % спиртом в 100 раз.

Для приготовления жирового раствора ампулированный раствор разводят в 25-30 раз касторовым маслом или рыбьим жиром.

Спиртовые и жировые растворы грамицидина могут храниться долгое время.

Кроме перечисленных лекарственных форм антибиотиков, в аптечной практике применяются водные растворы и мазь полимиксина М сульфата, мазь амфотерицина В, мази и суспензии противогрибкового антибиотика леворина, водные и спиртовые растворы новоиманина.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Главными особенностями технологии лекарственных форм с антибиотиками является приготовление их в асептических условиях, использование стерильных вспомогательных веществ, материалов, лекарственных компонентов и перерасчет единиц действия антибиотиков в единицы массы.