### Лекция №8

### Тема: «Лекарственные формы с антибиотиками»

**План:**

1. Особенности технологии лекарственных форм с антибиотиками.
2. Лекарственные формы с антибиотиками.Технология изготовления.
3. Хранение.
4. Отпуск.
5. **Особенности технологии лекарственных форм с антибиотиками**

 Антибио́тики.  (от [др.-греч.](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%94%D1%80%D0%B5%D0%B2%D0%BD%D0%B5%D0%B3%D1%80%D0%B5%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B9_%D1%8F%D0%B7%D1%8B%D0%BA) [ἀντί](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%BD%D1%82%D0%B8-" \o "Анти-) «против» + [βίος](https://ru.wiktionary.org/wiki/%CE%B2%CE%AF%CE%BF%CF%82) «жизнь»)

это [препараты](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9B%D0%B5%D0%BA%D0%B0%D1%80%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D0%BE%D0%B5_%D1%81%D1%80%D0%B5%D0%B4%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%BE), применяемые для лечения [бактериальных](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%91%D0%B0%D0%BA%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%B8%D0%B8) [инфекций](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%98%D0%BD%D1%84%D0%B5%D0%BA%D1%86%D0%B8%D0%BE%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%B7%D0%B0%D0%B1%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D0%B2%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D1%8F).

Они не действуют против [вирусных](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%92%D0%B8%D1%80%D1%83%D1%81%D1%8B) инфекций. Антибиотики могут убивать микроорганизмы или останавливать их размножение, позволяя естественным защитным механизмам их устранять.

В современной науке и в документах ([ВОЗ](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%92%D0%9E%D0%97) и других организаций) название «антибиотики» не используется, вместо него используется более корректное название этой группы лекарственных веществ — «противомикробные препараты»

В настоящее время антибиотики получают не только из микроорганизмов, но и из иных природных источников. На сегодняшний день это методы биотехнологий, а также получение синтетическим и полусинтетическим путём.

Могут применяться антибиотики не только для подавления заболеваний, но и для задержки злокачественных новообразований.

Важным для выбора оптимального способа изготовления ЛП или ЛФ является учёт физико-химических и фармакологических свойств антибиотиков и влияние на их устойчивость разных факторов внешней среды.

**При изготовлении ЛП, как и ЛФ необходимо учитывать:**

1. Неустойчивость структуры:
   1. Разрушение в кислой и щелочной средах.
   2. Нестабильность водных растворов.
   3. Несовместимость антибиотиков со многими вспомогательными веществами и лекарственными веществами (с кислотами, щелочами, окислителями, солями тяжёлых металлов), при инъекционном введении антибиотиков, особенно внутривенно, добавление других веществ недопустимо.
   4. Термолабильность а/б (только Левомицетин выдерживает нагревание до 110°С). Пенициллина сульфат и другие антибиотики при температуре разрушаются.
   5. Влияние внешних факторов (свет, влажность и др.).
   6. Ограниченные сроки хранения (у водных растворов срок годности **одни** сутки).
2. Необходимость изготовления в асептических условиях:
   1. Разрушение под действием микроорганизмов нестерильных препаратов (разрушение Пенициллина под действием продуцируемых бактериями ферментов).
   2. Повышение пирогенности, возможна интоксикация организма.
   3. Разрушение других веществ препарата продуктами антибиотиков и микроорганизмов.
3. Разрушение при приёме внутрь ферментами ЖКТ и кишечной флоры. Ограничивает применение антибиотиков через рот.
4. Относительно быстрое развитие резистентности.
5. Обозначение в прописи рецепта концентрации антибиотика в биологических единицах действия. Для большинства антибиотиков биологическая активность устанавливается биологическим методом, поэтому и выписывается в ЕД. Для расчета следует обратится к частной фармакопейной статье, где приведены соответствующие коэффициенты перерасчета.
6. Возможность аллергических проявлений, контактных дерматитов. Рекомендуется работать в резиновых перчатках, респираторах, защитных очках.
7. Антагонизм многих антибиотиков: левомицитин + бензилпеницилин, левомицетин + стрептомицин, стрептомицин + тетрациклин.

## **Совместимость антибиотиков между собой: таблица**

|  |  |
| --- | --- |
| **Категорически запрещены комбинации** | |
| Цефалоспорины и Аминогликозиды. | За счёт взаимного потенцирования нефротоксического эффекта, возможно развитие острой почечной недостаточности, интерстициальных нефритов. |
| Хлорамфеникол® и Сульфаниламиды. | Фармакологически не совместимы. |
| [Полимиксин®](https://lifetab.ru/polimiksin-instruktsiya-po-primeneniyu-analogi-otzyivyi-retsept/), [Амфотерицин](https://lifetab.ru/amfoteritsin-v-instruktsiya-po-primeneniyu-analogi-otzyivyi-retsept/" \t "_blank)[®](https://lifetab.ru/amfoteritsin-v-instruktsiya-po-primeneniyu-analogi-otzyivyi-retsept/" \t "_blank), [Ванкомицин®](https://lifetab.ru/vankomitsin-instruktsiya-po-primeneniyu-i-analogi/), Аминогликозиды и Фуросемид®. | Резкое усиление ототоксичного эффекта, вплоть до полной потери слуха. |
| Фторхинолоны и нитрофураны. | Антагонисты. |
| Карбапенем® и другие бета-лактамы. | Выраженный антагонизм. |
| Цефалоспорины и Фторхинолоны. | Тяжёлая лейкопения, явный нефротоксичный эффект. |
| **Запрещено смешивать и вводить в одном растворе (шприце):** | |
| Пенициллины не смешивают с аскорбиновой кислотой, витаминами группы В®, [гентамицином®](https://lifetab.ru/instruktsiya-po-primeneniyu-gentamitsina-v-ukolah-i-mazi-otzyivyi-vrachey/), аминогликозидами. | |
| Цефалоспорины (особенно цефтриаксон®) не сочетают с глюконатом кальция. | |
| [Ампициллин®](https://lifetab.ru/instruktsiya-po-primeneniyu-ampitsillin-v-tabletkah-analogi-otzyivyi/) и гидрокортизон. | |
| Карбенициллин® с канамицином®, гентамицином®. | |
| Тетрациклины с сульфаниламидами не сочетают с гидрокортизоном, солями кальция, содой. | |
| **Все антибактериальные препараты, абсолютно, не сочетаемы с гепарином.** | |

1. Растворяется в спирте: эритромицин, грамицидин, новоиманин, левомицетин 1:400, все пенициллины теряют фармакологическую активность.

Антибиотики могут быть назначены в любой ЛФ для наружного и внутреннего применения.

1. **Лекарственные формы с антибиотиками.**

**Порошки**

Перед изготовлением по возможности проводят предварительную термическую стерилизацию, всех других ЛВ выдерживающих прокаливание в сушильном шкафу при t>1800С - 2000С. Предварительно стерилизуют NaCl, новокаин, сульфаниламиды, эфедрин, тальк, ZnO, глину белую и другие термоустойчивые порошки. Хранят приготовленные ЛФ с антибиотиками в стерильных стеклянных флаконах при t не выше 30̊ не более 10 суток. Если нет других указаний в соответствии с фармацевтической статьей.

Пенициллиновые присыпки используют для разных целей. Для покрытия поверхности ран или вдувания в полости тела, не следует применять соли бензилпенициллина, т.к. вызывают раздражения. Для вдувания в нос – бензилпенициллин отпускают в смеси с сульфаниламидами.

Rp.: Benzilpenicyllini 300 000 ЕД

Streptocidi

Sulfadimezini aa 3,0

Ephedrini hydrochloridi 0,3

M.f. pulvis

D. S.

1 000 000 ЕД – 0,65 пенициллина

Прописана ЛФ в которую входит антибиотик. Готовят в асептических условиях. Для изготовления этой ЛФ предварительно стерилизуют стрептоцид, сульфадимезин и эфедрина гидрохлорид.

Бланк 148/у-88 на учете ***эфедрина г/х****.* Это твердая лекарственная форма для наружного применения, сложный недозируемый порошок, в составе которого антибиотик, свободная гетерогенная дисперсная система, обладающая свойством сыпучести.

**Т.О**. Готовим согласно ГФ и пр.МЗ РФ № 751н в асептических условиях, согласно пр.МЗ РФ №309. Учитываем, что стрептоцид и сульфодимезин – трудноизмельчаемые вещества, а также потери при растирании в ступке.

0,65 – 1 000 000 ЕД

Х г ---- 300 000 ЕД

0,65 х 300 000/100 000 = 0,195~0,2 отвешиваем пенициллин

3,0 х 5 кап = 15 капель крепкого спирта необходимо добавить для растирания стрептоцида и сульфодимезина.

Находим соотношение 3,0 / 0,3 = 10

Для того чтобы затереть поры ступки нужно посмотреть таблицу потерь, чем меньше вещества теряется, тем и затираем. У сульфодимезина потери меньше, поэтому первым в ступку помещаем его, откапывают 15 капель спирта, растираем и высыпаем на капсулу; отвешиваем 3,0 стрептоцида и высыпаем в ступку, откапываем 15 капель спирта, растираем стрептоцид. Соотношение 1:10 – не отсыпаем. Идем к ответственному лицу с рецептом и ступкой в которой 3,0 стрептоцида. Полученный эфедрин гидрохлорид растираем, расписываемся в получении на оборотной стороне рецепта и идем на рабочее место. Отвешиваем 0,2 бензилпеницилина высыпаем в ступку, засыпаем растертым сульфодимезином (так фармацевт защищает себя от вдыхания антибиотика) и смешиваем до однородности. Высыпаем в стерильный пенициллиновый флакон, герметично укупориваем, под обкатку. Срок хранения 10 дней. Этикетка: наружное. Больному отдаем сигнатуру. Для учета рецепт остается в аптеке.

Порошки и присыпки в смеси с сульфаниламидами, тальком, ZnO - срок годности 10 суток.

**Водные растворы**

Антибиотики, растворенные в воде способны терять в водной среде свою активность. Растворы готовят на стерильной воде очищенной для внутреннего и наружного применения, на воде для инъекций или на стерильном 0,9% растворе NaCl. Растворы малоустойчивы, поэтому их готовят **ex tempore**.

Водные растворы бензилпеницилина Na соли для промывания полостей, а также капли (глазные, ушные, для носа) готовят в асептических условиях на стерильном изотоническом растворе NaCl из расчета 0,65 антибиотика на 1 млн ЕД.

Бензилпеницилина Na и К соли готовят в аптечных условиях: для промывания полостей в изотонических растворах NaCl и глюкозы, или в растворе новокаина 0,25 – 0,5% и применяется свежеприготовленными.

Глазные капли готовят на изотоническом растворе NaCl. Добавляют антибиотик в асептических условиях (стерилизовать нельзя).

Стрептомицина сульфат в растворах обладает большей устойчивостью чем соли бензилпеницилина

Водные растворы левомицетина более устойчивы. Их могут готовить на боратном буфере состава: Na тетрабората и NaCl по 0,2, кислоты борной 1,1, воды очищенной до 100 мл, рН этого буферного состава 7,4. Капли выдерживают термическую стерилизацию насыщенным паром (режим стерилизации t = 1000C в течение 30 минут. Готовят 0,2%, 0,25% и 0,1% растворы левомицетина - срок годности 7 суток в прохладном месте. В глазной практике применяется левомицетин 0,25% комбинированный с кислотой борной, рибофлавином, глюкозой, кислотой аскорбиновой, димедролом, эфедрином, дианином, скополамином. Левомицетин может применяться в качестве консерванта в глазных каплях с атропином сульфата, дикаином, новокаином, платифилинна гидротартратом, цинка сульфатом Капли глазные с левомицетином на р-ре борной кислоты:

|  |  |
| --- | --- |
| . | Левомицетина 0,01 г,  Раствора борной кислоты 2% - 10 мл |

Срок годности 30 суток в прохладном месте, рН = 5

\*\*\*

Левомицетина 0,02 г,

Цинка сульфата 0,03 г,

Резорцина 0,05 г,

Раствора борной кислоты 2% - 10 мл

Срок годности 15 суток в прохладном месте

обеспечивают консервирование (антимикробное и антигрибковое), буферное и изотоническое действие. Водный раствор левомицетина длительно сохраняет стабильность около 2х лет при t = 5 ̊С.

Глазные капли с антибиотиками обычно выписываются в концентрациях, практически не влияющих на величины осмотического давления, их готовят на 0,9% NaCl. Исключение составляют капли содержащие кроме антибиотика KI, кислоту борную, глюкозу и другие вещества в изотонических и гипертонических концентрациях. Если эти вещества совместимы с антибиотиками.

***При изготовлении растворов для оториноларингологии, капли в ухо*,** к водным растворам добавляют глицерин. Для лечения гнойных отитов, гайморитов применяют 0,01 – 0,1% раствор, полученный разведением 1% спиртового раствора новоиманина водой для инъекций. ***Срок хранения – не более 1 суток.***

Нередко в каплях для носа вместе с бензилпеницилином назначают эфедрина гидрохлорид; 0,1% р-р адреналина г/хл. Такие прописи следует считать нерациональными т.к. выписанные вещества через 4ч инактивируют соли бензилпеницилина на 30-40%.

Особенности изменения объема при растворении в концентрации 3% и более те же, что и в других водных растворах. В этом случае применяется KУO или берут 2/3 от объема.

*Неомицина сульфат* – антибиотик из группы аминогликозида, в эту группу входят каномицин и гентамицин. По химической структуре имеет сходства со стрептомицинами, но с последними фармакологически несовместимы. В аптечной практике из неомицина готовят не только капли в нос, также готовят мази, растворы для промывания и орошения ран.

**Растворы спиртовые** более устойчивы чем водные, но соли бензилпеницилина не назначают в спиртовых растворах, потому что при взаимодействии со спиртом образуются сложные эфиры пенициллиновой кислоты, не обладающие антибиотическим действием. В пр.№214 регламентируется изготовление жидких ЛФ в условиях аптеки. Приведены составы спиртовых растворов: р-р левомицетина 0,25%, 1%, 3%, 5% готовят на 70% спирте. При растворении антибиотика в спирте с конц. 3% и более применяют KУO для спиртовых растворов. KУO для левомицетина спиртовых растворов = 0,66. У эритромицина (70% спирт) – КУО = 0,84.

Промышленностью выпускается 2% стерилизованный спиртовый раствор грамицидина. Для получения лечебного раствора, его разбавляют 100 раз 70% спиртом или водой очищенной. Эти спиртовые растворы долго остаются стабильными.

**Суспензии**

В аптеках их готовят по общим правилам, при изготовлении масляных суспензий масло предварительно стерилизуют. Аптеки получают от завода сухие суспензии (например: порошок окситетрациклина с запахом ванилина).

**Мази**

Медицинское применение антибиотиков может быть рассчитано как местное, так и на резорбтивное действие. Для изготовления мази с антибиотиками рассчитывают на резорбтивное действие применяя безводную абсорбированную основу состава:

- вазелин и ланолин безводный (6:4).

Срок хранения 10 суток в стерильных условиях. Мази с этой основой легко всасываются через кожу. Для усиления резорбтивного действия в состав мазей могут вводить поверхностно - активные вещества.

В состав глазных пеницилинновых мазей могут вводится:

- сульфаниламиды

- пилокарпина г/хл

- атропина сульфат

- скополамина г/бр

Нерационально применяют мази для носа соединяя бензилпеницилины и алкалоиды, азотистых оснований, в следствии инактивации антибиотика на 30-40% уже в первые 4-6 ч хранения, особенно в присутствии воды. В случаи отсутствия указания о концентрации пенициллина готовят мазь с содержанием 10 000 ЕД антибиотика в 1 гр мази – ФС 42-84-72.

Бензилпеницилина Na соль 0,65, ланолин безводный 20,0, вазелин медицинский до 100,0.

*Мази с антибиотиками*. Учитывают их быстрое разрушение в воде, готовят по типу суспензии измельчая со стерильной вспомогательной жидкостью родственной основе. В аптеке может быть изготовлена суспензия синтомицина на эмульсионной основе (линимент) состава:

- синтомицина 5,0

- масло касторовое 20,0

- ланолин безводный 40,0

- вода очищенная 25 мл

В стерильной ступке измельчают синтомицин с 2,5 маслом касторовым, затем добавляем остальное количество масла и ланолин. Затем добавляем стерильную воду очищенную и эмульгируют. Мазь упаковывают в банки темного стекла лучше всего фарфоровые. Хранят не более 7 суток (содержащие воду), на силиконовых растворах до 3х месяцев.

**Суппозитории**

Антибиотики в суппозиториях быстро всасываются. Вводят их по типу суспензии и в качестве основы используют жировую основу, часть выписывают суппозитории с гентомицином, они эффективны при дизентерии. Они не всасываются в прямой кишке оказывая местное действие.

Тетрациклины способны кумулироваться в матке и яичниках.

***Прописи, которые могут готовиться в аптеке:***

- для детей –

1. Ампицилина 0,25 основы до 1,0

2. Левомицетин 0,1 основы до 1,0

3. Оксацилин 0,05 основы до 1,0

4. Эритромицин 0,05 (0,1) основы до 1,0

- для взрослых –

1. левомицетина, кислоты борной, стрептоцида поровну по 0,25; фурацилина 0,1; основа до 2,0.

2. Эритромицин 0,2 (0,3) основы до 2,0.

**Контрольные вопросы для закрепления:**

1. Какие лекарственные формы готовят из антибиотиков? Требования, предъявляемые к ним.

2. Правила приготовления лекарственных форм из антибиотиков. Привести примеры.

3.Правила оформления, отпуска и хранения.

**Рекомендуемая литература**

Обязательная:

Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм : учеб. для мед. училищ и колледжейИ. И. Краснюк, Г. В. Михайлова М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013.

Дополнительные:

Фармацевтическая биотехнология. Руководство к практическим занятиям [Электронный ресурс] : учеб. пособие. - Режим доступа: http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970424995.html С. Н. Орехов ; ред. В. А. Быков , А. В. Катлинский М. : ГЭОТАРМедиа, 2013.

Электронные ресурсы:

ЭБС КрасГМУ «Colibris»; ЭБС Консультант студента ВУЗ; ЭБС Консультант студента Колледж; ЭМБ Консультант врача; СПС КонсультантПлюс.

Фармацевтическая библиотека [Электронный ресурс].

URL:http://pharmchemlib.ucoz.ru/load/farmacevticheskaja\_biblioteka/farmacevticheskaja\_tekhnologija/9

Фармацевтические рефератики - Фармацевтический образовательный портал [Электронный ресурс]. URL: http://pharm-eferatiki.ru/pharmtechnology