

**МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
БИОЛОГИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ
Кафедра биохимии**

Авило
Ольга Николаевна

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОСТАВА
ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ В РЯДЕ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ**

Дипломная работа

Научный руководитель:
кандидат биологических наук,
доцент Т.А. Кукулянская

Допущена к защите
«__» _____ 2024 г.
Зав. Кафедрой биохимии

Кандидат биологических наук, доцент
_____ И.В. Семак

Минск, 2024

РЕФЕРАТ

Дипломная работа: 55 страниц, 9 рисунков, 5 таблиц, 29 источников.

АНТИБИОТИКИ, ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА,
АМОКСИЦИЛИН, АМОКСИКЛАВ, АЗИТРОМИЦИН, АМОКЛАВ.

Цель работы:

- 1) Провести анализ научной литературы, содержащей информацию о разнообразии и назначении вспомогательных веществ, используемых при производстве лекарственных препаратов;
- 2) Дать характеристику антибиотических веществ, используемых при производстве лекарственных препаратов антибиотиков, а также лекарственных форм данных препаратов;
- 3) Проанализировать содержание вспомогательных компонентов в препаратах антибиотиков;
- 4) Провести сравнительный анализ содержания вспомогательных веществ в различных лекарственных формах препаратов антибиотиков.

В результате проведения сравнительного анализа, содержания вспомогательных компонентов в таких препаратах как: Амоксициллин, Амоксиклав, Амоклав, Азитромицин различных форм и производителей показало, что наиболее часто в составе встречаются:

- 1) Крахмалгликолят является разрыхлителем набухающего действия;
- 2) Стеарат магния или кальция является наполнителем или разбавителем, используемым для придания таблеточной формуле сыпучести и обеспечения равномерного распределения активного ингредиента;
- 3) Кремния диоксид коллоидный безводный, улучшает процессы покрытия таблеток оболочкой, также улучшает твердость, скорость распадаемости таблеток и растворения активного вещества;
- 4) Целлюлоза микрокристаллическая делает таблетки более прочными, гладкими, стабильными, однородными.

РЭФЕРАТ

Дыпломная работа: 55 старонак , 9 малюнкаў, 5 табліц, 29 крыніц.

АНТЫБІЁТЫКІ, ДАПАМОЖНЫЯ РЭЧЫВА, АМАКСІЦЫЛІН, АМАКСІКЛАЎ, АЗІТРАМІЦЫН, АМАКЛАЎ.

Мэта працы:

1) Правесці аналіз навуковай літаратуры, якая змяшчае інфармацыю аб разнастайнасці і прызначэнні дапаможных рэчываў, якія выкарыстоўваюцца пры вытворчасці лекавых прэпаратаў.

2) Даць характарыстыку антыбіятычных рэчываў, якія выкарыстоўваюцца пры вытворчасці лекавых прэпаратаў антыбіётыкаў, а таксама лекавых форм дадзеных прэпаратаў.

3) Прааналізаваць змест дапаможных кампанентаў у прэпаратах антыбіётыкаў.

4) Правесці параўнальны аналіз зместу дапаможных рэчываў у розных лекавых формах прэпаратаў антыбіётыкаў.

У выніку правядзення параўнальнага аналізу, зместу дапаможных кампанентаў у такіх прэпаратах як: Амаксіцылін, Амаксіклаў, Амаклаў, Азітраміцын розных формаў і вытворцаў паказала, што найбольш часта ў складзе сустракаюцца:

1) Крухмалгліколят з'яўляецца разрыхляльнікаў набракаючага дзеяння;

2) Стеарат магнію або кальцыя з'яўляецца напаўняльнікам або растваральнікам, якія выкарыстоўваюцца для надання таблетачнай формуле сыпучасці і забеспячэння раўнамернага размеркавання актыўнага інгрэдыента;

3) Крэмнію дыяксід калоіднай бязводны, паляпшае працэсы пакрыцця таблеток абалонкай, таксама паляпшае цвёрдасць, хуткасць распадальнасць таблеток і растварэння актыўнага рэчыва;

4) Цэлюлоза мікракрышталічная робіць таблеткі больш трывалымі, гладкімі, стабільнымі, аднастайнымі.

ABSTRACT

Thesis: 55 pages, 9 figures, 5 tables, 29 sources.

ANTIBIOTICS, AUXILIARY SUBSTANCES, AMOXICILIN, AMOXICLAVE, AZITHROMYCIN, AMOCLAVE.

Goal of the work:

- 1) Conduct an analysis of scientific literature containing information on the variety and purpose of excipients used in the production of drugs;
- 2) Describe the antibiotic substances used in the production of antibiotic drugs, as well as the dosage forms of these drugs;
- 3) Analyze the content of auxiliary components in antibiotic preparations;
- 4) Conduct a comparative analysis of the content of excipients in various dosage forms of antibiotic drugs.

As a result of a comparative analysis, the content of auxiliary components in such drugs as: Amoxicillin, Amoxiclav, Amoclav, Azithromycin of various forms and manufacturers showed that the most often found in the composition are:

- 1) Starch glycolate is a baking powder with swelling action;
- 2) Magnesium or calcium stearate is a filler or diluent used to impart flowability to the tablet formula and ensure uniform distribution of the active ingredient;
- 3) Colloidal anhydrous silicon dioxide, improves the processes of coating tablets with a shell, also improves hardness, rate of disintegration of tablets and dissolution of the active substance;
- 4) Microcrystalline cellulose makes tablets stronger, smoother, more stable, and more uniform.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Перечень условных обозначений.....	7
Введение.....	8
Глава 1 Классификация антибиотиков.....	10
1.1 Классификация антибиотиков по спектру действия	10
1.2 Классификация антибиотиков по химической структуре	12
1.3 Классификация антибиотиков по молекулярному механизму действия	13
Глава 2 Механизмы действия антибиотиков.....	15
Глава 3 Классификация вспомогательных веществ, их разнообразие и характеристика	19
3.1 Основные представители природных органических вспомогательных веществ.....	20
3.2 Неорганические природные полимеры, используемые в фармацевтической технологии	23
3.4 Синтетические вспомогательные вещества	26
3.5 Классификация вспомогательных веществ по влиянию на физико- химические характеристики и фармакокинетику лекарственных форм.....	30
Глава 4 Анализ сравнения состава активных и вспомогательных веществ Амоксициллина и Амоксиклава	34
Глава 5 Сравнительный анализ вспомогательных веществ антибиотиков: Азитромицина и Амоклава.....	42
5.1 Общая характеристика антибиотиков Азитромицина и Амоклава	42
5.2 Состав и функции вспомогательных компонентов в препаратах Азитромицина и Амоклава	45
5.3 Оценка эффективности препаратов Азитромицина и Амоклава	49
Заключение	53
Список использованных источников	55

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- 1) ВМС – высокомолекулярные соединения
- 2) ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота;
- 3) КМЦ — карбоксиметилцеллюлоза;
- 4) МЦ – метилцеллюлоза;
- 5) м-РНК – матричная рибонуклеиновая кислота;
- 6) Натрий-КМЦ – натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы;
- 7) ПАА – полиакриламид;
- 8) ПАВ – поверхностно активные вещества;
- 9) ПВП – поливинилпирролидон;
- 10) ПЭО – полиэтиленоксиды;
- 11) РНК – рибонуклеиновая кислота;
- 12) р-РНК – рибосомная рибонуклеиновая кислота;
- 13) т-РНК – транспортная рибонуклеиновая кислота;
- 14) ЦПМ – цитоплазматическая мембран.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время любое лекарственное вещество не поступает в организм в чистом виде. Оно имеет соответствующую своему назначению лекарственную форму, представляющую собой своеобразную композицию из действующего вещества и одного, но чаще нескольких вспомогательных материалов. Вспомогательные вещества не только помогают придать препарату нужную лекарственную форму, комплекс необходимых физико-химических свойств для правильного распределения по организму, но также могут потенцировать действие основного действующего вещества лекарственного препарата или сглаживать его побочные эффекты. Вспомогательные вещества для каждого препарата подбираются индивидуально. Необоснованное применение вспомогательных веществ может привести к снижению, изменению или полной потере лечебного действия лекарственного вещества. Это происходит главным образом вследствие взаимодействия лекарственных и вспомогательных веществ, при изготовлении лекарств в самой лекарственной форме или, чаще, после ее назначения больному. В основе подобных взаимодействий лежат преимущественно процессы комплексообразования и адсорбции, способные резко изменить скорость и полноту всасывания действующих веществ.

Среди лекарственных средств, широко применяющихся в терапевтической практике лечения и, в ряде случаев, профилактики инфекционных заболеваний, особое место занимают антибиотики.

Антибиотики - это химические вещества, оказывающие губительное действие на микроорганизмы, вырабатываемыми грибами, актиномицетами и бактериями. Александр Флеминг открыл эру антибиотиков, он обнаружил что зеленая плесень подавляет рост стафилококков. Культурная жидкость этой плесени, содержащая антибактериальное вещество, была названа «пенициллин».

Существуют антибиотики с антибактериальным, противогрибковым и противоопухолевым действием. По происхождению антибиотики бывают: природные, полусинтетические, синтетические.

По характеру противомикробного действия антибиотики делят на 2 группы:

- 1) бактериостатического действия (приостанавливающие рост и развитие микроорганизмов);
- 2) бактерицидного действия (вызывающие гибель микроорганизмов).

В составе лекарственных средств антибиотиков содержащиеся вспомогательные вещества могут улучшить характеристики препарата или обеспечить его высокую эффективность и безопасность.

Вспомогательные вещества часто содержат сопутствующие производственные компоненты, технологические добавки, а также примеси. Количество вспомогательного вещества, используемого в лекарственной форме, часто может быть значительно выше, чем активного фармацевтического ингредиента субстанции.

Целью данной работы являлся анализ информации и литературных данных о содержании вспомогательных веществ в некоторых антибиотиках, применяемых в терапевтической практике.

В соответствии с целью были поставлены следующие задачи:

- 1) Провести анализ научной литературы, содержащей информацию о разнообразии и назначении вспомогательных веществ, используемых при производстве лекарственных препаратов.
- 2) Дать характеристику антибиотических веществ, используемых при производстве лекарственных препаратов антибиотиков, а также лекарственных форм данных препаратов.
- 3) Проанализировать содержание вспомогательных компонентов в препаратах антибиотиков.
- 4) Провести сравнительный анализ содержания вспомогательных веществ в различных лекарственных формах препаратов антибиотиков.

ГЛАВА 1 КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИБИОТИКОВ

Существуют три основных принципа, на основе которых можно классифицировать антибиотики:

- 1) по спектру действия, то есть по характеру биологического, объекта, в отношении которого данный антибиотик активен;
- 2) по химической структуре антибиотика;
- 3) по молекулярному механизму действия антибиотика на клетку [1].

1.1 Классификация антибиотиков по спектру действия

Антибиотики принято разделять на антибактериальные, противогрибковые и противоопухолевые. Для медицинской практики такое подразделение является удобным, так как указывает на возможную сферу применения данного препарата. В действительности такое подразделение имеет много существенных недостатков потому, что даже близкие между собой антибиотики могут сильно отличаться друг от друга по антибактериальному спектру действия. Примерами могут служить антибиотики из группы пенициллинов: одни подавляют развитие лишь грамположительных микробов, другие - как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов [13].

Антибактериальные антибиотики угнетают развитие бактерий. Некоторые из них, например, бензилпенициллин, макролиды, ристомицин (ристоцетин, спонтин), новобиоцин и другие, активны в основном лишь в отношении грамположительных микробов, другие, как, например, полимиксин, подавляют развитие главным образом грамотрицательных бактерий, третьи, например, тетрациклины, левомицетин (хлорамфеникол, хлоромидетин), аминогликозиды (стрептомицин, мономицин, канамицин, неомицин и гентамицин), так называемые антибиотики широкого спектра действия, задерживают рост как многих грамположительных, так и грамотрицательных бактерий [10].

Противогрибковые антибиотики оказывают специфическое угнетающее действие на рост грибов. Широкое применение в медицинской практике нашли антибиотики нистатин и леворин, используемые для лечения кандидоза и других заболеваний, вызываемых дрожжеподобными грибами. Антибиотик амфотерицин применяется для лечения генерализованных и глубоких микозов. Эти три препарата относятся к группе полиеновых антибиотиков. Из

противогрибковых антибиотиков неполиеновой структуры весьма эффективным лечебным средством оказался гризеофульвин [3].

Противоопухолевые антибиотики. Установлено, что некоторые антибиотики угнетают развитие не только бактерий и грибов, но способны также задерживать размножение клеток злокачественных опухолей. Некоторые из этих препаратов нашли применение в медицинской практике.

Противоопухолевые антибиотики включают в себя несколько групп химических соединений, представители которых используются в клинике.[9]

Первую группу составляют актиномицины, открытые еще в 1940 году. Из-за высокой токсичности они в течение длительного времени не привлекали к себе внимания. Лишь в 1952 году, в опытах на животных с перевиваемыми опухолями, было установлено, что актиномицины подавляют развитие многих перевиваемых опухолей. В клинике актиномицины применяются в основном для лечения аденокарциномы почки или опухоли Вильмса у детей.

Вторая группа противоопухолевых антибиотиков - это антибиотики антрациклины. Важнейший представитель этой группы - рубомицин - является одним из основных лекарственных средств для лечения хорионэпителиомы матки и острых лейкозов. Рубомицин при этих тяжелых заболеваниях нередко приводит к клиническому выздоровлению.

Третья группа противоопухолевых антибиотиков состоит из производных ауреоловой кислоты. Относящийся к этой группе антибиотик оливомицин применяется в основном для лечения опухолей яичка, включая семиномы, тератобластомы и эмбриональные раки в стадии генерализации с метастазами в легкие, органы брюшной полости и лимфатические узлы. Другим важным показанием для применения оливомицина являются тонзиллярные, быстро метастазирующие опухоли носоглотки.

Четвертая группа противоопухолевых антибиотиков представлена в Советском Союзе антибиотиком брунеомицином. Основным показанием к применению брунеомицина в клинике является лимфогранулематоз.

Японские исследователи внедрили в медицинскую практику два противоопухолевых антибиотика. Первый из них полипептидный антибиотик блеомицин применяется для лечения эпителиальных опухолей. Вторым антибиотиком митомицин С является представителем новой специальной группы антибиотиков порфир и нов.

До сих пор среди продуктов жизнедеятельности микроорганизмов не было обнаружено соединений, препятствующих репликации вирусов в живой клетке. Американские антибиотики стоталон и эленин, задерживающие развитие некоторых вирусных инфекций у животных, оказались интерферогенами[14].

1.2 Классификация антибиотиков по химической структуре

По химической структуре антибиотики можно разделить на следующие группы.

1. Бета-лактамы – основу из молекулы составляет бета-лактамное кольцо[1]. К ним относятся:

а) пенициллины – это группа природных и полусинтетических антибиотиков, молекула которых содержит 6-аминопенициллановую кислоту, состоящую из двух колец – тиазолидинового и бета-лактамного. Среди них выделяют:

- 1) биосинтетические (пенициллин G-бензилпенициллин);
- 2) аминокпенициллины (амоксциллин, ампициллин, бекампенициллин);
- 3) полусинтетические «антистафилококковые» пенициллины (оксациллин, метициллин, клоксацillin, диклоксацillin, флуклоксацillin), основное преимущество которых – устойчивость к микробным бета-лактамазам, в первую очередь стафилококковым[10];

б) цефалоспорины – это природные и полусинтетические антибиотики, полученные на основе 7-аминоцефалоспориновой кислоты и содержащие цефемовое (также бета-лактамное) кольцо, т. е. по структуре они близки к пенициллинам. Делятся на цефалоспорины:

- 1) 1-го поколения: цеполин, цефалотин, цефалексин;
- 2) 2-го поколения: цефазолин (кефзол), цефамезин, цефамандол (мандол);
- 3) 3-го поколения: цефуроксим (кетоцеф), цефотаксим (клафоран), цефуроксим аксетил (зиннат), цефтриаксон (лонгацеф), цефтазидим (фортум);
- 4) 4-го поколения: цефепим, цефпиром (цефром, кейтен) и др.

в) монобактамы – азтреонам (азактам, небактам);

г) карбопенемы – меропенем (меронем) и имипинем[11];

2. Аминогликозиды. Они содержат аминсахара, соединенные гликозидной связью с остальной частью (агликоновым фрагментом) молекулы. К ним относятся: стрептомицин, гентамицин (гарамин), канамицин, неомицин, мономицин, сизомицин, тобрамицин (тобра) и полусинтетические аминогликозиды – спектиномицин, амикацин (амикин), нетилмицин (нетиллин);

3. Тетрациклины. Основу молекулы составляет полифункциональное гидронафтаценовое соединение с родовым названием тетрациклин. Среди них имеются природные тетрациклины – тетрациклин, окситетрациклин (клинимицин) и полусинтетические тетрациклины – метациклин, хлортетрин, доксициклин (вибрамицин), миноциклин, ролитетрациклин;

4. Макролиды. Препараты этой группы содержат в своей молекуле макроциклическое лактоновое кольцо, связанное с одним или несколькими углеводными остатками. К ним относятся: эритромицин, олеандомицин,

рокситромицин (рулид), азитромицин (сумамед), кларитромицин (клацид), спирамицин, дицитромицин;

5. Линкозамиды. К ним относятся: линкомицин и клиндамицин. Фармакологические и биологические свойства этих антибиотиков очень близки к макролидам, хотя в химическом отношении это совершенно другие препараты, некоторые медицинские источники и фармацевтические фирмы – производители химиопрепаратов, например делагина С, – относят линкозамиды к группе макролидов;

6. Гликопептиды. Препараты этой группы в своей молекуле содержат замещенные пептидные соединения. К ним относятся: ванкомицин (ванкацин, диатрацин), тейкопланин (таргоцид), даптомицин;

7. Полипептиды. Препараты этой группы в своей молекуле содержат остатки полипептидных соединений, к ним относятся: грамицидин, полимиксины М и В, бацитрацин, колистин;

8. Полиены. Антибиотики этой группы в своей молекуле содержат несколько сопряженных двойных связей. К ним относятся: амфотерицин В, нистатин, леворин, натамицин;

9. Тетрантрациклиновые антибиотики. К ним относятся противоопухолевые антибиотики: доксорубин, карминомицин, рубомицин, акларубин [3].

Есть еще несколько достаточно широко используемых в настоящее время в практике антибиотиков, не относящихся ни к одной из перечисленных групп – фосфомицин, фузидиевая кислота (фузидин), рифампицин. В основе антимикробного действия антибиотиков, как и других химиотерапевтических средств, лежит нарушение метаболизма микробных клеток [5].

1.3 Классификация антибиотиков по молекулярному механизму действия

По механизму антимикробного действия антибиотики подразделяются на следующие группы.

1. Ингибиторы синтеза клеточной стенки :

Клеточная стенка бактерий – идеальная мишень для антибактериального эффекта, т. к. ее структурная основа - пептидогликан он уникален для прокариот и отсутствует у эукариотных клеток;

Антипептидогликановые антибиотики действуют бактерицидно, вызывая лизис бактерий, исключение составляют хламидии, микоплазмы.

β -лактамы антибиотики связываются с транспептидазами, препятствуя, тем самым, завершению синтеза пептидогликанового каркаса;

Гликопептиды, циклосерин подавляют образование гликопептидных субъединиц и их полимеризацию в гликопептидные цепи .

2. Ингибиторы синтеза белка на рибосомах :

Белоксинтезирующий аппарат прокариот отличается от рибосом эукариотических клеток. Бактериальные рибосомы состоят из меньших по размеру субъединиц (30s и 50s, что в сумме составляет 70s), у эукариот - 40s и 60s, что в сумме составляет 80s, более мелких РНК. Известно несколько точек приложения таких препаратов – это блокаторы 30s субъединиц рибосом (т. е. прерывают процесс до начала синтеза);

Блокаторы 50s субъединиц рибосом (обрывает процесс удлинения пептидных цепей);

Инактиваторы фермента транслоказы, что обрывает процесс удлинения пептидных цепей.

3. Ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот :

Существует три способа:

1) блокада синтеза предшественников пуринпиримидиновых оснований (сульфаниламиды, триметоприм);

2) подавление репликации ДНК (хинолоны, нитроимидазолы, нитрофураны);

3) инактивация РНК-полимераз, что блокирует транскрипцию, т. е. синтез матричных РНК.

4. Ингибиторы функции цитоплазматической мембраны :

Полимиксины действуют как катионные детергенты, т.е. повреждают фосфолипидный матрикс клеточных мембран (т. к. мембраны бактерий и эукариот имеют много общего). Менее избирательны, следовательно, менее токсичны (сейчас не применяются);

Полиеновые антибиотики повреждают эргостерол ЦПМ грибов, что приводит к их гибели, т. е. применяют в лечении грибковых инфекций [14].

ГЛАВА 2 МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ АНТИБИОТИКОВ

Взаимодействие антибиотика с микробной клеткой может вызвать лизис клетки в результате нарушения её осмотического барьера, может изменить проницаемость клеточной стенки, нарушить один или несколько энзиматических процессов, оказывающих влияние на метаболизм клетки [1].

Успехи в области молекулярной биологии позволили выяснить молекулярные механизмы действия большинства антибиотиков и определить их конкретную роль в нарушении жизнедеятельности чувствительной клетки. В зависимости от общего биохимического процесса или отдельного звена в цепи реакций, т.е. от мишени, на которую действуют антибиотики, их разделяют на:

- 1) Ингибиторы синтеза клеточной стенки;
- 2) Нарушающие функции цитоплазматической мембраны;
- 3) Ингибиторы синтеза РНК;
- 4) Ингибиторы синтеза белка на уровне рибосом [3].

Ингибиторы синтеза клеточной стенки.

Пенициллины. Пенициллины (и все другие β -лактамы антибиотики) обладают бактерицидным действием. Они нарушают синтез клеточной стенки бактерий. В отличие от клеток млекопитающих, бактериальная клетка имеет не только цитоплазматическую мембрану, но еще и клеточную стенку, выполняющую функцию внешнего «корсета» бактерий. Основу клеточной стенки образует пептидогликан муреин. Это биополимер, длинные полимерные молекулы которого, представляющие повторяющиеся последовательности димеров N-ацетил-глюкозамина и N-ацетилмурамовой кислоты, скреплены между собой множеством поперечных пептидных сшивок, что обеспечивает необходимую прочность бактериальной стенке и предотвращает разрыв клетки из-за разницы осмотического давления внутри и снаружи [15].

Пептидогликановый слой хорошо выражен в клетках грамположительных бактерий. Пенициллины связываются с пенициллинсвязывающими белками представленными в цитоплазматической мембране бактерий и выполняющими роль транспептидаз, и подавляют их каталитическую активность и ингибируют таким образом транспептидазную реакцию – образование поперечных пептидных связей между полимерными молекулами пептидогликана. В результате нарушается создание бактериальной стенки, что приводит к нарушению целостности микробной стенки и гибели бактерий.

У грамотрицательных бактерий пептидогликановый слой выражен слабее (1-2 слоя). Функцию внешнего корсета у таких бактерий берет на себя дополнительная наружная липидная мембрана. Через эту мембрану проникают только липофильные молекулы. Гидрофильные вещества, к которым относятся

и большинство антибиотиков, могут проникать через него только по особым порам, которые формирует специальный белок порин. Пенициллины, особенно природные, плохо проникают через эти поры. Это объясняет относительную устойчивость грам-отрицательных микробов к действию пенициллинов (до 100-150 молекулярных слоев) [10].

Цефалоспорины. Цефалоспорины оказывают бактерицидное действие, которое связано, как и у пенициллинов (и других β -лактамных антибиотиков) с нарушением образования клеточной стенки бактерий. Однако, белки с которыми связываются цефалоспорины и пенициллинсвязывающие белки различаются, что может быть причиной имеющихся отличий в спектре антимикробного действия, активности и отсутствием полной перекрестной резистентности этих двух групп β -лактамных антибиотиков.

Карбапенемы. Механизм действия, как и у других β -лактамных антибиотиков, связан с нарушением образования клеточной стенки бактерий, что сопровождается развитием бактерицидного эффекта в отношении чувствительных микроорганизмов.

По сравнению с пенициллинами и цефалоспоридами, карбапенемы более устойчивы к действию β -лактамаз и обладают более широким спектром противомикробного действия.

Монобактамы. Подобно другим β -лактамным антибиотикам взаимодействует с пенициллинсвязывающими белками и нарушает образование клеточной стенки бактерий, что приводит к гибели чувствительных микробов. Однако, в отличие от большинства других β -лактамных антибиотиков, азтреонам оказывает бактерицидное действие в отношении только аэробной грамотрицательной микрофлоры. Он проявляет активность в отношении представителей семейства кишечных бактерий (*Enterobacteriaceae*), синегнойной палочки, гемофильной палочки, гонококков. Грамположительные и анаэробные бактерии резистентны, что связывают с высокой чувствительностью азтреонама к гидролизу их β -лактамазами.

Циклосерин. Циклосерин является структурным аналогом D-аланина и ингибирует образование дипептида D-аланил-D-аланина, блокируя таким образом синтез пептидагликана и препятствуя созданию клеточной стенки микробов.

В зависимости от концентрации может проявлять как бактериостатическое, так и бактерицидное действие.

Гликопептиды. Гликопептиды нарушают синтез клеточной стенки бактерий. Оказывают бактерицидное действие, однако в отношении энтерококков, некоторых стрептококков действуют бактериостатически [4].

Нарушающие функцию цитоплазматической мембраны.

Полимиксины. Полимиксины обладают уникальным механизмом бактерицидного действия, основанном на нарушении структуры наружной клеточной мембраны грамотрицательных бактерий за счет вытеснения катионов кальция и магния из образующих их липосахаридов, что приводит к дестабилизации и повышению проницаемости мембраны и последующей гибели микробной клетки. Благодаря такому механизму полимиксины, помимо антибактериального бействия, обладают способностью нейтрализовать активность эндотоксина грамотрицательных бактерий, представляющего собой липидную часть молекулы.

Нистатин. Является производным актиномицета (*Streptomyces noursei*). Механизм действия полиеновых антибиотиков заключается в связывании с эргостеролом мембраны гриба, нарушает ее целостность и увеличивает проницаемость, что приводит к потере основных макромолекул клетки гриба и ее растворению. В случае приема внутрь системная абсорбция полиенов крайне низкая.

Леворин. Полиеновый противогрибковый антибиотик. Благодаря большому числу сопряженных двойных связей обладает высокой тропностью к стероловым образованиям клеточной мембраны грибов. Связываясь с ними, индуцируя проницаемость мембраны, приводит к лизису клетки [9].

Ингибиторы синтеза РНК.

Рифампицин. Ингибирует ДНК-зависимую РНК-полимеразу микобактерий и других микроорганизмов, связываясь с ней и образуя трудно диссоциируемый комплекс антибиотик-фермент. В результате подавляется инициация синтеза РНК и развивается бактерицидный эффект.

Рифампицин ингибирует также ДНК-зависимую полимеразу и обратную транскриптазу вируса бешенства [15]. На РНК-полимеразу клеток человека влияния не оказывает, так как не связывается с ней [3].

Ингибиторы синтеза белка на уровне рибосом.

Тетрациклины. Тетрациклины проникают в микробные клетки частично пассивной диффузией и частично энергозависимым активным транспортом. Чувствительные микроорганизмы накапливают антибиотик внутри клеток. Оказавшись внутри клетки, тетрациклины обратимо связываются с 30S субъединицей бактериальной рибосомы, блокируя связывание аминоцил т-РНК с акцепторным участком на м-РНК-рибосомном комплексе. Это нарушает присоединение аминокислот к образующемуся пептиду. В итоге нарушается синтез белков микробной клетки и развивается бактериостатический эффект[1].

Левомецетин. Механизм противомикробного действия связан с нарушением синтеза белков микроорганизмов за счёт блокирования пептидилтрансферазной активности путём связывания с 23S р-РНК 50S субъединицы рибосомы бактерий. Оказывает бактериостатическое действие.

Макролиды. Антимикробный эффект обусловлен нарушением синтеза белка на рибосомах микробной клетки. Они проникают через клеточную мембрану бактерий и обратимо связываются с 50S субъединицей бактериальных рибосом и подавляют транслокацию (перемещение) синтезированной молекулы пептидил-т-РНК из акцепторного участка рибосомы к донорскому участку. Это приводит к нарушению синтеза белков микробной клетки, остановке роста и размножения и развитию бактериостатического эффекта [11].

Аминогликозиды. Аминогликозиды оказывают бактерицидное действие, которое связано с нарушением синтеза белка микробной клетки.

С помощью сопряженного с переносом кислорода активного транспорта аминогликозидные антибиотики проникают в микробные клетки, где связываются с специфическими белками м-РНК-полисомного комплекса и приводит к прекращению считывания или неправильному считыванию полинуклеотидного кода м-РНК, разрушению полисом и вызывает необратимое нарушение синтеза белков, необходимых для жизнедеятельности микробов, и развитие бактерицидного эффекта.

Линкозамины. Линкозамины оказывают бактериостатическое действие, которое обусловлено ингибированием синтеза белка на рибосомах микробных клеток. Они проникают в микробные клетки и связываются с 50S субъединицей рибосом и подавляют транслокацию синтезированной молекулы пептидил-т-РНК из акцепторного участка рибосомы к донорскому участку. Это приводит к нарушению синтеза белков и остановке роста и размножения чувствительных микроорганизмов.

Не смотря на различия в структуре, линкозамиды, макролиды и хлорамфеникол действуют в одних и тех же местах и связывание с рибосомой одного из них может препятствовать связыванию других, поэтому одновременно их назначать не следует [15].

Фузидин. Механизм действия связан с нарушением синтеза белка в бактериальной клетке. Блокируя элонгацию фактора G они предотвращают его связывание с рибосомами и гуанозин-трифосфатом что прерывает высвобождение энергии необходимой для синтеза[14].

ГЛАВА 3 КЛАССИФИКАЦИЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ, ИХ РАЗНООБРАЗИЕ И ХАРАКТЕРИСТИКА

Вспомогательные вещества – это дополнительные вещества, необходимые для приготовления лекарственного препарата. Создание эффективных лекарственных препаратов требует применения вспомогательных веществ. До недавнего времени к вспомогательным веществам относились соединения, обладающие фармакологической и химической индифферентностью. Однако выяснилось, что они могут повышать или снижать фармакологическую активность лекарственных веществ [10].

Вспомогательные вещества влияют на терапевтическую эффективность: резорбцию, локализацию действия, фармакокинетику, фармакодинамику. На качество лекарственных препаратов: стабильность (физико-химическая, антимикробная, химическая) пролонгирование действия, корректирование вкуса и другие. Вспомогательные вещества при использовании вступают в контакт с органами и тканями организма [5].

В ходе многолетних исследований были определены требования, предъявляемые к вспомогательным веществам:

1) должны быть химически индифферентными, то есть быть химически или физико-химически совместимыми с лекарственными веществами, упаковочными и укупорочными средствами, а также с материалами технологического оборудования в процессе приготовления лекарственных препаратов и при их хранении;

2) соответствовать медицинскому назначению лекарственного препарата, то есть обеспечивать проявление надлежащего фармакологического действия лекарственного средства с учетом его фармакокинетики;

3) быть биологически безвредными и биосовместимыми с тканями организма, не оказывать аллергизирующего и токсического действий;

4) придавать лекарственной форме требуемые свойства: структурно-механические, физико-химические и, следовательно, обеспечивать биодоступность; вспомогательные вещества не должны оказывать отрицательного влияния на органолептические свойства лекарственных препаратов: вкус, запах, цвет и другие;

5) соответствовать степени микробиологической чистоты изготавливаемого препарата по требованиям предельно допустимой микробной контаминации;

6) иметь возможность подвергаться стерилизации, поскольку вспомогательные вещества иногда являются основным источником микробного загрязнения лекарственных препаратов;

7) быть доступными и относительно дешевыми [9].

Качество и соответствие вышеуказанным требованиям вспомогательных материалов регулируется нормативной документацией: Государственной Фармакопеей, фармакопейными статьями или временными фармакопейными статьями на данное вещество. Общее количество вспомогательных веществ не должно превышать 20% массы входящих в пропись лекарственных веществ. Отдельные исключения от этой нормы указаны в частных фармакопейных статьях [10].

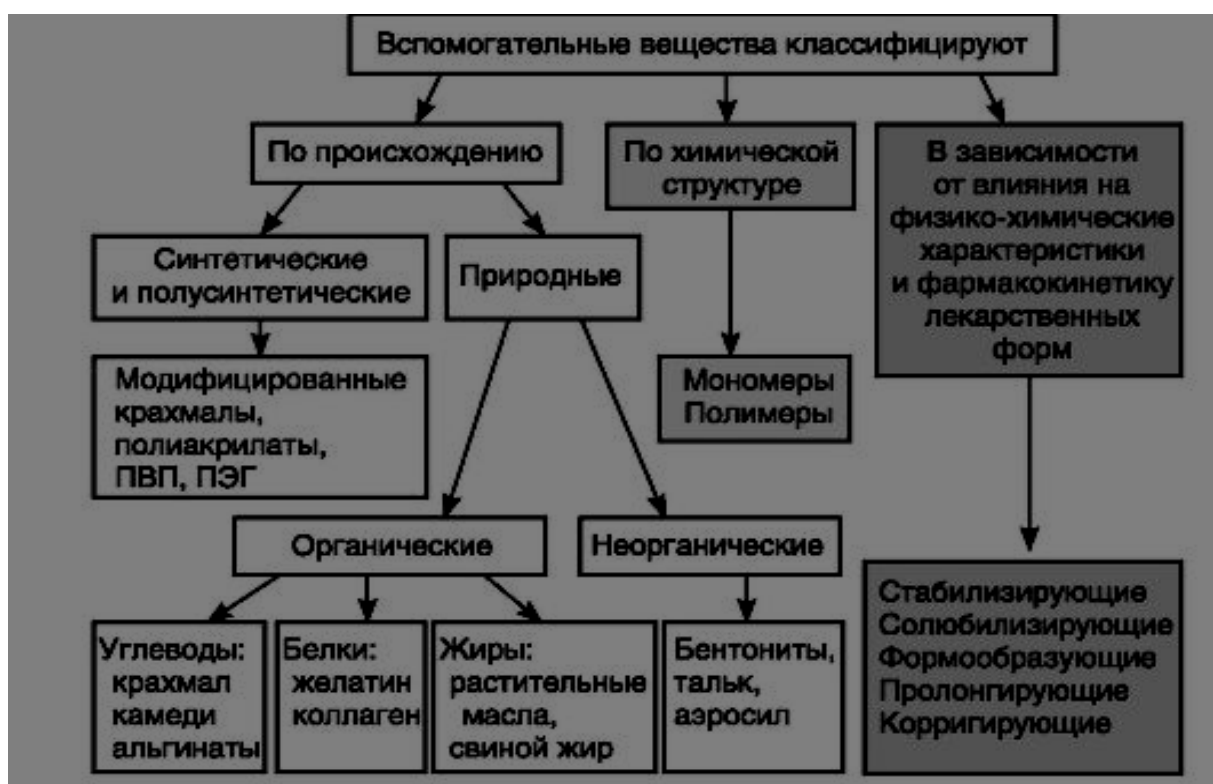


Рисунок 1 - Схематичное изображение классификации вспомогательных веществ

3.1 Основные представители природных органических вспомогательных веществ

Крахмал — смесь полисахаридов, состоящий из полимеров D-глюкозы 80-90% и 20-10% воды. Крахмал состоит из 2 фракций: амилозы и амилопектина[4].

Свойства крахмала (набухаемость, растворимость, вязкость раствора) определяются прежде всего источником, из которого он выделен. Крахмал используют практически во всех лекарственных формах, в том числе в:

- 1) таблетках в качестве наполнителя и порофора;
- 2) пилюлях (в смеси с глюкозой и сахаром) в качестве наполнителя; в мазях в качестве загустителя;
- 3) суспензиях и эмульсиях в качестве стабилизатора (10% раствор)[9];

Альгинаты - полисахариды водорослей, состоящие из связанных 1,4-остатков D-маннуроновой кислоты. В фармации применяют альгинат натрия медицинский - аморфный порошок, без запаха; медленно растворим в воде с образованием мутных коллоидных растворов; практически нерастворим в 95% спирте, эфире, хлороформе.

Альгинат натрия широко используется в качестве вспомогательного вещества. Растворимые соли альгиновой кислоты образуют вязкие водные растворы. Поэтому альгинаты применяют в качестве загустителей, стабилизаторов и связующих в производстве лекарственных препаратов (эмульсии, мази). Благодаря способности альгинатов набухать в воде их используют как разрыхлители в составе таблеток, что позволяет увеличить их распадаемость и растворимость[11].

Агар-агар - полисахарид, выделяемый из морских водорослей, преимущественно состоящий из сложных эфиров, сульфатов кальция, натрия галактопиранозы и 3,6-сополимеров ангидрогалактозы. В отличие от большинства полимеров характерным свойством агара является способность образовывать плотные термообратимые гели, способные к разжижению при высокой температуре и восстановлению плотности при охлаждении.

По сравнению с другими желирующими (такими как каррагенан, пектин, желатин) агар-агар имеет наилучшие показатели густоты и гелификации, которая независима от pH, концентрации сахара и наличия катионов калия и кальция. Агар-агар в 0,1 % концентрации обладает стабилизирующими, разрыхляющими и скользящими свойствами в составе таблетлируемых материалов. В смеси с глицерином в 1,5 % концентрации он может быть использован в качестве мазевой основы. Агар обладает и корректирующим эффектом, смягчая неприятный вкус лекарственных веществ.

Пектин - природный полимер, состоящий из остатков D-галактуроновой кислоты, соединенных через α -1,4-гликозидную связь в полимерную цепочку. Пектин содержится в большом количестве в ягодах, фруктах, клубнях и стеблях растений. Он локализован в первичной клеточной стенке всех высших растений.

В зависимости от количества замещенных карбоксильных групп пектин может обладать различной степенью этерификации. Если более 50% карбоксильных групп содержат остатки метилового спирта, то это высокоэтерифицированные пектины, если степень этерификации ниже 50% - низкоэтерифицированные. Они имеют разные механизмы желирования: первые образуют гели в присутствии сахара и кислоты, при этом содержание сухих веществ в среде должно быть не менее 50%, а pH - 2,8-3,4. При одинаковых условиях и высоких температурах высокоэтерифицированные пектины желируют быстрее, чем низкоэтерифицированные. В фармации пектин используется в качестве основы жевательных таблеток, загустителя мазей, сиропов [9].

Целлюлоза - один из самых распространенных природных полимеров полисахаридной природы, главная составная часть клеточных стенок растений, обуславливающая механическую прочность и эластичность растительных тканей. Макромолекулы целлюлозы построены из элементарных звеньев D-глюкозы, соединенных 1,4-бета-гликозидными связями в линейные неразветвленные цепи.

Неполным гидролизом целлюлозы, осуществляемым таким образом, чтобы деструкция происходила только в малоупорядоченных участках структуры, получают микрокристаллическую «порошковую» целлюлозу - белоснежный легкосыпучий порошок. Микрокристаллическую целлюлозу используют в качестве наполнителя при изготовлении лекарственных препаратов, вспомогательных материалов для фильтрования, изделий медицинского назначения и как сорбент в аналитической и препаративной хроматографии.

Коллаген является основным белком соединительной ткани; состоит из макромолекул, имеющих трехспиральную структуру. Главным источником коллагена служит кожа крупного рогатого скота, в которой его содержится до 95%. Коллаген получают путем щелочно-солевой обработки спилка.

Желатин - представляет собой продукт неполного гидролиза коллагена, содержащегося в коже, соединительных тканях и костях животных. Он состоит из аминокислот, большинство которых являются незаменимыми. Желатин представляет собой высокомолекулярное соединение белковой природы. Разбухает в холодной воде, поглощая от 5 до 10 объемов воды. При температуре 50-60 °C цепи желатина расходятся с образованием маловязкого раствора. При охлаждении образуется гель. Желатин является активным эмульгатором и

стабилизатором. Эмульсии получаются густыми, плотными, однако они быстро подвержены микробной контаминации. Поэтому для эмульгирования применяют сухой гидролизат желатина - желатозу.

Желатин благодаря высоким гелеобразующим свойствам используют для изготовления мазей, суппозиториев, желатиновых капсул. Применяется в составе косметических губок [4].

3.2 Неорганические природные полимеры, используемые в фармацевтической технологии

Бентониты - природные неорганические полимеры. Встречаются в виде минералов кристаллической структуры с размерами частиц менее 0,01 мм. Имеют сложный состав и представляют собой алюмогидросиликаты с общей формулой $Al_2O_3 \cdot x SiO_2 \cdot nH_2O$.

Бентониты биологически безвредны. Индифферентность бентонитов к лекарственным веществам, способность к набуханию и гелеобразованию позволяют использовать их при производстве многих лекарственных форм: мазей, таблеток, порошков для внутреннего и наружного применения, пилюль, гранул. Со способностью бентонитов повышать вязкость (особенно натриевых форм) связана возможность использовать их в концентрации 3-5 для стабилизации суспензий. Бентониты обеспечивают лекарственным препаратам вязкость, дисперсность, высокие адсорбционные свойства, легкую отдачу лекарственных веществ и стабильность.

Аэросил - коллоидный кремния диоксид. Аэросил представляет собой очень легкий белый высокодисперсный микронизированный, с большой удельной поверхностью порошок, обладающий выраженными адсорбционными свойствами. В воде аэросил в концентрации 1-4% образует студнеобразные системы с глицерином, маслом вазелиновым.

Аэросил широко применяется в качестве скользящего вспомогательного вещества для улучшения сыпучести порошковой смеси. Введение аэросила может улучшать процессы покрытия таблеток оболочкой, уменьшая время сушки, улучшая механическую прочность оболочки, предотвращая налипание таблеток при покрытии, стабилизирует устойчивость суспензии. Таблетки, покрытые оболочкой, растворимой в кишечнике и содержащей 0,3% аэросила, имеют лучший внешний вид в сравнении с контролем. Аэросил также улучшает твердость и скорость распадаемости таблеток, растворения активного вещества. Улучшая реологические свойства смешанных порошков, аэросил минимизирует отклонения в массе отдельных таблеток, так как существенно улучшает сыпучесть таблеточных масс. Увеличение сыпучести порошков объясняется шарообразной структурой мельчайших частиц аэросила [9].

Тальк - природный минерал сложного химического состава: окись магния (MgO) - 37,7%, двуокись кремния (SiO_2) - 63,5%, вода.

(H_2O) - 4,8%, примеси окиси алюминия (Al_2O_3), окиси никеля (NiO).[4]

Частицы талька имеют пластинчатую форму, благодаря чему он обладает свойством снижать трение частиц друг о друга и о технологический инструмент[8].

Применение талька в фармацевтическом производстве позволяет добиться таких свойств конечного продукта, как:

- 1) улучшение стойкости к истиранию (гидрофобность);
- 2) улучшение реологических свойств;
- 3) увеличение стабильности хранения. Основное использование талька в фармации:
- 4) создание присыпок для кожи;
- 5) использование в составе мазей в качестве антиперсперанта;
- 6) введение в состав таблеточных масс для снижения трения в процессе прессования;
- 7) введение в водно-дисперсионные составы для покрытия таблеток оболочками. Введение в состав суспензии до 4% талька повышает их укрывистость, препятствует слипанию таблеток при нанесении пленочной или дражированной оболочки [4].

3.3 Полусинтетические вспомогательные вещества

Метилцеллюлоза (МЦ) $[\text{C}_6\text{H}_7\text{O}_2(\text{OH})_{3-x}(\text{OCH}_3)]_n$ - сложный метиловый эфир целлюлозы. Наибольшее техническое значение имеет водорастворимая МЦ (степень замещения $g = 140-200$, содержание групп OCH_3 - 23,5-33%). Водные растворы МЦ обладают высокой сорбционной, эмульгирующей и смачивающей способностью [15].

В технологии лекарственных форм применяют 0,5-1% водные растворы МЦ в качестве загустителей, для гидрофилизации гидрофобных основ мазей и линиментов; в качестве эмульгатора и стабилизатора при изготовлении суспензий и эмульсий, а также как пролонгирующий компонент для глазных капель. 3-8% водные растворы, иногда с добавлением глицерина, образуют глицерогели, которые применяют как невысыхающие основы для мазей [14].

Карбоксиметилцеллюлоза сложный эфир целлюлозы общей формулы $[\text{C}_6\text{H}_7\text{O}_2(\text{OH})_{3-x}(\text{OCH}_2\text{COOH})_x]_n$. Наибольшее практическое значение имеет натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы: $[\text{C}_6\text{H}_7\text{O}_2(\text{OH})_{3-x}(\text{OCH}_2\text{COONa})_x]_n$.

Натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы (натрий-КМЦ) в различных концентрациях (0,5-1-2%) применяют в качестве пролонгатора действия лекарственных веществ в глазных каплях и инфекционных растворах,

стабилизаторов и формообразователей в эмульсиях и мазях (4-6%). Гели натрий-КМЦ в отличие от гелей МЦ совместимы со многими консервантами. Натрий-КМЦ применяется в качестве связующего и порофора в технологии изготовления таблеток [16].

Модифицированные крахмалы. Крахмалы могут быть модифицированы несколькими способами с целью изменения их технологических и физико-химических свойств.

При нагревании с кислотой или в результате ферментативного гидролиза длинные цепи крахмала разрушаются на более простые молекулы с образованием низкомолекулярных декстринов, растворимых в воде (декстрин, полидекстрин и мальтодекстрин). Декстрины могут быть поперечно сшиты - так, что цепи образуют петлю. Циклодекстрины - вещества, используемые в качестве солюбилизаторов гормонов и жирорастворимых витаминов.

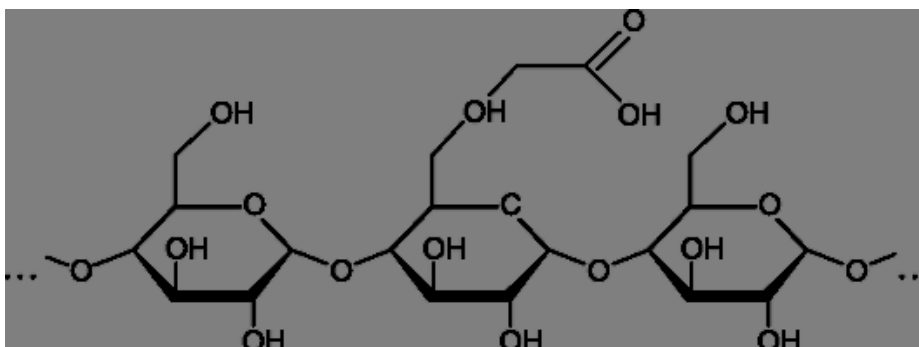


Рисунок 2 - Карбоксиметилированный (растворимый) крахмал

Крахмалы преглютеинизируют (предварительно клейстеризуют) путем высокотемпературной экструзии для получения препарата мгновенной клейстеризации. Известен окисленный крахмал, полученный в реакции с натрием гипохлоритом, отличающийся образованием прозрачных и маловязких растворов. Введение карбоксиметильной группы делает крахмал менее склонным к разрушению при высокой температуре и бактериями. Карбоксиметилированный крахмал также называется крахмала гликолятом.

Карбоксиметильные группы увеличивают смачиваемость и растворимость крахмала, поэтому его часто используют в качестве дезинтегранта таблетированных лекарственных форм.

Введение более длинных углеродистых цепей (карбоксиэтильной или карбоксипропильной) уменьшает тенденцию крахмала к повторной

кристаллизации. Это обстоятельство важно для увеличения срока стойкости фармацевтических гелей.

Крахмалы могут быть этерифицированы уксусной кислотой. Ацетилованный крахмал является отличным пленкообразователем [11].

3.4 Синтетические вспомогательные вещества

Поливинол - полимер винилацетата. Поливинол (поливиниловый спирт - ПВС) относится к синтетическим полимерам алифатического ряда, содержащим гидроксильные группы. Поливинолы различают по молекулярной массе: олигомеры (4000-10 000); низкомолекулярные (10 000-45 000); среднемолекулярные (45 000-150 000); высокомолекулярные (150 000-500 000).

В технологии изготовления лекарственных форм 1,4-2,5 % растворы ПВС применяют в качестве эмульгатора, загустителя и стабилизатора суспензий; связующего компонента для таблетирования; 10% раствор - в качестве мазевых основ и глазных пленок.

Поливинилпирролидон (ПВП) представляет собой полимер N-винилпирролидона. ПВП получают полимеризацией мономера винилпирролидона. Наиболее часто применяется ПВП, имеющий молекулярную массу 12 600-35 000. Он растворим в воде, спиртах, глицерине, легко образует комплексы с лекарственными соединениями: витаминами, антибиотиками, йодом.

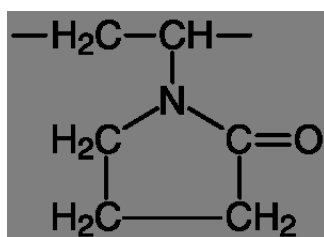


Рисунок 3 – Мономер поливинилпирролидона

ПВП используется в медицине и фармацевтической технологии как стабилизатор эмульсий и суспензий, пролонгирующий компонент, связующее вещество и дезинтегратор для таблеток. Он также входит в состав плазмозаменителей, аэрозолей, глазных лидов лекарственных пленок. Гели на основе ПВП используют для приготовления мазей, в том числе предназначенных для нанесения на слизистые оболочки [5].

Полиакриламид (ПАА) - полимер белого цвета, без запаха, растворим в воде, глицерине. Водные растворы ПАА являются типичными псевдопластическими жидкостями.

Получен и биорастворимый полимер, широко используемый для создания лекарственных биорастворимых глазных пленок, которые обеспечивают максимальное время контакта с поверхностью конъюнктивы.

1% растворы ПАА используют для пролонгирования действия глазных капель. Успешно применяют ПАА для создания пролонгированных таблетированных лекарственных форм гормонов, анти- ферментных препаратов, кардиотоников. Водные растворы ПАА совместимы со многими электролитами, ПАВ и консервантами. ПАА перспективен для создания новых лекарственных форм.

Эфиры полиакрилатов являются основой для создания суспензионных покрытий таблеток, резистентных к действию желудочного сока. Современные пленкообразователи ойдрагит, колликут - коллоидные растворы сложных эфиров акриловых кислот [11].

Полиэтиленоксиды (ПЭО) или полиэтиленгликоли (ПЭГ), получают путем полимеризации этиленоксида в присутствии воды и калия гидроксида.

Характерной особенностью ПЭО является хорошая растворимость в воде, этаноле. Они не смешиваются с углеводородами и жирами, образуя с ними эмульсию; малочувствительны к изменению рН, стабильны при хранении. ПЭО обладают крайне малой токсичностью, что обуславливает весьма широкое их применение в фармацевтической практике - при изготовлении мазей, эмульсий суспензий, суппозиториев и других лекарственных форм [16].

Спены - эфиры сорбитана с высшими жирными кислотами:

- 1) спен-20 - эфир лауриновой кислоты;
- 2) спен-40 - эфир пальмитиновой кислоты;
- 3) спен-60 - эфир стеариновой кислоты;
- 4) спен-80 - эфир олеиновой кислоты.

Спены являются липофильно-гидрофильными соединениями. Растворимы в маслах, а также в этаноле, образуют эмульсии типа вода/масло. В связи с неионогенным характером совместимы со многими лекарственными веществами.

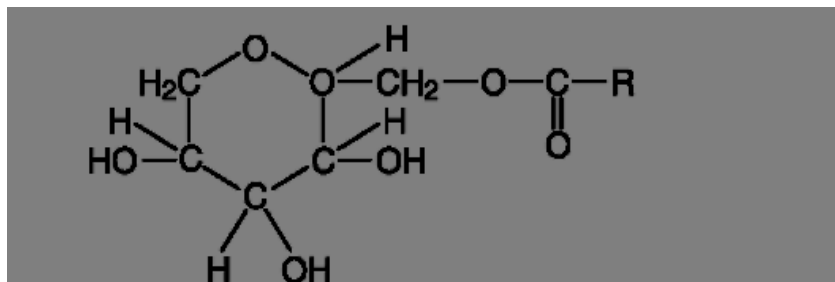


Рисунок 4 - Химическая формула эфиров сорбитана с жирными кислотами

Твины - моноэфиры полиоксиэтилированного сорбитана (спена) и высших жирных кислот. Твины получают путем обработки пенен оксидом в присутствии натрия гидроксида (катализатор). Этерификация происходит по месту свободных гидроксидов. Твины хорошо растворяются в воде и органических растворителях. К медицинскому применению разрешен твин-80, представляющий собой моноэфир олеиновой кислоты.

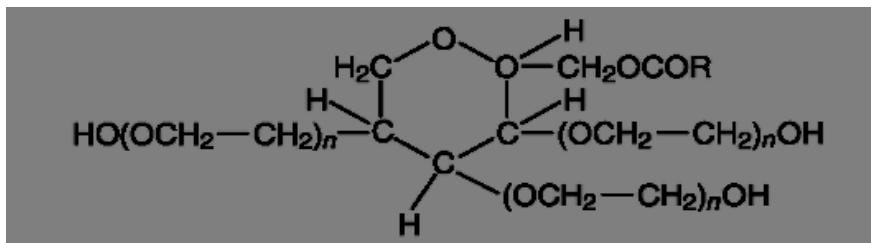


Рисунок 5 - Моноэфиры полиоксиэтилированного сорбитана (спена) и высших жирных кислот

Твин-80 является неионогенным ПАВ. Он хорошо растворим в воде, маслах растительных и минеральных. Служит хорошим эмульгатором, поэтому применяется и как солюбилизатор. Как эмульгатор и стабилизатор твин-80 применяют для стабилизации эмульсий и суспензий, в том числе и для инъекционного введения [12].

Силиконы - неорганические полимеры. Основа силиконов - цепь чередующихся атомов кислорода и кремния. Каждый силикон имеет 3 группы, свободные для органических заместителей - метильную (полиметилсилоксан), метильную и фенильную (полиметилфенилсилоксан), фенильную (полидифенилсилоксан), которые используются для производства многих изделий медицинского назначения, в том числе и для детей.

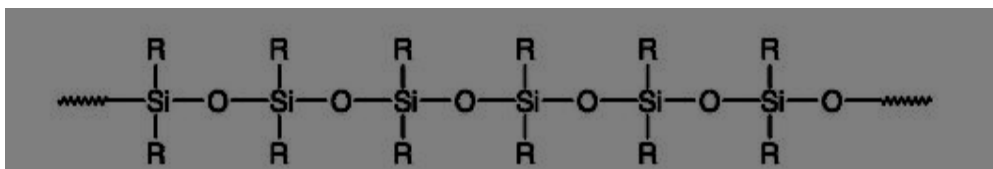


Рисунок 6 - Химическая формула силиконов

Силиконы образуют хорошие эластомеры, потому что цепь основы очень гибка; связи между кремниевым атомом и 2 атомами кислорода легко вращаются. Угол, сформированный в соответствии с этими связями, может открыться и закрыться подобно ножницам, без напряжения.

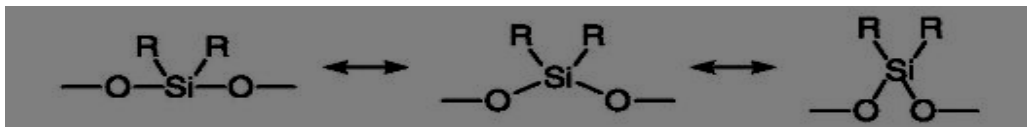


Рисунок 7 - Изменение конформации молекул силиконов

Силиконы используются в фармацевтической химии для иммобилизации других химических молекул. Присоединение молекул или клеток к цепи силикона меняет их свойства. Делает их нерастворимыми в воде, что используется для иммобилизации (продолгования действия) ферментов, создания биокатализаторов для синтеза ампициллина, всех цефалоспориновых антибиотиков, гормонов. Силиконы служат основой лекарств для выведения холестерина из организма, иммобилизации ряда противоопухолевых препаратов, простагландинов [9].

3.5 Классификация вспомогательных веществ по влиянию на физико-химические характеристики и фармакокинетику лекарственных форм

Формообразующие вещества используются в качестве дисперсионных сред (вода или неводные среды) в технологии жидких лекарственных форм, наполнителей для твердых лекарственных форм (порошки, пилюли, таблетки и др.), основ для мазей, основ для суппозиторий. Формообразующие вещества дают возможность создавать необходимую массу или объем, придавать определенную геометрическую форму.

Среди дисперсионных сред для изготовления жидких лекарственных форм наиболее часто применяется вода (очищенная или для инъекций) в качестве неводных растворителей - спирт этиловый, глицерин, масла жирные, вазелиновое масло, полиэтиленоксид, пропиленгликоль, этилолеат, силиконовые жидкости (эсилон), бензилбензоат и другие. Для изготовления твердых лекарственных форм в качестве вспомогательных веществ-наполнителей используют сахар молочный или белый, крахмал, тальк, порошки лекарственных растений и их сухие экстракты. В технологии мазей в качестве

основ наиболее часто применяют вязкопластичные (вазелин, жиры, силиконовые основы) и гидрофильные вещества (полиэтиленоксидные, крахмальноглицериновые, растворы МЦ и ее производных). Для изготовления суппозиториев используют масло какао, бутирол, масла гидрогенизированные, желатин, полиэтиленоксиды [16].

Стабилизаторы способствуют сохранению физико-химических и микробиологических свойств лекарственных средств в течение определенного времени с момента выпуска. К стабилизаторам относят дисперсные системы (желатоза, производные МЦ, микробные природные соединения, ПВП, бентониты, твин-80), химические вещества, тормозящие гидролитические процессы (кислоты, щелочи, буферные системы), вещества, тормозящие окислительно-восстановительные процессы (метабисульфит натрия, тиомочевина, трилон Б), противомикробные, или консерванты (металлорганические соединения, органические соединения (спирты фенолы, кислоты, сложные эфиры, соли четвертичных аммониевых соединений, эфирные масла).

Стабилизаторы физико-химических систем имеют большое значение для изготовления суспензий и эмульсий, используемых в медицинской практике благодаря возможности получения из труднорастворимых или нерастворимых фармацевтических субстанций, продленности действия фармацевтических субстанций, различным способам введения. Так, стабильные суспензии сульфата бария позволяют своевременно диагностировать изменения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, эмульсии масла вазелинового необходимы для пациентов с атонией кишечника, для стимуляции его функции.

Стабилизаторы химических веществ используются в процессе изготовления и длительного хранения лекарственных средств. Этот вид стабилизации имеет большое значение для лекарственных форм, подвергающихся различным видам стерилизации, особенно термической. В данном случае используется химический метод стабилизации, который особенно необходим для жидких лекарственных форм. Стабилизаторы этой группы угнетают процессы гидролитического или окислительно-восстановительного разложения лекарственных средств. Особенно чувствительны к окислению ненасыщенные жиры и масла, соединения с альдегидными и фенольными группами. Реакции окисления могут быть ингибированы путем добавления небольших количеств вспомогательных веществ, которые называются антиоксидантами (противоокислителями) [11]. По механизму действия, антиоксиданты делят на 3 группы:

1) антиоксиданты, которые ингибируют процесс окисления, реагируя со свободными радикалами первичных продуктов окисления, чем прекращают развитие цепной реакции;

2) антиоксиданты, которые имеют более низкий окислительно-восстановительный потенциал, чем находящиеся в системе окисляющиеся соединения, и которые окисляются первыми;

3) синергисты антиоксидантов, собственное антиоксидантное действие которых незначительно, однако они способствуют усилению действия других антиоксидантов [9].

Противомикробные стабилизаторы — консерванты - используют для предохранения лекарственных средств от микробного воздействия. Консервирование не исключает соблюдения санитарных правил производственного процесса, которые должны способствовать максимальному снижению микробной контаминации лекарственных средств. Консерванты являются ингибиторами роста тех микроорганизмов, которые попадают в лекарственные средства. Они позволяют сохранить стерильность лекарственных средств или предельно допустимое число непатогенных микроорганизмов в нестерильных лекарственных средствах [3].

Спирт этиловый — экстрагент при получении настоек, экстрактов и концентратов из лекарственного растительного сырья. Одновременно выполняет роль консерванта. В эмульсиях он используют в концентрации 10-12 % от водной фазы, в галеновых и новогаленовых средствах - до 20 %. Наибольшими антисептическими свойствами обладает 70 % спирт этиловый.

Спирт бензиловый представляет жидкость с приятным ароматическим запахом. В концентрации 0,9 % используется для глазных капель, эмульсионных мазевых основ. Хлорбутаналгидрат в виде бесцветны кристаллов с запахом камфоры применяют для консервирования экстракционных средств, соков свежих растений, органопрепаратов, фенол (0,25-0,5 % растворы) - для стабилизации инсулина, вакцин и сывороток, хлоркрезол (в 10-13 раз активнее фенола, но менее токсичен) - для консервирования глазных капель (0,05 %); инъекционных растворов (0-1 %), мазей (0,1-0,2 %).

Кислота бензойная обычно применяется в виде натриевой соли для консервирования сиропа сахарного, эмульсии масла вазелинового, суспензий с антибиотиками, кислота сорбиновая - для консервирования сиропов и экстрактов, бромида натрия, хлорида кальция, мазей и линиментов.

Мало токсичные сложные эфиры парагидроксибензойной кислоты, или парабены, метиловый эфир нипагин и пропиловый эфир нипазол в сочетании 0,025 г пропилового и 0,075 г метилового эфиров используют в технологии сиропов, настоек, отваров, антибиотиков, пероральных эмульсий, желатиновых капсул, мазей.

Представитель солей четвертичных аммониевых соединений бензалкония хлорид (БАХ) эффективен в отношении многих грамотрицательных, грамположительных бактерий и не обладает токсичностью. В настоящее время

применяется для консервирования глазных лекарственных форм, капель для носа, где требуются отсутствие раздражающего действия и быстрый бактерицидный эффект. Отечественный консервант этой группы диметилдодецилбензиламмония хлорид (ДМДБАХ) по сравнению с БАХ активнее в отношении синегнойной палочки, которая обычно является представителем сопутствующей флоры при глазных заболеваниях.

Эфирные масла, содержащие фенольные соединения (лавровое, укропное, лавандовое, розовое, анисовое, лимонное масла), используют в качестве консервантов для мазей, эмульсий, линиментов. Они обладают не только консервирующими свойствами, но и бактерицидной активностью в отношении патогенной микрофлоры кожи, в том числе дрожжей, вызывающих кандидозы [16].

Солюбилизаторы (твин-80, желчные кислоты и д.) применяются для увеличения растворимости трудно растворимых или не растворимых фармацевтических субстанций. Солюбилизация - процесс самопроизвольного перехода не растворимого в воде вещества в водный раствор ПАВ. Применение солюбилизаторов позволяет готовить лекарственные формы с нерастворимыми фармацевтическими субстанциями (антибиотиками, цитостатиками, гормональными лекарственными средствами). При использовании твина-80 получены инъекционные растворы гормонов взамен таблеток и водные растворы камфоры взамен масляных. При этом достигается быстрая и полная резорбция фармацевтической субстанции, что может привести к снижению её дозы.

Пролонгаторы увеличивают время нахождения лекарственных средств в организме и, тем самым, продолжительность действия, а также обеспечивают оптимальный уровень лекарственного средства в организме и отсутствие резких колебаний его концентрации. При быстром выведении фармацевтических субстанций из организма или быстром разрушении в нем антибиотиков, витаминов, гормонов возникает необходимость частого введения фармацевтических субстанций, что приводит к изменению концентрации их в организме и обуславливает нежелательные побочные явления (аллергические реакции, раздражение) и в данном случае пролонгаторы незаменимы.

Существуют различные технологические способы пролонгирования действия лекарственных средств: повышение вязкости дисперсионной среды путем заключения фармацевтической субстанции в гель, заключение фармацевтической субстанции в пленочные оболочки, суспендирование растворимых фармацевтических субстанций, создание глазных лекарственных пленок вместо растворов. Наиболее предпочтительным является заключение фармацевтической субстанции в гель или использование в качестве дисперсионной среды неводных растворителей (ПЭО-400, масла). В качестве геля для пролонгированных лекарственных средств чаще используют растворы

ВМС различной концентрации, что позволяет регулировать время пролонгирования. К таким веществам относятся МЦ, КМЦ и натрий-КМЦ (1%), поливинол (1,4-2%), полиакриламид (0,5 - 1%), поливинилпирролидон, коллаген и ВМС. Например, в настоящее время применяются глазные капли - 1,0% растворы пилокарпина, скополамина гидробромида и 10% растворы сульфацил-натрия, пролонгированные МЦ, и другие лекарственные препараты [15].

Корригенты позволяют исправлять вкус, цвет, запах различных фармацевтических субстанций и используются чаще всего для изготовления готовых лекарственных средств для детей. К ним относятся ВМС (агар, альгинаты, МЦ пектины), обволакивающие фармацевтические субстанции и вкусовые рецепторы языка, эфирные масла (мятное, анисовое, апельсиновое), сиропы (сахарный, вишневый, малиновый, солодковый), подсластители (сахароза, лактоза, фруктоза, сахарин). Перспективным корригентом является сорбит, обладающий также консервирующим действием [10].

ГЛАВА 4 АНАЛИЗ СРАВНЕНИЯ СОСТАВА АКТИВНЫХ И ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ АМОКСИЦИЛЛИНА И АМОКСИКЛАВА

Рассмотрим и сравним состав активных и вспомогательных веществ в лекарственных препаратах амоксициллина и амоксиклава.

Амоксициллин и Амоксиклав относятся к антибиотикам с широким спектром действия. Препараты являются полусинтетическими антибиотиками пенициллинового ряда. Действующее вещество обоих – Амоксициллин.

Несмотря на сходство состава, спектр действия они имеют немного разный. Данные препараты назначаются часто при одинаковых заболеваниях, применяются в лечении как взрослым так и детям.

Амоксициллин воздействует на ряд грамположительных и грамотрицательных анаэробных бактерий и некоторые другие. Выпускается в капсулах и таблетках, а также в форме порошка для детей и приема внутрь.

Амоксиклав более эффективен так как имеет два активных вещества. Имеет больше побочных эффектов, особенно желудочно-кишечные расстройства, такие как тошнота, рвота, диарея и боли в животе. Амоксиклав не только антибиотик, но обладает еще бактерицидными свойствами. Препарат негативно влияет на большинство бактерий поэтому его часто назначают при инфекциях, возбудитель которых не выявлен. Медикамент выпускают в 3 формах: таблетки, порошки для приема внутрь, порошок для внутривенного и внутримышечного введения в растворенном виде.

Выбор между Амоксиклавом и Амоксициллином зависит от нескольких факторов, таких как:

- 1) Тип и тяжесть инфекции;
- 2) Чувствительность и резистентность бактерий, вызывающих инфекцию;
- 3) История болезни и аллергические реакции пациента;

Амоксиклав лучше выбирать при инфекциях, вызываемых бактериями, продуцирующими бета-лактамазу или обладающими естественной устойчивостью к пенициллин, такими, как: MRSA, клибсиелла, моракселла, энтерококк, псевдомонада и микоплазма. Его лучше выбирать при более серьезных или осложненных типах, таких, как: острый средний отит, острый синусит, внебольничная пневмония и т. д.

Амоксициллин лучше выбирать при инфекциях, вызываемых бактериями чувствительными к пенициллину и не продуцирующими бета-лактамаз, такими, как: стрептококк, стафилококк, кишечная палочка, сальмонелла и гемофильная палочка. Он также рекомендован при легких или неосложненных типах, таких,

как: фарингит, тонзиллит, зубной абсцесс, болезнь Лайма и *Helicobacter pylori* [29].

Таблица 1.1.1 - Амоксициллин и его аналоги в виде капсул

Название препарата, производитель	Активные вещества	Вспомогательные вещества
1.Амоксициллин Белмедпрепараты, Беларусь	Амоксициллин (в виде тригидрата)	Кальция стеарат (Е470), крахмал картофельный
2.Амоксициллин Фармлэнд, Беларусь	Амоксициллин (в виде тригидрата)	Тальк, магния стеарат
3. Амоксикар Фармакар Палестина	Амоксициллин (в виде тригидрата)	Магния стеарат, натрия крахмалгликолят

Таблица 1.1.2- Амоксициллин и его аналоги в форме порошка

Название препарата, производитель	Активные вещества	Вспомогательные вещества
1. Амоксициллин фт Фармтехнология, Беларусь	Амоксициллин (в виде тригидрата)	Повидон, натрия крахмалгликолят (тип А), магния стеарат, целлюлоза микрокристаллическая
2. Амокси Фармтехнология, Беларусь	Амоксициллин (в виде тригидрата)	Ксантановая камедь, кремния диоксид коллоидный безводный, кальция стеарат, натрия бензоат, натрия цитрат, аспартам (Е 951), краситель Кармуазин (Е 122), ароматизатор Ванилин РХ 1496, ароматизатор Земляника РХ 1377, сахар белый кристаллический
3. Амоксикар Фармакар, Палестина	Амоксициллин (в виде тригидрата)	Магния стеарат, натрия крахмал-гликолят
4. Оспамокс Сандоз, Австрия	Амоксициллин (в виде тригидрата)	магния стеарат, поливидон (К25), натрия крахмал гликолят, целлюлоза микрокристаллическая

Таблица 1.1.3 - Амоксициллин и его аналоги в форме таблеток

Название препарата, производитель	Активное вещество	Вспомогательные вещества
1. Амоксициллин фт Фармтехнологи, Беларусь	Амоксициллин (в виде тригидрата)	Повидон, натрия крахмалгликолят (тип А), магния стеарат, целлюлоза микрокристаллическая
2. Амоксикар Фармакар, Палестина	Амоксициллин (в виде тригидрата)	Магния стеарат, натрия крахмалгликолят
3. Амоксил Киевмедпрепарат, Украина	Амоксициллин (в виде тригидрата)	Натрия крахмалгликолят (тип А), повидон, кальция стеарат
4. Оспамокс Сандоз, Австрия	Амоксициллин (в виде тригидрата)	Магния стеарат, поливидон (К25), натрия крахмалгликолят, целлюлоза микрокристаллическая;
5. Оспамокс дт Сандоз фармасьютикалз Словения	Амоксициллин (в виде тригидрата)	Персиково-абрикосовый ароматизатор порошкообразный, апельсиновый ароматизатор порошкообразный, магния стеарат, аспартам, кроскармеллоза натрия, маннитол, тальк, кремния диоксид коллоидный безводный, микрокристаллическая целлюлоза, мальтодекстрин, крахмал растворимый, титана диоксид

Таблица 2.2.1 - Амоксиклав и его аналоги в форме таблеток

Название препарата, производитель	Активные вещества	Вспомогательные вещества
1. Амоклав – 1000 Фармлэнд, Беларусь	Амоксициллин (в виде тригидрата), клавулановая кислота (в виде калия клавуланата)	Натрия крахмалгликолят (тип А), магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный, целлюлоза микрокристаллическая;
2. Амклав Белмедпрепараты, Беларусь	Амоксициллин (в виде тригидрата) и клавулановая кислота (в виде калия клавуланата с микрокристаллической целлюлозой	Картофельный крахмал, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный, целлюлоза микрокристаллическая
3. Амоклав фармлэнд Фармлэнд, Беларусь	Амоксициллин (в виде тригидрата), клавулановая кислота (в виде калия клавуланата разведенного микрокристаллической целлюлозой	микрокристаллическая целлюлоза, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный, натрия крахмалгликолят (тип А)
4. Амоклав-625 Фармлэнд, Беларусь	Амоксициллин (в виде тригидрата), клавулановая кислота (в виде калия клавуланата)	Микрокристаллическая целлюлоза, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный, натрия крахмалгликолят
5. Амоксикар плюс Фармакар, Палестина	Амоксициллин (в виде тригидрата), клавулановая кислота (в виде калия клавуланата)	Кроскармеллоза натрия, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный, тальк порошок, целлюлоза микрокристаллическая, кросповидон XL, повидон ПВП КЗО
6. Амоксиклав Сандоз, Австрия	Амоксициллин (в виде тригидрата), клавулановая кислота (в виде калия клавуланата)	Кремния диоксид коллоидный безводный; магния стеарат; натрия крахмалгликолят (тип А); микрокристаллическая целлюлоза.
7. Амоксиклав 2х Сандоз, Австрия	Амоксициллин (в виде тригидрата), клавулановая кислота (в виде калия клавуланата)	Кремния диоксид коллоидный безводный, кросповидон, кроскармеллоза натрия, магния стеарат, целлюлоза микрокристаллическая;

Продолжение таблицы 2.2.1

Название препарата, производитель	Активные вещества	Вспомогательные вещества
8. Амоксиклав квиктаб Сандоз, Австрия	Амоксициллин (в виде тригидрата), клавулановая кислота (в виде калия клавуланата)	Ароматизатор «тропическая смесь», сладкий апельсиновый ароматизатор, аспартам, кремния диоксид коллоидный, оксид железа III (желтый) Е 172, тальк, касторовое масло гидрогенизированное, силикатированная микрокристаллическая целлюлоза.
9. Аугмеклав 1000 Фармтехнология. Беларусь	Амоксициллин (в виде тригидрата), клавулановая кислота (в виде калия клавуланата)	Магния стеарат, натрия крахмалгликолят (тип А), кремния диоксид коллоидный безводный, целлюлоза микрокристаллическая
10. Аугментин ГСК Фармасьютикалз, Великобритания	Амоксициллин (в виде тригидрата), клавулановая кислота (в виде калия клавуланата)	Магния стеарат, натрия крахмалгликолят (тип А), кремния диоксид коллоидный безводный, целлюлоза микрокристаллическая
11. Рапиклав Ипка Лабораториз, Индия	Амоксициллин (в виде тригидрата), клавулановая кислота (в виде калия клавуланата)	Кремния диоксид коллоидный, натрия кроскармеллоза, микрокристаллическая целлюлоза, магния стеарат, гидроксипропилметилцеллюлоза, дибутилфталат, тальк, титана диоксид

Таблица 2.2.2 - Амоксиклав и его аналоги в форме порошка

Название препарата	Активные вещества	Вспомогательные вещества
1. Амоклав Белмедпрепараты, Беларусь	Амоксициллин (в виде тригидрата), клавулановая кислота (в виде калия клавуланата с микрокристаллической целлюлозой)	Картофельный крахмал, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный, целлюлоза микрокристаллическая
2. Амоксиклав Сандоз, Австрия	Амоксициллин (в виде тригидрата), клавулановая кислота (в виде калия клавуланата)	Кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат, натрия крахмалгликолят (тип А), микрокристаллическая целлюлоза
3. Амоксиклав 2х Сандоз Фармасьютикалз, Словения	Амоксициллин (в виде тригидрата), клавулановая кислота (в виде калия клавуланата)	Кремния диоксид коллоидный безводный, ксантановая камедь, ароматизатор клубничный, кросповидон, аспартам, кармеллоза натрия, кремния диоксид (безводный).
4. Аугмеклав Фармтехнология, Беларусь	Амоксициллин (в виде тригидрата), клавулановая кислота (в виде калия клавуланата)	Гипромеллоза, кремния диоксид коллоидный безводный, ксантановая камедь, аспартам, ароматизатор «Апельсин», ароматизатор «Малина», янтарная кислота, кремния диоксид
5. Аугментин ГСК Фармасьютикалз, Великобритания	Амоксициллин (в виде тригидрата), клавулановая кислота (в виде калия клавуланата)	Магния стеарат, натрия крахмалгликолят (тип А), кремния диоксид коллоидный безводный, целлюлоза микрокристаллическая
6. Аугментин ес ГСК Фармасьютикалз, Великобритания	Амоксициллин (в виде тригидрата), клавулановая кислота (в виде калия клавуланата)	Камедь ксантановая, аспартам (Е951), кремния диоксид коллоидный безводный, кармеллоза натрия (карбоксиметилцеллюлоза натрия 12), ароматизатор земляничный, кремния диоксид

Продолжение таблицы - 2.2.2

Название препарата	Активные вещества	Вспомогательные вещества
7. Фарментин бд 228 Фараби, Иран	Амоксициллин (в виде тригидрата), клавулановая кислота (в виде калия клавуланата)	Ксантановая камедь, гидроксипропилметилцеллюлоза, аспартам, кремния диоксид коллоидный, янтарная кислота, кремния диоксид, сухой малиновый ароматизатор (Givaudan NN07943), сухой апельсиновый ароматизатор (Givaudan 610271F), сухой апельсиновый ароматизатор (Symrise 91027108), сухой ароматизатор “Светлая патока” (Firmenich 52927 AP0551).
8. Фарментин бд 457 Фараби Иран	Амоксициллин (в виде тригидрата), клавулановая кислота (в виде калия клавуланата)	Ксантановая камедь, гидроксипропилметилцеллюлоза, аспартам, кремния диоксид коллоидный, янтарная кислота, кремния диоксид, сухой малиновый ароматизатор (Givaudan NN07943), сухой апельсиновый ароматизатор (Givaudan 610271F), сухой апельсиновый ароматизатор (Symrise 91027108), сухой ароматизатор “Светлая патока” (Firmenich 52927 AP0551)
9. Кламосар Биохимик Россия (внутривенное)	Амоксициллин (в виде натриевой соли), клавулановая кислота (в виде калия клавуланата)	

Наиболее часто в составе препаратов Амоксициллин и Амоксиклав в различных формах различных производителей встречаются крахмалгликолят, стеарат магния или кальция, кремния диоксид коллоидный безводный, целлюлоза микрокристаллическая. В таблетках данных препаратов чаще встречается также натрия крахмалгликолят, стеарат магния, целлюлоза микрокристаллическая, кремния диоксид коллоидный безводный. В порошках Амоксициллина и Амоксиклава чаще встречаются ароматизаторы, ксантановая камедь, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный. В порошках Амоксиклава практически в каждом производителе встречается аспартам. В капсулах Амоксициллина и его аналогов входит в состав небольшое количество вспомогательных веществ а именно кальций или магний стеарат, крахмал картофельный, тальк, натрия крахмалгликолят.

Натрия крахмалгликолят является разрыхлителем набухающего действия. Он быстро поглощает воду в количествах, в несколько раз превышающих собственную массу, за счет чего обеспечивает быструю распадаемость.

Магния и кальция стеарат являются антифрикционным веществом. Смазывающие вещества, сглаживающие шероховатые поверхности гранул и улучшающие тем самым их взаимное сцепление.

Кремния диоксид коллоидный безводный является в качестве скользящего вспомогательного вещества для улучшения сыпучести порошковой смеси. Введение аэросила улучшает процессы покрытия таблеток оболочкой, также улучшает твердость, скорость распадаемости таблеток и растворения активного вещества.

Целлюлоза микрокристаллическая делает таблетки более прочными, гладкими, стабильными, однородными. Они лучше растворяются и быстрее усваиваются организмом. При этом, использование МКЦ позволяет высвобождать лекарственное вещество постепенно, с контролируемой скоростью, в течение длительного времени. Сама же микрокристаллическая целлюлоза не переваривается и не усваивается в организме.

Ксантановая камедь имеет стабилизирующие и суспендирующие свойства. Высокая вязкость при низкой концентрации. Растворим в горячей и холодной воде. Высокая псевдопластичность. Очень устойчив к колебаниям pH. Высокая устойчивость к перепадам температур. Высокая устойчивость к ферментативной деградации. Очень низкая калорийность.

Аспартам или пищевая добавка E951 – это искусственный заменитель сахара, подсластитель. По химическому строению данное вещество абсолютно не похоже на сахар. Сахарозаменитель аспартам – это метиловый эфир, включающий в себя две хорошо известные аминокислоты: аспарагиновую аминокислоту и фенилаланин.

Крахмал картофельный имеет такие свойства как набухаемость, растворимость, вязкость раствора.

Тальк улучшает стойкость к истиранию, имеет реологические свойства, увеличивает стабильность хранения, снижает трение в процессе прессования[29].

ГЛАВА 5 СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ АНТИБИОТИКОВ: АЗИТРОМИЦИНА И АМОКЛАВА

5.1 Общая характеристика антибиотиков Азитромицина и Амоклава

Азитромицин относится к классу макролидных антибиотиков и известен своей активностью широкого спектра действия против ряда грамположительных, грамотрицательных и атипичных бактерий. Он оказывает противомикробное действие, связываясь с 50S рибосомальной субъединицей восприимчивых микроорганизмов, подавляя синтез белка и приводя к гибели бактериальных клеток.

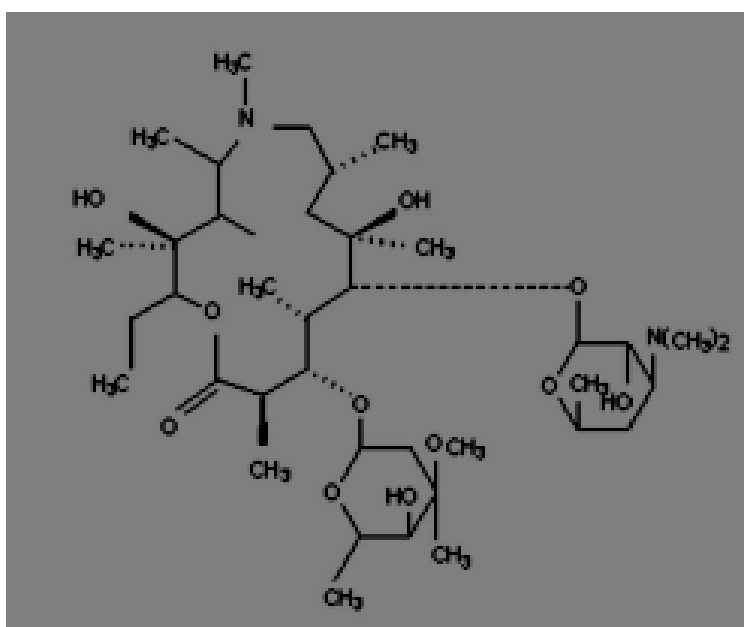


Рисунок 8 – Химическая структура азитромицина

Одной из ключевых отличительных особенностей Азитромицина является его длительный период полувыведения, что позволяет удобно принимать препарат один раз в день. Это фармакокинетическое свойство способствует повышению комплаентности пациентов и делает его привлекательным вариантом для амбулаторных схем лечения [25].

Азитромицин обладает отличной проникающей способностью в ткани, достигая высоких концентраций в очаге инфекции, в том числе в тканях дыхательных путей и мочеполовой системы. Эта особенность особенно важна при лечении таких инфекций, как внутрибольничная пневмония, синусит и инфекции половых путей.

Кроме того, Азитромицин обладает относительно благоприятным профилем безопасности, среди побочных эффектов чаще всего отмечаются желудочно-кишечные расстройства. Минимальные лекарственные взаимодействия делают его пригодным для использования у пациентов с сопутствующими заболеваниями или принимающих несколько лекарств.

Общие побочные эффекты Азитромицина включают тошноту, рвоту, диарею, боль в животе и головную боль. В редких случаях это может вызвать проблемы с печенью или аллергические реакции, о которых следует немедленно сообщить медицинскому работнику[6].

Амоклав - это комбинированный антибиотик, в состав которого входят Амоксициллин и клавулановая кислота. Амоксициллин, производное пенициллина, ингибирует синтез клеточной стенки бактерий, связываясь с пенициллин-связывающими белками, что приводит к лизису бактерий. Клавулановая кислота, ингибитор бета-лактамаз, защищает Амоксициллин от ферментативной деградации бета-лактамазами, тем самым усиливая его антибактериальную активность в отношении бактерий, продуцирующих бета-лактамазы [12].

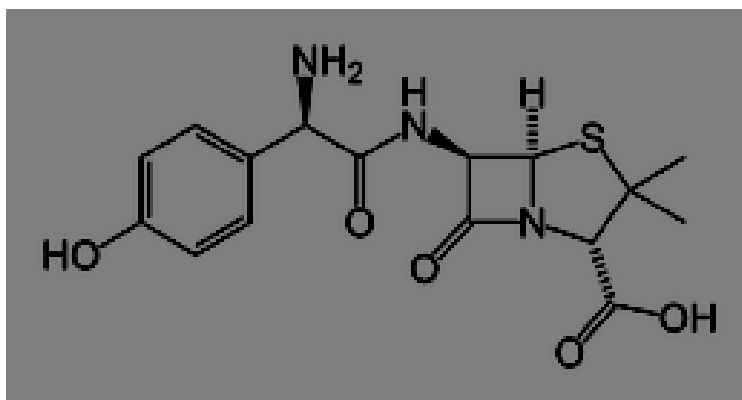


Рисунок 9 – Химическая структура амоксициллина

Комбинация Амоксициллина и клавулановой кислоты расширяет спектр действия Амоклава, охватывая многие бактерии, устойчивые только к Амоксициллину. Это делает его неоценимым помощником в лечении различных инфекций - от инфекций дыхательных путей до инфекций кожи и мягких тканей [23].

Амоклав выпускается в различных формах, включая таблетки, суспензии и препараты для внутривенного введения, что обеспечивает гибкость в дозировке и способах введения. Такая универсальность позволяет медицинским работникам подбирать схемы лечения в соответствии с индивидуальными потребностями пациентов и тяжестью заболевания [17].

Несмотря на свою эффективность, Амоклав ассоциируется с более высокой частотой побочных эффектов по сравнению с Азитромицином, особенно с желудочно-кишечными расстройствами и аллергическими реакциями. Поэтому необходим тщательный мониторинг побочных реакций, особенно у пациентов с аллергией на пенициллины в анамнезе [21].

При сравнении Азитромицина и Амоклава учитываются несколько факторов, включая спектр активности, фармакокинетические свойства, профиль безопасности и удобство дозирования. Широкий спектр действия Азитромицина и однократный ежедневный режим дозирования дают преимущества с точки зрения простоты и соблюдения пациентом режима приема, особенно в амбулаторных условиях [20].

С другой стороны, комбинированный препарат Амоклав обеспечивает синергическую активность против более широкого спектра бактерий, что делает его пригодным для лечения инфекций, при которых выработка бета-лактамаз может снизить эффективность одного Амоксициллина. Наличие нескольких препаратов позволяет подобрать индивидуальный подход к лечению, хотя это также может способствовать повышению риска побочных эффектов [18].

Таблица 3.3.1 - Основные различия между Азитромицином и Амоклавом

	Азитромицин	Амоклав
Класс препарата	Макролидный антибиотик	Пенициллиновый антибиотик
В какой форме выпускается препарат?	Таблетки, суспензия, инъекции, пакетик с порошком, глазные капли (АзаСайт)	Капсула, суспензия, таблетка, жевательная таблетка Также: таблетки, жевательные таблетки и суспензия в сочетании с клавулановой кислотой (амоксициллин-клавуланат) в виде Аугментина ; в сочетании с лансопразолом и кларитромицином
Какова стандартная дозировка?	2 таблетки внутрь в первый день, затем по 1 таблетке в день со 2 по 5 дни.	Варьируется; пример: 500 мг внутрь 3 раза в день в течение 10 дней.
Как долго длится обычное лечение?	5 дней; варьируется	7-10 дней; варьируется
Кто обычно использует препарат?	Взрослые и дети	Взрослые и дети

В конечном итоге, выбор между Азитромицином и Амоклавом зависит от различных факторов, включая предполагаемого или подтвержденного

возбудителя, тяжести инфекции, факторов пациента, таких как аллергия и сопутствующие заболевания, а также местной структуры антибиотикорезистентности [22].

Следует отметить, что Азитромицин и Амоксиклав представляют собой важные терапевтические опции в лечении бактериальных инфекций. Понимание их общих характеристик, включая механизмы действия, спектр активности и профиль безопасности, необходимо для оптимизации их применения и обеспечения благоприятных результатов лечения пациентов. По мере того как антибиотикотерапия становится все более актуальной, разумный выбор и надлежащее применение антибиотиков по-прежнему имеют первостепенное значение для борьбы с растущей угрозой устойчивости к противомикробным препаратам [19].

5.2 Состав и функции вспомогательных компонентов в препаратах Азитромицина и Амоксиклава

Вспомогательные вещества, которые часто считаются инертными компонентами фармацевтических препаратов, играют важную роль в фармакокинетике и фармакодинамике лекарств. Несмотря на то, что их основная функция заключается в помощи при составлении и введении лекарств, некоторые вспомогательные вещества могут влиять на всасывание, распределение, метаболизм и выведение лекарств. В случае с препаратами Азитромицин и Амоксиклав понимание фармакокинетических и фармакодинамических свойств вспомогательных веществ имеет большое значение для оптимизации терапевтических результатов. Азитромицин и Амоксиклав - два широко назначаемых антибиотика, в состав каждого из которых входят специальные вспомогательные вещества, оптимизирующие доставку и эффективность препарата [7].

Рассмотрим основные вспомогательные вещества, входящие в состав препаратов азитромицина.

Безводный гидрофосфат кальция является наполнителем или разбавителем, используемым для придания таблеточной формуле сыпучести и обеспечения равномерного распределения активного ингредиента, облегчающего сжатие таблеток. Он не оказывает существенного влияния на фармакокинетику и фармакодинамику азитромицина, но способствует улучшению физических свойств лекарственной формы, помогая сжимать и расщеплять таблетки.

Кроскармеллоза натрия - супердизинтегрант, способствующий быстрому расщеплению таблеток при проглатывании, облегчающий растворение и

всасывание препарата в желудочно-кишечном тракте. Способствуя расщеплению таблеток, кроскармеллоза натрия улучшает растворение и всасывание Азитромицина в желудочно-кишечном тракте, тем самым влияя на его фармакокинетику.

Гипромеллоза, также известная как гидроксипропилметилцеллюлоза, служит в качестве агента покрытия, обеспечивая защитный слой вокруг таблетки для улучшения ее внешнего вида, маскировки вкуса и контроля высвобождения лекарственного средства. Хотя она не оказывает прямого влияния на фармакокинетику Азитромицина, она может влиять на высвобождение препарата из таблеток с покрытием, тем самым влияя на скорость и степень абсорбции препарата.

Стеарат магния выступает в качестве смазки, уменьшая трение между компонентами таблетки в процессе производства и обеспечивая плавное сжатие и выталкивание таблетки. Хотя он не оказывает прямого влияния на фармакокинетику Азитромицина, его присутствие может повлиять на скорость дезинтеграции и растворения таблеток, потенциально влияя на абсорбцию препарата.

Лаурилсульфат натрия является поверхностно-активным веществом и смачивающим агентом, используемым при приготовлении жидких препаратов, способствуя диспергированию активных ингредиентов в растворителе и улучшая их растворимость. Он может повышать растворимость и растворение препарата, тем самым потенциально влияя на скорость и степень всасывания Азитромицина в желудочно-кишечном тракте.

Прежелатинизированный крахмал служит связующим и дезинтегрантом в таблетированных препаратах, придавая когезивные свойства таблетированной массе и способствуя быстрому распаду таблеток при приеме внутрь [25].

Очищенная вода используется в качестве растворителя при приготовлении жидких препаратов, способствуя растворению активного ингредиента и других вспомогательных веществ с образованием однородного раствора [24].

Каждый вспомогательный компонент в препаратах Азитромицина выполняет определенную функцию, направленную на оптимизацию действия препарата, стабильности и приемлемости для пациента [6].

Рассмотрим вспомогательные вещества входящие в состав антибиотика Амоклава.

Гликолят крахмала натрия - супердезинтегрант, способствующий быстрому расщеплению таблеток при приеме внутрь. Способствуя расщеплению таблеток, гликолят крахмала натрия улучшает растворение и всасывание амоксициллина и клавулановой кислоты в желудочно-кишечном тракте, тем самым влияя на их фармакокинетику.

Стеарат магния служит в качестве смазки при производстве таблеток. Он предотвращает прилипание ингредиентов таблеток к полостям таблеточного пресса и матрицы, обеспечивая плавное сжатие и выталкивание таблеток.

Коллоидный безводный диоксид кремния используется в качестве глайданта и противослеживающего агента. Он улучшает текучесть порошка при производстве таблеток и предотвращает агрегацию частиц, обеспечивая равномерное распределение ингредиентов в рецептуре таблеток.

Микрокристаллическая целлюлоза является наполнителем или разбавителем, который придает таблеткам объемную форму. Она обеспечивает равномерное распределение активных ингредиентов и облегчает сжатие таблеток.

Tabcoat TC-1709 MB White (гидроксипропилметилцеллюлоза, пропиленгликоль, этилцеллюлоза, тальк, диоксид титана) - это вещество для покрытия, которое используется для маскировки вкуса и запаха таблеток, а также для обеспечения энтеральной защиты. Благодаря этому активные ингредиенты высвобождаются в кишечнике, а не в желудке, что уменьшает раздражение желудка и улучшает комплаентность пациентов.

Тальк служит в качестве глайданта и противослеживающего агента. Он улучшает текучесть порошка при производстве таблеток и предотвращает прилипание частиц таблетки к таблеточному прессу.

Пропиленгликоль используется в качестве растворителя и увлажнителя в рецептуре. Он помогает растворять активные ингредиенты и другие вспомогательные вещества и поддерживает влажность таблеток.

Диметикон - это антипенообразующий агент, используемый для снижения пенообразования в процессе производства таблеток. Он обеспечивает равномерное качество таблеток и предотвращает появление дефектов, таких как пузырьки воздуха в таблетках [26].

Фармакокинетика вспомогательных веществ в первую очередь зависит от их физико-химических свойств, способа введения и характеристик препарата. При пероральном введении вспомогательные вещества подвергаются всасыванию, распределению, метаболизму и выведению, подобно лекарственным средствам, но обычно демонстрируют минимальное системное воздействие из-за своей инертной природы и низких дозировок. Вспомогательные вещества, используемые в препаратах для местного применения, могут проникать в кожу или слизистые оболочки в разной степени, в зависимости от их липофильности и размера молекул. Вспомогательные вещества, вводимые парентерально, могут быстро распределяться и выводиться из кровотока, хотя механизмы их клиренса могут сильно различаться [27].

Фармакодинамика вспомогательных веществ обычно включает их взаимодействие с биологическими системами и влияние на фармакологическую

активность препарата. Хотя большинство вспомогательных веществ разработаны таким образом, чтобы быть фармакологически инертными, некоторые вспомогательные вещества могут проявлять биологические эффекты или взаимодействовать с эндогенными соединениями. В целом, вспомогательные вещества, входящие в состав Амоклава, способствуют стабильности, эффективности и приемлемости рецептуры антибиотика для пациентов. Каждый вспомогательный компонент выполняет определенную функцию, обеспечивая качество и эффективность лекарственного средства [18].

Вспомогательные вещества, входящие в состав Азитромицина и Амоклава, выполняют различные функции, от которых зависит их эффективность и приемлемость для пациентов [6]:

Вспомогательные вещества защищают активные ингредиенты от деградации под воздействием влаги, света и других факторов окружающей среды, обеспечивая стабильность препаратов в течение всего срока годности.

Вспомогательные вещества улучшают физические свойства таблеток и капсул, облегчая их производство, обработку и применение [28].

Дезинтегранты и покрытия контролируют высвобождение активных ингредиентов, обеспечивая своевременное растворение и всасывание препарата в организме.

Ароматизаторы, покрытия и подсластители улучшают вкус и вкусовые качества пероральных препаратов, повышая комплаентность пациентов, особенно в педиатрической и гериатрической популяциях [17].

Вспомогательные вещества проходят строгую оценку безопасности, чтобы убедиться в их совместимости с активными ингредиентами и пригодности для использования в фармацевтических препаратах [11].

Следует отметить, что вспомогательные вещества играют важнейшую роль в рецептурах Азитромицина и Амоклава, способствуя повышению их эффективности, стабильности и приемлемости для пациентов. Каждый эксципиент выполняет определенную функцию, направленную на оптимизацию действия препарата и обеспечение безопасности пациента. Понимание состава и функций вспомогательных веществ необходимо медицинским работникам для принятия обоснованных решений по применению этих антибиотиков и обеспечения благоприятного исхода лечения пациентов [2].

5.3 Оценка эффективности препаратов Азитромицина и Амоклава

Азитромицин и Амоклав - два часто назначаемых антибиотика, используемых для лечения широкого спектра бактериальных инфекций. Цель данной статьи - оценить эффективность этих антибиотиков, изучив их механизмы действия, спектр активности, фармакокинетику, клиническую

эффективность, профиль безопасности и соображения по клиническому применению [20].

Азитромицин, макролидный антибиотик, оказывает бактериостатическое действие путем ингибирования синтеза бактериального белка. Он связывается с 50S рибосомальной субъединицей восприимчивых бактерий, тем самым препятствуя транслокации пептидил-тРНК, подавляя синтез белка и в конечном итоге приводя к гибели бактериальных клеток [12].

Амоклав, с другой стороны, является комбинированным антибиотиком, содержащим Амоксициллин, пенициллиновый антибиотик, и клавулановую кислоту, ингибитор бета-лактамаз. Амоксициллин ингибирует синтез клеточной стенки бактерий, связываясь с пенициллин-связывающими белками, что приводит к лизису и гибели клеток. Клавулановая кислота ингибирует ферменты бета-лактамазы, вырабатываемые бактериями, тем самым защищая амоксициллин от распада и расширяя спектр его активности против патогенов, продуцирующих бета-лактамазы [1].

Азитромицин обладает широким спектром активности в отношении различных грамположительных и грамотрицательных бактерий, включая *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia trachomatis* и *Mycoplasma pneumoniae*. Длительный период полувыведения и проникновение в ткани делают его особенно эффективным при лечении инфекций дыхательных путей, кожи и мягких тканей, а также инфекций, передающихся половым путем [8].

Амоклав, являясь комбинированным антибиотиком, охватывает более широкий спектр патогенов по сравнению с одним только Амоксициллином. Он эффективен в отношении многих грамположительных и грамотрицательных бактерий, включая виды *Streptococcus*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и *Klebsiella*. Добавление клавулановой кислоты усиливает активность препарата в отношении организмов, продуцирующих бета-лактамазы, расширяя спектр его действия. Азитромицин проявляет активность широкого спектра действия против различных грамположительных и грамотрицательных бактерий, включая атипичные патогены, такие как хламидии и микоплазмы. Такая универсальность делает его полезным для лечения широкого спектра бактериальных инфекций, включая инфекции дыхательных путей, кожи и мягких тканей, а также инфекции, передающиеся половым путем [12].

Азитромицин хорошо всасывается при приеме внутрь, его биодоступность составляет от 37 до 52 %. Он имеет длительный период полувыведения (около 68 часов), что позволяет принимать препарат один раз в день и использовать удобные схемы лечения. Азитромицин выводится в основном в неизменном виде через печеночный метаболизм и желчевыделение, небольшая часть выводится с мочой. Азитромицин обладает отличной тканевой проницаемостью,

достигая высоких концентраций в таких тканях, как легкие, кожа и мочеполовой тракт. Это свойство является преимуществом при лечении инфекций, локализованных в этих тканях, и способствует повышению общей эффективности препарата. Азитромицин обладает минимальным потенциалом лекарственных взаимодействий по сравнению с другими антибиотиками. Благодаря механизму действия и фармакокинетическому профилю он с меньшей вероятностью будет вмешиваться в метаболизм других лекарственных средств, что снижает риск неблагоприятных эффектов, связанных с лекарственным взаимодействием [6].

Однако, при применении Азитромицина часто возникают побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, такие как тошнота, рвота, диарея и боли в животе. Хотя эти симптомы обычно слабо выражены и носят преходящий характер, они могут повлиять на переносимость препарата пациентом и приверженность лечению, особенно у людей, склонных к желудочно-кишечному дискомфорту [24].

Амоклав быстро всасывается после перорального приема, пиковая концентрация в плазме достигается в течение 1-2 часов. Амоклав сочетает в себе Амоксициллин, пенициллиновый антибиотик широкого спектра действия, и клавулановую кислоту, ингибитор бета-лактамаз. Эта комбинация усиливает активность Амоксициллина против бактерий, продуцирующих бета-лактамазы, расширяя спектр его действия и повышая эффективность против устойчивых патогенов. И Амоксициллин, и клавулановая кислота хорошо проникают в ткани, достигая терапевтических концентраций в различных тканях и жидкостях организма. Амоксициллин выводится преимущественно через почки, а клавулановая кислота - как через почки, так и через печень [27].

Клинические исследования продемонстрировали эффективность Азитромицина и Амоклава в лечении широкого спектра бактериальных инфекций. Азитромицин показал высокую эффективность при лечении инфекций дыхательных путей, включая внутрибольничную пневмонию, острые бактериальные обострения хронической обструктивной болезни легких и острый бактериальный синусит [2].

Амоклав также показал эффективность в лечении инфекций дыхательных путей, инфекций мочевыводящих путей, инфекций кожи и мягких тканей, а также внутрибрюшных инфекций. Комбинация Амоксициллина и клавулановой кислоты обеспечивает синергетическую активность в отношении многих распространенных патогенных микроорганизмов, включая микроорганизмы, продуцирующие бета-лактамазы, устойчивые только к Амоксициллину. Амоклав в целом хорошо переносится, при этом наиболее часто отмечаются такие желудочно-кишечные симптомы, как тошнота, рвота и диарея. Серьезные побочные реакции встречаются редко и обычно возникают у людей с известной

аллергией на пенициллин или бета-лактамы антибиотики. Как и в случае с азитромицином, побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, такие как тошнота, рвота, диарея и дискомфорт в животе, являются общими при применении Амоклава. Хотя эти симптомы обычно слабо выражены и носят преходящий характер, они могут повлиять на комплаентность и переносимость препарата пациентом, особенно при длительных курсах лечения [27].

И азитромицин, и Амоклав - в целом хорошо переносимые антибиотики с благоприятным профилем безопасности. Общие побочные эффекты, связанные с Азитромицином, включают желудочно-кишечные симптомы, такие как тошнота, рвота, диарея и боль в животе. Амоклав может вызывать аналогичные желудочно-кишечные побочные эффекты, а также аллергические реакции, такие как сыпь, крапивница и ангионевротический отек [25].

Серьезные побочные эффекты, хотя и редко, могут возникать при использовании обоих антибиотиков. Азитромицин ассоциируется с удлинением интервала QT, что приводит к потенциально смертельным аритмиям, таким как *torsades de pointes*. Амоклав в редких случаях может вызывать тяжелые аллергические реакции, токсическое поражение печени и диарею, вызванную *Clostridioides difficile* [21].

При выборе между Азитромицином и Амоклавом для лечения бактериальных инфекций следует учитывать несколько факторов, включая предполагаемый возбудитель, местные особенности резистентности, факторы пациента (такие как аллергия и сопутствующие заболевания) и лекарственное взаимодействие. Азитромицин может быть предпочтительным благодаря удобному режиму дозирования и длительному периоду полувыведения, что делает его подходящим для амбулаторного лечения инфекций дыхательных путей. Однако его чрезмерное использование привело к появлению резистентности, особенно у *Streptococcus pneumoniae* [27].

Амоклав, обладающий широким спектром активности и эффективностью в отношении организмов, продуцирующих бета-лактамазы, часто выбирают для лечения осложненных инфекций или при необходимости более широкого охвата. Однако его применение должно быть разумным, чтобы свести к минимуму риск развития антибиотикорезистентности и побочных эффектов, связанных с применением бета-лактамов антибиотиков [19].

Азитромицин, и Амоклав являются эффективными антибиотиками, широко применяемыми для лечения бактериальных инфекций. Они обладают активностью широкого спектра действия, хорошо проникают в ткани и имеют благоприятный профиль безопасности. Однако тщательное изучение механизмов их действия, спектра активности, фармакокинетики, клинической эффективности, профилей безопасности и клинического применения необходимо для обеспечения оптимальных результатов лечения и минимизации

риска развития побочных эффектов и антибиотикорезистентности. Понимая характеристики этих антибиотиков, медицинские работники могут принимать обоснованные решения относительно их целесообразного использования в клинической практике [28].

Необходимы дальнейшие исследования для оптимизации режимов дозирования Азитромицина и Амоклава, особенно в особых группах населения, таких как дети, пожилые пациенты и лица с почечной или печеночной недостаточностью. Фармакокинетические исследования и клинические испытания помогут определить наиболее эффективные стратегии дозирования, минимизируя при этом риск развития побочных эффектов и антибиотикорезистентности.

Дополнительные исследования безопасности и переносимости Азитромицина и Амоклава помогут выявить факторы риска развития побочных эффектов и усовершенствовать стратегии ведения пациентов. Долгосрочные наблюдательные исследования и постмаркетинговое наблюдение могут дать ценные сведения о реальном профиле безопасности этих антибиотиков и направить клиническую практику[23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведения сравнительного анализа активных и вспомогательных веществ: Амоксицилина и Амоксиклава, Азитромицина и Амоклава, можно сделать следующие выводы:

1) Основное отличие Амоксицилина от Амоксиклава в том, что Амоксициллин — монопрепарат, то есть в его состав входит только одно действующее вещество, а в Амоксиклаве и Амоклаве присутствуют два активных компонента. Это расширяет спектр воздействия антибиотика на микроорганизмы вызвавшее заболевание. Амоксиклав и Амоклав лучше выбирать при инфекциях, вызываемых бактериями, продуцирующими бета-лактамазу. Амоксициллин лучше выбирать при инфекциях, вызываемых бактериями чувствительными к пенициллину и не продуцирующими бета-лактамаз.

2) По фармакологической группе Азитромицин относится к группе макролидов, и является представителем азалидов. Азитромицин обладает широким спектром противомикробного действия, в высоких концентрациях оказывает бактерицидное действие. Одной из ключевых отличительных особенностей Азитромицина является его длительный период полувыведения, что позволяет удобно принимать препарат один раз в день.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Фармакология: учебник / Р. Н. Аляутдин, Н. Г. Преферанский, Н. Г. Преферанская; под ред. Р. Н. Аляутдина. - 2-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 720с.
2. Андреева И.В., Стецюк О.У. Инфекции дыхательных путей: новый взгляд на старые проблемы. Клинич. микробиол. антимикроб. химиотер., 2009, 11(2): 143-151 .
3. Бокарев И.Н., Попова Л.В., Кондратьева Т.Б. Противомикробная терапия в клинической практике терапевта. – М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агенство», 2011, 288с.
4. Гаврилов, А.С. Фармацевтическая технология. Изготовление лекарственных препаратов (Электронный ресурс): учебник / А.С. Гаврилов. М.: ГЭОТАР Медиа, 2010. 624 с.
5. Основы генетической инженерии и биотехнологии: учебное пособие для студентов высших учебных заведений / Ю.А. Горбунов (и др.); под ред. Ю.А. Горбунова. – Минск: ИВЦ Минфина, 210-288с.
6. Дзюблик А. Я. Азитромицин: 30 лет успешного клинического применения при внебольничных инфекциях нижних дыхательных путей // Украшський пульмонологічний журнал. 2019. №4. С. 50-60.
7. Кривопапов А.А., Янов Ю.К., Астащенко С.В., Щербук А.Ю., Артюшкин С.А., Вахрушев С.Г. и др. Демографические и клинико-эпидемиологические особенности отогенных внутричерепных осложнений на современном этапе. Рос. оторинолар., 2016, 80 (1): 48-60.
8. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Туровский А.Б. Симптоматическая терапия при заболеваниях верхних дыхательных путей. Справочник поликлинического врача, 2007, 05(2).
9. Фармацевтическая технология. Изготовление лекарственных препаратов: учеб. пособие / Лойд В. Аллен, А. С. Гаврилов — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 512 с.
10. *Парамонова, Н.С.* Клиническая фармакология: учеб. Пособие / Н.С. Парамонова, О.Ф. Харченко. – Минск: Выш. Шк., 2012.
11. Контроль качества лекарственных средств [Электронный ресурс]: учебник / под ред. Т. В. Плетенёвой — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 560 с.
12. *Сизенцов, А. Н.* Антибиотики и химиотерапевтические препараты: учебник /А. Н. Сизенцов, И. А. Мисетов, И. Ф. Каримов; Оренбургский гос. ун-т – Оренбург : ОГУ, 2012. – 489 с.
13. Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов: Методические рекомендации. Сост. С.В. Рязанцев. 2013. 40 с.

14. Харкевич Д.А. Фармакология: Учебник. — 9-е изд., перераб., доп. и испр. — М.: ГЭОТАР- Медиа, 2006. — 736 с.
15. Чабанова, В.С. Ч-12 Фармакология: учебное пособие / В.С. Чабанова, - Минск: Вышэйшая школа, 2020. — 448 с.
16. Юркевич, А. Б. Фармацевтическая технология аптечного изготовления лекарственных средств: пособие для студентов вузов / А. Б. Юркевич, И. И. Бурак ; М-во здравоохранения Республики Беларусь, Витебский гос. мед. ун-т. - Витебск : [ВГМУ], 2014. - 422 с.
17. Costello EK, Lauber CL, Hamady M, Fierer N, Gordon JI, Knight R. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. Science (New York, NY) 2009;326(5960):1694–7. doi: 10.1126/science.1177486.
18. Lay C, Rigottier-Gois L, Holmström K, Rajilic M, Vaughan EE, de Vos WM, et al. Colonic microbiota signatures across five northern European countries. Appl Environ Microbiol. 2005;71(7):4153–4155.
19. Willing BP, Dicksved J, Halfvarson J, Andersson AF, Lucio M, Zheng Z, et al. A pyrosequencing study in twins shows that gastrointestinal microbial profiles vary with inflammatory bowel disease phenotypes. Gastroenterology. 2010.
20. Minot S, Sinha R, Chen J, Li H, Keilbaugh SA, Wu GD, et al. The human gut virome: inter-individual variation and dynamic response to diet. Genome Res. 2011;21(10):1616–1625.
21. Flores GE, Caporaso JG, Henley JB, Rideout JRa, Domogala D, Chase J, et al. Temporal variability is a personalized feature of the human microbiome. Genome Biol. 2014.
22. Elvers KT, Wilson VJ, Hammond A, Duncan L, Huntley AL, Hay AD, et al. Antibiotic-induced changes in the human gut microbiota for the most commonly prescribed antibiotics in primary care in the UK: a systematic review. BMJ Open. 2020.
23. CDC. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, CDC; 2019.
24. Dill-McFarland KA, Tang ZZ, Kemis JH, Kerby RL, Chen G, Palloni A, et al. Close social relationships correlate with human gut microbiota composition. Sci Rep. 2019;9(1):1–10.
25. Ross AA, Doxey AC, Neufeld JD. The skin microbiome of cohabiting couples. Msystems. 2017;2(4):1–15.
26. Song SJ, Lauber C, Costello EK, Lozupone CA, Humphrey G, Berg-Lyons Da. Cohabiting family members share microbiota with one another and with their dogs. Elife. 2013;13(2):1–22.
27. Meadow JF, Altrichter AE, Bateman AC, Stenson J, Brown GZ, Green JL, et al. Humans differ in their personal microbial cloud. PeerJ. 2015;2015(9):1–22.

28. Shkoporov AN, Hill C. Bacteriophages of the human gut: the “known unknown” of the microbiome. *Cell Host Microbe*. 2019;25(2):195–209.
29. <https://www.vidal.by>.