

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РФ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ВОРОНЕЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ»

В.Ф. Дзюба, Н.А. Дьякова,
Ю.А. Полковникова, А.И. Сливкин

**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ НЕСОВМЕСТИМОСТЬ
ИНГРЕДИЕНТОВ В ПРОПИСЯХ РЕЦЕПТОВ**

Учебно-методическое пособие

Воронеж
Издательский дом ВГУ
2017

Содержание

Введение	4
1.Классификация несовместимых сочетаний	5
2. Нерациональные прописи и затруднительные случаи изготовления лекарственных препаратов	8
3. Несовместимость лекарственных средств, обусловленная физико–химическими явлениями	9
3.1 Несовместимости в твердых лекарственных формах	8
3.2 Нерастворимость лекарственных веществ и условия, ухудшающие их растворимость	18
3.3 Высаливание высокомолекулярных веществ, коагуляция коллоидных растворов, расслоение эмульсий, седиментация суспензий	22
4. Несовместимость лекарственных средств, обусловленная химическими явлениями	28
4.1 Процессы, протекающие без внешнего проявления	29
4.2 Процессы, протекающие с внешними проявлениями	32
5. Проблема совместимости ингредиентов при введении инъекционных, инфузионных растворов в одном шприце	63
6. Взаимодействие лекарственных препаратов и пищи	68
6.1. Взаимодействие лекарственного препарата и жидкости	73
6.2. Взаимодействие лекарственного препарата и пищи	76
Рецепты для самостоятельного решения	101
Тестовые задания	111
Контрольные вопросы	135
Список литературы	136

• выделение газа и появление запаха, несвойственного ингредиентам прописи;

• воспламенение, взрыв смеси;

• изменение фармакологического действия, появление токсичных свойств (во всех случаях, особенно при фармацевтической несовместимости без видимых внешних проявлений или при взаимодействии ингредиентов прописи с компонентами биологических сред организма).

Отрицательные результаты взаимодействия

Взаимодействие в случае несвоевременного выявления фармацевтической несовместимости приводит к отрицательным результатам: невозможности точного дозирования, потере, ослаблению или изменению фармакологического эффекта, усилению побочного или появлению токсического действия, переходу болезни в хроническую стадию в случае потери или ослабления фармакологического эффекта лекарственного препарата.

Часто токсический или аллергический эффект, вызванные применением несовместимого сочетания веществ прописи, могут быть усилены ксенобиотиками, накопление которых идёт в организме в процессе жизнедеятельности (БАДы, косметические средства, детергенты и др.).

Классификация несовместимых сочетаний

Несовместимость по характеру процессов, её вызывающих, делят на две группы:

- фармацевтическая несовместимость;
- фармакологическая несовместимость.

В тех случаях, когда причиной несовместимости является изменение физических свойств (отсыревание порошков, расслоение эмульсий, выпадение осадков лекарственных веществ и др.), **нерациональные прописи называют физическими несовместимостями**. Если же в основе нерациональных прописей лежат химические реакции, т.е. прописанные вещества

реагируют между собой, в результате чего образуются новые вещества с другими свойствами, то имеет место **химическая несовместимость**, что влечёт за собой нарушение точности дозирования, образование состава неэффективного или токсичного для больного. Часто процессы взаимодействия могут быть усилены факторами внешней среды (температура, свет, влага, повышенное содержание в воздухе паров и газов, различные виды излучения и др.) и биологической среды организма.

Несовместимые сочетания могут встречаться в любой лекарственной форме, но проявляться по-разному. Наиболее активно несовместимости проявляются в лекарственных формах с жидкой дисперсионной средой (водной), наиболее часто в жидкостях, подвергающихся термической стерилизации. К таким лекарственным формам относятся лекарственные формы для детей, инъекционные лекарственные формы, стерильные растворы на раны, для лечения ожогов, вводимые в полости, не содержащие микроорганизмов.

Зависимость скорости химической реакции от температуры описана правилом Вант–Гоффа– скорость химической реакции возрастает в 2 – 4 раза при повышении температуры на каждые 10°С.

В меньшей степени и медленнее процессы взаимодействия проявляются в твёрдых и мягких лекарственных формах.

В зависимости от характера процессов, лежащих в основе несовместимого сочетания ингредиентов, фармацевтическую несовместимость подразделяют на физико– химическую, в том числе физическую, химическую.

2. Нерациональные прописи и затруднительные случаи изготовления лекарственных препаратов

Часто сочетания, в которых протекают процессы взаимодействия с образованием нетоксичных для организма продуктов реакции, но с ослаблением или потерей требуемого фармакологического эффекта, называют **нерациональным**.

Нерациональные сочетания ингредиентов следует считать несовместимыми.

Затруднительные прописи – это такие сочетания лекарственных веществ, по которым фармацевт в силу своих профессиональных знаний может приготовить лекарственный препарат, прибегая к особым технологическим приёмам.

Несовместимость зависит от количественного соотношения ингредиентов, технологии изготовления, влияния факторов внешней среды, условий хранения, может носить целесообразный характер.

В технологии встречаются прописи лекарственных препаратов, в которых лечебный эффект обусловлен продуктами реакции. Примерами могут служить жидкость Демьяновича (раствор кислоты хлористоводородной и тиосульфата натрия – выделение свободной серы); «шипучие» суппозитории, слабительное действие которых обусловлено выделяющимся углерода диоксидом; эвтектические смеси порошков, которые отпускаются в качестве зубных капель; разложение гексаметилентетрамина при пероральном применении в кислой среде желудка до образования антисептика формальдегида и др.

Иногда в случае своевременного определения несовместимого сочетания ингредиентов при фармацевтической экспертизе рецепта возможно предотвращение проявления фармацевтической несовместимости в лекарственном препарате.

3. Несовместимость лекарственных средств, обусловленная физико–химическими явлениями

Причинами физико– химических несовместимостей могут быть:

1. нерастворимость лекарственных препаратов и условия, ухудшающие их растворимость;
2. коагуляция коллоидных систем и растворов высокомолекулярных соединений. Расслоение эмульсий;
3. расслоение и расплавление сложных порошков;
4. адсорбционные явления в лекарственных препаратах.

3.1 Несовместимости в твердых лекарственных формах

В твердых лекарственных формах ввиду низкой скорости твердофазных химических реакций наиболее часто встречаются физические несовместимости.

3.1.1. Отсыревание и потеря сыпучести в порошках

Отсыревание и потеря сыпучести в порошках происходят вследствие повышения влажности смеси, особенно при наличии в прописи щелочных или щелочно– реагирующих веществ за счет:

1. адсорбции водяных паров из воздуха;
2. образования эвтектики;
3. выделения кристаллизационной воды при сочетании в порошках кристаллических форм лекарственных препаратов.

Известно, что гигроскопичность веществ зависит от относительного давления пара его насыщенного раствора. В тех случаях, когда это давление пара будет меньше, чем давление водяного пара при обычной влажности воздуха, то приготовленная смесь порошков притягивает влагу воздуха, причем смесь становится более гигроскопичной, чем каждый ее компонент в отдельности. Так, например, чистый натрия хлорид не гигроскопичен, а при содержании незначительной примеси солей кальция или магния очень

быстро увлажняется. Калия бромид и натрия бромид, взятые отдельно, не увлажняются на воздухе, а смесь расплывается.

К числу гигроскопических веществ и препаратов относятся соли алкалоидов, гликозиды, антибиотики, ферменты, органопрепараты, сухие экстракты, гидролизующиеся вещества, соли азотной, азотистой, фосфорной кислот, кальция хлорид и др.

На отсыревание сложных порошков оказывают влияние количественные соотношения ингредиентов, характер их смешивания, влажность исходных ингредиентов, относительная влажность воздуха в помещении, продолжительность хранения порошков, упаковочный материал.

Из перечисленных факторов самое существенное влияние оказывает относительная влажность воздуха в помещении.

Большинство отсыревающих смесей теряет сыпучесть и увлажняется при относительной влажности воздуха 50– 60 % и выше. При относительной влажности 30– 40 % и менее многие смеси порошкообразных веществ остаются сыпучими.

Существуют и такие сочетания лекарственных веществ, которые настолько гигроскопичны, что притягивают влагу и отсыревают при любых значениях относительной влажности воздуха. Такой смесью, например, является сочетание гексаметилентетрамина с кислотой аскорбиновой, которые при совместном назначении отсыревают даже в эксикаторе. Следует отметить, что при отсыревании порошков, в которых сочетаются ингредиенты кислого и щелочного характера, между ними происходит взаимодействие (реакции нейтрализации, окисления), и физическая несовместимость переходит в физико– химическую или химическую.

Другие факторы влияют в основном на скорость наступления процесса отсыревания, но не предотвращают этот процесс.