

ЗАТРУДНИТЕЛЬНЫЕ СЛУЧАИ ПРИГОТОВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВ (лекция)

Для студентов заочного отделения 4 курс.

Одним из важных факторов проявления лечебного действия лекарственных препаратов является совместимость веществ в прописанной лекарственной форме. Однако бывают случаи, когда ингредиенты, входящие в состав лекарственного препарата, при взаимодействии образуют новые вещества.

Иногда такое взаимодействие не нарушает терапевтического действия лекарственного препарата, так как образующиеся вещества обладают теми же терапевтическими свойствами, что и исходные. Например, пилюли Шерешевского, в которых свободный йод вступает во взаимодействие с другими компонентами, но его терапевтическое действие при этом сохраняется. Иногда врач сознательно создает условия для взаимодействия компонентов прописи в расчете на фармакологическое действие продуктов реакции (различные комбинации натрия тиосульфата с кислотами, рассчитанные на терапевтический эффект мелкодиспергированной серы, выделяющейся при разложении натрия тиосульфата в кислой среде) или предусматривает при этом усиление специфического действия ингредиентов (что называется фармакологическим синергизмом — содружественное, совместное действие), в других — ослабление или даже полное устранение побочного действия одного из прописанных компонентов, то есть предусматривает разумное использование фармакологического антагонизма некоторых лекарственных веществ для достижения желательного терапевтического действия.

В технологии изготовления сложных лекарственных препаратов могут возникать различные затруднения, требующие применения особых приемов или добавления (без согласования или с согласия врача, прописавшего рецепт) не предусмотренных в рецепте вспомогательных веществ.

Затруднительные прописи — это такие сочетания лекарственных веществ, по которым фармацевт в силу своих профессиональных знаний может приготовить лекарственный препарат, используя особые технологические приёмы.

При поступлении в аптеку затруднительных прописей необходимо вначале выяснить причину затруднения, а затем, руководствуясь физико-химическими свойствами входящих веществ, подобрать соответствующий способ приготовления.

Затруднения, которые носят технологический характер, могут быть преодолены путем изменения порядка приготовления или применения других приемов (измельчения, нагревания и др.), не изменяя состава и действия препарата.

Раздельное растворение лекарственных веществ в части растворителя, раздельное смешение их с частью основы или другими компонентами препарата и последующее объединение частей применяются для предотвращения затруднений в жидких препаратах для внутреннего и наружного применения, мазях, суппозиториях, растворах для инъекций, глазных каплях и других лекарственных формах.

При изучении отдельных лекарственных форм уже были рассмотрены примеры затруднительных прописей (растворов кислоты борной, меди сульфата, рибофлавина, этакридина лактата, йода, фурацилина, капель Зеленина, микстуры

кислоты хлористоводородной с пепсином и др.). В этой лекции разберём наиболее типичные случаи затруднительной рецептуры и возможные способы их устранения.

Rp.: Natrii benzoatis 4,0
 Calcii chloridi 5,0
 Aquae purificatae 150 ml
 Misce. Da. Signa.
 По 1 столовой ложке 3 раза в день

В процессе приготовления микстуры массообъемным способом по общим правилам технологии жидких лекарств образуется осадок труднорастворимого в воде кальция бензоата. При смешивании рассчитанных количеств воды и концентрированных растворов, приготовленных порознь, осадка не образуется.

Rp.: Iodi
 Kalii iodidi
 Ichthyoli aa 2,5
 Aquae purificatae ad 10 ml
 Misce. Da. Signa.
 Для смазывания воспаленных участков кожи

При смешивании ихтиола с раствором йода в калия йодиде наблюдается выделение сульфоихтиоловых кислот в виде черной смолистой массы. Прозрачный раствор можно получить, если приготовить отдельно растворы йода в калии йодиде и ихтиола в воде, а затем оба раствора слить.

Rp.: Novocaini 10,0
 Solutionis Furacilini (1:5000) 500 ml
 Spiritus aethylici 90 % 15 ml
 Misce. Sterilisa!
 Da. Signa.
 Для смачивания пораженных участков кожи

Раствор при стерилизации приобретает темно-бурую окраску, поэтому его готовят следующим образом. Фурацилин в количестве 0,1 г растворяют при нагревании в 500 мл воды для инъекций и добавляют 15 мл 90 % спирта. Раствор фильтруют во флаконах для отпуска, укупоривают и стерилизуют текучим паром при 100 °С в течение 45 минут. Затем к охлажденному раствору добавляют в асептических условиях новокаин. Получается прозрачный раствор желтого цвета.

Rp.: Ichthyoli 0,4
 Pulveris radice Glycyrrhizae q.s.,
 ut fiant pilulae № 30
 Da. Signa. По 1 пилюле 3 раза в день

Пилюли с пахучим веществом — ихтиолом, прописанным в значительном количестве. Затруднение связано с большим количеством лекарственного вещества. Его прописано 0,4 г на каждую пилюлю, поэтому после добавления консистентного вещества могут получиться пилюли весом более 0,5 г, что не соответствует требованиям фармакопеи. Ихтиол перед введением следует упарить.

В предварительно подогретую ступку помещают ихтиол и распределяют его по внутренней поверхности. После остывания добавляют порошок солодки 12,0 до получения пилюльной массы требуемой консистенции. По общим правилам готовят пилюли, обсыпают ликоподием, оформляют к отпуску. Если, несмотря на упаривание, вес готовой пилюльной массы превышает 15,0 г (то есть на одну пилюлю получается более 0,5 г), пилюльную массу делят на две равные части и выкатывают 60 пилюль. Больного предупреждают, что принимать нужно по две пилюли одновременно.

Путем применения различных вспомогательных веществ в качестве растворителей, стабилизаторов, антиоксидантов, веществ, регулирующих рН, мазевых основ и др. можно предотвратить большую часть случаев затруднительных прописей.

ХАРАКТЕРИСТИКА КАЖУЩИХСЯ НЕСОВМЕСТИМОСТЕЙ

Кажущиеся несовместимости — это такие прописи, в которых антагонистическое сочетание препаратов по фармакологическому действию или химическое взаимодействие между ингредиентами, а также изменение физического состояния лекарственных средств предусматривается врачом как лечебный фактор.

Примером терапевтически рациональной комбинации лекарственных веществ, действующих антагонистически, является микстура Павлова, жидкость Демьяновича, микстура с кальция хлоридом и натрия гидрокарбонатом и др.

В противогнойничковой мази по прописи Дарье антимикробное действие усиливается в результате взаимодействия резорцина и ртути оксида желтого.

Rp.: Hydrargyri oxydi flavi 1,0
Resorcini
Acidi salicylici aa 0,3
Axungiae porcinae depuratae
Lanolini
Vaselini aa 10,0
Misce, fiat unguentum
Da. Signa. Наносить на пораженное место

В результате взаимодействия между ртути оксидом желтым и резорцином выделяется металлическая ртуть в мелкодисперсном состоянии, которая и оказывает лечебное действие.

НЕСОВМЕСТИМЫЕ СОЧЕТАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Фармацевтическими несовместимостями (Incompatibilita pharmaceutica) называются такие сочетания ингредиентов, в которых в результате взаимодействия лекарственных веществ между собой и со вспомогательными веществами существенно изменяются их физико-химические свойства, а тем самым и терапевтическое действие.

Эти изменения, не предусмотренные врачом, могут происходить в процессе приготовления и хранения лекарственных препаратов.

Юридические аспекты проблемы фармацевтических несовместимостей регламентируются приказом МЗ Р.Ф. № 110 от 12.02.2007 г. (в ред. 20.01.2011 с изм. от 01.08.2012 г.). Рецепт, содержащий несовместимые лекарственные вещества, считается недействительным, и лекарство по нему отпускать нельзя. К этой же группе относятся неясные, нечеткие и неточно выписанные рецепты.

Если в аптеку поступает рецепт, в котором прописаны несовместимые лекарственные средства, провизор должен поставить на нем штамп «Рецепт недействителен» и вернуть больному. Об этом можно поставить в известность врача, который должен выписать больному другой рецепт. За неправильно выписанный рецепт врач несет ответственность. Контроль правильности рецептов, которые поступают в аптеку, — обязанность провизора.

В случае отпуска лекарства, приготовленного по несовместимой прописи, провизор отвечает так же, как и за неправильно приготовленные лекарства, если это приводит к тяжким последствиям.

Врачу все труднее учитывать возможные возникновения несовместимостей при сочетании различных ингредиентов. Острота этой проблемы в особенности возрастает с увеличением номенклатуры применяемых лекарственных веществ. Поэтому при составлении сложных прописей необходима взаимная консультация врача и фармацевта.

Чтобы решать вопросы совместимости лекарственных средств в оптимальной лекарственной форме, провизор и врач должны быть хорошо информированы о лекарственных препаратах не только в терапевтическом отношении, но и знать их химическую природу, физико-химические свойства (растворимость, рН среды, летучесть, температуру плавления и др.), возможные взаимодействия, реакционную способность и другие характеристики.

Универсального способа преодоления несовместимостей в лекарственных препаратах нет. В каждом конкретном случае фармацевт должен сам изыскать способы и средства для решения задачи, исходя из знаний физико-химических свойств компонентов лекарственной формы.

Основные мероприятия, используемые в этих случаях: изменение состава и количества растворителя; добавление или исключение ингредиентов, которые существенно не изменяют терапевтического действия препарата; замена одних лекарственных средств другими; замена лекарственной формы. Эти действия должны обязательно согласовываться с врачом.

Замена лекарственных веществ и изменение растворителя. В литературе имеются рекомендации по преодолению несовместимостей путем замены следующих лекарственных средств: калия бромид — натрия бромидом, кодеин — кодеина фосфатом (1,0—1,33 г), кодеина фосфат — кодеином (1,0—0,75 г), кофеин-бензоат натрия — кофеином (1,0—0,4 г), натрия тетраборат — борной кислотой (1,0—0,65 г), жидкий фенол — фенолом кристаллическим, эуфиллин — теофиллином (1,0—0,8 г).

В некоторых случаях лекарственные вещества могут быть нерастворимы или мало растворимы в прописанных растворителях. Путем замены растворителя можно регулировать их растворимость.

Rp.: Picis liquidate

Sulfuris praecipitati	aa10,0
Tincturae Capsici	1ml
Acidi salicylici	1,0
Olei Ricini	1,5
Spiritus aethyici	50 ml

Деготь и касторовое масло растворимы в спирте крепостью не ниже 90 %. При смешивании порошка серы с касторовым маслом, обволакивающим серу, образуется нерастворимая тягучая масса, выпадающая в осадок.

Для устранения несовместимости необходимо 70 % спирт заменить 90 %. Серу растирают в ступке с настойкой стручкового перца. Салициловую кислоту, деготь и касторовое масло растворяют в 90 % спирте и при постоянном растирании смывают серу полученным спиртовым раствором из ступки во флакон для отпуска.

Замена лекарственной формы. Этот способ при условии терапевтической эквивалентности заменяемых форм весьма эффективен. Имеются примеры преодоления несовместимостей путем замены микстур порошками, каплей микстурами, порошков микстурами и т. д.

Например, смеси камфоры с фенилсалицилатом или хлоралгидратом не совместимы в порошках, вполне совместимы в пилюлях и в жидкой форме — зубных каплях.

Выделение одного из компонентов препарата. При реализации этого способа возникают некоторые трудности, так как ядовитые, наркотические и сильнодействующие средства запрещается отпускать не в составе приготовленного препарата.

Rp.: Iodi 0,1

Kalii iodidi	1,0
Chloroformii	5,0
Olei Vaselini	5,0

Misce. Da. Signa.
Растирание

В данной прописи вводить калия йодид нерационально, так как йод хорошо растворяется в хлороформе. Следует указать врачу об исключении из прописи калия йодида (для растворения которого необходимо добавлять воду, не смешивающуюся с хлороформом и маслом вазелиновым).

Как видим, во многих случаях все же удается прописи, содержащие несовместимые сочетания, сделать рациональными, используя соответствующие технологические приемы, согласованные с врачом.

КЛАССИФИКАЦИЯ НЕСОВМЕСТИМОСТЕЙ

Несовместимости лекарственных веществ можно разделить на два вида: взаимодействия, проявляющиеся до приема лекарств (*фармацевтические несовместимости*); взаимодействия, происходящие после приема лекарства, то есть протекающие в организме (*фармакологические несовместимости*).

В зависимости от характера изменений, которые возникают в прописях при сочетании лекарственных средств, фармацевтические несовместимости разделяют на физические (физико-химические) и химические.

Несовместимости могут встречаться во всех лекарственных формах, но проявляются они по-разному. Больше и энергичнее — в жидких, меньше и медленнее — в твердых и мягких лекарственных формах.

ФИЗИЧЕСКИЕ (ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ) НЕСОВМЕСТИМОСТИ

Физические (физико-химические) несовместимости — это несовместимости, при которых происходит изменение только физического состояния лекарственных веществ, входящих в препарат.

Причинами физических несовместимостей могут быть: влияние света; влияние высоких или низких температур; нерастворимость лекарственных веществ или ухудшение условий их растворимости; несмешиваемость ингредиентов; коагуляция коллоидных систем и ВМС; отсыревание и расплавление сложных порошков; адсорбция лекарственных веществ; расслоение эмульсий; летучесть ингредиентов.

Очень часто наряду с физическими явлениями в подобных прописях протекают и химические реакции: коагуляция коллоидных растворов под влиянием электролитов и образование солей металлов с белковыми кислотами одновременно; отсыревание порошковых смесей в результате реакции нейтрализации между веществами кислотного и щелочного характера и т. д. Поэтому более правильно эти несовместимости называть физико-химическими.

В настоящее время внимание исследователей привлекают физико-химические несовместимости, связанные с взаимодействием лекарственных веществ со вспомогательными веществами. Например, относительно небольшое количество кальция фосфата образует при таблетировании с тетрациклинами практически невсасывающиеся комплексы. Фенобарбитал в лекарственных формах, в которых в качестве вспомогательного вещества (склеивающего, скользящего) используется полиэтиленоксид, слабо растворяется и всасывается. В организме фенобарбитал в присутствии левомецетина и поливинилпирролидона образует труднорастворимые

комплексы. Кислота стеариновая и магния стеарат замедляют скорость растворения салициловой кислоты, а кислота лауриновая ускоряет этот процесс. Концентрация норсульфазола, сульфадимезина в крови животных выше при высвобождении из суппозиторий, приготовленных на основе ГХМ5Т и ГПЯ5Т (гидрогенизированное хлопковое и пальмоядровое масла с добавлением 5 % эмульгатора Т-2), чем приготовленных на масле какао. Замена крахмального клейстера на поливинилпирролидон увеличивает высвобождение гормонов из лекарственной формы в 10 раз.

Иногда изменения протекают без внешних проявлений (например, в случае адсорбции действующих веществ) и обнаруживаются только по снижению лечебного эффекта.

Известно, что в растворенном состоянии вещество наиболее реакционноспособно. Поэтому в жидких лекарственных формах наиболее часто встречаются физико-химические несовместимости.

Нерастворимость ингредиентов или **ухудшение условий** растворимости наблюдается в том случае, если прописано нерастворимое лекарственное вещество, превышен предел растворимости или неправильно подобран растворитель.

Случаи превышения предела растворимости часто встречаются при приготовлении капель, поскольку они представляют собой сравнительно высококонцентрированные растворы веществ.

Нерастворимость лекарственных веществ в жидких средах рассматривают как несовместимость в следующих случаях: в осадке находятся ядовитые или сильнодействующие вещества; грубо дисперсная взвесь или осадок пристает к стенкам и дну флакона и невозможно точное дозирование препарата.

Если же осадок легко ресуспендируется и дозируется, не ядовит, то имеет место фармацевтическая суспензия, подлежащая приготовлению и отпуску больному.

Rp.: Sol. Acidi borici 2 % 50 ml

Spiritus camphorati 10 ml

Misce. Da. Signa.

Смазывать пораженные участки кожи

После смешения двух жидкостей образуется примерно 10 % спирт, в котором камфора очень плохо растворяется и выпадает в осадок. С согласия врача необходимо камфорный спирт отпустить отдельно.

Rp.: Chinini hydrochloridi 3,0

Ammonii chloridi 10,0

Aquae purificatae 150 ml

Misce. Da. Signa.

По 1 столовой ложке 3 раза в день

От добавления к раствору хинина гидрохлорида аммония хлорида растворимость хинина гидрохлорида значительно понижается и он выпадает в осадок. С согласия врача аммония хлорид следует отпустить отдельно.

Rp.: Ichthyoli 10,0
Acidi salicylici 2,0
Spiritus aethylici 40 ml
Misce. Da. Signa.

Смазывать пораженный участок кожи

Спустя некоторое время после приготовления лекарства по приведенной прописи наблюдается выделение осадка, прилипающего к стенкам флакона. Это объясняется тем, что ихтиол плохо растворим в спирте. Образование осадка можно избежать, если в качестве растворителя взять по согласованию с врачом смесь равных объемов спирта и эфира, в которой ихтиол растворяется полностью.

Несмешиваемость ингредиентов может быть причиной несовместимости в случаях комбинирования веществ разнородных по консистенции, агрегатному состоянию, при сочетании гидрофобных веществ. Встречается в жидких лекарственных формах, мазях, реже в пилюлях и суппозиториях. Наиболее часто они имеют место при сочетании водных растворов с гидрофобными жидкостями.

Rp.: Natrii bromidi 4,0
Validoli 2,0
Aquae purificatae 200 ml
Misce. Da. Signa.

По 1 столовой ложке 2—3 раза в день

Валидол — жидкость, нерастворимая в воде. При самом тщательном взбалтывании нельзя получить однородную жидкость: микстура будет расслаиваться, обеспечить правильную дозу валидола невозможно. С согласия врача валидол следует отпустить отдельно (в каплях или таблетках).

Rp.: Sulfuris praecipitati 4,0
Picis liquidae 2,0
Olei Ricini 15,0
Vaselini 10,0
Misce. Da. Signa. Смазывать ногу

касторовое масло не смешивается с вазелином и другими нефтепродуктами.

Мазь расслаивается (выделяется касторовое масло), но если по согласованию с врачом часть вазелина заменить ланолином безводным, то мазь длительное время не расслаивается.

Rp.: Zinci oxydi
Talci aa 10,0
Aquae purificatae 100 ml
Naphthalani Liquidi 10,0
Acidi salicylici
Resorcini aa 1,5 Misce. Da. Signa. Втирание

В суспензиях явления несовместимости редки. Это объясняется, по-видимому, тем, что во взвешях вещества находятся в нерастворимом состоянии, что затрудняет их взаимодействие. В данном случае нафталанская нефть не смешивается с водой (прописана в большом количестве), кислота салициловая также не растворяется в водной среде. Получить гомогенную систему невозможно.

Коагуляция коллоидных растворов и растворов ВМС..

Различают две стадии коагуляции: скрытая, которая заключается в потере системой агрегативной устойчивости и слипании частиц; явная, когда агрегаты частиц выпадают в осадок или всплывают. Скрытая коагуляция не всегда переходит в явную, часто этот процесс продолжается длительное время.

Процессы коагуляции коллоидных частиц в растворах могут происходить под влиянием различных факторов, а именно: при старении коллоидов, гидролизе, высаливании и др. В аптечной практике чаще всего встречаются случаи высаливания коллоидных частиц, происходящих под влиянием концентрированных растворов электролитов, кислот, оснований, спирта, различных сиропов. Эти процессы зависят от природы вещества и концентрации коллоидного раствора. Например, высаливающее действие можно наблюдать при сочетании растворов протаргола, колларгола, ихтиола с электролитами. Коагуляция в этом случае сопровождается реакцией обмена.

Rp.: Sol. Natrii chloridi 3 % 100 ml

Ichthyoli 5,0

Misce. Da. Signa. Для тампонов

Ихтиол, растворяясь в воде, образует коллоидный раствор. Под влиянием электролита — натрия хлорида происходит сначала скрытая коагуляция, которая через некоторое время переходит в явную. Лекарственный препарат приобретает неоднородный вид (прилипает к стеклу) и отпуску не подлежит.

Более активно воздействуют на ихтиол щелочнореагирующие соли натрия. В таком случае происходит явная коагуляция. Еще более коагулирующее действие оказывают соединения тяжелых металлов.

Rp.: Aluminis 0,06

Novocaini 0,2

Collargoli 0,1

Aquae purificatae 10 ml

Misce. Da. Signa. По 3 капли в левый глаз

При добавлении к коллоидному раствору колларгола квасцов и новокаина быстро происходит явная коагуляция. Образуется почти черный осадок. Лекарственный препарат отпуску не подлежит.

Rp.: Sol. Collargoli 3 % 10 ml

Dimedroli 0,1

Misce. Da. Signa. Капли в нос

Коагуляция колларгола происходит быстро и энергично. Осадок образуется грубодисперсный, и размер частиц увеличивается при стоянии. Отмеривать лекарственный препарат каплями затруднительно, поэтому его больному не отпускают.

Под влиянием соединений тяжелых металлов коагулируют и растворы протаргола.

Расслоение эмульсий. В фармацевтической литературе большинство авторов говорят о расслоении эмульсий, тогда как это случается редко, да и то в тех случаях, когда сама эмульсия приготовлена плохо, с крупными каплями масла. Чаще всего мы имеем дело именно с коагуляцией эмульсий. Вернее, происходит коагуляция защитного коллоида-эмульгатора, а капельки масла так и остаются внутри эмульгатора. Коагуляция (расслаивание) эмульсий происходит под влиянием электролитов, температурных условий, кислот, спирта и других веществ. Из кислот более сильное воздействие оказывают органические кислоты.

Rp.: Emulsi olei Ricini 200,0

Natrii sulfatis 20,0

Misce. Da. Signa. По 2 чайных ложки 3—4 раза в день

При добавлении в эмульсию электролита натрия сульфата происходит коагуляция эмульсии. Створоженная масса всплывает и плохо распределяется при взбалтывании. Лекарственный препарат по рецепту не отпускается.

К случаям физико-химических несовместимостей следует также отнести **высаливание** ВМС при добавлении больших количеств электролитов, которое вызывается тем, что ионы нейтральных солей, гидролизуясь, отнимают воду у названных соединений. Чем выше заряд ионов, тем большее высаливающее действие.

Rp.: Solutionis Calcii chloridi 5 % 200 ml

Ext. Polygoni hydropiperis fluidi 20 ml

Misce. Da. Signa. Через 1 час по 1 столовой ложке

При разбавлении экстракта водяного перца водой сначала происходит скрытая коагуляция, которая через некоторое время переходит в явную. Под влиянием электролита кальция хлорида выпадает хлопьевидный смолистый осадок, прилипающий к стенкам флакона. В таком виде лекарственный препарат не подлежит отпуску.

К сожалению, преодолеть несовместимость этой группы полностью не представляется возможным — удастся лишь замедлить коагуляцию. Замедлить коагуляцию ВМС и коллоидов можно предварительным растворением коагулянта в воде; добавлением коагулянта порциями при тщательном взбалтывании; выделением коагулянта из лекарственной формы.

При приготовлении сложных порошков довольно часто обнаруживается, что они сразу или через некоторое время после приготовления теряют свойство сыпучести. Реакции, протекающие в порошках, разнообразны. Они протекают, как правило, длительно и в полной мере проявляются при хранении лекарственного препарата у больного. Большинство реакций возникает и протекает во влажной смеси.

Отсыревание и потеря сыпучести в порошках происходит вследствие повышения влажности смеси, особенно при наличии в прописи щелочных или щелочно-реагирующих веществ, за счет адсорбции водяных паров из воздуха; образования эвтектики; образования молекулярных соединений (чаще всего в порошках с антипирином); выделения кристаллизационной воды при сочетании в порошках кристаллических форм препаратов.

Известно, что гигроскопичность веществ зависит от относительного давления пара насыщенного раствора этого вещества. 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.

В. Д. Козьминым было изучено влияние влажности воздуха на отсыревание 20 бинарных смесей лекарственных веществ, которые наиболее часто встречаются в экстенпоральной рецептуре аптек (табл.).

Влияние относительной влажности воздуха на отсыревание порошков

Смеси	отсыревающие при относительной влажности	
	//////////до 50—55%	более 70 %
.....Кислота		Кислота + кислота
.....ацетилсалициловая+	анальгин	аскорбин овая никотиновая
.....Кислота		Кислота +..натрия
.....ацетилсалициловая.....+	натрия салицилат	никотино вая гидрокарбонат
.....Кислота		Кислота
.....ацетилсалициловая.....+	гексаметилентет рамин	никотино вая +..эуфиллин
Кислота аскорбиновая.....+	натрия гидрокарбонат	Анальгин ..+эуфиллин
Кислота аскорбиновая.....+	эуфиллин	Анальгин ..+антипирин
Кислота аскорбиновая.....+	гексаметилентет рамин	
.....Глюкоза.+	эуфиллин	
.....Глюкоза...	гексаметилентет рамин	
Калия бромид.....+	натрия гидрокарбонат	
Гексаметилентетрамин.....+	натрия салицилат	

Степень измельчения также влияет на отсыревание. Чем мельче измельчено вещество, тем оно более гигроскопично. Другие факторы влияют в основном на скорость наступления процесса отсыревания, но не предотвращают этот процесс

Rp.: Coffeini-natrii benzoatis 0,05

Hexamethylentetramini 0,3

Natrii salicylatis 0,5

Misce, fiat pulvis

Da tales doses № 10 Signa.

По 1 порошку 3 раза в день

Порошки, приготовленные по этой прописи из сухих компонентов, отсыревают только на другой день. Если же в пропись ввести гексаметилентетрамин с влажностью 3—5 %, то смесь теряет сыпучесть уже в ступке.

Rp.: Dimedroli 0,05

Natrii hydrocarbonatis 0,25

Glucosi 0,2

Misce, fiat pulvis

Da tales doses № 12 Signa.

По 1 порошку 2 раза в день

Если в затертой глюкозой ступке растереть димедрол, натрия гидрокарбонат и глюкозу, то масса увлажнится через 10—15 минут. Так как основной компонент, вызывающий отсыревание, натрия гидрокарбонат, то рационально димедрол растереть с глюкозой, а затем осторожно смешать с натрия гидрокарбонатом. В этом случае порошки сохраняют сыпучесть в течение 3—4 суток.

При определении несовместимостей в порошках необходимо учитывать также количественные соотношения ингредиентов. Так, порошки с меньшим количеством димедрола сохраняют сыпучесть в течение двух недель.

Существенное влияние на скорость процесса отсыревания оказывает упаковочный материал, поскольку порошки, помещенные в вощеную бумагу, в меньшей степени подвергаются воздействию влаги.

В практической работе необходимо учитывать, что многие сложные порошки, в состав которых входит эуфиллин, отсыревают. Эуфиллин гигроскопичен и при сочетании с веществами, имеющими кислый характер, вступает с ними во взаимодействие (реакция нейтрализации). Смеси при этом расплываются и часто желтеют (реакция окисления-восстановления). В определенных условиях эуфиллин не совместим с кислотой аскорбиновой, солями слабых оснований и сильных кислот: димедролом, дибазолом, спазмолитином (алкалоиды и соли азотистых оснований). Во всех случаях необходимо эуфиллин по согласованию с врачом отпускать отдельно.

.....Rp.: Phenobarbitali	0,02
.....Dibazoli	0,05
.....Euphyllini	0,02
.....Rutini	0,15
.....Acidi ascorbinici	0,02
.....Misce, fiat pulvis	
.....Da tales doses № 12	
.....Signa. По 1 порошку 3 раза в день	

Сразу после приготовления порошки отсыревают, образуя липкую массу. Если с согласия врача заменить эуфиллин на эквивалентное количество теофиллина (0,12 г), порошки не отсыревают в течение 10 дней даже при относительной влажности 75—80 %.

Потеря сыпучести порошками может происходить за счет образования эвтектики, которая характеризуется тем, что она более низкоплавкая, чем близкие по составу к ней сплавы данных компонентов.

Постоянство и низкий уровень температуры плавления эвтектики по сравнению с температурами плавления исходных веществ обусловлены искажениями кристаллической решетки и наличием дефектов (вакансий, дислокаций и др.) у тонкого граничного слоя на поверхности раздела компонентов.

Эвтектику приходится считать частным случаем растворения, а именно раствором, одновременно насыщенным обоими компонентами. В результате взаимодействия компонентов получаются либо густые малоподвижные жидкости, трудно кристаллизующиеся и склонные к значительному переохлаждению, либо смесь просто комкуется и теряет сыпучесть.

Процесс образования жидкостей зависит не только от природы взятых лекарственных средств, но и от влияния внешних факторов:

-температуры воздуха в помещении (особенно в тех случаях, когда температура плавления эвтектики близка к комнатной);

-количественного соотношения, механического воздействия и т. п.

Упаковочный материал не влияет на плавление смесей.

Rp.: Antipyrini 0,25

Phenacetini 0,3

Misce, fiat pulvis

Da tales doses № 12 .Signa.

По 1 порошку на ночь

Порошки расплавляются независимо от того, будут они завернуты в простую или вощеную бумагу. Что касается относительной влажности воздуха помещений, влажности препаратов, то эти факторы на скорость плавления смеси не оказывают влияния. В отдельных случаях компоненты, которые переходят в жидкое состояние, образуют молекулярные соединения, например, антипирин + хлоралгидрат, антипирин + натрия салицилат и др. Легко образуют эвтектические смеси ментол, тимол, камфора, бромкамфора, антипирин, хлоралгидрат, фенилсалицилат, резорцин. В случае прописывания веществ, образующих эвтектику, рецепты не подлежат выполнению, за исключением тех случаев, когда эвтектика предусматривается врачом (например, в стоматологической практике) или используется для совершенствования технологической операции. Например, явление эвтектики может быть использовано для получения жидкого сплава.

Компоненты, образующие эвтектические смеси

№ п/ п	Состав смесей, %	Температура плавления, °С	
		ингредиентов	смесей
1	Камфора 50,0	171—176	60
	Хлоралгидрат 50,0	57	
2	Фенилсалицилат 47,0	40	6
	Камфора 53,0	171—176	
3	Ацетанилид 53,9	113—115	24
	Резорцин 46,1	100—112	
4	Ацетанилид 66,7	113—115	24,5
	Тимол 33,3	50—51,5	
5	Ацетанилид 42,7	113—115	25
	Хлоралгидрат 57,3	57	
6	Антипирин 81,1	110—113	3
	Ментол 18,9	41—44	
7	Уретан 93,2	48—51	43
	Хинин 6,8	175	
8	Антипирин 72,9	110—113	91
	Хинина гидрохлорид 27,1	175	

Rp.: Thymoli 0,1
Mentholi 1,5
Acidi borici 10,0
Boli albae
Talci —a 15,0
Misce, fiat pulvis. Da. Signa.
Присыпка

При приготовлении присыпки по этому рецепту тимол и ментол в виде жидкого сплава более равномерно распределяются в смеси порошков, чем при введении их в кристаллическом виде. Малое количество образующейся жидкости в результате эвтектики не повлияет на сыпучесть порошков. Кроме того, ментол и тимол в кристаллическом виде могут оказывать раздражающее действие на кожу или слизистые оболочки.

Выделение воды кристаллизационной. При смешивании некоторых лекарственных веществ, содержащих воду кристаллизационную, разрушается кристаллизационная решетка, образуются новые вещества, не содержащие или содержащие в меньшем количестве воду кристаллизационную. Выделяется вода, смесь отсыревает.

Например:

Rp.: Dibasoli 0,005
Thiamini bromidi 0,005
Natrii phosphatis 0,3
Misce, fiat pulvis Da tales doses № 20 Signa.
По 1 порошку 3 раза в день

Если натрия фосфат взять кристаллический, содержащий 12 молекул воды кристаллизационной, смесь будет отсыревать за счет разрушения кристаллической решетки и выделения воды. Необходимо брать высушенный натрия фосфат.

Иногда отсыревание или расплавление смесей сопутствуют друг другу, их бывает трудно разграничить, но преобладает обычно одно из явлений.

С целью устранения несовместимости в порошковых смесях рекомендуются следующие технологические приемы:

Выделение из лекарственной формы одного из взаимодействующих компонентов (кроме ядовитых и сильнодействующих лекарственных веществ), выписав его на отдельном рецептурном бланке.

Замена по согласованию с врачом реакционноспособного компонента его фармакологическим аналогом.

Введение в смесь вспомогательных веществ — влагорегуляторов, цель которых адсорбировать влагу. В качестве таковых применяют глинистые минералы, аэросил, магнезия карбонат, крахмал подсушенный. Количество и вид влагорегулятора подбирают экспериментально с учетом совместимости ингредиентов. Наиболее часто используют аэросил. Добавление 0,02—0,03 г его на один порошок увеличивает срок хранения отдельных смесей в 3—10 раз. Аэросил не взаимодействует с лекарственными веществами, не влияет на скорость и полноту их диффузии. При влажности 70—80 % и ниже аэросилом удается предотвратить отсыревание даже солей алкалоидов с эуфиллином.

Фракционное смешивание.

Подсушивание кристаллогидратов перед приготовлением порошков.

Подбор упаковочного материала.

Замена лекарственной формы на другую.

Адсорбция лекарственных средств. *Адсорбция — концентрирование вещества* из окружающей среды (газа или раствора) на поверхности твердого тела (адсорбента). Происходит под влиянием молекулярных сил поверхности адсорбента и ведет к уменьшению свободной поверхностной энергии. При распределении на поверхности образуются адсорбционные слои толщиной в одну, две или несколько молекул в зависимости от интенсивности поля на поверхности адсорбента.

Адсорбция может быть физической или химической (хемосорбция). При физической молекулы адсорбирующего вещества (адсорбата) сохраняют свою индивидуальность, при хемосорбции — образуют поверхностное, химическое соединение с адсорбентом. При постоянной температуре физическая адсорбция увеличивается с возрастанием концентрации раствора — это явление обратимое.

На явление адсорбции веществ из раствора впервые обратил внимание в 1785 г. русский академик Т. Е. Ловиц. Адсорбция широко применяется в фармацевтической технологии для очистки воды, вазелина, глюкозы, извлечений из растительного сырья, для адсорбционной сушки и т. д.

Явление адсорбции чаще всего происходит в порошках, суспензиях, пилюлях. Она может наблюдаться при выделении в микстурах неядовитых осадков, которые на своей поверхности могут адсорбировать входящие в состав микстуры лекарственные вещества. Это особенно опасно, когда в состав лекарства входят ядовитые или сильнодействующие вещества.

В качестве адсорбентов, как правило, могут быть высокодисперсные вещества, нерастворимые и не всасывающиеся в желудочно-кишечном тракте. Наиболее сильные адсорбенты — активированный уголь, кальция карбонат, алюминия

гидроксид, бентонит, в меньшей степени тальк, крахмал, висмута нитрат основной, растительные порошки и другие подобные им вещества. Поэтому сочетания алкалоидов, ферментов, некоторых антибиотиков, гликозидов и других лекарственных веществ с адсорбентами нерациональны, так как в результате адсорбции теряются лечебные свойства прописанных ингредиентов.

Адсорбция относится к латентным (скрытым, визуально не проявляющимся) несовместимостям. Основной метод преодоления несовместимости — выделение адсорбирующегося вещества из лекарственной формы. Например:

Rp.: Extracti Belladonnae 0,015
Papaverini hydrochloridi 0,03
Carbonis activati 0,5
Misce, fiat pulvis
Da tales doses № 6 .Signa.
По 1 порошку 3 раза в день.

Активированный уголь почти полностью адсорбирует папаверина гидрохлорид и алкалоиды из экстракта красавки.

Следует отпустить (по согласованию с врачом) активированный уголь отдельно (в таблетках), а в качестве формообразующего компонента ввести в пропись другое вещество, например сахар.

Необходимо также учитывать возможную адсорбцию алкалоидов углем в организме больного. Поэтому прием порошков, отпущенных отдельно, должен быть разграничен по времени (сначала принимают папаверин с экстрактом красавки, а через некоторое время — после их всасывания — активированный уголь). В лекарственных препаратах, содержащих глину белую, может происходить не только физическая адсорбция, но и химическая.

Rp.: Morphini hydrochloridi
Extracti Belladonnae aa 0,01
Boli albae 0,5
Misce, fiat pulvis
Da tales doses № 6
Signa. По 1 порошку 3 раза в день

Глина белая адсорбирует как морфина гидрохлорид, так и алкалоиды из экстракта красавки, которые на ее поверхности разрушаются по месту эфирной связи и теряют активность. Пропись нерациональна.

Если лекарственный препарат предназначен больному диабетом, то нежелательно в качестве формообразующего вещества вводить сахар. Лучше для этих целей использовать кальция карбонат или натрия гидрокарбонат, но не глину белую.

В жидких лекарственных формах адсорбентами могут быть лекарственные вещества, растворяющиеся в желудочном соке, но в самом лекарственном препарате находящиеся в виде взвеси. К таким веществам относится, например, кальция карбонат.

.....Rp.: Papaverini hydrochloridi 0,36
.....Mucilaginis seminis Lini ex 8,0 — 180,0
..Calcii carbonatis 6,0
..Natrii sulfatis 10,0
..Misce. Da. Signa.
..По 1 столовой ложке 3 раза в день

Кальция карбонат адсорбирует папаверина гидрохлорид. При отмеривании дозы осадок равномерно не распределяется, что может привести к неравномерной дозировке папаверина гидрохлорида.

.....Rp.: Codeini 0,2
..Infusi rhizomatis cum radicibus
.Valerianae ex 6,0 — 200 ml
.Calcii chloridi 10,0
..Misce. Da. Signa.
..По 1 столовой ложке 3 раза в день

В данном случае в результате взаимодействия кальция хлорида с органическими кислотами, содержащимися в настое корня валерианы, выпадает осадок и, кроме того, происходит коагуляция экстрактивных веществ сильным электролитом. Осадок объемистый, рыхлый, сам по себе не ядовитый, но может частично адсорбировать кодеин, выводя его из раствора.

Поэтому лекарственный препарат представляет собой несовместимость, так как нарушается дозировка сильнодействующего наркотического вещества кодеина. Лекарственный препарат отпуску не подлежит

ХИМИЧЕСКИЕ НЕСОВМЕСТИМОСТИ

Химические несовместимости — это такие несовместимости, которые сопровождаются непредвиденными химическими реакциями одновременно прописанных лекарственных средств.

В основе этого вида несовместимостей лежат различной интенсивности химические реакции, в результате которых образуются вещества неактивные или малоактивные, а часто и ядовитые.

Характер взаимодействия между лекарственными веществами может быть самым различным и зависит от физико-химических свойств веществ, вида лекарственной формы, pH дисперсионной среды и ее способности реагировать с лекарственными веществами или способствовать реакции взаимодействия. Химические несовместимости могут быть обусловлены самыми разнообразными реакциями,

скорость протекания которых зависит особенно от вида лекарственной формы и температурного режима. Наибольшую сложность вызывает приготовление многокомпонентных инъекционных растворов и глазных капель, требующих тепловой стерилизации, что ускоряет медленно протекающие реакции в сотни раз и нередко делает совместимые при комнатной температуре сочетания несовместимыми.

Классифицировать химические несовместимости можно двояко:

по визуальным признакам протекающих реакций: образование осадка; изменение цвета, запаха и выделение газов, изменения, протекающие без видимых внешних проявлений;

по типу химической реакции: окислительно-восстановительные, обмена, гидролиза, вытеснения, нейтрализации.

Мы будем придерживаться классификации по визуальным признакам протекающих химических реакций. Тем более что одно и то же внешнее проявление, например осадки, могут возникать в лекарственных препаратах в результате разных химических процессов.

Образование осадков. Эта группа несовместимостей — самая распространенная и в основном проявляется в жидких лекарственных формах. Различают образование осадков ядовитых и неядовитых. Часто выделившиеся неядовитые осадки не обладают терапевтической активностью исходных веществ и значительно изменяют характер воздействия лекарства на организм. Выпадение осадков из растворов может привести к неправильной дозировке, что особенно важно для осадков, представляющих ядовитые или сильнодействующие вещества. Поэтому такие лекарственные препараты отпускать нельзя.

Причины образования осадков могут быть самые различные: осаждение алкалоидов, азотистых оснований, сердечных гликозидов, дубильных веществ, производных барбитуровой кислоты, сульфаниламидных препаратов, соединений тяжелых металлов, антибиотиков; вытеснение слабых кислот (оснований) из солей более сильными кислотами (основаниями), реакции окисления-восстановления, нейтрализации, обмена.

Образование осадков алкалоидов и азотистых оснований происходит под влиянием щелочей, аммиака и водорастворимых карбонатов, гидрокарбонатов, боратов, барбитуратов, солей сульфаниламидов, двузамещенных фосфатов, солей тяжелых металлов, соединений йода с калия йодидом, дубильных веществ. Даже щелочное мыло может вызвать сразу или через некоторое время выделение осадка. Как правило, большая часть алкалоидов в виде солей хорошо растворяется в воде, поэтому и используется всегда в водных растворах. При изучении стабилизации инъекционных растворов и глазных капель мы отметили, что соли слабых оснований и сильных кислот устойчивы лишь в кислой среде. В щелочной среде

многие слабые основания малорастворимы в воде и выпадают в осадок. Чтобы в дальнейшем было легче ориентироваться в возможности образования осадков, следует обратиться к таблице растворимости в воде азотистых оснований и оснований алкалоидов.

Следует учитывать, что некоторые алкалоиды и азотистые основания не осаждаются щелочами (или веществами, обуславливающими в результате их гидролиза щелочную среду) вследствие значительной растворимости их оснований в воде, например, кодеин, эфедрин. Легко растворимо в воде и основание пилокарпина, но в щелочной среде образуется изопилокарпин, который терапевтически значительно менее активен. Хинин и кодеин не осаждаются аммиаком, а морфин растворим в избытке щелочей. Не осаждаются щелочами также основания пилокарпина, термопсина, эфедрина, платифиллина вследствие значительной растворимости в воде. Образование осадков солей слабых оснований и сильных кислот зависит от рН среды. Обычно чувствительны к щелочной среде соли морфина, атропина, папаверина, никотина, димедрол, дибазол.

А. А. Фелсберг и В. А. Шидловска (кафедра технологии лекарств Рижского медицинского института) исследовали совместимость алкалоидов и азотистых оснований с веществами щелочного характера в микстурах и каплях. Вещества щелочного характера они разделили на две группы, условно обозначив одну группу слабощелочными, другую — сильнощелочными веществами.

В группу слабощелочных были включены вещества, значение рН растворов которых менее 8,0, — кофеин-бензоат натрия, гексаметилентетрамин. В группу сильнощелочных вошли вещества, значение рН растворов которых более 8,0, — эуфиллин, барбитал натрий, натрия гидрокарбонат, норсульфазол-натрий и др.

Слабощелочные вещества в разбавленных растворах (микстурах) осаждают только основания дибазола и папаверина, в концентрированных растворах (каплях) — еще хинина и спазмолитина.

Сильнощелочные вещества не совместимы с дибазолом, папаверина гидрохлоридом, хинина гидрохлоридом, спазмолитином и димедролом в микстурах и каплях, а с кодеина фосфатом и этилморфина гидрохлоридом — в каплях. Не следует кодеин (сильное основание) сочетать с этилморфина гидрохлоридом, папаверином и другими более слабыми основаниями алкалоидов.

Дибазол, папаверина гидрохлорид и хинина гидрохлорид не совместимы в жидких лекарственных препаратах с бромидами, йодидами, бензоатами и салицилатами.

Димедрол и спазмолитин не совместимы в жидких препаратах с йодидами и салицилатами, а с бромидами и бензоатами — только в каплях.

Кодеина фосфат и этилморфина гидрохлорид практически совместим во всех лекарственных формах с бензоатами и салицилатами, в микстурах — также с бромидами и йодидами. В каплях и других концентрированных растворах появляется труднорастворимый в воде осадок гидробромидов или гидроидидов.

Платифиллина гидротартрат совместим с бензоатами, салицилатами и бромидами, в микстурах совместим также с йодидами, в каплях с йодидами может образоваться осадок; эфедрина гидрохлорид совместим с бензоатами, салицилатами и галогенами как в микстурах, так и в каплях.

Рассмотрим случаи образования осадков алкалоидов и азотистых оснований на примерах сочетаний, наиболее часто встречающихся в рецептуре.

Rp.: Papaverini hydrochloridi 0,15

Natrii hydrocarbonatis 5,0

Aquae purificatae 100 ml

Tincturae Valerianae 5 ml

Misce. Da. Signa.

По 1 столовой ложке 3 раза в день

Незначительная часть натрия гидрокарбоната расходуется на нейтрализацию кислот из настойки валерианы, реакция раствора остается щелочной — рН будет 9,0. Основание папаверина выпадает в осадок уже при рН = 6,4 и практически нерастворимо в воде. Лекарство по рецепту не отпускается.

Rp.: Cocaini hydrochloridi 0,5

Natrii tetraboratis 4,0

Aquae purificatae 200 ml

Misce. Da. Signa. Примочка

Натрия тетраборат обуславливает щелочную среду раствора рН = 9,3, что обязательно приведет к выпадению в осадок основания кокаина, растворимость которого 1:170. Так как в осадке ядовитое вещество, лекарство больному не отпускается.

Образование осадков алкалоидов может сопровождаться и другими явлениями, так как щелочнореагирующие вещества могут взаимодействовать не только с алкалоидами, но и с другими компонентами лекарственного препарата.

Алкалоиды-основания могут вытеснять в осадок другие основания алкалоидов, являющиеся более слабым основанием.

Rp.: Solutionis Aethylmorphyni hydrochloridi 1 % 10 ml

Codeini 0,15

Misce. Da. Signa.

По 15 капель 3 раза в день

Раствор кодеина в данном лекарственном препарате будет иметь рН = 9,5 (реакция сильнощелочная), поэтому будет образовываться осадок основания этилморфина (растворимость 1:500).

Подобно солям алкалоидов ведут себя соли слабых органических азотистых оснований в щелочной среде. В частности, не совместимы со щелочнодействующими веществами такие синтетические заменители морфина, как лидол, промедол и др. Не совместимы с веществами щелочного характера и синтетические заменители кокаина: новокаин, дикаин.

В щелочной среде неустойчивы также растворы прозерина, спазмолитина, дибазола, промедола, димедрола, этакридина лактата и некоторые другие вещества. Алкалоиды группы пурина (кофеин-бензоат натрия и эуфиллин) устойчивы только в сильнощелочной среде. В кислой и даже в слабощелочной выпадают в осадок их основания. Алкалоиды группы пурина легко вступают во взаимодействие с солями других алкалоидов и азотистых оснований. Однако кофеин и теофиллин не всегда находятся в осадке, так как сравнительно хорошо растворимы в воде и наличие их в осадке зависит от количества растворителя.

Rp.: Solutionis Euphyllini 2,5 % 10 ml

Dimedroli 0,1

Misce. Da. Signa.

По 5 капель 3 раза в день

Образование основания димедрола происходит при $pH = 8,0$ или выше. Растворы эуфиллина имеют более высокую щелочность. Образуется белый кристаллический осадок, который состоит из основания димедрола и теофиллина. В данной прописи воды недостаточно для растворения всего образовавшегося теофиллина. Лекарственный препарат больному отпустить нельзя, так как в осадке находятся сильнодействующие лекарственные вещества.

Осадки солей алкалоидов наблюдаются в тех случаях, когда в результате реакции обмена получаются труднорастворимые соли алкалоидов.

Rp.: Cocaini hydrochloridi

Chinini hydrochloridi a—a 0,1

Zinci sulfatis 0,05

Sol. Acidi borici 2 % 10 ml

Misce. Da. Signa.

По 2 капли в оба глаза

При сочетании цинка сульфата с хинина гидрохлоридом образуется белый кристаллический осадок хинина сульфата, растворимость которого в воде 1:800. Он образуется сразу после приготовления лекарственного препарата, который не должен быть отпущен больному. Подобные прописи очень разнообразны, могут изменяться количества компонентов или их ассортимент. Образование осадка хинина сульфата чаще всего наблюдается в глазных каплях.

Потенциальные несовместимости алкалоидов и азотистых оснований с дубильными веществами представляют собой их сочетания с танином, водными извлечениями, экстрактами, настойками из лекарственных растений, содержащих дубильные вещества.

Это могут быть отвары из коры дуба, корневища змеевика, корневищ и корня кровохлебки, корневища лапчатки, листьев толокнянки, жидкие экстракты боярышника, водяного перца, калины и др. Исключение составляют хинина гидрохлорид, морфина гидрохлорид, кодеин.

Rp.: Omnoponi 0,3

Tannini 4,0

Tincturae Valerianae 6 ml

Aquae purificatae 180 ml

Misce. Da. Signa.

По 1 столовой ложке 3 раза в день

Образуется светло-коричневый мелкий аморфный осадок танатов алкалоидов опия. Осадок ядовит, лекарственный препарат по рецепту не отпускается.

Встречаются случаи, когда с отваром листьев толокнянки сочетаются в одной прописи несколько компонентов, каждый из которых реагирует с дубильными веществами:

Rp.: Decocti foliorum Uvae Ursi ex 10,0 — 200 ml

Coffeini-natrii benzoatis 1,5

Extracti Belladonnae 0,15

Hexamethylentetramini 4,0

Misce. Da. Signa.

По 1 столовой ложке 3 раза в день

В результате химического взаимодействия образуется обильный хлопьевидный осадок, основную массу которого составляют танаты гексаметилентетрамина и кофеина.

Свойство дубильных веществ образовывать нерастворимые осадки с алкалоидами в виде танатов алкалоидов используется для идентификации алкалоидов.

Образование осадков сердечных гликозидов происходит в лекарственных препаратах с тяжелыми металлами, дубильными веществами, солями алкалоидов и галогенами. Наиболее часто встречаются случаи образования осадков в результате взаимодействия сердечных гликозидов с дубильными веществами.

Rp.: Tinct. Leonuri

Tinct. Convallariae —a 6 ml Extr.

Crataegi fluidi 8 ml Misce.

Da. Signa.

По 20 капель 3 раза в день

Дубильные вещества из жидкого экстракта боярышника осаждают сердечные гликозиды из настойки ландыша. В таком виде лекарственный препарат отпустить нельзя. С согласия врача настойку ландыша можно отпустить отдельно.

Сердечные гликозиды образуют осадки с хинина гидрохлоридом, омнопонем, папаверина гидрохлоридом, стрихнина нитратом, кокаина гидрохлоридом. Азотистые основания, как правило, таких осадков не дают.

Что касается образования осадков при взаимодействии сердечных гликозидов с солями алкалоидов, то они образуются при сравнительно высокой концентрации алкалоидов. Это чаще всего наблюдается в каплях.

Rp.: Omnoponi 0,3

Tinct. Strychni 5 ml

Coffeini 0,1

Tinct. Convallariae 15 ml

Misce. Da. Signa.

По 10 капель 3 раза в день

Образуется бурый аморфный осадок, поэтому лекарственный препарат не может быть отпущен. Сочетания сердечных гликозидов с галогенами (йодом) встречаются так же редко, как и с тяжелыми металлами. Сердечные гликозиды весьма чувствительны к действию кислот, кислореагирующих жидкостей (сиропа, в частности, малиновый), щелочей и окислителей. В этом случае сердечные гликозиды частично или полностью подвергаются гидролитическому расщеплению с образованием ядовитых осадков, происходит инактивация гликозидов.

Rp.: Papaverini hydrochloridi 0,5
Analgini 3,0
Natrii nitritis 1,0
Adonisidi 8 ml
Tinc. Crataegi 10 ml
Sol. Natrii bromidi 2 % 200 ml
Misce. Da. Signa.

По 1 столовой ложке 3 раза в день

В данном случае в щелочной среде, создаваемой анальгином, под влиянием натрия нитрита и дубильных веществ настойки боярышника выпадает основание папаверина. Образовавшаяся азотистая кислота разлагается до окислов азота, которые окисляют сердечные гликозиды адонизида. В щелочной среде происходит их омыление, а под действием дубильных веществ — образование осадков сердечных гликозидов. Лекарство приобретает неприятный запах и содержит ядовитый осадок.

Образование осадков производных барбитуровой кислоты и сульфаниламидных препаратов.

Образование осадков производных барбитуровой кислоты и сульфаниламидных препаратов происходит под влиянием кислот (иногда даже слабых), щелочноземельных металлов, в результате обменных реакций с солями алкалоидов и азотистых оснований, под влиянием соединений тяжелых металлов. Натриевые соли — производные барбитуровой кислоты и сульфаниламидные препараты — очень чувствительны к воздействию кислот. Нейтрализация их может осуществляться даже органическими кислотами из водных извлечений и галеновых препаратов. При этом она происходит не полностью, осадки небольшие белые кристаллические, равномерно распределяются при взбалтывании, в таком случае лекарственный препарат можно отпустить с этикеткой «Перед употреблением взбалтывать».

При сочетании в одном лекарственном препарате натриевых солей барбитуровой кислоты щелочноземельных металлов образуются их гидроксиды и производные барбитуровой кислоты.

Rp.: Barbitali-natrii 4,0
.....Calcii chloridi 10,0
.....Kalii bromidi 6,0
.....Aquae purificatae 200 ml

.....Misc. Da. Signa.

.....По 1 столовой ложке 3 раза в день

Образуется обильный белый кристаллический осадок, состоящий из барбитала и кальция гидроксида. Учитывая, что в осадке барбитал — сильнодействующее вещество, поэтому лекарственный препарат больному отпускать нельзя. При взаимодействии натриевых солей производных барбитуровой кислоты и сульфаниламидных препаратов с солями алкалоидов и азотистых оснований происходят обменные реакции, в результате которых в осадке представители обеих групп.

.....Rp.: .Barbitali-natrii 4,0
Papaverini hydrochloridi 0,3
Tincturae Valerianae 10 ml
Sol. Natrii bromidi 8,0 — 200 ml
Misc. Da. Signa.

По 1 столовой ложке 3 раза в день

В результате обменной реакции выпадает осадок барбитала и папаверина основания. Образованию осадка барбитала будут способствовать кислоты из настойки валерианы. Даже если из прописи исключить барбитал-натрия, лекарственный препарат отпустить нельзя, так как в осадке будет папаверина гидробромид.

Если основания алкалоидов растворимы, то в осадке будут только производные барбитуровой кислоты или сульфаниламидные препараты.

Rp.: Ephedrini hydrochloridi 0,3
Sol. Norsulfazoli-natrii 5 % 10 ml
Sol. Adrenalini hydrochloridi 1:1000 gtts XV
Misc. Da. Signa. Капли для носа

В осадке будет только норсульфазол, растворимость в воде которого 1:2000. В щелочной среде возможно окисление адреналина с образованием окрашенных продуктов. Капли с осадком отпускать нельзя.

Производные барбитуровой кислоты и сульфаниламидные препараты с тяжелыми металлами в прописях встречаются редко. Чаще всего в подобных взаимодействиях участвует сульфацил-натрия.

Образование осадков соединений тяжелых металлов.

Образование осадков соединений тяжелых металлов происходит при взаимодействии с дубильными веществами, сердечными гликозидами, соединениями галогенов, алкалоидами и азотистыми основаниями, натриевыми солями производных барбитуровой кислоты и сульфаниламидных препаратов. Осадки могут образовываться в результате обменных реакций между солями тяжелых металлов.

Rp.: Codeini 0,12
Argenti nitratiss 0,15
Aquae purificatae 200 ml
Misc. Da. Signa.

По 1 столовой ложке 3 раза в день

Образуется кодеина нитрат, хорошо растворимый в воде, и бурый аморфного вида осадок серебра. Лекарство имеет неприятный вид, содержит осадок, поэтому больному его не отпускают.

Основания алкалоидов или азотистых оснований образуются, если их соли сочетаются с щелочными солями тяжелых металлов.

Нерастворимые соли соответствующих металлов образуются при взаимодействии с дубильными веществами.

Rp.: Dec. corticis Quercus 200 ml

Plumbi acetatis 2,0

Misce. Da. Signa.

Примочка

Образуется бурый обильный хорошо распределяющийся при взбалтывании осадок танатов свинца. С согласия врача лекарственный препарат можно отпустить с этикеткой «Перед употреблением взбалтывать», поскольку его вяжущее и противовоспалительное действие сохраняется.

Осадки в лекарственных препаратах с антибиотиками могут происходить под

действием кислот, щелочей, а также некоторых спиртов, солей тяжелых металлов и ферментов. Даже такие слабые органические кислоты, как аскорбиновая и салициловая, превращают пенициллин в неактивную пенициллиновую кислоту (минеральные кислоты приводят к более глубокому гидролизу антибиотика). Вещества щелочного характера раскрывают лактамное кольцо пенициллина и образуют физиологически неактивные соли пенициллиновой кислоты, не обладающие антибиотической активностью. Соли тяжелых металлов (ртути, свинца и др.) инактивируют пенициллин вследствие расщепления тиазолидинового кольца и, кроме того, образуют с антибиотиками плохо растворимые соединения. Поэтому не рекомендуется смешивать пенициллиновые мази с цинковой, ртутной, свинцовой мазями.

Rp.: Benzylpenicillini-kalii 100000 ED

Sol. Acidi ascorbinici 5 % 5 ml

Misce. Da. Signa. Глазные капли

В кислой среде, создаваемой кислотой аскорбиновой, выпадает в осадок бензилпенициллиновая кислота, которая быстро инактивируется. Глазные капли с осадком не отпускают.

Rp.: Streptomycini sulfatis 250000 ED

Sol. Norsulfasoli-natrii 2 % 100 ml

Misce. Da. Signa.

По 1 столовой ложке 3 раза в день

В щелочной среде норсульфазола-натрия происходит разложение стрептомицина сульфата с выделением стрептомицина-основания.

Изменение цвета, запаха и выделение газов в лекарственных формах —

свидетельство глубоких химических превращений их компонентов с утратой терапевтической активности.

Эти явления могут происходить в результате реакции вытеснения слабых кислот и щелочей более сильными, реакций окисления восстановления, при сочетании натрия нитрита, солей аммония, карбонатов и гидрокарбонатов, перекиси водорода с различными компонентами, при разрушении хлоралгидрата, гексаметилентетрамина и газообразных веществ.

Слабыми кислотами, из солей которых могут выделяться газы, являются азотистая, тиосульфатная и угольная. При взаимодействии этих солей с более сильными кислотами образуются соответственно оксиды азота, диоксиды серы или углерода.

.....Rp.: Natrii nitritis 2,0
Ac. hydrochlorici 5 ml
Tincturae Strychni 4 ml
Aq. purificatae 20 ml Misce.
Da. Signa. По 20 капель 3 раза в день

В результате взаимодействия между ингредиентами выделяются красно-бурые пары оксида азота с неприятным запахом. Лекарственный препарат окрашивается в светло-желтый цвет. Пропись нерациональна и лекарственный препарат по ней не отпускается.

.....Rp.: Sol. Hydrogenii peroxydi concentrati 6 ml
Resorcini
Natrii tetraboratis aa 2,0
Lanolini
Vasellini aa 15,0
Misce fiat unguentum
Da. Signa. Смазывать участки поражения кожи

Перекись водорода разрушается в присутствии щелочей (натрия тетраборат), окисляет фенолы (резорцин). Резорцин в свою очередь окисляется в щелочной среде даже кислородом воздуха. В результате пергидроль разлагается с бурным выделением газообразного кислорода и мазь вспучивается подобно бродящему тесту. Резорцин постепенно окисляется, и мазь буреет. Пропись нерациональна, мазь больному не отпускают. Исключение из прописи любого ингредиента не делает ее рациональной, так как все действующие компоненты не совместимы друг с другом.

Слабыми основаниями, из солей которых могут выделяться под воздействием щелочей газообразные вещества, являются аммиак и его соединения с формальдегидом (гексаметилентетрамин).

Гексаметилентетрамин в сочетании с аскорбиновой кислотой разлагается с выделением формальдегида, который ощущается по запаху.

Натрия тиосульфат при сочетании с димедролом, кислотой аскорбиновой образует мутные растворы, выделяется сера и сернистый ангидрид.

Кальция и натрия карбонаты не совместимы с кислотами более сильными, чем угольная.



При сочетании мази Вилькинсона с кислотой салициловой в процессе хранения выделяется углекислый газ, который образуется при взаимодействии кальция карбоната, входящего в состав мази, с кислотой салициловой.

В щелочной среде можно наблюдать разложение хлоралгидрата с образованием хлороформа, который ощущается по запаху.

.....Rp.: Infusi radices Althaeae 180 ml

.....Chlorali hydrati 6,0

Natrii hydrocarbonatis 4,0

Misce. Da. Signa.

По 1 столовой ложке 3 раза в день

Под влиянием натрия гидрокарбоната из хлоралгидрата выделяется хлороформ. Лекарственный препарат мутнеет и появляется характерный запах. Пропись нерациональна, отпускать нельзя. С согласия врача можно исключить натрия гидрокарбонат, тогда пропись станет рациональной.

Изменение консистенции лекарственного препарата сопровождается изменением его активности в связи с изменением дисперсности лекарственных и вспомогательных веществ. Это наблюдается в водосодержащих мазях с цинка оксидом и кислотой салициловой (образуется труднодиспергируемая масса цинка салицилата), при сочетании в мазях раствора метилцеллюлозы с резорцином и йодом. Изменение консистенции происходит и при сочетании натрийкарбоксиметилцеллюлозы с солями тяжелых и поливалентных металлов.

Для устранения этой несовместимости используется замена лекарственной формы или выделение одного из компонентов.

Изменения, протекающие без видимых проявлений, могут возникать в лекарственных препаратах, содержащих антибиотики, сердечные гликозиды, ферменты, витамины, соли алкалоидов и азотистых оснований, в результате реакций гидролиза, окислительно восстановительных и др.

Несовместимые сочетания лекарственных веществ очень часто встречаются с антибиотиками. Эти вещества довольно чувствительны к pH среды. Небольшое уменьшение или увеличение значения pH сильно влияет на степень инактивации антибиотика. Во всех случаях, когда инактивируется какое-либо лекарственное вещество, лекарственный препарат не отпускается, о чем немедленно ставят в известность врача.

Бензилпенициллин-натрия в водных растворах инактивируется перекисью водорода, спиртом этиловым и другими реагентами. Инактивация сопровождается разрывом лактамного кольца с образованием пенициламина и пеницилальдегида — продуктов неактивных, но растворимых в воде, поэтому данная реакция протекает без видимых внешних изменений.

Водные растворы стрептомицина сульфата наиболее стойкие при pH = 3—7, а в щелочной среде легко инактивируются. Активность стрептомицина сульфата снижается в присутствии глюкозы, нуклеиновых кислот, пептона, сыворотки крови. Он осаждается алкалоидными реактивами, красителями, а также легко подвергается окислению.

Тетрациклины, в основном, стабильны в кислой и нейтральной среде и легко разрушаются в щелочной, однако, окситетрациклины разрушаются в кислой среде.

Хлористоводородные соли тетрациклинов образуют несовместимые сочетания, характерные для хлоридов и алкалоидов. Натриевые соли в водных растворах из-за щелочной среды не совместимы с солями органических оснований, кислотами и различными металлами.

Тетрациклины легко подвергаются окислению, не совместимы с кислотами аскорбиновой и никотиновой, сульфацил-натрием, натрия тетраборатом, кальция хлоридом, эфедрина гидрохлоридом, тиамин бромидом, цинка сульфатом.

В препаратах сердечных гликозидов под влиянием кислот и щелочей происходит гидролиз, снижается их активность.

Rp.: Infusi foliorum Digitalis ex 0,5 — 200 ml

Acidi hydrochloric 4 ml

Misce. Da. Signa.

По 1 столовой ложке 3 раза в день

Под влиянием кислоты хлористоводородной в лекарственном препарате происходит гидролиз сердечных гликозидов, содержащихся в настое наперстянки. Уже спустя несколько часов активность сердечных гликозидов снижается на 50—60, а через сутки — на 80 %.

Щелочнореагируемые лекарственные средства гидролизуют сердечные гликозиды в меньшей степени. Через несколько часов после приготовления активность сердечных гликозидов снижается до 30—40, а через сутки — до 60 % и в дальнейшем продолжает снижаться. Поэтому сочетания настоев наперстянки и горицвета с натрия гидрокарбонатом, натриевыми солями барбитуровой кислоты и сульфаниламидных препаратов несовместимы.

Что касается витаминов, то для жирорастворимых витаминов нужно учитывать их легкую окисляемость кислородом воздуха (витамины А, Е, D).

Водорастворимые витамины В¹ (тиамин хлорид и бромид) разрушаются в щелочах и нейтральных растворах, инактивируются под влиянием окислителей и восстановителей, особенно в щелочной среде.

Рибофлавин в нейтральной среде — слабый окислитель и сильный восстановитель. На свету, особенно в щелочной среде, разлагается.

Тиамин (витамин В¹) может разлагаться в растворах с никотиномидом и кислотой никотиновой, окисление тиамин кислородом воздуха значительно ускоряется в присутствии рибофлавина. Разлагается восстановителями (формальдегидом, глюкозой, натрия сульфатом и др.).

Цианокобаламин (витамин В₁₂) не совместим в растворах с окислителями (перекисью водорода, калия перманганатом), восстановителями (кислотой аскорбиновой, натрия тиосульфатом, хлоралгидратом, цистеином и др.) — инактивация цианокобаламина, который разлагается под действием солей тяжелых металлов и никотиномидом.

В водных растворах витамин С инактивируется витаминами В₁₂, РР, В₂. Витамин В₁ разлагается витамином В₆, а витамин В₁₂ усиливает аллергические реакции, вызванные витамином В₁.

Рекомендуется сочетание витаминов В6 и В12, но в этом случае необходимо вводить их отдельно в разные дни или по крайней мере в разное время суток. В целях снижения частоты психических травм у больных витамины С и В6 при совместном введении не применяют.

Легко окисляются также ретинол (витамин А), рибофлавин (витамин В2), эргокальциферол (витамин D), токоферола ацетат (витамин Е).

При нагревании раствора рибофлавина (при рН = 7,2—7,9) в течение часа его активность уменьшается на 50 %. Наиболее он устойчив в растворах при рН = 5,0. В водных растворах (особенно на свету) ускоряет реакцию окисления аскорбиновой и фолиевой кислот, тиамин.

При инъекциях рибофлавин нельзя вводить в одном шприце с тиамина бромидом (окисление тиамина), с цианокобаламином (разрушение рибофлавина ионом кобальта), совместное введение с никотиновой кислотой приводит к нарушению обмена никотиновой кислоты.

В лекарственных препаратах, содержащих ферменты, не совместимые сочетания с другими лекарственными веществами образуют в основном пепсин и панкреатин.

Традиционную микстуру пепсина с кислотой хлористоводородной врачи иногда усложняют, добавляя различные настойки (мяты, полыни, красавки и др.), витамины, в основном, кислоту аскорбиновую и некоторые другие лекарственные вещества, снижающие переваривающую способность пепсина. Например:

Rp.: Solutionis Acidi hydrochlorici 2 % 200 ml

Pepsini 4,0

Ac. ascorbinici 2,0

Tinc. Absinthii 5 ml

Misce. Da. Signa. По 1 стол. Ложке 3 раза в день.

Экспериментально установлено, что 1/10 часть кислоты аскорбиновой от прописанного пепсина не снижает его переваривающую способность. В данной прописи максимальное количество кислоты аскорбиновой может составлять 0,4 г, а так как она выписана в большем количестве, то при приготовлении лекарственного препарата по данной прописи будет происходить инактивация пепсина. Пепсин полностью инактивируется натрия гидрокарбонатом. Панкреатин нельзя сочетать с кислотами аскорбиновой, никотиновой и другими, которые его инактивируют даже в порошках. Встречаются также случаи взаимодействия солей алкалоидов и азотистых оснований с другими веществами, которые протекают без видимых изменений. Чаще всего это щелочи и щелочно реагирующие вещества.

.....Rp.: Pilocarpini hydrochloridi 0,1

Solutionis Sulfacyli-natrii 20% 10 ml

Misce. Da. Signa. Глазные капли.

Сульфацил-натрия в растворе создает щелочную среду, в которой пилокарпина гидрохлорид постепенно превращается в изопилокарпин, физиологическая активность которого в несколько раз меньше. Внешне лекарственный препарат не изменится, так как вновь образующиеся вещества растворимы в воде. Необходимо поставить врача в известность о происходящих изменениях в лекарственном препарате.

Таким образом, характеристика химических несовместимостей по типу химических реакций: окисления-восстановления, обмена, нейтрализации, гидролиза и вытеснения, полностью рассмотрена выше.

Несколько подробнее остановимся на первой группе типа химических реакций. **Окислительно-восстановительные процессы** в лекарственных формах происходят в том случае, если в их состав входят вещества с выраженными **окислительными** (серебра нитрат, калия перманганат, перекись водорода, йод, натрия нитрит) и **восстановительными** (танин, растительные порошки и экстракты, органические кислоты и др.) свойствами. Иногда эти процессы происходят настолько активно, что могут причинить ожоги, травмы и другие повреждения. Наиболее часто окислительно-восстановительные процессы наблюдаются в жидких лекарственных формах, реже — в мазях, порошках, суппозиториях и пилюлях.

К а л и я п е р м а н г а н а т не совместим: в жидких лекарственных формах с восстановителями — взаимное разложение; с органическими веществами — окисление, его окисляющее действие основано на переходе марганца из семивалентного состояния в двухвалентное (окислительный потенциал +1,52 В). Калия перманганат не совместим с бромидами, йодидами, хлоридами — выделение свободных галогенов: водорода пероксидом (выделение кислорода в кислой среде); с солями трехвалентного железа и др. При растирании или даже смешивании калия перманганата с серой, глицерином, спиртом этиловым, танином, скипидаром, сахаром, активированным углем может произойти взрыв.

В настоящее время сложные лекарственные препараты с калия перманганатом встречаются редко.

С е р е б р а н и т р а т не совместим с хлоридами, сульфатами, бромидами, йодидами, арсенатами, боратами, карбонатами — выпадает осадок; с кодеином (в щелочной среде, создаваемой последним) выделяется осадок серебра оксида; с адреналином — окисление последнего с образованием окрашенных в розовый, постепенно переходящий в бурый цвет продуктов; с танином и растительными экстрактами — восстановление до металлического серебра; с антибиотиками — инактивация последних с выделением осадка бензилпенициллиновой кислоты; с цинка сульфатом (в глазных каплях) и натрия тиосульфатом — осадок серебра сульфата.

П е р е к и с ь в о д о р о д а (окислительный потенциал + 1,66 В), подобно калию перманганату, не совместим со многими органическими веществами — танином (выделение кислорода), спиртом этиловым (медленное окисление в уксусный альдегид и кислоту); веществами щелочного характера (карбонатами, боратами и др.).

Й о д (окислительный потенциал +0,58 В) не совместим с натрия тиосульфатом — образуется натрия тетраиодид; с сульфидами — выделение серы; с аммиаком — нерастворимый и взрывоопасный йодистый азот; с эфиром и скипидаром возможна вспышка; с раствором формальдегида — окисление до муравьиной кислоты; с солями ртути, серебра и свинца — образует труднорастворимые осадки йодидов; с солями алкалоидов и других азотосодержащих оснований — малорастворимые соединения; с гексаметилентетрамином — труднорастворимый осадок; с

аскорбиновой кислотой и ихтиолом — окисление; с пенициллином — инактивация антибиотика; в линиментах с новокаином образуется вязкое вещество бурого цвета, прилипающее к стенкам и дну флакона.

Пары йода могут действовать на многие лекарственные вещества, приводящие к их порче.

Н а т р и я н и т р и т не совместим с кислотами и кислореагирующими веществами, в том числе с солями некоторых алкалоидов, аммония хлоридом и др. (разложение с выделением оксидов азота), йодидами (выделение йода).

Легко подвергаются окислению фенолы (фенол, резорцин), вещества, имеющие фенольные группы (адреналина гидрохлорид, натрия салицилат, физостигмина салицилат, танин, морфина гидрохлорид, апоморфин и др.), поэтому их нельзя совмещать с окислителями.

Легко окисляются растворы **адреналина гидрохлорида**, особенно в щелочной среде. Он не совместим с щелочами и щёлочнореагирующими веществами, окислителями и солями тяжелых металлов — происходит окисление адреналина, жидкость приобретает вначале красноватую, а затем бурую окраску; с протарголом и колларголом — окисление адреналина и коагуляция коллоидных растворов; инактивирует антибиотики. Окрасившиеся растворы адреналина непригодны к употреблению.

Аммония хлорид несовместим с солями свинца, серебра (образование малорастворимых хлоридов), щелочами и щёлочнореагирующими веществами.

Анальгин-осаждается из растворов ацетатом свинца, нитратом серебра, танином. Разлагается при нагревании кислых растворов с выделением газообразных продуктов, даёт отсыревающие смеси с аспирином, салицилатом натрия, резорцином.

Кислота аскорбиновая Также легко окисляется. Она относится к сильным органическим кислотам (рН 1%-ного раствора равен 1,6), является сильным восстановителем. При окислении образуется дегидроаскорбиновая кислота — нейтральное вещество лактонного характера, обладающее аналогичными аскорбиновой кислоте витаминными свойствами. Более сильные кислоты превращают аскорбиновую кислоту в неактивную форму — 2,3 дикетогулоновую кислоту. Аскорбиновая кислота не совместима с серебра нитратом — окисление кислоты и восстановление серебра до металлического; с цианокобаламином и фолиевой кислотой — восстановление; с гексаметилентетрамином — разложение на формальдегид и аммиак; с карбонатами — разложение с выделением угольной кислоты; с бензоатами и салицилатами — осаждение труднорастворимых бензойной и салициловой кислот и другими веществами. Кислота аскорбиновая даёт отсыревающие смеси в порошках с бутадионом, дибазолом, димедролом, ацетилсалициловой и никотиновой кислотами, натрия гидрокарбонатом, натрия салицилатом, панкреатином, пахикарпином, рутином, фенолом, эуфиллином, спазмолитином, кофеин-бензоатом натрия, железа лактатом, кальция глицерофосфатом.

Анестезин несовместим с йодом, щелочами. Даёт отсыревающие смеси с камфорой, ментолом, резорцином, сололом, спазмолитином, хлоралгидратом.

Атропина сульфат. Несовместим с щелочами и щелочнореагирующими веществами. Осаждается из растворов ацетатом свинца, раствором йода в йодиде калия, танином.

Барбитал-натрия-несовместим с солями алкалоидов и других азотсодержащих органических оснований(осаждение нерастворимых оснований), солями аммония(выделение аммиака), солями тяжёлых и щёлочноземельных металлов(осаждение нерастворимых гидроокисей), резорцином (окисление в щелочной среде), кислотами (осаждение барбитала).

Висмута нитрат основной- несовместим с танином, резорцином, салицилатом натрия(окисление). Несовместимость в мазях можно преодолеть путём отдельного смешивания ингредиентов с основой.

Гексаметилентетрамин-несовместим с йодом(образование нерастворимого комплексного соединения тетрайдуротропина). Может вытеснять некоторые алкалоиды из их солей. В кислых растворах гидролизуетсся с образованием формальдегида. Осаждается из растворов солями тяжёлых металлов, квасцами, танином. Даёт отсыревающие смеси с аспирином, ацетатом калия, бензоатом натрия, борной кислотой, салицилатом натрия, резорцином, фенолом.

Дибазол-несовместим с щелочами и щёлочнореагирующими веществами (вытеснение и осаждение основания дибазола).

Димедрол-несовместим с щелочами и щёлочнореагирующими веществами(вытеснение и осаждение нерастворимого основания димедрола). Даёт отсыревающие смеси с бензоатом натрия, гидрокарбонатом натрия, кофеином-бензоатом натрия и др.

Камфора-несовместима с сильными окислителями. Выделяется из спиртовых растворов при разбавлении их водой. Даёт отсыревающие и жидкие смеси при растирании с анестезином, ментолом, резорцином, салициловой кислотой, тимолом, фенолом, хлоралгидратом.

Кодеина фосфат-несовместим с солями алюминия, железа, кальция, магния, меди, серебра, цинка(нерастворимые фосфаты). Осаждается из растворов сильными щелочами, раствором йода в йодиде калия, ихтиолом, отваром алтейного корня, перманганатом калия.

Колларгол-протаргол несовместимы с электролитами (солями и кислотами) вследствие коагуляции коллоидных частиц колларгола и протаргола и образования осадка.

Отвар листьев толокнянки- несовместим с настоем горичвета (осаждение гликозидов горичвета дубильными веществами толокнянки).

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ НЕСОВМЕСТИМОСТИ

— **Фармакологические несовместимости** — это такое сочетание лекарственных веществ, которое в одних случаях приводит к снижению или полной потере лечебного эффекта, в других — к усилению его до токсического или проявлению нежелательного побочного действия.

Фармакологическое действие проявляется в виде синергизма и антагонизма.

С и н е р г и з м — одновременное действие в одном направлении двух или нескольких лекарственных средств, обеспечивающих более выраженный, чем каждое в отдельности, лечебный эффект. Синергизм проявляется в двух формах — **суммирования** (когда общий эффект равен сумме эффектов) и **потенцирования** (когда общий эффект превышает сумму эффектов). В сложных лекарственных препаратах, содержащих несколько лекарственных средств, врач предусматривает их действие в одном направлении (синергическое действие), а иногда наоборот, лекарственные средства назначаются с явно выраженным противоположным действием (антагонистическое действие).

Однако при комбинации лекарственных средств не исключена возможность ослабления или даже полной потери лечебного эффекта в результате фармакологической несовместимости лекарственных веществ.

Фармакологические несовместимости разнообразны: фармакодинамические, фармакокинетические, метаболические. Существенное значение имеют дозы, время и пути введения препарата. Определенную роль играет физическое и химическое взаимодействие лекарственных веществ в желудочно-кишечном тракте. Взаимодействие лекарственных веществ может проявляться на этапах всасывания, распределения и выделения их из организма.

Чаще приходится сталкиваться с явлениями **а н т а г о н и з м а** — противоположного действия на организм. Пример терапевтической рациональной комбинации лекарственных веществ, действующих антагонистически на организм, — микстура Павлова. В пропись ее входят кофеин-бензоат натрия, действующий возбуждающе на кору головного мозга, и натрия бромид — угнетающе на центральную нервную систему. И. П. Павлов указывал, что многие случаи заболевания центральной нервной системы — это результат нарушения правильного соотношения процессов возбуждения и торможения в коре головного мозга. Поэтому, меняя дозировку бромидов и кофеина в зависимости от типа высшей нервной деятельности, можно поставить нарушенные процессы в правильное соотношение. Так, содержание бромидов в микстуре может быть в пределах от 0,01 до 1,0 г, а кофеин-бензоата натрия — от 0,001 до 0,3—0,5 г.

В качестве антагонизма можно указать и на следующее сочетание: атропин и гиосциамин парализуют блуждающий нерв, в то время как морфин его возбуждает.

Одновременно эти средства синергитические: как успокаивающие нервную систему уменьшают возбуждение коры головного мозга. Для местной анестезии обычно используется новокаин с адреналином, причем новокаин, кроме анестезирующего действия, проявляет также сосудорасширяющий эффект. Чтобы устранить это действие, добавляют раствор адреналина с выраженным сосудосуживающим действием. Такое сочетание пролонгирует анестезирующее действие новокаина. Кроме того, антагонистами являются: лобелин и морфин — лобелин возбуждает дыхательные центры, а морфин их угнетает; стрихнин и хлоралгидрат — стрихнин возбуждает двигательный отдел нервной системы, а хлоралгидрат — угнетает и парализует его; ионы K^+ и Ca^{++} , использованные в виде растворимых солей, — ионы K^+ тормозят деятельность сердца, замедляют выделение глюкозы почками, возбуждают гладкую мускулатуру, а ионы Ca^{++} наоборот, усиливают сердечную деятельность, увеличивают выделение глюкозы и расслабляют гладкие мышечные волокна и т. д. Таким образом, из приведенных примеров очевидно, что иногда несовместимые сочетания, которые кажутся такими на первый взгляд, целиком логичные и имеют существенно важное значение в медицинской практике. Итак, антагонизм и синергизм необходимо рассматривать как две стороны одного вопроса. Такие примеры можно отнести к кажущимся несовместимостям.

Различают несколько видов антагонизма: прямой, косвенный, односторонний, двухсторонний, конкурентный, частичный. Прямой односторонний и двухсторонний антагонизм отражает результат противоположных влияний различных веществ на одни и те же рецепторы. Конкурентный антагонизм демонстрирует различную степень сродства различных веществ с одними и теми же рецепторами. Прямой, или истинный, антагонизм можно назвать односистемным, так как при этом противоположное действие лекарственных веществ реализуется в пределах одной и той же системы.

Примером может быть применение атропина сульфата при отравлении мухоморами — грибной яд мускарин возбуждает М-холинорецепторы, атропин действует противоположно, блокируя их.

Разновидность прямого антагонизма — конкурентный антагонизм, проявляющийся в том случае, если в организме одновременно находятся два соединения, близкие по химической природе и пространственной структуре, вследствие чего оба вещества могут связываться с одним и тем же рецептором клетки. В такой конкурентной борьбе побеждает вещество, которое либо имеет большее химическое сродство к рецепторам, либо находится в организме в большей концентрации. Примером могут служить взаимоотношения между морфином и налорфином — веществом, применяемым для лечения острого отравления морфином. Они являются структурными антагонистами, однако, налорфин имеет большее сродство к

опиатным рецепторам и связывается с ними, тем самым ослабляя токсическое действие морфина на дыхательный центр.

Довольно часто на практике встречается такая несовместимость: когда с целью комплексного лечения воспалительных заболеваний врач назначает антибиотики для инъекций и сульфаниламидные препараты. Для растворения антибиотиков применяется раствор новокаина (производное парааминобензойной кислоты), в результате чего уменьшается бактериостатическое действие сульфаниламидов, поскольку его механизм связан с конкурентным антагонизмом — парааминобензойной кислотой. Она включается в структуру фолиевой кислоты, которую синтезируют многие микроорганизмы.

При косвенном антагонизме лекарственных веществ предполагается, что они действуют на различные фармакорепторы и действуют при этом целенаправленно. Примером может служить сочетание кураре со стрихнином для купирования судорог при остром отравлении стрихнином. Судорожная реакция, вызванная возбуждением одной системы (внутрирецепторные связи спинного мозга), снимается за счет угнетения другой системы (непосредственная передача импульса с нерва на мышцу).

Нецелесообразно вводить одновременно атропина сульфат с промедолом из-за уменьшения анальгезирующего действия промедола под влиянием атропина сульфата; аминазин не следует назначать больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями, получающими гликозидсодержащие препараты, так как аминазин снижает силу действия сердечных гликозидов, снижается артериальное давление, появляется тахикардия, возможна ишемия миокарда. При сочетании со снотворными снижается диурез, поскольку изменяется обратное всасывание жидкости канальцевым аппаратом почек.

Вследствие фармакологического антагонизма не совместимы папаверина гидрохлорид с прозерпином и т. д.

При двухстороннем антагонизме лекарственных препаратов эффект ослабляется независимо от очередности их приема. Особенно ярко это выражено на примере веществ, возбуждающих и угнетающих центральную нервную систему, при отравлении снотворными применяют для лечения кофеин, коразол, фенамин. В условиях предварительного приема возбуждающих средств эффект ослабляется, что подтверждает двусторонность антагонизма указанных средств.

Аналогичным примером может служить воздействие атропина сульфата и пилокарпина гидрохлорида на зрачок глаза и т. д. В случае одностороннего антагонизма применение одного лекарственного вещества исключает возможность последующего действия другого. Например, аминазин полностью устраняет эффекты норадреналина и адреналина. Дополнительное введение этих веществ на фоне предварительного введения аминазина не будет сопровождаться повышением

артериального давления, тем самым подтверждается односторонняя фармакологическая несовместимость указанных веществ.

Под термином частичный антагонизм понимают такое влияние, когда одно из веществ снимает не все, а только отдельные эффекты другого вещества. Это положительный момент медицинской практики для снижения побочных эффектов некоторых лекарственных препаратов, так называемый **синергоантагонизм**.

Например, при лечении шока широко применяется морфина гидрохлорид, который, снимая явления перевозбуждения центральной нервной системы, угнетает также и дыхательный центр, что крайне нежелательно. Одновременно введение атропина сульфата предупреждает угнетение дыхательного центра, не снижая противошокового влияния морфина гидрохлорида на головной мозг.

Пример частичного антагонизма — когда комбинированные лекарственные вещества синергичны в одних эффектах и антагонистичны в других. Это явление имеет положительное значение для медицинской практики. Например, при лечении острой пневмонии стрептомицином и кислотой аскорбиновой не только заметно снижается токсичность антибиотика, но и улучшается динамика рентгенологических, лабораторных и клинических показателей.

Аналогичные результаты получаются при комбинировании противотуберкулезных препаратов с пиридин содержащими витаминами: никотиновой кислотой и пиридоксином. Широко распространенное назначение кортикостероидных препаратов под защитой антибиотиков также основано на явлении синергоантагонизма. Причины фармакологических несовместимостей зависят не только от неправильного сочетания лекарственных средств, которые входят в состав лекарственного препарата, а также и от химической среды желудочно-кишечного тракта, куда попадает лекарственный препарат, принятый *per os*.

Например, натрия гидрокарбонат часто применяется при повышенной кислотности желудка, но при этом не учитывается, что образующаяся при этом углекислота раздражает слизистую желудка и еще больше повышает кислотность. Особенно осторожный подход должен быть при смешивании нескольких лекарственных веществ в одном шприце. В этом случае посторонний контроль отсутствует и больному может быть введено токсическое, несовместимое сочетание лекарственных средств.

Несовместимости витаминов

Витамины

.....Причина несовместимости

B1 B6, B12 (при введении в одном шприце)

Разложение двух

.....витаминов, усиление аллергизирующего влияния витамина B1

B2 B12 Разрушение витаминов B2 ионом кобальта
B2 B1Окисление тиамина
B6 B12 Разрушение витамина B6
B12 E, фолиевая кислота	.. Разрушение из-за различия рН
PP B12 Разрушение витамина PP
C B12, E и фолиевая кислота	.. Разрушение из-за различия рН
P B12	..Разрушение витамина P ионом кобальта
A D	...Взаимное ослабление действия, наступление
	недостаточности при даче ретинола
	и наоборот
D EОкисление витамина E
A K, E, C, D	...Нарушение обмена витаминов
B1 PP, B6, B2, C	... Нарушение обмена витаминов
C, PP, B2, B6	...Нарушение обмена витаминов
PP B1, пантотеновая кислота	... Нарушение обмена витаминов
B12 B1, B2, фолиевая кислотаНарушение обмена витаминов

Несовместимость витаминов с некоторыми лекарственными веществами

Витамины +Вещества, с которыми

имеется несовместимость.....Причина несовместимости

A КислотыРазрушение витамина
A Тироксин	..Угнетение передней доли гипофиза,уменьшение
выработки тиреотропного гормона.
B1 Адренолитические и симпатолитические - Снижение гипотензивного
...вещества.....эффекта
B1 Пенициллин.....	Гидролиз лактамного кольца пенициллина
B1 Снотворные веществаСнижение снотворного эффекта
B1 Танин, стрихнина нитрат, хинина-гидрохлоридРазрушение витамина
B2 Щелочнореагирующие препараты	Разрушение рибофлавина
B12 Окислители и восстановители	Образование цианистого водорода
B12 Соли тяжелых металловРазрушение B12
B12 Вещества щелочного характераИнактивация
C Вещества, содержащие ж елезо,медь, серебро	Разрушение витамина C
C Гепарин, неодикумарин, фенилин	Снижение антикоагулирующего эффекта
C Натрия тиосульфатРазложение натрия тиосульфата до
сернистого ангидрида и серы.
C Натрия нитрат.....	Разрушение натрия нитрата (кислая среда),
образование окислов азота
C СалицилатыВзаимоослабление влияния на свертывающую систему
крови.
C ЭуфиллинРазрушение витамина C
D Йод и его препаратыИнактивация витамина D (его окисление)

Е Препараты железа, серебра, окислители..... Образование неактивного токоферол-
..... хинона
Н (биотин), Окислители Инактивация, превращение в сульфобиотин и
..... адениловую кислоту
К Салицилаты, щелочи Снижение коагулирующего эффекта
..... витамина К под влиянием салицилатов, разрушение его щелочами
РР Питуитрин..... Снижение тонуса мускулатуры матки

Литература:

1. Несовместимость лекарственных веществ/монография/ И.А.Муравьев, В.Д.Козьмин, А.Н.Кудрин - М. Медицина-1978
2. Таблица фармацевтических несовместимостей .ЦАНИИ-1969.
3. ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВ /А. И. ТИХОНОВ, Т. Г. ЯРНЫХ Учебник для студентов фармацевтических вузов и факультетов. Харьков Издательство НФАУ «Золотые страницы» 2002

Кафедра фармацевтической химии и фармацевтической технологии.
Доцент к.ф.н. Дзюба В.Ф.