

Лекция № 6

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НЕСОВМЕСТИМОСТИ

План

1. Причины возникновения несовместимостей ЛС.
Виды несовместимостей
2. Затруднительные прописи.
3. Фармацевтические несовместимости. Юридические аспекты.
4. Основные способы преодоления несовместимостей.
5. Классификация фармацевтических несовместимостей.
6. Физическая, физико-химическая несовместимость
и способы ее преодоления.
7. Химические несовместимости и способы ее преодоления.

Фармакотерапия основана на использовании сочетаний лекарств. Так, за время одной госпитализации больной получает в среднем 8–14 различных препаратов, большинство из которых являются также многокомпонентными. Существует определение этому явлению. Полипрагмазия (от лат. «*poly*» — много и греч «*pragma*» — предмет, вещь) — одновременное назначение больному множества лекарств. Полипрагмазия является обычной практикой фармакотерапии многих заболеваний и может привести к невозможности контроля эффекта лечения, увеличить риск побочных эффектов, снизить приверженность пациента к лечению и повысить стоимость терапии.

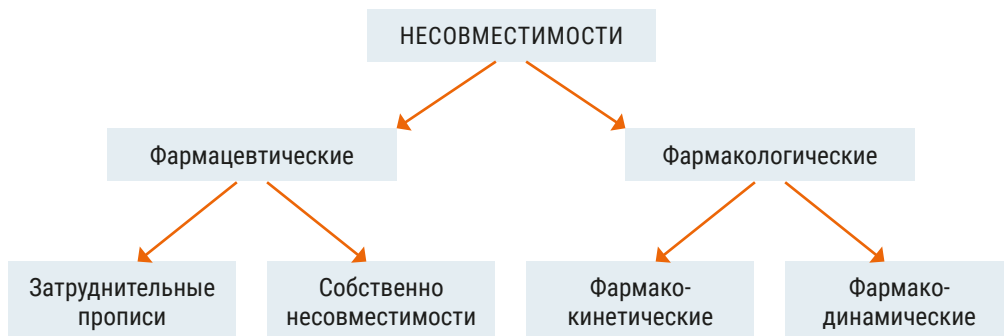
При назначении нескольких лекарственных средств при их взаимодействии может возникать несовместимость — ослабление, потеря или извращение лечебного эффекта лекарственных средств или усиление их побочного или токсического действия.

Несовместимости ЛС могут происходить в организме человека (фармакологическая несовместимость), а также в самой лекарственной форме (фармацевтическая несовместимость).

Фармакологическая несовместимость может быть фармакокинетической и фармакодинамической.

Фармакодинамический тип несовместимости проявляется ослаблением (антагонизм), усилением (синергизм) или разнонаправленным изменением обычных для данных лекарственных средств фармакологических реакций и проявляется на этапе фармакодинамики. Например, одновременное назначение альфа-адреноблокаторов и миметиков.

Фармакокинетическая несовместимость проявляется на этапе фармакокинетики лекарственного средства (всасывания, транспорта, трансформации, распределения, выведения). Например, одновременное назначение лекарственных препаратов с углем активированным, в результате чего происходит адсорбция препарата на угле.



Одним из важных факторов проявления терапевтического эффекта 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. 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).

Причины несовместимости ЛС является:

- ▶ Прописывание магистральных прописей.
- ▶ Прописывание сложных прописей (охват нескольких симптомов болезни, снижение числа приема препарата).
- ▶ Незнание физико-химических свойств ЛС.
- ▶ Отсутствие НД на экстенпоральные ЛС.

Несовместимости, проявляемые в лекарственной форме, можно подразделить на затруднительные прописи и собственно несовместимости.

Затруднительная пропись преодолевается фармацевтом. 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.

При этом может быть изменен порядок растворения ЛВ, введение ЛВ, введение вспомогательных веществ (стабилизаторов, эмульгаторов, загустителей, антиоксидантов, солюбилизаторов).

Например, *Rp.: Iodi Kaliiodidi*

Ichthyoliaa 2,5

Aquae purificatae ad 10 ml

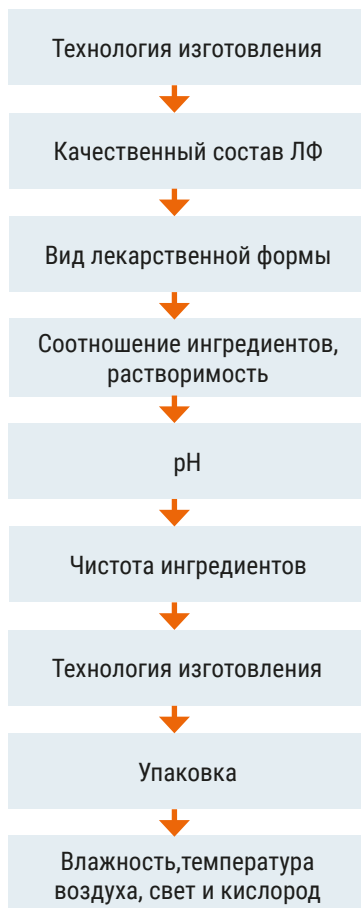
Misce. Da. Signa. Для смазывания воспаленных участков кожи

При смешивании ихтиола с раствором йода в калия йодиде наблюдается выделение сульфоиштиоловых 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.

СОБСТВЕННО НЕСОВМЕСТИМОСТИ

Фармацевтические несовместимости (Incompatibilitapharmaceutica) сочетания ЛС, в которых в результате взаимодействия между ними и со вспомогательными веществами 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 РФ № 110 от 12.02.2007 г. (ред. от 26.02.2013). Рецепт,

Алгоритм действий при выявлении несовместимости ЛС



содержащий несовместимые лекарственные вещества, считается недействительным, и лекарство по нему отпускать нельзя. При поступлении в аптеку рецепта, в котором прописаны несовместимые ЛС, провизор должен поставить на нем штамп «Рецепт недействителен» и вернуть больному. Об этом можно поставить в известность врача, который должен выписать больному другой рецепт. 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 достаточно сложно учитывать возможные взаимодействия ЛС. Особенно актуально это в свете все увеличивающегося ассортимента как лекарственных, так и вспомогательных веществ. При составлении сложных прописей необходима взаимная консультация врача и фармацевта. Для решения вопросов совместимости ЛС 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, pH среды, летучесть, температуру плавления и др.), возможные взаимодействия, реакционную способность и др. 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.

Фармацевтические несовместимости невозможно устранить только технологическим путем, чаще необходимы изменения в составе, которые преодолеваются только **по согласованию с врачом**.

ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ НЕСОВМЕСТИМОСТИ

Основными путями преодоления несовместимостей являются:

- ▶ изменение состава вспомогательных веществ;
- ▶ изменение лекарственной формы;
- ▶ замена ЛВ;
- ▶ выделение одного из компонентов препарата.

В литературе имеются рекомендации по преодолению несовместимостей путем **замены следующих лекарственных средств:**

СООТНОШЕНИЕ МЕЖДУ ИНГРЕДИЕНТАМИ (ЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ ПРИ ЗАМЕНЕ)

1,0 NaBr	1,0 KBr
1,0 кодеин основание	1,33 кодеин фосфат
1,0 кофеин	2,5 кофеин-бензоат натрия
1,0 эуфиллин	0,88 теофиллин
1,0 натрия тетраборат	0,65 кислоты борной
1,0 тиамина хлорида	1,29 тиамина бромид
1,0 фенола кристаллического	1,1 фенола жидкого

Замену лекарственной формы производят 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 жидкой форме.

Путем замены растворителя можно регулировать растворимость ЛВ.

Rp.: Picis liquidate

Sulfuris praecipitati aa 10,0

Tincturae Capsici 1 ml

Acidisalicylci 1,0

Olei Ricini 1,5

Spiritusaethyici 70% 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.

Выделение одного из компонентов препарата возможно проводить если в состав прописи не входят ядовитые, наркотические и сильнодействующие средства, которые запрещается отпускать не в составе приготовленного препарата.

Rp.: Iodi 0,1

Kaliiiodidi 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).

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.

ФИЗИЧЕСКАЯ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКАЯ НЕСОВМЕСТИМОСТЬ

1. Нерастворимость ЛВ или ухудшение условий растворимости:

- ▶ Повышение предела растворимости.
- ▶ Уменьшение растворимости при смене растворителя.

Rp: Phenoli 1,0

Olei Vaselini 15,0

M.D.S. Ушные капли

Фенол (кислота карболовая) растворим в м.вазелиновом 1:100 (130). Предел растворимости превышен, фенол будет находиться в кристаллическом виде. В результате чего при закапывании в ухо возможен ожог барабанной перепонки с перфорацией. Действия фармацевта — по согласованию с врачом заменить м.вазелинового на жирное масло или глицерин. Если будет использоваться глицерин, то необходимо заменить фенол кристаллический на фенол водный.

Rp: Sol. Calciichloridi 10% — 200 ml

Papaverinihydrochloridi 0,2

M.D.S. По 1 ст.ложке 2 раза в день

В присутствии кальция хлорида ухудшается растворимость папаверина гидрохлорида, который выпадает в осадок. В случае отдельного приготовления и последующего смешивания — образование осадка. Результат — абсолютная (непреодолимая) несовместимость.

2. Несмешиваемость ингредиентов — образование неоднородных расслаивающихся смесей при сочетании гидрофобных и гидрофильных веществ (растительного масла, масла вазелинового, дегтя, вазелина при смешивании с глицерином, этанолом, водой и т.д.)

Rp: Sulfuris 4,0

Olei Ricini 10,0

Spiritus ethylicus 70% — 50 ml
M.D.S.

Сера — не растворима в касторовом масле, спирте и воде, образует суспензию. Масло касторовое смешивается с этанолом 90%, но не смешивается с 70%. Действия фармацевта — по согласованию с врачом 70% спирт заменить на 90% или готовить суспензию.

Rp: Sulfuris 3,0

Picisliquidae 2,0

Olei Ricini 10,0

Vaselini 20,0

M.D.S. Наносить на пораженные участки кожи

Масло касторовое смешивается с вазелином 1:4, в данной прописи соотношение 1:2, поэтому смесь будет расслаиваться. Действия фармацевта по согласованию с врачом:

1. Часть вазелина заменить на ланолин б/в (1/2 массы масла) или;
2. Ввести эмульгатор Т2 (2,0 на 10,0 масла) или;
3. Ввести аэросил 5–6% от массы масла.

3. Коагуляция коллоидных растворов, расслаивание суспензий и эмульсий происходит при добавлении электролитов, изменении pH среды, появлении в смеси тяжелых металлов, кислот и щелочей, водоотнимающих средств (например, этанола в высокой концентрации).

Rp: Protargoli 0,3

Ephedrinhydrochloridi 0,1

Sol. Adrenalinhydrochloridi 0,1% — gtts XX

Aquaepurificatae 10 ml

M.D.S. Капли в нос

Под влиянием электролитов, к которым относятся эфедрина гидрохлорид и адреналина гидротартрат, происходит коагуляция протаргола. В результате чего серебро из протаргола выпадает в осадок. Действия: отпустить протаргол отдельно или заменить капли на мазь, заэмульгировав отдельно протаргола и растворы солей эфедрина и адреналина.

4. Отсыревание и расплавление порошков.

4.1. Потеря сыпучести вследствие образования более гигроскопичной смеси, чем отдельных ингредиентов. Характерна для кристаллогидратов, а также взаимодействия веществ кислого и основного характера.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ВЕЩЕСТВ КИСЛОГО И ОСНОВНОГО ХАРАКТЕРА

Вещества кислого характера	Органические и неорганические кислоты	Аскорбиновая, никотиновая, ацетилсалициловая, борная
	Кислые соли органических оснований	Папаверин, эфедрин, тиамин, димедрол
	Неорганические соли кислого характера	Аммония хлорид, алюмокалиевые квасцы
Вещества основного характера	Кодеин основание, натрия гидрокарбонат, уротропин, бура, натриевые соли органических кислот, натрия бензоат, натрия салицилат, натриевые соли барбитуровой кислоты, натриевые соли сульфаниламидов, эуфиллин	

Rp: Dimedroli 0,05

Natrihydrocarbonatis 0,1

Glucosi 0,2

M.f.pulv.

D.t.d. № 10

S.

Димедрол взаимодействует с натрия гидрокарбонатом, смесь увлажняется уже через 10–15 минут. Действия фармацевта: поры ступки затереть глюкозой, добавить димедрол, смешать и частями добавить отсыпанную глюкозы, затем небольшими частями натрия гидрокарбонат.

4.2. Образование эвтектических смесей — температура плавления смеси ниже температуры плавления отдельных компонентов

Эвтектические смеси образуют ментол, тимол, фенилсалицилат, бромкамфора, камфора, фенол, резорцин, хлоралгидрат.

Rp: Thymoli 0,1

Mentholi 1,5

Acidiborici 10,0

Bolialbae

Talciana 15,0

M.f.pulv.

D.S.

Эвтектическую смесь образуют тимол и ментол. Однако, 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.

5. Адсорбция действующих веществ на поверхности твердых тел

Адсорбентами являются: растительные порошки, белая глина, активированный уголь, тальк.

Rp: Morphinhydrochloridi

Extracti Belladonnaeana 0,01

Bolialbae 0,5

M.f.pulv.

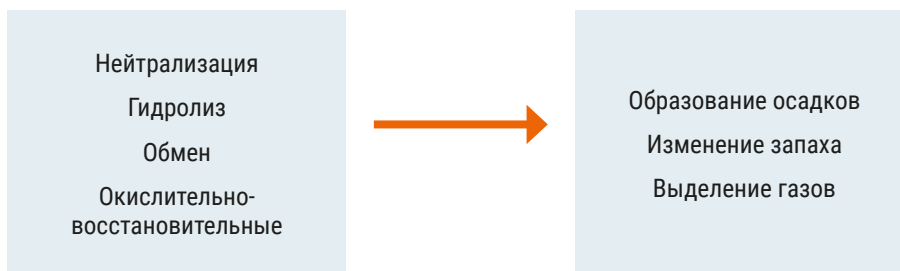
D.t.d. № 12

S. По 1 порошку 3 р/день

Белая глина адсорбирует морфинагидрохлорид, алкалоиды красавки, которые на поверхности глины разрушаются по местуэфирной связи и теряют активность. Пропись нерациональна. Действие фармацевта: замена белой глины на сахар (кальциякарбонат, натрия гидрокарбонат). Если лекарственный препарат предназначен больному диабетом, то нежелательно в качестве формообразующего вещества вводить сахар.

ХИМИЧЕСКАЯ НЕСОВМЕСТИМОСТЬ

Химические несовместимости — это несовместимости, которые сопровождаются химическими реакциями между ЛС. В основе этого вида несовместимостей лежат 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.



1. ОБРАЗОВАНИЕ ОСАДКОВ

1.1. Осадки под влиянием щелочей

Щелочереагирующие вещества	Выпадают в осадок
Едкие щелочи, аммиак, карбонаты и гидрокарбонаты, натрия тетраборат, барбитураты, натриевые соли сульфаниламидов, нашатырно-анисовые капли, эуфиллин	Основания алкалоидов (исключ: кофеин, кодеин, термписис, эфедрин, хинин). Легко выпадают в осадок: папаверин, морфин, атропин, скополамин, платифиллин

1.2. Осадки под влиянием кислот

Вытесняют из их солей слабые, малодиссоциирующие кислоты (салициловую, бензойную, азотистую). Образуют осадки с производными барбитуровой кислоты и сульфаниламидных препаратов.

Rp: Sol. Sulfacyli-natrii 30% — 10,0

Acidiascorbinici 0,15

M.D.S. Глазные капли

Под влиянием аскорбиновой кислоты сульфацил-основание выпадает в осадок (1:200).

Действие: по согласованию с врачом провести нейтрализацию аскорбиновой кислоты в соотношении 0,15 аскорбиновой кислоты — 0,7 натрия гидрокарбоната.

1.3. Осадки в результате реакций обмена образуются:

- ▶ Алкалоиды, синтетические азотистые основания при взаимодействии с дубильными веществами, солями тяжелых металлов, некоторые галогенами и их соединениями.
- ▶ Соли тяжелых металлов + дубильные вещества.
- ▶ Серебра нитрат + натрия хлорид.
- ▶ Кальция хлорид + фосфаты, карбонаты.

1.4. Осадки в результате гидролиза

Rp: Sol. Acidihydrochlorici 2% — 200 ml

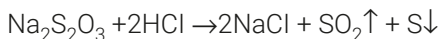
Natriibenzoatis 3,0

M.D.S.

В результате гидролиза образуется бензойная кислота. Абсолютная несовместимость.

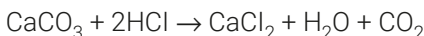
2. ИЗМЕНЕНИЕ ЗАПАХА, ВЫДЕЛЕНИЕ ГАЗОВ

2.1. Сильные кислоты + соли слабых и летучих оснований (карбонаты, гидрокарбонаты, цианиды, сульфиды, тиосульфаты, нитриты)



(Пропись Демьяновича)

Карбонаты Ca и Na несовместимы с более сильными кислотами, чем угольная:



2.2. Сильные основания при взаимодействии с солями слабых и летучих оснований (аммиак, гексаметиленetetрамин, цианиды, сульфиды, тиосульфаты, нитраты).

2.3. Окислительно-восстановительные реакции

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.

Например, калия перманганат вступает во взаимодействие с большинством органических лекарственных веществ; в кислой среде восстанавливается $\text{Mn}^{7+} \rightarrow \text{Mn}^{2+}$; в нейтральной и щелочной среде Mn^{7+} восстанавливается до Mn^{4+} ; взаимодействует с соляной кислотой и ее солями (образование свободного хлора), бромидами (окисление до свободного брома), йодидами (выделение свободного йода), водорода пероксидом (выделение кислорода в кислой среде). Он окисляет этанол в альдегид уксусный и уксусную кислоту, глицерин — в смесь муравьиной, пропионовой, тартроновой и угольной кислот. При растирании KMnO_4 с серой, глицерином, этанолом, танином, маслами, сахаром, активированным углем и др. органическими веществами может произойти даже взрыв.

Легко окисляются фенолы:

- ▶ фенол, резорцин;
- ▶ вещества, имеющие фенольные группы (адреналин, натрия салицилат, танин, морфин и др.).

Кислота аскорбиновая — сильный восстановитель, окисляется йодом, цианкобаламином, кислотой фолиевой и др.; гексаметиленetetрамином (разложение

ГМТА на формальдегид и аммиак), карбонатами (разложение с выделением CO_2), бензоатами и салицилатами (осаждение т/р бензойной и салициловой кислот), солями барбитуратов и сульфонамидов (осаждение н/р барбитуратов и с-а).

Тиамин (витамин В1) взаимодействует с окислителями (никотинамид и никотиновая кислота) в нейтральных и щелочных растворах. Разлагается восстановителями (глюкоза, натрия сульфит).

Цианокобаламин (витамин В2) несовместим с окислителями (H_2O_2 , KmnO_4 и др.), восстановителями (натрия бисульфит, цистеин и др.), с тяжелыми металлами.

Легко окисляются **ретинол** (витамин А), **рибофлавин** (витамин В₂), **токоферола ацетат** (витамин Е ацетат).

Rp: Papaverinihydrochloridi 0,02

Natriinitratis 0,05

Sacchari 0,25

M.f.pulv.

D.t.d. № 12

S.

Происходит взаимодействие двух молекул папаверина гидрохлорида с натрия нитритом, в результате чего образуется папаверин основание, натрия хлорид, вода и газы NO и NO_2 .

3. Изменение цвета чаще всего происходит в результате окислительно-восстановительных реакций между ЛС. **Окислители:** Калия перманганат, перекись водорода, йод, серебра нитрат, соединения ртути (HgO , HgCl_2), натрия нитрит. **Легкоокисляющиеся вещества:** фенол, резорцин, натрия салицилат, п-аминосалицилат-натрия, морфин, апоморфин, танин, адреналин, новокаин, глюкоза.

4. Изменение без видимых проявлений возникают чаще всего с такими группами ЛС как антибиотики, сердечные гликозиды, ферменты, витамины, алкалоиды, гормональные препараты.

Rp: Infusihervae Adonidisvernalis 6,0–180 ml

Natriibromidi 6,0

Tincturae Convallariae

Tincturae Valerianaeanana 5 ml

Acidiascorbinici 2,0

M.D.S.

Под влиянием аскорбиновой кислоты происходит гидролиз сердечных гликозидов из настоя горицвета и настойки ландыша. Действие фармацевта: аскорбиновую кислоту отпустить отдельно.