

Фармацевтическая несовместимость

ФН - сочетание ингредиентов в прописи рецепта, при котором происходят не предусмотренные врачом физико-химические или химические процессы взаимодействия ЛВ между собой, с ВВ или компонентами биологических жидкостей при изготовлении, хранении или приеме ЛП.

- свет,
- температура,
- O₂ или CO₂ воздуха
- материал упаковки и укупорки
- контаминантная микрофлора и др.

результат взаимодействия

- невозможность правильного дозирования;
- потеря, ослабление или изменение фармакологического эффекта;
- усиление побочного действия или появление токсического.

Признаки взаимодействия для выявления ФН

- изменение агрегатного состояния;
- изменение характера ДС (нарушение однородности, образование осадка, появление капель жидкости и др.);
- изменение цвета;
- выделение газа и появление запаха, несвойственного ингредиентам прописи;
- воспламенение, взрыв;
- изменение фармакологического действия, появление токсичных свойств (во всех случаях, особенно - в случаях ФН без видимых внешних проявлений или при взаимодействии ингредиентов прописи с компонентами биологических сред организма).

знание физико-химических свойств ЛВ и ВВ,

НД и справочники,

знания и навыки в области фармацевтической технологии и др. дисциплин

1. изменение общих для данной ЛФ правил технологии, применение особых технологических приемов;
2. введение в состав ЛП минимального количества ВВ или частичная замена ДС;
3. выведение из состава ЛП наиболее реакционного вещества и отпуск его в аналогичной ЛФ;
4. замена ЛВ на фармакологический аналог;
5. замена ЛФ.

Выбор способа зависит от:

- физико-химической причины несовместимости,
- вида лекарственной формы,
- наличия ВВ и их свойств,
- условий внешней среды
- И др.

ГЛАВНОЕ!!!

сохранение фармакологического эффекта ЛП

- Все способы преодоления ФН (**кроме: 1**), должны быть согласованы с врачом;
- Справочные данные указывают на потенциальную несовместимость

Совместимость или несовместимость одних и те же композиций ингредиентов зависит от:

- вида лекарственной формы,
- массы (объема) и соотношения компонентов,
- технологии изготовления,
- продолжительности взаимодействия,
- факторов внешней среды и др.

Изменение общих для данной ЛФ правил изготовления, использование особых технологических приемов.

- **изменение последовательности растворения (смешивания) ингредиентов препарата сложного состава** ← растворимость веществ в различных средах, рН водных растворов
- **раздельное растворение веществ в части растворителя**
- **раздельное смешивания с частью ДС, основы или другими компонентами ЛП** → последующее объединение частей

Введение в состав ЛП минимального количества ВВ или частичная замена ДС

- ❖ соразтворители и солюбилизаторы для ЛВ,
- ❖ стабилизаторы термодинамических свойств системы (структурообразователи, эмульгаторы и др.),
- ❖ ингибиторы химических процессов (антиоксиданты, регуляторы рН и др.);
- ❖ сорбенты (газов, водяных паров и др.).

Выведение из состава ЛП наиболее реакционного вещества и отпуск его в аналогичной ЛФ

Кроме!!!

ЛВ - наркотических, психотропных, сильнодействующих, ядовитых:
апоморфина г/хл, атропина с-т, гоматропина г/бр, дикаин, серебра нитрат,
пахикарпина г/йод, анаболические гормоны

Замена ЛВ на фармакологический аналог

- Цель -изменение физико-химических свойств компонента (рН, растворимость)

$KBr = NaBr$

1,0 кофеина натрия бензоата = 0,4 кофеина

$1,0 Na_2B_4O_7 = 0,65 HBO_3$

1,0 эуфиллина = 0,8 теофиллина

1,0 фенола = 1,1 фенола жидкого

Замена ЛФ

Микстура ↔ Капли (эффективный способ)

Физико-химическая несовместимость

сочетания ингредиентов, обуславливающие:

1. Увлажнение порошков (потерю сыпучести);
2. Образование эвтектических смесей;
3. Несмешиваемость ингредиентов;
4. Нерастворимость или уменьшение растворимости при изменении условий растворения:
 - о *нерастворимость в данной дисперсионной среде;*
 - о *превышение предела растворимости;*
 - о *снижение растворимости под влиянием избытка одноименных ионов;*
 - о *уменьшение растворимости при изменении условий растворения (смена растворителя).*
5. Высаливание ВМВ, коагуляция коллоидных растворов, коалесценция эмульсий, седиментация суспензий;
6. Необратимая сорбция.

Физическая несовместимость

обусловлена физическими свойствами ингредиентов или влиянием физических факторов

ПРИЧИНЫ ФИЗИЧЕСКОЙ НЕСОВМЕСТИМОСТИ:

- Влияние света;
- Влияние высоких или низких температур;
- **Растворимость ингредиентов;**
- **Несмешиваемость ингредиентов;**
- Летучесть ингредиентов;
- **Отсыревание или образование эвтектических смесей;**
- **Коагуляция коллоидных растворов;**
- *Расслоение эмульсий;*
- **Адсорбция лекарственных веществ**

Эвтектические смеси

- «Эвтектика» от греческого «eutēctos» – легко расплавляющийся.
- Условие образования эвтектики - совместная растворимость веществ.
- Понижение температуры плавления смеси происходит в результате:
 - искажения кристаллической решетки,
 - разупорядочивания структуры,
 - понижения давления насыщенного пара над смесью.Эвтектики часто образуются при сочетании: фенол, хлоралгидрат, антипирин, фенилсалицилат, резорцин, ментол, камфора, тимол, масло какао
- факторы, влияющие на образование эвтектики:
 - соотношение ингредиентов,
 - температура окружающей среды;
 - величина атмосферного давления;
 - температура плавления исходных ингредиентов,
 - значение криоскопических констант,
 - технология изготовления.

Рр.: Phenoli 3,0

Phenylīi salicylatis 2,0

M. D. S. Для стоматологического кабинета.

- установить, будет ли данная смесь порошков жидкой при комнатной температуре (18 °С):
- При добавлении 1 моля вещества к 1000 г другого температура плавления последнего снижается на величину его криоскопической константы.
- Т. плавления фенола - 39,5 °С.
- Криоскопическая константа фенолсалицилата – 7,3 °С.
- 1 моль фенолсалицилата - 214,2 г
- Для того, чтобы фенол при комнатной температуре (18 °С) находился в жидком состоянии, необходимо понизить температуру его плавления не менее, чем на 21,5 °С (39,5 – 18).

Добавление 1 моля фенолсалицилата к 1000,0 г фенола понижает температуру плавления на 7,3 °С.

1 моль – 7,3 °С.

X - 21,5 °С.

X = 3 моля (630,86 г)

630,86 г фенолсалицилата – 1000,0 г фенола

X 3,0 г

X = 1,89 г

выписано 2,0 г фенолсалицилата, данный состав это – жидкость при комнатной температуре и является ЛФ «Капли зубные».

Эвтектические составы бывают не только в Порошках например, в суппозиториях: масло какао и хлоралгидрат (более 15 %). рекомендуют заменять части масла какао воском или спермацетом из расчета: на 1,0 хлоралгидрата – 0,7 воска или спермацета.

Увлажнение порошков

Чаще всего увлажняющиеся смеси образуют:

- кислота ацетилсалициловая,
- кислота аскорбиновая,
- эуфиллин (теофиллин и этилендиамин),
- амидопирин,
- антипирин,
- гексаметилентетрамин,
- димедрол,
- натрий салицилат,
- натрий гидрокарбонат,
- сахар,
- глюкоза,
- кофеин и его соли.

- когда смесь веществ более гигроскопична, чем каждое из веществ в отдельности (когда давление насыщенного пара над смесью порошков меньше давления водяных паров в атмосфере)
- На увлажнение порошков влияют:
 - ✓ влажность исходных ингредиентов;
 - ✓ длительность измельчения и размер частиц;
 - ✓ относительная влажность воздуха в помещении;
 - ✓ температура воздуха;
 - ✓ вид упаковочного материала.

Rp.: Dibazoli 0,01	ППК №
Dimedroli 0,03	Dibazoli 0,2
Acidi ascorbinici	Dimedroli 0,6
Euphyllini ana 0,1	Acidi ascorbinici 2,0
D.t.d. N. 20.	<u>Theophyllini 1,6</u>
S. По 1 порошку 3 р.д	0,22 N. 20
.	Подписи:

Несмешиваемость ингредиентов

- сочетания водных растворов или г/фильных жидкостей с л/фильными компонентами жидкой или вязкой консистенции (жидкие лекарственные формы, мази, суппозитории, пилюли).
- В эмульсиях – несмешиваемость фактор обуславливающий биофармацевтические характеристики ЛФ

Молочная к-та : вазелин - 13:100.

молочная к-та : ланолин б/в - 80:100.

(если в прописи 25:100, то часть вазелина заменяют ланолином, но учитывают возможность всасывания)

глицерин : вазелин - 40:100, при замене 5 % вазелина в основе ланолином б/в – смешиваемость 1:1

Масло касторовое : вазелин - 20:100, если соотношения больше, то добавить ланолин б/в (50 % от масла)

В суппозиториях :

добавления эмульгатора Т-2 (2-5 %), оксила (2-6 %) методом выливания на основах ТЖ тип В, Суппорин М, КЖ-5Т и др.

изменить общие для данной ЛФ правила технологии: например, упаривание (сгущение) жидкости до минимального объема

Нерастворимость в данной дисперсионной среде.

Rp.: Infusi rhizomatis cum radicibus

Valerianae ex 6,0 – 180 ml

Natrii bromidi 4,0

Phenobarbitali 2,0

M.D.S. По 1 ст. л. 3 р. д.

- В водном извлечении в растворенном состоянии будет только 0,16 г фенобарбитала (растворимость (1:1100)). В осадке 1,84 г. ВРД – 0,2 г; ВСД – 0,5 г. Общая масса осадка превышает не только ВРД, но и ВСД.

- в прописи рецепта вещества очень мало растворимые (ОМР) и практически нерастворимые (ПНР) в данной дисперсионной среде. В соответствии с таблицей растворимости ГФ для растворения 1 ч ОМР веществ требуется более 1000 и до 10 000 ч растворителя; для ПНР веществ – более 10 000

Снижение растворимости под влиянием избытка одноименных ионов сильных электролитов

Rp.: Solutionis Calcii chloridi ex 10,0
100 ml
Papaverini hydrochloridi 0,5
M.D.S По 1 дес.л. 3 р.д.

- Папаверина г/хл медленно растворим в воде (1:40). Объем воды достаточен для растворения вещества, но под влиянием избытка ионов хлора резко снижается растворимость папаверина гидрохлорида. В осадке будет масса, превышающая его ВРД (0,2 г).
- следует рекомендовать врачу выписать два раствора отдельно и дать больному рекомендации относительно интервала приема

Уменьшение растворимости при изменении условий растворения (смена растворителя).

- спиртовые растворы камфоры, ментола, эфирных масел (мятного, анисового, цитраля и др.) мутнеют и вещества выпадают в осадок или выделяются из раствора при добавлении к ним воды, водных растворов и других гидрофильных жидкостей

Rp.: Solutionis Acidi borici 2 % 50 ml

Spiritus camphorati 10 ml

M.D.S. Смазывать кожу лица.

Камфорный спирт на 70 %-ном этаноле.

При добавлении к воде концентрация спирта становится 10 %.

Камфора не растворима в 10 % этаноле и выпадает в осадок.

При соблюдении правил технологии получения гетерогенных систем конденсационным методом образуется мелкодисперсная суспензия камфоры.

Препарат отпускают с предупредительной этикеткой «Перед употреблением взбалтывать».

Высаливание ВМВ, коагуляция коллоидных растворов, коалесценция эмульсии, седиментация суспензии.

- На устойчивость ДС влияют:
 - температура,
 - время,
 - нарушение условий хранения,
 - электролиты,
 - дегидратирующие жидкости (спирты, сиропы и др.).
- *Пример:* раствор NaCl изотонический вызывает скрытую коагуляцию раствора ихтиола и перейдет в явную при нарушении условий и сроков хранения; в растворе NaCl гипертоническом коагуляция быстро переходит в явную.
- Аналогично влияют щелочные соли характера – NaHCO_3 , $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$, CaCl_2 , жидкость Бурова и др
- Коагуляцию вызывают соли алкалоидов и азотистых оснований.
- Колларгол легко коагулирует в присутствии раствора NaCl, растворов гексаметилентетрамина, Люголя и др.

Необратимая сорбция.

- Сорбенты (как правило) высокодисперсные вещества, нерастворимые и невсасывающиеся: уголь активированный, глина белая, бентонитовые глины, оксил, растительные порошки, оксиды металлов (Mg, Zn и др.), BiNO_3 .
- Встречается в порошках, пилюлях, суспензиях.
- из растворов сильнее адсорбируются вещества, обладающие меньшей растворимостью. Из более разбавленных растворов адсорбция происходит наиболее полно.

Rp.: Extracti Belladonnae 0,015

Papaverini hydrochloridi 0,03

Carbo vegetabilis 0,5

Misce fiat pulvis.

Da tales doses N. 12.

S. По 1 порошку 4 раза в день.

- Активированный уголь отпустить отдельно и рекомендовать прием после приема алкалоидов и полного их всасывания в желудке, во избежание адсорбции, как в порошках, так и в желудочно-кишечном тракте.

Rp.: Infusi Rhizomatis cum radicibus Valerianae ex
10,0 200 ml

Calcii chloridi 10,0

Codeini 0,2

M.D.S. По 1 ст.л. 3 р.д.

- Под действием CaCl_2 происходит высаливание экстрактивных веществ, которые сорбируют кодеин.
- Осадок – рыхлый, способен прилипать к стенкам флакона, что затрудняет его ресуспендируемость.
- Раствор CaCl_2 отпустить отдельно с соблюдением концентрации, разовой и суточной доз приема.

Химическая несовместимость.

- может быть в любой ЛФ, но чаще встречается и активнее проявляется - в ЛФ с жидкой дисперсионной средой (водной), особенно в растворах, подлежащих стерилизации.
- Химическая несовместимость обусловлена реакциями :
 - обмена,
 - нейтрализации,
 - гидролиза,
 - разложения,
 - комплексообразования
 - окислительно-восстановительными процессами.
- Таким образом, субстанции будут несовместимыми, если при химическом взаимодействии произойдет:
 - Выделение газа;
 - Образование неионизированных веществ (реакции нейтрализации);
 - выпадение осадка;
 - гидролиз органических веществ;
 - окисление и восстановление.