

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ  
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
КАФЕДРА ТЕХНОЛОГИИ ЛЕКАРСТВ

# **ЗАТРУДНИТЕЛЬНЫЕ И НЕСОВМЕСТИМЫЕ ПРОПИСИ В РЕЦЕПТАХ**

**ЛЕКЦИЯ ДЛЯ СТУДЕНТОВ**

СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ «ФАРМАЦИЯ» И «КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАЦИЯ»

Доцент кафедры технологии лекарств НФаУ,

кандидат фармацевтических наук

**Соболева Валентина Алексеевна**

## ПЛАН ЛЕКЦИИ

### ВВЕДЕНИЕ

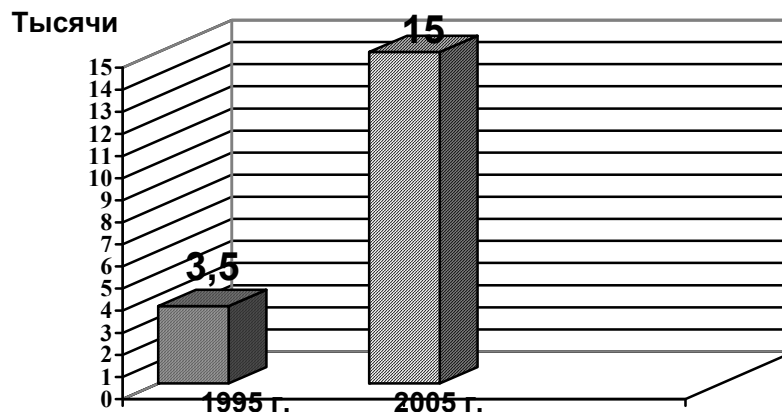
1. Затруднительные прописи и пути их устранения
2. Случаи неправильного прописывания рецептов, поступающих в аптеки. Права и обязанности провизора-технолога
3. Несовместимые сочетания лекарственных средств в прописях рецептов. Классификация несовместимостей
4. Физические и физико-химические несовместимости
5. Химические несовместимости
6. Понятие о фармакологических несовместимостях
7. Вопросы для самоконтроля

Литература

## ВВЕДЕНИЕ

В последние годы арсенал лекарственных средств значительно увеличился. В медицинской практике используется свыше 15 тысяч готовых лекарственных препаратов.

### Динамика роста номенклатуры лекарственных препаратов на фармацевтическом рынке Украины



Несмотря на многообразие готовых лекарственных препаратов, экстенпоральная рецептура не утратила своего значения. Современные рецепты являются сложными прописями. Продуманное сочетание нескольких лекарственных веществ одновременно часто дает более выраженный терапевтический эффект, чем использование их порознь. В своем составе пропись может содержать 4-5 и более ингредиентов, иногда до 10-15. Прописывая сложный состав, врач в одних случаях предусматривает усиление специфического действия ингредиентов, что называется фармакологическим синергизмом (от греческого слова *sinergia* – совместное действие), в других – ослабление или устранение побочного действия одного из прописанных ингредиентов. Для достижения желательного терапевтического действия также используется явление антагонизма (противоположного действия) лекарственных веществ. При этом врач должен обращать серьезное внимание на совместимость лекарственных веществ в прописанном лекарственном препарате.

Иногда в аптечной практике врачи прописывают рецепты не соответствующие тем или иным требованиям. Это происходит в тех случаях, когда врач решает задачу подбора нужных лекарственных веществ односторонне, т.е. учитывает только фармакологическую сторону и не учитывает возможность сочетания лекарственных веществ в зависимости от физико-химических свойств в той или иной лекарственной форме, в результате чего появляются несовместимые прописи.

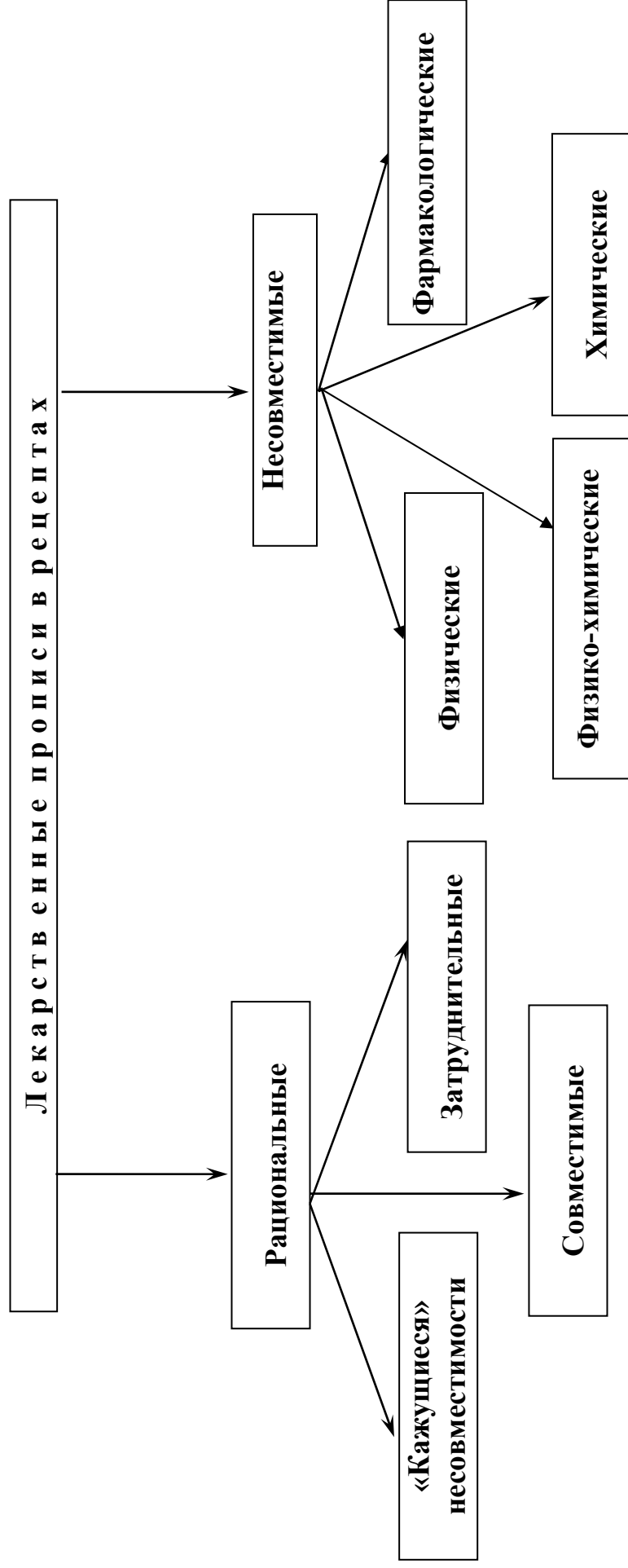
Ранее термины «нерациональные» и «несовместимые» прописи разделялись и обозначали разную степень непригодности лекарственного препарата. Нерациональными прописями называли такие, которые не оказывали ни лечебного, ни вредного действия на организм больного. Несовместимыми называли прописи, в которых в результате взаимодействия прописанных лекарственных средств между собой или посредством организма изменялся терапевтический эффект в сторону его уменьшения, проявлялись новые физико-химические свойства лекарственного препарата. В результате часто образуются сильнодействующие или ядовитые вещества, пагубно влияющие на организм больного человека.

В настоящее время границу между нерациональными прописями и несовместимостями не проводят, необходимо помнить, что *из аптек можно отпускать только полноценные лекарственные препараты*, поэтому все другие прописи называются несовместимыми.

**Характер взаимодействия между лекарственными веществами зависит от:**

- *физико-химических свойств веществ;*
- *дисперсионной среды;*
- *лекарственной формы;*
- *взаимодействия лекарственных веществ.*

## КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРОПИСЕЙ В РЕЦЕПТАХ



## ЗАТРУДНИТЕЛЬНЫЕ ПРОПИСИ И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ

*Затруднительные прописи* - это такие сочетания лекарственных веществ, по которым фармацевт может приготовить лекарственный препарат, прибегая к особым технологическим приемам. Таким образом можно исключить возникновение несовместимостей и отпустить больному полноценный и качественный лекарственный препарат.



Rp.: Natrii benzoatis 4,0  
Calcii chloridi 5,0  
Aquae purificatae 150 ml

Misce. Da.

Signa. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

Данный лекарственный препарат - затруднительная пропись, которая выполняется без согласования с врачом.



**Примеры затруднительных прописей, которые выполняются без  
согласования с врачом**

<b>Препарат</b>	<b>Причины затруднения и пути преодоления затруднения</b>
Раствор кислоты борной	Трудно- и мало растворимые в холодной воде вещества растворяют в горячей воде.
Раствор кальция глюконата	
Раствор этакридина лактата	
Раствор рибофлавина 0,02%	
Раствор фурацилина (1:5000)	Растворяют в горячей воде в присутствии натрия хлорида (0,9%)
Раствор меди сульфата	Плохо смачиваемые крупные кристаллы измельчают с небольшим количеством теплой воды.
Раствор алюмокалиевых квасцов	
Раствор кислоты хлороводородной с пепсином	Изменение порядка приготовления. Пепсин растворяют в растворе кислоты хлороводородной при pH 2,0-3,5.
Капли Зеленина	Отсутствие растворителя в прописи, необходимость добавления вспомогательных веществ. Калия бромид растворяют в равном количестве воды очищенной.
Раствор осарсола	Для улучшения растворимости осарсола добавляют в качестве вспомогательного вещества натрия гидрокарбонат.
Раствор Люголя	Изменение порядка приготовления. Йод растворяют в концентрированном растворе калия йодида.
Суспензии с гидрофобными веществами	Плохая смачиваемость лекарственных веществ. Фармацевт самостоятельно вводит стабилизатор.
Линимент с ментолом, маслом подсолнечным, хлороформом	Ментол лучше растворить в хлороформе, чем в масле.
Линимент с новокаином, хлороформом, 10% раствором аммиака	Соль новокаина растворяют в 10% растворе аммиака, а затем его основание в хлороформе.

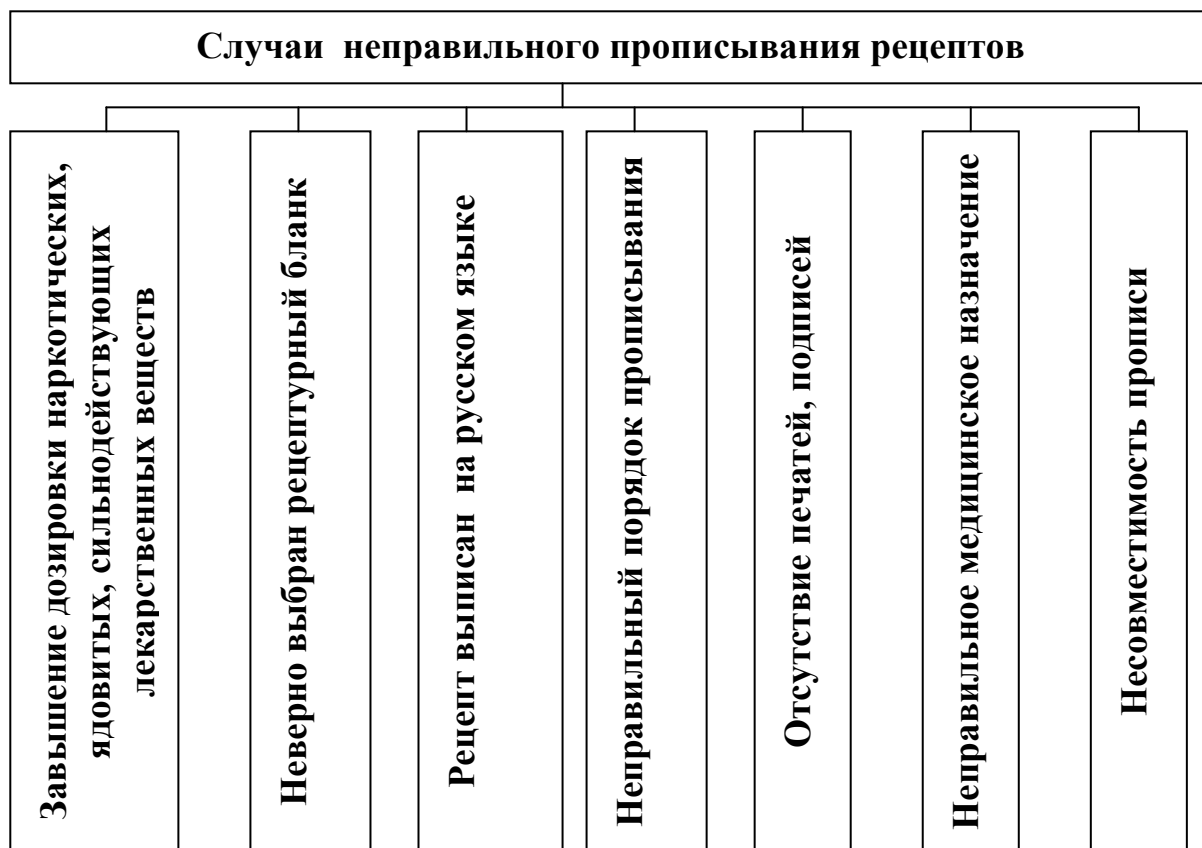


**Примеры затруднительных прописей, которые выполняются по согласованию с врачом**

<p>Rp.: Acidi salicylici 2,0          Ichthyoli 10,0          Spiritus aethylici 40 ml          Misce. Da.          Signa. Растирание.</p>	<p>Rp.: Iodi 0,1          Kalii iodidi 1,0          Chloroformii 5,0          Olei Vaselini 5,0          Misce. Da.          Signa. Растирание.</p>	<p>Rp.: Mentholi 0,2          Natrii hydrocarbonatis 0,4          Spiritus aethylici 96 % 50 ml          Misce.Da.Signa.Растирание.</p>
<p>Для растворения ихтиола необходимо половинное количество спирта этилового заменить эфиром.</p>	<p>Исключить из прописи калия иодид, для растворения которого необходимо добавлять воду очищенную, несмешивающуюся с хлороформом и маслом вазелиновым.</p>	<p>Натрия гидрокарбонат не растворим в 96 % спирте этиловом, поэтому необходимо заменить его на 70 %.</p>

Подводя итог по затруднительным прописям необходимо отметить, что они относятся к рациональным прописям. По ним лекарственные препараты готовят в аптеках и отпускают больным.

**СЛУЧАИ НЕПРАВИЛЬНОГО ПРОПИСЫВАНИЯ РЕЦЕПТОВ,  
ПОСТУПАЮЩИХ В АПТЕКИ. ПРАВА И ОБЯЗАННОСТИ  
ПРОВИЗОРА-ТЕХНОЛОГА**



Контроль правильности прописывания рецептов возлагается на провизора-технолога, который должен руководствоваться приказом МЗ Украины № 117 от 30. 06. 94 «О порядке выписывания рецептов и отпуска лекарственных средств и изделий медицинского назначения из аптек», предусматривающим права и обязанности провизора в отношении неправильно выписанных рецептов или несовместимостей (пункт 27, 28, 29 приложения 1).

**Приказ МЗ Украины № 117 от 30. 06. 94 «О порядке выписывания рецептов и отпуска лекарственных средств и изделий медицинского назначения из аптек»**

Рецепт, выписанный с нарушением требований данных Правил или содержит несовместимые лекарственные средства, считается недействительным и лекарственный препарат по нему отпуску не подлежат. *Рецепт погашается штампом «Рецепт недействительный» и возвращается больному.*

Врачи и другие медицинские работники, выписывающие рецепты, несут ответственность в установленном порядке за назначение больному лекарственного препарата и соблюдение правил выписывания рецептов.

Все неправильно выписанные рецепты, регистрируются в специальном журнале "*Журнал учета неправильно выписанных рецептов*"

Запрещается заверять печатями учреждения здравоохранения незаполненные и не подписанные медицинским работником рецептурные бланки.

Провизор-технолог обязан сообщить руководителю соответствующего лечебно-профилактического учреждения, связаться с врачом поликлиники, выписавшим рецепт, уточнить название препарата, его дозировку, совместимость.

Руководители органов здравоохранения и руководители медицинских учреждений обязаны во всех случаях нарушения правил выписывания рецептов принимать срочные меры дисциплинарного воздействия к медицинским работникам, нарушающим настоящие Правила.

В случае отсутствия назначенного препарата, согласовать возможность его замены аналогом.

# НЕСОВМЕСТИМЫЕ СОЧЕТАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ПРОПИСЯХ РЕЦЕПТОВ.

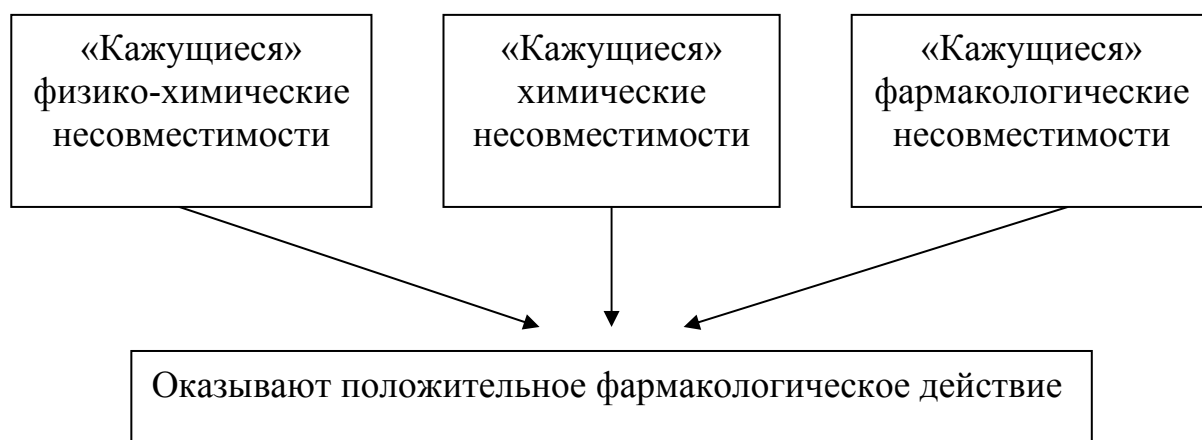
## КЛАССИФИКАЦИЯ НЕСОВМЕСТИМОСТЕЙ

Как провизору, так и врачу нужно быть хорошо информированном о лекарственных препаратах не только в терапевтическом отношении, но и знать их физико-химические свойства:

- растворимость;
- рН среды;
- летучесть;
- температуру плавления;
- возможные взаимодействия;
- реакционную способность.

Различают **явные** и **«кажущиеся»** несовместимости.

**«Кажущиеся» несовместимости** - это прописи, в которых антагонистические сочетания препаратов по фармакологическому действию или химическое взаимодействие между ингредиентами, а также изменение физического состояния лекарственных средств предусматривается врачом, как лечебный фактор.



## **Явными несовместимостями (Incompatibilita pharmaceutica)**

*называются такие сочетания лекарственных веществ, при приготовлении которых изменяются физико-химические свойства лекарственных веществ, протекают различные химические реакции, наблюдается снижение лечебного действия лекарственного препарата или усиление токсических эффектов, т.е. различные факторы, не предусмотренные врачом.*

При составлении сложных прописей необходима взаимная консультация врача и квалифицированного провизора.

В зависимости от характера изменений, которые могут возникнуть в прописях при сочетаниях лекарственных средств, различают следующие **несовместимости:**

- *физические (физико-химические);*
- *химические;*
- *фармакологические.*

Характер последствий, степень тяжести для больного после приготовления лекарственных препаратов, содержащих несовместимые сочетания, могут быть различны:

- *снижают терапевтическое действие;*
- *не оказывают лечебного эффекта;*
- *усиливают побочное действие;*
- *приводят к летальному исходу.*

По прописям, содержащим несовместимые сочетания ингредиентов, фармацевт не имеет право готовить лекарственные препараты для больных.

## **ФИЗИЧЕСКИЕ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ НЕСОВМЕСТИМОСТИ**

*Физические несовместимости – это несовместимости, при которых происходит изменение только физического состояния лекарственных веществ, входящих в лекарственный препарат.*

### **Причины явных физических несовместимостей:**

- *нерастворимость или ухудшение условий растворимости;*
- *несмешиваемость ингредиентов;*
- *отсыревание смеси твердых веществ;*
- *расплавление смеси твердых веществ (эвтектика);*
- *коагуляция коллоидных растворов и ВМС;*
- *расслоение эмульсий;*
- *адсорбция действующих лекарственных веществ.*

Часто наряду с физическими явлениями в подобных прописях протекают и химические реакции, поэтому эту группу несовместимостей часто называют **физико-химическими**.

### **Причины явных физико-химических несовместимостей:**

- *коагуляция коллоидных растворов под влиянием электролитов;*
- *образование солей металлов с белковыми кислотами;*
- *потеря свойств сыпучести порошков в результате реакции нейтрализации между веществами кислотного и щелочного характера.*

Данная группа несовместимостей является единственной, когда в некоторых случаях после устранения причины по согласованию с врачом лекарственный препарат можно приготовить.

Ниже приведены наиболее типичные примеры физических и физико-химических несовместимостей:

# 1. Нерастворимость или ухудшение условий растворимости

наблюдается, если:

- *превышен предел растворимости;*
- *неправильно подобран растворитель;*
- *ухудшается растворимость в присутствии одноименных ионов;*
- *при смешивании растворов в результате замены растворителя.*

Минздрав Украины Наименование учреждения		Код учреждения по ОКУД Код учреждения по ОКПО Мед. документация. Форма № 107/У	
РЕЦЕПТ (взрослый, детский – ненужное зачеркнуть) “ 26 “ марта 2005г.			
ФИО больного		Сидоров Е.В.	
Возраст		26 лет	
ФИО врача		Петров А.И.	
руб.	коп.	Rp.: Mentholi 0,1 Sol. Adrenalinii hydrochloridi 0,1% 10 ml Misce. Кашу в нос. Signa. Кашу в нос.	
<b>рецепт не действителен</b>			
Подпись и личная печать врача			
Рецепт действителен в течение 10 дней, 2 месяцев (ненужное зачеркнуть)			

Данная пропись – физическая несовместимость. Ментол не растворяется в водном растворе адреналина гидрохлорида. Препарат отпуска не подлежит. Рецепт погашают штампом «Рецепт недействителен», фиксируют в «Журнал неправильно выписанных рецептов», сообщают врачу, главврачу или заведующему отделением. Рецепт отдают на руки больному.\*

---

\* При прописывании несовместимостей провизор поступает аналогично в данной ситуации и во всех последующих случаях.

Rp.: Sol. Iodi spirituosae 10 % 0,5 ml

Sol. Acidi borici 2 % 100 ml

Misce. Da. Signa. Примочка.

При смешивании спиртового и водного растворов ухудшается растворимость йода, который выделяется в виде мельчайших кристаллов, оказывающих прижигающее действие. Глазные капли или примочки с осадком не отпускаются.

Rp.: Sol. Calcii chloridi 10 % 200 ml

Papaverini hydrochloridi 0,2

Misce. Da.

Signa. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

В данном случае в осадке будет находиться папаверина гидрохлорид (сильнодействующее вещество), при этом в результате влияния одноименного иона происходит снижение растворимости соли алкалоида под влиянием кальция хлорида.

## 2. Несмешиваемость ингредиентов

Имеется целый ряд веществ, которые нельзя сочетать друг с другом, так как они не образуют гомогенной системы. Например:





Касторовое масло → 

- вазелин
- парафин
- спирт этиловый

  
(концентрация меньше 90°C)

Спирт этиловый → 

- ихтиол
- нафталанская нефть
- жиры
- жирные масла
- масло вазелиновое

Глицерин → 

- жирные масла
- эфир медицинский
- хлороформ
- масло вазелиновое

Rp.: Sulfuris 1,0

Olei Ricini 10,0

Spiritus aethylici 70 % 20 ml

Misce. Da.

Signa. Наносить на пораженные участки.

В данном случае несовместимость вызвана несмешиваемостью касторового масла с 70 % спиртом этиловым, необходимо выписать 96 % спирт.

Rp.: Solutionis Natrii bromidi 2% 200 ml

Validoli 4 ml

Misce. Da.

Signa. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

Валидол не смешивается с водным раствором натрия бромида и выделяется на поверхности микстуры в виде маслянистых капель.

### 3. Отсыревание смеси твердых веществ

Отсыревание смеси твердых веществ наблюдается довольно часто при прописывании порошков, в результате чего теряется их сыпучесть.



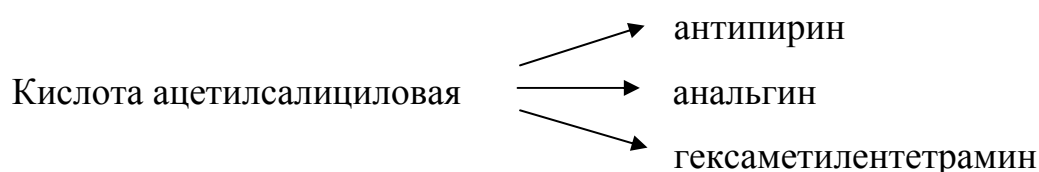
На скорость *отсыревания* влияют различные факторы:

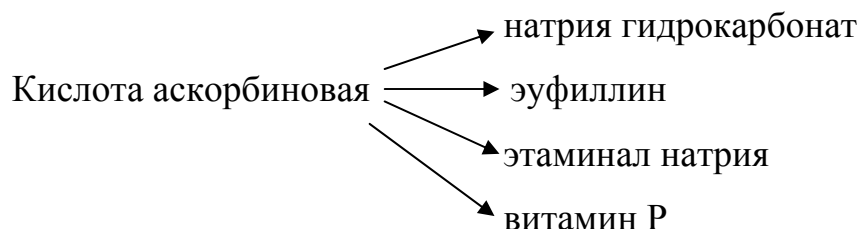
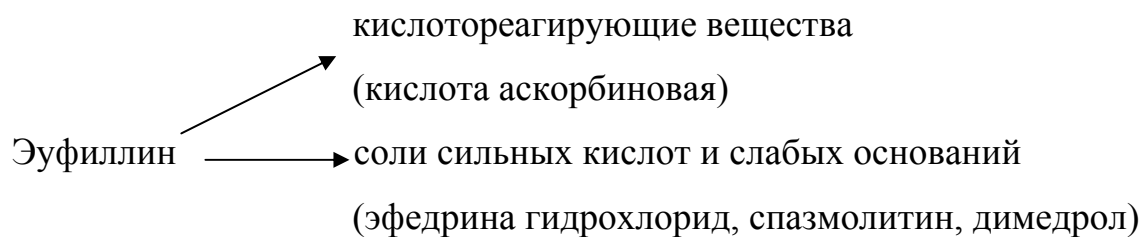
- *влажность исходных ингредиентов;*
- *относительная влажность помещения;*
- *температура воздуха помещения;*
- *характер и длительность перемешивания;*
- *степень измельчения;*
- *упаковка.*

Отсыревание смеси твердых ингредиентов может происходить в процессе смешивания или при хранении. При приготовлении порошков из веществ, имеющих повышенную влажность, они отсыревают в несколько раз быстрее, чем приготовленные из сухих веществ. Скорость отсыревания смеси зависит от относительной влажности и температуры в помещении. Чем энергичнее смешивать вещества, тем скорее смесь отсыревает. Основное влияние на отсыревание веществ в помещении оказывает относительная влажность воздуха. Наибольшее количество смесей отсыревает при относительной влажности выше 60 %. Упаковочный материал также оказывает существенное влияние на отсыревание.

Наиболее полный список представлен в таблице отсыревающих смесей, предложенной И.А. Муравьевым и В.Д.Козьминым.

Ниже приведены примеры отсыревающих смесей лекарственных веществ:





Если подобные лекарственные вещества прописаны в малых дозах, то сыпучесть порошка сохраняется в течение 7 дней, во всех других случаях необходимо эуфиллин по согласованию с врачом отпускать по отдельному рецепту.

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.

При приготовлении порошков из сухих веществ смесь отсыревает на второй день. Если в пропись ввести отсыревший гексаметилентетрамин (влаги до 3%), то смесь теряет сыпучесть уже в ступке.

Rp.: Acidi acetylsalicylici 0,3

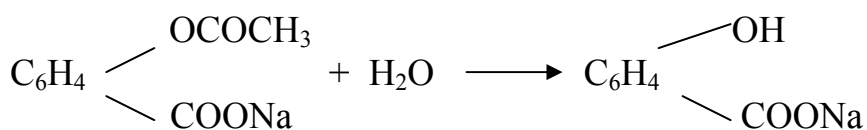
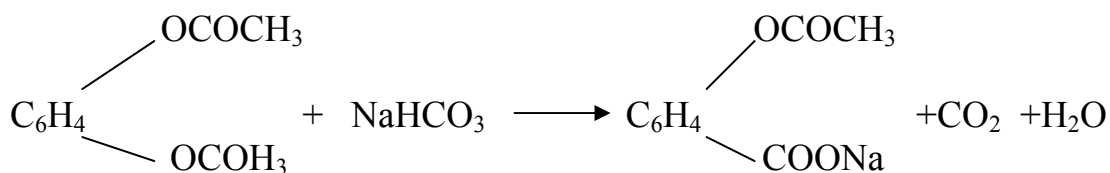
Natrii hydrocarbonatis 0,2

Misce, fiat pulvis.

Da tales doses № 10.

Signa. По 1 порошку 3 раза в день.

При сочетании кислоты ацетилсалициловой с натрия гидрокарбонатом вначале образуется гигроскопичный натрия ацетилсалицилат, который гидролизуется до натрия салицилата и кислоты уксусной. Порошки на этой стадии имеют запах уксуса. Кислота уксусная превращается в натрия ацетат.



Если эти порошки приготовить в летнее время в сухую погоду при относительной влажности 30-40 %, они остаются без изменений в простых капсулах в течение 10 дней. Те же порошки, приготовленные при относительной влажности 70-80 %, отсыревают к концу первых суток.

Rp.: Dimedroli

Papaverini hydrochloridi ana 0,03

Natrii nitritis 0,02

Acidi ascorbinici 0,3

Misce, fiat pulvis.

Da tales doses numero 12.

Signa. По 1 порошку 3 раза в день.

Данная пропись физико-химическая несовместимость. В данном случае происходит увлажнение смеси и через некоторое время смесь окрашивается в желтый цвет в результате окислительно-восстановительной реакции.

Если же в состав порошка добавить 0,02 г аэросила марки «А-175» на один порошок или высушенный крахмал из расчета 0,05 на порошок, смесь сохраняется без изменений в течение 10 дней.

Rp.: Dimedroli 0,1

Natrii hydrocarbonatis 0,3

Misce, fiat pulvis.

Da tales doses numero 10.

Signa. По 1 порошку 3 раза в день.

При смешивании ингредиентов образуется отсыревающая смесь. Натрия гидрокарбонат создает щелочную реакцию, в присутствии следов влаги выделяется димедрол-основание маслянистой консистенции, вода и углекислый газ.

Скорость реакции зависит от количественного соотношения ингредиентов. Например, если в смеси будет димедрола 0,1, то через сутки образуется липкая масса; если 0,05 – то смесь через сутки будет влажная; если 0,03 – то смесь отсыревает только на 6 сутки. Для того чтобы предотвратить отсыревание следует в смесь ввести аэросил марки «А-175» (0,03 г на порошок)

или же, по согласованию с врачом сильнодействующее вещество димедрол отпустить в виде таблеток отдельно.

Rp.: Phenobarbitali 0,02  
Euphyllini 0,15  
Coffeini-natrii benzoatis 0,1  
Acidi ascorbinici 0,1  
Glucosi 0,2  
Misce, fiat pulvis.  
Da tales doses № 10.  
Signa. По 1 порошку 3 раза в день.

При взаимодействии этилендиамина и кислоты дегидроаскорбиновой, которая всегда имеется в виде следов в кислоте аскорбиновой, образуются продукты, окрашенные в желтый цвет в результате окислительно-восстановительной реакции. В данном случае замена эуфиллина теофиллином нерациональна, т.к. фенобарбитал с теофиллином образует труднорастворимое соединение. После согласования с врачом необходимо из прописи исключить эуфиллин или отпустить его отдельно в виде таблеток (сильнодействующее вещество). Отсыревания можно также избежать в течение 10 дней, если добавить аэросил «А-175» в количестве 0,03 г на порошок. Врач должен выписать новый рецепт.

В случае прописывания сочетаний, склонных к отсыреванию, вопрос о возможности их приготовления должен каждый раз решаться в индивидуальном порядке. При этом надо учитывать, какие изменения лекарственных веществ происходят в результате отсыревания.

#### 4. Расплавление смеси твердых веществ

**Эвтектические сплавы** – это смеси определенного состава с постоянной температурой плавления, более низкой, чем каждого вещества в отдельности (от греческого слова eutektas - хорошо плавящийся).

Явление эвтектики может быть использовано с лечебной целью («кажущиеся» несовместимости):

- для получения жидкого препарата;
- для более равномерного распределения лекарственного вещества в смеси порошков.

#### Примеры «кажущихся» физико-химических несовместимостей

Rp.: Thymoli 0,1 Mentholi 1,5 Acidi borici 10,0 Boli albae Talci ana 15,0 Misce, fiat pulvis. Da. Signa. Присыпка.	Rp.: Acidi carbolic cristallisati Mentholi Phenylii salicylatis Thymoli ana 4,0 Misce.Da. Signa. Зубные капли.	Rp.: Chlorali hydrati Camphorae ana 3,0 Misce.Da. Signa. Зубные капли.
Тимол и ментол в виде эвтектики равномернее распределяются в смеси порошков, чем при введении их в кристаллическом виде. Малое количество образующейся жидкости не влияет на сыпучесть порошков.	Жидкий препарат. При смешивании прописанных ингредиентов образуется эвтектика, предусмотренная врачом как лечебный фактор.	При смешивании хлоралгидрата и камфоры образуется эвтектическая смесь, которая используется в качестве зубных капель.

При прописывании явных несовместимостей в результате взаимодействия между веществами образуются густые малоподвижные жидкости, которые трудно кристаллизуются, не смешиваясь ни с водой, ни с маслом, и не применяются с лечебной целью.



## Влияние различных факторов на скорость образования эвтектики

Фактор	Влияние
Природа исходных веществ	эвтектические смеси образуют антипирин, ментол, фенацетин, тимол, камфора, хлоралгидрат, резорцин, фенилсалицилат, бромкамфора, фенол и др.
Поверхность соприкосновения между частицами веществ	влияет сильно.
Температура окружающей среды	чем выше температура, тем скорее происходит плавление.
Степень механического воздействия	влияет сильно.
Относительная влажность воздуха	не оказывает существенного влияния.

**С целью устранения несовместимостей в порошковых смесях рекомендуются следующие технологические приемы:**

- *Выведение реакционно-способного компонента* (кроме группы ядовитых, наркотических и сильнодействующих лекарственных веществ).
- *раздельный отпуск лекарственных веществ* (кроме сильнодействующих веществ).
- *Замена по согласованию с врачом реакционно-способного компонента фармакологически активной частью*, а именно, кофеин-бензоат натрия можно заменить кофеином в количестве 40 %, кодеина фосфат – кодеином (75 %), эуфиллин – теофиллином (80 %).
- *Введение в смесь вспомогательных веществ – влагорегуляторов*, цель которых адсорбировать влагу (глинистые минералы, аэросил, магния карбонат, крахмал подсушенный). Количество и вид влагорегулятора подбирают экспериментально с учетом совместимости ингредиентов.
- *Фракционное смешивание.*
- *Подсушивание кристаллогидратов при приготовлении порошков.*

- *Подбор упаковочного материала (воощенные или парафинированные капсулы).*

В каждом отдельном случае устранение несовместимости ингредиентов решается по согласованию или без согласования с врачом.

## 5. Коагуляция коллоидных растворов и высокомолекулярных соединений (ВМС)

Растворы ВМС и защищенных коллоидов нестойки при хранении.

Под влиянием внешних факторов в растворах ВМС происходят процессы, вызывающие их разрушение:

- *высаливание* (уменьшение растворимости и выпадение в осадок);
- *коацервация* (расслоение);
- *синерезис* (застудневание).



Высаливание вызывается тем, что ионы нейтральных солей, гидратируясь, отнимают у соединений воду. Высаливающая активность электродитов зависит не от валентности, а от способности ионов гидратироваться и уменьшается в такой последовательности:

*анионы – сульфат → цитрат → ацетат → хлорид → нитрат;*

*катионы – литий → натрий → калий → рубидий → цезий.*

Поэтому электролиты необходимо вводить очень осторожно и обязательно в растворенном виде.

Rp.: Solutionis Calcii chloridi 5 % 180 ml

Extracti Polygoni hydropiperis fluidi 20 ml

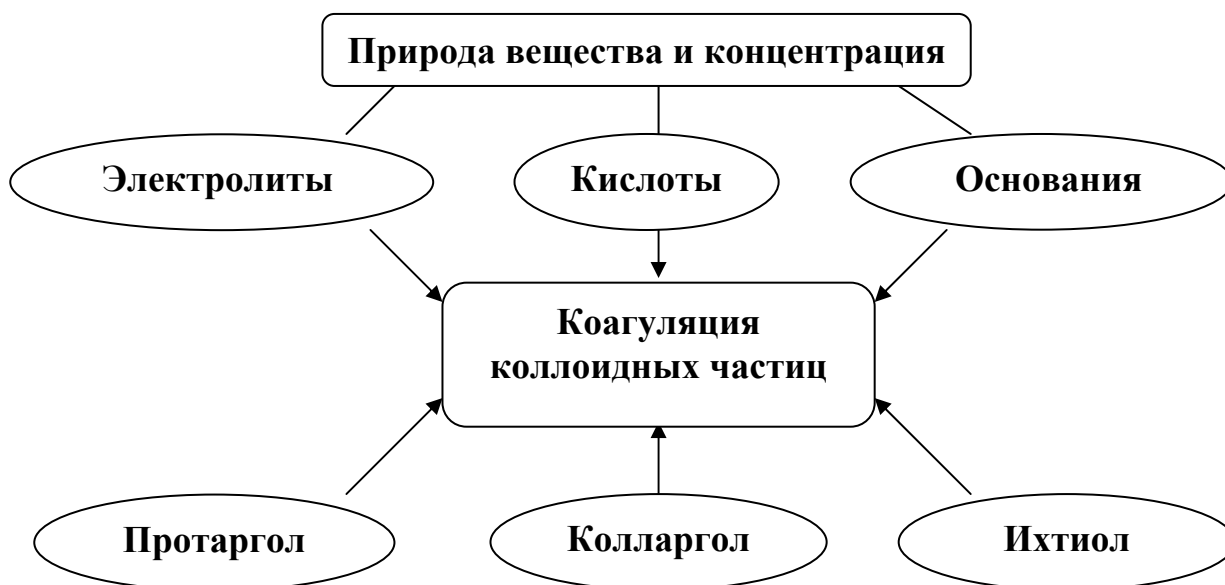
Misce. Da.

Signa. По столовой ложке каждый час.

Под влиянием кальция хлорида образуется хлопьевидный смолистого вида осадок, прилипающий к стенкам флакона.

*Коллоидные растворы* подвергаются:

- *самопроизвольному старению;*
- *коагуляции* (укрупнение частиц дисперсной фазы за счет их слипания).



Rp.: Solutionis Protargoli 2 % 100 ml

Zinci sulfatis 0,5

Misce. Da.

Signa. Глазные капли.

В данном случае коагуляция протаргола обусловлена снятием электрического заряда с частиц протаргола. Одновременно будет образовываться осадок цинка альбумината. Глазные капли отпуску не подлежат.

**Растворы ихтиола** также подвергаются коагуляции при введении препаратов *серебра, железа, меди, ртути, свинца, кальция*. При этом происходит реакция обмена, в результате чего образуется нерастворимый осадок солей сульфоихтиоловой кислоты и выделение тиофенов в виде маслянистой массы.

Rp.: Solutionis Ichthyoli 5 % 200 ml

Zinci sulfatis 4,0

Glycerini 10,0

Misce. Da.

Signa. Для спринцевания.

Пропись несовместима, т.к. теряется терапевтическая ценность лекарственного препарата. Выделяется нерастворимый осадок цинка ихтиолсульфата.

## **6. Расслоение эмульсий**

Одной из причин физико-химических несовместимостей является **коалесценция** (расслоение) эмульсий. Эти процессы происходят под влиянием:

- *электролитов;*
- *нагревания;*
- *концентрированных сиропов.*

Растворы электролитов добавляют в эмульсии только в разбавленном состоянии и в небольших количествах.

Rp.: Emulsi oleosi 100,0

Natrii sulfatis 10,0

Misce. Da.

Signa. По 1 стол. ложке 3 раза в день.

Натрия сульфат прописанный в большом количестве вызывает расслоение эмульсии.

Rp.: Emulsi Olei Ricini 100,0

Sirupi Cerasi 10,0

Misce. Da.

Signa. По 1 стол. ложке 3 раза в день.

Ягодные сиропы (малиновый, вишневый) являются кислореагирующими жидкостями, которые вызывают створаживание эмульсий. Если прописанный сироп заменить на простой, в результате дегидратирующего действия концентрированных растворов сахара также произойдет процесс разрушения эмульсии.



## 7. Адсорбция действующих лекарственных веществ

- уголь;
- алюминия гидроксид;
- белая глина;
- растительные порошки.

С явлениями адсорбции действующих веществ приходится встречаться при сочетании солей алкалоидов и растительных порошков. Учитывая то, что растительные порошки не перевариваются, а следовательно не усваиваются организмом, имеется опасность потери ценных лекарственных веществ. В отдельных случаях растительные порошки с лекарственными веществами образуют трудно растворимые соединения, в результате чего теряются их лечебные свойства. Это нежелательное явление легко устранить, если заменить растительные порошки сахаром или глюкозой.

Явление адсорбции 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 лекарственного препарата входят ядовитые или сильнодействующие вещества.

Rp.: Codeini 0,2

Infusi radices Valerianae ex 10,0 200 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 и крахмала сильным электролитом. Осадок сам по себе не ядовитый, но может частично адсорбировать кодеин. Поэтому данная пропись представляет собой несовместимость, т.к. нарушается дозировка сильнодействующего вещества кодеина.

Rp.: Extr.Belladonnae 0,15

Decocti foliorum Uvae ursi 20,0 200 ml

Hexamethylentetramini 5,0

Misce. Da.

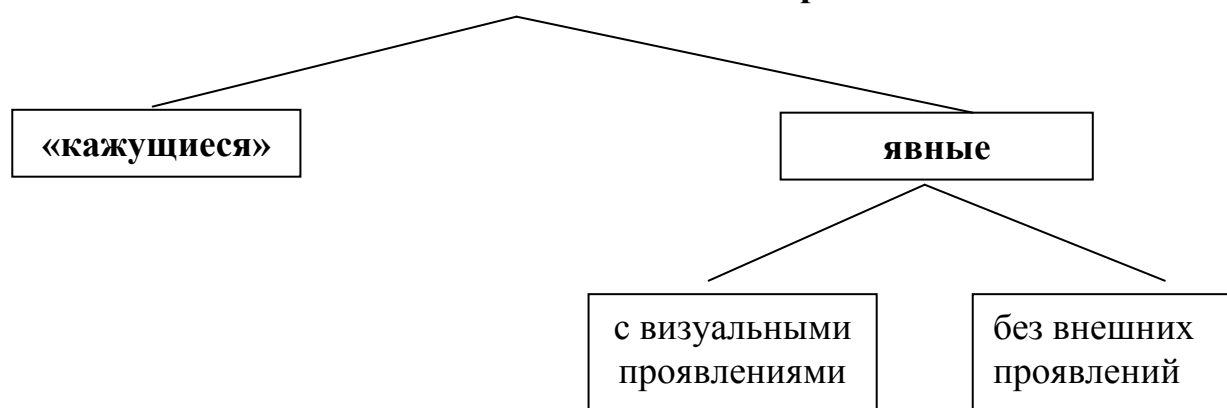
Signa. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

При растворении гексаметилентетрамина в отваре толокнянки дубильные вещества выпадают в осадок, на котором адсорбируются алкалоиды экстракта красавки. Однако, в аптечной практике чаще встречается пропись, содержащая отвар толокнянки и гексаметилентетрамин. В данном случае гексаметилентетрамин можно отпустить отдельно в виде порошка по дозам.

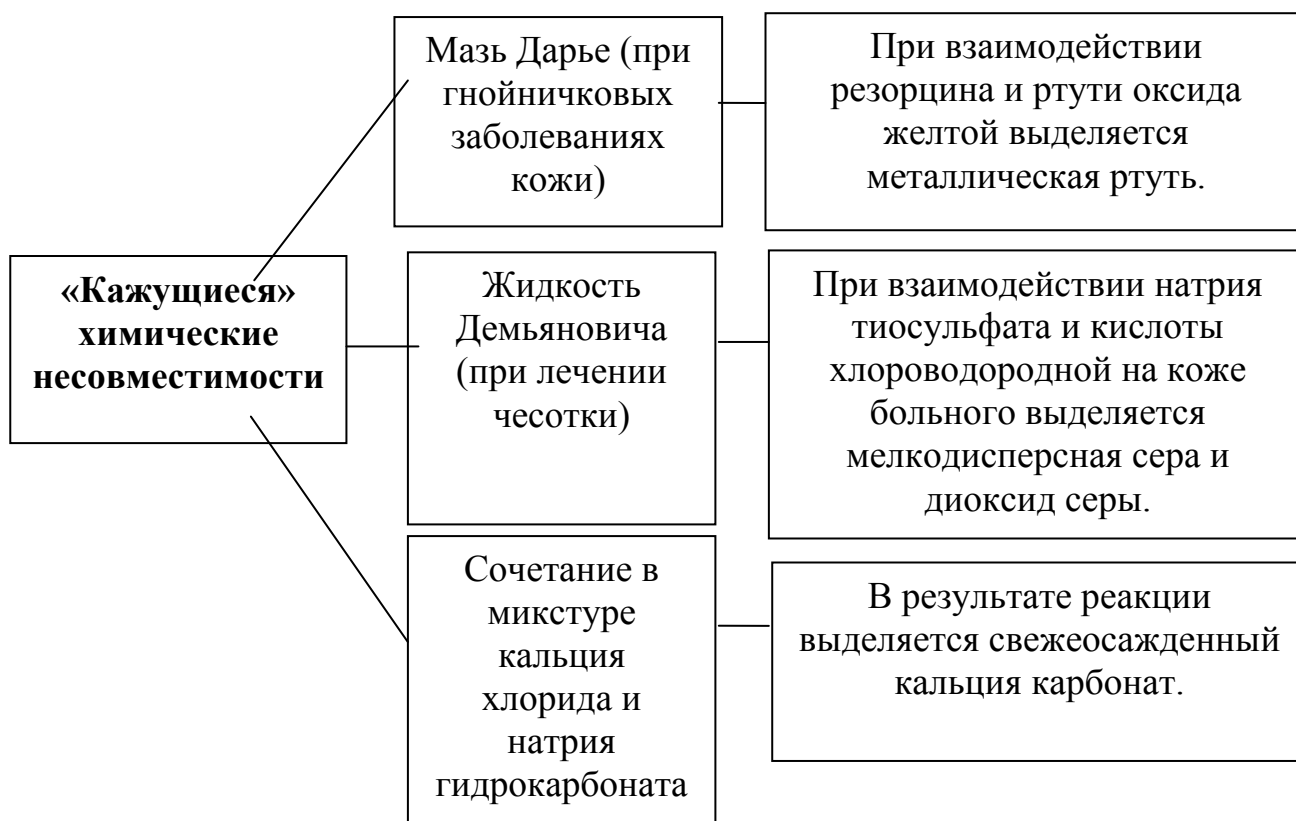
## **ХИМИЧЕСКИЕ НЕСОВМЕСТИМОСТИ**

*Химическими называются такие несовместимости, которые сопровождаются непредусмотренными химическими реакциями между лекарственными веществами, что приводит к ослаблению или полной потере лечебного действия препарата, а также к усилению токсических эффектов.*

**Химические несовместимости подразделяют на:**



**«Кажущиеся» химические несовместимости** – заранее предусмотренные врачом химические реакции между компонентами, в которых терапевтический эффект оказывают вновь образующиеся вещества.



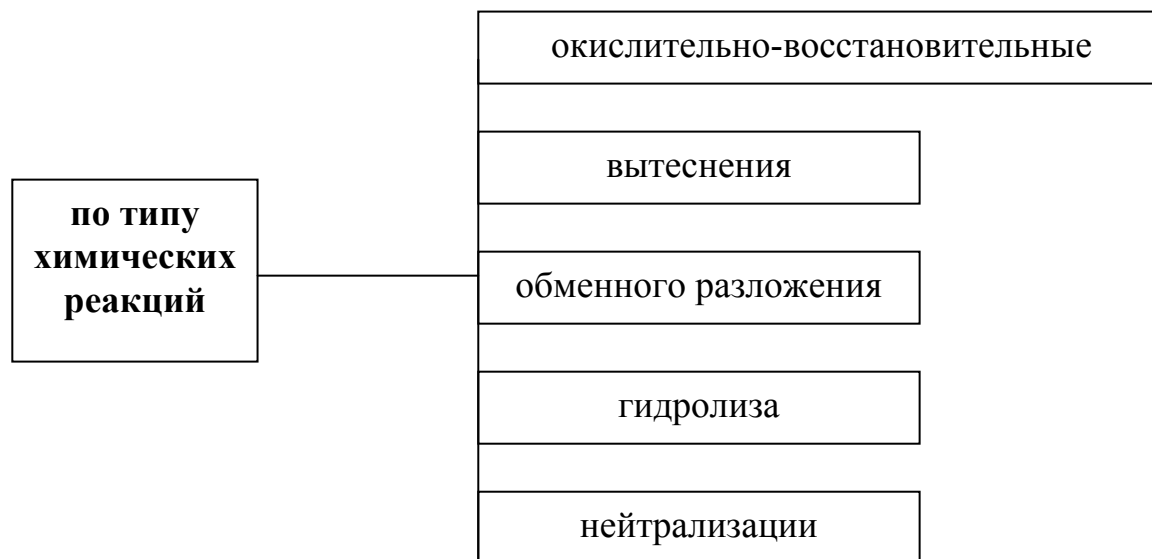
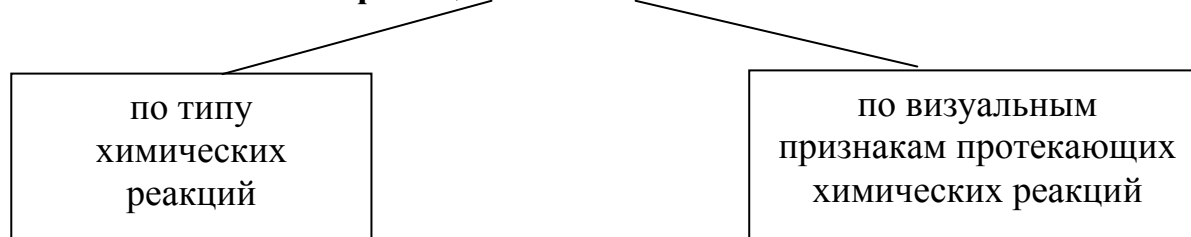
Наиболее часто химические несовместимости проявляются в жидких лекарственных формах, но наблюдаются также в порошках, мазях и др.

**Характер взаимодействия между лекарственными веществами зависит от:**

- физико-химических свойств лекарственных веществ;
- вида лекарственной формы;
- свойств дисперсионной среды и характера ее взаимодействия с лекарственными веществами.



## Классификация химических несовместимостей



Ниже приведены примеры химических несовместимостей.

### *1. Окислительно-восстановительные реакции*

Rp.: Argenti nitratis 0,5

Anaesthesini 1,0

Vaselini 25,0

Misce fiat unquentum.

Da. Signa. Наносить на пораженный участок.

Данная пропись – химическая несовместимость. Анестезин в этом сочетании окисляется, а серебра нитрат восстанавливается до металлического. Мазь чернеет. Препарат приготовлению и отпуску не подлежит\*.

---

\* В данном и во всех последующих случаях провизор поступает аналогично указанному на с. 16.

Rp.: Unguenti Hydrargyri oxydi flavi 10,0

Resorcini 0,2

Misce fiat unguentum.

Da. Signa. Закладывать за веки на ночь.

Резорцин восстанавливает ртути оксид желтой до ртути металлической, сам при этом окисляется. Мазь темнеет.

Rp.: Tincturae Belladonnae 5 ml

Kalii permanganatis 0,1

Aquae purificatae 200 ml

Misce. Da.

Signa. По 1 стол ложке 3 раза в день.

Калия перманганат окисляет алкалоиды настойки красавки (органические соединения), сам при этом восстанавливается до марганца диоксида (темно-бурый осадок). Цвет микстуры изменяется до грязно-зеленого.

Rp.: Iodi 0,05

Kalii iodidi 0,1

Zinci oxydi 0,5

Ichthyoli 0,1

Olei Cacao q.s.

Da tales doses numero 10.

Signa. По 1 свече 2 раза в день.

При взаимодействии йода с ихтиолом также имеет место окислительно-восстановительная реакция, вследствие чего суппозиторная масса темнеет.

Rp.: Hydrargyri monochloridi 3,0

Perhydroli 3 ml

Lanolini 5,0

Vaselini 25,0

Misce, fiat unguentum.

Da. Signa. Мазь от веснушек.

Данная пропись – химическая несовместимость без видимых внешних проявлений. Под влиянием пергидроля ртути монохлорид (каломель) окисляется до ртути дихлорида (сулемы), а наличие ланолина в прописи увеличивает всасываемость лекарственных веществ, т.е. мазь поверхностного действия становится резорбтивной, что может привести к отравлению.

## ***2. Реакции вытеснения***

Rp.: Solutionis Natrii benzoatis 2% 100 ml

Acidi hydrochlorici diluti 1 ml

Misce. Da.

Signa. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

В результате реакции вытеснения сильной кислотой хлороводородной слабой кислоты бензойной из натрия бензоата выделяется белый кристаллический осадок кислоты бензойной, которая раздражает слизистую желудочно-кишечного тракта.

Rp.: Acidi nicotinici 1,0

Natrii nitritis 0,6

Aquae purificatae 200 ml

Misce. Da.

Signa. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

Кислота никотиновая вытесняет из натрия нитрита окислы азота. Врачу можно посоветовать нейтрализовать кислоту натрия гидрокарбонатом (на 1,0 кислоты взять 0,7 натрия гидрокарбоната). В этом случае лекарственный препарат можно приготовить.

Rp.: Natrii thiosulfatis  
Acidi hydrochlorici diluti 25 ml  
Aquae purificatae 200 ml  
Misce. Da.  
Signa. Наружное.

В результате реакции вытеснения сильной кислотой хлороводородной из натрия тиосульфата выделяется обильный осадок серы и газообразный продукт (серы диоксид).

### ***3. Реакции обменного разложения***

Rp.: Unguenti Kalii iodidi 30,0  
Solutionis Plumbi subacetatis 2 ml  
Misce. Da.  
Signa. Смазывать пораженный участок.

При смешивании мази калия йодида с раствором свинца ацетата основного она приобретает ярко-желтый цвет в результате образования свинца йодида.

Rp.: Zinci sulfatis  
Natrii tetraboratis aa 0,05  
Aquae purificatae 20 ml  
Misce. Da.  
Signa. По 2 капли 3 раза в день в оба глаза.

В результате реакции обменного разложения образуется осадок цинка метабората, а под влиянием щелочной среды происходит гидролиз натрия тетрабората и выделяется еще хлопьевидный осадок цинка гидроксида.

Rp.: Infusi herbae Adonidis 180 ml

Calcii chloridi 10,0

Magnesii sulfatis 12,0

Misce. Da.

Signa. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

Причиной данной несовместимости является образование осадка кальция сульфата, на котором могут адсорбироваться сердечные гликозиды горичвета весеннего.

#### ***4. Реакции гидролиза***

Rp.: Infusi foliorum Digitalis 0,5 200 ml

Acidi hydrochlorici 4 ml

Misce. Da.

Signa. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

Данная пропись – химическая несовместимость без видимых внешних проявлений. Кислота хлороводородная гидролизует сердечные гликозиды, содержащиеся в настое листьев наперстянки.

Сердечные гликозиды подвергаются также гидролизу под влиянием натриевых солей барбитуровой кислоты, сульфаниламидных препаратов и других щелочных компонентов прописи.

Rp.: Barbitali-natrii

Chlorali hydrati ana 2,0

Infusi radice Althaeae

Aquae Menthae ana 60 ml

Misce. Da.

Signa. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

Вследствие щелочной среды, обусловленной барбитал-натрием, происходит разложение хлоралгидрата с образованием хлороформа. Последний ощущим по ясно выраженному запаху, а через сутки появляются капельки хлороформа. Кроме того, в осадок постепенно выпадает основание барбитала (растворимость 1:170).

### ***5. Реакции нейтрализации***

В последнее время отмечается тенденция к усложнению микстуры кислоты хлороводородной с пепсином и панкреатином путем добавления настоек мяты, полыни, красавки, витаминов, кислоты аскорбиновой и др., что приводит к снижению переваривающей способности ферментов.

Rp.: Solutionis Acidi hydrochlorici 2% 200 ml

Pepsini 4,0

Acidi ascorbinici 2,0

Tincturae Absinthii 5 ml

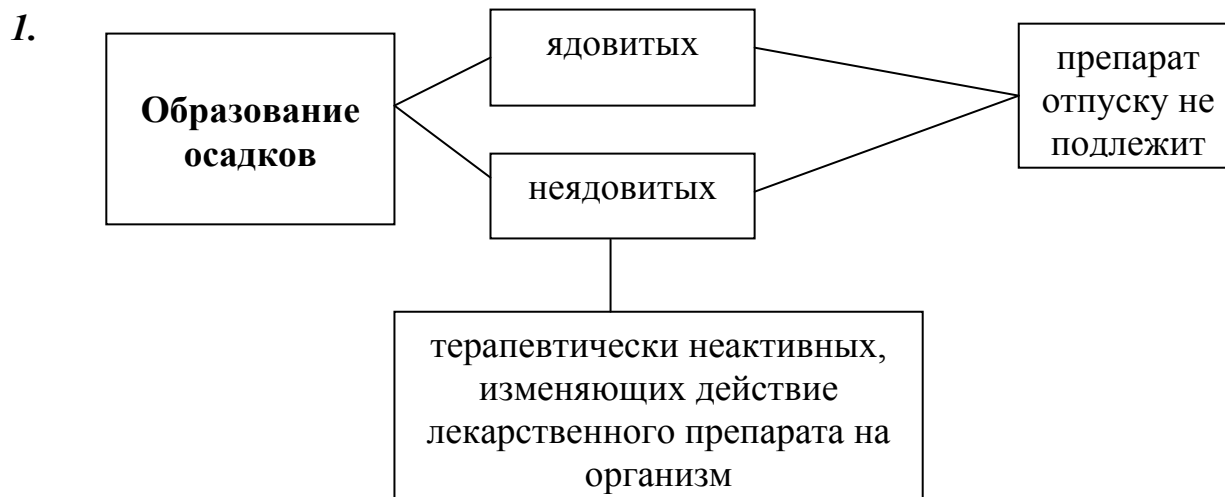
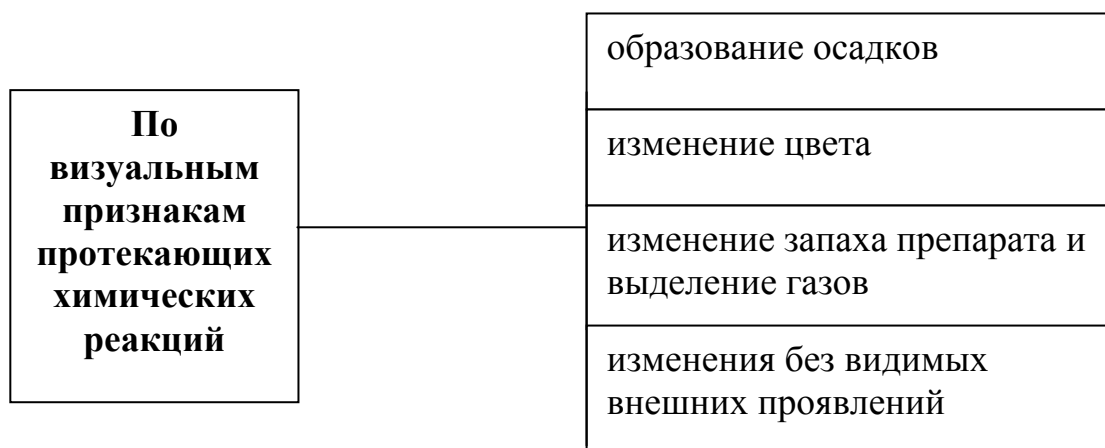
Misce. Da.

Signa. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

Прописанное количество кислоты аскорбиновой способствует инактивации пепсина.

Rp.: Zinci oxydi 10,0  
 Acidi salicylici 4,0  
 Glycerini 6,0  
 Aquae purificatae 40 ml  
 Misce. Da.  
 Signa. Втирать в кожу.

В данной прописи происходит реакция нейтрализации, в результате чего образуется нерастворимое соединение цинка салицилат. Выделение осадка в лекарственной форме, являющейся суспензией, протекает внешне незаметно, но через несколько часов цинка салицилат затвердевает и «цементирует» лекарственный препарат.



***Причины образования осадков:***

- *осаждение алкалоидов и азотистых оснований;*
- *осаждение сердечных гликозидов;*
- *осаждение дубильных веществ;*
- *осаждение производных барбитуровой кислоты;*
- *осаждение сульфаниламидных препаратов;*
- *осаждение соединений тяжелых металлов;*
- *осаждение антибиотиков;*

***а также как следствие химических реакций:***

- *вытеснение слабых кислот из солей более сильными кислотами;*
- *реакции окисления-восстановления;*
- *реакции нейтрализации;*
- *реакции обменного разложения.*

Примеры таких сочетаний лекарственных веществ, наиболее часто встречающихся в рецептурных прописях аптек, приведены ниже:

*Основания алкалоидов очень трудно растворимы в воде, за исключением:*

- *кофеина;*
- *кодеина;*
- *пилокарпина;*
- *термопсина;*
- *цитизина;*
- *никотина и некоторые другие.*





*Особенно чувствительны к щелочной среде*

**Соли алкалоидов:**

- папаверина
- стрихнина
- апоморфина
- скополамина
- атропина и др.

**Соли азотистых оснований:**

- прозерина
- спазмолитина
- дибазола
- промедола
- димедрола
- новокаина
- дикаина
- этакридина и др.

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.

В данном случае в щелочной среде выпадает основание папаверина, вытесненное натрия гидрокарбонатом. Часть натрия гидрокарбоната расходуется на нейтрализацию органических кислот валерианы.

Rp.: Codeini 0,15

Solutionis Aethylmorphini hydrochloridi 1% 10 ml

Misce. Da.

Signa. По 15 капель 2 раза в день.

Кодеин, который является сильным основанием, нельзя сочетать с солями алкалоидов, образованных более слабыми основаниями. В данном случае под влиянием щелочно реагирующего кодеина выпадает в осадок основание этилморфина.

Rp.: Dicaini 0,15

Solutionis Sulfacyli-natrii 30% 10 ml

Misce. Da.

Signa. По 2 капли 3 раза в день.

При изготовлении лекарственного препарата по данному рецепту жидкость сначала становится опалесцирующей, а при стоянии выпадает мелкодисперсный осадок основания дикаина под влиянием щелочной среды, создаваемой сульфацилом натрия. Одновременно выпадает в осадок и часть сульфацила, который мало растворим в воде (1:200).

Rp.: Novocaini

Dimedroli ana 0,15

Glucosi 0,2

Norsulfazoli-natrii 2,5

Aquae purificatae 25 ml

Misce. Da.

Signa. По 2 капли 3 раза в день в оба глаза.

Натриевая соль норсульфазола создает щелочную среду, в которой димедрол и новокаин разлагаются с выделением осадков оснований.

*Основания алкалоидов могут выпадать не только в результате вытеснения их из солей, но также и в результате разложения солей.*

Rp.: Papaverini hydrochloridi 0,3

Coffeini-natrii benzoatis 1,0

Aquae pro injectionibus 10 ml

Sterilisa!

Misce. Da. Signa. По 1 мл в/м.

Папаверина гидрохлорид – соль слабого основания и сильной кислоты, а кофеин-бензоат натрия – соль сильного основания и слабой кислоты. В результате взаимодействия выпадают в осадок основания папаверина, кофеина (растворимость 1:60) и кислота бензойная (растворимость 1:400).

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

Rp.: Chinini hydrochloridi 0,1  
Zinci sulfatis 0,05  
Solutionis Acidi borici 2% 10 ml  
Misce. Da. Signa. По 2 капли в оба глаза.

Образуется осадок труднорастворимого хинина сульфата (растворимость 1:800) и растворимого в воде цинка хлорида, который раздражает слизистую.

*Дубильные вещества* дают нерастворимые осадки с алкалоидами в виде танатов алкалоидов. Эта реакция используется для идентификации алкалоидов.

Исключение составляют:

– хинина гидрохлорид	}	не осаждаются
– морфина гидрохлорид		дубильными
– кодеин		веществами.

Rp.: Omnoponi 0,1  
Decocti foliorum Uvae Ursi ex 6,0 200 ml  
Misce. Da.  
Signa. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

В результате взаимодействия образуются танаты алкалоидов опия – выпадает осадок.

При сочетании растворов солей алкалоидов с *осадочными реактивами*; например, раствором йода в растворе калия йодида, происходит образование осадков в виде полийодидов, за исключением:

- кофеина;
- теобромина;
- теофиллина.

Rp.: Tincturae Strychni 8 ml

Iodi 0,5

Kalii iodidi 5,0

Aquae purificatae 20 ml

Misce. Da. Signa. По 10 капель 3 раза в день.

В осадок выпадают полийодиды стрихнина, бруцина и других алкалоидов чилибухи.

Соли алкалоидов и соли азотсодержащих соединений нельзя сочетать с солями тяжелых металлов, так как образуются нерастворимые осадки.

Rp.: Physostigmini salicylatis 0,1

Plumbi acetatis 0,05

Aquae purificatae 10 ml

Misce. Da. Signa. По 2 капли в оба глаза.

В результате реакции обменного разложения выпадает в осадок свинца салицилат, на котором адсорбируется основание физостигмина.



Образование осадков при взаимодействии сердечных гликозидов с солями алкалоидов происходит при сравнительно высокой их концентрации (чаще всего в каплях).

Rp.: Omnoponi 0,3  
Coffeini 0,1  
Tincturae Strychni 5 ml.  
Tincturae Convallariae 15 ml  
Misce. Da.  
Signa. По 10 капель 3 раза в день.

В результате взаимодействия образуется бурый аморфный ядовитый осадок.

Rp.: Infusi herbae Adonidis ex 8,0 200 ml  
Kalii bromidi 5,0  
Extracti Crataegi fluidi 25 ml  
Misce. Da.  
Signa. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

Дубильные вещества экстракта боярышника взаимодействуют с сердечными гликозидами настоя горицвета весеннего с образованием аморфного коричневого ядовитого осадка.

Rp.: Infusi herbae Adonidis ex 6,0 180 ml  
Sirupi Rubi idaei 20 ml  
Tincturae Valerianae 10 ml  
Misce. Da.  
Signa. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

Данная пропись – химическая несовместимость, причиной которой является гидролиз сердечных гликозидов горицвета органическими кислотами сиропа малинового. Реакция происходит без видимых изменений, а препарат полностью теряет терапевтический эффект. Однако в данной прописи фруктовый сироп является корригентом, поэтому лекарственный препарат можно отпустить, заменив сироп малиновый сиропом простым.

Rp.: Papaverini hydrochloridi 0,5

Analginum 3,0

Solutionis Natrii bromidi 2% 200 ml

Natrii nitritus 1,0

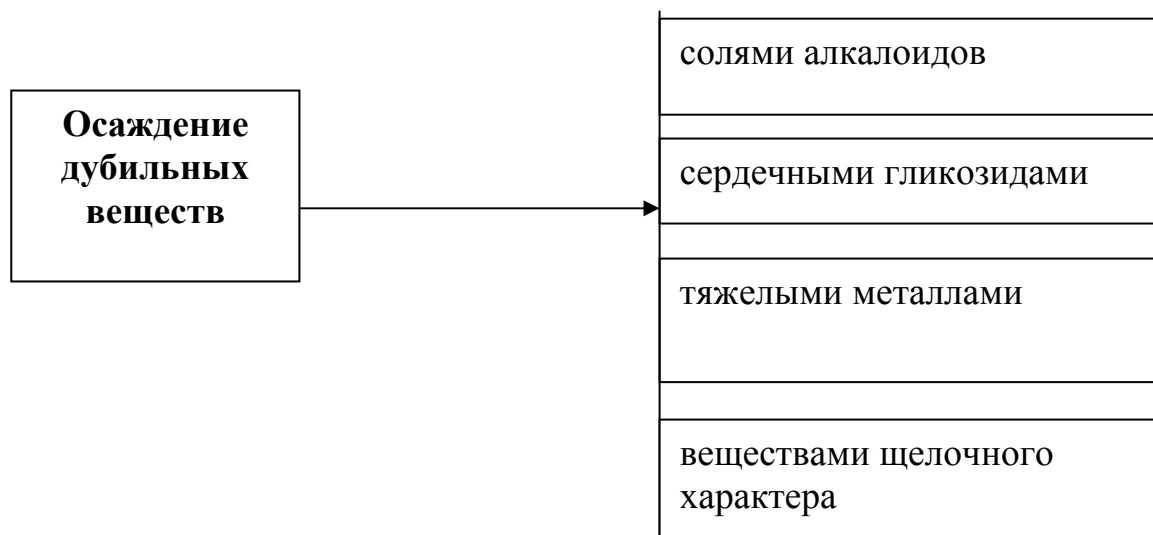
Adonisidi 8 ml

Tincturae Crataegi 10 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 осадок основания папаверина. Образовавшаяся кислота азотистая разлагается до окислов азота, которые окисляют сердечные гликозиды адонизида, а под действием дубильных веществ образуется осадок сердечных гликозидов. В щелочной среде происходит их омыление. Лекарственный препарат приобретает неприятный запах и содержит ядовитый осадок.



Примеры образования танатов алкалоидов и сердечных гликозидов приведены выше.

Rp.: Decocti corticis Quercus 200 ml

Plumbi acetatis 2,0

Misce. Da.

Signa. Примочка.

Дубильные вещества коры дуба под действием свинца ацетата выпадают в виде обильного бурого осадка свинца танатов. Однако при этом вяжущее и противовоспалительное действие лекарственного препарата сохраняется. Его можно отпустить по согласованию с врачом с этикеткой «Перед употреблением взбалтывать», т.к. этот осадок хорошо распределяется.





Rp.: Barbitali-natrii 2,0  
Solutionis Natrii bromidi 3% 100 ml  
Acidi ascorbinici 1,0  
Tincturae Valerianae 10 ml  
Misce. Da.  
Signa. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

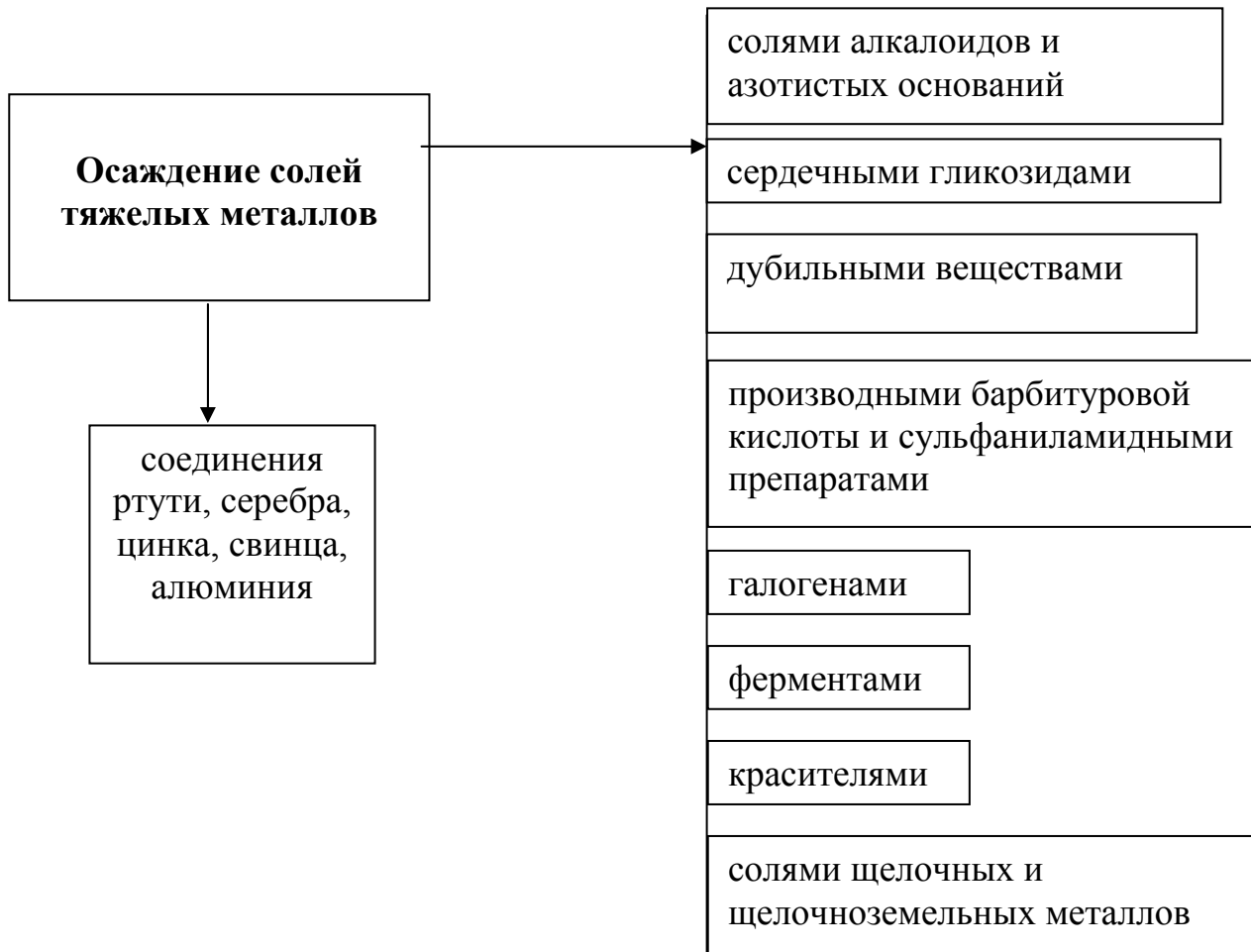
В результате взаимодействия барбитал-натрия с кислотой аскорбиновой выпадает белый кристаллический осадок барбитала. Часть барбитала будет также вытеснена кислотами настойки валерианы.

Rp.: Solutionis Sulfacyli-natrii 30% 10 ml  
Acidi ascorbinici 0,15  
Misce. Da.  
Signa. По 2 капли в оба глаза.

Кислота аскорбиновая нейтрализует раствор сульфацил-натрия и вытесняет в осадок сульфацил, растворимость которого 1:200. По согласованию с врачом пропись можно сделать рациональной, если сначала нейтрализовать кислоту аскорбиновую натрия гидрокарбонатом (на 0,15 кислоты аскорбиновой – 0,7 натрия гидрокарбоната). В этом случае осадок сульфацила не образуется.

Rp.: Solutionis Sulfacyli-natrii 30% 10 ml  
Zinci sulfatis 0,05  
Misce. Da.  
Signa. По 2 капли в оба глаза.

Под действием щелочной среды, создаваемой сульфацил-натрием, в осадок выпадает цинка гидроксид.



Rp.: Solutionis Argenti nitratis 0,4 200 ml

Natrii hydrocarbonatis 4,0

Misce. Da.

Signa. По 1 столовой ложке 2 раза в день.

В результате взаимодействия прописанных ингредиентов образуется хлопьевидный осадок серебра гидрокарбоната.

Rp.: Hydrargyri dichloridi 0,5

Natrii tetraboratis 4,0

Spiritus aethylici 70% 15 ml

Aquae purificatae ad 100 ml

Misce. Da.

Signa. Для дезинфекции.

При приготовлении лекарственного препарата образуется ртути оксид желтый, который получается при взаимодействии ртути дихлорида с натрия гидроксидом, выделяющимся при гидролизе буры.



Rp.: Ephedrini hydrochloridi 3% 20 ml  
Zinci sulfatis 0,03  
Benzylpenicillini-kalii 200 000 ED  
Sol. Adrenalini hydrochloridi 0,1% gtt. X  
Misce. Da.  
Signa. Капли для носа.

Под влиянием цинка сульфата происходит инактивация пенициллина, образуется осадок бензилпенициллиновой кислоты.

Rp.: Benzylpenicillini-natrii 125 000 ED  
Sol. Acidi ascorbinici 5% 5 ml  
Misce. Da.  
Signa. По 2 капли в правый глаз.

В кислой среде, создаваемой кислотой аскорбиновой, гидролизуется нестойкое лактамное кольцо пенициллина, в результате чего выделяется осадок неактивной бензилпенициллиновой кислоты.

Rp.: Streptomycini sulfatis 250 000 ED

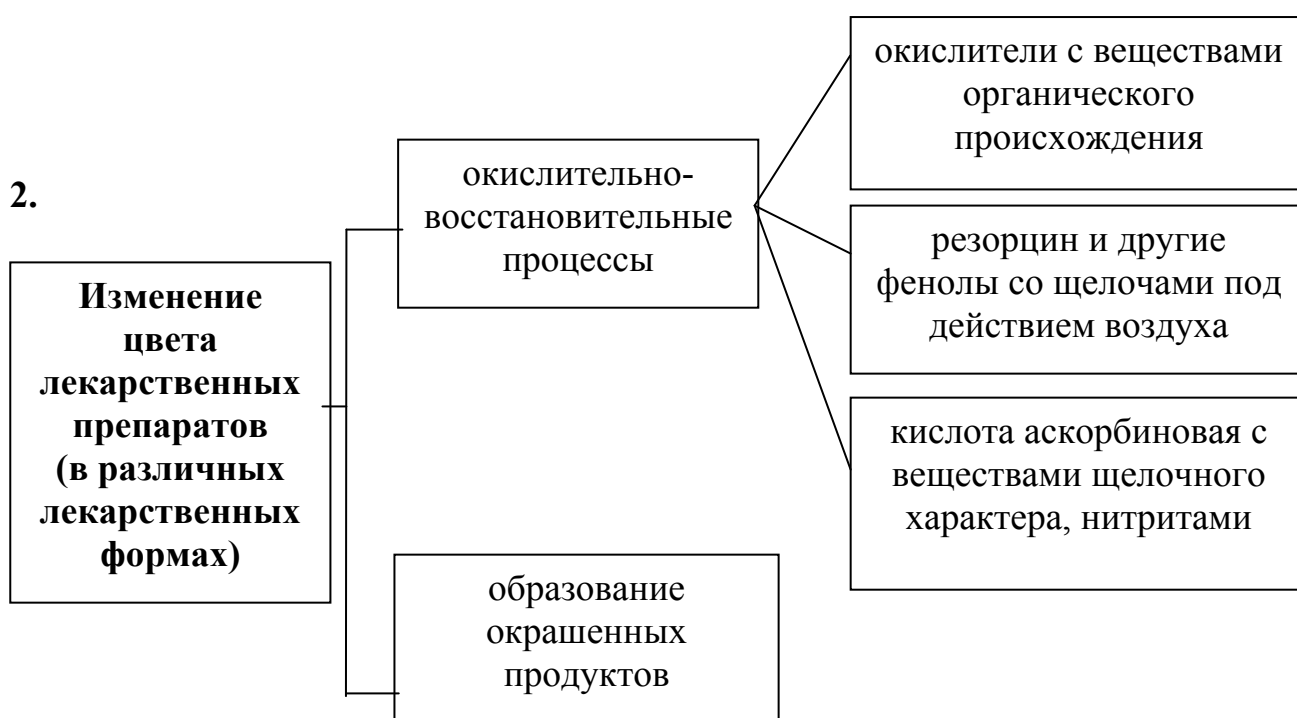
Sol. Norsulfazoli-natrii 2% 100 ml

Misce. Da.

Signa. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

В результате обменного разложения в осадок выпадает основание норсульфазола, в щелочной среде стрептомицин инактивируется и образуется нерастворимое основание стрептомицина.

*Образование осадков как следствие протекающих реакций обменного разложения, вытеснения слабых кислот более сильными кислотами, окисления-восстановления, нейтрализации были рассмотрены в 1 разделе.*



Rp.: Kalii permanganatis 0,1  
Chinini hydrochloridi 0,5  
Misce fiat pulvis  
Da tales doses N 20  
Signa. По 1 порошку 3 раза в день.

Цвет порошков постепенно меняется с фиолетового на черный, т.к. калия перманганат, окисляя хинина гидрохлорид, восстанавливается до марганца диоксида.

Rp.: Extracti Belladonnae 0,15  
Antipyrini  
Resorcini  
Natrii hydrocarbonatis ana 3,0  
Aquae purificatae 200 ml  
Misce. Da.  
Signa. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

Резорцин в присутствии натрия гидрокарбоната окисляется кислородом воздуха, изменяя цвет лекарственного препарата от красного до фиолетового, а продукты окисления оказывают рвотное действие.

Rp.: Solutionis Sulfacyli-natrii 10% 10 ml  
Solutionis Adrenalini hydrochloridi 0,1% 2 ml  
Misce. Da.  
Signa. По 2 капли в оба глаза.

В щелочной среде, создаваемой сульфацил-натрием, адреналин окисляется кислородом воздуха, препарат постепенно буреет.

Rp.: Solutionis Adrenalini hydrochloridi 0,1% 1 ml  
Solutionis Hydrogenii peroxydi diluti 15 ml  
Misce. Da.  
Signa. Капли в нос.

Адреналин окисляется пероксидом водорода, образуя бурые продукты распада.

Rp.: Papaverini hydrochloridi 0,03  
Natrii nitritis 0,02  
Acidi ascorbinici 0,1  
Sacchari 0,3  
Misce fiat pulvis.  
Da tales doses N 12.  
Signa. По 1 порошку 2 раза в день.

Натрия нитрит окисляет кислоту аскорбиновую, при этом порошки сначала отсыревают, постепенно желтеют, а затем приобретают бурую окраску и запах окислов азота.

Rp.: Antipyrini 4,0  
Solutionis Natrii nitritis 1% 200 ml  
Misce. Da.  
Signa. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

Микстура окрашивается в изумрудно-зеленый цвет в результате образования нитрозоантипирина.

Rp.: Extracti Belladonnae 0,3

Acidi ascorbinici 3,0

Ferri lactatis 9,0

Misce fiant pulvis

Divide in partes aequales N 60

Da. Signa. По 1 порошку 3 раза в день.

В результате взаимодействия железа лактата с кислотой аскорбиновой образуется железа аскорбинат фиолетового цвета (реакция обменного разложения).

Подобный пример изменения цвета препарата в результате реакции обменного разложения был приведен ранее – ярко-желтое окрашивание мази калия йодида со свинца ацетатом в результате образования свинца йодида.



Rp.: Solutionis Natrii bromidi 3% 200 ml

Acidi ascorbinici 5,0

Natrii nitritis 0,6

Misce. Da.

Signa. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

Кислота аскорбиновая вытесняет из натрия нитрита красно-бурые пары окислов азота с неприятным запахом, микстура окрашивается в светло-желтый цвет.

Аналогично действуют на натрия нитрит кислоты: хлороводородная, никотиновая, соли алкалоидов (папаверина гидрохлорид и др.). Из солей карбонатов и гидрокарбонатов кислоты вытесняют углекислый газ, из тиосульфата – сернистый газ.

Rp.: Infusi herbae Adonidis ex 6,0 200 ml

Hexamethylentetramini 8,0

Ammonii bromidi 6,0

Misce. Da.

Signa. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

Под влиянием щелочной среды, создаваемой гексаметиленetetраминоm, из аммония бромида выделяется аммиак.

Rp.: Collargoli 0,3

Solutionis Hydrogenii peroxydi 20 ml

Misce. Da.

Signa. Для промывания гнойных ран.



Под влиянием коллоидного препарата колларгола пероксид водорода разлагается с бурным выделением кислорода.

Rp.: Solutionis Hydrogenii peroxydi 5 ml

Olei Persicorum 4,0

Vaselini 20,0

Misce fiat unguentum.

Da. Signa. Смазывать пораженные участки.

Под влиянием жиров пероксид водорода разлагается с выделением кислорода, вследствие чего мазь сильно пенится.

Rp.: Chlorali hydrati 6,0

Infusi radice Althaeae 180 ml

Natrii hydrocarbonatis 4,0

Misce. Da.

Signa. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

Под влиянием щелочной среды натрия гидрокарбоната из хлоралгидрата выделяется хлороформ, имеющий характерный запах. Микстура мутнеет, т.к. хлороформ не смешивается с водой.

Rp.: Infusi radice Valerianae ex 8,0 200 ml

Acidi ascorbinici 3,0

Hexamethylentetramini 1,0

Misce. Da.

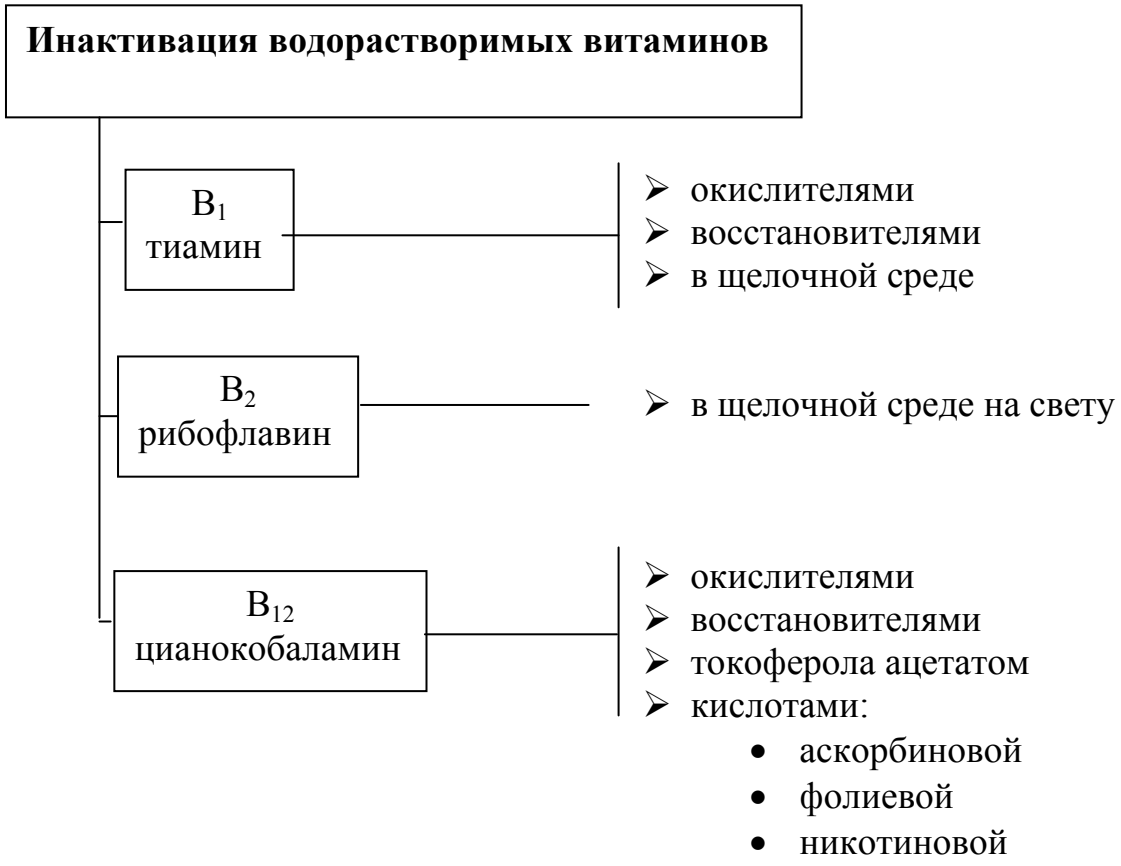
Signa. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

В кислой среде гексаметиленetetрамин подвергается гидролизу с выделением формальдегида, который ощущается по запаху.

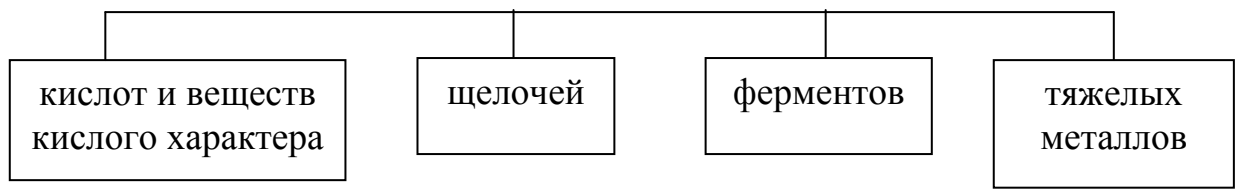
4.

**Изменения,  
протекающие  
без видимых  
внешних  
проявлений**





**Пенициллин** – производное тиазолидина, содержащее нестойкое лактамное кольцо, легко подвергающееся гидролизу под влиянием:



- Пенициллин* нельзя сочетать в жидких лекарственных формах и мазях с:
- глицерином;
  - нафталаном;
  - резорцином;
  - цинка оксидом;
  - тиамином;
  - эфедрином;
  - адреналином;
  - йодом;
  - йодидами;
  - пероксидом водорода.

Rp.: Benzylpenicillini-kalii 500 000 ED

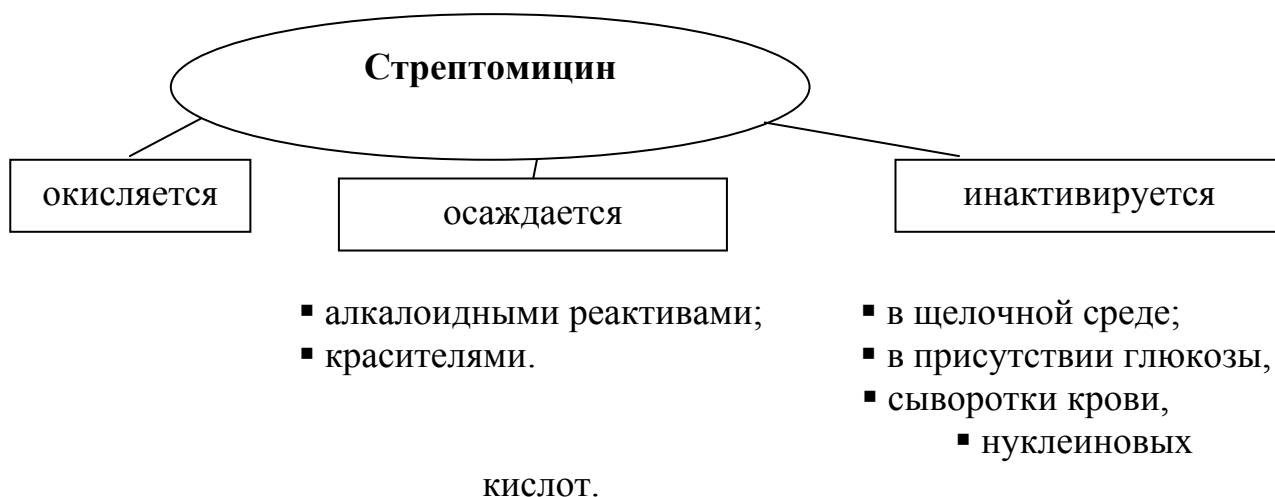
Solutionis Hydrogenii peroxydi

Spiritus aethylici ana 5 ml

Misce. Da.

Signa. По 3 капли в ухо 2 раза в день.

Инактивация бензилпенициллина калиевой соли пероксидом водорода ускоряется спиртом этиловым, в результате чего происходит разрыв лактамного кольца с образованием неактивных, но растворимых в воде продуктов – пенициламина и пеницилальдегида.





Кроме того, *тетрациклины* несовместимы с кислотами аскорбиновой и никотиновой, сульфацил-натрием, натрия тетраборатом, кальция хлоридом цинка сульфатом, танином, эфедрином.

*Окситетрациклины* инактивируются в кислой среде.

*Хлортетрациклины* образуют несовместимости, характерные для хлоридов и солей алкалоидов.

*Натриевые соли тетрациклинов* из-за щелочной реакции несовместимы с кислотами, с солями металлов и солями органических оснований.

В некоторых случаях в приготовленном лекарственном препарате изменения не наблюдаются, а взаимодействие между ингредиентами происходит в желудочно-кишечном тракте.

Rp.: Analgini 5,0

Solutionis Natrii bromidi 1% 200 ml

Kalii iodidi 4,0

Natrii nitritis 2,0

Misce. Da.

Signa. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

После отпуска препарата больной обратился в аптеку с жалобами на головные боли после приема микстуры.

Исследования показали, что в слабощелочной среде, создаваемой анальгином, взаимодействие между ингредиентами не происходит. В кислой среде желудка натрия нитрит окисляет калия йодид с выделением йода.

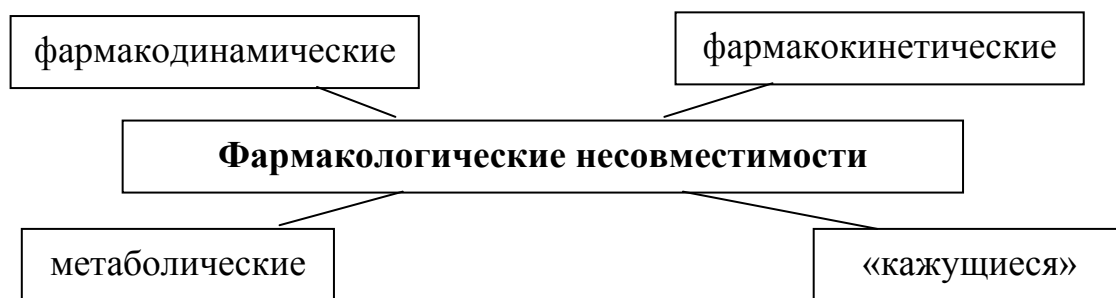
В микстуре 14 столовых ложек, т.е. 14 приемов. В 1 столовой ложке содержится  $4,0:14=0,285$  г калия йодида. Учитывая, что ВРД йода 0,02г, разовая доза йода в микстуре превышена в 11 раз.

Следовательно, такой лекарственный препарат при изготовлению и отпуску не подлежит.

## **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ НЕСОВМЕСТИМОСТИ**

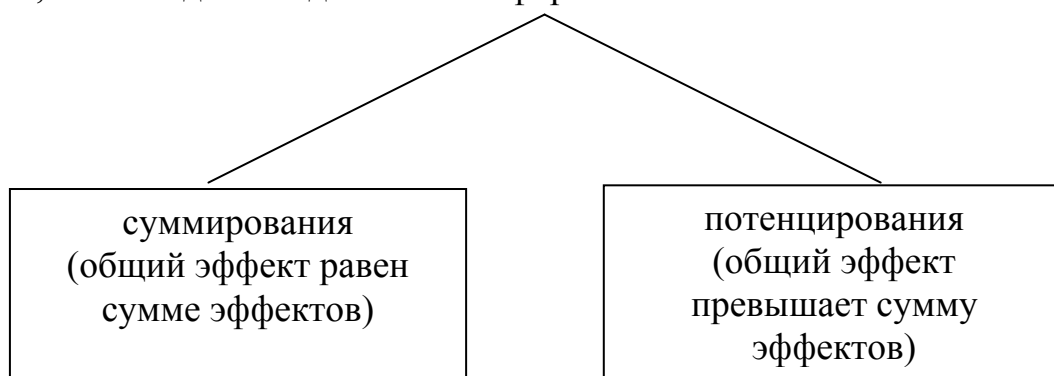
*Фармакологические несовместимости – это такое сочетание лекарственных веществ, которое в одних случаях приводит к снижению или полной потере лечебного эффекта, в других – к усилению или проявлению нежелательного побочного действия.*

Фармакологическая несовместимость предполагает изменение не лекарственных веществ, а их фармакодинамических эффектов, т.е. реализуются антагонистические влияния лекарственных средств на определенные структурные и функциональные системы организма.



*Фармакодинамическое взаимодействие лекарственных веществ проявляется в виде синергизма и антагонизма.*

*Синергизм – одновременное действие в одном направлении двух или нескольких лекарственных средств, обеспечивающих более выраженный эффект, чем каждое в отдельности в форме:*



*Антагонизм – ослабление или полное устранение всех эффектов основного вещества другими одновременно или последовательно введенными веществами.*

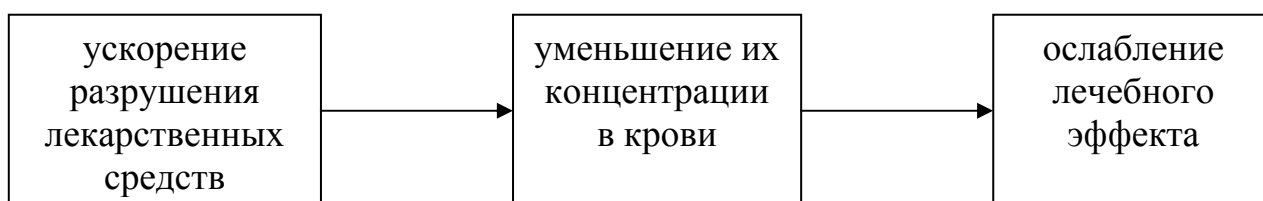
***Фармакокинетические несовместимости** – проявление взаимодействия при всасывании, распределении и выделении лекарственных веществ из организма, выражающееся в изменении скорости этих процессов, что может привести к ослаблению лечебного эффекта или к усилению побочного действия.*

Примерами могут служить некоторые случаи комбинированной антибиотикотерапии:

- стрептомицин с неомицином, мономицином → усиление ототоксического эффекта стрептомицина, необратимые изменения слухового нерва;
- стрептомицин с тетрациклином → патология печени осложняется жировой инфильтрацией печени;
- стрептомицин с пенициллином → усиление токсического влияния на миокард, резкое уменьшение его сократительной активности.

*Метаболические несовместимости* – изменение метаболизма лекарственных веществ при их одновременном назначении. Могут возникать в результате ускорения метаболизма под влиянием одновременного или последовательного приема средств, индуцирующих ферменты (например, фенобарбитал, бутадиион, реопирин, алкоголь и др.).

При приеме таких препаратов наблюдается:



- при совместном назначении фенобарбитала и антикоагулянтов необходимо увеличение доз антикоагулянтов, т.к. они быстрее разрушаются в организме.
- при отмене фенобарбитала наступает кровоточивость, т.к. разрушение антикоагулянтов замедляется, и в крови создается их токсическая концентрация.

*Фармакологические несовместимости*, основанные на взаимной инактивации фармакологических эффектов, т.е. функциональном антагонизме, весьма многообразны.



**Различают виды антагонизма:**

- ☑ *прямой (истинный)*
- ☑ *конкурентный*
- ☑ *косвенный*
- ☑ *двусторонний*
- ☑ *односторонний*
- ☑ *частичный (синерго-антагонизм)*

Иногда явление антагонизма используют для лечения больных:

- ❖ *антидоты (противоядия);*
- ❖ *«кажущиеся» фармакологические несовместимости.*

**«Кажущиеся» несовместимости** – сочетание компонентов-антагонистов, оказывающих положительное терапевтическое действие в зависимости от дозировки.



**Прямой антагонизм (односистемный)** – противоположное действие лекарственных веществ реализуется в пределах одной и той же системы.

Например, применение атропина сульфата при отравлении мухоморами – грибной яд мускарин возбуждает М-холинорецепторы, а атропин действует противоположно, блокируя их.

**Конкурентный антагонизм** – разновидность прямого антагонизма, проявляющийся в том случае, если в организме одновременно находится 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 находится в организме в большей концентрации, либо быстрее связывается с рецепторами. 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.

Примером этого антагонизма может служить сочетание антибиотиков и сульфаниламидов при лечении воспалительных заболеваний, при этом в качестве растворителя для антибиотиков применяется раствор новокаина (производное парааминобензойной кислоты). Парааминобензойная кислота включается в структуру фолиевой кислоты, которую синтезируют многие микроорганизмы. В результате уменьшается бактериостатическое действие сульфаниламида, т.к. его механизм связан конкурентным антагонизмом с парааминобензойной кислотой.

**Косвенный антагонизм** – противоположное действие лекарственных веществ проявляется в пределах различных структур, т.е. они целенаправленно действуют на разные фармакорецепторы.

Например:

- 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);
- одновременное введение атропина сульфата с промедолом нецелесообразно из-за уменьшения анальгезирующего действия промедола под влиянием атропина;
- нельзя вводить аминазин с адреналина гидрохлоридом, поскольку первый снижает сосудосуживающее действие второго;
- не следует назначать аминазин больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями, получающими гликозидсодержащие препараты, т.к. он понижает действие сердечных гликозидов, артериальное давление, способствует возникновению тахикардии, возможна ишемия миокарда;
- при сочетании аминазина со снотворными уменьшается диурез, т.к. изменяется обратное всасывание жидкости канальцевым аппаратом почек.

***Двусторонний антагонизм** – эффекты лекарственных веществ взаимно ослабляются независимо от очередности их приема:*

- прием веществ возбуждающих и угнетающих ЦНС. Например, при отравлении снотворными препаратами применяют для лечения кофеин, коразол, фенамин. В условиях предварительного приема возбуждающих средств снотворный эффект ослабляется.
- воздействие атропина сульфата и пилокарпина гидрохлорида на зрачок глаза (расширение его или сужение).

***Односторонний антагонизм** – применение одного лекарственного средства 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.

***Частичный антагонизм*** – одно из веществ снимает не все, а только отдельные эффекты другого вещества. Это является положительным моментом медицинской практики для снижения побочных эффектов некоторых лекарственных препаратов.

Например, при лечении шока широко применяется морфина гидрохлорид, который, снимая явления перевозбуждения ЦНС, угнетает и дыхательный центр, что является крайне нежелательным. Одновременное введение атропина сульфата предупреждает угнетение дыхательного центра, не снижая противошокового влияния морфина на головной мозг.

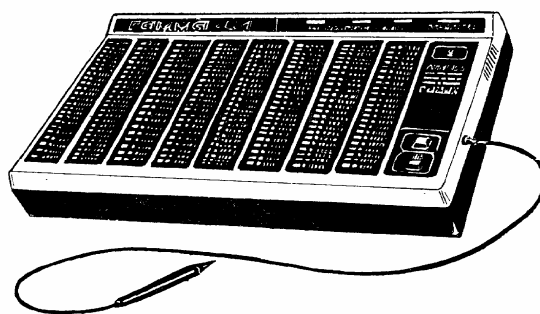
***Синерго-антагонизм*** – пример частичного антагонизма, когда лекарственные вещества синергичны в одних эффектах и антагонистичны в других. Это явление имеет положительное значение для медицинской практики. Например, комбинирование антибиотиков и противотуберкулезных препаратов с витаминами:

- при лечении острой пневмонии стрептомицином и аскорбиновой кислотой не только заметно снижается токсичность антибиотика, но и улучшается динамика рентгенологических, лабораторных и клинических показателей. Аналогичные результаты отмечаются при комбинировании противотуберкулезных препаратов с пиридинсодержащими витаминами (никотиновой кислотой и пиридоксином).
- широко распространенное назначение кортикостероидных препаратов под защитой антибиотиков также основано на явлении синерго-антагонизма.

Подводя итоги данной лекции необходимо отметить, что системного подхода к решению вопроса по совместимости лекарственных препаратов на

Украине нет. С подобными ситуациями сталкиваются фармацевтические работники каждой аптеки и выявление несовместимостей, а также преодоление затруднений в первую очередь зависят от профессионального уровня специалиста. На наш взгляд, одним из возможных методов решения данной проблемы является использование в аптеках электронной базы данных, позволяющей быстро и объективно выявить тип несовместимостей, определить риск от взаимодействия лекарственных средств. В некоторых аптеках для проверки совместимости лекарственных препаратов используют аппарат

Гамма-ФН-01



Это способствует доступному, оперативному и квалифицированному решению вопроса комбинированной фармакотерапии. Только согласованные действия фармацевтических и медицинских работников позволяют назначить или определить рациональные варианты сочетания лекарственных препаратов.

В заключение приводится алгоритм работы с прописями, содержащими несовместимые сочетания ингредиентов для облегчения решения вопроса о том, как поступить провизору с такой прописью.

АЛГОРИТМ РАБОТЫ С РЕЦЕПТУРНОЙ ПРОПИСЬЮ, СОДЕРЖАЩЕЙ НЕСОВМЕСТИМОЕ СОЧЕТАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ



## ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Определение затруднительных прописей и пути их устранения (с приведением конкретных примеров в различных лекарственных формах).
2. Случаи неправильного прописывания рецептов, поступающих в аптеки.
3. Определение несовместимостей. Права и обязанности провизора-технолога в отношении неправильно выписанных рецептов согласно требованиям приказа МЗ Украины от 30.06.94 № 117.
4. Классификация несовместимостей.
5. Причины, обуславливающие физические и физико-химические несовместимости.
6. Пути устранения физических несовместимостей.
7. Определение и классификация химических несовместимостей.
8. Классификация химических несовместимостей по типам химических реакций.
9. Классификация химических несовместимостей по визуальным признакам протекающих реакций при взаимодействии ингредиентов в различных лекарственных формах.
10. Причины образования осадков в различных лекарственных формах.
11. Химические несовместимости, протекающие с изменением цвета, запаха, выделением газов.
12. Химические несовместимости, протекающие без видимых внешних проявлений.
13. Несовместимые сочетания в лекарственных формах с антибиотиками.
14. Несовместимости витаминных препаратов.
15. Несовместимости в твердых и жидких лекарственных формах.
16. Несовместимости в мягких лекарственных формах.
17. “Кажущиеся” несовместимости и их классификация.
18. Понятия о фармакологических несовместимостях и их классификации.
19. Виды антагонизма.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Тихонов А.И., Ярных Т.Г. Технология лекарств. – Изд-во НФаУ; Золотые страницы, 2002. – 704 с.
2. Тихонов О.І., Ярних Т.Г. Технологія ліків: підручник для студентів фармацевтичних факультетів ВМНЗ України III-IV рівнів акредитації: Переклад з російської / Під редакцією О.І.Тихонова. – Вінниця: Видавництво НОВА КНИГА, 2004. – 640 с.
3. Тихонов А.И., Ярных Т.Г., Гудзенко А.П. и др. Учебное пособие по аптечной технологии лекарств / Под. ред. акад. А.И. Тихонова. – Х.: Основа, 1998. – 336 с.
4. Наказ МОЗ України від 30.06.94 № 117 “Про порядок виписування рецептів та відпуску лікарських засобів і виробів медичного призначення з аптек”. – К., 1994. – 30 с.
5. Карпенко Г.Н., Туркевич Н.М. Антагонизм лекарственных веществ и их несовместимые сочетания. – К.: Госмедиздат УССР, 1958. – 244 с.
6. Муравьев И.А., Козьмин В.Д., Кудрин А.Н. Несовместимость лекарственных средств. – М.: Медицина, 1978. – 240 с.
7. Максимович Я.Б., Гайденко А.И. Прописывание, несовместимость и побочное действие лекарственных средств. – 3-е изд. – К.: Здоров'я, 1987. – 144 с.
8. Пособие по затруднительным случаям приготовления лекарств в аптеках / Под ред. О.И. Беловой. - 2-е изд. – Медицина, 1975. – 136 с.
9. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків: Підручник для слухачів інститутів, факультетів підвищення кваліфікації фахівців фармації: У 2-т. / І.М. Перцев, І.А. Зупанець, Л.Д. Шевченко та ін.; За ред. І.М. Перцева, І.А. Зупанця. –Х.: Вид-во УкрФА, 1999. – Т.1. – 464 с.
10. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2-х томах. Т.2. – Изд. 14-е перераб. и доп. – М.: ООО Изд-во «Новая волна», 2000. – 608 с.
11. Муравьев И.А. Технология лекарств: В 2-х т. - 3-е изд. – М.: Медицина, 1980. – Т.1. – С. 298-301, 304-305.
12. Перцев І.М., Шевченко Л.Д., Чаговец Р.К. Практикум з аптечної технології ліків. – Х.: Прапор, 1995. – 303 с.



- 13.Справочник фармацевта / Под ред. А.И. Тенцовой. – 2-е изд. - М: Медицина, 1981. – С. 150-174.
- 14.Справочник по клинической фармакологии и фармакотерапии / Под. ред. И.С. Чекмана, А.П. Полещука, О.А. Пятака. – К.; Здоров'я, 1986. – 736 с.
- 15.Технология лекарственных форм: Учебник в 2-х Т. – Том 1 / Т.С. Кондратьева, Л.А. Иванова, Ю.И. Зеликсон и др., Под ред. Т.С. Кондратьевой. – М.: Медицина, 1991. – 496 с.
- 16.Тринус Ф.П. Фармакотерапевтический справочник. – 8-е изд., перераб. и доп. – К.: Здоров'я, 1998. – 888 с.