

Министерство Здравоохранения Республики Казахстан
Южно-Казахстанская государственная фармацевтическая академия
Кафедра Технологии лекарств

НЕСОВМЕСТИМЫЕ СОЧЕТАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ. СПОСОБЫ ПРЕОДОЛЕНИЯ НЕСОВМЕСТИМОСТИ.



**Выполнила: Касымова Д.
Группа: 305 Б ФР
Приняла: Мартынова И.А**

Шымкент 2016

ПЛАН

1

Введение.

2

Несовместимые сочетания лекарственных веществ.

- 1. Фармацевтическая несовместимость.*
- 2. Физическая несовместимость лекарственных веществ и её причины.*
- 3. Химическая несовместимость лекарственных веществ и её причины.*

3

Способы преодоления несовместимости.

4

Список использованной литературы.

Введение.

Несовместимость лекарственных средств - ослабление, потеря или извращение лечебного эффекта лекарственных средств или усиление их побочного или токсического действия.



Фармацевтической несовместимостью называется такое сочетание ингредиентов, при котором в результате взаимодействия лекарственных веществ между собой или со вспомогательными веществами существенно изменяются их физические и химические свойства, а тем самым и терапевтическое действие. Эти изменения, не предусмотренные врачом, могут происходить в процессе изготовления и хранения лекарственных препаратов.

***Фармацевтическая
несовместимость***

```
graph LR; A[Фармацевтическая несовместимость] --- B[Физическая несовместимость]; A --- C[Химическая несовместимость];
```

**Физическая
несовместимость**

**Химическая
несовместимость**

**Фармацевтическая
несовместимость**

*Нерациональные
сочетания*

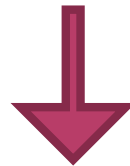
*Несовместимые
сочетания*

*Ослабление или
потеря лечебных
свойств*

*Усиление побочного
или токсического
действия*

*Физическая и физико-химическая
несовместимость.*

Основные причины:



Нерастворимость лекарственных веществ;
несмешиваемость ингредиентов;
коагуляция коллоидных систем;
отсыревание и расплавление сложных
порошков; адсорбция лекарственных
веществ.

1. **Нерастворимость лекарственных веществ.**

Нерастворимость лекарственных веществ в жидких средах рассматривают как несовместимость в следующих случаях:

- **в осадке находятся ядовитые или сильнодействующие вещества;**
- **при изготовлении образуются грубодисперсная взвесь или осадок, который пристает к стенкам и дну флакона и мешает точному дозированию препарата.**

Примеры нерастворимости лекарственных веществ в воде, этаноле, глицерине, масле.

а) кофеин	кофеин и амидопирин растворяют в горячей воде. При охлаждении
амидопирин	раствора уменьшается осадок кофеина, т.к. его растворимость в во-
NaBr	де - 1: 80. Рекомендуется: вместо кофеина брать кофеин -бензоат
Вода дистиллированная	натрия

б) масло касторовое

масло касторовое не растворяется в 70% этаноле.
Рекомендуется: брать 90% этанол.

70% этанол

в) анестезин

анестезин не растворяется в глицерине.

натрия тетраборат

Рекомендуется: часть глицерина заменит этанолом, в котором растворить анестезин.

глицерин

г) фенол жидкий

фенол жидкий не растворяется в жирных маслах.

Масло персиковое

Рекомендуется: замена жидкого фенола кристаллическим.



2. Несмешиваемость ингредиентов.

Несмешиваемость ингредиентов могут быть причиной несовместимости веществ, разнородных по консистенции, агрегатному состоянию, при сочетании гидрофобных веществ, например жирных масел, жидкого парафина, дегтя с водными растворами, этанолом, глицерином и др. жидкостями.

Наименование							
Вода	-	С	80'	С	Н	Н	Н
Этанол 90%	С	-	С	С	С	Н	Н
Эфир медицинский	12	С	-	Н	С	С	С
Глицерин	С	С	Н	-	Н	Н	Н
Хлороформ	200	С	С	Н	-	С	С
Жиры и масла	Н	Н	С	Н	С	-	С
жирные	Н	Н	С	Н	С	С	-
Парафин жидкий							

С – смешив.; Н – не смешив.; ' числа показывают количество частей растворителя (эфира), необходимых для растворения части указанной жидкости (воды); Парафин жидкий смешивается во всех соотношениях с растительными маслами, кроме касторового.

3. Коагуляция коллоидных смесей.

Многие галеновые препараты являются комбинированными дисперсными системами. При нарушении последовательности изготовления сложных микстур экстрактивные вещества могут коагулировать. Коагуляция коллоидных систем происходит под влиянием концентрированных растворов электролитов, этанола и др. водоотнимающих веществ.

Растворы колларгола, протаргола и ихтиола часто несовместимы с солями минеральных кислот, солями алкалоидов или синтетических оснований.

4. Отсыревание и расплавление сложных порошков.

Отсыревание и потеря сыпучести сложных порошков обусловлены двумя основными причинами:

- 1) гигроскопичность смеси веществ обычно больше гигроскопичности составляющих ее ингредиентов;
- 2) выделение воды в результате химической реакции.

Примеры:

- | | |
|----------------------|--|
| а) димедрол | если в затертой глюкозой ступке растереть димедрол, натрия гидро- |
| натрия гидрокарбонат | карбонат и глюкозу, то масса увлажнителя через 10-15'. |
| Глюкоза | рекомендуется: димедрол растереть с глюкозой, а затем осторожно
смешать с натрия гидрокарбонатом. В этом случае порошки сохраняют
сыпучесть в течение 3-4 суток. |

б) кислота ацетилсалициловая через некоторое время смесь увлажняется, слипается и издает
амидопирин запах уксусной кислоты. Идет р-я между кислотой.
кофеин – бензоат натрия

Ацетилсалиц. и амидопирин → амидопирина салицилат + уксусная кислота. Уксусная кислота увлажняет смесь и из-за гигроскопичности поглощает влагу и ускоряет реакцию. Амидопирина салицилат на свету разлагается и окрашивает смесь в желтый цвет. Скорость реакции зависит от соотношения амидопирина и кислоты ацетилсалициловой (наиболее быстро их взаимодействие при эквимольном соотношении).

Могут отсыревать многие сложные порошки, в состав которого входит эуфиллин (двойная соль теофиллина с этилендиамином). Он гигроскопичен и при сочетании с веществами, имеющими кислый характер, вступает с ними во взаимодействие. Смеси при этом расплываются и часто желтеют. Эуфиллин несовместим с кислотой аскорбиновой, солями слабых оснований и сильных кислот – димедролом, дибазолом, спазмолитином и др.

Для предотвращения отсыревания порошков с эуфиллином предложено добавлять в них 3-5% аэросила. Защитное действие аэросила обусловлено механическим препятствием взаимодействию реагирующих частиц и поглощение аэросилом влаги, образующейся в процессе взаимодействия компонентов смеси.

5. Адсорбция лекарственных веществ.

Адсорбция – концентрировать вещества из объема фаз на поверхности раздела между ними (например, газ → раствор) на поверхности твердого тела (адсорбента). Адсорбция применяется в фармацевтической технологии для очистки воды, вазелина, глюкозы, извлечений из растительного сырья.

Адсорбционными свойствами обладает активированный уголь, бентонит, глина белая, кальция карбонат, алюминия гидроксид, тальк, крахмал.

Химическая несовместимость.

Основные виды:

Реакции образования нерастворимых и малорастворимых соединений; гидролиза органических веществ, образования газов; окисления и восстановления.

1. Образование осадков.

Причиной образования осадков в жидких ЛФ могут быть различные химические процессы (реакции нейтрализации, обмена, окислительно-восстановительные). Многие лекарственные вещества, вступающие в реакции с образованием осадков, относятся к солям слабых оснований и сильных кислот, солям сильных оснований и слабых кислот, а также к соединениям тяжелых и щелочноземельных металлов.

2. Гидролиз органических веществ.

Под влиянием натрия гидрокарбоната и каплей нашатырно-анисовых гидролизуются сердечные гликозиды из настоя травы горичвета.

Бензилпенициллина калиевая соль является производным тиазолидина, содержащая очень нестойкое β – лактамное кольцо. Это кольцо легко гидролизуется под действием кислот, щелочей, фермента пенициллиназы и др. веществ. Бензилпенициллин разрушается также при сочетании с окислителями, солями тяжелых металлов, этанолом. В жидких ЛФ БП несовместим с глицерином, нафталином, резорцином, цинка оксидом, тиаминном, адреналина гидрохлоридом, эфидрина гидрохлоридом, йодом, йодидами.

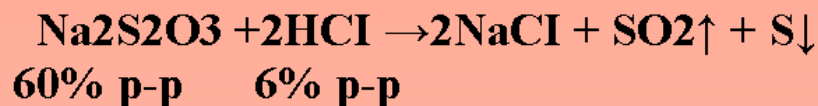
3. Выделение газов.

При сочетаниях:

Соль слабой летучей кислоты с относительно сильной кислотой; соль слабого летучего основания с относительно сильным основанием; когда между веществами протекают о – в реакции.

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

При сочетании $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ с HCl выделяются серы диоксид и свободная сера.



На этой реакции основано лечение чесотки. Карбонаты Ca и Na несовместимы с более сильными кислотами, чем угольная:



Водорода пероксид неустойчив в щелочной среде (разлагается с выделением кислорода):



Поэтому он несовместим со щелочами, карбонатами, боратами, имеющими щелочную реакцию среды. Слабыми основаниями, из солей которых могут выделяться под воздействием щелочей газообразного вещества, является аммиак и его соединение с формальдегидом – гексаметиленetetрамин. Гексаметиленetetрамин разлагается с выделением формальдегида.

4. Окислительно-восстановительные реакции.

KMnO_4 несовместим с большинством органических лекарственных веществ. В кислой среде восстанавливается $\text{Mn}^{7+} \rightarrow \text{Mn}^{2+}$ в нейтральной и щелочной среде Mn^{7+} восстанавливают до Mn^{4+} .

KMnO_4 , являясь сильным окислителем, несовместим с натрием нитратом (окисление в нитрат), 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) и вещества, имеющие фенольные группы (адреналин, натрия салицилат, танин, морфин и др.).

Несовместимость кислоты аскорбиновой обусловлено ее свойствами сильного восстановителя. Она окисляется йодом, цианкобаламином, кислотой фолиевой и др. Кислота аскорбиновая несовместима с гексаметилентетрамином (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) несовместим в нейтральных и щелочных растворах с окислителями (никотинамид и никотиновая кислота). Разлагается восстановителями (глюкоза, натрия сульфит).

Цианокобаламин (витамин В₁₂) несовместим с окислителями (H₂O₂, KmnO₄ и др.), восстановителями (натрия бисульфит, цистеин и др.), с тяжелыми металлами.

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

Легко окисляются амидопирин, анальгин.

При окислении амидопирина образуются неактивные окрашенные в сине-фиолетовый цвет соединения.

Способы преодоления несовместимости.

Проблема предотвращения фармацевтической несовместимости является частью общей проблемы стабилизации лекарственных препаратов. Основные способы предотвращения несовместимости:

- а) использование технологических приемов без изменения состава прописи;
- б) введение в прописи лекарственного препарата вспомогательных веществ или изменение состава прописи;
- в) замене некоторых лекарственных веществ;
- г) замена лекарственной формы.

Для преодоления фармацевтической несовместимости необходимо разрабатывать новые способы их преодоления, использовать более эффективные стабилизаторы, эмульгаторы, растворители, специальные упаковки и т.д.

Список использованной литературы

1. Технология лекарственных форм. /Под ред. Кондратьевой Т.С. –М. Медицина – 1991 г. – 1 том.
2. Руководство к лабораторным занятиям по аптечной технологии лекарственных форм. Под. ред. Т.С. Кондратьевой - М., Медицина - 1986 г.
3. Руководство к практическим занятиям по технологии лекарственных форм. В.М. Грецкий, В.С. Хоменок. - М., Медицина - 2000 г.
4. Технология изготовления лекарственных форм. Серия «Медицина для вас». Ростов н/Д: «Феникс» - 2002. – 448 с.
5. Практикум по технологии лекарственных форм - Под ред. И.И. Краснюка и Г.В. Михайловой–Москва, Академия – 2006 г.
6. Фармацевтическая технология. Под ред. И.И. Краснюка и Г.В. Михайловой–Москва, Академия – 2006 г.
7. Фармацевтическая технология – Под ред. И.И. Краснюка, Г.В. Михайловой, Е.Т. Чижова –Москва, Академия – 2004 г. – 464 с.

Спасибо

за

внимание!!!