1. Вступ

Одним із важливих факторів прояву лікувальних властивостей лікарських засобів є сумісність речовин в прописаній лікарській формі. Але бувають випадки, коли речовини, які входять в пропис, при взаємодії утворюють нові речовини.

Іноді така взаємодія не змінює терапевтичну дію лікарського засобу, тому що утворюються речовини, які володіють такими ж терапевтичними властивостями, що і вихідні. Іноді лікар свідомо створює умови для взаємодії компонентів пропису в розрахунку на фармакологічну дію продуктів реакції (наприклад, різні комбінації натрію тіосульфату з кислотами,в розрахунку на терапевтичний ефект дрібнодиспергованої сірки, що виділяється при розкладі натрію тіосульфату в кислому середовищі ) або передбачає при цьому посилення специфічної дії інгредієнтів ( що називається фармакологічним синергізмом - спільна дія ), в інших - ослаблення або навіть повне усунення побічної дії одного з прописаних компонентів, тобто передбачає розумне використання фармакологічного антагонізму деяких лікарських речовин для досягнення бажаного терапевтичного ефекту.

В технології приготуванні складних лікарських препаратів можуть виникати різні труднощі, що вимагають застосування особливих прийомів або додавання (без узгодження або за згодою лікаря, який прописав рецепт) не вказаних в рецепті допоміжних речовин.

Актуальність теми: Сучасний арсенал лікарських і допоміжних речовин та різноманітність їх поєднання можуть стати причинами появи в екстемпоральній рецептурі аптек складних прописів, що представляють собою несумісні композиції. Виписуючи рецепт лікар, перш за все ставить за мету забезпечити високий терапевтичний ефект і не завжди враховує можливість хімічної чи фізико-хімічної взаємодії прописаних речовин, що призводить до несумісності. При готуванні ЛФ за такими прописами або у процесі їх зберігання можуть змінюватися фізичні, хімічні, технологічні властивості ЛФ, наслідком яких може бути часткова або повна втрата фармакологічної дії лікарської композиції. Тому вивчення даної теми є актуальним як у теоретичному так і в терапевтичному відношенні.

Метою даної роботи є формування теоретичних знань, умінь, обґрунтування і виявлення несумісності в різних лікарських формах, а також виявлення способів усунення несумісності в лікарських формах.

.Огляд літератури

2.1 Утруднені випадки приготування лікарських форм, їх різновидності

Утруднені прописи - це такі поєднання лікарських речовин, за якими фармацевт у силу своїх професійних знань може приготувати лікарський препарат, вдаючись до особливих технологічних прийомів, не змінюючи складу і дії препарату.

При надходженні в аптеку утруднених прописів необхідно спочатку з'ясувати причину утруднення, а потім, керуючись фізико-хімічними властивостями вхідних речовин, підібрати відповідний спосіб приготування.

Труднощі, які носять технологічний характер, можуть бути усунені шляхом зміни порядку приготування або застосування інших прийомів (подрібнення, нагрівання та ін), не змінюючи складу і дії препарату.

Усі утруднені прописи розділяються на дві групи:

а) прописи, що виконуються без узгодження з лікарем.   
До них відносяться такі прописи, у яких затруднення носять технологічний характер і можуть бути переборені шляхом зміни порядку готування чи застосування інших технологічних прийомів (подрібнення, нагрівання й ін.), не змінюючи сполуки і дії препарату. Утруднені випадки такого типу дуже часто зустрічаються в аптеках, у технологічному відношенні вони більш важкі і для свого виконання вимагають кілька великих теоретичних знань і практичних навичок.

б) прописи, виконувані за узгодженням з лікарем, для готування яких потрібно змінити кількість діючих речовин, робити заміну одних інгредієнтів іншими, вводити додатково допоміжні речовини й ін.

Найголовніші заходи, застосовуванні в цьому випадку такі:

а) зміна складу і кількості розчинника та умов розчинності;

б) додавання або виключення інгредієнтів, які істотно не змінюють терапевтичного ефекту ліків;

в)заміна одних лікарських засобів іншими;

г) застосування емульгуючих речовин і т.п.

2.2 Поняття “фармацевтичні несумісності”, визначення і класифікація

Несумісності лікарських речовин можна розділити на два види: взаємодії, які проявляються до прийому ліків (фармацевтичні несумісності); взаємодії, що відбуваються після прийому ліків, тобто протікають в організмі (фармакологічні несумісності).

Фармацевтичною несумісністю (Incompatibilita pharmaceutica) називаються такі поєднання інгредієнтів, в яких в результаті взаємодії лікарських речовин між собою і з допоміжними речовинами істотно змінюються їх фізико-хімічні властивості, і терапевтична дія. Ці зміни, не передбачені лікарем, можуть відбуватися в процесі приготування і зберігання лікарських препаратів.

Залежно від характеру змін, які виникають в прописах при поєднанні лікарських засобів, фармацевтичні несумісності поділяють на фізичні (фізико-хімічні) та хімічні. Несумісності можуть зустрічатися у всіх лікарських формах, але проявляються вони по-різному. Більше і енергійніше - в рідких, менше і повільніше - у твердих і м'яких.

Фізична несумісність - це такі несумісності, при яких змінюється лише фізичний стан лікарських засобів, що з них складаються ліки, але повність зберігаються їх хімічні властивості. Це нерозчинність, зміна агрегатного стану та інші перетворення продуктів взаємодії. Найчастіше нерозчинність спостерігається при виготовленні рідких лікарських форм, адсорбція - твердих (іноді рідких), зміна агрегатного стану, наприклад утворення евтектичних (взаєморозплавлюючих) твердих сумішей, залежить від фізичних властивостей компонентів суміші (температури плавлення, кріоскопічних констант тощо).

Хімічна несумісність - це такі несумісності, які супроводжуються непередбачуваними хімічними реакціями одночасно призначених лікарських засобів. Вона нерідко призводить до втрати лікувальних властивостей препарату, спотворення ефекту або розвитку токсичної дії внаслідок утворення нерозчинних продуктів хімічних реакцій або нових сполук, що мають інші властивості. Ці перетворення найчастіше зумовлені реакціями окиснення, відновлення, гідролізу, нейтралізації тощо. Ця група несумісностей являє собою найчисленнішу і є найскладнішою, бо хімічна взаємодія відбувається не тільки в рідких лікарських формах а й у всіх інших. Разом з тим хімічну несумісність іноді використовують з лікувальною метою, зокрема в токсикології (антидотна терапія). Наприклад, при отруєнні кислотами застосовують слабкі розчини лугів.

Фармакологічні несумісності - це таке поєднання лікарських речовин, яке в одних випадках призводить до зниження або повної втрати лікувального ефекту, в інших - до посилення його токсичної дії чи прояву небажаної побічної дії. Фармакологічна дія проявляється у вигляді синергізму та антагонізму.

.3 Причини, що зумовлюють фізичні, фізико-хімічні та хімічні несумісності

Причини фізичних несумісностей можуть бути.

. Вплив світла;

. Вплив високих і низьких температур;

. Нерозчинність лікарських речовин або погіршення умов їх розчинності.

. Незмішуваність інгредієнтів;

. Коагуляція колоїдних систем;

. Відволожування і розплавлення складних порошків.

. Адсорбція лікарських речовин;

. Розшарування емульсій;

.Летючість інгредієнтів.

Дуже часто поряд з фізичними явищами в подібних прописах протікають і хімічні реакції: коагуляція колоїдних розчинів під впливом електролітів і утворення солей металів з ​​білковими кислотами одночасно; відволожування порошкових сумішей в результаті реакції нейтралізації між речовинами кислотного та лужного характеру і т.п. Тому більш правильно ці несумісності називати фізико-хімічними.

Іноді зміни протікають без зовнішніх проявів (наприклад, у випадку адсорбції діючих речовин) і виявляються тільки після зниження лікувального ефекту.

Відомо, що в розчиненому стані речовина найбільш реакційноздатна. Тому в рідких лікарських формах найбільш часто зустрічаються фізико-хімічні несумісності.

Нерозчинність інгредієнтів або погіршення умов розчинності спостерігається в тому випадку, якщо прописано нерозчинну лікарську речовину, перевищена межа розчинності або неправильно підібраний розчинник.

Випадки перевищення межі розчинності часто зустрічаються при приготуванні крапель, оскільки вони являють собою порівняно висококонцентровані розчини речовин.

Нерозчинність лікарських речовин в рідких середовищах розглядають як несумісність в наступних випадках: в осаді знаходяться отруйні або сильнодіючі речовини ; грубодисперсна суспензія або осад пристає до стінок і дна флакона і неможливо точне дозування препарату.

Якщо ж осад легко ресуспендуються і дозується, не отруйний, то ця фармацевтична суспензія, підлягає приготуванню та відпуску хворому.  
 Rp.: Sol. Acidi borici 2 % 50 mlcamphorati 10 ml. Da. Signa. Змазувати уражені ділянки шкіри

Після змішування двох рідин утворюється 10% спирт, в якому камфора дуже погано розчиняється і випадає в осад. За згодою лікаря необхідно камфорний спирт відпустити окремо.

Незмішуваність інгредієнтів може бути причиною несумісності у випадках комбінування речовин різних по консистенції, агрегатним станом, при поєднанні гідрофобних речовин. Зустрічається в рідких лікарських формах, мазях, рідше в пігулках і супозиторіях. Найбільш часто вони зустрічаються при поєднанні водних розчинів з гідрофобними рідинами. .: Natrii bromidi 4,0 2,0purificatae 200 ml . Da. Signa. По 1 столовій ложці 2-3 рази в день

Валідол - рідина, нерозчинна у воді. При збовтуванні не отримується однорідна рідина: мікстура буде розшаровуватися, забезпечити правильну дозу валідолу неможливо. За згодою лікаря валідол слід відпустити окремо (в краплях або таблетках).

Коагуляція колоїдних розчинів і розчинів ВМС. Розрізняють дві стадії коагуляції : прихована, яка полягає у втраті системою агрегативної стійкості і злипанні частинок; явна, коли агрегати частинок випадають в осад або спливають. Прихована коагуляція не завжди переходить в явну, часто цей процес триває довгий час.

Процеси коагуляції колоїдних частинок у розчинах можуть відбуватися під впливом різних факторів, а саме: при старінні колоїдів, гідролізі, висолюванні та ін. В аптечній практиці найчастіше зустрічаються випадки висолювання колоїдних частинок, що відбуваються під впливом концентрованих розчинів електролітів, кислот, основ, спирту, різних сиропів. Ці процеси залежать від природи речовини і концентрації колоїдного розчину. Наприклад, таке явище можна спостерігати при поєднанні розчинів протарголу, коларголу, іхтіолу з електролітами. Коагуляція в цьому випадку супроводжується реакцією обміну..: Sol. Collargoli 3 % 10 ml 0,1. Da. Signa. Каплі в ніс

Коагуляція коларголу відбувається швидко й енергійно. Утворюється грубодисперсний осад, і розмір часток збільшується при стоянні. Відмірювати такий лікарський препарат краплями важко, тому його хворому не відпускають.

Розшарування емульсій. У фармацевтичній літературі більшість авторів говорять про розшаруванні емульсій, тоді як це трапляється рідко, та й то в тих випадках, коли сама емульсія приготовлена ​​погано, з великими краплями олії. Найчастіше ми маємо справу саме з коагуляцією емульсій. Тобто, відбувається коагуляція захисного колоїду - емульгатора, а крапельки масла так і залишаються всередині емульгатора. Коагуляція ( розшаровування ) емульсій відбувається під впливом електролітів, температурних умов, кислот, спирту та інших речовин. З кислот більш сильний вплив надають органічні кислоти..: Emulsi olei Ricini 200,0sulfatis 20,0. Da. Signa. По 2 чайних ложки 3-4 рази в день

При додаванні в емульсію електроліту натрій сульфату відбувається коагуляція емульсії. Сирниста маса спливає і погано розподіляється при збовтуванні. Лікарський препарат за рецептом не відпускається.

Відволожування і втрата сипучості в порошках відбувається внаслідок підвищення вологості суміші, особливо при наявності в прописах лужних або лужно- реагуючих речовин, за рахунок адсорбції водяної пари з повітря; утворення евтектики ; утворення молекулярних сполук (найчастіше в порошках з антипірином ) ; виділення кристалізаційної води при поєднанні в порошках кристалічних форм препаратів.

Відомо, що гігроскопічність речовин залежить від відносного тиску пари насиченого розчину цієї речовини. У тих випадках, коли тиск пари буде менший, ніж тиск водяної пари при звичайній вологості повітря, то приготовлена суміш порошків притягує вологу повітря, причому суміш стає більш гігроскопічною, ніж кожен її компонент окремо. Так, наприклад, чистий натрію хлорид не гігроскопічний, а при вмісті незначною домішки солей кальцію або магнію дуже швидко зволожується.

На відволоження складних порошків впливають: кількісне співвідношення інгредієнтів, характер їх змішування, вологість вихідних інгредієнтів, відносна вологість повітря в приміщенні, тривалість зберігання порошків, пакувальний матеріал. Більшість сумішей, які відволожились, втрачають сипкість і зволожуються при відносній вологості повітря 50-60% і вище. При відносній вологості 30-40% і менше багато сумішей порошкоподібних речовин залишаються сипучими. Існують і такі поєднання лікарських речовин, які настільки гігроскопічні, що притягують вологу і відволожуються при будь-яких значеннях відносної вологості повітря..: Dimedroli 0,05hydrocarbonatis 0,25 0,2, fiat pulvis tales doses № 12 Signa. По 1 порошку 2 рази в день

Якщо в затертій глюкозою ступці розтерти димедрол, натрію гідрокарбонат і глюкозу, то маса зволожиться через 10-15 хвилин. Так як основний компонент, що викликає відволоженню, натрію гідрокарбонат, то раціонально димедрол розтерти з глюкозою, а потім обережно змішати з натрію гідрокарбонатом. У цьому випадку порошки зберігають сипкість протягом 3-4 діб.

З метою усунення несумісності в порошкових сумішах рекомендуються такі технологічні прийоми:

. Виділення з лікарської форми одного з взаємодіючих компонентів (крім отруйних і сильнодіючих лікарських речовин), виписавши його на окремому рецептурному бланку.

. Заміна за узгодженням з лікарем реакційноздатного компонента його фармакологічним аналогом.

. Введення в суміш допоміжних речовин - вологорегуляторів, мета яких адсорбовувати вологу. В якості таких застосовують глинисті мінерали, магнію карбонат, крохмаль підсушений.

. Фракційне змішування.

. Підсушування кристалогідратів перед приготуванням порошків.

. Підбір пакувального матеріалу.

. Заміна лікарської форми на іншу.

Адсорбція лікарських засобів. Адсорбція - концентрування речовини з навколишнього середовища ( газу або розчину) на поверхні твердого тіла ( адсорбенту ). Відбувається під впливом молекулярних сил поверхні адсорбенту і веде до зменшення вільної поверхневої енергії. При розподілі на поверхні утворюються адсорбційні шари товщиною в одну, дві або кілька молекул залежно від інтенсивності поля на поверхні адсорбенту.

Адсорбція може бути фізичною або хімічною ( хемосорбція ). При фізичній молекули адсорбуючої речовини ( адсорбата ) зберігають свою індивідуальність, при хемосорбції - утворюють поверхневу, хімічну сполуку з адсорбентом. При постійній температурі фізична адсорбція збільшується із зростанням концентрації розчину - це явище зворотнє.  
Адсорбентами, як правило, можуть бути високодисперсні речовини, нерозчинні і які не всмоктуються в шлунково - кишковому тракті. Найбільш сильні адсорбенти - активоване вугілля, кальцію карбонат, алюмінію гідроксид, тальк, крохмаль, вісмуту нітрат основний, рослинні порошки та інші речовини. Тому поєднання алкалоїдів, ферментів, деяких антибіотиків, глікозидів та інших лікарських речовин з адсорбентами нераціональні, так як в результаті адсорбції втрачаються лікувальні властивості прописаних інгредієнтів..: Extracti Belladonnae 0,015hydrochloridi 0,03activati 0,5, fiat pulvis tales doses № 6 Signa. По 1 порошку 3 рази в день

Активоване вугілля майже повністю адсорбує папаверин гідрохлорид і алкалоїди з екстракту беладони.Слід відпустити ( за узгодженням з лікарем ) активоване вугілля окремо ( в таблетках), а в якості формотворного компонента ввести в пропис іншу речовину, наприклад цукор.

Необхідно також враховувати можливу адсорбцію алкалоїдів вугіллям в організмі хворого. Тому прийом порошків, відпущених роздільно, повинен бути розмежований за часом ( спочатку приймають папаверин з екстрактом беладони, а через деякий час - після їх всмоктування - активоване вугілля).  
У рідких лікарських формах адсорбентами можуть бути лікарські речовини, що розчиняються в шлунковому соку, але в самому лікарському препараті знаходяться у вигляді суспензії. До таких речовин відноситься, наприклад, кальцію карбонат. .: Papaverini hydrochloridi 0,36seminis Lini ex 8,0 - 180,0 carbonatis 6,0 sulfatis 10,0 . Da. Signa. По 1 столовій ложці 3 рази на день

Кальцію карбонат адсорбує папаверин гідрохлорид. При відмірюванні дози осад рівномірно не розподіляється, що може призвести до нерівномірного дозуванні папаверину гідрохлориду.

Утворення евтектики. Евтектичний сплав - це суміші визначеної сполуки з постійною температурою плавлення, більш низькою, чим кожної речовини окремо (від грецького слова eutektas - добре плавиться). У результаті взаємодії між речовинами утворяться густі малорухомі рідини, що важко кристалізуються і схильні до значного переохолодження.

Легко утворюють евтектичні суміші при кімнатній температурі такі речовини как: антипірин, ментол, тимол, камфора, хлоральгідрат, резорцин, фенол, фенілсаліцилат, бромкамфора та ін. Швидкість утворення рідини також у значній мірі залежить від:

природи вихідних речовин;

поверхні зіткнення між частками речовин;

температури навколишнього середовища;

механічного впливу до т.д.

У випадку прописування речовин, що утворюють евтектику, рецепти не підлягають виконанню, за винятком тих випадків, коли евтектика передбачається лікарем чи використовується для удосконалювання технологічної операції.

Наприклад, явище евтектики може бути використано для отримання рідкого плаву..: Thymoli 0,1 1,5borici 10,0 albae aa 15,0, fiat pulvis. Signa. Присипка

При приготуванні присипки за цим рецептом тимол і ментол у вигляді рідкого плаву більш рівномірно розподіляються в суміші порошків, ніж при введенні їх в кристалічному вигляді. Невелика кількість утворюваної рідини в результаті евтектики не вплине на сипкість порошків. Крім того, ментол і тимол в кристалічному вигляді можуть подразнювати шкіру або слизові оболонки.

2.4 Способи приготування лікарських форм з утрудненою технологією

лікарський несумісність фармацевтична

Хімічна несумісність. В основі цього виду несумісностей лежать хімічні реакції різної інтенсивності, в результаті яких утворюються речовини неактивні або малоактивні, а часто й отруйні.

Характер взаємодії між лікарськими речовинами може бути самим різним і залежить від фізико -хімічних властивостей речовин, виду лікарської форми, рН дисперсійного середовища і її здатності реагувати з лікарськими речовинами або сприяти реакції взаємодії. Хімічні несумісності можуть бути обумовлені найрізноманітнішими реакціями, швидкість протікання яких залежить особливо від виду лікарської форми та температурного режиму. Найбільшу складність викликає приготування багатокомпонентних ін'єкційних розчинів і очних крапель, що вимагають теплової стерилізації, що прискорює повільне протікання реакції в сотні разів і нерідко робить сумісні поєднання при кімнатній температурі несумісними.

Класифікувати хімічні несумісності можна двояко:

а) за візуальними ознаками реакцій, що протікають:

утворення осаду;

зміна кольору;

зміна запаху лікарських препаратів і виділення газів;

зміни, що протікають без видимих зовнішніх проявів.

б) за типом хімічної реакції:

окисно-відновні;

обміну;

гідролізу;

витіснення;

нейтралізації.

Утворення осадів. Ця група несумісностей найпоширеніша і в основному проявляється в рідких лікарських формах. Розрізняють утворення осадів отруйних і неотруйних. Часто неотруйні осади не володіють терапевтичною активністю вихідних речовин і значно змінюють характер впливу ліків на організм.

Випадання осадів з розчинів може призвести до неправильного дозування, що особливо важливо для осадів, що представляють отруйні або сильнодіючі речовини. Тому такі лікарські препарати відпускати не можна.

Причини утворення осадів можуть бути різні :

Осадження алкалоїдів, азотистих основ, серцевих глікозидів, дубильних речовин, похідних барбітурової кислоти, сульфаніламідних препаратів, сполук важких металів, антибіотиків ;

Витіснення слабких кислот з солей сильнішими кислотами, реакції окиснення-відновлення, нейтралізації, обміну.

Випадання осадів алкалоїдів і азотистих основ відбувається під впливом лугів, аміаку і водорозчинних карбонатів, гідрокарбонатів, боратів, барбітуратів, солей сульфаніламідів, двозаміщених фосфатів, солей важких металів, сполук йоду з калію йодидом, дубильних речовин. Навіть лужне мило може викликати відразу або через деякий час випадання осаду.

Як правило, більша частина алкалоїдів у вигляді солей добре розчиняється у воді, тому і використовується завжди у водних розчинах. У лужному середовищі багато слабких основ малорозчинних у воді випадають в осад..:Papaverini hydrochloride 0,15hydrocarbonatis 5,0purificatae 100 mlValerianae 5 ml. Da. Signa. По 1 столовій ложці3 рази в день

Незначна частина натрій гідрокарбонату витрачається на нейтралізацію кислот з настоянки валеріани, реакція розчину залишається лужною - рН буде 9,0. Основа папаверину випадає в осад вже при рН = 6,4 і практично нерозчинна у воді. Ліки за рецептом не відпускаються.

Випадання осаду серцевих глікозидів відбувається в лікарських препаратах з важкими металами, дубильними речовинами, солями алкалоїдів і галогенами. Найчастіше зустрічаються випадки утворення осадів у результаті взаємодії серцевих глікозидів з дубильними речовинами..: Tinct. Leonuri. Convallariae аа 6 ml . Crataegi fluidi 8 ml . Da. Signa. По 20 крапель 3 рази в день

Дубильні речовини з рідкого екстракту глоду осаджують серцеві глікозиди з настойки конвалії. У такому вигляді лікарський препарат відпустити не можна. За згодою лікаря настойку конвалії можна відпустити окремо.

Випадання осадів похідних барбітурової кислоти і сульфаніламідних препаратів відбувається під впливом кислот (іноді навіть слабких), лужноземельних металів, в результаті обмінних реакцій із солями алкалоїдів і азотистих основ, під впливом сполук важких металів.

При поєднанні в одному лікарському препараті натрієвих солей барбітурової кислоти лужноземельних металів утворюються їх гідроксиди та похідні барбітурової кислоти..: Barbitali-natrii 4,0chloridi 10,0bromidi 6,0purificatae 200 ml. Da. Signa. По 1 столовій ложці 3 раза в день

Утворюється білий кристалічний осад, що складається з барбіталу і кальцію гідроксиду. Враховуючи, що в осаді барбітал - сильнодіюча речовина, тому лікарський препарат хворому відпускати не можна.

Утворення осадів з'єднань тяжких металів відбувається при взаємодії з дубильними речовинами, серцевими глікозидами, сполуками галогенів, алкалоїдами і азотистими основами, натрієвими солями похідних барбітурової кислоти і сульфаніламідних препаратів. Осади можуть утворюватися в результаті обмінних реакцій між солями важких металів..: Codeini 0,12nitratis 0,15purificatae 200 ml. Da. Signa. По 1 столовій ложці 3 рази в день

Утворюється кодеїну нітрат, добре розчинний у воді, і бурий аморфний осад срібла. Ліки мають неприємний вигляд, містять осад, тому хворому його не відпускають.

Осади у лікарських препаратах з антибіотиками випадають під дією кислот, лугів, а також деяких спиртів, солей важких металів і ферментів. Навіть такі слабкі органічні кислоти, як аскорбінова і саліцилова, перетворюють пеніцилін в неактивну пеніцилінову кислоту (мінеральні кислоти приводять до більшого гідролізу антибіотика)..: Benzylpenicillini-kalii 100000 ED. Acidi ascorbinici 5 % 5 ml. Da. Signa. Очні каплі

У кислому середовищі, випадає в осад бензилпеніцилінова кислота, яка швидкоінактивується. Очні краплі з осадом не відпускають.

Окисно - відновні процеси в лікарських формах відбуваються у тому випадку, якщо до їх складу входять речовини з вираженими окислювальними ( срібла нітрат, калію перманганат, перекись водню, йод, натрію нітрит ) і відновними ( танін, рослинні порошки і екстракти, органічні кислоти та ін.) властивостями. Іноді ці процеси відбуваються настільки активно, що можуть заподіяти опіки, травми та інші пошкодження. Найбільш часто окисно - відновні процеси спостерігаються в рідких лікарських формах, рідше - в мазях, порошках, супозиторіях і пігулках.

Калію перманганат не сумісний : у рідких лікарських формах з відновниками - взаємне розкладання ; з органічними речовинами - окислення. Калію перманганат не сумісний з бромідами, йодидами, хлоридами - виділення вільних галогенів; пероксидом водню (виділення кисню в кислому середовищі); з солями тривалентного заліза та ін. При розтиранні або навіть змішуванні калію перманганату із сіркою, гліцерином, спиртом етиловим, таніном, скипідаром, цукром, активованим вугіллям може статися вибух.

Срібла нітрат не сумісний з хлоридами, сульфатами, бромідами, йодидами, арсенатами, боратами, карбонатами - випадає осад ; з кодеїном (у лужному середовищі, створюваної останнім) виділяється осад срібла оксиду ; з адреналіном - окислення останнього з утворенням забарвлених в рожевий, поступово переходячи у бурий колір продуктів ; з таніном і рослинними екстрактами - відновлення до металічного срібла ; з антибіотиками - інактивація останніх з виділенням осаду бензилпеніцилінової кислоти ; з цинку сульфатом ( в очних краплях) і натрію тіосульфатом - осад срібла сульфату.

Йод не сумісний з натрію тіосульфатом - утворюється натрію тетратіонат ; з сульфідами - виділення сірки ; з аміаком - нерозчинний і вибухонебезпечний йодистий азот ; з ефіром і скипідаром можливий спалах ; з розчином формальдегіду - окислення до мурашиної кислоти ; з солями ртуті, срібла і свинцю - утворює важкорозчинні осади йодидів ; з солями алкалоїдів та інших азотовмісних основ - малорозчинні сполуки ; з гексаметилентетраміном - важкорозчинний осад ; з аскорбіновою кислотою і іхтіолом - окислення ; з пеніциліном - інактивація антибіотика ; в лініментах з новокаїном утворюється в'язка речовина бурого кольору, прилипає до стінок і дну флакона.

Перекис водню, подібно калію перманганату, не сумісний з багатьма органічними речовинами - таніном (виділення кисню), спиртом етиловим (повільне окислення в оцтовий альдегід і кислоту); речовинами лужного характеру (карбонатами, боратами та ін.)

Натрію нітрит не сумісний з кислотами і кислореагуючими речовинами, в тому числі з солями деяких алкалоїдів, амонію хлоридом та ін (розкладання з виділенням оксидів азоту), йодидами (виділення йоду).

Легко піддаються окисненню феноли (фенол, резорцин), речовини, що мають фенольні групи (адреналіну гідрохлорид, натрію саліцилат, танін, морфіну гідрохлорид, апоморфін та ін), тому їх не можна поєднувати з окислювачами.

Зміна кольору, запаху і виділення газів в лікарських формах - доказ глибоких хімічних перетворень компонентів із втратою терапевтичної активності.

Ці явища можуть відбуватися в результаті реакції витіснення слабких кислот і лугів сильнішими, реакцій окиснення-відновлення, при поєднанні натрію нітриту, солей амонію, карбонатів і гідрокарбонатів, перекису водню з різними компонентами, при руйнуванні хлоральгідрату, гексаметилентетраміну та газоподібних речовин.

Слабкими кислотами, з солей яких можуть виділятися гази, є азотиста, сульфітна і вугільна. При взаємодії цих солей з більш сильними кислотами утворюються відповідно оксиди азоту, діоксиди сірки або вуглецю..: Natrii nitritis 2,0. hydrochlorici 5 mlStrychni 4 ml. purificatae 20 ml. Da. Signa. По 20 капель 3 рази в день

У результаті взаємодії між інгредієнтами виділяються червоно-бурі пари оксиду азоту з неприємним запахом. Лікарський препарат забарвлюється в світло-жовтий колір. Пропис нераціональний і лікарський препарат по ньому не відпускається.

Слабкими основами, з солей яких можуть виділятися під впливом лугів газоподібні речовини, є аміак і його з'єднання з формальдегідом (гексаметилентетрамін). Гексаметилентетрамін в поєднанні з аскорбіновою кислотою розкладається з виділенням формальдегіду, який відчувається по запаху.

Натрію тіосульфат при поєднанні з димедролом, кислотою аскорбіновою утворює мутні розчини, виділяється сірка і сірчистий ангідрид.

Кальцію і натрію карбонати не сумісні з кислотами сильнішими, ніж вугільна.

Зміна консистенції лікарського препарату супроводжується зміною його активності у зв'язку із зміною дисперсності лікарських і допоміжних речовин. Це спостерігається в водомістких мазях з цинку оксиду і саліцилової кислоти (утворюється важко дисперсна маса цинку саліцилату ), при поєднанні в мазях розчину метилцелюльози з резорцином і йодом.

Зміна консистенції відбувається при поєднанні натрійкарбоксиметилцелюльози з солями важких і полівалентних металів. Для усунення цієї несумісності використовується заміна лікарської форми або виділення одного з компонентів.

Зміни, що протікають без видимих зовнішніх проявів, можуть виникати в лікарських препаратах, що містять антибіотики, серцеві глікозиди, ферменти, вітаміни, солі алкалоїдів і азотистих основ, в результаті реакцій гідролізу, окисно -відновних та ін.

Несумісні поєднання лікарських речовин дуже часто зустрічаються з антибіотиками. Ці речовини досить чутливі до рН середовища. Невелике зменшення або збільшення значення рН сильно впливає на ступінь інактивації антибіотика. У всіх випадках, коли інактивується будь-яка лікарська речовина, лікарський препарат не відпускається, про що негайно ставлять до відома лікаря.

Бензилпеніцилін - натрію у водних розчинах інактивується перекисем водню, спиртом етиловим та іншими реагентами. Інактивація супроводжується розривом лактамного кільця з утворенням пеніциламіна і пеніцилальдегіда - продуктів неактивних, але розчинних у воді, тому дана реакція протікає без видимих ​​зовнішніх змін.

Водні розчини стрептоміцину сульфату найбільш стійкі при рН = 3-7, а в лужному середовищі легко інактивуються. Активність стрептоміцину сульфату знижується в присутності глюкози, нуклеїнових кислот, пептону, сироватки крові. Він осідає алкалоїдними реактивами, барвниками, а також легко піддається окисленню.

Тетрацикліни стабільні в кислому і нейтральному середовищі і легко руйнуються в лужному, проте, окситетрацикліни руйнуються в кислому середовищі. Хлористоводневий солі тетрациклінів утворюють несумісні сполучення, характерні для хлоридів і алкалоїдів. Натрієві солі у водних розчинах через лужне середовище несумісні з солями органічних основ, кислот і різних металів.

У препаратах серцевих глікозидів під впливом кислот і лугів відбувається гідроліз, знижується їх активність..: Infusi foliorum Digitalis ex 0,5 - 200 mlhydrochlorici 4 ml. Da. Signa. По 1 столовій ложці 3 рази в день

Під впливом кислоти хлористоводневої в лікарському препараті відбувається гідроліз серцевих глікозидів, що містяться в настої наперстянки. Вже через кілька годин активність серцевих глікозидів знижується на 50-60, а через добу - на 80%.

Що стосується вітамінів, то для жиророзчинних вітамінів потрібно враховувати їх легку окислюваність киснем повітря (вітаміни А, Е, D).

Водорозчинні вітаміни В1 (тіаміну хлорид і бромід) руйнуються в лугах і нейтральних розчинах, інактивуються під впливом окислювачів і відновників, особливо в лужному середовищі.

Фармакологічні несумісності - це таке поєднання лікарських речовин, яке в одних випадках призводить до зниження або повної втрати лікувального ефекту, в інших - до посилення його до токсичного чи прояву небажаної побічної дії. Фармакологічна дія проявляється у вигляді синергізму

Синергізм - це наслідок дії спільного використання лікарських речовин, що проявляється в сумації або потенціюванні ефекту окремо взятих речовин. Спостерігається при одночасному або послідовному використанні лікарських речовин.

У складних лікарських препаратах, що містять кілька лікарських речовин, лікар передбачає їх дію в одному напрямку (синергічна дія), а іноді навпаки, лікарські засоби призначаються з явно вираженою протилежною дією (антагоністична дія).

Однак при комбінації лікарських засобів не виключена можливість ослаблення або навіть повної втрати лікувального ефекту в результаті фармакологічної несумісності лікарських речовин. Фармакологічні несумісності бувають: фармакодинамічні, фармакокінетичні, метаболічні.

Істотне значення мають доза, час і шлях введення препарату. Певну роль відіграє фізична і хімічна взаємодія лікарських речовин в шлунково-кишковому тракті. Взаємодія лікарських речовин може проявлятися на етапах всмоктування, розподілу і виділення їх з організму. Частіше доводиться стикатися з явищем антагонізму - протилежної дії на організм.

Прикладом терапевтичної раціональної комбінації лікарських речовин, що діють антагоністично на організм - мікстура Павлова. У її пропис входять кофеїн-бензоат натрію, який діє збудливо на кору головного мозку, і натрію бромід - седативно діє на центральну нервову систему. Павлов вказував, що багато випадків захворюваннь центральної нервової системи - це результат порушення правильного співвідношення процесів збудження і гальмування в корі головного мозку. Тому, змінюючи дозування бромідів і кофеїну залежно від типу нервової діяльності, можна поставити порушені процеси в правильне співвідношення. Так, вміст бромідів в мікстурі може бути в межах від 0,01 до 1,0 г, а кофеїн-бензоату натрію - від 0,001 до 0,3-0,5 м.

В якості антагонізму можна привести в приклад таке поєднання: атропін і гіосциамін паралізують блукаючий нерв, в той час як морфін його збуджує.

Одночасно ці речовини синергічні: заспокоюють нервову систему, зменшують збудження кори головного мозку.

Для місцевої анестезії зазвичай використовується новокаїн з адреналіном, причому новокаїн, крім анестезуючого дії, проявляє також судинорозширювальний ефект. Щоб усунути цю дію, додають розчин адреналіну з вираженим судино звужуючим ефектом. Таке поєднання пролонгує дію новокаїну.

Крім того, антагоністами є: лобелін і морфін - лобелін збуджує дихальні центри, а морфін їх гнітить; стрихнін і хлоральгідрат - стрихнін збуджує руховий відділ нервової системи, а хлоральгідрат - пригнічує і паралізує його; іони К + і Са + + у вигляді розчинних солей - іони К + гальмують діяльність серця, уповільнюють виділення глюкози нирками, збуджують гладку мускулатуру, а іони Са + + навпаки, посилюють серцеву діяльність, збільшують виділення глюкози і розслаблюють гладкі м'язові волокна і т. д.

Таким чином, з наведених прикладів очевидно, що іноді несумісні сполучення, які здаються такими на перший погляд, цілком логічні і мають суттєво важливе значення в медичній практиці. Отже, антагонізм і синергізм необхідно розглядати як дві сторони одного питання. Такі приклади можна віднести до удаваної несумісності.

Розрізняють декілька видів антагонізму: прямий, непрямий, односторонній, двосторонній, конкурентний, частковий.

Прямий односторонній і двосторонній антагонізм відображає результат протилежних впливів різних речовин на одні й ті ж рецептори. Конкурентний антагонізм демонструє різну ступінь спорідненості різних речовин з одними і тими ж рецепторами.

Прямий або істинній антагонізм виникає, коли речовини впливають на різні ділянки рецептора.

Прикладом може бути застосування атропіну сульфату при отруєнні мухоморами - його отрута мускарин збуджує М-холінорецептори, атропін діє протилежно, блокуючи їх.

Різновид прямого антагонізму - конкурентний антагонізм, що виявляється в тому випадку, якщо в організмі одночасно перебувають два з'єднання, близькі по хімічній природі і просторової структурі, внаслідок чого обидві речовини можуть зв'язуватися з одним і тим же рецептором клітини. У такій конкурентній боротьбі перемагає речовина, яке або має більшу хімічну спорідненість до рецепторів, або знаходиться в організмі в більшій концентрації. Прикладом можуть служити взаємини між морфіном та налорфіном - речовиною, що застосовуються для лікування гострого отруєння морфіном. Вони є структурними антагоністами, однак, налорфін має більшу спорідненість до опіоїдних рецепторів і зв'язується з ними, тим самим послаблюючи токсичну дію морфіну на дихальний центр.

Досить часто на практиці зустрічається така несумісність: з метою комплексного лікування запальних захворювань лікар призначає антибіотики для ін'єкцій і сульфаніламідні препарати. Для розчинення антибіотиків застосовується розчин новокаїну (похідне пара-амінобензойної кислоти), в результаті чого зменшується бактеріостатична дія сульфаніламідів, по-скільки його механізм пов'язаний з конкурентним антагоністом - пара-амінобензойною кислотою. Вона включається в структуру фолієвої кислоти, яку синтезують багато мікроорганізмів.

Недоцільно вводити одночасно атропіну сульфат з промедолом через зменшення анальгетичної дії промедолу під впливом атропіну сульфату; аміназин не слід призначати хворим із серцево-судинними захворюваннями, які приймають глікозидні препарати, так як аміназин знижує силу дії серцевих глікозидів, знижується артеріальний тиск, появляється тахікардія, можлива ішемія міокарда. При поєднанні зі снодійними знижується діурез, оскільки змінюється зворотнє всмоктування рідини канальцевим апаратом нирок.

Внаслідок фармакологічного антагонізму несумісні папаверин гідрохлорид з прозерином.

При двосторонньому антагонізмі лікарських препаратів ефект послаблюється незалежно від послідовності їх прийому. Особливо яскраво це виражено на прикладі речовин, що збуджують і пригнічують центральну нервову систему, при отруєнні снодійними засобами застосовують для лікування кофеїн, коразол, фенамін. В умовах попереднього прийому збуджуючих засобів ефект послаблюється, що підтверджує двобічність антагонізму зазначених речовин.

Аналогічним прикладом може служити вплив атропіну сульфату і пілокарпіну гідрохлориду на зіницю ока.

У разі одностороннього антагонізму застосування однієї лікарської речовини виключає можливість подальшої дії іншої. Наприклад, аміназин повністю усуває ефекти норадреналіну і адреналіну.

Під терміном частковий антагонізм розуміють такий вплив, коли одна з речовин знімає не всі, а тільки окремі властивості іншої речовини. Це позитивний момент медичної практики для зниження побічних ефектів деяких лікарських препаратів, так званий синергоантагонізм. Наприклад, при лікуванні шоку широко застосовується морфін гідрохлорид, який, знімаючи явища перезбудження центральної нервової системи, пригнічує також і дихальний центр, що вкрай небажано. Одночасне введення атропіну сульфату попереджує пригнічення дихального центру, не знижуючи протишокового впливу морфіну гідрохлориду на головний мозок.

Приклад часткового антагонізму - коли комбіновані лікарські речовини синергічні в одних ефектах і антагоністичні в інших. Це явище має позитивне значення для медичної практики. Наприклад, при лікуванні гострої пневмонії стрептоміцином і кислотою аскорбіновою не тільки помітно знижується токсичність антибіотика, але і поліпшується динаміка рентгенологічних, лабораторних та клінічних показників.

Аналогічні результати виходять при комбінуванні протитуберкульозних препаратів з піридиновмісними вітамінами: нікотиновою кислотою і піридоксином. Широко поширене призначення кортикостероїдних препаратів з антибіотиками також засновано на явищі синергоантагонізму.

Причини фармакологічних несумісностей залежать не тільки від неправильного поєднання лікарських засобів, які входять до складу лікарського препарату, а також і від хімічного середовища шлунково-кишкового тракту, куди потрапляє лікарський препарат, прийнятий per os.

Наприклад, натрію гідрокарбонат часто застосовується при підвищеній кислотності шлунка, але при цьому не враховується, що утворюється при цьому вуглекислота, яка подразнює слизову шлунка і ще більше підвищує кислотність.

Особливо обережний підхід повинен бути при змішуванні декількох лікарських речовин в одному шприці. У цьому випадку сторонній контроль відсутній і хворому може бути введено токсичне, несумісне поєднання лікарських засобів.

.5 Фактори, що впливають на утруднені поєднання інгредієнтів в різних лікарських формах

Серед чинників, що впливають на дію лікарських речовин, певне значення має лікарська форма (розчини, таблетки, свічки, мазі тощо), що може суттєво відбиватися на дії активної речовини, яка створюється за допомогою різних допоміжних, коригуючих і формоутворювальних речовин. Слід враховувати, що ці речовини можуть впливати на характер взаємодії лікарського засобу й організму: вступати в реакцію з лікарськими інгредієнтами, змінюючи їх активність, порушувати процеси транспортування (абсорбції, всмоктування) і розподілу діючих речовин в організмі та їх виведення (елімінацію).

Інколи лікарські речовини вміщують у капсули, з яких вони повільно вивільняються, що забезпечує поступову і тривалу терапевтичну дію, а також захищає лікарську речовину від руйнівної дії хлор-водневої (соляної) кислоти і ферментів шлунка.

Особливі лікарські форми використовують, щоб запобігти небажаним ефектам з боку лікарської речовини. Наприклад, препарати заліза приймають у капсулах або драже з покриттям, щоб уникнути взаємодії заліза з сірководнем у ротовій порожнині і запобігти утворенню сульфіду заліза й осіданню його на емалі зубів (забарвлення емалі в чорний колір).

Останнім часом розроблено нові лікарські форми (мікрокапсули, мікродраже та ін.), які забезпечують рівномірний і тривалий терапевтичний ефект. Наприклад, сустак є мікрокапсульованою формою нітрогліцерину, яка сприяє подовженню його ефекту. Захисні оболонки, що використовують для виготовлення цих форм, підібрані таким чином, щоб активна речовина вивільнювалася в різних ділянках травного каналу. Такі лікарські форми маскують неприємний смак лікарської речовини, забезпечують належну тривалість ефекту, можливість поєднання несумісних компонентів, збереження їх стабільності у разі чутливості до вологи, світла та інших чинників.

Утруднені випадки приготування розчинів.

Розрізняють 4 групи утруднень. Зв'язаних з фізико-хімічними властивостями прописаних лікарських речовин:

. Повільно і важко розчиненні лікарські речовини у холодній воді.

. Розкладання окислювачів у процесі приготування розчину.

. Нерозчинність лікарських речовин у прописаному розчиннику без допоміжних речовин.

. Погіршення розчинності чи випадання осаду при спільному розчиненні двох лікарських речовин.

Перебороти виникаючі утруднення при приготуванні розчинів дозволяють особливі технологічні прийоми:

попереднє подрібнення речовин і використання підігрітого розчинника;

застосування свіжоперегнаної очищеної води і відповідних фільтруючих матеріалів;

додавання допоміжних речовин з використанням комплексоутворення при приготуванні розчинів і зміна порядку розчинення;

роздільне розчинення лікарських речовин.

Розглянемо найбільш розповсюджені випадки утруднень.

При наявності повільної розчинності речовини, яка викликана міцністю кристалічної решітки, малою швидкістю дифузії важких іонів або відносно поганим змочуванням великих кристалів лікарської речовини розчинником, для прискорення розчинення використовують такі особливі технологічні прийоми як нагрівання розчину (чи розчинника) чи подрібнення речовини в ступці.

До повільно чи важко розчинних в холодній воді при кімнатній температурі речовин відносяться: кислота борна,натрію тетраборат, етакридину лактат, фурацилін, кальцію глюконат і ін.

З метою прискорення приготування розчинів ці речовини розчиняють у гарячій воді, з огляду на їх термостійкість.

У відношенні приготування розчинів фурациліну необхідно враховувати, що його розчинність у киплячій воді 1:5000, причому для поліпшення розчинності, а також для посилення його фармакологічної дії необхідно додавати натрію хлорид у концентрації 0,9%, тобто на 100мл розчину додають 0,9г.

Варто враховувати, що підігрівання розчинника допускається в тому випадку, якщо речовини не розкладаються при нагріванні, і якщо вони виписані в концентраціях, що не перевищують межі їхньої розчинності при звичайній температурі, тому що інакше при охолодженні розчину такі речовини можуть випадати в осад.

Крупнокристалічні речовини, добре розчинні у воді, звичайно важко змочуються нею і повільно дифундують у розчинник, тому їх попередньо подрібнюють у ступці з невеликою кількістю води, а потім частинами додають інший розчинник. До таких препаратів відносяться міді сульфат, алюмокалієві квасці.

Якщо до складу рідких лікарських форм входять речовини, що повільно розчиняються, і вони розкладаються при нагріванні, то в цьому випадку розчинення при нагріванні проводити не слід. До таких речовин відносяться питна сода - натрію гідрокарбонат, що у гарячій воді розкладається з виділенням вуглекислоти і частково утвориться вугленатрієва сіль.

До даної групи особливих випадків розчинення можна віднести також приготування розчинів сильнодіючих і отруйних речовин - фенол і ртуті дихлорид.

Приготування розчину фенолу

Фенол кристалічний чи карболова кислота - це безбарвні тонкі голчасті кристали чи безбарвна кристалічна маса своєрідного запаху. При виготовленні водних розчинів фенолу необхідно враховувати, що кристалічний фенол повільно розчиняється у воді, тому для зручності приготування його водних розчинів виходять з іншого препарату - фенолу рідкого.

Фенол рідкий виготовляють таким чином, що до 100 частин фенолу кристалічного, розплавленого на водяній бані, додають 10 частин води. Утвориться гідрат, що містить не менше 85% фенолу.

При приготуванні розчинів фенолу рідкого треба брати на 10% більше, чим прописано в рецепті. Розчини фенолу в концентрації вище 5%, а також чистий фенол, згідно з наказом №523 відпускають з етикеткою "Поводитися з обережністю".

Приготування розчинів ртуті дихлориду (сулеми)

Особливо отруйна речовина сулема, як правило, прописується в малих кількостях, і вона повільно розчиняється в холодній воді. У цьому випадку краще скористатися заздалегідь приготовленим концентратом.

Сулема є сильним антисептиком. Прописують розчини сулеми у великих розведеннях (1:500 і 1:1000) і застосовують зовнішньо.

Розчиняється вона в 18,5 частинах холодної води і у 3 частинах гарячої води. Водні розчини сулеми мають кислу реакцію. При додаванні натрію хлориду кисла реакція зникає в наслідок утворення комплексної солі і зменшення дисоціації ртуті дихлориду.

Це особливо важливо при приготуванні концентрованих розчинів сулеми. Розчиняючи, наприклад, рівні кількості сулеми і хлориду натрію можна одержати 10% розчин сулеми, у той же час як без додавання хлориду натрію ми можемо одержати розчин з концентрацією сулеми тільки 5%.

Концентрати сулеми можуть бути приготовлені також з таблеток сулеми, що випускаються промисловістю по 0,5г і 1,0г у суміші з рівною кількістю натрію хлориду і підфарбовані еозином.

При розчиненні таких таблеток виходить розчин рожевого кольору. Це робиться для того, щоб не переплутати розчин сулеми з іншими розчинами.

При приготуванні розчину із сухого порошку сулеми в підставку відмірюють гарячу воду і розчиняють у ній сулему, отриману в провізора -технолога, з огляду на правила роботи з отруйними речовинами. До розчину сулеми додають для підфарбовування 2-3 краплі розчину еозинату натрію (1:1000), потім проціджують у заздалегідь приготовлений флакон для відпуску з безбарвного скла.

Приготований розчин сулеми відпускають в опечатаному флаконі з етикетками "Отрута", "Поводитися з обережністю", "Сулема 0,05%". Крім того, наклеюють етикетку з зображенням черепа і схрещених кісток. На сигнатурі роблять оцінку, чим підфарбований розчин.

Приготування розчинів окислювачів

В аптечній практиці приходиться готувати водні розчини з лікарських засобів, що легко розкладаються під впливом органічних речовин, тому що вони є сильними окислювачами. До таких речовин відносяться калію перманганат, срібла нітрат. Ці речовини легко руйнуються в процесі приготування розчину, зокрема при проціджуванні чи фільтруванні розчинів через допоміжні матеріали органічного походження (папір, марля, вата). Крім того, фільтрувальний папір адсорбує на своїй поверхні значну кількість іонів срібла. Встановлено, що руйнування окислювачів знижується зі зменшенням концентрації розчинів і, особливо, якщо фільтр і вату попередньо промити гарячою водою.

Щоб уникнути небажаних процесів такі препарати рекомендується розчиняти у свіжоперегнаній чи прокип'яченій очищеній воді, що не містить органічних домішок, причому воду попередньо фільтрують щоб уникнути наступного проціджування розчинів. У разі потреби такі розчини більш доцільно фільтрувати через скляний фільтр №1.

Технологія розчинів калію перманганату аналогічна, однак при їхньому виготовленні варто враховувати концентрацію прописаного розчину і розчинність речовини у воді (повільно розчинний у холодній воді 1:18 і набагато краще в гарячій воді-1:3,5).

Утруднені випадки приготування різних лікарських форм..: Novocaini 0,310,00,3Ammonii caustici 10 ml.Da.Signa.Для втирань.

Даний лікарський препарат комбінований лінімент емульсія - розчин до складу якого входять дві сильнодіючі світлочутливі речовини - новокаїн і хлороформ; пахучі, леткі - ментол і розчин аміаку.  
Олія соняшникова і розчин аміаку утворюють емульсію. Роль емульгатора виконує амонійна сіль вільних жирних кислот соняшникової олії. Оскільки вільних жирних кислот в оліях не багато, утворюється грубо дисперсна емульсія. Затруднення викликає введення новокаїну. Він не розчиняється в маслах, добре розчиняється в воді. Але в водному розчині аміаку із соляно - кислого новокаїну виділяється основа новокаїну, не розчинна в воді і добре розчинна в хлороформі. У флаконі для відпуску в розчинні аміаку розчиняють новокаїн. Осад основи новокаїну розчиняють в хлороформі, добавляють розчин ментолу в соняшниковій олії, який готують перед цим у іншому флаконі

Лініменти оформляють етикеткою “Зовнішнє”, додатковою етикеткою „Перед застосуванням збовтувати”.: Unquenti Kalii iodidi 30,0Plumbi subacetatis 2 mlfiat unquentum.. Signa. Мазь

При змішуванні мазі з розчином свинцю ацетату основного вона здобуває яскраво-жовтий колір у результаті утворення свинцю йодиду..: Argenti nitratis 0,5hydrochloridi 0,251,025,0fiat unquentum. Signa. Наносити на уражену ділянку

Анестезин у даному сполученні окисляється, а срібла нітрат відновлюється до металевого. Мазь чорніє. Відбувається реакція окислювання-відновлення..: Iodi 0,05iodidi 0,1oxydi 0,50,1Cacao q.s.fiat suppositorium.tales doses numero 10.. По 1 свічі 2 рази в день

При взаємодії йода з іхтіолом має місце окислювально-відновна реакція, унаслідок чого супозиторна маса темніє..: Zinci oxydi 10,0salicilici 4,06,0purificatae 40 ml. Da.. Втирати в шкіру (суспензія)

Відбувається реакція нейтралізації, у результаті утвориться цинку саліцилат, що швидко затвердіває.

2.6 Способи усунення фармацевтичних несумісностей

Проблема усунення несумісностей є частиною загальної проблеми стабілізації лікарських препаратів.

Основні способи усунення несумісностей можна класифікувати наступним чином:

застосування технологічних прийомів без зміни складу лікарської форми (певна послідовність розчинення, фракційне приготування з наступним обўєднанням в одній формі);

введення в пропис допоміжних речовин (стабілізаторів, емульгаторів, вологоадсорбентів та ін.); або частковою заміною складу розчинника, основи;

заміна лікарської речовини (по узгодженню з лікарем);

заміна лікарської форми;

виділення одного з несумісних компонентів і відпуск у двох формах.

Вибір способу залежить від причини несумісності, виду лікарської форми, наявності допоміжних речовин та інших факторів.

Отже, при реалізації способів усунення несумісності інгредієнтів в лікарських формах слід дотримуватись нижче приведених рекомендацій:

. Для попередження нерозчинності речовин в рідких лікарських формах можна використати:

а) заміну нерозчинної лікарської речовини його фармакологічним аналогом (кодеїну - кодеїну фосфату, теофіліну - еуфіліном, барбіталу - барбітолом -натрію);

б) додавання допоміжних речовин, здатних покращити розчинність за рахунок комплексоутворення (наприклад, калію йодиду для розчинення кристалічного йоду у водних і спиртових розчинах);

в) додавання речовин, що створюють оптимальне значення рН (натрію гідрокарбонату, кислоти борної, буферних розчинів);

г) додавання солюбілізаторів:

ПАР-твіну-80;

Співрозчинників (води, етилового спирту, ацетону, димексиду, гліцерину);

Гідротропних комплексоутворювачів (багатоосновних карбонових кислот, амінокислот, амінів, зокрема гексаметилентетраміну, натрію бензоату, натрію саліцилату);

. Для попередження не змішуваності лікарських речовин використовують:

а) додавання ПАР-емульгаторів (ланоліну, Т2, твіну-80 та ін.) в мазях, лініментах, супозиторіях (наприклад в сумішах гліцерину з вазеліном; вазеліну і водних рідин);

б) додавання структуроутворювачів (загущувачів) - аеросилу, бентоніну. (наприклад в сумішах димексиду з супозиторними гідрофобними основами; вазеліну з олією рициновою - 3% аеросилу від кількості олії);

в) зміна однієї речовини, або її частини (наприклад, зміна етилового спирту 70% на 90% в сумішах з олією рициновою);

г) виділення з суміші компоненту, що не змішується і відпускають його окремо (наприклад, валідол в сумішах з галеновими препаратами).

. Для попередження відволоження сумішей використовують:

а) попереднє підсушування лікарських речовин, що є кристалогідратами (натрію сульфат, магнію сульфат);

б) додаванням вологоадсорбентів (вологорегуляторів): аеросилу А-380, висушеного крохмалю або білої глини, кальцію карбонату, кальцію гліцерофасфат. Аеросилу додають 0,01-0,03 г на 1 порошок; висушеного крохмалю - 0,02-0,05 г;

в) фракційне змішування лікарських речвин, що викликають відволоження, з наступним обўєднанням в одній масі;

г) виділення з лікарської форми однієї із взаємодіючих речовин і відпуск у двох формах.

. Експериментальна частина

3.1 Аналіз рецептури аптеки за період виробничої практики відносно рецептів з утрудненою технологією

При надходженні в аптеку скрутних прописів необхідно спочатку з'ясувати причину утруднення, а потім, керуючись фізико-хімічними властивостями вхідних речовин, підібрати відповідний спосіб приготування.

Найбільш типові випадки скрутних рецептури і можливі способи їх усунення..: Natrii benzoatis 4,0chloridi 5,0purificatae 150 ml. Da. Signa. По 1 столовій ложці 3 рази в день

У процесі приготування мікстури за загальними правилами технології рідких ліків масооб'ємним способом утворюється осад важко-розчинної у воді кальцію бензоату. При змішуванні розрахованих кількостей води і концентрованих розчинів, приготованих порізно, осаду не утворюється..: Iodiiodidi aa 2,5purificatae ad 10 ml. Da. Signa. Для змазування запалених ділянок шкіри.

При змішуванні іхтіолу з розчином йоду в калію йодиді спостерігається виділення сульфоіхтіолових кислот у вигляді чорної смолистої маси. Прозорий розчин можна отримати, якщо приготувати окремо розчини йоду в калії йодиді і іхтіола у воді, а потім обидва розчини злити..: Novocaini 10,0Furacilini (1:5000) 500 ml  
 Spiritus aethylici 90 % 15 ml. Sterilisа!Da. Signa. Для змочування уражених ділянок шкіри.

Розчин при стерилізації набуває темно-бурого забарвлення, тому його готують наступним чином. Фурацилін в кількості 0,1 г розчиняють при нагріванні в 500 мл води для ін'єкцій і додають 15 мл 90% спирту. Розчин фільтрують у флаконах для відпуску, закупорюють і стерилізують текучою парою при 100 ° С протягом 45 хвилин. Потім до охолодженого розчину додають в асептичних умовах новокаїн. Виходить прозорий розчин жовтого кольору..: Ichthyoli 12,0radicis Glycyrrhizae q.s., ut fiant № 30 Da. Signa. По 1 пігулці 3 рази в день

Пігулки з пахучою речовиною - іхтіолом, прописаною в великій кількості. Утруднення пов'язано з великою кількістю лікарської речовини. Її прописано 0,4 г на кожну пігулку, тому після додавання консистентних речовини можуть вийти пігулки вагою більше 0,5 г, що не відповідає вимогам фармакопеї. Іхтіол перед введенням слід упарити.

У попередньо підігріту ступку поміщають іхтіол і розподіляють його по внутрішній поверхні. Після охолодження додають порошок солодки до одержання пілюльної маси необхідної консистенції. За загальними правилами готують пігулки, обсипають лікоподієм, оформляють до відпуску. Якщо, незважаючи на упарювання, вага готової пілюльний маси перевищує 15,0 г (тобто на одну пігулку виходить більш 0,5 г), пілюльну масу ділять на дві рівні частини і викочують 60 пігулок. Хворого попереджають, що приймати потрібно по дві пігулки одночасно.

У деяких випадках лікарські речовини можуть бути нерозчинні або малорозчинні в прописаних розчинниках. Шляхом заміни розчинника можна регулювати їх розчинність..: Picis liquidaepraecipitati aa 10,0

Tincturae Capsici 1 mlsalicylici 1,0Ricini 1,5aethylici 70 % 50 ml . Da. Signa. Наносити на уражені ділянки шкіри.

Дьоготь і рицинова олія розчиняються в спирті міцністю не нижче 90%. При змішуванні порошку сірки з рициновою олією, яка обволікає сірку, утворюється нерозчинна тягуча маса, що випадає в осад.

Для усунення несумісності необхідно 70% спирт замінити 90%. Сірку розтирають у ступці з настойкою стручкового перцю. Саліцилову кислоту, дьоготь і рицинову олію розчиняють в 90% спирті і при постійному розтиранні змивають сірку отриманим спиртовим розчином з ступки у флакон для відпуску..: Iodi 0,1iodidi 1,0 5,0Vaselini 5,0 . Da. Signa. Растирание

У даному прописі вводити калію йодид нераціонально, так як йод добре розчиняється в хлороформі. Слід вказати лікарю про виключення з пропису калію йодиду (для розчинення якого необхідно додавати воду, яка не змішується з хлороформом і маслом вазеліновим).

Шляхом застосування різних допоміжних речовин як розчинники, стабілізаторів, антиоксидантів, речовин, що регулюють рН, мазевих основ, провізор-технолог уникає утруднень допущенаних в рецептах.

3.2 Приклади рецептурних прописів із затрудненою технологією, причини затруднень, шляхи їх подолання

Rp.: Acidi salicylici 2,010,0aethylici 40 ml. Da.Signa. Для розтирань

Для розчинення іхтіолу необхідно за узгодженням з лікарем половину спирту (20 мл) замінити ефіром..: Mentholi 0,110,0. Da. Signa. Вушні краплі

Даний пропис - фізична несумісність. Ментол розчиняється в гліцерині в співвідношенні 1:500, у рецепті співвідношення 1:100. Препарат відпуску не підлягає..: Solutionis Iodi spirituosae 10 % 0,5 mlAcidi borici 2 % 100 ml . Da. Signa. Примочка

При змішуванні спиртового і водного розчину змінюються умови розчинності йоду, що виділяється у вигляді дрібних кристалів, що роблять припікаючу дію. Очні краплі чи примочки з осадом не відпускаються..: Sol. Calcii chloridi 10 % - 200 mlhydrochloridi 0,2. Da. Signa. По 1 столовій ложці 3 рази в день

У даному випадку в осаді буде знаходитися папаверину гідрохлорид (сильнодіюча речовина), у результаті зниження розчинності під впливом кальцію хлориду (вплив однойменного іона)..: Hexamethylentetramini 0,3salicylatis 0,5natrii benzoatis 0,05, fiat pulvis.tales doses № 10.. По 1 порошку 3 рази в день

При готуванні порошків із сухих речовин суміш відволожується на другий день. Якщо в пропис ввести злегка відсирений уротропін (волога до 3%), то суміш втрачає сипкість вже в ступці..: Solutionis Protargoli 2 % 100 mlsulfatis 0,5. Da. Signa. Очні краплі

У даному випадку коагуляція протарголу обумовлена зняттям електричного заряду з часток протарголу. Одночасно буде утворюватися осад цинку альбуміната. Очні краплі відпустці не підлягають.

Наявність інформаційно-методичного матеріалу в аптеці з питання.

Найкращим інформаційним матеріалом для провізора-технолога є Державна Фармакопея України (наказ МОЗ України від 12.03.2001 № 95 «Про затвердження і введення в дію Державної Фармакопеї України (1 видання)» та введенням в дію доповнень до Державної Фармакопеї України).

Також в аптеках є великий запас книжок «Аптечна технологія ліків»

У великих аптеках для керівництва і проведення методичної і консультативної роботи організовуються спеціальні методичні відділи.  
Контрольно-аналітичні лабораторії проводять обласні і районні наради і конференції по контролі якості аптечної продукції, видають інформаційні листи, методичні матеріали, накази, спрямовані на удосконалювання внутрішньо-аптечного контролю й усунення причин, що заважають поліпшенню якості ліків.

Заходи, що проводять в аптеці з метою підвищення рівня знань працівників з даного питання, зменшення поступлення несумісних прописів в аптеку.

Удосконалення знань та досвіду для працівників фармацевтичної галузі - це один з визначальних принципів їх роботи, бо від кваліфікації провізора­фармацевта залежить здоров’я або навіть життя людини. Це особливо актуально сьогодні, коли зростає обсяг медичної інформації та збільшується номенклатура лікарських засобів.

Державна служба з лікарських засобів проводить інформаційно-методичні семінари для аптечних та лікувально-профілактичних закладів

Адже, арсенал сучасної фармакотерапії постійно розширюється, систематично з’являються нові наукові дані про властивості, застосування традиційних лікарських засобів, їх взаємодію і сумісність в організмі.

Також фармацевтичні працівники проходять атестацію - оцінка кваліфікації спеціаліста, у т.ч. фармацевта, обсягу його знань, досвіду, яка підтверджує ступінь можливого виконання встановлених обов’язків. Державна Атестація регламентується нормативно-правовими документами.

Висновок

Медичним працівникам необхідно бути дуже уважними при призначенні лікарської терапії, особливо при комбінованому призначенні препаратів. Не можна повністю виключати можливість і несумісність ліків, якщо навіть така раніше не була описана. Слід пам'ятати, що будь-яке призначення лікарських засобів повинно бути мотивоване, раціонально і доцільно. Не можна також забувати про побічні дії лікарської терапії. Кожен лікар, фельдшер, фармацевт повинен бути достатньо інформований як про давно застосовуються препарати, так і про новинки у фармакології. Це допоможе уникнути ускладнень призначеного лікування.

Характер дії лікарських речовин залежить від індивідуальних особливостей організму. Інтегральна реакція організму на лікарську речовину визначається низкою чинників: видовими особливостями, спадковістю, рівнем розвитку, функціональним станом тощо. Серед фізіологічних чинників традиційно виділяють стать, вік і масу тіла. Певного значення крім функціональних особливостей надають різним патологічним станам організму.

Серед чинників, що впливають на дію лікарських речовин, певне значення має лікарська форма, яка створюється за допомогою різних допоміжних, коригуючих і формоутворювальних речовин. Слід враховувати, що ці речовини можуть впливати на характер взаємодії лікарського засобу й організму: вступати в реакцію з лікарськими інгредієнтами, змінюючи їх активність, порушувати процеси транспортування (абсорбції, всмоктування) і розподілу діючих речовин в організмі та їх виведення (елімінацію).

Фізична лікарська залежність - це такий стан організму, який проявляється інтенсивними фізичними розладами (зниження артеріального тиску, порушення дихання, болі та ін.), котрі припиняються з уведенням лікарської речовини.

Основні способи усунення несумісностей можна класифікувати наступним чином:

застосування технологічних прийомів без зміни складу ЛФ (певна послідовність розчинення, фракційне приготування з наступним обўєднанням в одній формі);

введення в пропис допоміжних речовин (стабілізаторів, емульгаторів, вологоадсорбентів та ін.); або частковою заміною складу розчинника, основи;

заміна ЛР (по узгодженню з лікарем);

заміна ЛФ;

виділення одного з несумісних компонентів і відпуск у двох формах.

Список використаної літератури

Аптечна технологія ліків. Метод. реком. до викон. та оформ. курсових робіт для студ. спец. «Фармації» / Т.Г. Ярних, О.І. Тихонов, В.О. Соболєва та ін.; За ред. проф. Т.Г. Ярних - Х.: Вид-во НФаУ, 2009. - 24 с.

Аптечна технологія ліків. Підручник для студентів фармацевтичних напрямків. Півненко Г.П. За ред. Ямпольскої М. М.

Технологія ліків. Навчально-методичний посібник: Навч. посіб. для студ. вищ. навч. закл. / О.І. Тихонов, П.А. Логвін, С.О. Тихонова, О.В. Мазулін, Т.Г. Ярных, О.С. Шпичак, О.М. Котенко; За ред. О.І. Тихонова. - Х.: НФаУ; Оригінал, 2009.