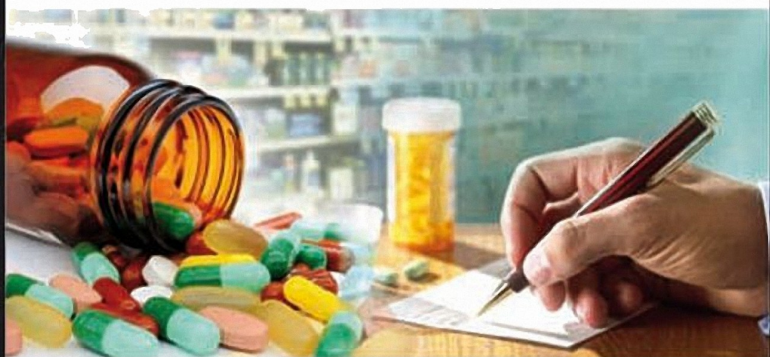




ТЕХНОЛОГИЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ:
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ НЕСОВМЕСТИМОСТЬ
ИНГРЕДИЕНТОВ В ПРОПИСЯХ РЕЦЕПТОВ



Ю. А. Полковникова, В. Ф. Дзюба,
Н. А. Дьякова, А. И. Сливкин

Ю. А. ПОЛКОВНИКОВА,
В. Ф. ДЗЮБА,
Н. А. ДЬЯКОВА,
А. И. СЛИВКИН

ТЕХНОЛОГИЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ: ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ НЕСОВМЕСТИМОСТЬ ИНГРЕДИЕНТОВ В ПРОПИСЯХ РЕЦЕПТОВ

Учебное пособие
Издание третье, стереотипное



ЛАНЬ

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • МОСКВА • КРАСНОДАР
2021

УДК 661.12
ББК 52.8я723

Т 38 Технология изготовления лекарственных форм: фармацевтическая несовместимость ингредиентов в прописях рецептов : учебное пособие для СПО / Ю. А. Полковникова, В. Ф. Дзюба, Н. А. Дьякова, А. И. Сливкин. — 3-е изд., стер. — Санкт-Петербург : Лань, 2021. — 140 с. — Текст : непосредственный.

ISBN 978-5-8114-7421-9

Согласно типовым профессионально-должностным требованиям специалист аптеки обязан знать затруднительные, нерациональные, несовместимые лекарственные прописи; классификацию несовместимостей; порядок отпуска лекарственных средств при наличии несовместимости или технологических затруднений и уметь выявлять физико-химическую, химическую, фармакологическую несовместимость при изготовлении лекарственных форм.

Пособие рекомендуется для студентов медицинских и фармацевтических колледжей направления «Фармация» при изучении профессионального модуля «Изготовление лекарственных форм и проведение обязательных видов внутриаптечного контроля».

УДК 661.12
ББК 52.8я723

Рецензенты:

М. А. ОГАЙ — доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии Пятигорского медико-фармацевтического института (филиала) Волгоградского государственного медицинского университета;

А. В. ПАНТЮХИН — доктор фармацевтических наук, доцент, зав. кафедрой фармацевтической технологии и биотехнологии Саратовского государственного медицинского университета им. В. И. Разумовского.

Обложка
Ю. В. ГРИГОРЬЕВА

© Издательство «Лань», 2021
© Коллектив авторов, 2021
© Издательство «Лань»,
художественное оформление, 2021

ВВЕДЕНИЕ

Изготовление лекарственных препаратов по магистральным прописям врачей имеет очень большое значение в современной медицине, так как позволяет решать проблему индивидуального подхода к лечению конкретного больного, назначать больным лекарственные препараты, промышленный выпуск которых не может быть обеспечен в силу их специфических физико-химических свойств, ограниченного спроса, срока хранения; особенно это актуально для детской и геронтологической медицины.

Согласно типовым профессионально-должностным требованиям специалист аптеки обязан знать затруднительные, нерациональные, несовместимые лекарственные прописи; классификацию несовместимостей; порядок отпуска лекарственных средств при наличии несовместимости или технологических затруднений и уметь выявлять физико-химическую, химическую, фармакологическую несовместимость при изготовлении лекарственных форм.

1. КЛАССИФИКАЦИЯ НЕСОВМЕСТИМЫХ СОЧЕТАНИЙ

Причинами появления несовместимых сочетаний в прописях рецептов, изготовления лекарственных форм по несовместимым прописям и отпуска их из аптеки могут быть:

- отсутствие необходимой информации в справочных материалах, научной литературе о физико-химических и фармакологических свойствах новых лекарственных и вспомогательных веществ, о взаимодействии лекарственных веществ между собой и со многими вспомогательными веществами, о механизмах физико-химического, химического взаимодействия при сочетании лекарственных веществ и препаратов в одной прописи;
- некомпетентность врача, специалистов, имеющих право выписки рецептов, провизоров и фармацевтов, незнание ими физико-химических и фармакологических свойств ингредиентов прописи и механизмов их взаимодействия;
- сложность прогнозирования поведения веществ в многокомпонентных составах;
- неумение провизора и фармацевта распознать «скрытую несовместимость», отрицательный результат которой не имеет визуальных проявлений или может проявиться у больного дома, в медицинских организациях при хранении (особенно в неблагоприятных условиях), в организме больного (в среде биологических жидкостей).

Признаки взаимодействия лекарственных веществ

- изменение агрегатного состояния (был порошок, получилась жидкость);
- изменение характера дисперсной системы (нарушение однородности, образование осадка, появление капель жидкости);
- изменение цвета состава в процессе или после изготовления;
- выделение газа и появление запаха, несвойственного ингредиентам прописи;

- воспламенение, взрыв смеси;
- изменение фармакологического действия, появление токсичных свойств (во всех случаях, особенно при фармацевтической несовместимости без видимых внешних проявлений или при взаимодействии ингредиентов прописи с компонентами биологических сред организма).

Отрицательные результаты взаимодействия

Взаимодействие в случае несвоевременного выявления фармацевтической несовместимости приводит к отрицательным результатам: невозможности точного дозирования, потере, ослаблению или изменению фармакологического эффекта, усилению побочного или появлению токсического действия, переходу болезни в хроническую стадию в случае потери или ослабления фармакологического эффекта лекарственного препарата.

Часто токсический или аллергический эффекты, вызванные применением несовместимого сочетания веществ прописи, могут быть усилены ксенобиотиками, накопление которых идет в организме в процессе жизнедеятельности (БАДы, косметические средства, детергенты и др.).

Классификация несовместимых сочетаний

Несовместимость по характеру процессов, ее вызывающих, делят на две группы:

- фармацевтическая несовместимость;
- фармакологическая несовместимость.

В тех случаях, когда причиной несовместимости является изменение физических свойств (отсыревание порошков, расслоение эмульсий, выпадение осадков лекарственных веществ и др.), *нерациональные прописи называют физическими несовместимостями*. Если же в основе нерациональных прописей лежат химические реакции, т. е. прописанные вещества реагируют между собой, в результате чего образуются новые вещества с другими свойствами, то имеет место *химическая несовместимость*, что влечет за собой нарушение точности дозирования, образование состава неэффективного или токсичного для больного. Часто процессы взаимодействия могут быть усилены факторами внешней среды (температура, свет,

влага, повышенное содержание в воздухе паров и газов, различные виды излучения и др.) и биологической среды организма.

Несовместимые сочетания могут встречаться в любой лекарственной форме, но проявляться по-разному. Наиболее активно несовместимости проявляются в лекарственных формах с жидкой дисперсионной средой (водной), наиболее часто в жидкостях, подвергающихся термической стерилизации. К таким лекарственным формам относятся лекарственные формы для детей, инъекционные лекарственные формы, стерильные растворы на раны, для лечения ожогов, вводимые в полости, не содержащие микроорганизмов.

Зависимость скорости химической реакции от температуры описана правилом Вант-Гоффа — скорость химической реакции возрастает в 2–4 раза при повышении температуры на каждые 10°C.

В меньшей степени и медленнее процессы взаимодействия проявляются в твердых и мягких лекарственных формах.

В зависимости от характера процессов, лежащих в основе несовместимого сочетания ингредиентов, фармацевтическую несовместимость подразделяют на физико-химическую, в том числе физическую, химическую.

2. НЕРАЦИОНАЛЬНЫЕ ПРОПИСИ И ЗАТРУДНИТЕЛЬНЫЕ СЛУЧАИ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Часто сочетания, в которых протекают процессы взаимодействия с образованием нетоксичных для организма продуктов реакции, но с ослаблением или потерей требуемого фармакологического эффекта, называют *нерациональным*.

Нерациональные сочетания ингредиентов следует считать несовместимыми.

Затруднительные прописи — это такие сочетания лекарственных веществ, по которым фармацевт в силу своих профессиональных знаний может приготовить лекарственный препарат, прибегая к особым технологическим приемам.

Несовместимость зависит от количественного соотношения ингредиентов, технологии изготовления, влияния факторов внешней среды, условий хранения, может носить целесообразный характер.

В технологии встречаются прописи лекарственных препаратов, в которых лечебный эффект обусловлен продуктами реакции. Примерами могут служить жидкость Демьяновича (раствор кислоты хлористоводородной и тиосульфата натрия — выделение свободной серы); «шипучие» суппозитории, слабительное действие которых обусловлено выделяющимся углерода диоксидом; эвтектические смеси порошков, которые отпускаются в качестве зубных капель; разложение гексаметилентетрамина при пероральном применении в кислой среде желудка до образования антисептика формальдегида и др.

Иногда в случае своевременного определения несовместимого сочетания ингредиентов при фармацевтической экспертизе рецепта возможно предотвращение проявления фармацевтической несовместимости в лекарственном препарате.

3. НЕСОВМЕСТИМОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ОБУСЛОВЛЕННАЯ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИМИ ЯВЛЕНИЯМИ

Причинами физико-химических несовместимостей могут быть:

- 1) нерастворимость лекарственных препаратов и условия, ухудшающие их растворимость;
- 2) коагуляция коллоидных систем и растворов высокомолекулярных соединений. Расслоение эмульсий;
- 3) расслоение и расплавление сложных порошков;
- 4) адсорбционные явления в лекарственных препаратах.

3.1. НЕСОВМЕСТИМОСТИ В ТВЕРДЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ

В твердых лекарственных формах ввиду низкой скорости твердофазных химических реакций наиболее часто встречаются физические несовместимости.

3.1.1. Отсыревание и потеря сыпучести в порошках

Отсыревание и потеря сыпучести в порошках происходят вследствие повышения влажности смеси, особенно при наличии в прописи щелочных или щелочно-реагирующих веществ за счет:

- адсорбции водяных паров из воздуха;
- образования эвтектики;
- выделения кристаллизационной воды при сочетании в порошках кристаллических форм лекарственных препаратов.

Известно, что гигроскопичность вещества зависит от относительного давления пара его насыщенного раствора. В тех случаях, когда это давление пара меньше, чем давление водяного пара при обычной влажности воздуха, приготовленная смесь порошков притягивает влагу воздуха, причем смесь становится более гигроскопичной, чем каждый ее компонент в отдельности. Так, например, чистый натрия хлорид не гигроскопичен, а при содержании незначительной примеси солей кальция или магния очень быстро увлажняется. Калия бромид и натрия бромид, взя-

тые отдельно, не увлажняются на воздухе, а смесь расплывается.

К числу гигроскопических веществ и препаратов относятся соли алкалоидов, гликозиды, антибиотики, ферменты, органопрепараты, сухие экстракты, гидролизующиеся вещества, соли азотной, азотистой, фосфорной кислот, кальция хлорид и др.

На отсыревание сложных порошков оказывают влияние количественные соотношения ингредиентов, характер их смешивания, влажность исходных ингредиентов, относительная влажность воздуха в помещении, продолжительность хранения порошков, упаковочный материал.

Из перечисленных факторов самое существенное влияние оказывает относительная влажность воздуха в помещении.

Большинство отсыревающих смесей теряет сыпучесть и увлажняется при относительной влажности воздуха 50–60% и выше. При относительной влажности 30–40% и менее многие смеси порошкообразных веществ остаются сыпучими.

Существуют и такие сочетания лекарственных веществ, которые настолько гигроскопичны, что притягивают влагу и отсыревают при любых значениях относительной влажности воздуха. Такой смесью, например, является сочетание гексаметилентетрамина с кислотой аскорбиновой, которые при совместном назначении отсыревают даже в эксикаторе. Следует отметить, что при отсыревании порошков, в которых сочетаются ингредиенты кислого и щелочного характера, между ними происходит взаимодействие (реакции нейтрализации, окисления), и физическая несовместимость переходит в физико-химическую или химическую.

Другие факторы влияют в основном на скорость наступления процесса отсыревания, но не предотвращают этот процесс.

Например, влажность компонентов оказывает значительное влияние: порошки, приготовленные из веществ, имеющих повышенную влажность, отсыревают в несколько раз быстрее, чем приготовленные из сухих.

Rp.: Coffeini-natrii benzoatis 0,05
Hexamethylenetetramini 0,3
Natrii salicylatis 0,5
Misce, fiat pulvis
Da tales doses № 10
Signa: По 1 порошку 3 раза в день

Порошки, приготовленные по этой прописи из сухих компонентов, отсыревают только на другой день. Если же в пропись ввести гексаметиленetetрамин с влажностью 3–5%, то смесь теряет сыпучесть уже в ступке.

Степень измельчения и характер смешения ингредиентов также влияют на отсыревание. Чем мельче измельчено вещество, тем оно более гигроскопично.

Rp.: Dimedroli 0,05
Natrii hydrocarbonatis 0,25
Glucosi 0,2
Misce, fiat pulvis
Da tales doses № 12
Signa: По 1 порошку 2 раза в день

Если в затертой глюкозой ступке растереть димедрол, натрия гидрокарбонат и глюкозу, то масса увлажнится через 10–15 мин. Так как основной компонент, вызывающий отсыревание, — натрия гидрокарбонат, то рационально димедрол растереть с глюкозой, а затем осторожно смешать с натрия гидрокарбонатом. В этом случае порошки сохраняют сыпучесть в течение 3–4 сут.

При определении несовместимостей в порошках необходимо учитывать также количественные соотношения ингредиентов. Так, порошки с меньшим количеством димедрола сохраняют сыпучесть в течение двух недель.

Существенное влияние на скорость процесса отсыревания оказывает упаковочный материал, поскольку порошки, помещенные в вощеную бумагу, в меньшей степени подвергаются воздействию влаги.

В практической работе необходимо учитывать, что многие сложные порошки, в состав которых входит эуфиллин, отсыревают. Эуфиллин гигроскопичен и при сочетании с веществами, имеющими кислый характер, вступает с ними во взаимодействие (реакция нейтрализации). Смеси

при этом расплываются и часто желтеют (реакция окисления — восстановления). В определенных условиях эуфиллин несовместим с кислотой аскорбиновой, солями слабых оснований и сильных кислот: димедролом, дибазолом, спазмолитином (алкалоиды и соли азотистых оснований). Во всех случаях необходимо эуфиллин по согласованию с врачом отпускать отдельно.

Rp.: Phenobarbitali 0,05

Dibazoli 0,03

Euphyllini 0,03

Rutini 0,1

Acidi ascorbinici 0,2

Misce, fiat pulvis

Da tales doses № 12

Signa: По 1 порошку 3 раза в день

Сразу после приготовления порошки отсыревают, образуя липкую массу. Если с согласия врача заменить эуфиллин на эквивалентное количество теофиллина (0,12 г), порошки не отсыревают в течение 10 дней даже при относительной влажности 75–80%.

Потеря сыпучести порошками может происходить за счет образования *эвтектики*, которая характеризуется тем, что она более низкоплавкая, чем близкие по составу к ней сплавы данных компонентов. При смешивании некоторых порошкообразных веществ наблюдается резкое снижение температуры плавления смеси по сравнению с температурой плавления исходных ингредиентов.

Постоянство и низкий уровень температуры плавления эвтектики по сравнению с температурами плавления исходных веществ обусловлены искажениями кристаллической решетки и наличием дефектов (вакансий, дислокаций и др.) у тонкого граничного слоя на поверхности раздела компонентов.

Эвтектику приходится считать частным случаем растворения, а именно раствором, одновременно насыщенным обоими компонентами. В результате взаимодействия компонентов либо получаются густые малоподвижные жидкости, трудно кристаллизующиеся и склонные к значительному переохлаждению, либо смесь просто комкуется и теряет сыпучесть.

Процесс образования жидкостей зависит не только от природы взятых лекарственных средств, но и от влияния внешних факторов: температуры воздуха в помещении (особенно в тех случаях, когда температура плавления эвтектики близка к комнатной); количественного соотношения, механического воздействия, значения криоскопических констант, технологии изготовления. Например, эвтектические смеси образуются при следующих соотношениях ингредиентов: 1,0 камфоры — 0,85 фенилсалицилата; 1,0 камфоры — 0,67 хлоралгидрата, 1,0 фенилсалицилата — 1,5 фенола и др.

При иных соотношениях компонентов полного плавления смеси не будет, наблюдается образование вязкой массы.

Упаковочный материал не влияет на плавление смесей. Порошки расплавляются независимо от того, будут они завернуты в простую или вощеную бумагу.

Что касается относительной влажности воздуха помещений, влажности препаратов, то эти факторы на скорость плавления смеси влияния не оказывают.

Легко образуют эвтектические смеси ментол, тимол, камфора, бромкамфора, хлоралгидрат, фенилсалицилат, резорцин (табл. 1).

Таблица 1

Компоненты, образующие эвтектические смеси

№ п/п	Состав смесей, %	Температура плавления, °C	
		ингредиентов	смесей
1	Камфора 50,0 Хлоралгидрат 50,0	171–176 57	60
2	Фенилсалицилат 47,0 Камфора 53,0	40 171–176	6
3	Ацетанилид 53,9 Резорцин 46,1	113–115 100–112	24
4	Ацетанилид 66,7 Тимол 33,3	113–115 50–51,5	24,5
5	Ацетанилид 42,7 Хлоралгидрат 57,3	113–115 57	25
6	Уретан 93,2 Хинин 6,8	48–51 175	43

В случае прописывания веществ, образующих эвтектику, рецепты не подлежат выполнению, за исключением тех случаев, когда эвтектика предусматривается врачом (например, в стоматологической практике выписывают зубные капли).

3.1.2. Выделение воды кристаллизационной

При смешивании некоторых лекарственных веществ, содержащих воду кристаллизационную, разрушается кристаллизационная решетка, образуются новые вещества, не содержащие или содержащие в меньшем количестве воду кристаллизационную. Выделяется вода, смесь отсыревает.

Rp.: Dibasoli 0,005
Thiaini bromidi 0,005
Natrii phosphatis 0,3
Misce, fiat pulvis
Da tales doses № 20
Signa: По 1 порошку 3 раза в день

Если натрия фосфат взять кристаллический, содержащий 12 молекул воды кристаллизационной, смесь будет отсыревать за счет разрушения кристаллической решетки и выделения воды. Необходимо брать высушенный натрия фосфат.

3.1.3. Твердофазовые взаимодействия

В результате исследований последних лет получены данные об утрате или снижении фармакологической активности веществ при их совместном измельчении. Спектральный анализ свидетельствует о наличии твердофазовых взаимодействий. Это наблюдается, например, при диспергировании кислоты салициловой с натрия тетраборатом, резорцином, тальком, цинка оксидом; этих же веществ с натрия тетраборатом (табл. 2). В таких случаях следует рекомендовать раздельное измельчение каждого лекарственного вещества.

С целью устранения несовместимости в порошковых смесях рекомендуются следующие технологические приемы.

1. Выделение из лекарственной формы одного из взаимодействующих компонентов (кроме ядовитых и сильно-

действующих лекарственных веществ) при выписывании его на отдельном рецептурном бланке.

Таблица 2

Твердофазовые взаимодействия

№ п/п	Лекарственное вещество	Порядковый № лекарственного вещества							
		1	2	3	4	5	6	7	8
1	Висмута нитрат основной	–	–	+	+	–	–	–	+
2	Кислота бензойная	–	–	–	+	–	–	–	–
3	Кислота борная	+	–	–	+	–	+	+	+
4	Кислота салициловая	+	+	+	–	+	+	+	+
5	Натрия тетраборат	–	–	–	+	–	–	+	+
6	Резорцин	–	+	+	+	–	–	+	–
7	Тальк	–	–	+	+	+	–	–	+
8	Цинка оксид	–	–	+	+	+	–	–	+

Знак «–» — взаимодействие не установлено.

2. Замена лекарственного вещества на фармакологический аналог. Замену следует производить с учетом физико-химических (значения pH, растворимости и др.) и фармакологических свойств лекарственных веществ, предварительно согласовав замену с врачом. Например, если произвести замену калия бромид на натрия бромид без согласования с врачом, можно вызвать осложнения у больного, страдающего заболеванием сердца.

Возможна замена 1,0 г:

- Калия бромид на 1,0 г натрия бромид;
- Кодеина основания на 1,33 г кодеина фосфата;
- Кодеина фосфата на 0,75 г кодеина;
- Кофеина-бензоата натрия на 0,4 г кофеина;
- Кофеина на 2,5 г кофеина-бензоата натрия;
- Натрия тетрабората на 0,65 г кислоты борной;
- Кислоты борной на 1,54 г натрия тетрабората;
- Эуфиллина на 0,8 г теофиллина;
- Теофиллина на 1,25 г эуфиллина;

- Тиамин хлорида на 1,29 г тиамин бромид;
- Тиамин бромид на 0,78 г тиамин хлорида.

3. Введение в смесь вспомогательных веществ — адсорбентов, цель которых адсорбировать влагу. В качестве таковых применяют глинистые минералы, аэросил, магния карбонат, крахмал подсушенный. Количество и вид адсорбента подбирают экспериментально с учетом совместимости ингредиентов. Наиболее часто используют аэросил. Добавление 0,02–0,03 г аэросила на один порошок увеличивает срок хранения отдельных смесей от 3 до 10 раз. Аэросил не взаимодействует с лекарственными веществами, не влияет на скорость и полноту их диффузии. При влажности 70–80% и ниже аэросилом удается предотвратить отсыревание даже солей алкалоидов с эуфиллином.

4. Фракционное смешивание.

5. Подсушивание кристаллогидратов перед приготовлением порошков.

6. Подбор упаковочного материала.

7. Замена лекарственной формы на другую. Этот способ при условии терапевтической эквивалентности заменяемых форм весьма эффективен. Имеются примеры преодоления несовместимостей путем замены микстур порошками, капель микстурами, порошков микстурами и т. д. Например, смесь камфоры с фенилсалицилатом или хлоралгидратом несовместимы в порошках, но вполне совместимы в пилюлях и в жидкой форме — зубных каплях.

Все пути решения проблемы фармацевтической несовместимости, за исключением случаев изменения общих для данной лекарственной формы правил технологии и применения особых технологических приемов, должны быть обязательно согласованы с врачом.

Информация, приводимая в справочниках, указывает на потенциальную несовместимость. Одни и те же композиции ингредиентов могут быть совместимы или несовместимы в зависимости от вида лекарственной формы, массы (объема) и соотношения компонентов, технологии изготовления, продолжительности взаимодействия, факторов внешней среды.

Решение конкретной проблемы является профессиональной обязанностью провизора и фармацевта.

3.2. НЕРАСТВОРИМОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ И УСЛОВИЯ, УХУДШАЮЩИЕ ИХ РАСТВОРИМОСТЬ

К этой группе несовместимостей относятся случаи, когда количество растворителя, указанное в рецепте, недостаточно для растворения выписанных вместе с ним лекарственных веществ, независимо от того твердые они или жидкие.

Этот вид несовместимости — следствие содержания в прописи рецепта очень мало растворимых (ОМР) и практически нерастворимых (ПНР) веществ в данной среде. В соответствии с таблицей растворимости ГФ для растворения 1-й части ОМР-веществ требуется от 1000 до 10 000 частей растворителя, для ПНР — более 10 000.

При выявлении несовместимости этого типа следует отличать ее от лекарственной формы «Суспензии». Если осадок легко ресуспендируется, не обладает раздражающим действием, в осадке не содержатся вещества ядовитые и сильнодействующие, то изготавливают лекарственную форму «Суспензия» с учетом физико-химических свойств веществ и отпускают с предупредительной этикеткой «Перед употреблением взбалтывать». Во всех других случаях имеет место несовместимость.

Rp.: Sol. acidi borici 2% — 50 ml

Spiritus camphorati 10 ml

M.D.S.: Смазывать пораженные участки кожи

После смешения двух жидкостей образуется примерно 10%-ный спирт, в котором камфора очень плохо растворяется и выпадает в осадок. С согласия врача необходимо камфорный спирт отпустить отдельно.

Прием растворения вещества в небольшом объеме этанола применяют в случае выписывания фенobarбитала, кодеина — в микстурах; ментола, анестезина — в глицериновых жидкостях. Часто для растворения используют настойки или жидкие экстракты, выписанные в прописи рецепта.

С помощью солюбилизаторов (твинов) можно получить водные растворы йода, нитроглицерина, ментола. Экспериментально установлено: глицерин, ПЭО-400, ПЭО-1500 способны повысить растворимость эстрогенов в воде.

ПЭО-1500 в концентрации 10% повышает растворимость эстрогенов до 11%. Применяя солюбилизацию, эстрогены можно вводить в водные растворы в концентрациях на 50% меньших, чем в масляные, и полнота высвобождения при этом в 3–4 раза больше.

Вспомогательные вещества влияют на биологическую доступность лекарственного препарата, поэтому дополнительное их введение обязательно согласовывается с врачом.

Rp.: Natrii hydrocarbonatis 1,0
Glycerini 2,0
Spiritus aethylici 95% — 50 ml
M.D.S.: Наружное

Натрия тетраборат практически нерастворим в 95%-ном этаноле, в глицерине растворяется в соотношении 1:5 с последующим растворением в 70%-ном этаноле. Натрия тетраборат растворяют при нагревании в глицерине и после охлаждения в этаноле, предварительно заменив 95%-ный этанол на 70%-ный.

При выписывании с глицерином ментола, анестезина, валидола и других веществ, растворимых в этаноле, по согласованию с врачом можно часть глицерина заменить этанолом (1:1–1:5 по отношению к массе вещества) для растворения и последующего смешивания с глицерином.

Rp.: Infusi rhizomatis cum radicibus Valerianae ex 6,0 — 150 ml
Natrii bromidi 4,0
Phenobarbitali 2,0
M.D.S.: По столовой ложке на ночь

Растворимость фенобарбитала в воде 1:1100, следовательно, при изготовлении лекарственного препарата почти все его количество выпадет в осадок.

Так как осадок является сильнодействующим, лекарственный препарат в таком виде отпускать нельзя. По согласованию с врачом можно ввести в пропись натрия гидрокарбонат в количестве 1,0 г, под влиянием которого фенобарбитал полностью растворится. По стехиометрическому расчету для растворения 2,0 г фенобарбитала достаточно 0,75 г натрия гидрокарбоната, однако для

нейтрализации кислот в настое валерианы количество его рекомендуется увеличить.

Случаи превышения предела растворимости часто встречаются при изготовлении капель. Капли представляют собой высококонцентрированные растворы лекарственных веществ, поэтому перед изготовлением следует проверить пределы растворимости веществ.

Rp.: Solutionis Zinci sulfatis 0,5% — 100 ml
Laevomycetini
Acidi borici aa 0,2
M.D.S.: По 3 капли в правый глаз

Растворимость левомицетина в воде 1:400, при изготовлении лекарственной формы только 1/40 левомицетина растворится в воде, остальное его количество будет в осадке. Изготовить, а тем более отпустить такую лекарственную форму больному нельзя.

Ухудшение растворимости также наблюдается при изготовлении лекарственного препарата, сопровождающемся сменой растворителя в тех случаях, когда спиртовые растворы разбавляют водными, и лекарственные вещества, хорошо растворимые в спирте, выпадают в осадок.

Rp.: Solutionis Iodi spirituosae 10% — 5 ml
Solutionis acidi borici 2% — 100 ml
M.D.S.: Глазная примочка

Растворимость чистого йода в воде 1:5000. При добавлении к спиртовому раствору йода водного раствора йод выделяется в осадок в виде мельчайших кристалликов, которые будут оказывать прижигающее действие на слизистую оболочку глаза. Естественно, лекарственный препарат по такому рецепту отпустить нельзя, рецепт погашается штампом «Рецепт недействителен».

Встречаются рецепты, где растворимость лекарственного вещества ухудшается под влиянием сильных электролитов, чаще всего содержащих одноименные ионы.

Rp.: Solutionis Calcii chloridi ex 10,0 — 200 ml
Papaverini hydrochloridi 0,2
M.D.S.: По столовой ложке 3 раза в день

Под влиянием кальция хлорида (большое количество одноименных ионов) резко ухудшается растворимость папаверина гидрохлорида, и он выпадает в осадок.

Растворимость лекарственных веществ, легкорастворимых в определенных условиях, может существенно измениться при добавлении других сред.

В последнее время вследствие усложнения рецептуры наружных лекарственных форм, особенно в линиментах и мазях, участились случаи выписывания врачами прописей, в которых сочетаются несмешивающиеся жидкости.

Rp.: Solutionis Ephedrini hydrochloridi 5% — 20 ml
Olei Persicorum 20,0
M.D.S.: 3 раза в день по 2 капли в левое ухо

При выписывании таких прописей забыто элементарное правило — вода не смешивается с жирными маслами.

Лекарственный препарат приготовить можно, добавив эмульгатор и получив эмульсию масло в воде, но нужный терапевтический эффект в данном случае не будет достигнут, так как эмульсию трудно дозировать каплями.

Спиртовые растворы камфоры, ментола, эфирных масел мутнеют и выпадают в осадок или выделяются из раствора при добавлении к ним воды, водных растворов и других гидрофильных жидкостей.

Rp.: Solutionis acidi borici 2% — 50 ml
Spiritus camphorati 10 ml
M.D.S.: Смазывать кожу лица

Камфорный спирт изготавливают на 70% -ном этаноле. При добавлении к воде концентрация спирта становится 10%. Камфора не растворяется в 10% этаноле и выпадает в осадок. При соблюдении правил технологии гетерогенных систем конденсационным методом образуется мелкодисперсная суспензия камфоры. Препарат отпускают с предупредительной этикеткой «Перед употреблением взбалтывать».

3.3. ВЫСАЛИВАНИЕ ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ВЕЩЕСТВ, КОАГУЛЯЦИЯ КОЛЛОИДНЫХ РАСТВОРОВ, РАССЛОЕНИЕ ЭМУЛЬСИЙ, СЕДИМЕНТАЦИЯ СУСПЕНЗИЙ

Все эти типы несовместимости можно объединить в одну группу, так как на устойчивость этих систем влияют практически одни и те же факторы: изменение температуры, нарушение условий и сроков хранения, добавление водоотнимающих средств, высаливающее действие сильных электролитов.

Высаливание высокомолекулярных соединений

Высаливание высокомолекулярных соединений происходит при добавлении больших количеств электролитов. Ионы нейтральных солей, гидролизуясь, отнимают воду у названных соединений. Чем выше заряд ионов, тем больше высаливающее действие.

Rp.: Solutionis Calcii chloridi 5% — 200 ml
Extr. Polygoni hydropiperis fluidi 20 ml
M.D.S.: Через 1 ч по 1 столовой ложке

При разбавлении экстракта водяного перца водой сначала происходит скрытая коагуляция, через некоторое время переходящая в явную. Под влиянием электролита кальция хлорида выпадает хлопьевидный смолистый осадок, прилипающий к стенкам флакона. В таком виде лекарственный препарат не подлежит отпуску.

К сожалению, преодолеть несовместимость этой группы полностью не представляется возможным — удастся лишь замедлить коагуляцию. Замедлить коагуляцию ВМС и коллоидов можно предварительным растворением коагулянта в воде; добавлением коагулянта порциями при тщательном взбалтывании; выделением коагулянта из лекарственной формы.

Rp.: Infusi rhizomatis cum radicibus Valerianae ex 10,0 — 200 ml
Calcii chloridi 10,0
Codeini 0,2
M.D.S.: По 1 столовой ложке 3 раза в день

Под действием кальция хлорида происходит высаливание экстрактивных веществ, которые, в свою очередь, сорбируют кодеин. Результат — появление осадка — рыхлого, способного прилипнуть к стенкам флакона, что затрудняет ресуспендируемость. Для предотвращения несовместимости необходимо раствор кальция хлорида отпустить отдельно с соблюдением концентрации, разовой и суточной доз приема.

Коагуляция — проявление термодинамической неустойчивости дисперсных систем, которые переходят в состояние, близкое к равновесному. Различают две стадии коагуляции:

а) скрытая коагуляция — потеря системной устойчивости и слипание частиц;

б) явная коагуляция, когда агрегаты частиц выпадают в осадок или всплывают.

Скрытая коагуляция не всегда переходит в явную, часто этот процесс продолжается длительное время. Иногда при агрегации частиц или капель эмульсии частицы соприкасаются не непосредственно, а через сохранившуюся между ними прослойку поверхностно-активного вещества. Такие агрегаты неустойчивы, а процесс коагуляции может быть обратимым.

Коагуляция может происходить самопроизвольно, но чаще всего она вызывается внешними факторами. Коагуляции препятствуют электрический заряд частиц и сольватация их поверхности.

Коагуляцию коллоидных систем и эмульсий вызывают прежде всего электролиты. Чем выше заряд ионов, тем сильнее их воздействие на систему.

Коагуляцию могут вызвать щелочнореагирующие вещества, кислоты, алкалоиды и подобные им вещества и вещества, меняющие заряд частиц или капель эмульсии. Сила воздействия возрастает с увеличением заряда ионов. В фармацевтической практике коагуляция наблюдается в растворах ихтиола, протаргола, колларгола.

Rp.: Solutionis Natrii chloridi 3% — 100 ml

Ichthyoli 5,0

M.D.S.: Для тампонов

Ихтиол, растворяясь в воде, образует коллоидный раствор. Под влиянием электролита — натрия хлорида — происходит сначала скрытая коагуляция, которая через некоторое время переходит в явную. Лекарственный препарат приобретает неоднородный вид и отпускаться не должен.

Часто растворы ихтиола выписывают на изотоническом (0,9%) растворе натрия хлорида. При такой концентрации происходит скрытая коагуляция, особенно если раствор натрия хлорида добавлять постепенно. Явная коагуляция может произойти только в том случае, если ихтиол в результате неправильного и длительного хранения потерял свойство образовывать устойчивые коллоидные растворы.

Rp.: Solutionis Natrii chloridi 0,9% — 10 ml
Collargoli 0,3
M.D.S.: Капли для носа

Коллоидные растворы колларгола легко коагулируют под влиянием различных факторов. При приготовлении лекарственного препарата по этому рецепту происходит коагуляция колларгола, и он выпадает в осадок. Лекарственный препарат не отпускается.

Более активно на растворы ихтиола, колларгола, протаргола, этакридина лактата действуют соли щелочного характера — натрия гидрокарбонат, натрия тетраборат, кальция хлорид, жидкость Бурова и др.

Расслаивание эмульсий

Rp.: Emulsi seminum Amygdali dulcis 200,0
Magnesii sulfatis 8,0
Extracti Belladonnae 0,15
M.D.S.: По 1 столовой ложке 3 раза в день

Под влиянием электролита (магния сульфата) эмульсия теряет устойчивость и расслаивается.

Во избежание нарушения устойчивости микрогетерогенных систем (суспензий, эмульсий) предложены достаточно активные стабилизаторы: оксил (3–5%), твин-80 (0,05–0,2%), глицирам (0,1%), эмульгатор Т-2 (3–6%), NaКМЦ (0,5–2%) ПВС (2%).

Возможны случаи коагуляции коллоидных растворов и эмульсий под действием кислот, последние оказывают более сильное воздействие, особенно кислоты органические.

Rp.: Emulsi olei Persicorum 180,0

Phenylii salicilatis 6,0

Acidi ascorbinici 2,0

M.D.S.: По 1 столовой ложке 3 раза в день

Кислота аскорбиновая вызывает коагуляцию эмульсии масла персикового, но будет ли эта коагуляция явной и в какой степени она проявится, зависит от эмульгатора, который был использован, от дисперсности и устойчивости полученной эмульсии. Более устойчивы к воздействию кислот неионогенные синтетические эмульгаторы, а из амфотерных — желатоза. В случае использования подобных эмульгаторов и соблюдения правильной технологии явная коагуляция происходит частично, и лекарственный препарат можно отпустить с этикеткой «Перед употреблением взбалтывать».

В качестве коагулянтов могут выступать дегидратирующие средства, такие как спирт и различные сиропы. Коллоидный раствор протаргола в воде при добавлении спиртового раствора будет коагулировать, так как протаргол в спирте нерастворим. Осадок образуется тонкодисперсный, коагуляция протаргола обратима, поэтому лекарственный препарат можно отпустить с этикеткой «Перед употреблением взбалтывать».

При прописывании эмульсий могут назначаться сиропы. Более устойчивы к сиропам масляные эмульсии, а семенные чаще коагулируют.

Rp.: Emulsi seminum Cucurbitae 200,0

Sirupi Glycyrrhizae 20,0

M.D.S.: По 1 столовой ложке 4 раза в день

Сироп солодкового корня вызывает глубокую коагуляцию эмульсии семян тыквы. С согласия врача из прописи следует исключить сироп солодки. Если же в прописи все же необходим корригент, то можно добавить не более 5,0 г простого сахарного сиропа.

Учитывая неустойчивость коллоидных растворов и эмульсий, следует обращать особое внимание на их совме-

стное прописывание в одной лекарственной форме. При смешении коллоидных растворов и эмульсий, особенно если они содержат противоположно заряженные частицы, наблюдается снижение их устойчивости, приводящее к взаимной коагуляции.

3.3.1. Необратимая сорбция

Адсорбция — концентрирование вещества из окружающей среды на поверхности твердого тела (адсорбент). Адсорбция происходит под влиянием молекулярных сил поверхности адсорбента и ведет к уменьшению свободной поверхностной энергии.

Сорбентами могут быть высокодисперсные вещества, нерастворимые и невсасывающиеся, — уголь активированный, глина белая, бентонитовые глины, оксил, висмута нитрат основной, оксиды металлов (магния, цинка и др.).

Сорбенты отпускают отдельно и рекомендуют принимать после приема основных средств.

Адсорбция может быть физической или химической (хемосорбция). При физической адсорбции молекулы адсорбирующегося вещества (адсорбата) сохраняют свою индивидуальность, при хемосорбции они образуют поверхностное химическое соединение с адсорбентом. При постоянной температуре физическая адсорбция увеличивается с возрастанием концентрации раствора, это явление обратимое. Явления адсорбции чаще всего происходят в порошках, суспензиях, пилюлях (с алкалоидами и растительными порошками) и реже в других лекарственных формах.

Наиболее сильными адсорбентами являются активированный уголь, гидрат окиси алюминия, глина белая, в меньшей степени тальк, висмута нитрат основной, растительные порошки и другие подобные им вещества.

*Rp.: Extracti Belladonnae 0,015
Papaverini hydrochloridi 0,03
Carbonis vegetabilis 0,5
Misce, fiat pulvis
Da tales doses № 12
S.: По 1 порошку 4 раза в день*

Активированный уголь следует отпустить отдельно и рекомендовать больному принимать его после алкалоидов и полного их всасывания в желудке.

В лекарственных препаратах с глиной белой приходится сталкиваться не только с физической адсорбцией, но и с хемосорбцией.

Rp.: Morphini hydrochlorici
Extracti Belladonnae aa 0,01
Boli albi 0,5
M.f.pulv.
D.t.d. № 12
S.: По 1 порошку 3 раза в день

Глина белая адсорбирует как морфин солянокислый, так и алкалоиды красавки. Последние на поверхности глины белой разрушаются по месту эфирной связи и теряют активность. Пропись нерациональна.

Аналогичные адсорбционные явления могут происходить в микстурах, в которых осадки образуются в результате других причин.

Rp.: Infusi rhizomatis cum radicibus Valerianae ex 10,0 —
200,0 ml
Calcii chloridi 10,0
Codeini 0,2
M.D.S.: По 1 столовой ложке 3 раза в день

В микстуре данного состава под влиянием электролита — кальция хлорида — коагулируют некоторые экстрактивные вещества из валерианы. Этот объемистый рыхлый осадок адсорбирует частично кодеин.

4. НЕСОВМЕСТИМОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ОБУСЛОВЛЕННАЯ ХИМИЧЕСКИМИ ЯВЛЕНИЯМИ

Химическая несовместимость может встретиться в прописи любой лекарственной формы, но в большей степени и активнее она проявляется в лекарственных формах с жидкой (водной) дисперсионной средой и особенно в растворах, подлежащих стерилизации.

Химическая несовместимость может быть обусловлена в основном реакциями обмена, нейтрализации, гидролиза, разложения, комплексообразования и окислительно-восстановительными процессами. Результатами химического взаимодействия могут быть все визуально регистрируемые проявления (образование осадка, изменение цвета, выделение газов, появление запаха, воспламенение и даже взрыв). Наибольшую опасность представляет несовместимость без внешних проявлений, так как в этом случае недоброкачественный препарат может быть отпущен из аптеки.

4.1. ПРОЦЕССЫ, ПРОТЕКАЮЩИЕ БЕЗ ВНЕШНЕГО ПРОЯВЛЕНИЯ

Наиболее часто этот вид несовместимости имеет место при выписывании лекарственных форм, содержащих лекарственные препараты сердечных гликозидов, антибиотиков, ферментов, витаминов в составе сложных прописей. При выписывании сердечных гликозидов совместно с настойками или настоями, имеющими кислый характер среды (настой травы горицвета, настойка ландыша, валерианы, кислота никотиновая и др. витамины), через сутки после изготовления наблюдается снижение активности сердечных гликозидов на 80%. В щелочной среде (настой травы горицвета или листьев наперстянки с натрия барбиталом, кофеином-бензоатом натрия и т. п.) активность сердечных гликозидов снижается на 60% и продолжает снижаться в процессе хранения.

Rp.: Infusi foliorum Digitalis 0,5 — 200 ml

Natrii hydrocarbonatis 4,0

Liquoris Ammonii anisati 4 ml

M.D.S.: По 1 столовой ложке 3 раза в день

Под влиянием щелочей (натрия гидрокарбонат) происходит гидролиз сердечных гликозидов наперстянки, активность продуктов гидролиза в 10–15 раз меньше активности гликозидов. Прописи, в которых сочетаются препараты гликозидов и щелочнореагирующие препараты, следует считать несовместимыми.

Иногда препараты сердечных гликозидов сочетают с диуретиком, объясняя это необходимостью мочегонного действия лекарственного препарата, но забывая, что он разрушает сердечные гликозиды. Исправить положение можно, отпустив диуретин отдельно в виде таблеток или порошков.

Сердечные гликозиды гидролизуются под влиянием натриевых солей производных барбитуровой кислоты и сульфаниламидных препаратов.

Rp.: Infusi herbae Adonidis vernalis ex 6,0 — 200 ml
Natrii bromidi 6,0
Barbitali-natrii 3,0
Coffeini-natrii bensoatis 1,0
M.D.S.: По 1 столовой ложке 3 раза в день

Гидролиз сердечных гликозидов горицвета происходит под влиянием барбитал-натрия. Пропись нерациональна. С согласия врача барбитал-натрия отпускается отдельно, остальные ингредиенты прописи совместимы.

В лекарственных препаратах, содержащих ферменты, несовместимые сочетания с другими лекарственными веществами образуют в основном пепсин и панкреатин. Традиционную микстуру пепсина с кислотой хлористоводородной врачи начинают усложнять, добавляя настойки (мятную, полыни, белладонны и др.), витамины, в основном кислоту аскорбиновую, и ряд других веществ, что снижает переваривающую способность пепсина.

Rp.: Solutionis acidi hydrochlorici 2% — 200 ml
Pepsini 4,0
Acidi ascorbinici 2,0
Tincturae Absinthii 5,0
M.D.S.: По 1 столовой ложке 3 раза в день во время еды

Количество кислоты аскорбиновой, не снижающее переваривающую способность пепсина, должно составлять

1/10 его количества. В данной прописи максимальное количество кислоты аскорбиновой может составлять 0,4 г, поскольку она выписана в большем количестве, то при приготовлении лекарственного препарата по этой прописи будет происходить инактивация пепсина.

Панкреатин нельзя сочетать с кислотами аскорбиновой, никотиновой и другими, которые будут его инактивировать.

Панкреатин инактивируется кислотами даже в порошках.

Лекарственные прописи, содержащие в своем составе витамины, широко выписываются врачами в индивидуальной дозировке, что способствует увеличению количества несовместимых прописей. Часто в подобных прописях изменения протекают без видимых внешних проявлений.

Жирорастворимые витамины в присутствии окислителей или кислорода воздуха при неправильном хранении теряют активность или переходят в токсичные соединения, например, эргокальциферол при окислении дает токсистерин и супрастерин. Не менее сложные изменения претерпевают и водорастворимые витамины. Рибофлавин в нейтральной среде является слабым окислителем и сильным восстановителем. На свету, особенно в щелочной среде, разлагается.

Комплексное соединение рибофлавина с борной кислотой хорошо растворимо в воде. Masek (1960) указывает, что рибофлавин способствует разрушению тиамина, но при одновременном присутствии в прописи кислоты аскорбиновой этого не происходит. Цианокобаламин (B_{12}) необратимо адсорбируется тальком в таблетках. Несовместим с токоферола ацетатом, кислотами аскорбиновой, фолиевой, никотиновой, окислителями и восстановителями.

Встречаются случаи несовместимых сочетаний кислоты аскорбиновой с другими веществами, которые протекают без видимых проявлений.

Rp.: Solutionis Sulfacyli-natrii 20% — 10 ml
Pilocarpini hydrochloridi 0,1
M.D.S.: Глазные капли

В щелочной среде, создаваемой сульфацил-натрием, пилокарпин постепенно превращается в изопилокарпин,

физиологическая активность которого в несколько раз меньше. Внешне лекарственный препарат не изменится, так как вновь образующиеся вещества растворимы в воде. Врача необходимо поставить в известность о происходящих в лекарственном препарате изменениях.

В щелочной среде происходит гидролиз не только солей алкалоидов, являющихся сложными эфирами, но и других веществ, которые также являются сложными эфирами.

Rp.: Natrii hydrocarbonatis
Natrii tetraboratis aa 5,0
Phenylī salicylatis 0,5
Glycerini 5,0
Aguae purificatae 30 ml
M.D.S.: Капли для носа

При изготовлении лекарственного препарата натрия тетраборат с глицерином образует глицероборную кислоту, она частично нейтрализует 2,7 г натрия гидрокарбоната. Остальное количество натрия гидрокарбоната — 2,3 г — медленно гидролизует фенолсалицилат. Образуются более ядовитые продукты, поэтому лекарственный препарат не отпускается. Для исправления прописи нужно проконсультироваться с врачом, объяснив ему происходящие в лекарственном препарате изменения.

Химическая несовместимость может проявиться в организме больного под действием биологических жидкостей — желудочного сока, плазмы, слезной жидкости и др.

4.2. ПРОЦЕССЫ, ПРОТЕКАЮЩИЕ С ВНЕШНИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ

Наиболее распространенное явление в случае химической несовместимости — образование осадков:

- оснований алкалоидов;
- солей алкалоидов и азотистых оснований (галогенидов, бензоатов, сульфатов, салицилатов, солей сульфохтиоловых кислот и др.);
- органических кислот (бензойной, салициловой, барбитуровой, кислой формы сульфаниламидов и др.);

- солей и соединений щелочно-земельных металлов (меди, свинца, цинка, висмута и др.).

Образование осадков и других продуктов реакции происходит в результате гидролиза, разложения, окислительно-восстановительных процессов.

Алкалоиды и азотистые основания в большинстве своем являются ядовитыми или сильнодействующими лекарственными веществами, поэтому наличие их в осадке должно вызывать пристальное внимание фармацевта к подобного рода несовместимостям.

В осадке чаще всего могут находиться основания алкалоидов, их соли, танаты и соединения с галогенами.

Осадки оснований алкалоидов

Алкалоиды, как правило, являются слабыми основаниями и поэтому из солей могут быть вытеснены более сильными основаниями (едкие и углекислые щелочи и препараты, обладающие щелочной реакцией). Большая часть алкалоидов легко растворима в воде, однако основания алкалоидов большей частью трудно растворимы в воде и поэтому, будучи вытеснены из солей, выпадают в осадок. Исключение составляют кодеина основание и кодеин фосфат, скополамин, экстракты чилибухи и белладонны, атропин. Кроме того, нужно учитывать количество растворителя в лекарственной прописи. По такому подобию ведут себя соли азотистых оснований.

Если некоторые алкалоиды и не выпадают в осадок под действием щелочей, то могут ими разрушаться. Так в щелочной среде пилокарпин легко превращается в изопилокарпин, который терапевтически менее активен. Исключением являются и алкалоиды пуриновой группы, устойчивые в щелочной среде; они выпадают в осадок в кислой и слабощелочной среде.

Rp.: Natrii hydrocarbonatis 5,0

Tincturae Valerianae 5 ml

Papaverini hydrochlorici 0,15

Aq. purificatae 100 ml

M.D.S.: По 1 столовой ложке 3 раза в день

Незначительная часть гидрокарбоната натрия (0,01) расходуется на нейтрализацию кислот из настойки валерианы, реакция остается щелочной (pH = 9,0). Основание

папаверина выпадает в осадок уже при pH — 6,4 и практически нерастворимо в воде. Лекарственный препарат по рецепту не отпускается.

Rp.: Dimedroli 0,2

Solutionis Natrii tetraboratis 2% — 10 ml

M.D.S.: По 2 капли 2 раза в день в оба глаза

Димедрол, как и другие соли алкалоидов и азотистых оснований, несовместим со щелочами и щелочнореагирующими веществами (вытеснение и осаждение нерастворимого основания).

Несовместимость, связанную со щелочными свойствами натрия тетрабората, можно предотвратить, заменив его (по согласованию с врачом) эквивалентным количеством кислоты борной, или рекомендовать врачу выписать два раствора отдельно. Пациенту следует дать рекомендацию относительно интервала применения капель, иначе осадок будет образовываться на слизистой оболочке глаза, что крайне опасно.

Rp.: Hexamethylenetetramini 4,0

Codeini phosphatis 0,15

Omnoponi 0,12

Tincturae Valerianae 6 ml

Aguae purificatae 200 ml

M.D.S.: По 1 столовой ложке 3 раза в день

Растворы гексаметилентетрамина имеют слабощелочную реакцию, для 2% -ного раствора pH — 7,6, но уже при этом pH некоторые труднорастворимые в воде основания алкалоидов опия выпадут в осадок. Кислоты из настойки валерианы почти не влияют на pH лекарственного препарата вследствие их малого количества. Осадок небольшой, но ядовитый, и лекарственный препарат отпуску не подлежит. Образование осадков алкалоидов может сопровождаться и другими явлениями, так как щелочнореагирующие вещества могут взаимодействовать не только с алкалоидами, но и с другими компонентами лекарств.

Алкалоиды — более сильные основания — могут вытеснять в осадок другие основания алкалоидов, являющиеся более слабыми основаниями.

*Rp.: Solutionis Aethylmorphini hydrochloridi 1% — 10 ml
Codeini 0,15*

M.D.S.: По 15 капель 2 раза в день

Раствор кодеина в данном лекарстве будет иметь pH 9,5.

То есть его реакция сильнощелочная, и под влиянием кодеина будет образовываться осадок основания этилморфина (растворимость 1:5000).

Соли слабых органических азотистых оснований в щелочных средах ведут себя аналогично солям алкалоидов. В частности, несовместимы со щелочнодействующими веществами промедол, новокаин, дикаин, дибазол, димедрол, этакридина лактат и другие подобные вещества.

Rp.: Novocaini 0,025

Dimedroli 0,15

Glucosi 0,75

Norsulfasoli-natrii 2,5

Aq. purificatae 25 ml

M.D.S.: По 1 столовой ложке 3 раза в день

Растворы норсульфазола натрия имеют сильнощелочную реакцию (pH 10,0), и в осадок выпадает прежде всего основание димедрола. Образуется также основание новокаина, но он остается в растворе из-за малого количества новокаина. Однако в щелочной среде происходит гидролиз новокаина с образованием неактивных продуктов. Вследствие расхода натрия на реакцию с новокаином и димедролом выпадает небольшое количество норсульфазола, растворимость которого в воде 1:2000. Лекарственный препарат по рецепту не отпускается.

Особняком стоят алкалоиды группы пурина (кофеинбензоат натрия, эуфиллин), которые устойчивы только в сильнощелочной среде. В кислой среде и даже в слабощелочной выпадают в осадок их основания.

Препараты группы пурина легко вступают во взаимодействие с солями других алкалоидов и азотистых оснований. В результате обычно выпадают в осадок как основания алкалоидов группы пурина, так и основания других алкалоидов или азотистых оснований.

*Rp.: Papaverini hydrochlorici 0,3
Coffeini-natrii benzoatis 1,0
Aguae pro injectionibus 10 ml
Sterilisetur.
M.D.S.: По 1 мл внутримышечно*

Основание папаверина образуется уже при pH, равном 6,0 и выше, pH 10%-ного раствора кофеина-бензоата натрия близок к 7,0. При приготовлении лекарственного препарата в осадок выпадают папаверина основание, кофеин (растворимость в воде 1:80) и кислота бензойная (растворимость в воде 1:400). Лекарственный препарат больному отпустить нельзя.

*Rp.: Infusi herbae Adonidis vernalis ex 6,0 — 200 ml
Papaverini hydrochloridi 0,6
Natrii bromidi 4,0
Euphyllini 2,0
M.D.S.: По 1 столовой ложке 3 раза в день*

Под влиянием щелочности эуфиллина в осадок выпадает папаверина основание. Образующийся в результате реакции теofilлин будет в растворе, так как количество его не превышает 1,0 (на взаимодействие расходуется не весь эуфиллин), а растворимость в воде 1:200. Оставшийся эуфиллин будет вызывать гидролиз сердечных гликозидов из настоя травы горичвета. Пропись нерациональна, а лекарственный препарат по ней не изготавливается.

Осадки солей алкалоидов и азотистых оснований

Установлено, что гидройодиды алкалоидов и азотистых оснований хуже растворимы в воде, чем соответствующие гидробромиды. В эту группу несовместимостей включены все случаи образования нерастворимых и малорастворимых солей алкалоидов и азотистых оснований, кроме солей, образуемых галогенами.

*Rp.: Solutionis Natrii bromidi ex 6,0 — 200 ml
Kalii iodidi 3,0
Papaverini hydrochloridi 0,2
M.D.S.: По 1 столовой ложке 3 раза в день*

Наличие в прописи бромида и иодида в первую очередь дает образование осадка гидройодида как менее раствори-

мого в воде. Образуется папаверина гидройодид, растворимость которого составляет 1:480. В данной микстуре его концентрация составит 1:1000. В первый момент соль растворится в воде, но через несколько часов папаверина гидройодид выпадет в осадок под влиянием йодид-ионов. Раствор готовить и отпускать нельзя. Объем в микстуре может оказаться достаточным для образующихся соединений, но в лекарственной форме «Капли» из-за недостаточности объема осадок будет. Особенно это касается тех случаев, где выписаны лекарственные вещества, для которых установлена норма единовременного отпуска.

Наиболее часто малорастворимые соли с алкалоидами и азотистыми основаниями образуют сульфаты, бензоаты, салицилаты, сульфоихтиоловые кислоты из ихтиола.

Такого же типа соли алкалоидов выпадают в осадок под влиянием органических кислот из растительных вытяжек, в том числе глицирризиновой кислоты из солодкового корня.

Стали классическими случаи образования хинина сульфата, растворимость которого в воде 1:800. Чаще всего образование такого осадка можно наблюдать в глазных каплях.

Rp.: Chinini hydrochloridi 0,1
Atropini sulfatis 0,05
Aquae purificatae 10 ml
M.D.S.: Глазные капли

В этой прописи хинина сульфат образуется в результате обменной реакции между атропина сульфатом и хинина гидрохлоридом.

Rp.: Solutionis Zinci sulfatis 0,5% — 15 ml
Cocaini hydrochloridi 0,05
Chinini hydrochloridi 0,2
Acidi borici 0,1
M.D.S.: Глазные капли

Подобные прописи очень разнообразны, могут меняться количества компонентов или их ассортимент. Но всегда при сочетании цинка сульфата с хинином солянокислым образуется белый осадок хинина сульфата. Осадок образуется сразу после приготовления лекарственного препара-

та, поэтому такие прописи принимать в работу нельзя и отпускать лекарственный препарат тоже нельзя.

Малорастворимые осадки с бензоатами образуют хинина гидрохлорид, папаверина гидрохлорид и некоторые другие алкалоиды опия. Бензоаты азотистых оснований, как правило, хорошо растворимы в воде и в осадок не выпадают, кроме бензоата дибазола. Значительно хуже растворимы салицилаты алкалоидов и азотистых оснований. С натрия салицилатом образуют осадки соли хинина, опия, этилморфина, кокаина, папаверина, а также азотистые основания, такие как дибазол, димедрол, этакридин, и ряд других.

Следует считать нерациональными прописи суппозиторийев, в которых сочетаются ихтиол с солями алкалоидов.

Rp.: Extracti Belladonnae 0,015
Papaverini hydrochloridi 0,02
Ichthyoli 0,2
Olei Cacao q.s. ut f. supp.
D.t.d. № 10
S.: По 1 суппозиторию утром и вечером

В изготовлении суппозиторийев по данному рецепту следует отказать, больного отправить к врачу. Интересным является факт образования малорастворимых солей алкалоидов с глицирризиновой кислотой, содержащейся в препаратах солодкового корня. С глицирризиновой кислотой образуют осадки хинин, омнопон, этилморфин, папаверин, стрихнин, кокаин. Из азотистых оснований осадки образуют дибазол, этакридин, совкаин, дикаин.

Rp.: Decocti radices Glycyrrhizae ex 6,0 — 200 ml
Natrii benzoatis 2,0
Aethylmorphini hydrochlorici 0,4
M.D.S.: По 1 столовой ложке 4 раза в день

При изготовлении лекарственного препарата образуется светло-коричневый аморфный осадок. Осадок ядовит, лекарственный препарат отпускать нельзя. Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод: если в пилюлях выписаны алкалоиды или азотистые основания, образующие с глицирризиновой кислотой малорастворимые

соединения, то для приготовления таких пилюль нельзя использовать экстракт и порошок солодкового корня.

*Rp.: Atropini sulfatis 0,03
Papaverini hydrochlorici 0,6
Extracti et pulveris radices Glycyrrhizae q.s.ut fiant
pilulae № 30
D.S.: По одной пилюле 3 раза в день*

Анализом установлено, что из этих пилюль в организм больного попадает менее 20% от выписанного количества папаверина.

Осадки, образующиеся в результате взаимодействия алкалоидов с галогенами и их соединениями

Галогены и их соединения часто сочетаются в лекарственных препаратах с алкалоидами и азотистыми основаниями. Образование осадков вызывают йод в растворе калия йодида, натрия, калия и аммония, бромиды, натрия йодид. Иногда с алкалоидами сочетается раствор Люголя. Однако чаще всего с алкалоидами сочетается спиртовой раствор йода 5%. Врачи выписывают его как настойку йода 5% и забывают, что она содержит сочетание йода с калия йодидом.

*Rp.: Tincturae Convallariae
Tincturae Valerianae aa 25 ml
Sol. Iodi 5% — 6 ml
Morphini hydrochloridi 0,15
M.D.S.: По 15 капель 3 раза в день*

В лекарственном препарате образуется обильный бурый кристаллический осадок полийодида морфина. Осадок небольшой по объему, но ядовит. Лекарственный препарат не изготавливается, следует предупредить врача.

Интересным является сочетание, когда йод образуется в самом лекарственном препарате.

*Rp.: Infusi rhizomatis cum radicibus Valerianae ex 6,0 —
200 ml
Adonisidi 4,0
Kalii bromidi 5,0
Kalii iodidi 3,0
Natrii nitriti 1,5
Aethylmorphini hydrochloridi 0,1
M.D.S.: По 1 столовой ложке 3 раза в день*

В кислой среде натрия нитрат окисляет калия йодид до йода, затем сочетание йода с остальным калия йодидом будет образовывать осадок полийодида этилморфина. Осадок будет образовываться постепенно по мере образования йода.

Данная пропись нерациональна и без этилморфина. В кислой среде желудка после приема лекарственного препарата выделение йода будет идти более интенсивно, и 1 столовая ложка будет содержать йода больше 0,02. Лекарственный препарат отпускать нельзя.

Rp.: Tincturae Convallariae
Tincturae Valerianae aa 10 ml
Natrii bromidi 5,0
Codeini phosphatis 0,1
M.D.S.: По 15 капель 3 раза в день

На следующий после изготовления день в лекарственном средстве образуется небольшой белый осадок гидробромида кодеина, и хотя соотношение кодеина и растворителя 1:200, он все равно выпадает в осадок под влиянием большого количества бром-ионов.

Гидройодиды алкалоидов хуже растворимы в воде, чем соответствующие гидробромиды, поэтому и случаи образования осадков гидройодидов алкалоидов и азотистых оснований встречаются чаще.

Потенциальные несовместимости алкалоидов и азотистых оснований с дубильными веществами представляют собой их сочетания с танином, водными извлечениями, экстрактами, настойками из лекарственных растений, содержащих дубильные вещества. Это могут быть отвары из коры дуба, корневища змеевика, корневищ и корня кровохлебки, листьев толокнянки, жидкие экстракты боярышника, водяного перца, калины и др.

Rp.: Decocti foliorum Uvae ursi ex 8,0 — 200 ml
Codeini phosphatis 0,2
M.D.S.: По 1 столовой ложке 3 раза в день

При добавлении к готовому отвару фосфата кодеина образуется осадок таната кодеина. Нужно быть особо внимательным, так как в темноокрашенной среде микстуры осадок плохо заметен. Это относится ко всем случаям, ко-

гда с алкалоидами и азотистыми основаниями сочетается отвар листьев толокнянки. Лекарственный препарат не отпускается.

Rp.: Decocti foliorum Uvae ursi ex 6,0 — 200 ml
Omnoponi 0,1
M.D.S.: По 1 столовой ложке 3 раза в день

При отпуске микстуры из аптеки нашли «выход» — процедили микстуру через ватный тампон, на котором остался осадок танатов алкалоидов опия. Лекарственный препарат не должен отпускаться.

Что касается образования осадков при взаимодействии сердечных гликозидов с солями алкалоидов, то они образуются при сравнительно высокой концентрации алкалоидов. Чаще всего это наблюдается в каплях.

Rp.: Decocti foliorum Uvae ursi ex 12,0 — 200 ml
Coffeini — natrii benzoatis 2,0
Tincturae Strophanthi
Tincturae Valerianae aa 5,0 ml
M.D.S.: По 1 столовой ложке 3 раза в день

При приготовлении лекарственного препарата происходят более сложные взаимодействия. Кроме образования танатов кофеина, дубильные вещества из отвара листьев толокнянки образуют осадок с сердечными гликозидами из настойки строфанта. Осадок ядовит, и лекарственный препарат отпуску не подлежит.

Rp.: Platyphyllini hydrotartratis 0,5
Extracti Crataegi fluidi 50 ml
M.D.S.: По 20 капель 3 раза в день

При приготовлении лекарственного препарата по этой прописи образуется осадок танатов платифиллина. В осадке ядовитые вещества, поэтому лекарственный препарат больному не отпускается.

Образование осадков в лекарственных препаратах с сердечными гликозидами

В результате взаимодействия сердечных гликозидов с другими компонентами изменения в лекарственных препаратах чаще всего протекают без внешних проявлений. В то же время препараты сердечных гликозидов могут об-

разовывать осадки и при их сочетании в одной и той же лекарственной прописи с тяжелыми металлами, дубильными веществами, солями алкалоидов, галогенами.

Наиболее часто встречаются случаи образования осадков в результате взаимодействия сердечных гликозидов с дубильными веществами.

Rp.: Tincturae Leonuri
Tincturae Convallariae aa 6 ml
Extr. Crataegi fluidi 8 ml
M.D.S.: По 20 капель 3 раза в день

Дубильные вещества из жидкого экстракта боярышника осаждают сердечные гликозиды из настойки ландыша. В таком виде лекарственный препарат отпустить нельзя. С согласия врача настойку ландыша можно отпустить отдельно.

Сердечные гликозиды образуют осадки с хинина гидрохлоридом, омнопонем, папаверина гидрохлоридом, стрихнина нитратом, кокаина гидрохлоридом. Азотистые основания, как правило, таких осадков не дают.

Что касается образования осадков при взаимодействии сердечных гликозидов с солями алкалоидов, то они образуются при сравнительно высокой концентрации алкалоидов. Это чаще всего наблюдается в каплях.

Rp.: Omnoponi 0,3
Tincturae Strychni 5 ml
Coffeini 0,1
Tincturae Convallariae 15 ml
M.D.S.: По 10 капель 3 раза в день

Образуется бурый аморфный осадок, поэтому лекарственный препарат не может быть отпущен.

Сочетания сердечных гликозидов с галогенами (йодом) встречаются так же редко, как и с тяжелыми металлами.

Сердечные гликозиды весьма чувствительны к действию кислот, кислореагирующих жидкостей (сиропы, в частности, малиновый), щелочей и окислителей. В этом случае сердечные гликозиды частично или полностью подвергаются гидролитическому расщеплению с образованием ядовитых осадков, происходит инактивация гликозидов.

Rp.: Papaverini hydrochloridi 0,5
Analгинi 3,0
Natrii nitritis 1,0
Adonisidi 8 ml
Tincturae Crataegi 10 ml
Sol. Natrii bromidi 2% — 200 ml
M.D.S.: 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 основание папаверина. Образовавшаяся азотистая кислота разлагается до окислов азота, которые окисляют сердечные гликозиды адонизида. В щелочной среде происходит их омыление, а под действием дубильных веществ — образование осадков сердечных гликозидов. Лекарственный препарат приобретает неприятный запах и содержит ядовитый осадок.

Образование осадков производных барбитуровой кислоты и сульфаниламидных препаратов

Производные барбитуровой кислоты и сульфаниламидные препараты объединены в одну группу, так как причины образования осадков в лекарственных препаратах, их содержащих, аналогичны. Сами производные барбитуровой кислоты и сульфаниламидные препараты плохо растворимы в воде, а их натриевые соли — хорошо.

Образование осадков производных барбитуровой кислоты и сульфаниламидных препаратов происходит под влиянием кислот (иногда даже слабых), щелочноземельных металлов, в результате обменных реакций с солями алкалоидов и азотистых оснований, под влиянием соединений тяжелых металлов, а иногда даже слабых щелочей.

Натриевые соли — производные барбитуровой кислоты и сульфаниламидные препараты — очень чувствительны к воздействию кислот. Нейтрализация их может осуществляться даже органическими кислотами из водных извлечений и галеновых препаратов. При этом она происходит не полностью, осадки небольшие белые кристаллические равномерно распределяются при взбалтывании, в таком случае лекарственный препарат можно отпустить с этикеткой «Перед употреблением взбалтывать».

При сочетании в одном лекарственном препарате натриевых солей барбитуровой кислоты щелочноземельных металлов образуются их гидроксиды и производные барбитуровой кислоты.

Rp.: Barbitali-natrii 4,0
Calcii chloridi 10,0
Kalii bromidi 6,0
Aquae purificatae 200 ml
M.D.S.: По 1 столовой ложке 3 раза в день

Образуется обильный белый кристаллический осадок, состоящий из барбитала и кальция гидроксида. Учитывая, что в осадке барбитал — сильнодействующее вещество, поэтому лекарственный препарат больному отпускать нельзя.

При взаимодействии натриевых солей производных барбитуровой кислоты и сульфаниламидных препаратов с солями алкалоидов и азотистых оснований происходят обменные реакции, в результате которых в осадке представители обеих групп.

Rp.: Barbitali-natrii 4,0
Papaverini hydrochloridi 0,3
Tincturae Valerianae 10 ml
Sol. Natrii bromidi 8,0 — 200 ml
M.D.S.: По 1 столовой ложке 3 раза в день

В результате обменной реакции выпадает осадок барбитала и папаверина основания. Образованию осадка барбитала будут способствовать кислоты из настойки валерианы. Даже если из прописи исключить барбитал-натрия, лекарственный препарат отпустить нельзя, так как в осадке будет папаверина гидробромид.

Если основания алкалоидов растворимы, то в осадке будут только производные барбитуровой кислоты или сульфаниламидные препараты.

Rp.: Ephedrini hydrochloridi 0,3
Sol. Norsulfazoli-natrii 5% — 10 ml
Sol. Adrenalini hydrochloridi 1:1000 gtt XV
D.S.: Капли для носа

В осадке будет только норсульфазол, растворимость в воде которого 1:2000. В щелочной среде возможно окисление адреналина с образованием окрашенных продуктов. Капли с осадком отпускать нельзя.

Производные барбитуровой кислоты и сульфаниламидные препараты с тяжелыми металлами в прописях встречаются редко. Чаще всего в подобных взаимодействиях участвует сульфацил-натрия.

Rp.: Infusi rhizomatis cum radicibus Valerianae ex 6,0 — 200 ml

Natrii bromidi

Barbitali-natrii aa 3,0

Thiamini bromidi 0,3

Codeini phosphatis 0,15

M.D.S.: По столовой ложке 3 раза в день

Водные растворы тиамин бромид в данном рецепте имеют pH 4,0–4,5, т. е. эти растворы имеют кислую реакцию и совместно с кислотами из настоя валерианы вытесняют в осадок барбитал. Реакция раствора остается щелочной, так как кислоты нейтрализуют только часть барбитала-натрия. В щелочных и нейтральных растворах тиамин бромид легко инактивируется в результате расщепления ядра тиазолия, которое во многом определяет активность витамина. При pH 6,5 активность тиамин бромид снижается на 33%, а при более высоком pH практически весь витамин инактивируется. Так как pH раствора барбитала-натрия 10,0, то в данной прописи тиамин бромид инактивируется уже через сутки. Пропись не рациональна, но чтобы сделать ее рациональной, следует согласовать с врачом отпуск барбитала-натрия в форме порошков.

Rp.: Natrii bromidi 6,0

Acidi nicotini 0,4

Barbamyl 0,75

Aquae purificatae 180 ml

M.D.S.: По 1 столовой ложке 3 раза в день

В результате реакции нейтрализации между барбиталом и кислотой никотиновой выпадает осадок 5-метил-5-изоамилбарбитуровой кислоты. Аналогично при сочета-

нии с кислотами ведут себя растворимые соли сульфаниламидных препаратов.

Rp.: Solutionis Sulfacyli-natrii 30% — 10 ml
Acidi ascorbinici 0,15
M.D.S.: Глазные капли

Кислота аскорбиновая нейтрализует раствор сульфацил-натрия и вытесняет в осадок сульфацил, растворимость которого в воде 1:200. Введение в капли в качестве стабилизатора натрия гидрокарбоната нейтрализует кислоту аскорбиновую. В этом случае пропись будет устойчивой и осадка сульфацила не образуется.

Несовместимые сочетания, обуславливающие образование осадков органических и неорганических кислот, наблюдаются в результате реакций обмена между кислотами (аскорбиновой, никотиновой, хлористоводородной, лимонной), другими веществами кислого характера (настоями, настойками, витаминами, аммония бромидом, солями слабых оснований и сильных кислот и др.) с натрия бензоатом, кофеина-натрия бензоатом, натрия салицилатом, норсульфазолом и другими солями барбитуровой кислоты и сульфаниламидов.

Исследованиями установлено, что бензойная кислота не выпадает в осадок только при концентрациях натрия бензоата менее 0,5%.

Rp.: Natrii salicylatis 5,0
Natrii benzoatis 2,0
Solutionis acidi ascorbinici 1% — 150 ml
M.D.S.: По 1 десертной ложке 3 раза в день

Выпадающие в осадок кислоты бензойная (растворимость 1:400) и салициловая (1:500) обладают раздражающим свойством, осадки трудно ресуспендируются. Отпускать такую лекарственную форму нельзя.

Из производных барбитуровой кислоты барбитамил более чувствителен к кислой среде. Он дает осадок 5-этил-5-изоамилбарбитуровой кислоты не только с кислотами, но и с экстрактами, настойками, солями кислого характера: новокаином, эфедрином, кодеином.

Осадок выпадает даже под действием щелочного эуфиллина.

С кислотами осадок выпадает уже при концентрации барбитала 0,2% и более, с остальными компонентами кислого характера — при содержании 0,5% и более.

При изготовлении микстур, содержащих растворимые соли барбитуратов совместно с веществами кислого характера, следует учитывать, что осадок может появиться не сразу, а через некоторое время, особенно если в прописи присутствуют вещества щелочного характера, способные замедлить этот процесс.

Rp.: Solutionis Sulfacyli-natrii 10% — 10 ml
Solutionis Adrenalini hydrochloridi (1:1000) 2 ml
M.D.S.: По 2 капли 3 раза в день в оба глаза

В осадке будет кислая форма сульфацила; растворимость 1:200.

Глазные капли изготовить и отпустить нельзя.

Образование осадков соединений щелочноземельных металлов

Из группы соединений щелочноземельных металлов в жидких лекарственных формах чаще выписывают соли кальция, реже — магния. Они могут взаимодействовать с натрия гидрокарбонатом и другими соединениями щелочных металлов, в том числе с бензоатами и салицилатами, с солями алкалоидов. Кроме того, осадки щелочноземельных металлов могут выпадать при обменных реакциях солей этих металлов между собой.

Rp.: Natrii bromidi 2,0
Natrii hydrocarbonatis 5,0
Calcii chloridi 6,0
Tincturae Valerianae 10 ml
Aquae purificatae 200 ml
M.D.S.: По 1 столовой ложке 3 раза в день

При изготовлении лекарственного препарата образует-ся обильный белый кристаллический, хорошо распре-ляющийся при взбалтывании осадок кальция карбоната. Образование именно карбоната кальция, не гидрокарбо-ната, доказывается обильным выделением углекислоты при изготовлении лекарственного препарата. Лекарствен-ный препарат по этой прописи можно отпустить с этикет-кой «Перед употреблением взбалтывать».

Rp.: Magnesii oxydi 8,0
Natrii hydrocarbonatis 10,0
Natrii bromidi 2,0
Extracti Belladonnae 0,3
Aquae purificatae 200 ml
M.D.S.: По 1 столовой ложке 3 раза в день

В жидких лекарственных формах, содержащих магния окись и натрия гидрокарбонат, образуется гидроокись магния, которая затем вступает во взаимодействие с натрия гидрокарбонатом с образованием осадка основного карбоната магния. Осадок быстро слеживается, и его невозможно равномерно распределить даже при взбалтывании.

Для получения равномерной суспензии, поставив в известность врача, можно 20 мл воды очищенной, входящей в состав лекарственной формы, заменить таким же количеством глицерина и сначала растереть с ним смесь натрия гидрокарбоната с магния окисью. В этом случае лекарственный препарат можно будет отпустить с этикеткой «Перед употреблением взбалтывать».

В рецептуре аптек часто встречаются сочетания кальция хлорида с натрия салицилатом и натрия бензоатом. При высоких концентрациях этих солей образуются осадки салицилата или бензоата кальция.

Rp.: Calcii chloridi
Natrii salicylatis aa 5,0
Aquae purificatae 180 ml
M.D.S.: По 1 столовой ложке 3 раза в день

В результате взаимодействия кальция хлорида с натрия салицилатом образуется осадок кальция салицилата. По реакции образуется 4,9 г кальция салицилата, а растворимость его в воде 1:50. Обычно осадок образуется через некоторое время, особенно если ингредиенты растворялись порознь или раствор готовился с помощью бюреточной системы. Образуются прозрачные бесцветные кристаллы, пристающие ко дну и стенкам флакона. Размер кристаллов 1–3 мм.

В изготовлении лекарственного препарата следует указать, так как осадок нельзя равномерно распределить.

Случаи взаимодействия солей алкалоидов и азотистых оснований с соединениями щелочноземельных металлов разнообразны, в результате выпадают осадки оснований алкалоидов, гидроокиси или малорастворимые соли щелочноземельных металлов.

Rp.: Aethacridini lactatis 0,2
Aquae Calcis 200 ml
Tincturae Menthae 3 ml
M.D.S.: Для полоскания полости рта

В результате взаимодействия гидроокиси кальция с этакридина лактатом образуется основание этакридина, нерастворимое в воде. Осадок кристаллический желто-зеленого цвета, флюоресцирующий, хорошо распределяющийся при взбалтывании. Отпускать больному лекарственный препарат не следует, так как больному будет неприятно полоскать рот жидкостью, содержащей осадок.

Rp.: Calcii chloridi 5,0
Natrii bromidi 4,0
Magnesii sulfatis 6,0
Aquae purificatae 200 ml
M.D.S.: По 1 столовой ложке 3 раза в день

В приведенном рецепте соединения щелочноземельных металлов взаимодействуют между собой. В результате взаимодействия кальция хлорида с магния сульфатом образуется кальция сульфат, малорастворимый в воде и выпадающий в осадок в виде белого мелкокристаллического порошка. При стоянии осадок слеживается, пропись следует считать нерациональной, и лекарственный препарат больному не отпускается. Осадки щелочноземельных металлов могут выпадать при обменных реакциях солей этих металлов между собой.

Rp.: Natrii bromidi 2,0
Natrii hydrocarbonatis 5,0
Calcii chloridi 6,0
Tincturae Valerianae 10 ml
Aquae purificatae 200 ml
M.D.S.: По 1 столовой ложке 3 раза в день

При изготовлении лекарственного препарата образуется обильный белый кристаллический, хорошо распределяющийся при взбалтывании осадок кальция карбоната:



Образование именно карбоната кальция, а не гидрокарбоната, доказывается обильным выделением углекислоты при изготовлении лекарственного препарата. Эту микстуру вполне можно отпустить с этикеткой «Перед употреблением взбалтывать».

Подобное взаимодействие наблюдается и в следующей прописи:

Rp.: Infusi herbae Thermopsidis ex 1,0 — 200 ml
Liquoris Ammonii anisati 4 ml
Natrii hydrocarbonatis 4,0
Calcii chloridi 6,0
M.D.S.: По 1 столовой ложке 3 раза в день

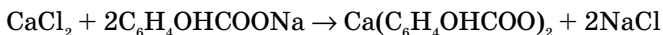
Образуется осадок гидроокиси кальция в результате взаимодействия кальция хлорида и гидроокиси аммония из нашатырно-анисовых капель, но гидроокись кальция образуется в столь малом количестве, всего 0,1 г, 200 мл воды достаточно для ее растворения.

В осадке не будет и алкалоидов травы термопсиса — они также хорошо растворимы в воде. Таким образом, все происходящие в микстуре изменения мало влияют на ее терапевтическую ценность, и она может быть отпущена с соответствующими этикетками.

В рецептуре аптек часто встречаются сочетания кальция хлорида с натрия салицилатом и натрия бензоатом. При высоких концентрациях этих солей образуются осадки салицилата или бензоата кальция.

Rp.: Calcii chloridi
Natrii salicylatis aa 5,0
Aquae purificatae 180 ml
M.D.S.: По 1 столовой ложке 3 раза в день

В результате взаимодействия кальция хлорида с натрия салицилатом образуется осадок кальция салицилата:



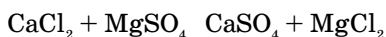
По реакции образуется 4,9 г кальция салицилата, а растворимость его в воде 1:50. Обычно осадок образуется через некоторое время, особенно если ингредиенты растворялись порознь, или раствор готовился с использованием бюреточной системы. Образуются бесцветные прозрачные кристаллы, пристающие ко дну и стенкам склянки. Размер кристаллов 1–3 мм. В изготовлении микстуры больному следует отказать, так как осадок нельзя равномерно распределить при взбалтывании.

Такую пропись можно сделать рациональной, если с согласия врача отпустить натрия салицилат в виде порошка или таблеток.

Еще один пример, когда соединения щелочноземельных металлов взаимодействуют между собой.

*Rp.: Calcii chloridi 5,0
Natrii bromidi 4,0
Magnesii sulfatis 6,0
Aquae purificatae 200 ml
M.D.S.: По 1 столовой ложке 3 раза в день*

При приготовлении лекарственного препарата в результате взаимодействия кальция хлорида с магния сульфатом образуется кальция сульфат, который малорастворим в воде и выпадает в виде белого мелкокристаллического осадка:



Так как при стоянии осадок кальция сульфата слеживается, пропись следует считать нерациональной, и лекарственный препарат больному не изготавливается.

Образование осадков под влиянием кислот

Кислоты и лекарственные препараты, имеющие кислую реакцию, образуют осадки при взаимодействии с соединениями щелочных металлов, солями алкалоидов пуриновой группы, антибиотиками, препаратами солодкового корня. Осадки образуются в результате реакций обмена между кислотами (аскорбиновой, хлористоводородной, лимонной).

При проведении исследований было установлено, что бензойная кислота не выпадает в осадок только при концентрациях натрия бензоата менее 0,5%.

При изготовлении микстур, содержащих растворимые соли барбитуратов совместно с веществами кислого характера, следует учитывать, что осадок может образовываться не сразу, а через некоторое время, особенно если в прописи присутствуют вещества щелочного характера, способные замедлить течение процесса.

Rp.: Natrii thiosulfatis 25,0
Acidi hydrochlorici diluti 25 ml
Aquae purificatae 200 ml
M.D.S.: Наружное

Взаимодействие натрия тиосульфата и хлористоводородной кислоты происходит по реакции:



Образуется обильный осадок серы. Частицы осадка сначала высокодисперсны, но быстро укрупняются. Появляется запах сернистого ангидрида. Лекарственный препарат нерационален.

Существует метод Демьяновича лечения больных чесоткой, основанный на способности натрия тиосульфата распадаться в кислой среде на серу и сернистый ангидрид, оказывая противопаразитарное действие. В этом случае натрия тиосульфат и хлористоводородная кислота отпускаются отдельно и реакция между ними происходит на коже больных.

Rp.: Natrii salicylatis 5,0
Natrii benzoatis 2,0
Solutionis acidi ascorbinici 1% — 150 ml
M.D.S.: По 1 десертной ложке 3 раза в день

Выпадающие в осадок кислоты бензойная (растворимость 1:400) и салициловая (1:500) обладают раздражающим действием, осадки трудно ресуспендируются. Отпускать составы, содержащие бензойную и салициловую кислоты в осадке, нельзя.

Rp.: Solutionis Sulfacyli-natrii 10% — 10 ml
Solutionis Adrenalini hydrochloridi 1:1000 2 ml
M.D.S.: По 2 капли 3 раза в день в оба глаза

В осадке будет кислая форма сульфацила; растворимость 1:200.

Глазные капли изготовить и отпустить нельзя.

В раствор (для снижения кислой реакции среды) можно добавить 0,07 г натрия гидрокарбоната.

Изменение реакции среды путем добавления натрия гидрокарбоната позволяет предотвратить взаимодействие, связанное с кислотами (аскорбиновой, никотиновой и др.). Для нейтрализации 1,0 г кислоты аскорбиновой требуется добавить 0,48 г натрия гидрокарбоната; для нейтрализации 1,0 г кислоты никотиновой — 0,69 г.

В рецептуре часто встречаются прописи, содержащие натриевую соль норсульфазола, стрептоцид растворимый. В этом случае в водной среде будет образовываться кислая форма норсульфазола (растворимость 1:2000) или стрептоцид (малорастворимый).

Более сложное взаимодействие происходит при приготовлении лекарственного препарата по прописи:

Rp.: Solutionis acidi hydrochlorici diluti 3% — 200 ml
Pepsini 4,0
Coffeini-natrii benzoatis 2,0
M.D.S.: По 1 столовой ложке 3 раза в день во время еды

Под влиянием хлористоводородной кислоты вытесняется в осадок кислота бензойная, которая может инактивировать пепсин.

Пропись нерациональна, лекарственный препарат не отпускается.

При сочетании кислот с антибиотиками они вытесняют из солей антибиотиков соответствующие кислоты. Этот процесс сопровождается инактивацией антибиотиков:

Rp.: Benzylpenicillini-kalii 100000 ED
Solutionis acidi ascorbinici 5% — 5 ml
M.D.S.: Глазные капли

Под влиянием кислоты аскорбиновой вытесняется в осадок бензилпенициллиновая кислота, которая быстро инактивируется. Лекарственный препарат содержит осадок и в качестве глазных капель не отпускается.

Rp.: Benzylpenicillini-kalii 100 000 ED
Solutionis Thiamini bromidi 0,5% — 10 ml
M.D.S.: Глазные капли

Под влиянием тиамин бромид (кислая реакция) капли сначала мутнеют, а затем выпадает осадок. Лекарственный препарат не отпускается.

Выпадение осадков под влиянием кислот происходит в случае, когда они сочетаются с натриевыми солями метициллина, оксациллина, некоторые антибиотики группы тетрациклина, левомицетина, натрия сукцинат, натриевая соль нистатина и натриевая соль леворина.

Несовместимые сочетания, обуславливающие образование нерастворимых солей и других соединений тяжелых металлов

Серебра нитрат, свинца ацетат, висмута нитрат основной, меди сульфат и другие образуют: нерастворимые галогениды; с натрия гидрокарбонатом, натрия тетраборатом и другими веществами, обуславливающими щелочную реакцию среды, — осадки гидроксидов соответствующих металлов; нерастворимые соли с органическими кислотами (салицилаты, бензоаты и т. п.); соли сульфогидрических кислот; осадки с алкалоидами (реактивы Драгендорфа, Майера), сердечными гликозидами, антибиотиками, ферментами, гормонами (с полной их инактивацией); танаты.

Rp.: Unguenti Kalii iodidi 30,0
Solutionis Plumbi subacetatis 2 ml
Misce, fiat unguentum
D.S.: Мазь для втирания в сустав

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

Лекарственные прописи с витаминами широко выписываются врачами, что способствует увеличению количества несовместимых прописей, содержащих препараты витаминов. Часто в подобных прописях изменения протекают без видимых внешних проявлений.

Несовместимые сочетания, обуславливающие комплексобразование

Это достаточно распространенный процесс, который может проходить с разными визуальными проявлениями. При сочетании с танином, дубильными веществами настояв толокнянки, коры дуба, калины, экстракта боярышника

ка, настоев травы перца водяного, листьев крапивы нерастворимые или малорастворимые танаты образуют: сердечные гликозиды (настои травы горицвета, листьев наперстянки, адонизид, настойка ландыша и др.); алкалоиды, азотистые основания и их соли.

Реакцию образования танатов используют, как известно, для идентификации алкалоидов.

Rp.: Platyphyllini hydrotartratis 0,6
Extracti Crataegi fluidi 50 ml
M.D.S.: По 20 капель 3 раза в день

При сочетании платифиллина гидротартрата с экстрактом боярышника образуется аморфный ядовитый осадок таната платифиллина. Если при этом с дубильными веществами реагируют и другие компоненты лекарственной формы, то образуются более обильные осадки.

Изменение цвета можно наблюдать при изготовлении мази по следующей прописи:

Rp.: Iodi
Kalii iodidi ana 0,8
Hexamethylenetetramini 0,4
Unguenti Zinci 20,0
Misce, fiat unguentum
D.S.: Намазывать на пораженный участок кожи

При совместном введении лекарственных веществ в состав мази цинковой образуется комплекс тетрагидрогексаметилентетрамин.

Следует использовать прием отдельного изготовления масс и последующего осторожного смешивания. Процесс взаимодействия в вязкой среде замедляется.

Наиболее часто окислительно-восстановительные процессы происходят в лекарственных формах с жидкой дисперсионной средой, а также в мазях, суппозиториях, порошках (при их увлажнении). Увеличение рН, как правило, ускоряет окислительно-восстановительные процессы.

Окислительно-восстановительные реакции идут при совместном присутствии окислителей (калия перманганата, водорода пероксида, серебра нитрата, цинка оксида, хлорамина, йода, брома, и др.) и восстановителей (фенола, морфина, апоморфина, адреналина, новокаина, эфедрина,

кислоты аскорбиновой, резорцина, анальгина, натрия салицилата, фурацилина, витаминов, антибиотиков, ферментов и др.).

Rp.: Bismuthi subnitratiss 2,0
Zinci oxydi
Glycerini ana 10,0
Aguae purificatae ad 100 ml
M.D.S.: Наружное

При хранении во флаконе светлого стекла цинка оксид под влиянием света окисляет глицерин до альдегида, который, в свою очередь, восстанавливает висмута нитрат основной до металлического висмута; в результате суспензия темнеет.

Rp.: Solutionis Sulfacili-natrii 10% — 10 ml
Solutionis Adrenalini hydrochloridi 1:1000 — 2 ml
M.D.S.: По 2 капли 2 раза в день в оба глаза

Растворы адреналина легко окисляются, особенно в щелочной среде.

Более глубокие изменения будут происходить в следующем рецепте:

Rp.: Aethacridini lactatiss
Chloramini B ana 0,5
Streptocidi
Norsulfasoli ana 1,0
Spiritus aethylici 90% — 20 ml
M.D.S.: Растирание

Лекарственный препарат через некоторое время после изготовления буреет. Окислению подвергаются как этакридин, так и сульфаниламидные препараты. Отпускать в таком виде лекарственный препарат нельзя, даже после исключения из прописи хлорамина В он остается нерациональным, так как все ингредиенты малорастворимы в спирте.

Коагуляция коллоидных растворов и растворов ВМС

Коагуляция коллоидных растворов и растворов ВМС включает две стадии коагуляции: *скрытая*, которая заключается в потере системой агрегативной устойчивости и слипании частиц; и *явная*, когда агрегаты частиц выпадают

в осадок или всплывают. Скрытая коагуляция не всегда переходит в явную, часто этот процесс продолжается длительное время. Процессы коагуляции коллоидных частиц в растворах могут происходить под влиянием различных факторов, а именно: при старении коллоидов, гидролизе, высаливании и др. В аптечной практике чаще всего встречаются случаи высаливания коллоидных частиц, происходящих под влиянием концентрированных растворов электролитов, кислот, оснований, спирта, различных сиропов. Эти процессы зависят от природы вещества и концентрации коллоидного раствора. Например, высаливающее действие можно наблюдать при сочетании растворов протаргола, колларгола, ихтиола с электролитами. Коагуляция в этом случае сопровождается реакцией обмена.

Rp.: Sol. Natrii chloridi 3 % — 100 ml
Ichthyoli 5,0
M.D.S.: Для тампонов

Ихтиол, растворяясь в воде, образует коллоидный раствор. Под влиянием электролита — натрия хлорида происходит сначала скрытая коагуляция, которая через некоторое время переходит в явную. Лекарственный препарат приобретает неоднородный вид (прилипает к стеклу) и отпуску не подлежит. Более активно воздействуют на ихтиол щелочнореагирующие соли натрия. В таком случае происходит явная коагуляция. Еще более коагулирующее действие оказывают соединения тяжелых металлов.

Rp.: Aluminis 0,06
Novocaini 0,2
Collargoli 0,1
Aquae purificatae 10 ml
M.D.S.: По 3 капли в левый глаз

При добавлении к коллоидному раствору колларгола квасцов и новокаина быстро происходит явная коагуляция. Образуется почти черный осадок. Лекарственный препарат отпуску не подлежит.

Rp.: Sol. Collargoli 3% — 10 ml
Dimedroli 0,1
M.D.S.: Капли в нос

Коагуляция колларгола происходит быстро и энергично. Осадок образуется грубодисперсный, и размер частиц увеличивается при стоянии. Отмеривать лекарственный препарат каплями затруднительно, поэтому его больному не отпускают. Под влиянием соединений тяжелых металлов коагулируют и растворы протаргола.

В фармацевтической литературе большинство авторов пишут о расслоении эмульсий, тогда как это случается редко, да и то в тех случаях, когда сама эмульсия приготовлена плохо, с крупными каплями масла. Чаще всего имеет место именно коагуляция эмульсий. Вернее, происходит коагуляция защитного коллоида-эмульгатора, а капельки масла так и остаются внутри эмульгатора. Коагуляция (расслаивание) эмульсий происходит под влиянием электролитов, температурных условий, кислот, спирта и других веществ. Из кислот более сильное воздействие оказывают органические кислоты.

Rp.: Emulsi olei Ricini 200,0

Natrii sulfatis 20,0

M.D.S.: По 2 чайных ложки 3–4 раза в день

При добавлении в эмульсию электролита натрия сульфата происходит коагуляция эмульсии. Створоженная масса всплывает и плохо распределяется при взбалтывании. Лекарственный препарат по рецепту не отпускается.

Химические процессы взаимодействия можно предотвратить или замедлить следующими способами.

1. Провести раздельное растворение (или смешивание) в части дисперсионной среды с последующим объединением растворов (смесей), этот технологический прием можно использовать при изготовлении растворов, мазей, суппозиторий, пилюль.

2. Соблюдением определенной последовательности добавления.

3. Для уменьшения возможности выделения слабых оснований из их солей все другие компоненты следует добавлять в порядке постепенного возрастания значения pH (от кислого к щелочному) и, наоборот, для слабых кислот — в порядке постепенного снижения pH. Изменяя реакцию среды, например добавляя натрия гидрокарбонат, в стехиометрическом соотношении можно получить

растворы фенобарбитала, осарсола и других нерастворимых веществ.

При необходимости замедлить процессы гидролиза солей слабых оснований и сильных кислот, а также окислительно-восстановительные процессы добавляют несколько капель кислоты хлористоводородной или небольшое количество вспомогательных веществ (ПАВ).

Rp.: Magnesii oxydi 8,0

Natrii hydrocarbonatis 10,0

Natrii bromidi 2,0

Extracti Belladonnae 0,3

Aquae purificatae ad 100,0

M.D.S.: По 1 столовой ложке 3 раза в день

Образуется быстро затвердевающий осадок карбоната магния. Заменяют 10% воды глицерином. Растирают магния оксид с глицерином, затем изготовливают суспензию, используя прием дробного фракционирования.

В решении проблем несовместимости может помочь разработка номенклатуры полуфабрикатов, например «сухих микстур».

В этих же целях можно приготовить безводные мази-концентраты с использованием бентонитовых глин, производных целлюлозы и др.

Можно изготовить суппозитории методом выливания с применением современных дифильных эмульгаторов (ПАВ), использовать другие технологические приемы и методы.

5. ПРОБЛЕМА СОВМЕСТИМОСТИ ИНГРЕДИЕНТОВ ПРИ ВВЕДЕНИИ ИНЪЕКЦИОННЫХ, ИНФУЗИОННЫХ РАСТВОРОВ В ОДНОМ ШПРИЦЕ

Растворы для инъекций и инфузий по ненормированным индивидуальным прописям не изготавливают, так как при стерилизации возрастает опасность протекания физико-химических и химических процессов. Вместе с тем существует проблема совместимости компонентов в сочетаниях инъекционных растворов, изготовленных по отдельности, но вводимых в одном шприце в целях усиления лечебного действия лекарственных веществ. Иногда медицинские работники прибегают к введению растворов в одном шприце, чтобы меньше травмировать больного, совершенно не учитывая все свойства компонентов смеси. В стационарных условиях для лечения больных широко используются лекарственные препараты для инъекций, чаще всего для внутримышечного и внутривенного введения. В отделениях хирургического и терапевтического профилей их назначение составляет в среднем 60–80%, а в отделениях и палатах интенсивной терапии доходит до 100%; уровень использования комбинированной терапии — 45%, причем каждая третья пропись представляет фармацевтическую несовместимость. Проблема фармацевтической несовместимости особенно обостряется при совместном введении ЛС в одном шприце и в инфузиях, которые приготавливаются средним медицинским персоналом непосредственно перед введением больному путем смешивания готовых растворов или растворения порошкообразных лекарственных веществ. Возникающие физико-химические и химические взаимодействия между лекарственными веществами чаще всего обусловлены использованием лекарственного препарата, который нельзя вводить в сложную инфузионную смесь или смешивать в одном шприце с любыми другими лекарственными средствами, нерациональным выбором растворителя для лекарственного вещества, а также несоблюдением правил растворения лекарственных веществ и хранения приготовленных смесей, нарушением последовательности введения препарата (табл. 3).

Таблица 3

**Фармацевтическая несовместимость лекарственных средств
в инфузионных растворах**

Лекарственные средства	Несовместимые с ЛС	Результат взаимодействия
Физико-химическая несовместимость		
Пенициллины	Тетрациклины Гентамицин	Образование осадка Инактивация гентамицина
Карбенциллин	Канамицин Гентамицин	Инактивация карбенциллина Инактивация гентамицина
Тетрациклины	Пенициллин Сульфаниламиды Гидрокортизон Цефалоридин Натрия гидрокарбонат Соли кальция	Образование осадка
Гепарина натрия соль	Гидрокортизон Симпатомиметические амины Тетрациклины Аминогликозиды	Образование осадка
Новокаионамид	Фуросемид (лазекс)	Опалесценция раствора и образование осадка
Коргликон	Фуросемид	Образование белого кристаллического осадка вследствие изменения pH раствора
Тиамин бромид	Фуросемид	Образование осадка
Цианокобаламин	Кислота аскорбиновая Кислота никотиновая Кислота фолиевая Пиридоксин Рибофлавин Тиамин и др. витамины	Разрушение витаминов ионом кобальта

Продолжение табл. 3

Лекарственные средства	Несовместимые с ЛС	Результат взаимодействия
Эуфиллин Кофеин	Дибазол Папаверина гидро- хлорид Гамма-глобулин Папаверина гидро- хлорид	Образование осадка
Глюконат кальция	АТФ	Образование осадка
Сульфат магния	Дибазол	Под влиянием pH рас- твора сульфата магния (25%) образуется кри- сталлический осадок (основание дибазола)
Кордиамин	Дибазол Дибазол + папаверин Дибазол + папаве- рин + платифиллин	Под влиянием pH рас- твора кордиамин сразу образуется белый оса- док — основание дибазо- ла
Фармакологическая несовместимость		
Аминазин	Димедрол + морфин	Возникает опасность угнетения дыхания
Витамин В ₆	Прозерин	Под влиянием прозери- на снижается витамин- ная активность В ₆
Витамин В ₆	Кокарбоксилаза	Продукты гидролиза кокарбоксилазы усили- вают аллергические реакции витамина В ₆
Цианокобаламин	Тиамин	Усиление аллерги- ческих реакций на тиамин
Прозерин	Платифиллин	Являются фармаколо- гическими антагони- стами
Аминазин	Димедрол + морфин	Возникает опасность угнетения дыхания

Продолжение табл. 3

Лекарственные средства	Несовместимые с ЛС	Результат взаимодействия
Витамин В ₆	Прозерин	Под влиянием прозерина снижается витаминная активность В ₆
Витамин В ₆	Кокарбоксилаза	Продукты гидролиза кокарбоксилазы усиливают аллергические реакции В ₆
Цианокобаламин	Тиамин	Усиление аллергических реакций на тиамин
Прозерин	Платифиллин	Являются фармакологическими антагонистами

При введении нескольких веществ в организм одновременно или последовательно возникают взаимодействия между их эффектами посредством изменения различных функций организма.

В результате разнонаправленного влияния нескольких веществ на клетки, ткани, органы, функциональные системы и целый организм может отмечаться ослабление желаемого лечебного эффекта вещества или полное отсутствие эффекта. В этом случае принято говорить о *фармакологической несовместимости* лекарственных веществ друг с другом, которая развивается по антагонистическим (разнонаправленным) физиологическим и биохимическим закономерностям.

Существование антагонистического вида фармакологической несовместимости лекарственных веществ друг с другом называют еще другим термином — *абсолютная несовместимость*.

При применении малых и умеренных доз синергистов, напротив, возникает благоприятное влияние веществ на организм. В связи с этим такой вид фармакотерапевтической несовместимости относят к группе *относительной несовместимости*. Зная синергизм веществ между собой и уменьшая их дозы при совместном применении, можно избежать нежелательного и чрезмерного изменения

функции органов с развитием последующего торможения или угнетения.

Несовместимость лекарственных препаратов может возникнуть при взаимодействии их в желудочно-кишечном тракте по четырем видам:

1) физическое взаимодействие лекарственных средств друг с другом, а также с составными частями пищи и химуса;

2) химическое взаимодействие лекарственных средств друг с другом, а также с составными частями пищи и химуса;

3) изменение лекарственных веществ под влиянием пищеварительных соков и кишечной флоры;

4) несовместимость лекарственных средств в одном шприце и инфузиях.

Несовместимость лекарственных веществ может возникнуть при всасывании, выделении и циркуляции их в организме. Такую несовместимость принято называть фармакокинетической.

При взаимодействии лекарственных веществ в организме можно выделить возможное участие нескольких физиологических механизмов:

1) изменение скорости всасывания одного вещества в кровь из места его введения под влиянием других;

2) изменение связывания белками крови и ее другими составными частями (форменные элементы, липиды) одного вещества под влиянием другого. Эти взаимные влияния определяют по изменению количества вещества в цельной крови, плазме и сыворотке крови. При этом следует иметь в виду, что фармакологически активной частью служит свободное количество вещества, находящееся в сыворотке крови, а другие части крови депонируют вещество;

3) изменение распределения вещества в тканях и на специфических рецепторах клеток;

4) изменение скорости выделения вещества под влиянием других веществ.

6. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ И ПИЩИ

Среди множества разнообразных факторов, способных повлиять на клиническую эффективность лекарственных средств, существенное место занимает пища. Раздел клинической фармации, изучающий различные аспекты взаимодействия лекарств и пищи, имеет чрезвычайно важное практическое значение для оптимизации медикаментозной терапии, снижения частоты и выраженности побочных эффектов лекарственных препаратов. В то же время процессы, происходящие в организме человека при взаимодействии лекарственных средств и компонентов пищи, достаточно сложны для исследования, поэтому до настоящего времени изучены далеко не все аспекты данной проблемы. За последнее десятилетие рекомендации по рациональному сочетанию приема лекарственных средств и пищи существенно пересмотрены и дополнены. *Провизору, отпускающему лекарственный препарат больным в аптеке, необходимо знать основные закономерности взаимодействия пищевых продуктов и лекарственных препаратов.* Рекомендации по рациональному сочетанию лекарственных средств и пищи могут существенно повлиять на результаты лечения.

Основная цель развития клинического направления в фармации — повышение эффективности и безопасности лекарственной терапии. Основными путями оптимизации медикаментозной терапии являются создание новых лекарственных препаратов, разработка новых лекарственных форм и рациональное использование существующих лекарственных средств.

Из всех путей поступления лекарственных веществ в организм наиболее распространенным является пероральный. В первую очередь, это связано с удобством для пациента. Кроме того, пероральный путь — наиболее естественный и относительно безопасный, благодаря естественному барьеру — печени. Он также позволяет использовать большое количество различных лекарственных форм. В то же время при пероральном пути введения лекарственного средства могут находиться в пищеварительном тракте от

нескольких часов до нескольких суток, где они взаимодействуют с пищеварительными ферментами и компонентами пищи. Взаимодействие лекарственных веществ при пероральном приеме с различными ингредиентами пищи может оказать весьма существенное влияние не только на развитие фармакологического эффекта, но и на возникновение осложнений фармакотерапии. С другой стороны, длительный прием лекарственных средств может способствовать развитию нарушений функций пищеварительной системы.

Проблема взаимодействия лекарственных средств и пищи имеет несколько аспектов, основные из которых следующие:

- влияние компонентов пищи на терапевтическую эффективность лекарственных веществ;
- влияние компонентов пищи на токсичность лекарственных веществ;
- влияние лекарственных веществ на физиологические процессы пищеварения;
- влияние лекарственных веществ на возникновение патологии пищеварительной системы;
- клинико-фармацевтические аспекты применения биологически активных добавок;
- компенсация лекарственными препаратами недостатков в пище физиологически активных элементов (витаминов, белков, микроэлементов и т. д.);
- медикаментозное лечение заболеваний, вызываемых пищевыми продуктами.

При взаимодействии лекарственных средств, их метаболитов и пищи в организме происходят сложные процессы, однако они подчиняются общим закономерностям, имеющим место при одновременном поступлении в организм различных чужеродных веществ (ксенобиотиков).

Основные факторы, имеющие значение при взаимодействии лекарственных средств и пищи:

- физико-химические свойства лекарственного вещества;
- особенности фармакокинетики лекарственного вещества;
- лекарственная форма;
- количество и состав пищи;
- физиологическое состояние органов пищеварительной системы.

Многие ведущие механизмы сложных и разнообразных явлений, возникающих при взаимодействии лекарственных веществ и пищи, близки (хотя далеко не идентичны) к тем, которые возникают при взаимодействии различных лекарственных средств и приводят к изменениям фармакокинетических и фармакодинамических свойств лекарственных веществ.

Пути возможного влияния пищи на фармакологические свойства лекарственных веществ:

- влияние на всасывание лекарственных веществ из пищеварительного тракта;
- влияние на биодоступность лекарственных веществ (пресистемный метаболизм в стенках кишечника или в печени при первом прохождении);
- конкурентный антагонизм или синергизм лекарственных веществ и компонентов пищи на уровне механизма действия;
- влияние на скорость выведения лекарственного препарата.

Наибольшее влияние пища оказывает на процесс всасывания лекарственных веществ в желудочно-кишечном тракте. При этом возможны следующие варианты взаимодействий:

- химическое взаимодействие лекарственных веществ и компонентов пищи;
- физическое взаимодействие лекарственных веществ и компонентов пищи (адсорбция лекарств на пищевом комке, покрытие лекарственного препарата слизью, вхождение лекарственного препарата внутрь пищевого комка и др.);
- изменение pH в желудке и, как следствие, изменение степени ионизации лекарственных веществ;
- конкурентный антагонизм лекарственных веществ и компонентов пищи за белки-переносчики (при активном механизме транспорта);
- изменение времени нахождения лекарственного препарата в желудке (кишечнике);
- метаболизм лекарственных веществ под действием микрофлоры кишечника.

На развитие фармакологического эффекта на этапе всасывания могут влиять также такие факторы, как сте-

пень наполнения желудка, физико-химические свойства лекарственных веществ (размер молекулы, растворимость, стабильность, степень ионизации и др.), способность лекарственных веществ к комплексо-, хелато- и новообразованию, влияние объема, состава и вязкости секретиннов, проницаемость слизистой оболочки пищеварительного тракта, повреждающее действие лекарственного препарата и пищевых продуктов на слизистую оболочку, влияние на микрофлору, участвующую в метаболизме лекарственного препарата.

Существенное влияние на выраженность взаимодействия лекарственных веществ и пищи оказывает также лекарственная форма препарата. Само по себе значение рационального выбора лекарственной формы для оптимизации лекарственной терапии конкретного больного трудно переоценить. Он позволяет:

- максимально использовать лечебное действие лекарственного препарата;
- свести до минимума возможные побочные эффекты;
- существенно изменить характер действия лекарственного препарата;
- пролонгировать действие лекарственного вещества;
- ускорить (замедлить) всасывание действующего ингредиента;
- уменьшить аллергические реакции на действующий ингредиент;
- устранить нежелательные действия физико-химических свойств ингредиента (цвет, запах, вкус) на психическую сферу больного;
- повысить комплаентность пациента к лечению.

При рассмотрении вопроса о взаимодействии лекарственных веществ с пищей следует иметь в виду, что жидкие лекарственные формы менее подвержены влиянию пищи, так как могут относительно свободно перемещаться из желудка в кишечник, минуя пищевой комок. Твердые лекарственные формы при совместном приеме с пищей могут длительно задерживаться в полости желудка, что нарушает всасывание действующих веществ. Для твердых лекарственных форм степень взаимодействия с пищей зависит от величины частиц, наполнителей, материала покрытия. Наименее подвержены влиянию пищи лекарст-

венные препараты, полученные на основе микрогранул, и частицы с пленочным покрытием. Особенно чувствительны к приему пищи таблетки с кишечнорастворимым покрытием. Одновременный их прием с пищей задерживает нахождение таблеток в желудке и существенно препятствует всасыванию. Кроме того, при сочетании данной лекарственной формы со щелочной пищей (жидкостью) возможно растворение оболочки и разрушение действующего вещества во время нахождения препарата в желудке.

6.1. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА И ЖИДКОСТИ

Одним из распространенных вопросов, с которым обращаются пациенты к провизору, является вопрос: «Чем запивать лекарственный препарат?» Качество и количество жидкости, которым запивается лекарственный препарат, очень важно для максимального проявления эффекта лекарственных препаратов. Известно, что количество жидкости существенно влияет на всасывание препарата. Из концентрированного раствора всасывание, как правило, происходит дольше, чем из разведенного.

Получены экспериментальные данные, подтверждающие, что при пероральном использовании лекарственных средств, имеющих кислый или щелочной характер, биодоступность разведенного раствора существенно выше, чем концентрированного (аспирин, фенobarбитал и др.). Это правило также справедливо для лекарственных средств, трудно растворяющихся в воде (например, эритромицин).

Для всасывания ряда антибиотиков, например, тетрациклинов, концентрация раствора не имеет значения. В меньшей степени зависит от объема выпитой с лекарственным препаратом жидкости всасывание лекарственных веществ, которые хорошо растворяются в воде (аспирин, амоксициллин), хотя при употреблении больших количеств воды их биодоступность тоже повышается.

С учетом имеющихся на сегодняшний день клинических и экспериментальных данных можно дать следующие общие рекомендации для сочетания лекарственных средств и жидкостей:

- лекарственные препараты, предназначенные для резорбтивного действия, наиболее рационально принимать за 30–40 мин до еды, запивая 50–100 мл кипяченой или дистиллированной воды;
- биодоступность лекарственных препаратов, плохо растворяющихся в воде, повышается, если запивать их большим количеством жидкости;
- биодоступность лекарственных препаратов, хорошо растворяющихся в воде, практически не зависит от количества выпитой жидкости.

Кроме перечисленных общих закономерностей, для ряда лекарственных препаратов установлены четкие результаты взаимодействия с определенными жидкими пищевыми продуктами.

Взаимодействие антибиотиков группы тетрациклина с молочными продуктами является классическим примером лекарственно-пищевого взаимодействия. Под влиянием желудочного сока казеиноген, содержащийся в молоке, превращается в казеинат кальция, выпадает хлопьями и образует с тетрациклином (а также с другими антибиотиками этой группы — метациклином, доксициклином) невсасывающийся комплекс. В результате молоко и молочные продукты на 20–80% снижают всасывание тетрациклиновых антибиотиков и, соответственно, их терапевтический эффект.

Установлено, что молоко снижает скорость и полноту всасывания пероральных антибиотиков группы пенициллинов и цефалоспоринов.

С другой стороны, молоко увеличивает скорость и полноту всасывания некоторых лекарственных веществ, к которым относятся нестероидные противовоспалительные средства (фенилбутазон, диклофенак, индометацин), резерпин, препараты гормонов коры надпочечников (преднизолон, дексаметазон и др.). Поэтому перечисленные препараты следует принимать за 30–40 мин до еды и запивать молоком.

При назначении лекарственных препаратов детям не следует смешивать их с молоком и давать в бутылочке с соской. В таком случае возможно осаждение значительного количества лекарственного вещества на стенках бутыл-

лочки, на соске, в результате чего ребенок не получит лекарственный препарат в необходимой дозе.

Щелочными минеральными водами не следует запивать лекарственные формы с кислотоустойчивым покрытием: это может привести к разрушению как оболочки, так и действующего вещества того или иного лекарственного препарата. В то же время целесообразно запивать ими сульфаниламидные препараты, которые подвергаются в организме ацетилированию.

Тонизирующие напитки фанты, пепси-кола и т. п. содержат в своем составе ионы железа и кальция, которые образуют труднорастворимые комплексы с антибиотиками тетрациклинового ряда, макролидами и тем самым могут существенно снизить антибактериальный эффект соответствующих препаратов.

Грейпфрутовый сок обладает уникальными свойствами. Биологически активные вещества, входящие в его состав, угнетают в печени метаболизм препаратов из группы антагонистов кальция, в результате чего их токсичность существенно повышается. Она проявляется сильной головной болью, развитием нарушений ритма сердца, депрессией и другими нежелательными явлениями.

Кислые фруктовые и овощные соки путем изменения степени ионизации и биодоступности могут препятствовать проявлению терапевтического действия антибиотиков эритромицина и ампициллина. Действие других лекарственных средств — салицилатов, барбитуратов, нитрофуранов, ацетазоламида — они способны усиливать (вплоть до токсического).

Чай и кофе содержат целый ряд биологически активных веществ. При проведении лекарственной терапии кофеин способен изменять всасывание действующего начала ряда препаратов (например, эрготамина), повышать проницаемость гематоэнцефалического барьера и потенцировать анальгетический эффект парацетамола и ацетилсалициловой кислоты, ускорять выведение из организма тех лекарственных средств, которые выделяются путем фильтрации в почечных канальцах (например, ампициллина). Танин, в значительных количествах содержащийся в чае, уменьшает скорость и степень всасывания алкалоидов атропина, кодеина, морфина, папаверина и плати-

филлина, нейролептиков аминазина и галоперидола, H_2 -антагониста циметидина, пероральных контрацептивов.

6.2. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА И ПИЩИ

Рассматривая вопрос взаимодействия лекарственных средств и различных пищевых продуктов, следует обязательно учитывать ряд общих положений.

При назначении лекарственных средств до еды уменьшается возможность взаимодействия лекарственных веществ с компонентами пищи, исключается влияние компонентов пищи на всасывание лекарственного вещества и ограничивается отрицательное воздействие пищеварительных соков на лекарственное вещество.

Пища стимулирует выделение желчи, что способствует всасыванию липофильных веществ, поэтому липофильные средства целесообразно назначать после еды.

Обильная мясная и растительная пища, молоко сдвигают рН мочи в щелочную сторону и способствуют выведению лекарств — слабых кислот (салицилаты, барбитураты и др.).

Пищевые продукты, богатые кислыми эквивалентами (цитрусовые, клюква, сливы и др.), способствуют выведению лекарственных веществ — слабых оснований и усиливают действие лекарств — слабых кислот.

Ряд пищевых продуктов содержит фармакологически активные вещества, что может оказывать влияние на фармакодинамику принимаемых одновременно с такими продуктами лекарственных средств. Например, некоторые овощи (белокочанная капуста, листовой салат, редька) содержат вещество прогватрин, оказывающее антитиреоидное действие. Совместное употребление этих овощей и антитиреоидных препаратов усиливает терапевтический эффект последних и, наоборот, может ослаблять действие гормональных препаратов щитовидной железы.

Калина, черноплодная рябина, земляника, свекла содержат биологически активные вещества, способствующие расширению периферических сосудов и снижению артериального давления, поэтому способны потенцировать гипотензивный эффект различных гипотензивных препаратов и приводить к резкому снижению АД.

Механизм действия непрямых антикоагулянтов основан на их антагонизме с витамином К. Поэтому терапевтический эффект препаратов этой группы может быть существенно снижен при их сочетании с пищей, богатой витамином К: шпинат, свиная печень, помидоры, зеленый горошек, капуста белокочанная.

Аналогичная закономерность имеет место при совместном приеме антибактериальных сульфаниламидных препаратов, механизм действия которых основан на блокаде синтеза фолиевой кислоты микробными клетками, и пищевых продуктов, содержащих фолиевую кислоту в большом количестве, — говяжья печень, бобы, дрожжи, петрушка, шпинат, томаты.

Продукты, содержащие серу (яйца и др.), способствуют образованию метгемоглобина при одновременном приеме сульфаниламидов.

Пища, богатая витамином В₆ — мясо, рыба, молоко, сыр, соя, мука пшеничная и ржаная, кукуруза, ячмень, дрожжи, — может существенно снизить эффективность препаратов леводопы (наком, мадопар, синемет). Витамин В₆ активно участвует в обмене аминокислот, а также ускоряет превращение леводопы в дофамин, который плохо проникает через гематоэнцефалический барьер.

Классическим примером взаимодействия лекарственных веществ и пищи является «сырный синдром», который развивается при сочетании пищевых продуктов, богатых тирамином и серотонином, с лекарственными препаратами, действие которых связано с повышением уровня катехоламинов: ингибиторы моноаминооксидазы (МАО), психостимуляторы, сосудосуживающие средства. При сочетании ингибиторов МАО и продуктов с высоким содержанием тирамина развиваются гипертонические кризы и ряд тяжелых осложнений, связанных с прессорным действием биогенных аминов: сильная головная боль, тахикардия, резкое повышение АД, внутричерепные кровоизлияния и др. Поэтому при приеме препаратов группы ингибиторов МАО и психостимуляторов из диеты следует исключать сыр, брынзу, маринованную и копченую сельдь, мясные и рыбные консервы, красную и черную икру, копченые колбасы, кофе, шоколад, пиво, вина (рислинг, херес), бананы, ананасы, лимоны, апельсины, ман-

дарины, виноград, черную, белую и красную смородину, финики.

Опасное осложнение — образование нитросоединений с канцерогенной активностью — возможно при одновременном употреблении пищевых продуктов, богатых нитратами и нитритами и следующих лекарственных препаратов: антигистаминных средств; H_2 -блокаторов (ранитидин, циметидин, фамотидин); сахароснижающих, производных сульфонилмочевины (глибенкламид, гликлазид); органических нитратов (нитроглицерин и др.). Имеющиеся на сегодняшний день сведения о возможном влиянии пищи на действие лекарственных средств суммированы в таблицах 4, 5.

Все вышеизложенное убедительно свидетельствует, что рекомендации провизора пациентам и врачам по рациональному сочетанию лекарственных средств и пищевых продуктов могут существенно повысить эффективность лекарственной терапии без каких-либо дополнительных затрат и предостеречь больного от нежелательных побочных явлений.

Таблица 4

Несовместимые сочетания лекарственных веществ

Наименование лекарственного вещества	Вид несовместимости		
	химическая	физическая	фармакологическая
1. Адонизид	5, 16, 18, 28, 43, 47, 56, 63, 66, 67, 79, 99, 103, 108, 120, 137, 145	99, 108	6, 11, 19, 21, 36, 38, 52, 54, 78, 86, 90, 95, 109, 111, 112, 113, 117
2. Адреналина гидрохлорид	5, 9, 16, 18, 28, 66, 69, 75, 76, 77, 99, 135, 139, 145	42, 69	6, 11, 19, 35, 36, 81, 86, 89, 101, 103, 112, 116, 122, 134
3. Акрихин	7, 28, 42, 43, 46, 47, 80, 100, 102, 103, 108, 118, 119, 144, 145		

Продолжение табл. 4

Наименование лекарственного вещества	Вид несовместимости		
	химическая	физическая	фармакологическая
4. Ретинола ацетат (вит. А)	43, 56, 57, 59, 60, 61, 62, 63, 65, 70, 72		
5. Амидопи- рин	1, 2, 6, 8, 9, 14, 35, 36, 37, 46, 52, 57, 73, 74, 93, 102, 112, 120, 122, 129, 137, 145, 151	12, 16, 28, 56, 57, 61, 64, 66, 102, 136, 145	19, 21, 24, 30, 54, 57, 64, 78, 86, 88, 89, 102, 107, 109, 111, 114, 116, 117, 123, 134
6. Аминазин	5, 8, 9, 16, 18, 66, 75, 76, 77, 99, 131		1, 2, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 31, 71, 74, 86, 89, 93, 94, 109, 114, 116, 130, 134, 150, 151, 152
7. Аммиака раствор	3, 13, 14, 21, 26, 27, 31, 38, 39, 40, 43, 57, 61, 62, 64, 67, 72, 80, 84, 89, 110, 111, 119, 122, 124, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 146, 150		
8. Аммония бромид	5, 6, 16, 18, 62, 65, 66, 69, 97, 99, 101, 122, 135, 144, 145	42	
9. Аммония хлорид	2, 5, 6, 16, 18, 62, 66, 69, 97, 99, 101, 135, 144, 145	42	
10. Анальгин	56, 112, 144, 145	12, 57, 102, 136	19, 21, 54, 64, 78, 86, 89, 90, 102, 107, 109, 111, 117, 123

Продолжение табл. 4

Наименование лекарственного вещества	Вид несовместимости		
	химическая	физическая	фармакологическая
11. Анестезин	43, 99, 100, 145	37, 53, 85, 101, 136, 151	1, 2, 53, 57, 64, 71, 74, 93, 102, 114, 115, 127, 133
12. Антипи- рин	13, 39, 40, 41, 43, 64, 77, 128, 139	5, 10, 20, 22, 28, 53, 57, 64, 75, 76, 77, 85, 101, 102, 136	19, 21, 54, 57, 64, 78, 86, 88, 90, 102, 107, 111, 117, 123
13. Аломор- фина гидро- хлорид	7, 12, 14, 28, 35, 36, 37, 43, 45, 47, 56, 66, 72, 97, 99, 102, 104, 106, 108, 112, 115, 118, 119, 122, 129, 137, 139, 142, 144, 145		6, 35, 38
14. Атропина сульфат	5, 7, 13, 16, 18, 28, 42, 47, 66, 72, 76, 77, 96, 98, 99, 104, 108, 120, 139, 142, 144, 145		6, 16, 17, 18, 22, 38, 74, 75, 76, 77, 89, 116, 127, 133, 134
15. АТФ			6, 64
16. Барбамил	1, 2, 6, 8, 9, 14, 35, 36, 37, 52, 56, 63, 65, 67, 74, 80, 93, 102, 112, 122, 129, 137, 146, 151	5	6, 14, 38, 112
17. Барбитал	56		6, 14, 38, 112

Продолжение табл. 4

Наименование лекарственного вещества	Вид несовместимости		
	химическая	физическая	фармакологическая
18. Барбитал натрия	1, 2, 6, 8, 9, 14, 35, 37, 52, 56, 63, 65, 67, 70, 74, 80, 88, 92, 93, 95, 102, 122, 129, 137, 142, 146, 151		6, 14, 38, 112
19. Бензилпе- нициллина новокаиновая соль	52, 92, 93, 94, 95, 145		1, 2, 5, 10, 12, 21, 24, 27, 29, 30, 32, 42, 43, 44, 50, 56, 57, 63, 65, 68, 69, 71, 74, 78, 79, 90, 93, 99, 102, 109, 110, 117, 129, 135, 137, 143, 145
20. Бензонаф- тол		12	
21. Биомици- на хлоргидрат	7, 26, 28, 49, 50, 51, 52, 59, 61, 79, 80, 99, 100, 108, 144, 145		1, 5, 10, 12, 19, 24, 32, 39, 40, 47, 49, 50, 51, 52, 57, 71, 74, 78, 93, 99, 100, 102, 146
22. Бромизо- вал		12, 37, 85	14
23. Бром- камфора		136	
24. Бутадион			5, 19, 21, 54, 57, 64, 78, 86, 88, 89, 90, 102, 107, 109, 111, 117, 123
25. Вазелин		33, 81, 152	
26. Висмута нитрат основ- ной	7, 21, 28, 39, 43, 46, 99, 100, 102, 104, 107, 115, 120, 125, 136, 140, 150	151	

Продолжение табл. 4

Наименование лекарственного вещества	Вид несовместимости		
	химическая	физическая	фармакологическая
27. Витамин Р	7, 43, 47, 120, 126, 144, 150		19
28. Гексаме- тилентетра- мин	1, 2, 3, 13, 14, 21, 26, 31, 38, 40, 43, 46, 52, 55, 56, 63, 65, 74, 84, 87, 89, 93, 102, 110, 111, 112, 116, 120, 122, 123, 136, 137, 140, 144, 146	5, 12, 56, 57, 59, 75, 76, 77, 85, 97, 102, 136, 147	114, 115
29. Глицерин	47, 51, 126, 138, 141	53, 85	19, 86
30. Глюкоза	34, 112, 145		5, 19, 78, 90, 112
31. Гоматро- пина гидро- бромид	7, 28, 99, 100, 108, 145		6, 38, 75, 76, 77, 127, 133
32. Дезокси- кор тикосте- рона ацетат	43, 47, 53, 126, 145	37	19, 21, 54, 78, 86, 90, 109, 111, 117
33. Деготь березовый		25	
34. Диафил- лин	30, 80		
35. Дибазол	5, 13, 16, 18, 42, 43, 46, 47, 66, 73, 76, 80, 97, 99, 102, 120, 139, 144, 145	37, 42	2, 13, 113, 127
36. Дикаин	5, 13, 16, 46, 142		1, 2, 53, 57, 64, 71, 74, 93, 102, 114, 115, 127, 133

Продолжение табл. 4

Наименование лекарственного вещества	Вид несовместимости		
	химическая	физическая	фармакологическая
37. Димедрол	5, 13, 16, 18, 66, 69, 77, 80, 99, 102, 105, 120, 124, 135, 145	11, 22, 23, 32, 35, 42, 56, 57, 75, 76, 77, 97, 99	
38. Дипразин	7, 28, 43, 46, 47, 66, 99, 100, 102, 108, 119, 139		1, 13, 14, 16, 17, 18, 31, 71, 74, 86, 93, 94, 109, 130, 150, 151, 152
39. Железо восстановлен- ное	7, 12, 26, 43, 47, 67, 83, 97, 99, 102, 126, 131, 138, 139, 140, 141, 142, 144, 145		21, 90, 117
40. Железа лактат	7, 12, 28, 42, 43, 47, 67, 97, 99, 100, 102, 104, 108, 126, 127, 129, 131	56	21, 90, 117
41. Желатин медицинский	12, 67, 72, 120, 139, 152		
42. Ихтиол	3, 14, 35, 40, 43, 45, 46, 48, 52, 56, 57, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 67, 79, 83, 98, 104, 106, 112, 116, 122, 124, 127, 130, 138, 139, 140, 142, 144, 145, 150	2, 8, 9, 35, 37, 45, 46, 48, 51, 52, 98, 106, 112, 122, 130	

Продолжение табл. 4

Наименование лекарственного вещества	Вид несовместимости		
	химическая	физическая	фармакологическая
43. Йод	26, 27, 28, 32, 35, 38, 39, 40, 42, 45, 53, 56, 62, 67, 71, 72, 75, 89, 91, 104, 105, 106, 108, 111, 112, 113, 116, 122, 124, 127, 130, 132, 138, 140, 143, 144, 145, 147, 149, 150, 152		19, 86
44. Йодоформ	69, 101, 135, 140, 141, 145	145	19, 86
45. Калия бромид	13, 42, 43, 47, 69, 104, 116, 122, 126, 135, 138, 139, 140, 141, 142, 144, 145	42	141
46. Калия йодид	3, 5, 26, 28, 35, 36, 38, 42, 47, 69, 75, 83, 89, 96, 101, 104, 116, 122, 127, 130, 133, 135, 139, 140, 141, 144, 145, 147, 150	42, 130	141
47. Калия перманганат	1, 3, 13, 14, 27, 29, 32, 35, 38, 39, 40, 45, 46, 53, 62, 64, 66, 67, 71, 74, 75, 76, 89, 91, 98, 101, 104, 105, 106, 111, 122, 124, 126, 132, 136, 143, 144, 147, 149, 150, 152		21

Продолжение табл. 4

Наименование лекарственного вещества	Вид несовместимости		
	химическая	физическая	фармакологическая
48. Калия хлорид	42, 144	42	
49. Кальция глицерофос- фат	21, 56, 57, 65, 67, 80, 100, 101, 102, 103, 104, 118, 131, 145	56	21, 74, 90, 117
50. Кальция глюконат	21, 56, 57, 65, 67, 80, 100, 102, 104, 117, 118, 131, 144, 145	64	18, 21, 52, 74, 90, 117
51. Кальция лактат	21, 29, 56, 57, 65, 67, 80, 100, 102, 103, 104, 118, 131	42, 196	21, 90, 117
52. Кальция хлорид	5, 16, 18, 19, 21, 28, 42, 65, 67, 69, 72, 80, 97, 99, 100, 102, 103, 104, 117, 118, 131, 135, 140, 142, 144, 145	42, 196	1, 21, 50, 72, 74, 80, 90, 93, 117
53. Камфора	32, 43, 47, 126, 145	11, 12, 29, 57, 64, 85, 136	11, 36, 112
54. Канами- цина моно- сульфат			1, 5, 10, 12, 24, 32, 57, 71, 74, 86, 93, 102, 109, 113
55. Квасцы	28, 76, 100, 104, 120, 135, 138, 139, 140, 141, 142, 144	144	

Продолжение табл. 4

Наименование лекарственного вещества	Вид несовместимости		
	химическая	физическая	фармакологическая
56. Кислота аскорбиновая	1, 4, 10, 13, 16, 17, 18, 28, 42, 43, 49, 50, 51, 65, 66, 69, 71, 76, 77, 88, 93, 97, 99, 100, 101, 102, 105, 112, 114, 115, 121, 145, 151	5, 28, 37, 40, 49, 63, 76, 121, 151	19, 57, 102, 114, 133
57. Кислота ацетилсали- циловая	4, 5, 7, 42, 49, 50, 51, 101, 108, 111, 115	5, 10, 12, 28, 37, 53, 75, 76, 77, 85, 99, 102, 151	5, 10, 11, 12, 19, 21, 24, 36, 54, 56, 78, 86, 90, 109, 111, 112, 114, 115, 117, 123
58. Кислота бензойная	145	85	
59. Кислота борная	4, 21, 42, 101, 111, 115	28	
60. Кислота глутаминовая	4, 42, 101		
61. Кислота лимонная	4, 7, 21, 42, 88, 97, 100, 101, 102, 108, 111, 115	5	
62. Кислота молочная	4, 7, 8, 9, 42, 43, 47, 88, 104, 108, 111, 115, 126, 140		
63. Кислота никотиновая	1, 4, 16, 18, 28, 42, 71, 74, 76, 77, 93, 99, 100, 101, 111, 115, 121, 145	56, 147	19
64. Кислота салициловая	7, 12, 42, 47, 89, 101, 108, 111, 115, 138, 145, 146	5, 12, 50, 53, 82, 85, 144	5, 10, 11, 12, 24, 36, 112, 114, 115, 123

Продолжение табл. 4

Наименование лекарственного вещества	Вид несовместимости		
	химическая	физическая	фармакологическая
65. Кислота фолиевая	4, 8, 16, 18, 28, 42, 49, 50, 51, 52, 56, 66, 76, 77, 99, 101, 111, 115, 121, 136, 137, 145		19, 88, 114, 115
66. Кодеин	1, 2, 6, 8, 9, 13, 14, 35, 37, 38, 47, 56, 65, 72, 74, 93, 98, 112, 120, 122, 129, 135, 136, 137, 144, 145	5	
67. Кодеина фосфат	1, 7, 16, 18, 39, 40, 41, 42, 43, 47, 49, 50, 51, 52, 72, 79, 80, 83, 93, 95, 96, 99, 104, 108, 119, 120, 139, 142, 144, 145		
68. Кокарбок- силаза			19, 129
69. Колларгол	2, 8, 9, 37, 44, 45, 46, 52, 56, 80, 98, 99, 106, 126, 145		19, 86
70. Концен- трат валериа- ны	4, 18, 101, 107, 125, 145		
71. Концен- трат горьцвета	43, 47, 56, 63, 99, 101, 107, 108, 120, 145		6, 11, 19, 21, 36, 38, 52, 54, 78, 86, 90, 95, 109, 111, 112, 113, 117
72. Концен- трат пустыр- ника	4, 7, 13, 14, 41, 43, 52, 66, 101, 107, 125, 145		
73. Кордиа- мин	5, 35, 122		

Продолжение табл. 4

Наименование лекарственного вещества	Вид несовместимости		
	химическая	физическая	фармакологическая
74. Кордигит	5, 16, 18, 28, 47, 63, 66, 99, 104, 108, 120, 145		6, 11, 14, 19, 21, 36, 38, 49, 50, 52, 54, 78, 80, 86, 90, 95, 109, 111, 112, 113, 117, 133
75. Кофеин	2, 6, 43, 46, 47, 138, 139, 140, 141, 142, 145	12, 28, 37, 57, 151	14, 31, 89, 94, 130, 134, 150, 151
76. Кофеин- бензоат натрия	2, 6, 14, 35, 47, 55, 56, 63, 65, 102, 112, 116, 120, 122, 129, 136, 137, 139, 140, 151	12, 28, 37, 56, 57, 97, 151	14, 31, 89, 94, 130, 134, 150, 151
77. Кофеин салицилат натрия	2, 6, 12, 14, 37, 56, 63, 65, 99, 100, 102, 112, 116, 120, 122, 129, 136, 137, 151	12, 28, 37, 57, 151	14, 31, 89, 94, 130, 134, 150, 151
78. Левомице- тин			1, 5, 10, 12, 19, 21, 24, 30, 32, 57, 71, 74, 90, 93, 102, 114, 117
79. Магния оксид	1, 21, 42, 67, 99, 139, 140		19, 86
80. Магния сульфат	3, 7, 16, 18, 21, 34, 35, 37, 49, 50, 51, 52, 67, 69, 97, 99, 100, 102, 103, 104, 108, 117, 135, 144, 145		52, 74
81. Масло касторовое		25	2, 124, 134

Продолжение табл. 4

Наименование лекарственного вещества	Вид несовместимости		
	химическая	физическая	фармакологическая
82. Масло подсолнечное		64	
83. Меди сульфат	100, 104, 105, 107, 114, 115, 120, 123, 128, 136		
84. Мезатон	7, 28, 99, 100, 104, 144, 145		
85. Ментол	11, 12, 23, 28, 29, 53, 57, 58, 64, 136		
86. Метицил- лина натрие- вая соль			1, 2, 5, 6, 10, 12, 24, 29, 32, 38, 43, 44, 54, 57, 69, 71, 74, 79, 93, 99, 102, 135, 145
87. Метилено- вая синь	28, 99, 138, 139, 140, 141, 142		
88. Метилтио- урацил	18, 56, 61, 62, 99, 100		5, 10, 12, 24, 65, 114, 115
89. Морфина гидрохлорид	7, 28, 43, 46, 47, 64, 96, 99, 100, 101, 102, 104, 108, 115, 118, 119, 139, 142, 144	118	2, 5, 6, 24, 75, 77, 76, 98, 116, 134
90. Морфо- циклин			1, 5, 10, 12, 19, 24, 30, 32, 39, 40, 49, 50, 51, 52, 57, 71, 74, 78, 93, 99, 100, 102, 146
91. Мышьяко- вистый ангид- рид	139, 140, 141, 142		

Продолжение табл. 4

Наименование лекарственного вещества	Вид несовместимости		
	химическая	физическая	фармакологическая
92. Настойка мяты перечной	18, 19, 107, 139, 140		
93. Настойка ландыша	5, 16, 18, 19, 28, 56, 63, 66, 67, 107, 120, 139, 140, 145		6, 11, 19, 21, 36, 38, 52, 54, 78, 86, 90, 95, 109, 111, 112, 113, 117
94. Настойка красавки	19, 107, 139, 140		6, 38, 75, 76, 77, 127, 133
95. Настойка боярышника	18, 19, 67, 107		1, 71, 74, 93, 127, 133
96. Натрия арсенат	14, 46, 67, 83, 89, 106, 116, 139, 140, 141, 142, 145		
97. Натрия бензоат	8, 9, 13, 35, 39, 40, 52, 56, 61, 80, 83, 116, 122, 129, 138, 139, 140, 141, 142, 144, 145, 148, 151		
98. Натрия бромид	14, 42, 47, 66, 69, 116, 122, 126, 135, 140, 144, 145	1, 37, 57, 98, 151	19, 21, 86, 90, 117
99. Натрия гидрокарбонат	1, 2, 6, 8, 9, 11, 13, 14, 21, 26, 31, 35, 37, 38, 39, 40, 52, 56, 63, 65, 67, 69, 71, 74, 77, 79, 80, 84, 87, 88, 89, 102, 110, 111, 112, 116, 122, 129, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 144, 145, 146, 147, 148, 150, 151	1, 37, 57, 98	19, 21, 86, 90, 117

Продолжение табл. 4

Наименование лекарственного вещества	Вид несовместимости		
	химическая	физическая	фармакологическая
100. Натрия карбонат	3, 11, 21, 26, 31, 38, 40, 49, 50, 51, 52, 55, 56, 61, 63, 77, 80, 83, 84, 88, 89, 110, 111, 129, 138, 139, 140, 142, 144, 145, 146, 150		21, 90, 117
101. Натрия нитрит	8, 9, 44, 46, 47, 50, 56, 57, 59, 60, 61, 63, 64, 65, 70, 71, 72, 89, 128, 138, 139, 140, 141, 142	11, 12, 15	2, 127, 133
102. Натрия салицилат	3, 5, 13, 16, 18, 26, 28, 35, 37, 38, 39, 40, 49, 50, 51, 52, 56, 61, 76, 77, 80, 89, 99, 116, 122, 138, 139, 140, 141, 142, 144, 145, 146, 148	5, 10, 12, 28, 57, 144, 151	5, 10, 11, 12, 19, 21, 24, 36, 54, 56, 78, 86, 90, 109, 111, 112, 114, 115, 117, 123
103. Натрия сульфат	1, 3, 49, 51, 52, 80, 116, 144		2, 124, 134
104. Натрия тетраборат	13, 14, 26, 40, 42, 43, 45, 46, 47, 49, 50, 51, 52, 55, 56, 62, 67, 74, 80, 83, 84, 89, 112, 122, 124, 126, 138, 139, 144	55	
105. Натрия тиосульфат	37, 43, 47, 56, 83, 91, 96, 138, 140, 142, 144, 145		

Продолжение табл. 4

Наименование лекарственного вещества	Вид несовместимости		
	химическая	физическая	фармакологическая
106. Натрия хлорид	13, 42, 43, 47, 69, 114	42	
107. Натрия цитрат	26, 70, 71, 72, 82, 92, 93, 94, 95, 144, 145		
108. Наше- тырно-анисо- вые капли	1, 3, 13, 14, 21, 31, 38, 40, 43, 57, 61, 62, 64, 67, 71, 74, 80, 89, 110, 111, 116, 122, 124, 144, 146	1	
109. Неоми- цина сульфат	145		1, 55, 6, 10, 12, 19, 24, 32, 38, 54, 57, 71, 74, 93, 102, 113, 124
110. Никоти- намид	7, 28, 99, 100, 108, 145		19
111. Нистатин	7, 28, 43, 47, 57, 59, 61, 62, 63, 64, 65, 99, 100, 108, 126		1, 5, 10, 12, 24, 32, 57, 71, 74, 93, 102
112. Новокаин	5, 10, 13, 16, 18, 28, 30, 42, 43, 56, 66, 76, 77, 99, 104, 120, 124, 140, 145	42	1, 2, 16, 17, 18, 30, 53, 57, 64, 71, 74, 93, 102, 114, 115, 127, 133
113. Новокаи- намид	43		1, 35, 54, 71, 74, 93, 109, 114, 115, 122, 127, 133
114. Норсуль- фазол	56, 83		5, 6, 11, 28, 36, 56, 57, 64, 65, 78, 88, 102, 112, 113, 123, 129

Продолжение табл. 4

Наименование лекарственного вещества	Вид несовместимости		
	химическая	физическая	фармакологическая
115. Норсуль- фазол-натрий	13, 26, 56, 57, 59, 61, 62, 63, 64, 65, 83, 89, 122, 127, 139, 144		11, 28, 36, 57, 64, 65, 88, 102, 112, 113, 123
116. Омнопон	28, 42, 43, 45, 46, 76, 77, 96, 97, 98, 99, 102, 103, 108, 118, 119, 144		2, 5, 6, 14, 89
117. Окситет- ра-циклина гидро хлорид	50, 52, 80		1, 5, 10, 12, 19, 24, 32, 39, 40, 49, 50, 51, 52, 57, 71, 74, 78, 93, 99, 100, 102, 146
118. Отвар солодкового корня	3, 13, 49, 50, 51, 52, 89, 116, 122	89	
119. Отвар алтейного корня	3, 7, 13, 38, 67, 89, 116, 122, 124, 152		
120. Отвар толокнянки	1, 5, 14, 26, 27, 28, 35, 37, 41, 55, 66, 67, 71, 74, 76, 77, 83, 93, 112, 122, 139, 143, 144, 151, 152		
121. Панкреа- тин	56, 63, 65	56, 147	
122. Папаве- рина гидро- хлорид	5, 7, 8, 13, 16, 18, 28, 42, 43, 45, 46, 47, 66, 73, 76, 77, 97, 98, 99, 102, 104, 108, 115, 118, 119, 120, 144	42	2, 113, 127, 133

Продолжение табл. 4

Наименование лекарственного вещества	Вид несовместимости		
	химическая	физическая	фармакологическая
123. Пара- аминосалици- лат натрия	28, 83, 138, 139, 140, 142, 144, 145		5, 10, 12, 24, 57, 64, 102, 114, 115
124. Пахи- карпина гид- рохлорид	7, 37, 42, 47, 43, 104, 108, 112, 119, 139, 142, 144		81, 103, 109, 127, 133
125. Пепсин	26, 70, 72		
126. Перокси- да водорода раствор	27, 29, 32, 39, 40, 45, 47, 53, 62, 69, 91, 98, 104, 111, 128, 132, 135, 136, 139, 140, 143, 147, 152		
127. Пило- карпина гид- рохлорид	40, 42, 43, 46, 115, 140		11, 14, 31, 35, 36, 94, 95, 101, 112, 113, 122, 124, 130, 150, 151
128. Пирогал- лол	12, 83, 101, 126, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145		
129. Пиридок- сина гидро- хлорид (вит. B ₆)	5, 13, 16, 18, 40, 66, 76, 77, 97, 99, 100		19, 68, 114, 133
130. Плати- филлина гид- ротартрат	42, 43, 46, 144	42, 46	6, 38, 75, 76, 77, 127, 133
131. Порошок солодкового корня	39, 40, 49, 50, 51, 52		
132. Предни- золон	43, 47, 126		

Продолжение табл. 4

Наименование лекарственного вещества	Вид несовместимости		
	химическая	физическая	фармакологическая
133. Прозерин	46		11, 14, 31, 36, 56, 74, 94, 95, 101, 112, 113, 122, 124, 129, 130, 150, 151
134. Промедол	6, 145		2, 5, 6, 14, 75, 76, 77, 81, 89, 103
135. Протар- гол	2, 8, 9, 37, 44, 45, 46, 52, 55, 66, 80, 98, 99, 126, 145		19, 86
136. Резорцин	26, 28, 47, 65, 66, 76, 77, 83, 99, 126, 138, 141	5, 10, 11, 12, 23, 28, 53, 85, 144, 147	
137. Рибофла- вин (вит. В ₂)	1, 5, 13, 16, 18, 28, 65, 66, 76, 77, 99		19
138. Ртути амидохлорид	7, 29, 39, 42, 43, 45, 55, 64, 75, 87, 91, 97, 99, 100, 101, 102, 104, 105, 123, 128, 136		
139. Ртути дихлорид (сулема)	2, 7, 12, 13, 14, 35, 38, 39, 41, 42, 45, 46, 55, 67, 75, 76, 79, 87, 89, 91, 92, 93, 94, 96, 97, 99, 100, 101, 102, 104, 126, 115, 120, 123, 124, 128, 147, 152		

Продолжение табл. 4

Наименование лекарственного вещества	Вид несовместимости		
	химическая	физическая	фармакологическая
140. Ртут моноклорид (каломель)	7, 26, 28, 39, 42, 43, 44, 52, 45, 46, 62, 75, 76, 79, 87, 91, 92, 93, 94, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 105, 112, 123, 126, 127, 128, 150, 152		
141. Ртут окись желтая	7, 29, 39, 44, 45, 46, 55, 75, 87, 91, 96, 97, 99, 101, 102, 128, 136		45, 46, 98
142. Ртут оксицианид	7, 13, 14, 36, 39, 42, 45, 52, 55, 67, 75, 87, 89, 91, 96, 97, 99, 100, 101, 102, 105, 123, 124, 128		19
143. Рутин	7, 43, 47, 120, 126, 128, 144		
144. Свинца ацетат	3, 7, 8, 9, 10, 13, 14, 21, 27, 28, 35, 39, 42, 43, 45, 46, 47, 48, 50, 52, 55, 66, 67, 80, 84, 89, 97, 98, 99, 100, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 115, 116, 120, 122, 123, 124, 128, 130, 143, 150	55, 64, 102, 136	

Продолжение табл. 4

Наименование лекарственного вещества	Вид несовместимости		
	химическая	физическая	фармакологическая
145. Серебра нитрат	1, 2, 3, 5, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 19, 21, 30, 31, 32, 35, 37, 39, 42, 43, 44, 45, 46, 49, 50, 52, 53, 56, 58, 63, 64, 65, 66, 67, 69, 70, 71, 72, 74, 75, 80, 84, 93, 96, 97, 98, 99, 100, 102, 105, 107, 109, 110, 112, 123, 128, 134, 135, 147, 149, 150	5, 44	19, 86
146. Сироп алоэ с желе- зом	7, 16, 18, 28, 64, 99, 100, 102, 108		21, 90, 117
147. Сироп сахарный	43, 46, 47, 99, 126, 139, 145	28, 63, 121, 136	
148. Сиро- пы фруктовые	97, 99, 102		
149. Скипидар	43, 47, 145		
150. Скопола- мина гидро- бромид	7, 26, 27, 42, 43, 46, 47, 99, 100, 140, 144, 146		6, 38, 75, 76, 77, 127, 133
151. Спазмолитин	5, 16, 18, 56, 76, 77, 97, 99, 120	11, 26, 56, 57, 75, 76, 77, 97, 99, 101, 102	3, 38, 75, 76, 77, 127, 133
152. Спирт этиловый	41, 43, 47, 119, 120, 126, 139, 140	25	6, 38

Таблица 5

Взаимодействие лекарственных средств и пищи

Пищевые продукты	Лекарственные препараты	Результат взаимодействия
Молоко	Глюкокортикостероиды: преднизолон, дексаметазон Вольтарен, индометацин, бутадион Антибиотики группы тетрациклина Антибиотики группы пенициллинов и цефалоспоринов Соли калия, панкреатин, панкурмен, бисакодил	Увеличение скорости и полноты всасывания Увеличение скорости и полноты всасывания Образование невсасывающихся комплексов Снижение скорости и полноты всасывания Растворение кислотоустойчивой оболочки таблеток, нарушение всасывания, разрушение действующего вещества
Щелочные минеральные воды	Лекарственные препараты в форме таблеток с кислотоустойчивым покрытием	Разрушение оболочки, уменьшение всасывания лекарственных веществ, снижение их эффективности
Щелочные минеральные воды	Сульфаниламид	Усиление всасывания, уменьшение вероятности выпадения продуктов ацетилирования сульфаниламидов в осадок и образования мочевых камней
Грейпфрутовый сок	Антагонисты кальция (кроме амлодипина, дилтиазема), терфенадин, циклоспорин	Угнетение метаболизма препаратов в печени, повышение их эффективной концентрации в сыворотке крови, развитие токсического эффекта

Продолжение табл. 5

Пищевые продукты	Лекарственные препараты	Результат взаимодействия
Кислые фруктовые и овощные соки	Салицилаты, барбитураты, ацетазоламид, нитрофураны, буформин Эритромицин, ампициллин, циклоспорин	Усиливают фармакологический эффект (вплоть до токсического) Снижение эффективности препаратов
Вишневый и смородиновый сок	Кальция хлорид, ибупрофен, фуросемид, изониазид, метамизол, тетрациклин	Замедление всасывания препаратов
Сахарные сиропы	Эритромицин, ампициллин, ибупрофен, фуросемид	Замедление всасывания препаратов
Продукты, содержащие танин и кофеин (кофе, чай)	Парацетамол, ацетилсалициловая кислота, циметидин, морфин, кодеин, атропин, галоперидол, оральные контрацептивы	Уменьшение скорости и степени всасывания препаратов
	Нейролептики фенотиазинового ряда	Снижение эффективности вследствие выпадения в осадок
Тонизирующие напитки фанты, пепси-кола и т. п.	Макролиды (эритромицин, олеандомицин, спиромицин, тетраэритромицин, линкомицин, клиндамицин, тетрациклины)	Уменьшение всасывания, снижение эффекта
Пища, богатая витамином К: шпинат, свиная печень, помидоры, зеленый горошек, капуста белокочанная	Антикоагулянты	Снижение терапевтической эффективности
Пища, богатая щавелевой кислотой: шпинат, портулак, ревень, щавель	Соли кальция	Образование нерастворимых соединений, снижение терапевтической эффективности

Продолжение табл. 5

Пищевые продукты	Лекарственные препараты	Результат взаимодействия
Калина, черноплодная рябина, земляника, свекла	Гипотензивные препараты	Потенцирование гипотензивного эффекта, резкое снижение АД
Пища, богатая солями калия (картофель в мундире, изюм, курага, инжир, орехи)	Калийсберегающие диуретики (спиронолактон, триамтерен)	Гиперкалиемия, ведущая к нарушениям сердечного ритма
Пища, богатая жирами	Изониазид	Уменьшение всасывания
Пища, богатая тирамином: сыр, брынза, маринованная и копченая сельдь, мясные и рыбные консервы, красная и черная икра, копченые колбасы, кофе, шоколад, пиво, вина (рислинг, херес), бананы, ананасы, лимоны, апельсины, мандарины, виноград, черная и красная смородина, финики	Антидепрессанты (ингибиторы МАО), психостимуляторы	«Сырный синдром» — резкое повышение артериального давления, гипертонические кризы, судороги

Продолжение табл. 5

Пищевые продукты	Лекарственные препараты	Результат взаимодействия
Огурцы, кабачки, петрушка	Аскорбиновая кислота (витамин С)	Снижение терапевтической эффективности
Пища, богатая витамином В ₆ : мясо, рыба, молоко, сыр, соя, мука пшеничная и ржаная, кукуруза, ячмень, дрожжи	Препараты леводопы: наком, мадопар, синемет	Снижение терапевтической эффективности
Продукты, содержащие фолиевую кислоту: бобы, томаты, печень, почки	Сульфаниламидные препараты	Снижение терапевтической эффективности (вплоть до полного отсутствия антибактериального эффекта)
Пища, богатая нитратами	Антигистаминные препараты (Н ₁ -блокаторы), Н ₂ -блокаторы: ранитидин, циметидин, фамотидин; сахароснижающие, производные сульфонилмочевины: глибенкламид, гликлазид; органические нитраты: нитроглицерин	Образование нитroso-единений с канцерогенной активностью

7. БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ И ДИЕТИЧЕСКИЕ ДОБАВКИ — ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Лекарственные растения, витамины, другие биологически активные и диетические добавки могут оказывать аддитивное или синергическое действие на лекарственные средства.

Информация по характеру влияния биологически активных добавок (БАД) на усвоение лекарственных препаратов организмом человека не систематизирована, ограничена и зачастую сводится к анализу отдельных клинических случаев. Как правило, диетические добавки оказывают вредное воздействие на антикоагулянты, сердечно-сосудистые средства, пероральные гипогликемические агенты и препараты антиретровирусной терапии. Так, изучение серии отдельных случаев позволило выявить негативное влияние зверобоя обыкновенного на международный нормированный показатель варфарина, верапамила, статинов, дигоксина и препаратов антиретровирусной терапии. При назначении или прекращении приема лекарственных средств лечащий врач обязан информировать пациентов об их возможном взаимодействии с биологически активными и пищевыми добавками и предупреждать появление побочных реакций их одновременного приема.

По статистике, каждый четвертый пациент, получающий лекарственные препараты по рецепту, одновременно принимает и биологически активные или диетические добавки. Согласно информации Национального центра по вспомогательной и альтернативной медицине (NCCAM), к пищевым и биологически активным добавкам относятся витамины, минералы, лекарственные травы, аминокислоты, а также их компоненты и составляющие. Все они демонстрируют фармакологическое действие, способное произвести лечебный эффект. Однако даже отсутствие задокументированного фармакологического действия некоторых добавок не умаляет их потенциального влияния на абсорбцию, метаболизм, распределение и элиминацию других лекарственных средств.

Астма, бессонница, депрессия, хронические нарушения работы желудочно-кишечного тракта, боли, ухудшение памяти — вот неполный перечень состояний, при которых пациенты, независимо от имеющихся у них хронических заболеваний, начинают прием биологически активных или диетических добавок. Ввиду тяжести своего состояния пациенты вынуждены принимать медикаментозные препараты, как правило, с низким терапевтическим индексом, постоянно подвергая себя риску развития нежелательных побочных реакций.

Анализ литературы, посвященной взаимодействию БАД и лекарственных препаратов, позволил выявить и отчасти систематизировать их возможные реакции, возникающие у пациентов с хроническими заболеваниями (табл. 6).

Таблица 6

Взаимодействие лекарственных препаратов с БАД

Пищевая или биологически активная добавка	Лекарственное средство	Комментарии	Рекомендации*
Пациенты, перорально принимающие антикоагулянты			
Клюква, клюквенный сок	Варфарин (Coumadin)	Взаимодействие возможно. Зарегистрировано 7 случаев повышения МНП. Клиническое исследование не выявило взаимодействия	Повышение МНП — сигнал о потенциальном взаимодействии
Рыбий жир	Варфарин	Взаимодействие возможно. Анализ серии отдельных случаев выявил повышение МНП. Клиническое исследование не выявило взаимодействия рыбьего жира и антикоагулянтов	Повышение МНП — сигнал о потенциальном взаимодействии

Продолжение табл. 6

Пищевая или биологически активная добавка	Лекарственное средство	Комментарии	Рекомендации*
Чеснок	Варфарин	Взаимодействие маловероятно. Клиническое исследование подтвердило относительную безопасность чеснока и отсутствие серьезной угрозы геморрагических кровотечений при его приеме с антикоагулянтами	Появление кровоподтеков и кровотечения при нормальном МНП — сигнал о потенциальном взаимодействии
Гинкго	Варфарин	Взаимодействие возможно. Контролируемые клинические исследования не выявили влияния гинкго на кинетику или динамику варфарина	Рекомендуется воздержаться от одновременного приема, несмотря на отсутствие достоверных доказательств
	Аспирин	Взаимодействие потенциально возможно. Зарегистрировано 4 случая самопроизвольного кровотечения	Самопроизвольное кровотечение — сигнал о потенциальном взаимодействии

Продолжение табл. 6

Пищевая или биологически активная добавка	Лекарственное средство	Комментарии	Рекомендации*
Женьшень	Варфарин	Взаимодействие возможно. Исследования выявили способность американского женьшеня (<i>Panax quinquefolius</i>) снижать концентрацию варфарина в крови. Одновременный прием варфарина и азиатского женьшеня (<i>Panax ginseng</i>) не влияет на фармакодинамику или фармакокинетику варфарина	Рекомендуется исключить одновременный прием
Трава звездобоя обыкновенного	Варфарин	Взаимодействие потенциально возможно. Анализ отдельных случаев и исследование с участием 12 волонтеров выявили снижение МНП	При одновременном приеме звездобоя рекомендуется оценивать реакцию на варфарин
Витамин Е (> 400 МЕ ежедневно)	Варфарин	Взаимодействие потенциально возможно. Зарегистрирован случай повышения МНП	При одновременном приеме витамина Е рекомендуется оценивать реакцию на варфарин

Продолжение табл. 6

Пищевая или биологически активная добавка	Лекарственное средство	Комментарии	Рекомендации*
Пациенты, принимающие сердечно-сосудистые средства			
Сибирский женьшень (<i>Eleutherococcus senticosus</i>)	Дигоксин	Зарегистрирован случай повышения концентрации дигоксина без проявления клинических признаков	При одновременном приеме элеутерококка рекомендуется контролировать уровень дигоксина
Трава зверобоя обыкновенного	Дигоксин	Контролируемое исследование выявило снижение концентрации дигоксина без проявления клинических признаков	При одновременном приеме зверобоя рекомендуется контролировать уровень дигоксина
	Верапамил (Calan)	Исследование с участием 8 волонтеров выявило снижение биодоступности препарата	При снижении эффективности верапамила рекомендуется увеличить дозу препарата
Трава зверобоя обыкновенного	Статины	Взаимодействие потенциально возможно. Клиническое исследование выявило снижение концентрации препаратов в плазме крови	При одновременном приеме зверобоя рекомендуется контролировать концентрацию липидов в сыворотке крови

Продолжение табл. 6

Пищевая или биологически активная добавка	Лекарственное средство	Комментарии	Рекомендации*
Пациенты, принимающие нейролептические средства			
Гинкго	Атипичные антидепрессанты (тразодон)	Взаимодействие возможно. Зарегистрирован случай коматозного состояния	При одновременном приеме гинкго рекомендуется контролировать эмоциональные и поведенческие изменения у пациента
Женьшень	Ингибиторы моноамин оксидазы (МАО)	Взаимодействие возможно. Зарегистрированы 2 случая развития маниакальных симптомов, головной боли и тремора	Рекомендуется исключить одновременный прием
Трава зверобоя обыкновенного	Избирательные ингибиторы поглощения серотонина (ИИПС)	Взаимодействие потенциально возможно. Зарегистрированы случаи сонливости и синдрома нехватки серотонина	Рекомендуется прекратить прием зверобоя при назначении ИИПС
Трава зверобоя обыкновенного	Бензодиазепины	Взаимодействие потенциально возможно. Исследования фармакокинетики бензодиазепина выявили снижение концентрации препарата (25–50%) в сыворотке крови без проявления клинических признаков	Рекомендуется варьировать дозу бензодиазепина

Продолжение табл. 6

Пищевая или биологически активная добавка	Лекарственное средство	Комментарии	Рекомендации*
Трава зверобоя обыкновенного	Трициклические антидепрессанты	Взаимодействие возможно. Клиническое исследование выявило снижение концентрации амитриптилина в сыворотке крови без проявления клинических признаков	При одновременном приеме зверобоя рекомендуется контролировать реакцию пациента

МНП — международный нормированный показатель. * — рекомендации основаны на доказательствах с уровнем достоверности С (доказательства, полученные в результате анализа серии отдельных случаев/экспертные оценки/лабораторные исследования).

Установление стандартов и правил приема БАД

В отличие от лекарственных средств, БАД не проходят жесткий контроль безопасности и эффективности. Как правило, препарат, содержащий пищевые добавки, в разных партиях может отличаться по составу, даже будучи изготовленным одним производителем.

Типы взаимодействия

Различают два типа взаимодействия БАД и лекарственных препаратов: фармакодинамическое (БАД оказывают аддитивное или синергическое действие на лекарственное средство) и фармакокинетическое (изменение метаболизма, распределения, экскреции, абсорбции и связывания с белком плазмы крови самой пищевой добавки или лекарственного средства, приводящее к повышению/снижению их лечебных свойств).

На данный момент не существует единой систематизированной и классифицированной базы данных взаимодействия лекарственных препаратов с пищевыми или биологически активными добавками. Как результат — база знаний о типах реакций, возникающих при одновременном приеме добавок и медикаментов, скудна и основыва-

ется на итогах исследований на животных, анализе серий отдельных случаев, единичных клинических исследований и экстраполяции базовых знаний фармакотерапии.

Возможность нежелательного взаимодействия у пациентов, находящихся в зоне риска

Рассмотрим потенциальное воздействие пищевых добавок на пациентов, принимающих антикоагулянты, сердечно-сосудистые, антидиабетические и слабительные средства, нейролептики и препараты антиретровирусной терапии.

Пациенты, принимающие антикоагулянты

Анализ отдельных случаев выявил взаимодействие антикоагулянта варфарина и травы зверобоя обыкновенного, гинкго, чеснока и женьшеня.

Исследования продемонстрировали способность зверобоя ускорять метаболизм лекарственного препарата, значительно снижая его концентрацию в сыворотке крови. К сожалению, исследования не позволили оценить это влияние количественно.

Гинкго не вступает в прямое взаимодействие с варфарином или аспирином, но проявляет антитромбоцитарное действие. В комбинации с нестероидными противовоспалительными средствами, особенно с аспирином, гинкго может стать причиной сильного кровотечения, в том числе и внутричерепного.

Чеснок оказывает антитромбоцитарное действие. Тем не менее, клиническое исследование продемонстрировало безопасность его одновременного приема с варфарином и отсутствие серьезной угрозы геморрагических кровотечений при его приеме с другими антикоагулянтами.

Другое клиническое исследование показало отсутствие взаимодействия варфарина с азиатским женьшенем (*Panax ginseng*). Однако американский женьшень (*Panax quinquefolius*) как отдельное растение продемонстрировал способность снижать концентрацию варфарина в плазме крови, понижая эффективность препарата. Так называемый сибирский женьшень (*Eleutherococcus senticosus*) элутерококк не участвовал в исследовании, но его способность угнетать агрегацию тромбоцитов известна давно.

Витамин Е и рыбий жир часто становятся предметом исследования на потенциальное взаимодействие с лекарственными препаратами.

Клиническое исследование с участием 16 пациентов установило, что 3–6 г рыбьего жира ежедневно не влияют на свертываемость крови у пациентов, принимающих варфарин.

Витамин Е может оказывать влияние на время кровотечения. *In vitro* исследования продемонстрировали его способность усиливать фармакологическое действие аспирина. Однако клинические испытания взаимодействия витамина с варфарином не подтвердили потенциал витамина Е увеличивать риск кровотечений.

Клюква и клюквенный сок, участвовавшие в нескольких исследованиях, продемонстрировали неспособность оказывать влияние на свертываемость крови пациентов.

Учитывая низкий терапевтический индекс варфарина, пациенты, параллельно принимающие диетические или биологически активные добавки, должны регулярно подвергаться анализу на свертываемость крови, особенно в случаях употребления американского женьшеня.

Пациенты, принимающие кардиотропные лекарственные препараты

Из всех добавок, принимаемых пациентами с сердечно-сосудистыми заболеваниями, трава зверобоя обыкновенного наиболее часто ассоциируется с нежелательным взаимодействием. Зверобой снижает концентрацию верапамила и статинов в сыворотке крови, поэтому при его одновременном приеме с кардиотропными лекарственными средствами необходимо регулярно контролировать артериальное давление, концентрацию липидов и самого препарата.

Клиническое исследование также выявило способность зверобоя снижать концентрацию дигоксина в крови, снижая его биодоступность на 25%.

Женьшень повышает концентрацию дигоксина в крови, поэтому у пациентов, особенно принимающих элеутерококк (сибирский женьшень), необходимо систематически проверять концентрацию препарата.

Пациенты, принимающие нейролептические лекарственные средства

Зверобой угнетает действие и других нейролептиков, снижая их концентрацию в сыворотке крови. Как показали клинические исследования, одновременный прием травы зверобоя обыкновенного с бензодиазепинами или

трициклическими антидепрессантами влияет на фармакокинетику последних без проявления клинических признаков.

Пациенты, принимающие слабительные средства

Psyllium и другие слабительные могут замедлить или ограничить абсорбцию некоторых лекарственных препаратов. *Psyllium* снижает всасываемость и концентрацию карбамазепина в сыворотке крови, может влиять на абсорбцию фтора. Как правило, слабительные не назначают при приеме других лекарственных средств, однако в случае такой необходимости для устранения их нежелательного взаимодействия препараты следует принимать с разницей в несколько часов.

Пациенты, принимающие антидиабетические средства

Некоторые БАД влияют на концентрацию глюкозы в крови. Женьшень оказывает гипогликемическое действие на пациентов, страдающих диабетом, и оно может усиливаться при одновременном пероральном приеме инсулина и других гипогликемических агентов. Хром и *Psyllium* обладают похожим свойством, однако оценить их влияние не представляется возможным из-за индивидуальности реакции пациентов.

Пациенты, принимающие средства антиретровирусной терапии

Большинство препаратов антиретровирусной терапии (АРТ) вступают во взаимодействие с пищевыми и биологически активными добавками: травой зверобоя обыкновенного, расторопши пятнистой, эхинацеей, чесноком и витамином С. Эти БАД способны снижать концентрацию препаратов АРТ, поэтому для эффективности лечения пациенты должны воздержаться от их приема.

Общие рекомендации

Лечащий врач обязан информировать пациентов о безопасности и эффективности как назначаемых им препаратов, так и тех лекарственных средств, которые они уже принимают. Как правило, пищевые и биологически активные добавки не воспринимаются пациентами в качестве лекарственных средств, поэтому они не сообщают об их приеме. Для обеспечения безопасности пациентов и во избежание нежелательного взаимодействия лекарственных средств и добавок врач должен сообщать больным о

существующих противопоказаниях и заносить сведения о принимаемых пациентом БАД в его карту.

Конечно, в аптеку редко приходят лица, у которых ничего не болит, лишь потому, что увидели по пути аптеку. Поэтому работникам первого стола любой аптеки, так называемым первостольникам, нужно уметь общаться с раздраженными, измученными и уставшими от болезни пациентами. Особенно тогда, когда резистентность лечения налицо и никакие лекарственные препараты не помогают.

Тактичность работника первого стола, умение сострадать должны быть неотъемлемой частью профессионализма провизора. Если вы пришли в фармацию, то не ждите, что там легко и безоблачно. Вы пришли работать с больными людьми, поэтому будьте тактичны и имейте сострадание. Это две важные составляющие провизора.

РЕЦЕПТЫ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОГО РЕШЕНИЯ

Вариант 1

1. Rp.: Dimedroli 0,03
Dibazoli 0,05
Coffeini-natrii bensoatis 0,1
Analgini 0,3
Misce fiat pulvis.
Da tales doses № 12
Signa: По 1 порошку 3 раза в день.
2. Rp.: Codeini phosphatis 0,15
Sol. Calcii chloridi ex 10,0 — 200 ml
Natrii bromidi 4,0
Barbitali-natrii 1,5
Adonisidi 10 ml
Misce. Da. Signa: По 1 столовой ложке 3 раза в день.

3. Возьми: Цинка сульфата 0,05
Раствора натрия тетрабората 1% — 10 мл
Смешай. Дай. Обозначь: По 2 капли 2 раза в день в глаза.

Вариант 2

1. Rp.: Dibazoli
Phenobarbitali ana 0,05
Acidi ascorbinici 0,2
Euphyllini 0,15
Misce fiat pulvis.
Da tales doses № 12
Signa: По 1 порошку 3 раза в день.
2. Возьми: Натрия бензоата 2,0
Кислоты хлористоводородной 2 мл
Воды очищенной 60 мл
Смешай. Дай. Обозначь: По 1 чайной ложке 3 раза в день.
3. Rp.: Solutionis Zinci sulfatis 0,25% — 10 ml
Sulfacyli-natrii 3,0
Misce. Da. Signa: По 2 капли 4 раза в день в оба глаза.

Вариант 3

1. Rp.: Codeini
Riboflavini ana 0,02
Acidi ascorbinici 0,1
Natrii hydrocarbonatis 0,2
Misce fiat pulvis.
Da tales doses № 20
Signa: По 1 порошку 4 раза в день.

2. Возьми: Кофеина-бензоата натрия 1,5
Кислоты аскорбиновой 1,0
Натрия бромида 4,0
Раствора глюкозы 10% — 200 мл
Смешай. Дай. Обозначь: По 1 столовой
ложке 2 раза в день.

3. Возьми: Раствора резорцина 1 % — 10 мл
Натрия гидрокарбоната 0,1
Простерилизуй!
Смешай. Дай. Обозначь: По 2 капли 3 раза
в день в оба глаза.

Вариант 4

1. Rp.: Coffeini-natrii benzoatis
Acidi ascorbinici ana 0,1
Analgini 0,25
Euphyllini 0,15
Misce fiat pulvis.
Da tales doses № 12
Signa: По 1 порошку 3 раза в день.

2. Rp.: Aethylmorphini hydrochloridi 0,15
Natrii bromidi 8,0
Aquae purificatae 20 ml
Misce. Da. Signa: По 20 капель 2 раза в день.

3. Возьми: Раствора цинка сульфата из 0,05 — 10 мл
Этакридина лактата 0,02
Смешай. Дай.
Обозначь: По 2 капли 2 раза в день в оба
глаза.

Вариант 5

1. Rp.: Papaverini hydrochloridi 0,03
Acidi ascorbinici
Euphyllini ana 0,15
Misce fiat pulvis.
Da tales doses № 20
Signa: По 1 порошку 4 раза в день.
2. Rp.: Solutionis Dicaini 1% — 10 ml
Sulfacyli-natrii 2,0
Misce. Da. Signa: По 2 капли 3 раза в день в
правый глаз.
3. Возьми: Серы осажденной 4,0
Дегтя 2,0
Масла касторового 10,0
Вазелина 20,0
Смешай, пусть получится мазь.
Дай. Обозначь: Мазь для руки.

Вариант 6

1. Rp.: Dibazoli
Papaverini hydrochloridi ana 0,02
Euphyllini 0,15
Natrii salicylatis 0,3
Misce fiat pulvis.
Da tales doses № 20
Signa: По 1 порошку 4 раза в день.
2. Rp.: Barbitali-natrii
Natrii bromidi ana 6,0
Acidi ascorbinici 3,0
Solutionis Glucosi 40% — 300 ml
Misce. Da. Signa: По 1 столовой ложке 3 раза в
день.
3. Rp.: Solutionis Dicaini 1% — 10 ml
Natrii hydrocarbonatis 0,1
Misce. Sterilisa!
Da. Signa: По 2 капли 2 раза в день в оба глаза.

Вариант 7

1. Rp.: Coffeini-natrii benzoatis
Acidi acethylsalicylici ana 0,25
Misce fiat pulvis.
Da tales doses № 12
Signa: По 1 порошку 2 раза в день.
2. Rp.: Natrii bromidi
Natrii thiosulfatis ana 4,0
Calcii chloridi 10,0
Acidi ascorbinici 1,0
Aquae purificatae 180 ml
Misce. Da. Signa: По 1 столовой ложке 3 раза в день.
3. Rp.: Solutionis Sulfacyli-natrii 20% — 10 ml
Dimedroli 0,2
Misce. Da. Signa: По 2 капли 2 раза в день в оба глаза.

Вариант 8

1. Rp.: Analgini
Natrii salicylatis ana 0,25
Misce fiat pulvis.
Da tales doses № 12
Signa: По 1 порошку 3 раза в день.
2. Rp.: Coffeini-natrii benzoatis 1,5
Acidi ascorbinici 1,0
Natrii bromidi 4,0
Solutionis Glucosi 10% — 200 ml
Misce. Da. Signa: По 1 столовой ложке 2 раза в день.
3. Rp.: Solutionis Sulfacyli-natrii 30% — 10 ml
Aethacridini lactatis 0,1
Misce. Da. Signa: По 2 капли в правый глаз.

Вариант 9

1. Возьми: Кислоты ацетилсалициловой 0,25
Фенилсалицилата 0,15
Камфоры 0,1
Смешай, чтобы получился порошок.

Дай такие дозы числом 6.

Обозначь: По 1 порошку 2 раза в день.

2. Rp.: Acidi salicylici 2,0

Olei Vaselinei 30,0

Misce, fiat linimentum. Da. Signa: Мазь для
руки.

3. Возьми: Натрия нитрита 0,12

Кислоты аскорбиновой 2,0

Раствора калия бромиды 2% — 180 мл

Смешай. Дай.

Обозначь: По 1 столовой ложке 2 раза в день.

Вариант 10

1. Возьми: Кислоты никотиновой 0,025

Кислоты аскорбиновой 0,05

Эуфиллина 0,15

Смешай, чтобы получился порошок.

Дай такие дозы числом 6.

Обозначь: По 1 порошку 2 раза в день.

2. Rp.: Mentholi 0,1

Natrii hydrocarbonatis 0,2

Spiritus aethylici 95% — 25 ml

Misce. Da. Signa: Для смазывания гортани.

3. Возьми: Раствора протаргола 1% — 10 мл

Новокаина 0,2

Смешай. Дай.

Обозначь: По 2 капли 2 раза в день в пра-
вый глаз.

Вариант 11

1. Возьми: Димедрола

Папаверина гидрохлорида поровну по 0,03

Натрия нитрита 0,02

Кислоты аскорбиновой 0,3

Смешай, пусть получится порошок.

Дай такие дозы числом 12.

Обозначь: По 1 порошку 3 раза в день.

2. Rp.: Acidi salicylici

Phenoli puri ana 0,75

Zinci sulfatis 1,5

Aquae purificatae 5 ml
 Spiritus aethylici 70% — 90 ml
 Misce. Da. Signa: Для смазывания кожи стоп.

3. Возьми: Дибазола 0,6
 Кофеина-бензоата натрия 1,2
 Калия бромида 5,0
 Настойки валерианы 5 мл
 Воды очищенной 200 мл
 Смешай. Дай. Обозначь: По 1 столовой
 ложке 3 раза в день.

Вариант 12

1. Возьми: Фенобарбитала 0,02
 Кофеина-бензоата натрия 0,1
 Эуфиллина 0,15
 Кислоты аскорбиновой
 Глюкозы поровну по 0,2
 Смешай, пусть получится порошок.
 Дай такие дозы числом 12.
 Обозначь: По 1 порошку 2 раза в день.
2. Возьми: Раствора этакридина лактата 0,5%
 Раствора натрия хлорида 10% поровну по
 50 мл
 Смешай. Дай. Обозначь: Для примочек.
3. Возьми: Раствора колларгола 3% — 10 мл
 Димедрола 0,1
 Смешай. Дай. Обозначь: По 2 капли в день
 в нос.

Вариант 13

1. Возьми: Папаверина гидрохлорида
 Фенобарбитала поровну по 0,4
 Бромизовала
 Кислоты ацетилсалициловой поровну по
 0,25
 Натрия салицилата 0,5
 Смешай, пусть получится порошок.
 Дай такие дозы числом 15.
 Обозначь: По 1 порошку 3 раза в день.

2. Rp.: Acidi ascorbinici 2,0
 Natrii thiosulfatis 5,0
 Solutionis Calcii chloridi 10% — 200 ml
 Misce. Da. Signa: По 1 столовой ложке 3 раза в день.

3. Rp.: Extracti Belladonnae 0,015
 Sol. Adrenalini hydrochloridi 0,1% gtt V
 Olei Cacao 2,0
 Misce fiat suppositorium.
 Da tales doses № 10
 Signa: По 1 суппозиторию 1 раз в день.

Вариант 14

1. Rp.: Dibazoli 0,01
 Dimedroli 0,03
 Acidi ascorbinici
 Euphyllini ana 0,1
 Misce, fiat pulvis
 Da tales doses № 20
 Signa: По одному порошку 3 раза в день.

2. Rp.: Codeini
 Papaverini hydrochloridi ana 0,15
 Aquae purificatae 20 ml
 Misce. Da. Signa: По 20 капель 3 раза в день.

3. Rp.: Chlorali hydratis 1,0
 Olei Cacao quantum satis
 Misce ut fiat suppositorium
 Da tales doses № 6
 Signa: По 1 свече на ночь.

Вариант 15

1. Rp.: Coffeini-natrii benzoatis 0,05
 Hexamethylentetramini
 Streptocidi ana 0,25
 Misce fiat pulvis
 Da tales doses № 10
 Signa: По 1 порошку 3 раза в день.

2. Rp.: Coffeini-natrii benzoatis 1,0
 Acidi ascorbinici 1,2
 Natrii bromidi 4,0

Magnesii sulfatis 5,0

Glucosi 15,0

Aquae purificatae 180 ml

Misce. Da. Signa: По 1 десертной ложке 4 раза

в день.

3. Rp.: Decocti foliorum Uvae ursi ex 10,0 — 200 ml

Antipyrini 3,0

Misce. Da. Signa: По 1 столовой ложке 3 раза в

день.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

1. В аптеку поступил рецепт, в котором провизор выявил несовместимость. Укажите права и обязанности провизора в данном случае:

а) препарат отпуску не подлежит. Рецепт погашают штампом «Рецепт недействителен» и отдают на руки больному;

б) готовят лекарственный препарат с учетом особенностей технологии;

в) готовят лекарственный препарат после замены ингредиентов;

г) отдают рецепт на руки больному;

д) не готовят лекарственный препарат.

2. Провизор выявил в рецепте физическую несовместимость.

Rp.: Phenylli salicylatis 0,25

Camphorae 0,2

M. f. pulv.

D. t. d. № 10

S. По одному порошку 3 раза в день

Укажите процесс, который происходит при сочетании ингредиентов в прописи:

а) расслоение;

б) несмешиваемость ингредиентов;

в) образование эвтектического сплава;

г) адсорбция;

д) окисление-восстановление.

3. Провизор выявил в рецепте химическую несовместимость.

Rp.: Infusi rhisomatis et radicibus Valerianae 200 ml

Barbitali-natrii 2,0

Natrii bromidi 5,0

M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Укажите процесс, который происходит при сочетании ингредиентов в прописи:

а) нейтрализация;

б) коагуляция;

в) гидролиз;

- г) расслоение;
- д) нерастворимость.

4. В аптеку поступил рецепт на порошки, содержащие атропина сульфат и алюминия гидроксид. Укажите процесс, который происходит между ингредиентами:

- а) выделение паров или газов;
- б) адсорбция действующих веществ;
- в) окисление-восстановление;
- г) образование отсыревающей смеси;
- д) несмешиваемость.

5. Провизор выявил в рецепте химическую несовместимость.

Rp.: Sol. Kalii permanganatis 0,1% — 100 ml
Sirupi simplicis 5 ml
M. D. S. По 1 чайной ложке 3 раза в день

Укажите процесс, происходящий при сочетании ингредиентов в прописи:

- а) нерастворимость;
- б) нейтрализация;
- в) несмешиваемость жидкостей;
- г) гидролиз;
- д) окисление-восстановление.

6. В аптеку поступил рецепт с несовместимой прописью.

Rp.: Sol. Ichthyoli 3% 100 ml
Aquae Plumbi 50 ml
M. D. S. Для компрессов

Укажите физико-химический процесс, который происходит при сочетании ингредиентов в прописи:

- а) нейтрализация;
- б) адсорбция действующих веществ;
- в) несмешиваемость жидкостей;
- г) коагуляция;
- д) гидролиз.

7. Провизор определил в рецепте несовместимость.

Rp.: Ammonii chloridi
Natrii hydrocarbonatis ana 3,0
Aquae purificatae 100 ml
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Укажите химический процесс, который происходит при сочетании ингредиентов в прописи:

- а) выделение паров или газов;
- б) окисление-восстановление;
- в) несмешиваемость жидкостей;
- г) адсорбция действующих веществ;
- д) образование осадка.

8. Провизор выявил в рецепте несовместимость.

Rp.: Phenoli liquefacti 0,5
Olei Helianthi 10,0
M. D. S. Ушные капли

Укажите физический процесс, который происходит при сочетании ингредиентов в прописи:

- а) выделение осадка;
- б) коагуляция;
- в) несмешиваемость жидкостей;
- г) образование отсыревающей смеси;
- д) гидролиз.

9. В аптеку поступил рецепт, который провизор зарегистрировал как несовместимость.

Rp.: Natrii benzoatis 1,0
Acidi hydrochlorici 1 ml
Aquae purificatae 100 ml
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Определите химический процесс, который происходит при сочетании ингредиентов в прописи:

- а) адсорбция;
- б) вытеснение слабых кислот из их солей;
- в) нерастворимость;
- г) нейтрализация;
- д) выделение паров или газов.

10. Провизор выявил в рецепте несовместимость.

Rp.: Acidi acethylsalicylici 0,3
Hexamethylentetramini 0,2
M. f. pulv.
D. t. d. № 10
S. По 1 порошку 3 раза в день

Определите физико-химический процесс, который происходит при сочетании ингредиентов в прописи:

- а) образование отсыревающей смеси;
- б) адсорбция действующих веществ;
- в) гидролиз;
- г) нейтрализация;
- д) расслоение.

11. В аптеку поступил рецепт, содержащий несовместимость.

Rp.: Aethylmorphini hydrochloridi 0,2
Liquoris Ammonii anisati 20 ml
M. D. S. По 15 капель 3 раза в день

Укажите химический процесс, который происходит при сочетании ингредиентов в прописи:

- а) выделение осадка;
- б) нейтрализация;
- в) коагуляция;
- г) окисление-восстановление;
- д) нерастворимость.

12. Провизор погасил рецепт штампом «Рецепт недействителен».

Rp.: Emulsi olei Ricini 5,0
Magnesii sulfatis 4,0
M. D. S. По 1 столовой ложке на ночь

Укажите физический процесс, происходящий при сочетании ингредиентов в прописи:

- а) гидролиз;
- б) нерастворимость ингредиентов;
- в) несмешиваемость ингредиентов;
- г) расслоение;
- д) образование осадка.

13. Провизор выявил несовместимость в следующем рецепте:

Rp.: Zinci sulfatis 0,05
Natrii tetraboratis 0,1
Aquae purificatae 10 ml
M. D. S. Глазные капли

Определите химический процесс, который происходит при сочетании ингредиентов в прописи:

- а) нейтрализация;
- б) адсорбция действующих веществ;
- в) образование отсыревающей смеси;
- г) реакция обмена с выделением осадка;
- д) вытеснение слабых кислот из солей.

14. Провизор погасил рецепт штампом «Рецепт недействителен».

Rp.: Mentholi 0,5

Sol. acidi borici 2% — 100 ml

M. D. S. Для протирания кожи

Укажите физический процесс, который происходит при сочетании ингредиентов в прописи:

- а) вытеснение слабых кислот из солей;
- б) нерастворимость ингредиентов;
- в) образование эвтектического сплава;
- г) расслоение;
- д) коагуляция.

15. Провизор выявил в прописи несовместимость.

Rp.: Infusi foliorum Digitalis ex 0,25 — 100 ml

Sol. acidi hydrochlorici 2 ml

M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Укажите химический процесс, который происходит при сочетании ингредиентов в прописи:

- а) гидролиз;
- б) выделение осадка;
- в) нейтрализация;
- г) омыление;
- д) выделение паров или газов.

16. Провизор выявил в рецепте несовместимость.

Rp.: Codeini 0,1

Infusi radice Althaeae 100 ml

Calcii chloridi 5,0

M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Укажите физико-химический процесс, происходящий при сочетании ингредиентов в прописи:

- а) гидролиз;
- б) нейтрализация;

в) коагуляция слизи сильным электролитом и адсорбция алкалоида;

г) образование отсыревающей смеси;

д) омыление.

17. Врач выписал рецепт, в котором выявлена несовместимость.

Rp.: Zinci sulfatis 0,1

Tannini 0,5

Solutionis acidi borici 2% — 100 ml

M. D. S. Примочка

Определите химический процесс, который происходит при сочетании ингредиентов в прописи:

а) гидролиз;

б) нейтрализация;

в) окисление-восстановление;

г) выпадение осадка;

д) выделение паров или газов.

18. Врач выписал глазные капли, в которых провизор выявил несовместимость.

Rp.: Benzylpenicillini-natrii 125 000 ED

Solutionis acidi ascorbinici 5% — 5 ml

M. D. S. По 1 капле 3 раза в день в оба глаза

Укажите химический процесс, который происходит при сочетании ингредиентов в прописи:

а) выделение паров или газов;

б) несмешиваемость;

в) коагуляция;

г) нерастворимость ингредиентов;

д) выделение осадка.

19. Провизор выявил несовместимость в рецепте, в котором прописаны растворы калия перманганата и водорода пероксида. Укажите тип химической реакции:

а) обмена;

б) нейтрализации;

в) окислительно-восстановительная;

г) осаждения;

д) вытеснения.

20. В аптеку поступил рецепт, содержащий несовместимость.

Rp.: Extracti Belladonnae 0,015
Papaverini hydrochloridi 0,05
Carbonis activati 0,2
M. ut f. pulv. D. t. d. № 10
S. По 1 порошку 3 раза в день

Укажите причину несовместимости:

- а) кислотно-щелочное взаимодействие;
- б) коагуляция коллоидной системы;
- в) окислительно-восстановительная реакция;
- г) адсорбция лекарственных веществ;
- д) образование эвтектической смеси.

21. Провизор выявил несовместимость в прописи.

Rp.: Sol. Collargoli 1% — 10 ml
Sol. Adrenalini hydrochloridi 0,1% — 1 ml
M. D. S. Капли в нос

Укажите причину несовместимости. Выберите процесс, который происходит в результате взаимодействия лекарственных веществ:

- а) коагуляция;
- б) нейтрализация;
- в) осаждение;
- г) гидролиз;
- д) адсорбция.

22. В аптеку поступил рецепт на глазные капли, содержащие раствор цинка сульфата и протаргол. Укажите тип несовместимости:

- а) коагуляция коллоидных частиц;
- б) нерастворимость ингредиентов;
- в) адсорбция лекарственных веществ;
- г) несмешиваемость ингредиентов;
- д) окислительно-восстановительный процесс.

23. В аптеку поступил рецепт на глазную мазь, в состав которой входят резорцин и ртути амидохлорид. Укажите процесс, который происходит:

- а) изменение консистенции;
- б) расслоение основы с введенными в ее состав веществами;
- в) адсорбция действующих веществ основой;
- г) коагуляция лекарственных веществ;
- д) окислительно-восстановительный.

24. Провизор выявил несовместимость в прописи.

*Rp.: Infusi foliorum Digitalis ex 0,5 — 200 ml
Acidi hydrochlorici 4 ml*

M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Укажите тип химической реакции:

- а) нейтрализация;
- б) вытеснение слабых кислот более сильными;
- в) окислительно-восстановительная;
- г) обменного разложения;
- д) гидролиз.

25. Провизор выявил несовместимость в прописи.

*Rp.: Sol. Ephedrini hydrochloridi 1% — 10 ml
Sol. Adrenalini hydrochloridi (1:1000) gtt X
Mentholi 0,2*

M. D. S. По 2 капли в нос 3 раза в день

Укажите процесс, который происходит при сочетании ингредиентов в прописи:

- а) несмешиваемость ингредиентов;
- б) нерастворимость;
- в) образование отсыревающей смеси;
- г) коагуляция;
- д) гидролиз.

26. Провизор погасил данную пропись штампом «Рецепт недействителен».

*Rp.: Sol. acidi hydrochlorici 2% — 100 ml
Natrii benzoatis 3,0*

M. D. S. По столовой ложке 3 раза в день

Укажите процесс, который происходит при приготовлении микстуры:

- а) несмешиваемость;
- б) выделение паров или газов;
- в) вытеснение слабых кислот из солей сильными кислотами;
- г) коагуляция;
- д) нерастворимость ингредиентов.

27. Провизор выявил несовместимость в рецепте.

*Rp.: Sol. Ichthyoli 5% — 200 ml
Zinci sulfatis 4,0*

*Glycerini 10,0**M. D. S. Для спринцевания*

Укажите процесс, который происходит при сочетании ингредиентов в прописи:

- а) расслоение;
- б) несмешиваемость;
- в) нерастворимость;
- г) коагуляция;
- д) адсорбция.

28. В аптеку поступил рецепт на микстуру, содержащую раствор кислоты хлороводородной, пепсин и сироп вишневый. Укажите процесс, который происходит между ингредиентами:

- а) инактивация пепсина;
- б) окислительно-восстановительный;
- в) нерастворимость ингредиентов;
- г) выпадение осадка;
- д) изменение цвета.

29. Провизор выявил в прописи несовместимость. Выберите лекарственные вещества, которые образуют эвтектический сплав:

- а) хлоралгидрат + камфора;
- б) кальция карбонат + магния оксид;
- в) кальция хлорид + натрия хлорид;
- г) платифиллина гидротартрат + дибазол.

30. Врач выписал рецепт на порошки, в которых провизор выявил несовместимость. Укажите, с каким веществом фенолсалицилат образует эвтектическую смесь:

- а) анальгином;
- б) ментолом;
- в) дибазолом;
- г) димедролом;
- д) кислотой аскорбиновой.

31. В аптеку поступил рецепт, который провизор погасил штампом «Рецепт недействителен». Укажите вид физической несовместимости:

- а) антагонизм;
- б) адсорбция действующих лекарственных веществ;
- в) синергизм;
- г) изменение консистенции лекарственной формы в результате химической реакции;

д) образование осадка в результате химической реакции.

32. Врач выписал рецепт, содержащий физическую несовместимость. Выберите правильный вариант ее предотвращения:

а) замена лекарственной формы без согласования с врачом;

б) замена по согласованию с врачом реакционноспособного ингредиента его фармакологическим аналогом;

в) выделение из лекарственной формы ядовитых и сильнодействующих веществ;

г) введение в лекарственную форму угля активированного;

д) отпуск отдельно сильнодействующего реакционноспособного ингредиента.

33. Провизор выявил в прописи физическую несовместимость. Укажите причину ее возникновения.

а) гидролиз действующих веществ;

б) окислительно-восстановительная реакция;

в) антагонизм лекарственных веществ по действию;

г) нерастворимость лекарственных веществ;

д) реакция обменного разложения.

34. Провизор выявил в прописи физическую несовместимость. Укажите причину ухудшения условий растворимости лекарственных веществ:

а) нагревание лекарственного препарата;

б) антагонизм лекарственных веществ;

в) замена растворителя;

г) охлаждение лекарственного препарата;

д) стерилизация.

35. Фармацевт приготовил лекарственный препарат по прописи, в которой прописана «кажущаяся» несовместимость. Укажите правильный вариант его действий:

а) готовят после замены ингредиентов;

б) не готовят;

в) готовят в редких случаях;

г) готовят по согласованию с врачом;

д) готовят без согласования с врачом.

36. В аптеку поступил рецепт на капли для носа, в состав которых входят масло вазелиновое и раствор адреналина гидрохлорида. Укажите причину несовместимости:

- а) несмешиваемость ингредиентов;
- б) ухудшение условий растворимости;
- в) коагуляция;
- г) отсыревание;
- д) эвтектика.

37. Врач выписал рецепт на спиртовой раствор, в котором выявлена физическая несовместимость.

Rp.: Sol. Iodi spirituosae 10% — 0,5 ml
Sol. acidi borici 2% 100 ml
M. D. S. Примочка

Укажите причину несовместимости:

- а) отсыревание;
- б) расслоение;
- в) коагуляция;
- г) ухудшение условий растворимости;
- д) выделение кристаллов кислоты борной.

38. В аптеку поступил рецепт, которую провизор погасил штампом «Рецепт недействителен».

Rp.: Sulfuris 1,0
Olei Ricini 10,0
Spiritus aethylici 70% — 20 ml
M. D. S. Наносить на пораженные участки

Укажите причину физической несовместимости:

- а) несмешиваемость серы со спиртом данной концентрации;
- б) расслоение;
- в) ухудшение условий растворимости;
- г) несмешиваемость масла касторового со спиртом данной концентрации;
- д) несмешиваемость серы с маслом касторовым.

39. При приготовлении препарата, в состав которого входят глицерин и жирное масло, произошло расслоение смеси. Укажите причину несовместимости:

- а) коагуляция;
- б) замена растворителя;
- в) несмешиваемость, коагуляция;
- г) образование комплексного соединения;
- д) нерастворимость.

40. Врач выписал микстуру, которую провизор зарегистрировал как несовместимость.

Rp.: Solutionis Natrii bromidi 2% — 200 ml
Validoli 4 ml

M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Укажите причину, по которой ее не приготовили в аптеке:

- а) образование нерастворимого соединения;
- б) адсорбция лекарственных веществ;
- в) замена растворителя;
- г) несмешиваемость ингредиентов;
- д) коагуляция коллоидных растворов.

41. В аптеку поступил рецепт. Выберите вещества, которые образуют отсыревающую смесь в порошках:

- а) ацетилсалициловая кислота + гексаметиленetetрамин;
- б) димедрол + эфедрина гидрохлорид;
- в) натрия хлорид + калия хлорид;
- г) кислота борная + кислота салициловая;
- д) стрептоцид + сульфадимезин.

42. Врач выписал порошки, в состав которых входят эуфиллин, эфедрина гидрохлорид и димедрол. Укажите процесс, который произойдет при их приготовлении:

- а) отсыревание;
- б) адсорбция;
- в) расслоение;
- г) эвтектика;
- д) расплавление.

43. Врач выписал в порошках отсыревающую смесь. Выберите вспомогательное вещество, которое может добавить фармацевт для предупреждения данного процесса:

- а) глина белая;
- б) уголь активированный;
- в) аэросил;
- г) сахар молочный;
- д) тальк.

44. Врач выписал рецепт на порошки.

Rp.: Dimedroli 0,1
Natrii hydrocarbonatis 0,3
M. f. pulv.

*Da tales doses № 10**S. По 1 порошку 3 раза в день*

Укажите причину физической несовместимости:

- а) несмешиваемость;
- б) коагуляция;
- в) отсыревание;
- г) адсорбция;
- д) расплавление.

45. В аптеку поступил рецепт на раствор для наружного применения, который провизор зарегистрировал как несовместимость. Выберите вещество, коагулирующее под влиянием электролита:

- а) ихтиол;
- б) кальция хлорид;
- в) анальгин;
- г) кислота салициловая;
- д) натрия бромид.

46. В аптеку поступил рецепт на глазные капли с колларголом и цинка сульфатом. Укажите процесс, который произойдет с коллоидным раствором:

- а) расплавление;
- б) отсыревание;
- в) растворение;
- г) адсорбция;
- д) коагуляция.

47. Провизор погасил эмульсию штампом «Рецепт недействителен». Укажите лекарственное средство, которое вызывает ее расслоение:

- а) вода очищенная;
- б) разбавленные растворы электролитов;
- в) масла;
- г) ягодные сиропы;
- д) эмульгатор.

48. Провизор выявил физическую несовместимость. Укажите лекарственное вещество, которое обладает адсорбционными свойствами:

- а) натрия гидрокарбонат;
- б) глина белая;
- в) фенолсалицилат;
- г) кальция хлорид;
- д) сульгин.

49. Провизор погасил рецепт штампом «Рецепт недействителен». Укажите причину его действий:

- а) прописана химическая несовместимость;
- б) прописана «кажущаяся» несовместимость;
- в) прописана затруднительная пропись, выполняемая по согласованию с врачом;
- г) прописана затруднительная пропись, выполняемая без согласования с врачом;
- д) прописаны совместимые ингредиенты.

50. В аптеку поступил рецепт, который провизор погасил штампом «Рецепт недействителен».

Rp.: Codeini 0,2

Infusi radidis Valerianae ex 10,0 — 200 ml

Calcii chloridi 10,0

M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Укажите причину несовместимости:

- а) антагонизм лекарственных веществ по действию;
- б) адсорбция кодеина в результате коагуляции экстрактивных веществ и крахмала сильным электролитом;
- в) гидролиз действующих веществ;
- г) фармакологическая несовместимость;
- д) ухудшение условий растворимости при прописывании одноименных ионов.

51. Химические несовместимости сопровождаются:

- а) высаливанием действующих веществ;
- б) антагонизмом лекарственных веществ по действию;
- в) ухудшением условий растворимости лекарственного препарата;
- г) непредусмотренными химическими реакциями между лекарственными веществами;
- д) изменением физического состояния лекарственного препарата.

52. Врач выписал отвар из сырья, содержащего дубильные вещества. Укажите их несовместимые сочетания:

- а) алкалоиды и азотистые основания;
- б) вода очищенная;
- в) натрия гидрокарбонат;
- г) натрия хлорид;
- д) натрия бромид.

53. В аптеку поступил рецепт на отвар, содержащий дубильные вещества. Выберите вещество, которое нельзя прописывать в данном рецепте:

- а) атропина сульфат;
- б) натрия хлорид;
- в) глюкоза;
- г) натрия бромид;
- д) сахар.

54. При приготовлении лекарственного препарата, содержащего натрия гидрокарбонат и кислоту хлороводородную, наблюдалось выделение газа. Укажите причину:

- а) осаждение;
- б) окислительно-восстановительная реакция;
- в) реакция нейтрализации;
- г) вытеснение слабых кислот из солей более сильными;
- д) гидролиз действующих веществ.

55. В аптеку поступил рецепт, содержащий раствор пепсина, бензилпенициллина натриевой соли и кислоты хлороводородной. Укажите процесс, который при этом наблюдается:

- а) окислительно-восстановительная реакция;
- б) вытеснение слабых кислот из солей более сильными;
- в) осаждение;
- г) реакция диазотирования;
- д) инактивация антибиотика сильной кислотой, окислительно-восстановительная реакция.

56. В аптеку поступил рецепт на раствор, одним из ингредиентов которого является аммония хлорид. Выберите вещество, при сочетании с которым наблюдается изменение запаха микстуры:

- а) гексаметиленetetрамин;
- б) глюкоза;
- в) натрия хлорид;
- г) натрия сульфит;
- д) сахарный сироп.

57. Провизор выявил в рецепте физическую несовместимость. Укажите сочетание лекарственных веществ, которые при смешивании образуют эвтектический сплав:

- а) глюкоза и фенилсалицилат;
- б) камфора и ментол;
- в) кислота аскорбиновая и натрия гидрокарбонат;
- г) висмута нитрат и магния оксид.

58. Провизор выявил несовместимость в рецепте.

*Rp.: Euphyllini 0,1
Acidi ascorbinici 0,15
M. f. pulv.
D.t. d. № 10
S. По 1 порошку 3 раза в день*

59. Укажите процесс, который происходит при сочетании ингредиентов в прописи:

- а) адсорбция;
- б) расслоение;
- в) образование отсыревающей смеси;
- г) окисление-восстановление;
- д) несмешиваемость ингредиентов.

60. Провизор погасил пропись штампом «Рецепт недействителен».

*Rp.: Collargoli 1,0
Sol. Hydrogenii peroxydi 100 ml
M. D. S. Для промывания гнойных ран*

Укажите процесс, который происходит:

- а) несмешиваемость жидкостей;
- б) окислительно-восстановительная реакция;
- в) выделение осадка;
- г) образование отсыревающей смеси;
- д) гидролиз.

61. Провизор погасил пропись штампом «Рецепт недействителен».

*Rp.: Zinci sulfatis 2,0
Tannini 1,0
Sol. ac. borici 2% — 200 ml
M. D. S. Примочка*

Укажите процесс, который происходит:

- а) выпадение осадка;
- б) несмешиваемость;
- в) коагуляция;
- г) нерастворимость ингредиентов;
- д) выделение паров и газов.

62. В аптеку поступил рецепт, в состав которого входят кислота аскорбиновая и натрия гидрокарбонат. Укажите процесс, который происходит между ингредиентами:

- а) отсыревание;
- б) окисление;
- в) адсорбция;
- г) образование осадка;
- д) расслоение.

63. В аптеку поступил рецепт на микстуру, содержащую кодеин и натрия гидрокарбонат. Укажите процесс, который происходит между ингредиентами:

- а) осаждение алкалоида;
- б) эвтектическая смесь;
- в) несмешиваемость ингредиентов;
- г) гидролиз сердечных гликозидов;
- д) адсорбция лекарственных веществ.

64. Больной обратился в аптеку с рецептом:

Rp.: Camphorae
Chlorali hydratis aa 0,1
M. f. pulv.
D. t. d. № 10
S. По 1 порошку 3 раза в день

Укажите процесс, который может произойти при приготовлении прописи:

- а) несмешиваемость ингредиентов;
- б) отсыревание смеси;
- в) адсорбция лекарственных веществ;
- г) изменение цвета;
- д) образование эвтектического сплава.

65. Провизор выявил физическую несовместимость в порошках:

Rp.: Ac. ascorbinici 0,25
Euphyllini 0,1
Sacchari 0,3
M. f. pulv.
D. t. d. № 10
S. По 1 порошку 3 раза в день

66. Укажите технологический прием, который можно использовать для устранения данной несовместимости:

- а) подсушивание кристаллогидратов;
- б) лекарственный препарат отпуску не подлежит;
- в) фракционное смешивание;

- г) введение натрия хлорида;
- д) отдельный отпуск ингредиентов без согласования с врачом.

67. В аптеку поступил рецепт на микстуру, в состав которой входят отвар толокнянки и экстракт красавки. Укажите причину несовместимости:

- а) коагуляция коллоидных систем;
- б) гидролиз;
- в) окислительно-восстановительный процесс;
- г) выделение газообразных веществ;
- д) образование осадка.

68. Провизор выявил несовместимость в микстуре следующего состава:

*Rp.: Dimedroli 0,3
Barbitali-natrii 2,0
Aquae purificatae 150 ml
M. D. S. По 1 столовой ложке на ночь*

Укажите действия провизора:

- а) лекарственный препарат отпуска не подлежит. Рецепт погашают штампом «Рецепт недействителен» и отдают на руки больному;
- б) заменяют реакционноспособный компонент на фармакологический аналог;
- в) раздельно растворяют сухие вещества с последующим объединением;
- г) отдельно отпускают один из компонентов;
- д) вводят в пропись вспомогательные вещества.

69. Провизор отказал больному в приготовлении капель для носа, в состав которых входят растворы колларгола и димедрола. Укажите причину несовместимости:

- а) несмешиваемость;
- б) коагуляция;
- в) адсорбция;
- г) расслоение;
- д) образование эвтектики.

70. При приготовлении мази, в состав которой входят масло касторовое и вазелин, фармацевту не удалось получить однородной системы. Укажите наиболее вероятную причину несовместимости между данными ингредиентами:

- а) ограниченная растворимость;
- б) несмешиваемость ингредиентов;
- в) выделение кристаллизационной воды;
- г) коагуляция;
- д) адсорбция.

71. При приготовлении капель с ментолом и фенилсалицилатом в вазелиновом масле фармацевт получил эвтектическую смесь. Выберите технологический прием для предотвращения несовместимости:

- а) заменить один из ингредиентов;
- б) смесь подогреть;
- в) прибавить стабилизатор;
- г) растворить их в порядке прописывания в рецепте;
- д) отказаться от приготовления лекарственного препарата.

72. Фармацевт выявил физическую несовместимость, причиной которой является коагуляция. Укажите вещества, при сочетании которых в растворе происходит этот процесс:

- а) димедрол и диазолин;
- б) димедрол и новокаин;
- в) димедрол и натрия хлорид;
- г) димедрол и колларгол;
- д) димедрол и глюкоза.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Какие причины приводят к появлению прописей, содержащих несовместимые сочетания?

2. Каковы причины возможного отпуска из аптеки препаратов, содержащих несовместимые сочетания.

3. Как нормативные документы регламентируют деятельность специалистов аптеки при поступлении рецептов, содержащих несовместимые сочетания ингредиентов в прописи?

4. Как классифицируют фармацевтическую несовместимость? Приведите примеры.

5. Каковы причины возможного увлажнения или плавления порошков?

6. В каких случаях нерастворимость в дисперсионной среде выписанных в рецепте веществ будет рассмотрена как физико-химическая несовместимость?

7. Как можно совместить в прописи несмешивающиеся ингредиенты и предотвратить их расслоение? Приведите примеры.

8. Каковы причины образования осадков в жидких лекарственных препаратах?

9. Каковы возможные пути предотвращения несовместимости?

10. Каковы действия фармацевта при выявлении несовместимости в прописи рецепта?

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Муравьев, И. А.* Несовместимость лекарственных веществ / И. А. Муравьев, В. Д. Козьмин, А. Н. Кудрин. — М.: Медицина, 1978. — С. 240.
2. *Быков, В. А.* Фармацевтическая технология. Экстемпоральное изготовление лекарств: учеб. пособие / В. А. Быков [и др.]. — Воронеж: ИПЦ ВГУ, 2011. — 684 с.
3. *Тихонов, А. И.* Технология лекарств / А. И. Тихонов, Т. Г. Ярных. — Х. изд. НФАУ «Золотые страницы», 2002. — 702 с.
4. Базисная и клиническая фармакология / под ред. Бертрама Г. Катцунга. — М.; СПб.: Бино; Невский Диалект, 1998. — 670 с.
5. *Викторов, А. П.* Взаимодействие лекарств и пищи / А. П. Викторов, В. Г. Передерий, А. Г. Щербак. — Киев: Здоровье, 1991. — 240 с.
6. *Викторов, А. П.* Пища и лекарственного препарата, лекарственного препарата и пища // Лечение и диагностика. — 2000. — № 3. — С. 41–47.
7. *Деримедведь, Л. В.* Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии / Л. В. Деримедведь, И. М. Перцев, Е. В. Шуванова, И. А. Зупанец, В. Н. Хоменко. — Х.: Изд-во «Мегаполис», 2002. — 784 с.
8. *Каркищенко, Н. Н.* Фармакокинетика / Н. Н. Каркищенко, В. В. Хоронько, С. А. Сергеева, В. Н. Каркищенко. — Ростов-на-Дону: Феникс, 2001. — 383 с.
9. *Лоуренс, Д. П.* Клиническая фармакология: в 2 т. / Д. П. Лоуренс, П. Н. Бенитт. — М.: Медицина, 1993. — Т. 1. — 640 с; Т. 2. — 672 с.
10. *Михайлов, И. Б.* Основы рациональной фармакотерапии: учеб. пособие по клинической фармакологии. — СПб.: Фолиант, 1999. — 480 с.
11. *Михайлов, И. Б.* Настольная книга врача по клинической фармакологии. — СПб.: Фолиант, 2001. — 736 с.
12. *Муравьева, Т. И.* Взаимодействие лекарств с пищей // Медицинская сестра. — 1999. — № 3. — С. 16–18.
13. *Машковский, М. Д.* Лекарственные средства: в 2 т. — М.: ООО Изд-во «Новая Волна», 2001. — Т. 2. — 608 с.
14. *Сливкин, А. И.* Контроль качества экстемпоральных лекарственных форм / А. И. Сливкин, Н. П. Садчикова. — Изд. ВГУ, 2003. — 260 с.
15. *Перцев, И. М.* Влияние взаимодействия лекарств и пищи на эффективность фармакотерапии / И. М. Перцев, Л. Д. Шевченко, А. П. Гудзенко. — Луганск, 1998. — 50 с.
16. *Хаберман, З.* Взаимодействие лекарств // Провизор. — 1997. — № 16. — С. 21–25.
17. Витамин В₆ в высоких дозах: периферические нейропатии // Безопасность лекарств: Экспресс-информация. Бюллетень № 1. — 2000. — С. 59–60.
18. *Змушко, Е. И.* Медикаментозные осложнения / Е. И. Змушко, Е. С. Белозеров. — СПб.: Питер, 2001. — 448 с.

-
19. Харкевич, Д. А. Фармакология. — М. : ГЭОТАР Медицина, 1999. — 661 с.
 20. Фитоменадион (витамин К) у новорожденных: ограничение приема // Безопасность лекарств : Экспресс-информация. Бюлетень № 1. — 2000. — 68 с.
 21. Информационная поддержка врача: лекарственные средства, которые не рекомендуется совмещать с грейпфрутом : учеб.-метод. пособие / В. М. Щербаков [и др.]. — Воронеж : Изд. дом ВГУ, 2014. — 80 с.
 22. Компендиум 2001/2002 — лекарственные препараты / под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. — Киев : Морион, 2002. — 1476 с.
 23. Отрицательное действие лекарственных средств. Комбинированное применение лекарственных средств. Взаимодействие лекарственных средств и пищи : учеб.-метод. пособие / сост. В. А. Николаевский, А. В. Бузлама. — Воронеж : ЛОП ВГУ, 2006. — 99 с.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
1. КЛАССИФИКАЦИЯ НЕСОВМЕСТИМЫХ СОЧЕТАНИЙ	4
2. НЕРАЦИОНАЛЬНЫЕ ПРОПИСИ И ЗАТРУДНИТЕЛЬНЫЕ СЛУЧАИ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ	7
3. НЕСОВМЕСТИМОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ОБУСЛОВЛЕННАЯ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИМИ ЯВЛЕНИЯМИ	8
3.1. НЕСОВМЕСТИМОСТИ В ТВЕРДЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ	8
3.1.1. <i>Отсыревание и потеря сыпучести в порошках</i>	<i>8</i>
3.1.2. <i>Выделение воды кристаллизационной</i>	<i>13</i>
3.1.3. <i>Твердофазовые взаимодействия</i>	<i>13</i>
3.2. НЕРАСТВОРИМОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ И УСЛОВИЯ, УХУДШАЮЩИЕ ИХ РАСТВОРИМОСТЬ	16
3.3. ВЫСАЛИВАНИЕ ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ВЕЩЕСТВ, КОАГУЛЯЦИЯ КОЛЛОИДНЫХ РАСТВОРОВ, РАССЛОЕНИЕ ЭМУЛЬСИЙ, СЕДИМЕНТАЦИЯ СУСПЕНЗИЙ	20
3.3.1. <i>Необратимая сорбция</i>	<i>24</i>
4. НЕСОВМЕСТИМОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ОБУСЛОВЛЕННАЯ ХИМИЧЕСКИМИ ЯВЛЕНИЯМИ	26
4.1. ПРОЦЕССЫ, ПРОТЕКАЮЩИЕ БЕЗ ВНЕШНЕГО ПРОЯВЛЕНИЯ	26
4.2. ПРОЦЕССЫ, ПРОТЕКАЮЩИЕ С ВНЕШНИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ	29
5. ПРОБЛЕМА СОВМЕСТИМОСТИ ИНГРЕДИЕНТОВ ПРИ ВВЕДЕНИИ ИНЪЕКЦИОННЫХ, ИНФУЗИОННЫХ РАСТВОРОВ В ОДНОМ ШПРИЦЕ	57

6. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ И ПИЩИ	62
6.1. Взаимодействие лекарственного препарата и жидкости	66
6.2. Взаимодействие лекарственного препарата и пищи	69
7. БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ И ДИЕТИЧЕСКИЕ ДОБАВКИ — ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ	95
РЕЦЕПТЫ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОГО РЕШЕНИЯ...	106
ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ	114
КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ	133
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	134

*Юлия Александровна ПОЛКОВНИКОВА,
Валентина Филипповна ДЗЮБА,
Нина Алексеевна ДБЯКОВА,
Алексей Иванович СЛИВКИН*

**ТЕХНОЛОГИЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ:
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ НЕСОВМЕСТИМОСТЬ
ИНГРЕДИЕНТОВ В ПРОПИСЯХ РЕЦЕПТОВ**

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

Издание третье, стереотипное

Зав. редакцией
медицинской литературы *В. Л. Михалева*

ЛР № 065466 от 21.10.97
Гигиенический сертификат 78.01.10.953.П.1028
от 14.04.2016 г., выдан ЦГСЭН в СПб

Издательство «ЛАНЬ»
lan@lanbook.ru; www.lanbook.com
196105, Санкт-Петербург, пр. Юрия Гагарина, д. 1, лит. А
Тел./факс: (812) 336-25-09, 412-92-72
Бесплатный звонок по России: 8-800-700-40-71

Подписано в печать 27.12.20.
Бумага офсетная. Гарнитура Школьная. Формат 84×108^{1/32}.
Печать офсетная. Усл. п. л. 7,56. Тираж 50 экз.

Заказ № 040-21.

Отпечатано в полном соответствии
с качеством предоставленного оригинал-макета
в АО «Т8 Издательские Технологии».
109316, г. Москва, Волгоградский пр., д. 42, к. 5.