



Inkompatibilnost lekova sa rastvorima i drugim lekovima pri aplikaciji

Incompatibility of Drugs with Solutions and Other Medicines during Application

Mirjana Milojević Čorbić, Slađana Petrović

UKC Kragujevac,
Klinička farmakologija

The University Clinical Center Kragujevac,
Clinical Pharmacology

Apstrakt

Inkompatibilnost lekova predstavlja reakciju koja se javlja između leka i rastvora ili drugog leka. Ukoliko se inkompatibilne lekovite supstance međusobno pomešaju, njihovi sastojci stupaju u međusobne fizičke i/ili hemijske interakcije. Inkompatibilnost zauzima značajno mesto među greškama u aplikaciji lekova. Neželjena dejstva koja nastaju usled ovakvih interakcija su relativno retka, ali se mogu dešavati, dok posledice mogu biti i prikrivene. Usled inkompatibilnosti može doći do gubitka ili smanjenja biološke aktivnosti leka, do povećanja njegove toksičnosti, ili se može desiti neki drugi neželjeni efekat. Inkompatibilnost u toku intravenske aplikacije leka može nastati ako se lek doda u infuzioni rastvor, jedan ili više, ukoliko se desi mešanje lekova za parenteralnu primenu u istoj brizgalici ili se lek da kroz sistem za infuziju kroz koji je prethodno išao neki drugi rastvor ili lek. Inkompatibilnost može da nastane i kod ostalih rastvora lekova, kao npr. kod rastvora za peritonealnu dijalizu, rastvora za inhalacionu primenu i rastvora za enteralnu ishranu.

Inkompatibilnost može nastati kroz nekoliko procesa između supstanci; precipitacija, jonske reakcije, stvaranje gasa i denaturacija bioloških molekula. Pre mešanja lekova potrebno je poznavanje kompatibilnosti. Referentni tekstovi mogu pružiti informacije, ali su podaci često nedostupni, kada su u pitanju novi lekovi. Ako se lekovi ipak mešaju pre primene, smešu treba pregledati u smislu da li ima taloga, zamućenja ili promena u boji, ukoliko dođe do fizički vidljivih promena. Nekada do njih ne dolazi, što otežava sprečavanje neželjenih događaja. Više je verovatno da će se problemi inkompatibilnosti pojaviti kada se male koncentrovane količine mešaju u špricu, a ne u većoj zapremini u boci za infuziju, zbog viših međusobnih koncentracija leka i potencijalno većih promena PH vrednosti u koncentrisanijem rastvoru. Odsustvo bilo kakve vidljive promene u rastvoru, pri mešanju, ne isključuje automatski degradaciju jedne ili obe komponente.

Postoji nekoliko mehanizama kojima se dešavaju interakcije koje dovode do inkompatibilnosti. To su taloženje ili precipitacija leka u vidu koncentrovanog rastvora za injekciju, kada se razblaži vodom ili fiziološkim rastvorom, precipitacija lekova usled promene PH vrednosti pri mešanju.

Rastvorljivost u vodi bilo kog leka zavisi od jonizacije molekula. Za molekul leka koji deluje kao akceptor protona (Lowry-Bronsted baza) jonizacija se postiže formulisanjem u rastvoru

Abstract

Drug incompatibility is a reaction that occurs between a drug and a solution or another drug. If incompatible medicinal substances are mixed with each other, their components enter into mutual physical and/or chemical interactions. Incompatibility occupies a significant place among errors in drug application. Unwanted effects resulting from such interactions are relatively rare, but they can happen, while the consequences can be hidden. Due to incompatibility, the biological activity of the drug may be lost or reduced, its toxicity may increase, or some other side effect may occur. Incompatibility during the intravenous application of the drug can occur if the drug is added to the infusion solution, one or more, if drugs for parenteral administration are mixed in the same syringe or if the drug is given through an infusion system through which another solution or drug previously passed. Incompatibility can also occur with other drug solutions, such as in solutions for peritoneal dialysis, solutions for inhalation, and solutions for enteral nutrition.

It can occur through several processes between substances; precipitation, ion reactions, gas formation, and denaturation of biological molecules. Before mixing drugs, it is necessary to know the compatibility. Reference texts can provide information, but data are often unavailable when it comes to new drugs. If the drugs are still mixed before the application, the mixture should be inspected for sediment, turbidity, or color changes, if any physically visible changes occur. Sometimes they do not occur, which makes it difficult to prevent unwanted events. Incompatibility issues are more likely to occur when small concentrated amounts are mixed in a syringe rather than in a larger volume in an infusion bottle, due to the higher mutual drug concentrations and potentially greater pH changes in the more concentrated solution. The absence of any visible change in the solution upon mixing does not automatically exclude degradation of one or both components.

There are several mechanisms by which the interactions that lead to incompatibility occur. These are the deposition or precipitation of the drug in the form of a concentrated solution for injection when diluted with water or saline solution, and the precipitation of drugs due to a change in the pH value during mixing.

The water solubility of any drug depends on the ionization of the molecule. For a drug molecule that acts as a proton acceptor (Lowry-Bronsted base), ionization is achieved by formulating



niskog PH, obično kao hidroklorid ili hidrogensulfatna so. Suprotno tome, za molekule leka koji mogu izgubiti proton ili jon vodonika (Lowry-Bronstedova kiselina – obično slaba organska kiselina), jonizacija se postiže formulacijom u rastvoru visokog PH, obično kao natrijumova ili kalijumova so (npr. benzilpenicilin natrijum). Svaka promena PH prema drugom kraju PH skale će smanjiti udeo jonizovanog i nejonizovanog leka u rastvoru i stoga će smanjiti rastvorljivost leka u vodi.

Jonske reakcije formiraju nerastvorljive supstance. Soli monovalentnih katjona, kao što su natrijum i kalijum, generalno su rastvorljivije od soli divalentnih katjona, kao što su kalcijum i magnezijum. Mešanje rastvora koji sadrže jone kalcijuma ili magnezijuma ima značajan rizik od formiranja nerastvorljive soli kalcijuma ili magnezijuma. Mešanje magnezijum-sulfata 50% i kalcijum-hlorida 10% dovodi do taloženja nerastvorljivog kalcijum-sulfata. Takođe treba izbegavati mešanje lekovitih soli kalcijuma i u manjoj meri magnezijuma sa fosfatima, karbonatima, bikarbonatima, tartratima ili sulfatima.

Biološke supstance, uključujući krvne proizvode i insulin, sklone su denaturaciji kada su izložene varijacijama PH i osmolalnosti. Iako postoje objavljeni podaci o kompatibilnosti za insuline i neke krvne proizvode, za biološke lekove kao što su infliksimab, interferoni i rekombinantni faktori koagulacije, ne postoje takvi podaci i ne preporučuje se mešanje sa drugim lekovima.

Dodavanje kiselog rastvora leka u rastvor koji sadrži karbonat ili bikarbonat, može dovesti do stvaranja gasa ugljen-dioksida. Međutim, stvaranje gasova je normalan deo rastvaranja nekih lekova, posebno ceftazidima.

Inkompatibilnost može da nastane i kod ostalih rastvora lekova, kao npr. kod rastvora za peritonealnu dijalizu, rastvora za inhalacionu primenu i rastvora za enteralnu ishranu.

Uopšte uzev, najbolje je da se mešanje rastvora, kad god to nije neophodno, izbegne. Ako kliničke okolnosti ipak diktiraju mešanje parenteralnih lekovitih preparata, bezbednost takvog načina aplikacije može da se uveća pridržavanjem opštih uputstava o kompatibilnosti lekova i korišćenjem specifičnih podataka.

it in a low pH solution, usually as a hydrochloride or hydrogen sulfate salt. Conversely, for a drug molecule that can lose a proton or a hydrogen ion (Lowry-Bronsted acid - usually a weak organic acid), ionization is achieved by formulation in a high pH solution, usually as a sodium or potassium salt (e.g. benzylpenicillin sodium). Any change in pH towards the other end of the pH scale will decrease the proportion of the ionized and non-ionized drugs in the solution and therefore will decrease the solubility of the drug in water.

Ionic reactions form insoluble substances. Salts of monovalent cations, such as sodium and potassium, are generally more soluble than salts of divalent cations, such as calcium and magnesium. Mixing solutions containing calcium or magnesium ions have a significant risk of forming insoluble calcium or magnesium salts. Mixing magnesium sulfate 50% and calcium chloride 10% leads to the precipitation of insoluble calcium sulfate. Mixing medicinal salts of calcium and, to a lesser extent, magnesium with phosphates, carbonates, bicarbonates, tartrates or sulfates should also be avoided.

Biological substances including blood products and insulin are prone to denaturation when exposed to variations in pH and osmolality. If there are published data on compatibility for insulins and some blood products, for biological drugs such as infliximab, interferons, and recombinant coagulation factors there is no such data. Mixing with other drugs is not recommended.

Adding an acidic solution of a drug to a solution containing carbonate or bicarbonate may result in the formation of carbon dioxide gas. However, gas formation is a normal part of dissolving some drugs, especially ceftazidime.

Incompatibility can also occur with other drug solutions, such as e.g. in solutions for peritoneal dialysis, solutions for inhalation, and solutions for enteral nutrition.

In general, it is best to avoid mixing the solution whenever it is not necessary. If clinical circumstances still dictate the mixing of parenteral medicinal preparations, the safety of such application can be increased by following general instructions on drug compatibility and using specific data.