اصول ناسازگاری داروهای تزریقی

دکتر شهرام علا ـ دکتر ابراهیم صالحی‌فر

گروه داروسازی بالینی ـ دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

پایداری و سازگاری داروها یکی از عناصر مهم و حیاتی در سیستم داروررسانی صحیح به بیمار می‌باشد و در صورت ناپایداری و ناسازگاری داروها سلامت درمان به خطر می‌افتد.

اصطلاح ناپایداری (Instability) معمولاً برای واکنش‌هایی شیمیایی پی در پی و غیر قابل برگشتی اطلاق می‌شود که باعث تفاوت آشکار ماهیت شیمیایی دارو (تخریب فرآورده) می‌گردد که در نتیجه آن هم می‌تواند باعث غیر فعال شدن دارو و هم بروز اثرات سمی بیشتری گردد. به‌عنوان مثال می‌توان از واکنش‌های هیدرولیز و اکسیداسیون نام برد (۱،۲).

اصطلاح ناسازگاری (Incompatibility) معمولاً به پدیده‌های فیزیکوشیمیایی مثل رسوب (وابسته به غلظت) و واکنش‌های اسید و باز اطلاق می‌گردد که باعث تغییر حالت فیزیکی محصول می‌شود. هنگامی که این ناسازگاری‌ها منجر به تغییرات قابل مشاهده مثل رسوب، کدورت، تیرگی، تغییرات رنگ و یا ویسکوزیته، آزاد گردیدن گاز و یا دو فاز شدن می‌گردد، اصطلاح ناسازگاری فیزیکی و یا دقیق‌تر ناسازگاری قابل مشاهده (Visual incompatibility) به کار می‌رود که بیشتر در ارتباط با تغییرات حلالیت و تداخل با ظرف حامل مربوط می‌باشد تا تغییرات ملکولی محتوای خود دارو ولی ناسازگاری‌های شیمیایی اغلب منجر به تغییرات و نوآرایی‌های ملکولی با ماهیت شیمیایی می‌گردد که قابل مشاهده نیستند (مثل هیدرولیز، فتولیز، راسمیزاسیون و...) (۱،۲،۳).

ناسازگاری‌های فیزیکی

۱ ـ حلالیت

A - بعضی از داروها اصولاً به دلیل لیپوفیل بودن در آب حل نمی‌شوند، در نتیجه برای ساختن شکل تزریقی آنها از حلال‌های روغنی استفاده می‌گردد مثل روغن دانهٔ کنجد (Sesam oil) برای حل کردن داروهای تستوسترون (انانتات)، ناندرلون (دکانوات)، فلوفنازین (دکانوات)، استرادیول والرات و دزوکسی کورتیکواسترون استات (Doca). بدیهی است این داروها به‌صورت

تزریق عضلانی مورد استفاده قرار می‌گیرند (۴).

B - بسیاری از داروها به سختی در آب حل می‌شوند و برای حلالیت آنها باید از کمک حلال‌ها نظیر پروپیلن گلیکول (PG)، پلی اتیلن گلیکول (PEG) و اتانول (ETOH) استفاده شود (۱،۲). کمک حلال‌ها باعث کاهش ثابت دی الکتریک آب گردیده، حلالیت دارو را زیاد می‌کنند (۴). بدیهی است برای ساختن فرآوردهٔ تزریقی از این داروها محدودیت در حجم فرآورده وجود دارد وگرنه این داروها در حجم زیاد آب (حلال) زیر حلالیت اشباع خود کاملاً حل می‌شوند. بدین دلیل در حجم‌های کوچک آمپول استفاده از کمک حلال‌ها اجتناب‌ناپذیر هست. از این دسته داروها می‌توان به آمپول دیازپام (Inj:10mg/2ml)، آمپول دیگوکسین (Inj: 0.5 mg/2ml)، آمپول فنی‌توین (Inj:250mg/5ml) و آمپول کوتریموکسازول (Inj: $\frac{400}{80}$/5ml) که همگی دارای ۴۰٪ پروپیلن گلیکول و ۱۰٪ الکل اتانول هستند اشاره کرد (۱،۲،۵). آمپول متوکارباموال (Inj:1000mg/10ml) و آمپول فنوباربیتال (200mg/2ml) به ترتیب ۵۰ و ۶۷ درصد پروپیلن گلیکول به‌عنوان کمک حلال دارند (۱،۴)، چون این داروها با غلظت خاصی از کمک حلال در حجم کمی حل شده‌اند تا به‌صورت تزریق وریدی در آیند، از این رو نباید رقیق گردند. البته لازم به یادآوری است که در حجم‌های خیلی زیاد می‌توان این داروها را به زیر حلالیت اشباع آمده و محلول کرد ولی در بیمارستان‌ها مرسوم نیست.

تزریق سریع این داروها به دلیل داشتن پروپیلن گلیکول باعث دپرسیون CNS، هیپوتانسیون و مشکلات قلبی می‌گردد، از این رو تجویز باید با سرعت خاصی صورت گیرد (فنی‌توین: حداقل با سرعت 50mg/min، متوکارباموال: حداقل با سرعت 300mg/min) (۱،۵،۶).

C - برای داروهای اسید یا باز ضعیف حلالیت مستقیماً به pH محلول بستگی دارد و بسته به ثابت‌های تفکیک داروها، pH محلول نسبت بین شکل یونیزه و غیر یونیزه و طبیعتاً حلالیت آنها را کنترل می‌کند (۱).

داروهای اسید ضعیف (طبق رابطهٔ هندرسن هاسلباخ) در pH بالاتر از pka خود خوب محلول می‌شوند [مثل نمک‌های سدیم باربیتورات‌ها (فنوباربیتال)، فنی‌توین، متوتروکسات و مرکاپتوپورین]. اگر به نوعی، به دلیل مخلوط کردن این داروها با داروهای با pH اسیدی تغییراتی در pH ایده‌آل برای حلالیت این داروها پیش آید، دارو رسوب می‌کند.

هر چند که همراه این داروها، بافر هم اضافه می‌کنند اما حجم کم بافر و قدرت ناچیز بافر کنندگی آنها مانع از تغییرات سریع pH نمی‌شود. به‌عنوان مثال pH محلول تزریقی فنوباربیتال ۱۰ـ۹ می‌باشد و وقتی که با داروهای بازی ضعیف که در pH اسیدی حل شده‌اند، مخلوط گردد. pH هر دو محلول به هم خورده و داروها رسوب می‌کنند [از این داروها می‌توان به کلرپرومازین (۵ـ۳=pH)، پرومتازین (۵ـ۴=pH) و رانیتیدین (۶ = pH) اشاره کرد]. (۱،۲،۵). مثال دیگر داروی فنی‌توین با pH=۱۲ می‌باشد (که به دلیل بالابودن pH این محلول، نمی‌توان به‌صورت عضلانی تجویز نمود، زیرا pH بالای محلول تحریک موضعی شدید داده و به دلیل افت آن به حوالی pH

فیزیولوژیک فنی‌توین در محل رسوب کرده، به‌صورت دپو دارو آزاد می‌شود که جذبی غیر قابل پیش بینی دارد) که در صورت مخلوط کردن با داروهای باز ضعیف مثل آمیکاسین (pH=۳/۵ - ۵)، برتیلیوم (pH = ۴ - ۷)، دوبوتامین (pH = ۲/۵ - ۵)، لیدوکایین (pH = ۳/۵ - ۶) و سیپروفلوکساسین (pH = ۳/۳ - ۴/۶) به سرعت رسوب می‌کنند(۱،۵).

D - رسوب نمک‌های غیر قابل انحلال در آب مثال آشنای آن ترکیب نمک‌های کلسیم با فسفات‌ها در محلول‌های تزریقی مغذی می‌باشد. هر چند نمودارهایی برای حلالیت مخلوط‌های خاصی ترسیم شده است اما کنترل آن بسیار پیچیده است. با وجود این، احتمال رسوب در غلظت‌های زیاد کلسیم و فسفات، هنگام افزایش pH محلول، کاهش غلظت آمینواسیدها، افزایش دما، افزودن کلسیم قبل از فسفات و سرعت‌های آهستهٔ انفوزیون، زیاد هست (۱،۲).

آنیون‌ها و کاتیون‌های بزرگ هم تشکیل رسوب یا کمپلکس نامحلول می‌دهند. یک سری از مثال‌های شناخته شده در این زمینه، تداخل هپارین (که یک موکوپلی ساکارید پلی‌سولفوناتی آنیونی است) با آنتی بیوتیک‌های آمینوگلیکوزیدی (که داروهای کاتیونی بزرگی هستند) می‌باشد. رسوب هپارین با آمیکاسین، جنتامایسین، نتیلمایسین و توبرامایسین ثابت شده است (البته رسوب این کمپلکس‌ها در غلظت‌های بالای داروها رخ می‌دهد) (۱).

مخلول کردن هپارین در محلول رینگر باعث کاهش ۶۰ - ۵۰ درصدی قدرت هپارین می‌شود (۱،۵).

- مخلوط کردن کلراید کلسیم با ویال بیکربنات باعث رسوب کربنات کلسیم شده و هر دو بی اثر می‌گردند (۱،۶).

۲ - پدیدهٔ جذب (Sorption)

در این نوع ناسازگاری فیزیکی دارو دست نخورده از محلول با جذب سطحی (Adsorption) به سطح ظرف حامل یا جذب عمقی (Absorption) به داخل ماتریکس ظرف حامل، ست تزریقی یا فیلتر از دست رفته و ناپدید می‌شود. از جمله این داروها نیتروگلیسیرین، دیازپام، وارفارین، ویتامین A، انسولین و داکتینومایسین می‌باشند (۱،۲،۵)

جذب سطحی

جذب بر روی سطوح معمولاً نتیجهٔ تداخل گروه‌های مسؤول در ساختمان ملکول به سطوح حامل می‌باشد. بخش‌های اتصالی قطبی سیلانول در سطوح شیشه‌ای را می‌توان مسدود کرد اما این عملکرد (سیلانیزاسیون) جلوی اتصال بخش‌های غیر قطبی (لیپوفیل) را نمی‌گیرد. جذب سطحی در سطوح پلاستیکی کیسه‌ها (bags)، ست‌های تزریقی و فیلترها نیز اتفاق می‌افتد. این پدیده برای داروهایی که با مقادیر کم یا در غلظت‌های پایین تجویز می‌شوند با اهمیت بوده و اثرات بالینی آشکاری خواهد داشت (مثل نمونه‌های بیولوژیک و واکسن‌ها) ولی برای داروهایی که با غلظت‌های بالا مصرف می‌شوند، به دلیل اشباع بخش‌های متصل شده حامل، میزان کمتری از دست می‌رود که قابل ملاحظه نیست، مثل دوکسوروبیسین و میتوکسانترون (۱).

جذب عمقی

جذب عمقی به داخل ماتریکس ظروف پلاستیکی، ست‌های تزریقی، به خصوص آنهایی که از PVC ساخته شده‌اند، منشا از دست رفتن دارو از محلول برای داروهای محلول در چربی می‌باشد. PVC به وسیله ترکیبی از مقادیر نرم کنندهٔ فتالاتی قابل انعطاف ساخته می‌شود. داروهای محلول در چربی از محلول به داخل این نرم کننده‌های ماتریکس پلاستیکی نفوذ می‌کنند. پلاستیک‌هایی که به مقدار کمتر یا هیچ گونه نرم کننده فتالاتی ندارند (مثل پلی‌اتیلن و پلی پروپیلن) قابلیت جذب داروهای محلول در چربی به داخل هستهٔ پولیمر را ندارند. این اختلاف در جذب به‌عنوان پایه‌ای برای ساخت ست‌های تزریقی مخصوص (برای نیتروگلیسیرین یا امولیسون‌های چربی) به کار می‌رود. بر عکس آن هم می‌تواند اتفاق افتد به گونه‌ای که نرم کننده‌های فتالاتی به داخل محلول‌های تزریقی نفوذ کنند که حضور عوامل فعال سطحی با مقادیر زیاد کمک حلال‌های آلی در فرمولاسیون این اثر را تشدید می‌کنند (۱،۲).

۳ـ خروج دارو از محلول توسط نمک (Salting out)

Salting out به کاهش حلالیت یون‌های آلی غیر الکترولیت [که از لحاظ همپوشانی با آب (هیدراتاسیون) ضعیف هستند] در حضور الکترولیت‌های قوی (مثل کلریدهای سدیم، پتاسیم و کلسیم) اطلاق می‌گردد. مثال آشنای آن رسوب دیازپام یا کلرپرومازین (که یک ملکول دارویی آلی غیر یونیزه است) در حضور کلرید پتاسیم می‌باشد که سرعت این رسوب بسته به نوع دارو، غلظت نمک، دما و pH محیط متفاوت است (۱،۵).

۴ـ تشکیل کمپلکس

از ناسازگاری دیگر فیزیکی می‌توان به ایجاد کمپلکس‌های غیر محلول تتراسایکلین‌ها با AL^{3+}، Ca^{2+}، Fe^{2+} و Mg^{2+} در غلظت و pH خاص نام برد. آمفوتریسین B و اریترومایسین گلوسپتات با مواد محافظی که در آبهای باکتریواستاتیک برای تزریق مصرف می‌شوند، تشکیل کمپلکس‌های نامحلول می‌دهند (۱،۲،۵).

۵ـ تغییرات رنگی

از جمله ناسازگاری‌های فیزیکی قابل مشاهده، تداخلات شیمیایی حقیقی هستند که منجر به تغییرات ملکولی در محتویات دارو می‌شوند. تشکیل یا تغییرات رنگی آمین‌های سمپاتومیمتیک، اپی نفرین (۵ـ۲/۵ = pH)، نوراپی نفرین (۴/۵ـ۳ = pH)، دوپامین (۳/۳ = pH)، دوبوتامین (۵/۵ـ۲/۵ = pH)، آنتراسیکلین‌ها و تتراسیکلین‌ها با داروهای قلیایی مثل آمینوفیلین (۹ـ۸/۵ = pH) و گانسیکلویر (۱۱ = pH) نتایج تخریب شیمیایی است که باعث تغییر رنگ فرآورده‌ها می‌گردد (۷ و ۱)

۶ـ خروج گاز از فرآورده

خروج گاز از یک واکنش شیمیایی اغلب بین داروهای اسیدی و کربنات‌ها یا بی‌کربنات‌ها ایجاد می‌شود. برخی از سفالوسپورین‌ها مثل سفتازیدیم، سفالوتین، سفامندول محتوی کربنات ـ بی‌کربنات سدیم در فرآورده‌شان

می‌باشند. در واقع هنگام تهیه محلول تزریقی از پودر آنها دی‌اکسیدکربن تولید شده که موجب واکنش‌های شبه انفجاری در ویال‌ها می‌شود (۱،۵).

ناسازگاری‌های شیمیایی

هر چند تغییرات رنگی و خروج گاز نتیجهٔ واکنش‌های شیمیایی هستند. بیشتر ناسازگاری‌های شیمیایی که منجر به تغییرات یا نوآرایی‌های مولکولی می‌شوند قابل مشاهده نیستند. داروها ممکن است از راه‌های مختلف دچار تخریب یا دگرگونی شیمیایی گردند(۱).

۱ ـ هیدرولیز

هیدرولیز شکل معمول تخریب‌های شیمیایی در اکثر ناپایداری‌های دارویی می‌باشد. در این واکنش معمولاً آب به پیوندهای ناپایدار ملکول دارویی حل شده در محلول حمله می‌کند و سبب تغییرات مولکولی می‌گردد. این نوع داروها عموماً استرهای کربوکسیلیک اسید و فسفات، آمیدها، لاکتام‌ها و ایمین‌ها می‌باشند. در اثر هیدرولیز استرها، اتصال کربن و اکسیژن گسسته می‌شود. در استرکربوکسیلیک اسید، گروه عاملی RCOOR تولید یک الکل (ROH) و یک اسیدکربوکسیلیک (RCOOH) یا باز مزدوج آن را می‌کند (RCOO) (۱).

محصول هیدرولیز آمیدها، کربوکسیلیک اسید و آمین می‌باشد. هیدرولیز استر توسط یون‌های هیدروژن یا هیدروکسیل (در pHهای پایین یابالا) تسریع می‌شود. استرهای فسفات مثل هیدروکورتیزون سدیم فسفات ممکن است در pH اسیدی آمادگی هیدرولیز را داشته باشد. ایمین‌ها مثل دیازپام و اکسیم‌ها مثل پرالیدوکسیم هم در محیط اسیدی ناپایدار بوده و هم در محیط قلیایی هیدرولیز آنهاتسریع می‌شود (۱،۲).

۲ ـ اکسیداسیون و احیا

A - اکسیداسیون

این واکنش‌ها شامل تغییرات الکترون‌ها و ظرفیت در ملکول‌های دارویی می‌باشند. با اکسیداسیون، ملکول با از دست دادن یک الکترون بار مثبت گرفته، منجر به افزایش در ظرفیت می‌گردد.

بیشتر داروها به شکل احیا شده هستند، بنابراین اکسیژن جوی باعث بروز مشکلات پایداری در داروهای حساس به اکسیداسیون می‌شود (مثل استروییدها، ترکیبات سه حلقه‌ای و داروهای فنلی) از مثال استروییدها می‌توان به آمپول دگزامتازون اشاره کرد که حاوی کراتینین، سدیم سیترات، سدیم بی‌سولفیت، متیل پارابن، پروپیل پارابن، دی‌سدیم EDTA و هیدروکسید سدیم است که pH این محلول را در حدود ۸/۵ ـ ۷ کنترل می‌کند. اتواکسیداسیون یک واکنش خودبه خودی است که تحت شرایط محیط به وسیله اکسیژن جو انجام می‌گیرد (۱).

ترکیبات فنلی مثل آمین‌های سمپاتومیمتیک آمادگی اکسیداسیون را در pH طبیعی و قلیایی دارند ولی در pH زیر ۴ واکنش بسیار آهسته‌تر صورت می‌پذیرد. حتی مقادیر کم اپی نفرین اکسید شده به دلیل تشکیل آدرنوکروم (Adrenochrome) (اولین محصول اکسیداسیون) منجر به تغییر رنگ محلول دارویی می‌گردد. پس برای کنترل این مساله در فرآورده‌های دارویی ممکن است اکسیژن را از

اشکال دارویی خارج کنند، pH را تعدیل نمایند و یا عوامل شلات کننده مثل EDTA اضافه کنند. اغلب برای جلوگیری از این واکنش‌ها، آنتی‌اکسیدان‌هایی مثل سدیم بی‌سولفیت و متابی‌سولفیت یا اسید اسکوربیک به فرمولاسیون اضافه می‌شود (اضافه کردن سدیم بی‌سولفیت ۰/۱٪ به محلول اپی‌نفرین) (۱).

B - احیا

واکنش‌های احیا شامل کسب الکترون با کاهش ظرفیت و افزایش هالوژن یا هیدروژن به پیوندهای دوگانهٔ کربن - کربن است. از مثال‌های این واکنش‌ها (که نادرتر از اکسیداسیون می‌باشند) آنتی بیوتیک‌های بتالاکتام (پنی‌سیلین‌ها) هستند که می‌توانند بر اثر هیدرولیز تولید آلدیدهای احیا شده را بنمایند. مثال دیگر جابجا شدن آلومینیم سوزن‌ها به وسیلهٔ سیس پلاتین است که منجر به رسوب تیره رنگ فلز پلاتین می‌گردد (پس برای تهیه محلول تزریقی سیس پلاتین جنس سوزن نباید از آلومینیم باشد) (۱،۵).

۳ - فتولیز

فتولیز یا فساد نوری (Photodegradation) در واقع تسریع واکنش‌های تخریبی (اکسیداسیون یا هیدرولیز) توسط نور است. متمرکز شدن انرژی نورانی بر روی پیوندها باعث می‌گردد که دارو با نوآرایی ملکولی ماهیت جدید شیمیایی پیدا کند. تعدادی از داروهایی که متحمل تجزیه با نور می‌شوند می‌توان آمفوتریسین B، فورزماید، سدیم نیتروپروساید، ویتامین A، داکاربازین و دوکسوروبیسین هیدروکلراید را نام برد (۱،۵،۶).

هر چه طول موج نور کمتر باشد (ماورای بنفش) انرژی تخریبی آن بیشتر هست. هر چه شدت منبع نوری بیشتر باشد یا منبع نور به داروهای ناپایدار نزدیک‌تر باشد سرعت و درجهٔ فساد نوری شدیدتر هست. داروهایی که بسیار به فساد نوری حساس هستند (سدیم نیتروپروساید) باید با فویل آلومینیمی پوشانده شوند (۲،۵،۷).

۴ - راسمیزاسیون و اپی مریزاسیون (Racemization and Epimerization)

این واکنش‌ها در مورد داروهایی رخ می‌دهند که کربن کایرال در ساختمان مولکولی خود داشته و از لحاظ نوری فعال هستند. اگر یک ایزومرنوری از لحاظ فارماکولوژی فعال‌تر باشد، این روند منجر به از دست رفتن فعالیت درمانی می‌شود. این موضوع در مورد اپی نفرین که ایزومر L آن ۱۵ برابر قویتر از ایزومر D آن می‌باشد، صادق است (۱).

اگر دارویی فقط یک مرکز کایرال داشته باشد، عمل راسمیزاسیون منجر به ایجاد مخلوط یکسان از هر دو ایزومر می‌شود و اگر بیشتر از یک مرکز کایرال در ملکول وجود داشته باشد، ممکن است یک ایزومر بر دیگری ترجیح داشته و در نتیجه تعادل تولید ایزومرها ۵۰:۵۰ نگردد. این مرحله اپی مریزاسیون نامیده می‌شود (۱).

عوامل موثر در سرعت تجزیه شیمیایی

مهم‌ترین عوامل موثر در سرعت تجزیه دارویی در سیستم‌های دارویی pH و دمای محلول می‌باشد. غلظت دارو، قرار گرفتن در

معرض نور و قدرت یونی محلول هم از عوامل مهم می‌باشد (۱).

۱ـ اثرات pH محلول

همان طور که pH محلول یک عامل مهم و موثر در پدیدهٔ حلالیت بعضی از داروها می‌باشد، می‌تواند دخالت زیادی در سیستم‌های دارورسانی به بیماران داشته باشد. pH بسیار قلیایی یا بسیار اسیدی باعث تسریع فساد بسیاری از داروها می‌شود، این واکنش‌ها به دلیل وجود یون‌های هیدروژن یا هیدروکسیل می‌باشد. سرعت واکنش داروها معمولاً در pH متعادل کمتر است. اغلب اوقات برای اطمینان از بقای pH مناسب یک سیستم بافری اضافه می‌شود و بیشتر داروها در pH بین ۸ـ۴ به اندازه کافی پایدار می‌باشند ولی بعضی داروها برای بهتر حل شدن در pHهای خیلی بالا یا خیلی پایین فرموله می‌گردند که در صورت مخلوط شدن با دیگر داروها باعث افزایش سرعت تجزیه می‌گردند (۱).

۲ـ اثرات دما

دما عامل دیگری است که سرعت تجزیه و فساد دارویی را تحت تاثیر قرار می‌دهد. هر ۱۰ درجه افزایش دما منجر به افزایش ۵ـ۲ برابری در سرعت واکنش‌ها می‌شود ولی همیشه این قانون صادق نیست. به‌عنوان مثال با کاهش دما تا صفر درجه سانتی‌گراد سرعت تجزیه آمپی‌سیلین کاهش می‌یابد اما با کم شدن دما از صفر درجه، به علت محبوس شدن آمپی سیلین در یک ماتریکس یخی، سرعت هیدرولیز این دارو افزایش می‌یابد. ارتباط مستقیمی بین سرعت واکنش‌ها و دما وجود ندارد، چون در دماهای بالا با بیرون رفتن اکسیژن محلول، غلیظ شدن حلال‌ها، خراب شدن آنزیم‌ها است، سرعت واکنش‌ها تغییر می‌کند (۱،۲).

۳ـ سایر عوامل

معمولاً افزایش غلظت دارو، باعث افزایش سرعت تجزیه دارو می‌گردد (آمپی سیلین) ولی در بعضی داروها عکس آن صادق است (نفسیلین). قرار گرفتن در معرض نور سرعت تجزیه داروها را بسیار زیاد می‌کند (سدیم نیتروپروساید) تغییرات قدرت یونی یک فرآورده دارویی هم ممکن است روی سرعت تجزیه داروها موثر باشد و در نهایت تداخل آمینوگلیکوزیدها با پنی سیلین‌ها (بتا لاکتامها) است که در دستهٔ خاصی قرار نمی‌گیرد (۱،۲).

اثر سیستم‌های دارورسانی بر روی پایداری داروها

محلول‌های تزریقی با حجم زیاد (LVP) اغلب حاملین انفوزیون بسیاری از داروها می‌باشند. دانستن خواص فیزیکی و pH این محلوها کمک بسیار زیادی برای جلوگیری از ناسازگاری‌ها می‌نماید.

همین‌طور که در جدول صفحه بعد مشاهده می‌شود، pH این محلوها بسیار متفاوت هستند (۱،۴). برای انفوزیون داروها باید دقت خاصی به عمل آورد.

ـ داروی فنی‌توین به علت pH بالای آن در محلول دکستروز ۵ درصد رسوب می‌کند (۱،۵).

داروی آمپی‌سیلین هم بهتر است در دکستروز ۵ درصد رقیق نشود، زیرا دکستروز هیدرولیز آمپی‌سیلین را کاتالیز می‌کند. پس بهتر است در نرمال سالین رقیق گردد (۱،۲)، در حالی

محلول تزریقی	pH
D5W	۳/۵-۶/۵
NS 0.9%	۴/۵-۷
Ringer	۵-۷
Lactated Ringer	۶-۷/۵
$NaHCO_3$	۸
Manitol	۵-۷
D5W + Alchol	۴/۵

که آمفوتریسین B به دلیل شلات دادن با کاتیون‌ها فقط باید در دکستروز ۵ درصد که کایتونی ندارد رقیق شود(۱). مثال دیگر هپارین است که با شلات دادن کاتیون‌های موجود در رینگر نمی‌تواند رقیق شود (۱،۵). بسیاری از داروها در نرمال سالین می‌توانند رقیق شده انفوزیون گردند.

مخلوط کردن دو دارو در یک سرنگ احتمال ناسازگاری را بیشتر می‌کند، چون غلظت این داروها در حجم کم سرنگ بسیار زیادتر از محلوهای تزریقی با حجم زیاد است (به خصوص این‌که این سرنگ‌ها به پمپ‌های انفوزیون وصل باشند و دو دارو مدت طولانی در کنار هم دیگر هستند) (۱).

برای جلوگیری از ناسازگاری دو دارویی که باید به یک مریض تجویز شود و در عین حال یک خط وریدی داشته باشد، استفاده از سیستم Y - Site یا Piggy back می‌باشد که در این سیستم دو دارو در دو نوع محلول تزریقی با حجم زیاد رقیق گردیده ولی در نهایت با یک خط وریدی به بیمار تجویز می‌شود. با وجود این، بعضی داروهای بسیار ناپایدار هستند که در این مدت کمی که فاصلهٔ مشترک است را طی می‌کنند، ناسازگاری داده و مشکلات به بار می‌آورند (۱،۳).

نتیجه‌گیری

در مجموع به این نتیجه می‌رسیم که ناسازگاری‌ها یک سری اصول مشترک دارند که با علم به آن می‌توان بسیاری از واکنش‌های مخرب را پیش بینی کرد. مطالعات فراوانی در مورد ناسازگاری‌های دارویی انجام گرفته است که به علت حجم زیاد آنها نمی‌توان همهٔ مطالب را به خاطر سپرد اما با رجوع به منابع معتبر می‌توان از بروز بسیاری از آنها جلوگیری کرد ولی دنیای داروها بسیار متنوع‌تر از آن است که فکر می‌شود و خیلی از واکنش‌ها و اتفاقات به وقوع می‌پیوندند که از درک آنها عاجز هستیم.

منابع:

1. Trissrl LA. Hand book on injectable Drugs. 10 th ed. ASHP 1998
2. Trissel LA. Drug stability and compatibility issues in Drug delivery. Cancer Bul. 1990; 42: 393-398.
3. Turco SJ. Intravenous admixtures. In: Gennaro A.R. Remington's pharmaceutical sciences. 20th ed. vo1 2. Mack Easton, Pennsylvania. 1995.
4. Avis KE. Pharmaceutical Dosage forms: parentral medications 2nd ed. vol 2. Marcel dekker; 1993.
5. Vallerand AH. Deglin JH. Davis's guide to I.V. Medication. 2nd ed. Phildelphia: Davis; 1994.
6. Gahart BL. Nazareno AR. Intravenous medication. 16th ed. St Louis: Mosby. 1999.
7. Doyle RM. Poeggell JC. Nursing IV. drug *handbook. 6th ed: Pennsylvania: Spring house;* 1998.