

INCOMPATIBILITĂȚI FARMACEUTICE*

III. PREVENIREA INCOMPATIBILITĂȚILOR ȘI PROBLEMA INLOCUIRII MEDICAMENTELOR

M. Ajtay

Una din cele mai importante sarcini profesionale ale farmaciștilor este prevenirea incompatibilității medicamentelor magistrale. Și aici ca și în terapie, prevenirea rezolvă problema în mod radical. În cele ce urmează vom relata metodele preventive utilizate la formele farmaceutice solide și la medicamentele lichide.

Marea majoritate a incompatibilităților care se produc la formele farmaceutice solide prezintă un caracter fizic. La unele din ele modificarea poate fi observată chiar în cursul preparării, iar la altele din cauza proceselor chimice lente această modificare apare numai în cursul păstrării. În această grupă aparțin următoarele:

1. Amestecurile care prezintă fenomene de umezire. Umezia poate avea două cauze:
A) Dacă substanțele care cedează ușor apă de cristalizare, sînt amestecate cu alte substanțe solide, atunci se pot forma săruri duble care conțin apă de cristalizare în cantitate mai mică, ca de exp. $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10 \text{H}_2\text{O} + \text{MgSO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O} = 13 \text{H}_2\text{O} + \text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot \text{MgSO}_4 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$ aceasta fiind o sare dublă.

B) Dacă amestecăm substanțe higroscopice acestea leagă umiditatea din atmosferă, ca de exemplu bromura de calciu, luminal, aspirină.

Eventuale impurități pot să intensifice, predispoziția higroscopică.

Higroscopia este astăzi un fenomen elucidat: starea de agregare a substanțelor higroscopice este influențată de tensiunea lor de vapori. Absorbția umidității depinde de

* Primele comunicări au apărut în Nr. 4/1960.

saturația cu vapori de apă ai atmosferei. Dacă în atmosferă tensiunea vaporilor de apă este mai mare decât tensiunea de vapori ai substanței, atunci aceasta leagă umiditatea. Acestea sînt substanțele hidroscopecice. Dacă apa lor de cristalizare și amestecul umidității din atmosferă se lichiefiază atunci substanțele sînt numite delicvescente, ca de exemplu clorura de calciu cristalizată. În schimb dacă tensiunea de vapori ai substanței este mai mare decât conținutul în vapori ai atmosferei, substanța nu se umezește, ci dimpotrivă își pierde conținutul de apă de cristalizare, se evaporază, devenind eflorescentă, ca de exemplu Na_2SO_4 cristalizat.

Praful pentru stomac compus din fosfat de sodiu cristalizat, bicarbonat de sodiu și sulfat de sodiu cristalizat se umezește chiar sub ochii noștri. Această incompatibilitate poate fi prevenită și deci evitată dacă potrivit dispozițiilor farmacopeciei utilizăm substanțe uscate corespunzătoare. Potrivit acestor dispoziții în cazul Na_2SO_4 , MgSO_4 și Na_2HPO_4 la amestecul de prafuri trebuie să folosim sare uscată. Prepararea substanțelor uscate pulverizate se face conform metodei descrise în monografie, și în standurile de recepție trebuie păstrată această substanță. Prin urmare utilizarea substanțelor uscate este una din modalitățile de evitare a umezirii.

1. Dacă e vorba de cantități mai mici sau de prafuri divizate, adăugăm substanțe inerte care leagă umiditatea, ca de exemplu oxidul de magneziu, carbonatul de magneziu, caolina, lactoza, amidonul gresificat cu stearină 1%, etc. Substanțele neprescrise pot constitui o treime din greutatea totală. Trebuie să fim atenți de asemenea și la eventualele modificări de dozare. Ca măsură de prudență e bine ca aceste amestecuri să fie eliberate în cutii de carton sau separate cu o bulină, în capsulă amilacee. În toate cazurile este recomandabil amestecul prudent sau să se întrebuițeze eventual sîta de amestec tip ceas de nisip.

2. Substanțe care dau amestecuri eutectice. Unele substanțe organice ca de exemplu salolul + mentolul se lichiefiază dacă ajung în contact sau se amestecă. Gradul de lichiefiere depinde de proporția diferitelor substanțe. Modificarea este cauzată de scăderea punctului de topire a amestecului. Dacă acest punct scade pînă la temperatura camerei sau sub aceasta amestecul se lichiefiază. Fenomenul eutexiei este legat de structura internă a rețelei cristaline și de structura electronică a atomilor din moleculele care formează substanța. Moleculele ajunse în contact în cursul frecării chiar dacă nu formează combinații noi pot avea drept rezultat scăderea punctului de topire a amestecului, ca urmare a diminuării energiei interne a rețelei cristaline. Pentru a evita acest fenomen aplicăm procedeele de la punctul I.

3. Reacțiile chimice ale medicamentelor solide. Să luăm un exemplu: amestecul de oxid de magneziu + bicarbonat de sodiu + carbonat de calciu se poate transforma datorită umezirii în hidroxid de magneziu, în hidroxid de sodiu și apoi în carbonat solubil adică în carbonat de sodiu și carbonat de magneziu. Pentru prevenirea acestei modificări întrebuițăm substanțe uscate.

În categoria incompatibilității formelor farmaceutice solide menționăm de asemenea amestecurile explozibile. Sub acțiunea factorilor fizici (frecare, lovire) între substanțele uscate se poate produce o reacție chimică violentă sub formă de explozie. Pentru evitarea ei se respectă regula ca diferiții componenți să fie pulverizați separat și amestecați numai după aceea pe hîrtie cu ajutorul cartelei de divizat.

Dăm cîteva exemple atît din literatură (1) cît și din practica noastră farmaceutică.

Rp. Aspirină	0,30
Amidopirină	0,30
Cofeină benzoat de sodiu	0,10
As. nr. X.	

* În urma interacțiunii dintre aspirină și piramidon se formează salicilatul de piramidon care nu este o substanță umectabilă, dar amestecul se va umezi totuși din cauza acidului acetic pus în libertate. Aspirina intră în

reacție în parte și cu benzoatul de sodiu dar acidul benzoic format nu modifică preparatul. Posibilitățile de remediere sînt:

- a) Eliberarea aspirinei sub formă de prafuri separate.
- b) Componenții se divizează în cașete și se separă cu biline.

c) O cantitate de oxid de magneziu egală cu jumătatea greutatei totale se amestecă și după solidificare preparatul se divizează după pulverizare. Pentru prevenirea lichefierii amestecului, *Tókéş (2)* consideră că cel mai indicat procedeu este utilizarea hidroxidului de aluminiu coloidal 1% în prezența argilei albe.

Rp. Anapirină 0,30
Aspirină 0,30
Cofeină pură 0,05
As. nr. X.

În amestec apare salicilatul de anti-pirină și acidul acetic pus în libertate care dă medicamentului un miros înțepător. Posibilitățile de remediere sînt:

a) Dacă formularea prescrie aspirină și anti-pirină în cantități egale, ca în cazul de mai sus, putem înlocui cu 0,60 salipirină.

Dacă unul dintre componenți este prescris în cantitate mai mare decît celălalt atunci luăm o cantitate de salipirină de două ori mai mare decît aceea a componentului mai mic și completăm pînă la greutatea totală cu componentul mai mare.

Rp. Urotropină 0,40
Acid acetilo-salicilic 0,30
Extract de beladonă 0,02
As. Nr. X.

Acest amestec se lichefiază mai întîi apoi devine consistent pentru ca după un anumit timp să se înmoaie din nou degajînd un miros de acid acetic și mai tirziu de formalină. Modalitatea de prevenire este să sepa-

răm cu o bulină urotropina de aspirină.

Rp. Sulfat de zinc 1,0
Mentol 1,0
Camfor 1,0
Borax 90,0
Bicarbonat de sodiu 90,0
Praf pentru uz extern

Acesta este unul dintre amestecurile utilizate la spălătura vaginală în Clinica de ginecologie din Tg. Mureș, la prepararea căruia trebuie să respectăm o anumită ordine în scopul prevenirii umezirii. Pentru evitarea incompatibilității amestecăm sulfatul de zinc cu borax și cu camfor triturat, apoi ameste-

căm separat mentolul cu bicarbonatul de sodiu și pe urmă combinăm cele două amestecuri fără frecare.

Rp. Clorhidrat de papaverină 0,60
Iodură de sodiu 1,80
Nitrit de sodiu 0,75
Excipient cvantum satis
Pentru pilule nr. XXX.

Din cauza clorhidratului de papaverină din nitrit de sodiu se formează acid nitros care pune în libertate iod din iodură. Din această cauză pilulele se colorează. Remedierea este următoarea: utilizăm un excipient anhidric de exemplu untul de cacao. (în galenica modernă această substanță este prescrisă și la pilulele de digitală.)

b) Papaverina se tratează cu o cantitate egală de bicarbonat de sodiu și cu cîteva picături de apă, încît baza de papaverină precipită iar aceasta nu are nici un efect asupra nitritului de sodiu. Procedeele de prevenire nu împiedică deslășurarea reacțiilor chimice în stomac.

Rp. Clorură mercurică 0,10
Borax 0,50
Lanolină 15,00
Vasclină 5,00

NaOH format în timpul disocierii boraxului intră în reacție cu sublimatul și din cauza formării HgO, alfa se colorează. Evitarea acestei incompatibilități se face în felul următor:

) Spre deosebire de dispoziția din Farmacopeea Romîină VII. care prevede lanolină hidratată, dacă medicul a prescris lanolină noi preparăm alfa cu lanolină anhidră.

b) În loc de borax utilizăm acid boric, 0,65 g acid boric corespunde unui gram de borax.

Scăderea punctului de topire am observat-o și la forme farmaceutice cu altă stare de agregare. În supozitoare punctul de topire a untului de cacao este scăzut de numeroase substanțe medicamentoase. În acest caz consistența supozitorului se înmoaie. Așa de exemplu supozitoarele care conțin cloral hidrat nu pot fi preparate decît cu unt de cacao conținînd 5% ceară.

La medicamentele lichide unul dintre factorii hotărâtori pentru evitarea incompatibilității este ordinea de dizolvare și amestecare. Respectând o ordine corectă nu se produc precipitate și prevenim și alte modificări cu caracter fizic. Procesele ce apar din cauza unei ordini eronate nu se pot remedia ulterior. În această grupă enumerăm următoarele cazuri:

1. Comportarea soluțiilor care conțin săruri de alcaloizi față de substanțele baze. Dacă la o sare alcaloidă dizolvată în puțin solvent adăugăm o substanță care disociază baza se produce precipitat. La diluții mai mari precipitatul nu apare. De aceea soluția de bază a alcaloizilor trebuie diluată cu solvenții pe care îi avem la dispoziție.

2. Fenocmnul de saieiere. Soluțiile de bază păstrate în farmacie nu trebuie amestecate. De exp. în cazul soluțiilor de papaverină și bromuri, bromura dizolvată separat se va amesteca cu soluția de alcaloid diluată. Dacă medicamentul conține și luminal acesta va fi dizolvat în fază de bromură. În multe cazuri incompatibilitatea poate fi evitată prin mărirea solventului.

3. Amestecarea soluțiilor alcoolice și apoase.

Rp. Atropină sulfurică	0,004
Mentol	0,50
Novocaină	0,50
Tinctură de valeriană	10,00
Apă distilată	120,0
Ds. de 3 ori 1 linguriță	

Dacă utilizăm o ordine eronată mentolul va pluti la suprafața preparatului. Acest neajuns se poate evita dacă dizolvăm mentolul în tinctura de valeriană în flacon. Soluția apoasă, separat pregătită, de atropină și novocaină se adaugă separat agitând. Este o regulă ca în toate cazurile când se prescriu soluții apoase și alcoolice, dizolvăm mai întâi substanțele solubile în alcool în flacon și apoi adăugăm în părți mici soluția apoasă. Procedeu invers îl utilizăm numai atunci când soluția apoasă conține gumă arabică.

Din apa de var și din uleiul de in parăm linimente cu ajutorul metodei engleze adică prin agitare, apoi amestecăm prafurile și în sfârșit apa boricată. Dacă se folosește o altă ordine acidul boric neutralizează apa de var, saponificarea nu apare și preparatul nu este omogen. Oleatul de calciu preparat

Rp. Apă de var	50,0
Apă boricată	50,0
Ulei de in	50,0
Oxid de zinc	50,0
Talc	50,0
F. mixtură	

nu este descompus de apa boricată ce se adaugă ulterior.

Rp. Jod pur	2,0
Ulei de terebentină	10
Spirit de muștar	400
Spirit de camfor	400
Pt. uz veterinar	

Jodul formează cu terebentina un amestec exploziv, fiind incompatibil și față de uleiul de muștar. Această incompatibilitate se rezolvă astfel: jodul se dizolvă în spiritul de camfor, se toarnă apoi spiritul de muștar și în sfârșit uleiul de terebentină.

Numeroase incompatibilități farmaceutice nu pot fi evitate prin nici un procedeu. În asemenea cazuri se pune problema înlocuirii medicamentelor: în locul principiilor active insolubile se utilizează compuși solubili și invers.

Înlocuirea medicamentelor este admisibilă numai în cazul când se face cu substanțe care au un efect identic. Înlocuirea o impune o dispersare cât mai perfectă. În practică înțelimit de cele mai multe ori următoarele cazuri:

a) Principiile active greu solubile se înlocuiesc cu substanțe solubile având un efect identic, de exemplu luminalul se înlocuiește cu luminal sodic.

b) Sărurile care cedează ușor apa de cristalizare se înlocuiesc cu substanțe uscate în proporție corespunzătoare.

c) Înlocuirea sărurilor solubile dar incompatibile din cauza ionilor lor. De exemplu în locul codeinei fosforice utilizăm codeina hidroclorică.

d) Înlocuirea formelor farmaceutice cu alte preparate galenice. Așa de exemplu ra-reori utilizăm tinctura de ipeca în locul infuziei de ipeca, extracte în loc de tinctură. În cazul unor preparate oficiale magistrale chiar farmacopeea atrage atenția asupra posibilității înlocuirii. De exp. în loc de sirop de tolu se poate elibera sirop de mugure de pin, sau în loc de tinctură de ratanhiu se poate da tinctură de gei.

La înlocuirea medicamentelor trebuie să respectăm următoarele reguli:

1. Dacă dozarea medicamentelor înlocuite este identică, înlocuirea se face cu o cantitate identică, de ex. chinină sulfurică cu chinină hidroclorică.

2. Dacă dozele nu sînt identice atunci:

a) în proporția procentuală a compoziției: cafeină pură, cafeină și benzoat de sodiu;

b) în proporția greutății moleculare: codeină pură, codeină fosforică.

Cea mai frecventă înlocuire a lumnalului cu lumnal sodic survine în următoarele prescrieri:

Rp. Lumnal sodic	0,30	Cînd apa are un conținut în CO_2 trebuie să conținem pe precipitarea CaCO_3 , apoi $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, a lumnalului sodic și a codeinei bazice. În loc de lumnal sodic punem acid fenil etil barbituric.
Bromură de potasiu	10	
Codeină fosforică	0,50	
Bromură de calciu	5 g	
Bromură de potasiu	10 g	
Sirop simplu	50 g	Între greutatea moleculară a lumnalului și a lumnalului sodic există o deosebire de aproximativ 10%. De aceea la înlocuire vom pune cu 10% mai puțin acid fenil etil barbituric și cu 10% mai multă sare de sodiu. Recent unii autori recomandă în cazuri similare cantități echivalente.
Apă distilată la	300 g	

Înlocuirea lumnalului cu lumnal sodic nu se poate efectua mecanic. La aplicarea componentelor trebuie să cunoaștem solubilitatea substanțelor utilizate și a amestecurilor produse. Lumnalul se dizolvă în apă în proporție de 1:1100, de aceea în cazul unei cantități mici nu este necesar să se înlocuească cu sarea lui sodică, mai ales atunci cînd acțiunea alcalină a lumnalului sodic ar modifica preparatul. Ca de exemplu din bronhiura de amoniu pune în libertate amoniacul și produce un precipitat care se dispersează greu în soluțiile de alcaloid. Date fiind cele de mai sus se înțelege de ce lumnalul sodic nu precipită întotdeauna în prezența unui pH acid sub forma fenobarbitalului ci numai atunci cînd cantitatea degajată depășește limita solubilității.

În formularea de mai sus putem evita precipitatul fosfatului de calciu, dacă în locul fosfatului de codeină utilizăm clorhidratul de codeină. Nu ar fi just dacă pentru evitarea incompatibilității am întrebuința în locul bromurii de calciu alte bromuri.

La utilizarea prescrierilor sărurilor de cafeină trebuie să știm că în locul cafeinei pure care este greu solubilă se întrebuințează citratul de cafeină cu reacție acidă în timp ce cafeina și benzoatul de sodiu are o reacție bazică. Se știe că de multe ori în soluția Vaquez medicul înlocuiește heroina cu clorhidrat de papaverină. În asemenea cazuri cafeina pură poate fi înlocuită numai cu citrat de cafeină deoarece cafeina și benzoatul de sodiu din cauza reacției bazice a cafeinei și benzoatului de sodiu, baza de papaverină s-ar pune în libertate. Nici în alte cazuri, ca de exemplu cînd cafeina e prescrisă în infuziile de digitală, nu trebuie să punem cafeină și benzoat de sodiu, deoarece în prezența unui pH bazic glucozidele se descompun și mai repede.

Această formulare este pe de o parte iri-tională, deoarece principiile active ale prafului Dower, nu se absorb bine pe cale rectală, iar pe de altă parte necesită înlocuire, deoarece citratul de cafeină irită mucoasa intestinală fapt care cauzează diaree. În locul ei se utilizează cafeina pură sau cafeină și benzoat de sodiu.

Rp Clorhidrat de papaverină	0,40
Citrat de cafeină	0,50
Pulbere de ipeca opiată	0,30
Amidopirină	2,00
Unt de cacao quantum satis	
Pentru supuzitoare nr. X.	

Rp. Penicilină U.	200.000
Sulfatiazol amp. I.	
Ung. simplu	30,00
Pt. alifie oculară	

Soluția de sulfatiazol sodiu cu o reacție bazică pusă în vinzare în hote se înlocuiește cu o cantitate corespunzătoare (1 g) de pulbere de sulfatiazol. Astfel preparatul se poate păstra timp mai îndelungat fără să

se descompună. Este greșită utilizarea sulfatiazolului sodic în alifie sau dizolvarea lui în bază. La orice preparat farmaceutic și mai ales în cazul înlocuirii medicamentelor trebuie să ținem seama de particularitățile fiziologice ale organismului. Sulfatiazolul alcalin neutralizează pH-ul bazic al stratului epitelial al pielii care constituie o apărare față de acțiunea microorganismelor. În schimb unde e vorba de supozitoare rectale este indicată utilizarea sulfatiazolului sodic în locul sulfatiazolului, deoarece în felul acesta se mărește capacitatea de absorbție a mucoasei intestinale.

Concluzii: Din cele de mai sus rezultă că multe incompatibilități farmaceutice pot fi remediate sau prevenite dacă luăm în considerație proprietățile fizico-chimice ale componentelor: — respectind regulile corespunzătoare putem evita amestecurile, aplicind o ordine justă în prepararea medicamentelor putem evita precipitarea principiilor active sau alte reacții chimice, iar înlocuind medicamentele prescrise cu substanțe avind un efect terapeutic identic putem prepara medicamente calitativ ireproșabile pentru bolnavi.

Sosit la redacție: 28 iulie 1960.