

IV. MĂRIREA ȘI ÎNLOCUIREA CANTITĂȚII DE SOLVENȚI ÎN CAZUL INCOMPATIBILITĂȚILOR FARMACEUTICE

J. Berekméri

Medicamentele se prepară întotdeauna în cea mai fină formă de dispersie omogenă. Acest lucru este important nu numai din punct de vedere estetic ci și din punct de vedere farmacodinamic și trebuie respectat atunci când avem de ales între două metode de preparare.

La înlocuirea solvenților sau a excipienților trebuie să se țină seama de faptul că substanța nouă cu care se face înlocuirea să nu aibă nici un efect farmacodinamic. E bine să amintim aici o împrejurare la care trebuie să se gândească farmacistul. În ultimul timp în combaterea alcoolismului se utilizează din ce în ce mai frecvent substanțele protectoare medicamentoase. Prin urmare atunci când dorim să preparăm un medicament pentru uz intern prin adăugare de alcool trebuie să ne interesăm întotdeauna în acest sens întrebând bolnavul sau persoanele din anturajul său familiar, deoarece în asemenea cazuri chiar și cea mai mică cantitate de alcool poate să aibă consecințe foarte neplăcute.

1. Mărirea cantității de solvenți pentru dizolvarea unui principiu activ.

1. În cazul în care principiul activ nu se dizolvă în cantitatea prescrisă de solvent, nu putem vorbi despre incompatibilitate farmaceutică. Aici este vorba de o cunoaștere insuficientă a proprietăților fizice ale substanței. Remedierea constă în mărirea cantității de solvent, dar trebuie să ne gândim și la schimbarea dozării.

2. Cazurile de așa-numită saheiere. Sărurile alcaloizilor precipită în soluțiile cu o concentrație determinată de săruri, care disociază puternic. Explicația constă în faptul că în soluțiile mai concentrate de electroliți puternic disocianți sărurile de alcaolizi care disociază mai slab precipită. Acest fenomen se numește saheiere. Explicația este ilustrată de faptul că saheierea alcaolizilor care disociază în mod diferit se efectuează la o concentrație diferită. Astfel în soluția de săruri de brom, sărurile de stricinină precipită la o

concentrație de 3%, sărurile de papaverină la o concentrație de 5%, și cele de dionină la 10%.

Stoian—Roșu—Saidac au făcut experiențe cu sărurile halogene ale celor mai utilizați alcaloizi: cu sărurile halogene de codeină, dionină, papaverină, morfină, stricnină și chinină. Ei au constatat că iodurile de alcaloizi sînt cele mai sensibile și dintre acestea iodura de stricnină precipită chiar la o concentrație de 1%. Clorurile au o comportare diferită, fiind mai sensibile față de cloratul de amoniu. Astfel clorhidratul de chinină precipită într-o soluție 1% de clorură de amoniu. Bromurile de alcaloizi se comportă la fel: în general ele precipită la o concentrație de 6%.

| | |
|--------------------------|--------|
| Clorhidrat de papaverină | 0,60 g |
| Bromură de amoniu | |
| Bromură de potasiu | |
| Bromură de sodiu aa | 6,00 |
| Apă distilată la 200 g | |

În acest caz sînt posibile 3 remedieri: a) să dizolvăm separat papaverina în 200 grame apă și sărurile de brom tot în 200 g; b) să precipităm baza de papaverină cu bicarbonat de sodiu și să o suspendăm cu gumă arabică; c) mai corect este să mărăm de două

ori cantitatea solventului și să amestecăm soluția de papaverină 200 g cu soluția sărurilor de brom în cantitate de 200 g. Dacă folosim alt procedeu papaverina care precipită la început se dizolvă din nou mai greu tocmai din cauza salefierii.

3. Soluția precipitatului produs de reacția a două principii active este mai mică decît a componentilor.

| | |
|--------------------------|--------|
| Clorhidrat de papaverină | 0,60 g |
| Luminal sodic | 0,30 g |
| Bromură de amoniu | |
| Bromură de calciu | |
| Bromură de sodiu aa | 5,00 g |
| Apă distilată | 200 g |

Aici sînt posibile: 4 remedieri: a) să precipităm în prealabil baza de papaverină și o suspendăm cu bicarbonat de sodiu; b) să pregătim două soluții separate: dizolvăm în 200 de grame apă papaverina și bromura de amoniu, iar ceilalți componenți tot în două sute grame; c) să eliberăm papaverina și luminalul în praful divizat, iar ceilalți componenți în soluție; d) cel mai corect procedeu

este ca în locul luminalului sodic să dizolvăm un luminal echivalent în 200 grame apă caldă la care să adăugăm apoi sărurile de brom. Dizolvăm papaverina separat în 200 g apă, la aceasta adăugăm soluția anterioară și astfel mărind de două ori solventul obținem un preparat transparent. Evident că și dozarea trebuie mărită de două ori. Notăm că această modalitate este indicată numai în cazul în care cantitatea de luminal nu este mai mare decît 0,09% din soluția mărită. Într-o cantitate mai mare luminalul nu se dizolvă. În asemenea cazuri utilizăm una din modalitățile amintite mai sus.

| | |
|-----------------------|----------|
| Clorhidrat de codeină | 0,30 g |
| Luminal sodic | 1,00 g |
| Bromură de potasiu | 3,00 g |
| Bromură de sodiu | 5,00 g |
| Apă distilată la | 150,00 g |

Remediere: 0,30 g clorhidrat de codeină precipită cantitatea echivalentă de 0,19 g luminal, care însă nu se dizolvă în 150 g apă. Preparat transparent obținem numai atunci dacă folosim o diluție de două ori mai mare.

Trebuie să fim atenți să turnăm soluția de luminal și de săruri de brom peste soluția de codeină deoarece în caz contrar codeina pură care precipită la început se dizolvă greu din cauza fenomenului de salefier.

II. Înlocuirea parțială sau totală a solventului respectiv a excipientului.

1. Dacă principiul activ nu se dizolvă în solventul prescris sau prezintă incompatibilitate față de excipient, atunci înlocuim excipientul, respectiv solventul, fie parțial fie în întregime.

Deseori formulările prescriu substanțe liposolubile în apă sau invers, de exemplu mentol, camfor, salol și timol în apă, sau efedrină în ulei și ulei de ricină în alcool diluat. În asemenea cazuri înlocuim solventul cu o substanță corespunzătoare, evident dacă această înlocuire este posibilă din punct de vedere farmacodinamic. Dacă înlocuirea lui este posibilă utilizăm metoda de emulsie sau suspensare.

| | |
|--------------------------------|----------|
| Clorhidrat de codeină | 0,20 g |
| Amidopirina | 5,00 g |
| Sirop de gaiacolsulfonat de K. | 200,00 g |

La adulți amidopirina se dizolvă în prealabil în 10 g spirt scăzând această cantitate din cantitatea de sirop. La copii este recomandabil ca siropul să se prepare din timp și

amidopirina să fie dizolvată în prealabil în apă.

| | |
|--------------------------|----------|
| Clorhidrat de papaverină | 0,30 g |
| Bromură de sodiu | 5,00 g |
| Sirop de hipofosfit comp | 250,00 g |

Dizolvând papaverina în 10 g apă diminuând cantitatea de sirop în aceeași măsură.



| | |
|------------------------|---------|
| Clorhidrat de efedrină | 0,20 g |
| Eucaliptol | 0,20 g |
| Ulei de parafină | 20,00 g |

Stoian—Stanciu—Opari înlocuiesc uleiul de parafină cu ulei de heliantină, iar clorhidratul de efedrină dizolvându-l în puțină apă îl emulsionează cu lanolină. Ei recomandă acest procedeu mai ales în pediatrie. La copii uleiul de parafină poate pătrunde ușor în alveolele pulmonare de unde nu se poate absorbi cauzând prin efectul său iritativ o mielomație septică. Noi credem că cea mai justă modalitate este înlocuirea clorhidratului de efedrină cu o cantitate echivalentă de bază efedrinică, iar aceasta să se dizolve în ulei de heliantină. Este adevărat că baza de efedrină nu se poate procura din comerț, însă baza poate precipita din sarea clorhidrică cu o bază puternică ce se dizolvă ușor, împreună cu eucaliptolul, în uleiuri de heliantină.

| | |
|------------------------|---------|
| Clorhidrat de efedrină | 0,20 g |
| Adrenalină 1‰ | 1,00 g |
| Ulei de parafină | 20,00 g |

În acest caz e posibilă următoarea remediere: înlocuim uleiul de parafină cu ulei de heliantină și cu ajutorul lanolinei emulsionăm efedrina dizolvată în soluția de adrenalină. Ca solvent utilizăm 500,00 g de alcool 45° în care toți componentii se dizolvă bine.

| | |
|-------------------|----------|
| Camfor | 1,00 g |
| Acid salicilic | 5,00 g |
| Borax | 5,00 g |
| Alcool concentrat | 100,00 g |
| Apă distilată | 400,00 g |

| | |
|-------------|---------|
| Borax | 10,00 g |
| Lanolină | 45,00 g |
| Vaselină aa | 45,00 g |

În aparență această formulare este simplă. Însă eficacitatea medicamentului poate fi foarte diferită în funcție de procedeu aplicat la prepararea ei:

a) Printr-un simplu amestec obținem o alifie cu granulație mare; b) dizolvând boraxul în 10 g apă fierbinte preparăm o emulsie cu lanolină. Din emulsia apă/ulei boraxul cristalizează însă ușor și poate cauza eroziuni grave; c) dacă boraxul îl dizolvăm la cald în 15 g glicerină obținem o alifie cu un efect puternic acid din cauza acidului gliceroboric ce s-a produs; d) remediarea este următoarea: boraxul se dizolvă într-un amestec de 16 g glicerină și 4 apă fierbinte, se neutralizează cu bicarbonat de sodiu și numai după aceea se amestecă în părți egale cu excipientul de lanolină, vaselină redus la 35 g.

| | |
|--------------------|----------|
| Acid salicilic | 0,50 g |
| Balsam peruvian | 0,75 g |
| Ulei de heliantină | 100,00 g |

Înlocuim uleiul de heliantină cu ulei de ricină, dizolvăm la cald acidul salicilic și apoi adăugăm balsamul peruvian.

2. Altfel trebuie interpretate cazurile când principiile active intră în reacție unele cu altele și substanța produsă astfel nu se dizolvă în solventul prescris.

| | |
|--------------------------|---------|
| Clorhidrat de papaverină | 0,30 g |
| Luminal sodic | 0,80 g |
| Apă distilată | 20,00 g |

Există două remedieri posibile: 1. eliberarea medicamentului în formă de prafuri divizate, amestecând principiile active cu lactoză; 2. înlocuirea luminalului sodic cu luminal

echivalent și dizolvarea papaverinei în alcool concentrat. Evident, în acest caz administrăm în loc de una picătură prescrisă, 3 picături.

| | |
|-----------------------|---------|
| Clorhidrat de cocaină | 0,50 g |
| Borax | 2,00 g |
| Apă distilată | 30,00 g |

Precipitatul bazic de cocaină se poate împiedica dacă boraxul se dizolvă la cald în glicerina nu în apă. În acest caz pe lângă gliceroborat de sodiu se produce și acid gliceric și astfel în prezența pH-ului format, cocaina nu precipită.

3. În sfârșit există posibilitatea ca cei doi solvenți să nu se amestece sau în urma amestecului lor să apară precipitate. Potrivit Farmacopeei Române VI, cel mai cunoscut exemplu îl constituie lichidele precipitante care rezultă din amestecul tincturii amare preparate cu 10% alcool și al altor tincturi. Acestea pot fi remediate prin adăugare de alcool concentrat și prin recalcularea dozării.

Farmacopeea Română VII, prevede prepararea tincturii amare cu alcool 40%.

Amintim aici formularea teriacă răspîndită destul de mult în unele părți din țara noastră. În această formulare tinctura de cola, tinctura de coca, tinctura de gentiană și tinctura de stricnină diluate în apă și amestecate cu glicerofosfat de calciu sau eventual cu săruri de arsen sînt prescrise ca medicamente ce se administrează cu lingura. Precipitatele produse și substanțele insolubile chiar dacă sînt suspendate prezintă un aspect neplăcut. Din cauza efectului puternic al substanțelor, nesiguranța modului de dozare prin agitare poate constitui și ea un pericol. Pentru remedierea acestui neajuns o parte a mestecului se eliberează în soluția alcoolică, iar prafulurile insolubile sînt anexate sub formă divizată.

Remediarea incompatibilităților se poate efectua în mai multe moduri, iar justelea acestora este în permanență discutată. Unii utilizează cu precădere suspendarea în locul diluării. Potrivit părerii lor schimbarea dozării are un efect mai neplăcut, mai nociv asupra bolnavilor decît aspectul medicamentului. Noi credem că această părere este eronată. Astăzi există posibilitatea ca farmaciștii să explice cauza care a determinat schimbarea de dozare fără ca prin aceasta să se provoace vreun sentiment de neîncredere. În schimb aspectul estetic al medicamentelor este una din cerințele farmaceutice moderne. Astfel respectînd această exigență se poate evita mai ușor efectul psihic negativ, pe care îl provoacă în organism gustul neplăcut și aspectul repugnant al medicamentului.

Este o problemă ce se discută încă în legătură cu principiul activ care trebuie suspendat, în eventualitatea că acest lucru este necesar. Unii suspendă de obicei substanța prescrisă în cantitate mai mică în timp ce alții dizolvă substanța cu un efect mai puternic, chiar dacă e prescrisă într-o cantitate mai mică. Divergența de păreri gravitează în jurul siguranței dozării. Problema nu este rezolvată, nici pînă azi.

În remediarea incompatibilităților există însă o lege generală, acceptată de toată lumea și anume: că această remediare poate varia în funcție de pregătirea și inventivitatea farmacistului, dar orice procedeu este indicat dacă efectul farmacodinamic al medicamentului rămîne intact. Este însă o obligație ca remediarea aplicată să se menționeze pe rețetă deoarece diferitele procedee aplicate pot să aibă un efect nociv asupra bolnavului.

Sosit la redacție: 28 iulie 1960.