

II. Clasificarea incompatibilităților și utilizarea substanțelor neprescrise la prepararea medicamentelor

István Holitska

Literatura referitoare la incompatibilități figurează de câteva decenii ca un capitol separat în tehnologia farmaceutică. Manualul lui *Vondrasek* apărut în 1925 dezbate incompatibilitățile, divizându-le în grupe, dar nu adaugă nici o explicație, nu se caută corelația dintre cauză și efect și nu găsim indicații în legătură cu prepararea justă a prescripțiilor ce conțin incompatibilități. În schimb, cărțile de specialitate care au apărut în ultima vreme dezbate în mod cu totul independent această problemă pe mai multe sute de pagini, utilizând un vast material documentar, astfel încât a ajuns o nouă ramură a farmacologiei. Dar, alături de această ramură în necontenită dezvoltare nu își fixează în mod exact legile, numai farmacistul este chemat să remedieze incompatibilitățile existente în prescripțiile magistrale, în așa fel încât printr-o preparare corespunzătoare a medicamentului să contribuie la vindecarea bolnavilor. Farmacistul trebuie să aleagă operația tehnologică cea mai indicată cu ajutorul căreia să poată asigura efectul farmacodinamic integral al medicamentului prescris.

Stanciu și colaboratorii dau indicații referitoare la procedeele pe care trebuie să le aplice farmacistul receptar; înainte de toate acesta se bazează pe indicațiile cuprinse în farmacopee și în celelalte cărți de specialitate, stabilind cu ajutorul acestora solubili-

lătea substanței în apă sau alcool, în mediu bazic sau acid. Apoi se stabilește pH-ul soluției respectiv aducerea soluțiilor la un pH favorabil, substanțele insolubile se dizolvă cu ajutorul substanțelor neprescrise auxiliare, — sau se subaghează, se stabilește care sînt componentele ce intră în reacție, acestea constituind însăși baza incompatibilităților propriu-zise.

Literatura existentă nu oferă lămuriri suficiente pentru fiecare caz și din această cauză farmacistul este nevoit să se oprească uneori în fața prescripției medicale ca în fața unei probleme nerezolvate. În asemenea împrejurări, el amestecă componentele prescrise în cantități mici, dar păstrind cu strictețe proporțiile, pînă cînd reușește să găsească posibilitatea remedierii. Fiecare modificare o trece pe rețetă pentru ca în caz de repetare a preparării medicamentului bolnavul să primească un preparat avînd același aspect, același gust și același efect. Materialul vast în continuă dezvoltare și oferind posibilități de rezolvare referitor la incompatibilități nu este încă sistematizat definitiv.

Autori îl grupează în mod diferit, unii pe baza fenomenelor fizico-chimice, care survin între componente, alții în 8, respectiv 10 grupe, luînd drept criteriu procedeele tehnologice cu ajutorul cărora se pot remedia incompatibilitățile ivite în cursul preparării medicamentelor.

Incompatibilitățile se pot împărți în două grupe:

1. incompatibilități farmaceutice — și
2. incompatibilități farmacodinamice sau terapeutice.

În lucrarea de față ne ocupăm de incompatibilitățile farmaceutice care pot fi:

- a) fizice — și
- b) chimice.

a) Categoriei incompatibilităților fizice aparțin acele schimbări care nu ating compoziția chimică sau acțiunea farmacodinamică a substanțelor, dar influențează posibilitatea de administrare și aspectul medicamentelor, fără să provoace schimbarea cantitativă a componentelor. Din categoria incompatibilităților fizice cunoscute fac parte următoarele:

Incompatibilitățile preparatelor lichide

1. Unii autori susțin că se poate vorbi de incompatibilitate fizică în cazul în care anumită substanță este insolubilă în dizolvantul prescris: aspirina, bromoformul, mentolul, camforul nu se dizolvă în apă.

2. Descompunerea soluțiilor coloidale prin adăugarea de electroliți: colargol + clorură de sodiu, protargol + efedrină hidrocloridă.

3. Salinerea unei substanțe, mai greu solubile, din cauza concentrării mai ridicate a unei substanțe solubile, sau desalinerea sărurilor alcaloide în prezența sărurilor de brom sau iod.

4. Formarea de precipitații ce apar la amestecarea soluțiilor preparate cu diferiți dizolvanți, de exemplu, spirt camforat cu apă de mentă, tinctură benzoidă cu apă roze.

Incompatibilitățile preparatelor solide

5. Umectarea pulberilor compuse sau lichefierea lor, produsă în urma proprietății hidroscopecice a preparatului, sau a apei de cristalizare ce s-a pierdut în libertate.

6. Apariția amestecurilor eutectice care se produc datorită reacțiilor survenite între unele substanțe organice, de ex. rezorcina, mentolul, urotropina, camforul, cloral hidratul. Acest fapt se explică prin aceea că punctul de topire a multor substanțe organice scade dacă se adaugă alte substanțe organice. Punctul de topire al unor amestecuri scade în așa măsură, încît lichefierea se produce chiar și la temperatura camerei. Eutexia depinde și de proporția substanțelor amestecate. Uneori utilizăm intenționat în receptură acest fenomen. Una din prescripțiile preferate ale medicilor dentiști este fie amestecul de mentol-fenol-cocaină, care lichefiindu-se dă Boneina, fie amestecul de mentol-camfor-fenol-alcool care constituie o prescripție modificată a lui Chlunsky.

În industrie se cunosc de asemenea avantajele amestecurilor însoțite de scăderea punctului de topire, de ex. la utilizarea altajului Wood. Chimia analitică efectuează prin determinarea punctului de topire, analize de identificare și de puritate.

c) altă cauză a umectării pulberilor compuse poate fi diminuarea tensiunii de vapori.

7. În cazul alifurilor se observă de asemenea survenirea incompatibilităților. Așa de ex. la prepararea unguentului de stearină care este o emulsie de tip O/A în care emulgatorul este săpunul de stearină, adăugînd acid salicilic, echilibrul emulsiei se descompune, apa se separă, iar acidul gras respectiv se pune în libertate. Așadar ca urmare a unui proces chimic, se produce o schimbare fizică în forma medicamentului.

b) În a doua grupă a incompatibilităților aparțin incompatibilitățile chimice care se produc datorită reacțiilor chimice survenite între componente. Acest fapt influențează nu numai compoziția chimică a substanțelor, ci provoacă și modificări cantitative și calitative, avînd repercusiuni în același timp asupra proprietăților farmacodinamice ale preparatului. De cele mai multe ori, aceste fenomene pot fi observate chiar cu ochiul liber, sau apar mai tirziu ca efervescentă, precipitate sau alte modificări.

Incompatibilitățile chimice apar mai frecvent la preparatele lichide și numai rareori se observă la alifii sau la preparatele sub formă de pulbere. Exemplul clasic de incompatibilitate chimică îl constituie preparatul de aspirină și urotropină, care după ce se amestecă energic are un miros neplăcut de acid acetic ce apare uneori imediat, iar alteori după un scurt timp. Explicația acestui fenomen constă în faptul că sub acțiunea substanțelor bazice aspirina pune în libertate acidul acetic. Medicamentul prescris în această formulare modifică însuși efectul farmacodinamic al preparatului, care umectîndu-se devine inutilizabil.

Incompatibilitățile nu trebuie confundate cu prescripțiile iraționale sau eronate, în care componentele se exclud principial unele pe altele, ca de ex. în următoarea prescripție: luminal sodic, papaverină, nitril de sodiu, iodură de potasiu, bromură de sodiu, piramidon, gumă arabică, apă distilată.

Prezintă acest preparat medicul curant a știut că medicamentul nu poate fi preparat într-o soluție clară și de aceea a prescris guma arabică, utînd însă, în același timp, faptul că nitrilul de sodiu chiar dacă nu cauzează o schimbare în soluție, descompunîndu-se în acidul gastric pune în libertate iod din iodura de sodiu și în felul acesta poate avea un efect nociv asupra bolnavului în timp ce medicamentul devine ineficace. Prezența lui fiind inutilă și dăunătoare. În lucrarea intitulată „Gyógyszereink” (Medicamentele noastre) găsim următoarea prescripție irațională:

Rp. Sulfiazol amp. I.

Adrenalină sol. picături X.

Apă distilată ad 10 g.

Soluția de adrenalină clorhidrică nu se poate asocia prin nici un procedeu împreună cu sulfiazolul bazic: preparatul trebuie expediat în două sticle, una conținînd sulfiazolul iar cealaltă adrenalina

cu apă distilată. Bolnavul le folosește separat.

Tot în categoria incompatibilităților aparțin următoarele:

a) amestecurile de substanțe explozive sau ușor inflamabile: cloratul de potasiu, hiperanganatul de potasiu și acidul picric cu sulf, zahăr și glicerina;

b) amestecurile de acid nitric, eter, cloroform, glicerina și alcool;

c) amestecurile toxice: calomel + bicarbonat de sodiu;

d) amestecurile colorante:

văruri fieroase + acid tanic;

rezorcină + substanțe alcaline.

Utilizarea substanțelor neprescrise (auxiliare) admise la prepararea medicamentelor

Pentru remedierea incompatibilităților survenite în cursul preparării prescripțiilor medicale, pentru ameliorarea calității medicamentului și pentru dizolvarea substanțelor insolubile, farmacistul folosește de foarte multe ori substanțe neprescrise (auxiliare).

Medicul curant nu precizează în prescripție aceste substanțe ci lasă la aprecierea farmacistului alegerea și utilizarea lor.

La utilizarea substanțelor neprescrise farmacistul ia în considerare următoarele puncte de vedere:

1) Substanța neprescrisă să nu influențeze negativ efectul farmacodinamic al principelui activ.

2) Substanța neprescrisă să fie indiferentă față de organismul omului.
3) Din punct de vedere tehnologic să contribuie la efectuarea unui preparat ireversibil.

4) Să asigure pentru un timp mai îndelungat eficacitatea preparatului.

5) Cantitatea substanței auxiliare să nu depășească, dacă e posibil, cantitatea de substanță activă prescrisă.

6) Substanța neprescrisă să fie neutră, adică să nu intre în reacții chimice cu componentele prescrise.

Utilizarea substanțelor auxiliare este justificată atunci când dorim să evităm, adică să împiedicăm, acele reacții chimice care ar avea o repercusiune negativă asupra calității preparatului.

Astfel, la prepararea pilulelor trebuie să utilizăm un excipient neutru care protejează substanțele active față de modificările survenite în timpul conservării, ca de ex.: pulberea de leiviriție, lactoza, bolus alba, caolina, amidonul drojdia de bere uscată etc.

La prepararea alinilor, supozitoarelor, ovulelor vaginale, picăturilor nazale uleioase dizolvăm substanțele solubile în puțină apă și pentru obținerea unei dispersii omogene folosim ca emulgator indiferent lanolină. Însemnăm pe rețeta cantitatea de lanolină folosită, pentru ca în caz de repetare, bolnavul să primească un medicament cu același aspect și de aceeași calitate.

În ce privește prepararea uniformă a alinilor, *Stanciu* și colab. recomandă ca excipient unicul simplu prevăzută în farmacopee, deoarece acestea emulsionază soluțiile apoase în mare cantitate.

La prepararea supozitoarelor noi am efectuat întotdeauna emulsionarea soluțiilor apoase cu ajutorul lanolinei, obținând o emulsie de tip A/U. Dezavantajul pe care îl prezintă acest procedeu este că întârzie absorbția substanțelor hidrosolubile. De aceea *Stanciu* recomandă utilizarea trietanolanoleatului ca emulgator de tip U/A în care emulsia survine sub acțiunea sucului intestinal. În acest caz absorbția substanțelor active se produce mult mai rapid și mai complet.

La prepararea lichidelor pentru suspendarea substanțelor insolubile folosim gelul de tragacanta, guma arabică, metilceluloza. La prepararea lichidelor pentru uz extern, utilizăm saponaria, quillaia sau tinctura gipsofilă, mai ales pentru emulsionarea gudroanelor. Solubilitatea diminuată a substanțelor active o intensificăm prin mărirea dizolvantului.

Rp. Bromură de calciu	15,0 g
Luminal sodic	1,0 g
Siroop simplu	20,0 g
Apă distilată	150,0 g
M. f. sol.	

Soluția preparată precipită după scurt timp, luminalul calciu se separă dizolvându-se în 0,40%, așadar cantitatea de apă trebuie dublată pentru ca luminalul calciu să rămână în soluție.

La expediere atragem atenția bolnavului că medicamentul se va lua nu cu o lingură, așa cum e prescris ci cu două.

De asemenea este permisă atât acidularea, cât și alcalinizarea dizolvantului.

Infuziile, decocturile, macerațiile și soluțiile sirupoase diluate sînt excelente medii de cultură pentru microorganisme în scurt timp ele fermentează și descompun substanțele active. Pentru conservarea acestora utilizăm substanțe bacteriostatice: 1 gr. de năpagn la 1000 gr. în caz de preparate pentru uz extern folosim la conservare merien (1:50.000).

Dizolvarea substanțelor insolubile cu ajutorul substanțelor neprescrise poate fi explicată în două feluri, exceptînd acizii și bazele:

1. Substanța dizolvabilă și substanța neprescrisă care stimulează dizolvarea formează un complex ușor solubil, ca de exemplu:

a) $I + 2 KJ = KJ_3$ = triodură de potasiu;

b) $HgI_2 + 2 KJ = K_2(HgJ_4)$ = tetracido-mercurică de potasiu.

2. Dizolvantul și substanța neprescrisă, care stimulează dizolvarea acționează asupra substanței insolubile ca un nou dizolvant fără însă a se produce un nou compus chimic, ca de exemplu:

clorhidrat de chinină + ant.pirină

clorhidrat de chinină + urretan

cofeină pură = benzoat de sodiu (salicilat de sodiu sau acid citric).

Aplicarea dizolvării cu substanțe neprescrise se recomandă numai atunci când se produce o dispersie stabilă, moleculară.

Utilizarea substanțelor neprescrise impune multă prudență, deoarece se poate întâmpla ca acestea împreună cu substanța activă să provoace o acțiune farmacodinamică nouă, nedorită. În acest caz folosirea substanțelor auxiliare este permisă numai dacă cunoaștem precis doza lor admisibilă și dacă medicul curant și-a dat avizul pentru utilizarea lor.

În practică dizolvarea substanțelor insolubile în apă cu ajutorul substanțelor auxiliare neprescrise se aplică într-un număr destul de redus de cazuri, deoarece mecanismul ei de acțiune nu este încă elucidat. Acest fapt este adevărat tozmai de industria farmaceutică, dispusă mai degrabă să prepare variantele solubile ale substanțelor insolubile decât să utilizeze substanțe auxiliare.

Astfel, în locul piramidonului, greu solubil și greu conservabil în soluție concentrată, se folosește derivatul acestuia novalginul, care este ușor solubil.

Întinării deseori prescripții medicale la prepararea căror folosim cu succes substanțele neprescrise, care stimulează dizolvarea.

Această prescripție medicală se poate pre-

Rp Aspirină	4,00	para în două feluri:
Siroop de coajă de portocale	20,00	1. Aspirina se triturează cu o cantitate egală de gumă arabică, fapt care cauzează însă administrarea inegală a substanței active.
Apă distilată	200,00	2. Modul de preparare mai indicat este următorul: aspirina se dizolvă cu ajutorul bicarbonatului de sodiu. Pentru dizolvarea aspirinei e nevoie de 0,50 g bicarbonat de sodiu fiind se formează acetilo-salicilat de sodiu, iar CO ₂ se pune în libertate.
M. f. sol.		

Para în două feluri:

Dacă e posibil, să nu utilizăm Na₂CO₃ sau NaOH, deoarece acestea imprimă soluției un pH foarte accentuat. Unii autori combat acest mod de preparare deoarece după ei acetilo-salicilatul de sodiu care se produce hidrolizează în apă mai repede decât aspirina suspendată, când se produce salicilat de sodiu și acidul acetic se pune în libertate. Alți autori susțin că viteza de hidrolizare a aspirinei și a acetilo-salicilatului de sodiu este aceeași, dar în timp de 3—4 zile cantitatea de lichid prescrisă se consumă astfel încât hidroliza acetilo-salicilatului de sodiu este neglijabilă. Un mic surplus de bicarbonat de sodiu este bine venit pentru a neutraliza acidul acetic care se formează.

Nu este recomandabil ca aspirina să fie înlocuită cu acetilo-salicilat de calciu — calmopirină, deoarece acesta pune în libertate acid acetic chiar în timpul conservării.

Aceasta este explicația faptului că e mai bine să se pătreze calmopirina în cutii de carton, dat fiind că acidul acetic ce se formează se volatilizează ușor.

Prescripții făcute frecvent sînt următoarele:

Rp. Iod pur	1,00	Rp. Iod pur	0,20
Glicerină	50,00	Glicerină	20,00
M. f. sol.		Apă de mentă ad	300,00
Pentru uz extern, badjonări		M. f. sol.	

În prima prescripție cantitatea de iod nu se dizolvă în 50 g de glicerina, în a doua se dizolvă, dar în urma adăugării de apă de mentă precipită și de aceea în ambele prescripții iodul se dizolvă într-o cantitate dublă de iodură de potasiu și 1 cm³ de apă, dîndu-se apoi cu glicerina și cu apă de mentă. Iodul împreună cu iodura de potasiu dă triodură de potasiu (KJ₃) un compus ușor solubil.

Rp. Cofeină pură	3,00	1,0 g cofeină pură se dizolvă în 80 g apă,
Siroop simplu	20,00	în cazul de față adăugindu-se 3 g de natriu benzoic sau salicilat de sodiu, cofeina pură se dizolvă bine în cantitatea prescrisă.
Apă distilată	100,00	
M. f. sol.		

p. Bijodură de mercur	0,50
Apă distilată	20,50
Sirop simplu	979,00
M. f. sol.	

Adăugind 1,0 g de iodură de potasiu birodura de mercur se dizolvă bine în 5 cm³ de apă formându-se un complex, tetra-iodo-mercuric de potasiu $HgI_2 + 2 KJ = K_2HgI_4$.

Biodura de mercur își pierde culoarea roșie deoarece complexul ce se formează este incolor.

Una dintre cele mai importante substanțe care stimulează dizolvarea este uretanul, esterul etic al acidului carbamic.

Ca somnifen nu a corespuns așteptărilor deoarece pentru a avea un efect narcotic e necesară o mare cantitate, dar fiind foarte solubil în apă el este o substanță liotropă cu ajutorul căreia se pot dizolva substanțe foarte greu solubile sau insolubile în apă, ca de exemplu soluția apoasă de camfor-uretan sau chinin-uretan.

Uretanul poate fi utilizat cu foarte bune rezultate și ca stabilizator. Dacă stabilizăm cu uretan 2% o soluție de papaverină 4%, din soluția astfel preparată papaverina nu se cristalizează, nu intră în reacții chimice și nu-și micșorează efectul spasmolitic.

Prescripțiile model enumeratele, substanțele neprescrise și utilizarea lor au fost cele pe care le întâlnim zilnic în receptură. Fiecare substanță și toate formele medicamentoase ne sînt cunoscute. Dar lucrătorii anonimi din laboratoarele experimentale nu se mulțumesc cu rezultatele obținute pînă acum, apar noi teorii și noi descoperiri, iar ceea ce azi este nou și extrem de important peste o săptămînă își va pierde probabil însemnătatea. Sînt uimitoare progresele pe care le relatează revistele în domeniul farmaceutic. Printre substanțele auxiliare de solubilizare e amintit în primul rînd tween-ul.

Tehnologia modernă utilizează tween-urile ca substanțe tensio-active, cu altă denumire amfifilice sau coloizi de asociere care, lăsînd neatînsa compoziția chimică a principiului activ, dau soluții apoase. Numim tensioactive acele substanțe coloidale a căror moleculă conține deopotrivă grupe hidrofile și hidrofobe (lipofile), organizîndu-se potrivit alințății lor. Tween-urile închid substanțele solubilizate în nuclee, în agregate de dimensiuni coloidale.

Experiențele au avut drept punct de plecare faptul că medicamentele greu solubile în apă, formează complexe care se dizolvă ușor cu zahăr respectiv sorbitan. Se cunoaște efectul solubilizant al zahărului unit în legătură moleculară cu compuşii hidrofobi; de ex. emodinul greu solubil în apă se dizolvă bine în legătură glicosidică.

În Addenda Farmaceutice Maghiare se găsește monografia tweenului 60, a sorboxeten-stearinului, respectiv a esterului polietilenic al sorbitan-glicolului, a Myri-tului 52, monoesteratul polietilenglicolului.

Tween-ul e un lichid de culoare galbenă avînd miros uleios caracteristic, sau o substanță transparentă de consistență gelatinoasă. Are un gust amar, producînd senzație de căldură. În soluție apoasă diluată dacă se agită devine spumos, în apă și alcool se dizolvă foarte bine. Mirj 52 e o substanță de consistență ceroasă, deseori modoră. În comerț se găsește sub diferite denumiri ca tween 20, 40, 60, criol, citirol și Mirj 52.

Tweenurile au fost utilizate pentru prima oară în industria farmaceutică și anume pentru dizolvarea în apă a vitaminelor A, D și E care sînt liposolubile, și s'a ajuns la concluzia că soluțiile apoase ale acestor vitamine, astfel dizolvate, sînt mai stabile decît soluțiile uleioase.

Pe lîngă vitaminele hidrosolubile A și B, în comerț sînt puse în vinzare ca polivitamine, într-un ambalaj plăcut, aromatizate, și soluțiile apoase ale vitaminelor liposolubile, A, D și E. A crescut de asemenea și efectul farmacodinamic al preparatelor deoarece absorbția vitaminelor în soluții apoase este mai rapidă și completă. În ultimă instanță, organismul suportă foarte bine aceste soluții, evitîndu-se neplăcerile gastro-intestinale ce survin în cazul soluțiilor uleioase, mai ales la sugari și copii. Deseori, medicul observă numai tirziu că aceste neplăceri se datoresc preparatului uleios.

La creșterea gradului de eficacitate contribuie nu numai mediul apos, ci și puterea de penetrare accentuată a substanței tensio-active.

Principiile active din supozitoare, ovulele vaginale, picăturile nazale absorb și ele mai ușor de pe suprafața mucoasei, dacă acestea conțin substanțe tensio-active. În schimb

