

cacao se sterilizează la 160°C, iar amestecurile de polietilenglicoli la 150°C — timp de o oră). Sub formă de supozitoare pot fi administrate streptomicina, penicilina, cloramfenicolul, neomicina, eritromicina.

Exempli causa: Rp.: *Laevomycetini* 0,2
Olei Cacao 2,0
Misce fiat suppositorium
D.t.d. N 15
S. Extern, cite 1 supozitor de 2 ori/zi in rect.

Forma medicamentoasă prescrisă prezintă supozitoare rectale cu conținut de substanță medicamentoasă puternic activă, antibiotic insolubil în apă, repartizat în ea după tipul suspensiilor. Se prepară aceste supozitoare în condiții aseptice, verificând prealabil dozele maxime pentru levomicetină. Pentru preparare se iau 3,0 g (0,2×15) levomicetină, 30,0 g (2,0×15) unt de cacao (cantitatea untului de cacao este indicată în rețetă).

Mai întâi se aduc la mojar steril 3,0 g levomicetină, care se triturează apoi ușor, conform regulii lui Dereaghin, cu 1,5 g unt de cacao răzuit. Se aduce restul untului de cacao, se frământă pînă la obținerea unei mase omogene, care se înlătură ușor de pe pereții mojarului și calota pistilului. Masa se cîntărește, notînd rezultatul măsurării pe partea opusă a rețetei.

Stadiile procesului tehnologic, controlul calității sînt similare cu prepararea supozitoarelor în genere. Forma medicamentoasă finită se etichetează pentru uz extern, cu mențiunea «A păstra la loc răcoros», «A feri de copii!».

CAPITOLUL 11. INCOMPATIBILITĂȚI FARMACEUTICE

Sinteza numeroaselor substanțe medicamentoase noi, precum și a substanțelor auxiliare, care se asociază cu acestea la prepararea formelor medicamentoase, înaintează diverse probleme, pentru rezolvarea cărora farmacistul este obligat să se documenteze permanent cu ultimele investigații ale științei și practicii farmaceutice, în scopul de a nu admite prepararea unor remedii ce ar provoca incompatibilități farmaceutice.

Se numesc incompatibilități farmaceutice astfel de asocieri ale componentelor formei medicamentoase, în urma cărora se produc interacțiuni de origine fizică și fizico-chimică atât între substanțele medicamentoase ca atare, cît și între substanțele auxiliare, ele influențînd nefavorabil calitatea preparatului medicamentos și provocînd în consecință scăderea eficienței terapeutice a acestuia. Noțiunea în cauză se aplică convențional și atunci cînd în amestec nu intervin reacții fizice sau chimice, dar au loc astfel de inconveniente ca insolubilitatea substanțelor medicamentoase sau nemiscibilitatea a două faze lichide.

Vom menționa însă că nu întotdeauna în procesul reacțiilor din-

tre componente rezultă neapărat incompatibilități farmaceutice. De exemplu, pilulele Shereshewski conțin iod, care se transformă ulterior în diferiți compuși ce nu-și pierd efectul terapeutic. Uneori, medicii prescriu conștient substanțe medicamentoase ce reacționează între ele, produsele acestei reacții exercitând efectul terapeutic scontat (de exemplu soluția de natriu tiosulfat cu acid clorhidric).

Un alt exemplu îl constituie prescripția:

*Rp.: Sol. Calcii chloridi 5,0 150 ml
Natrii hydrocarbonatis 5,0
M.D.S. Intern, cite o jumătate de pahar de 3 ori/zi.*

Medicul a prescriș intenționat calciu clorid și natriu hidrocarbonat, la interacțiunea cărora rezultă precipitat de calciu carbonat (*in statum nascendi*) cu proprietăți adsorbante.

Modul de explicare a unor reacții dintre componentele prescrise în anumite forme medicamentoase, cât și soluționările respective diferă esențial. O soluționare pentru un anumit amestec în care pot avea loc reacții dintre componente este aproape specifică pentru amestecul respectiv și nu se pretează întotdeauna unei generalizări. M. Melichar, M. Chalabala, I. Maly, M. Sandel și alți savanți în domeniu consideră că este necesar de a ține cont de un șir de factori care pot influența stabilitatea substanțelor medicamentoase ce alcătuiesc forma medicamentoasă respectivă, avînd drept urmare scăderea sau pierderea completă a efectului terapeutic scontat.

Formarea incompatibilităților în formele medicamentoase magistrale are la bază însuși caracterul procesului tehnologic utilizat în farmacii. De exemplu, în tehnologia industrială se prepară comprimate de ascorutină, care conțin acid ascorbic și rutină; cercetările au constatat compatibilitatea substanțelor medicamentoase în aceste comprimate. Însă în condiții de farmacie la prepararea pulberilor ce conțin ingredientele sus-numite se formează amestecuri care între timp se umectează, ceea ce se explică prin faptul că tehnica de preparare în farmacii este nestandardă.

S-a constatat că aproximativ jumătate din rețetele ce conțin forme medicamentoase incompatibile se prepară și se livrează din farmacii. Incompatibilitatea farmaceutică survine deja în timpul conservării nemijlocit la bolnav, cauza principală din care rezultă aceasta constituind-o polipragmazia.

O metodă universală de înlăturare a incompatibilităților nu există; prin urmare, nici chiar cele mai bune soluționări nu pot și nu trebuie examinate static: obținerea unei forme medicamentoase calitative este determinată de proprietățile fizico-chimice ale substanțelor medicamentoase, excipienților, solvenților, solubilizanților, conservanților. Un rol important aparține, desigur, și modificării continue a proceselor tehnologice, bazate pe factori biofarmaceutici.

Incompatibilitatea componentelor formei medicamentoase este în majoritatea cazurilor relativă, deoarece interacțiunea dintre ele se realizează numai în anumite condiții, dintre care cele mai prin-

țunii dintre substanțele medicamentoase, nu au loc schimbări vizibile, aceste tipuri de incompatibilități fiind periculoase.

Incompatibilitățile farmaceutice se mai clasifică în fizico-chimice și chimice.

INCOMPATIBILITĂȚI FIZICO-CHIMICE

Incompatibilitățile fizico-chimice survin ca rezultat al modificării stării de agregare, precum și a altor proprietăți fizice, care sînt în același timp însoțite de interacțiuni chimice neînsemnate, în urma cărora rezultă dificultăți la prepararea, conservarea și administrarea formelor medicamentoase. La baza incompatibilităților fizico-chimice stau: insolubilitatea substanțelor medicamentoase și condițiile ce dificultează solubilitatea acestora; coagularea sistemelor coloidale și substanțelor macromoleculare, precum și stratificarea emulsiilor; umectarea și topirea pulberilor compuse; fenomenele de adsorbție.

Insolubilitatea substanțelor medicamentoase și condițiile ce dificultează solubilitatea lor

Această categorie de incompatibilități ține de cazurile cînd cantitatea solventului indicat în rețetă este insuficientă pentru dizolvarea cantităților substanțelor medicamentoase prescrise, de faptul dacă acestea sînt în stare solidă sau lichidă. Dizolvarea substanțelor medicamentoase poate deveni dificilă și cînd se schimbă solvențul sau, mai rar, sub influența electroliților puternici cu conținut de ioni de același nume. Toate aceste cazuri sînt însoțite de depășirea gradului de solubilitate, în formele medicamentoase rezultă precipitate sau lichide nemiscibile.

Dezvoltarea tehnologiei medicamentelor în ultimii ani, mai ales în domeniul preparării suspensiilor, solubilizării, folosirii unui număr sporit de substanțe auxiliare oferă în majoritatea cazurilor posibilitatea de a obține forme medicamentoase calitative. Iată de ce este atît de necesară colaborarea dintre farmacist și medic.

Din categoria incompatibilităților examinate fac parte cazurile cînd sub formă de precipitat se formează substanțe toxice sau cu acțiune puternic activă sau cînd prin intermediul metodelor tehnologice cunoscute este imposibilă obținerea unei forme farmaceutice calitative.

Exemplu cauzal: Rp.: *Phenobarbitali* 2,0
Natrii bromidi 4,0
Infusi rhizomatis cum radicibus Valerianae 6,0 180 ml
M.D.S. Intern, cîte o lingură de 3 ori/zi.

Solubilitatea fenobarbitalului în apă constituie 1:1100 și, ca urmare, în procesul preparării formei medicamentoase substanța va precipita. Deoarece precipitatul conține substanță cu acțiune puter-

nic activă narcotizantă, forma medicamentoasă nu poate fi eliberată din farmacie. Consultându-se însă cu medicul, putem adăuga în componența formei medicamentoase 1,0 g de natriu hidrocarbonat, care va favoriza dizolvarea fenobarbitalului.

Conform calculelor stehiometrice, la dizolvarea a 2,0 g fenobarbital este necesar de adăugat 0,75 g natriu hidrocarbonat, însă cu scopul de a neutraliza acizii din infuzia de odolean, se recomandă a mări această cantitate.

Exempli causa: **Rp.:** *Mentholi 0,1*
Glyceroli 10,0
M.D.S. *Extern, picături nazale.*

Mentolul este insolubil în glicerol, de aceea rezultă o suspensie macrocristalină, instabilă în procesul conservării. Plus la aceasta, cristalele mentolului vor irita mucomembranele cavității nazale.

Efectul nedorit poate fi evitat în asemenea cazuri prin utilizarea stabilizatorilor (gelatoză, metilceluloză etc.), care condiționează stabilitatea suspensiilor, însă concomitent micșorează acțiunea terapeutică a formei medicamentoase. Deci, prescripția de mai sus este irațională, iar forma medicamentoasă nu poate fi preparată și administrată.

Exempli causa: **Rp.:** *Papaverini hydrochloridi 0,2*
Sol. Calcii chloridi ex 10,0 200 ml
M.D.S. *Intern, câte o lingură de 3 ori/zi.*

Solubilitatea substanței medicamentoase din această rețetă scade sub influența electroliților puternici, mai ales când aceștia conțin ioni de același nume: calciul clorid micșorează brusc solubilitatea papaverinei clorhidrat și aceasta precipită. Deci, forma medicamentoasă nu poate fi livrată din farmacie. Dacă se prepară două soluții aparte și apoi se amestecă, precipitatul apare peste câteva ore.

Coagularea sistemelor coloidale și substanțelor macromoleculare. Stratificarea emulsiilor

Coagularea prezintă instabilitatea sistemelor disperse care se transformă într-o stare aproape de cea de echilibru. Distingem două stadii ale acestui proces: coagularea aparentă (constă în pierderea stării de agregare stabilă a sistemului și contopirea particulelor) și coagularea propriu-zisă (în urma agregării, particulele precipită sau flocculează).

De menționat că coagularea aparentă nu întotdeauna trece în coagulare propriu-zisă și uneori procesul decurge latent. În procesul agregării particulelor sau picăturilor emulsiilor, primele nu contactează nemijlocit, ci prin intermediul stratului substanței tensioactive. Astfel de agregări sînt instabile, iar procesul coagulării însăși, mai ales în momentul inițial, poate reversa.

Coagularea poate decurge spontan și în majoritatea cazurilor poate fi cauzată de factorii externi: procesul este staționat de sarcinile electrice ale particulelor, cît și de solvatarea suprafeței acesto-

ra. Concomitent, la suprafața particulelor sau picăturilor se absorb sub formă de pelicule macromoleculele substanțelor tensioactive.

Coagularea sistemelor coloidale este condiționată pe prim-plan de electroliți: cu cât este mai puternică sarcina electrică a ionilor, cu atât ei acționează mai puternic asupra sistemului. Procesul poate fi condiționat de asemenea de către substanțele bazice, acide, alca-loizi, precum și de substanțele ce modifică sarcinile particulelor și picăturilor emulsiilor.

Exemplu cauză: **Rp.: Collargoli 0,3**
Sol. Natrii chloridi 0,9% 19 ml
M.D.S. Extern, picături nazale.

În procesul preparării formei medicamentoase după prescripția dată are loc precipitarea colargolului sub acțiunea electrolitului natriu clorid. Forma medicamentoasă, deci, nu poate fi livrată din farmacie.

Exemplu cauză: **Rp.: Collargoli 1,0**
Sol. Hexamethylentetramini 40%
50 ml
M.D.S. Extern, pentru spălături.

Colargolul precipită în această prescripție sub acțiunea mediului alcalin, condiționat de hexametilentetramină.

Exemplu cauză: **Rp.: Sol. Natrii chloridi 3% 100 ml**
Ichthyoli 5,0
M.D.S. Extern, pentru tampoane.

Sub acțiunea electrolitului (natriu clorid) are loc mai întâi coagularea aparentă, apoi după ceva timp, coagularea propriu-zisă. Forma medicamentoasă capătă aspect neuniform și nu poate fi livrată din farmacie.

Soluțiile alcaline ale sărurilor de natriu acționează mai activ asupra ihtiolului, condiționând coagularea propriu-zisă.

Exemplu cauză: **Rp.: Sol. Ichthyoli 2% 200 ml**
Natrii tetraboratis 4,0
M.D.S. Extern, pentru spălături.

Umectarea și topirea componentelor în pulberile compuse

Una dintre caracteristicile principale ale pulberilor este pulverulența. În procesul preparării pulberilor compuse, **imediat sau peste** ceva timp după preparare pulberile pot pierde această proprietate. Schimbarea descrisă poate avea loc atunci când amestecul substanțelor medicamentoase devine higroscopic și se umectează sau când are loc micșorarea punctului de topire a amestecului și topirea acestuia.

Un caz aparte îl constituie situația când presiunea vaporilor de apă ai amestecului pulverulent devine mai mică decât a vaporilor de apă ai mediului ambiant: amestecul absoarbe umiditatea din aer și devine mai higroscopic decât fiecare component în parte.

Procesul de umectare a pulberilor compuse este influențat de

gradul de umiditate a ingredientelor inițiale, de felul cum ele se amestecă, de umiditatea relativă a încăperii și, în ultimă instanță, de proprietățile materialului ambalant. Dintre factorii indicați, cea mai mare influență asupra amestecului obținut o are umiditatea relativă a aerului în încăpere: majoritatea amestecurilor umectează când umiditatea relativă a aerului depășește 50—60%, iar când aceasta este sub 30—40%, majoritatea își păstrează pulverulența.

Exempli causa: **Rp.:** *Acidi acethylsalicylici*

Antipyrini aa 0,25

Phenacetini 0,2

M.f. pulv.

D.t.d. N 10

S. Intern, câte o pulbere de 3 ori/zi.

Pulberile preparate în condiții când umiditatea relativă a aerului nu depășește 50—60%, ambalate în hirtie pergaminată și conservate la loc uscat își păstrează pulverulența 3—4 zile.

Există și așa compuși ale substanțelor medicamentoase care formează amestecuri eutectice nemijlocit în procesul preparării formei medicamentoase. Drept exemplu pot servi compozițiile hexametilentetraminei și acidului ascorbic, care se umectează deja în excicator.

Exempli causa: **Rp.:** *Hexamethylentetramini 0,5*

Acidi ascorbinici 0,1

M.f. pulv.

D.t.d. N 10

S. Intern, câte o pulbere de 3 ori/zi.

Pulberile preparate conform acestei prescripții din substanțe medicamentoase cu grad de umiditate sporit se umectează de câteva ori mai repede comparativ cu cele preparate din substanțe uscate.

Exempli causa: **Rp.:** *Hexamethylentetramini 0,3*

Natrii salicylatis 0,5

Coffeini-natrii benzoatis 0,05

M.f. pulv.

D.t.d. N 10

S. Intern, câte o pulbere de 3 ori/zi.

Pulberile preparate după prescripția dată din componente uscate se umectează a doua zi. Introducerea în componența pulberilor a hexametilentetraminei (umiditatea 3—5%) condiționează umectarea formei medicamentoase deja în procesul preparării, nemijlocit în mojar.

Modul cum se amestecă ingredientele de asemenea influențează considerabil viteza umectării: amestecarea energică și minuțioasă a componentelor prescripției duce la umectarea lor mai rapidă.

Adsorbția medicamentelor

Se numește adsorbție procesul de concentrare a substanțelor medicamentoase din mediul ambiant pe suprafața corpului solid (adsorbantului). Procesul decurge sub influența forțelor moleculare ale

suprafeței adsorbantului, în urma cărui fapt rezultă micșorarea energiei superficiale libere.

Mișcarea moleculelor adsorbite la suprafața interfazică decurge cu intensitate asemănătoare cu cea a moleculelor gazelor la temperaturi analoge. Astfel, în urma repartizării moleculelor pe aceste suprafețe rezultă straturi de adsorbție avînd grosime mono-, bi- sau multimoleculară, dependent de gradul intensității cîmpului electric pe suprafața adsorbantului.

Adsorbția poate fi de natură fizică sau chimică (hemisorbție): în primul caz moleculele substanțelor care se adsorb își păstrează individualitatea, iar în al doilea formează cu adsorbantul compuși chimici de suprafață. La temperatura constantă, adsorbția fizică sporește o dată cu concentrația soluției, procesul fiind reversibil.

Cinetica adsorbției suprafeței concrete depinde de mărimea concentrației acesteia în volumul fazei de temperatură, structura chimică și concentrația altor substanțe, iar viteza depinde de gradul difuziei moleculare a adsorbantului din volum spre suprafața dintre faze, de migrarea în jurul suprafeței, precum și de difuzia în capilare a substanței, care decurge cu mult mai încet decît în cazul adsorbției superficiale. Prezența altor substanțe încetinesc vădit toate tipurile de difuzie.

Viteza adsorbției cîtorva substanțe prezente în soluție depinde de viteza repartizării ulterioare a acestora pe suprafața adsorbantului. În etapa inițială, toate componentele se adsorb independent, apoi componentul care se adsoarbe mai puțin este substituit de cel care se adsoarbe mai bine; obișnuit, din soluție se adsorb mai puternic substanțele medicamentoase care se dizolvă mai puțin în solvențul respectiv.

Adsorbția are loc mai frecvent în pulberi, suspensii și rareori în alte forme medicamentoase; de regulă, în calitate de adsorbanți servesc substanțele cu grad înalt de dispersie, insolubile și inadsorbabile în tractul gastrointestinal.

Proprietăți puternice de adsorbant posedă cărbunele activat, argila albă, silicagelul și, într-o măsură mai mică, talcul, bismutul subnitrat, pulberile vegetale, alte substanțe auxiliare.

Exempli causa: **Rp.:** *Extracti Belladonnae 0,015*
Papaverini hydrochloridi 0,93
Carbonis activati 0,5
M.f. pulv.
D.t.d. N 6

S. Intern, cîte o pulbere de 3 ori/zi.

Cărbunele activat adsoarbe aproape integral papaverina clorhidrat și alcaloizii extractului de mătrăgună. Deci, prescripția dată este irațională și cărbunele activat se livrează aparte, iar în calitate de substanțe auxiliare la forma medicamentoasă se folosesc alte substanțe (de exemplu zahărul). Plus la aceasta, bolnavului trebuie să i se explice că pulberile preparate aparte se administrează după un anumit interval de timp: mai întîi amestecul de papave-

rină cu extract de mătrăgună și numai după resorbția lor — cărbunele activat.

Cărbunele activat adsoarbe nu numai alcaloizii, dar și glicozidele, enzimele, coloranții, unele antibiotice.

Exempli causa: **Rp.:** *Pepsini 0,1*
Carbonis activati 0,5
M.ř. pulv.
D.t.d. N 12
S. Intern, cîte o pulbere înainte de masă.

Prescripția dată este irațională, deoarece pepsina este adsorbită de cărbunele activat. Pepsina se va livra deci aparte, sub formă de mixtură, iar cărbunele activat se va administra după masă, timpul fiind stabilit de către medic.

În formele medicamentoase cu argilă albă, pe lângă fenomenul adsorbției distingem și hemosorbția.

Exempli causa: **Rp.:** *Morphini hydrochloridi*
Extracti Belladonnae aa 0,1
Bolis albae 0,5
M.ř. pulv.
D.t.d. N 12
S. Intern, cîte o pulbere de 3 ori/zi.

Argila albă adsoarbe atât morfina clorhidrat, cât și alcaloizii extractului de mătrăgună. La suprafața argilei albe alcaloizii se destructurează în locul grupării esterice, pierzînd acțiunea terapeutică. Prescripția este deci irațională.

Exempli causa: **Rp.:** *Atropini sulfatis 0,015*
Papaverini hydrochloridi 0,3
Extr. et pulv. rad. Glycyrrhizae q. s.
U.ř. pilulae N 30
S. Intern, cite o pilulă de 2 ori/zi.

Alcaloizii formează săruri insolubile cu acidul glicirizinic, care se găsește în rădăcinile de lemn dulce și ulterior nu se resorb din pilule.

Exempli causa: **Rp.:** *Methyleni coerulei 0,03*
Bolis albae 0,5
M.ř. pulv.
D.t.d. N 12
S. Intern, cîte o pulbere de 4 ori/zi.

Argila albă adsoarbe în această prescripție două treimi din cantitatea de albastru de metilen. Medicamentul poate fi administrat ca antidot. Este necesar de făcut legătură cu medicul și de livrat ingredientele aparte, folosind în calitate de substanță auxiliară zahărul sau glucoza.

În formele medicamentoase lichide, adsorbții pot fi substanțele medicamentoase solubile în suc gastric și concomitent insolubile în formă medicamentoasă. Drept exemplu poate servi calciul carbonat.

Exempli causa: **Rp.:** *Papaverini hydrochloridi 0,3*
Calcii carbonatis
Natrii sulfatis aa 10,0
Mucilaginis semenis Lini 8,0 180
ml
M.D.S. Intern, cite o lingură de
3 ori/zi.

Prescripția dată este incompatibilă: calciul carbonat absoarbe papaverina clorhidrat, făcând imposibilă dozarea formei medicamentoase.

INCOMPATIBILITĂȚI CHIMICE

Interacțiunea chimică dintre componente poate avea loc în toate formele medicamentoase, însă mai frecvent această acțiune se menționează în formele medicamentoase lichide. Incompatibilitățile chimice pot fi clasificate atât după tipul reacțiilor chimice dintre componentele asociate, cât și după rezultatele vizibile care au loc în urma acestor reacții.

Distingem deci reacții chimice care decurg cu degajare de căldură (reacții exoterme); reacții chimice în amestec de substanțe solide; reacții chimice în soluții.

O delimitare netă în reacțiile fizice și reacțiile chimice ale proceselor care decurg între componentele asociate într-un medicament este destul de dificilă. Dacă de obicei se scoate în evidență numai un singur proces principal, aceasta nu exclude concomitent ca să aibă loc o serie de reacții secundare care însoțesc reacția principală, o grăbesc sau o stopează, pînă cînd în condițiile date se stabilește un echilibru termodinamic.

Cunoașterea aprofundată a mecanismului reacției dintr-un amestec, respectiv și interpretarea tuturor reacțiilor secundare care însoțesc o reacție principală, este destul de dificilă. Mecanismul de reacție prezintă pentru fiecare amestec un caz aparte, putînd varia destul de mult chiar pentru același caz, atunci cînd se modifică condițiile de lucru (concentrațiile, pH-ul, temperatura etc.).

Clasificarea incompatibilităților chimice poate fi făcută conform tipului reacțiilor chimice (oxidoreducere, hidroliză, reacții de schimb, neutralizare etc.). Însă din punct de vedere practic mai prețioasă este clasificarea depedent de modificările ce survin în urma reacțiilor respective. Conform modificărilor vizuale incompatibilitățile chimice în formele medicamentoase se împart în patru grupe: precipitări; colorații; degajări de gaze; modificări invizibile.

Precipitări

Obținerea precipitatelor este caracteristică numai pentru formele medicamentoase lichide. Ca rezultat al interacțiunii dintre componente se formează precipitate ale substanțelor medicamentoase cu acțiune toxică și puternic activă, printre care: alcaloizi și săruri

sintetice, a bazelor azotice, heterozide cardiotonice, derivați ai acidului barbituric, compuși ai metalelor grele, antibiotice, sulfamide etc. Uneori, precipitatele conțin două-trei substanțe, interacțiunea chimică însă condiționează nu numai obținerea precipitatelor.

Formarea precipitatelor alcaloizilor și compușilor azotici. Majoritatea alcaloizilor și compușilor azotici prezintă substanțe toxice și cu acțiune puternic activă, ceea ce necesită o atenție deosebită din partea farmacistului la prepararea formelor medicamentoase.

Alcaloizii, de regulă, prezintă săruri formate din acizi puternici și baze slabe, care pot fi substituite din soluții de baze mai puternice. Majoritatea sărurilor alcaloizilor sînt ușor solubile în apă purificată, iar alcaloizii baze — greu solubili în apă. Ultimii fiind substituiți din sărurile lor precipită. Excepție — codeina (grad de solubilitate 1:80), termopsina (1:30), efedrina (1:36), ușor solubile în apă.

Chinina și codeina nu precipită sub acțiunea amoniacului. Morfina și salsolina nu precipită în prezența bazelor alcaline, deoarece formează fenolați solubili.

În mediu acid, precum și slab alcalin precipită cafeina, cafeina natriu benzoat, temisalul, eufilina, teofilina, teobromina.

Exempli causa: **Rp.:** *Acidi ascorbinici*

Teobromini natrii et natrii salicylatis aa 5,0

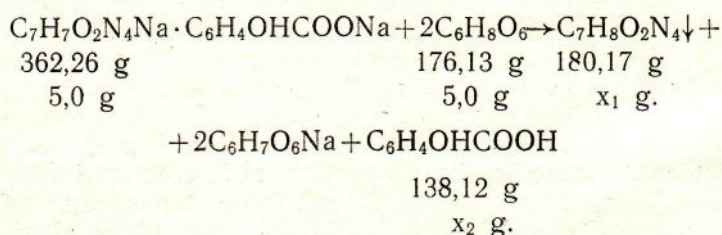
Aquae purificatae 200 ml

M.D.S. Intern, cite o lingură de 3 ori/zi.

La prepararea remediei prescris, în procesul dizolvării în apă se obține natriu hidroxid, care condiționează solubilitatea teobrominei. Soluțiile temisalului condiționează un pH puternic alcalin (pH=10).

Acidul ascorbic reacționează cu natriu hidroxid și formează natriu ascorbinat, iar teobromina se transformă în bază, care precipită, deoarece solubilitatea ei în apă constituie 1:300.

Temisalul conține mai mult de 45% teobromină și deci în prescripția dată teobromina bază va constitui 2,48 g. Pentru obținerea teobrominei se va consuma aproximativ aceeași cantitate de acid ascorbic, deoarece masa lui constituie 173,13 g, iar a teobrominei — 180,17 g. Restul acidului ascorbic va substitui acidul salicilic din natriu salicilat:



Avem deci:

$$x_1 = \frac{5,0 \times 180,17}{362,26} = 2,48 \text{ g};$$

$$x_2 = \frac{5,0 \times 133,12}{362,26} = 1,90 \text{ g}.$$

Acidul salicilic precipită, deoarece se obține în cantitate de 1,9 g, solubilitatea sa în apă purificată fiind 1:500. Se formează un precipitat cristalic care se repartizează la agitare, însă conține substanță cu acțiune puternic activă (teobromină). Forma medicamentoasă nu se va livra din farmacie, sau acidul ascorbic se va elibera sub formă de pulberi, iar temisalul — în soluție.

Precipitarea sărurilor alcaloizilor și bazelor azotice. Sărurile alcaloizilor și bazelor azotice formează compuși puțin solubili cu sulfatați, benzoați, acizi sulfoihtiolici ai ihtiolului etc. Acizii organici din plantele vegetale formează de asemenea cu sărurile alcaloizilor compuși puțin solubili.

Exemplu cauzal: **Rp.:** *Papaverini hydrochloridi 0,2*
Sol. Natrii sulfatis ex 10,0 100 ml
M.D.S. Intern, câte o lingură de
3 ori/zi.

La prepararea formei medicamentoase prescrise în această rețetă este necesar a dizolva aparte papaverina clorhidrat și natriu sulfat, apoi soluțiile rezultate se amestecă. Rezultă o soluție limpede, iar după un interval de 2—3 ore în ea apare un precipitat alb cristalic de papaverină sulfat, care se repartizează greu la agitare. Formarea lui este cauzată de prezența în soluție a excesului de sulfat ioni. Forma medicamentoasă, deci, nu se prepară; papaverina clorhidrat se recomandă a fi livrată sub formă de pulbere.

Alcaloizii și unele baze azotice cu ihtiol formează de asemenea precipitate.

Exemplu cauzal: **Rp.:** *Dicaini 0,05*
Ichthyoli 0,1
Sol. Adrenalini hydrochloridi 0,1%
2 ml
Aquae purificatae 10 ml
M.D.S. Extern, tampon pentru cana-
lul auditiv.

La prepararea acestei forme medicamentoase mai întâi apare opalescență, apoi se formează un precipitat cafeniu-întunecat sub formă de fulgi, care aderă la pereții recipientului. Prescripția este irațională.

Precipități rezultate la interacțiunea alcaloizilor și bazelor azotice cu halogenii și compușii lor. Halogenii și compușii lor se prescriu frecvent împreună cu alcaloizii și bazele azotice. Precipitățile pot fi cauzate aici de iod, în soluția de kaliu iodid, kaliu iodid și amoniu: are loc formarea compușilor poliiod cu componența $\text{Alc} \cdot (\text{I}_2)_x \cdot (\text{KI})_y$.

Bromidele, într-o măsură mai mică, cauzează și ele obținerea sărurilor puțin solubile în apă ale alcaloizilor. Mai frecvent, ultimii se prescriu împreună cu soluție alcoolică de iod 5%.

Exempli causa: **Rp.:** *Morphini hydrochloridi* 0,05
Tincturae Convallariae
Tincturae Valerianae aa 25 ml
Sol. Iodi spirituosae 5% 6 ml
M.D.S. Intern, câte 25 picături de 3 ori/zi.

Interacțiunea dintre componentele formei medicamentoase duce la obținerea unui precipitat cristalic de morfină poliioidid. De asemenea, heterozidele cardiotonice formează cu soluția de iod precipitate care, indiferent de faptul că ocupă un volum mic, sînt toxice.

Formează poliiodizi și alcaloizii derivați ai purinei: cafeina, teofilina, teobromina, eufilina, temisalul, cafeina natriu benzoat etc.

Exempli causa: **Rp.:** *Novocaini* 0,3
Mentholi 0,5
Sol. Iodi spirituosae 5% 10 ml
M.D.S. Extern, în dermatologie.

În procesul preparării acestei forme medicamentoase precipită novocaina poliioidid. Mentolul de asemenea se află sub formă de precipitat. Prescripția este irațională.

Precipitarea tanoalcaloizilor și compușilor azotici. Alcaloizii și compușii azotici formează cu substanțele tanante compuși insolubili sau puțin solubili în apă.

Exempli causa: **Rp.:** *Sol. Novocaini* 1% 200 ml
Tincturae Leonuri
Extr. Crataegi fluidi aa 7,5 ml
M.D.S. Intern, câte o lingură de 3 ori/zi.

Novocaina interacționează cu substanțele tanante care se află în extractul de păducel și tinctura de talpa-gîștei. Acțiunea terapeutică scade vădit; concomitent, precipită o substanță cu acțiune puternic activă, de aceea forma medicamentoasă nu poate fi livrată bolnavului. Mixtura poate fi administrată numai cînd se prepară două forme medicamentoase aparte.

Precipitări în formele medicamentoase cu heterozide cardiotonice. Ca rezultat al interacțiunii heterozidelor cardiotonice cu alte componente, apar modificări vizibile. Concomitent, heterozidele sus-numite pot forma precipitații fiind asociate cu compușii metalelor grele, substanțe tanante, sărurile alcaloizilor și halogenilor.

Prescrieri de heterozide cardiotonice împreună cu compușii metalelor grele se întîlnesc actualmente rar, iar asocieri cu substanțe tanante — destul de des.

Exempli causa: **Rp.:** *Infusi herbae Adonidis vernalis* 10,0
100 ml
Decocti foliorum Uvae ursi 3,0
100 ml

M.D.S. Intern, câte o lingură de
3 ori/zi.

Precipitatul care se formează la prepararea acestei forme medicamentoase este neînsemnat și se observă în mixtura colorată greu, însă este toxic. Forma medicamentoasă, deci, nu poate fi preparată, iar medicul trebuie să prescrie aparte infuzia și decoctul, cu condiția ca ele să fie administrate după un interval de timp.

Exempli causa: **Rp.:** *Natrii bromidi 4,0*
Tincturae Valerianae 10 ml
Extracti Crataegi fluidi 15 ml
Adonisidi 5 ml
M.D.S. Intern, câte 20 picături de
4 ori/zi.

La prepararea remediei prescris, în urma interacțiunii substanțelor tanante care se află în extractul lichid de păducel și heterozidelor cardiotonice din adonizid, se formează un precipitat amorf de culoare brună. Forma medicamentoasă nu se livrează.

Exempli causa: **Rp.:** *Infuzi herbae Adonidis vernalis 8,0*
200 ml
Tincturae Convallariae 6 ml
Extracti Crataegi fluidi 5 ml
Kalii bromidi 5,0
M.D.S. Intern, câte o lingură de
3 ori/zi.

La prepararea acestei forme medicamentoase, substanțele tanante din extractul de păducel acționează cu heterozidele cardiotonice care se găsesc în infuzia de rușcuță-de-primăvară și tinctura de lăcrimioară. Precipitatul obținut prezintă o masă amorfă, toxică. Se recomandă de a livra extractul fluid de păducel sub formă de picături.

Heterozidele cardiotonice sînt sensibile la acțiunea acizilor, bazelor și oxidanților, inactivîndu-se parțial sau integral, uneori cu formarea precipitatelor toxice.

Exempli causa: **Rp.:** *Sol. Natrii bromidi 2% 200 ml*
Adonizidi 8 ml
Natrii nitritis 1,0
Analgini 3,0
Papaverini hydrochloridi 0,5
M.D.S. Intern, câte o lingură de
3 ori/zi.

La prepararea formei medicamentoase, papaverina clorhidrat reacționează cu natriul nitrit. Precipită papaverina bază, iar acidul azotic se descompune pînă la oxizi de azot, care la rîndul lor oxidează heterozidele cardiotonice și adonizidul. Forma medicamentoasă capătă un miros neplăcut, conținînd concomitent un precipitat toxic. Prin urmare, remediu nu poate fi livrat bolnavului.

Precipități formate de derivații acidului barbituric și de sulfami-

Precipitări ale compușilor metalelor grele. Cel mai frecvent formează precipitat în formele medicamentoase lichide sărurile de argint, plumb, mercur, zinc și aluminiu. Compușii metalelor grele pot forma precipitate cu alcaloizii și compușii azotici, tanidele, sărurile metalelor alcaline, ihtiolul, coloranții, enzimele, compușii halogeni, heterozidele cardiotonice, sărurile de natriu ale acidului barbituric, sulfamidele. Se pot forma precipitări și în urma reacțiilor de schimb dintre sărurile metalelor grele, mai ales în procesul reacțiilor de oxidoreducere.

Exempli causa: **Rp.:** *Hydrargyri amidochloridi 3,0*
Resorcini 1,0
Zinci oxydi 3,0
Lanolini —
Vaselini aa 15,0
M.D.S. Extern, unguent.

Mercurul amidoclorid este redus la prepararea acestui remediu de către rezorcină, îndeosebi sub influența luminii și a umidității, până la mercur metalic; la conservare, unguentul capătă culoare întunecată. Pentru a evita reacția dintre componente, este necesar de a minimaliza contactul dintre ele, de aceea unguentul se prepară pe lanolină anhidră: primele două substanțe medicamentoase se amestecă cu cantitățile de lanolină și vaselină aparte, apoi se amestecă. Termenul de valabilitate a preparatului va atinge 30 de zile.

În procesul interacțiunii dintre sărurile metalelor grele și substanțele tanante se formează compuși insolubili ai metalelor grele respective.

Exempli causa: **Rp.:** *Decocti corticis Quercus 200 ml*
Plumbi acetatis 2,0
M.D.S. Extern, pentru tratarea plăgilor.

La prepararea remediei prescris în această rețetă are loc formarea unui precipitat, care se repartizează uniform la agitare. Forma medicamentoasă se livrează, deoarece acțiunea terapeutică se păstrează. Se dotează cu mențiunea: «A agita înainte de administrare».

La interacțiunea metalelor grele cu sărurile alcaloizilor și compușilor azotici poate avea loc formarea precipitatelor metalelor grele cu aceste substanțe medicamentoase.

Exempli causa: **Rp.:** *Novocaini 0,1*
Zinci sulŕatis 0,05
Natrii tetraboratis 0,1
Aquae pro injectionibus 10 ml
M.D.S. Extern, picături oftalmice.
Cite 2 picături în ochi.

Zincul hidroxid se formează la un pH egal cu 8,3—11,0. În cazul când pH va depăși valoarea 11,0, zincul hidroxid se va dizolva. Soluția de natriu tetraborat 1% va condiționa un pH egal cu

9,2; prin urmare, la prepararea acestei forme medicamentoase zincul hidroxid va precipita.

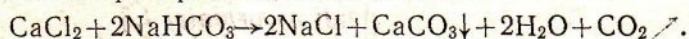
Precipitarea novocainei baze din soluția de 1% va rezulta la pH egal cu 6,8, deci precipitatul va conține două substanțe: novocaină și zinc hidroxid.

Cu acordul medicului, prescripția poate deveni rațională dacă natriul tetraborat va fi înlocuit cu acid boric. În componența formei medicamentoase poate fi adăugat glicerol, care formează cu acidul boric acid gliceroboric, ceea ce duce la micșorarea pH-ului soluției.

Precipitări ale compușilor metalelor alcaline. În formele medicamentoase lichide, mai frecvent se întâlnesc săruri de calciu și magneziu. Acestea pot reacționa cu natriul hidrocarbonat și alți compuși ai metalelor alcaline, concomitent — cu benzoații și salicilații, cu sărurile alcaoloizilor. Precipitări ale metalelor alcaline rezultă de asemenea în urma reacțiilor de schimb dintre aceste metale.

Exempli causa: Rp.: *Infusi herbae Thermopsidis* 1,0
200 ml
Liquoris Ammonii anisati 4 ml
Natrii hydrocarbonatis aa 4,0
Calcii chloridi 6,0
M.D.S. Intern, cite o lingură de
3 ori/zi.

La prepararea formei medicamentoase prescrise în această rețetă se formează precipitat de calciu carbonat:



În această prescripție e posibilă formarea de calciu hidroxid ca rezultat al interacțiunii calciului clorid cu amoniul hidroxid din picăturile de amoniac și anason, însă calciul hidroxid se obține în cantități extrem de mici (circa 0,1 g), deci 200 ml de apă purificată sînt suficiente pentru dizolvarea acestuia (gradul de solubilitate — 1:606).

Precipitatul nu va conține de asemenea alcaoloizi din linte lancoletă, întrucît aceștia sînt ușor solubili în apă (1:30), și fiind dispersat fin va suspenda ușor. Schimbările survenite în forma medicamentoasă influențează slab efectul terapeutic și, prin urmare, remediul poate fi livrat, fiind etichetat respectiv: «A agita înainte de administrare». În scopul obținerii unui precipitat fin dispersat, este necesar de dizolvat separat natriul hidrocarbonat și calciul clorid, apoi de amestecat soluțiile rezultate.

Exempli causa: Rp.: *Calcii chloridi* 5,0
Natrii bromidi 4,0
Magnesii sulfatis 6,0
Aquae purificatae 200 ml
M.D.S. Intern, cite o lingură de
3 ori/zi.

Pe parcursul preparării acestei forme medicamentoase, calciul

clorid reacționează cu magneziul sulfat — se formează calciu sulfat, greu solubil în apă, sub formă de precipitat microcristalic. Deoarece la păstrare precipitatul devine compact, prescripția este irațională și forma medicamentoasă nu poate fi livrată. Pentru a înlătura acest inconvenient, pot fi preparate două mixturi a câte 100 ml fiecare, una dintre care să conțină magneziu sulfat.

Precipitări ce rezultă la acțiunea acizilor. Acizii și substanțele medicamentoase ce condiționează mediu acid pot forma precipitat cu compuşii metalelor alcaline, sărurile alcaloizilor din grupul purinei, antibioticele, substanțele din rădăcini de lemn dulce.

Soluțiile vitaminelor condiționează în majoritatea cazurilor mediu acid.

La acțiunea acizilor cu compuşii metalelor alcaline precipită de obicei acizi cu grad de solubilitate redus.

Exempli ca usa: **Rp.:** *Acidi hydrochlorici diluti 1 ml*
Sol. Natrii benzoatis 2% 100 ml
M.D.S. Intern, câte o lingură de 3 ori/zi.

În urma interacțiunii componentelor formei medicamentoase prescrise în această rețetă, rezultă un precipitat alb cristalin al acidului benzoic, solubilitatea lui în apă constituind 1:400. Precipitatul irită mucomembrana tractului gastrointestinal, deci forma medicamentoasă este incompatibilă.

Exempli ca usa: **Rp.:** *Infusi herbae Thermopsidis 0,2*
100 ml
Natrii benzoatis 2,0
Acidi ascorbinici 1,5
Sirupi simplicis 10 ml
M.D.S. Intern, câte o linguriță de 4 ori/zi.

La prepararea remediului, în urma interacțiunii acidului ascorbic cu natriul benzoat, precipită acid benzoic. Forma medicamentoasă nu poate fi livrată din farmacie.

La acțiunea acizilor cu sărurile alcaloizilor din grupul purinei precipită alcaloizi baze și acizi (benzoic și salicilic).

Exempli ca usa: **Rp.:** *Sol. Glucosi ex 10,0 200 ml*
Natrii bromidi 4,0
Acidi ascorbinici 5,0
Coffeini natrii-benzoatis 2,0
M.D.S. Intern, câte o lingură de 3 ori/zi.

Acidul ascorbic reacționează cu cafeina natriu benzoat — rezultă natriu benzoat, cafeină și acid benzoic. Întrucât solubilitatea cafeinei în apă constituie 1:80, în 200 ml apă se dizolvă 2,5 g, iar în urma reacției se obțin, conform prescripției, circa 0,8 g de substanță, care are formă de soluție.

Solubilitatea acidului benzoic în apă este de 1:400, deci cantitatea maximă a acestuia nu trebuie să depășească 0,5 g, ceea ce corespunde cu 0,59 g natriu benzoat:

(122,1) C₇H₆O₂ C₇H₇NaO₂ (144,1)
 Acid benzoic Natriu benzoat

122,1 g — — — — — 144,1 g
 0,5 g — — — — — x g.

$$x = \frac{0,5 \cdot 144,1}{122,1} = 0,59 \text{ g natriu benzoat.}$$

Cafeina natriu benzoat conține 60% natriu benzoat, deci 0,59 g natriu benzoat se vor conține în 10,0 g cafeină natriu benzoat. La concentrații mai mici, precipitatul nu rezultă. Cafeina precipită sub influența acizilor în cazul când concentrația acestora în forma medicamentoasă depășește 3%; evident, astfel de cantități se prescriu rar. Acidul benzoic sub formă de precipitat se obține în cantități neînsemnate. Forma medicamentoasă nu se livrează.

Exempli causa: **Rp.:** *Benzylpenicillini-kalii 100 000 UA*
Sol. Acidi ascorbinici 5% 5 ml
M.D.S. Extern, picături oftalmice.
Cite 3 picături în ochi.

La interacțiunea dintre acid și antibiotic, din sarea de kaliu a benzilpenicilinei este inactivat acidul penicilinic, în urma cărui fapt are loc și inactivarea antibioticului. Forma medicamentoasă nu poate, deci, fi livrată.

Exempli causa: **Rp.:** *Zinci oxydi 10,0*
Acidi salicylici 4,0
Glyceroli 6,0
Aquae purificatae 40 ml
M.D.S. Extern, pastă dermatologică.

La amestecarea directă a acidului salicilic cu zincul oxid se formează o masă care solidifică. Medicamentul nu se livrează. Incompatibilitatea însă poate fi evitată folosind următorul mod de preparare: se triturează la mojar 10,0 g zinc oxid cu 5 ml apă purificată; aparte se triturează 4,0 g acid salicilic cu 2,0 g glicerol, apoi conținutul ambelor mojar se amestecă, adăugând 4,0 g glicerol și, în câteva porțiuni 35 ml apă. Totul se amestecă minuțios; se obține o masă moale, care se amestecă ușor și nu se solidifică timp de 2 luni.

Precipitate se obțin și în cazul prescrierii acizilor cu sărurile de natriu ale meticilinei, oxacilinei, unor antibiotice din grupul tetracilinei, levomicetinei succinat, olemorfocilinei, sărurilor de natriu ale nistatinei și levorinei.

Modificarea culorii substanței medicamentoase

Culoarea substanțelor medicamentoase poate modifica în diferite forme medicamentoase, schimbarea survenind în urma reacțiilor de oxidoreducere.

Exempli causa: **Rp.: Rezorcini**

Acidi salicylici aa 1,0

Bismuthi subnitratris 4,0

Talci

Mentholi aa 0,5

Spiritus aethylici 70% ad 100 ml

*M.D.S. Extern, la tratarea maladiilor
in dermatologie.*

Precipitatul obținut capătă treptat o culoare brună, care trece ulterior în violet. În prezența bismutului subnitrat și talcului, oxigenul din atmosferă oxidează rezorcina și acidul salicilic: precipitatul capătă culoare brună. Forma medicamentoasă nu se livrează.

Exempli causa: **Rp.: Iodi 0,05**

Kalii iodidi 0,1

Zinci oxydi 0,5

Ichthyoli 0,1

Olei Cacao q.s.

M.f. suppositorium

D.t.d. N 12

*S. Extern, câte un supozitor de 3 ori/zi
in rect.*

La prepararea acestei forme medicamentoase, reacția de oxidoreducere rezultă interacțiunea dintre iod și ihtioli. Pentru a evita procesul de oxidoreducere, se propune următorul procedeu de preparare: kaliul iodid și iodul se dizolvă în câteva picături de apă purificată, se adaugă apoi o parte din untul de cacao, totul se triturează cu zinc oxid. În alt mojar, cantitatea rămasă de unt de cacao se amestecă minuțios cu ihtioliul, apoi ambele mase se amestecă. Termenul de valabilitate a supozitoarelor finite constituie 2 zile.

Modificarea mirosului și degajarea gazelor

La prepararea formelor medicamentoase se constată degajarea gazelor în cazul prescrierii componentelor cu caracter acid (natriu nitrit, sărurile amoniului, carbonații și hidrocarbonații), cit și în urma asocierii substanțelor cu caracter bazic (fenoli, hidrogen peroxidat etc.). Mai frecvent, se întâlnesc prescripții cu degajarea gazelor atunci când forma medicamentoasă conține natriu nitrit.

Schimbarea mirosului survine în cazul distrucției cloralhidratului, hexametilentetraminei etc.

Exempli causa: **Rp.: Acidi nicotini 1,0**

Natrii nitritis 0,6

Aquae purificatae 200 ml

*M.D.S. Intern, câte o lingură de
3 ori/zi.*

Acidul nicotinic substituie în această prescripție oxizii azotului din natriul nitrit, ea devenind rațională numai în cazul neutralizării acidului nicotinic, cum se procedează la prepararea soluțiilor sterile; la 1,0 g acid nicotinic se iau 0,7 g natriu hidrocarbonat.

Modificări invizibile

Schimbările ce decurg fără modificări vizibile au loc de obicei în formele medicamentoase cu conținut de antibiotice, heterozide cardiotonice, enzime, vitamine, săruri ale alcaloizilor etc. Modificările pot surveni în tractul gastrointestinal, după administrarea medicamentelor.

Heterozidele cardiotonice hidrolizează foarte frecvent cu vitaminele, care condiționează mediul acid.

Exemplu cauzal: Rp.: *Infuzi herbae Adonidis vernalis* 6,0
180 ml
Natrii bromidi 6,0
Tincturae Valerianae
Tincturae Convallariae aa 5 ml
Acidi ascorbinici 2,0
M.D.S. Intern, cite o lingură de
3 ori/zi.

Sub acțiunea acidului ascorbic, heterozidele cardiotonice hidrolizează (se află în partea aeriană de ruscuță-de-primăvară și tinctura de lăcrimioară). Substanțele care condiționează mediul alcalin hidrolizează heterozidele cardiotonice într-o măsură mai mică. Peste câteva ore după preparare, activitatea heterozidelor cardiotonice scade cu 30—40%, iar după 24 ore — aproximativ cu 60 % și continuă să se micșoreze.

METODE DE EVITARE A INCOMPATIBILITĂȚILOR FARMACEUTICE

Evitarea incompatibilităților farmaceutice constituie una dintre multele părți componente ale problemei integrale referitoare la stabilizarea preparatelor medicamentoase. Chestiunea poate fi soluționată prin aplicarea procedeelor optime de preparare a sortimentului necesar de substanțe auxiliare în conformitate cu factorii biofarmaceutici.

Incompatibilitățile farmaceutice pot fi evitate prin:
folosirea metodelor tehnologice fără modificări ale componenței prescripției;
introducerea substanțelor auxiliare în componența formei medicamentoase sau modificarea componenței acesteia;
schimbarea unor componente ale formei medicamentoase;
înlocuirea unei forme medicamentoase prin alta;
prescrierea și livrarea unui component al formei medicamentoase aparte.

Căile de evitare a incompatibilităților farmaceutice se selectează dependent de originea fizică sau chimică a acestora, de tipul formei medicamentoase, sortimentul substanțelor auxiliare și alți factori. Una dintre condițiile de bază în vederea realizării acestui scop este eficiența terapeutică a formei medicamentoase respective, ceea ce necesită un înalt grad de pregătire profesională a farmacistului.