

Sayın Meslektaşlarımız,

Türk Eczacıları Birliği'nin 1986-87 yılı Konferans Dizisinin ikincisi Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Öğretim Üyelerinden Yrd.Doç.Dr. Gönül Hakyemez tarafından "Majistral İlaçların Yapımında Karşılaşılabilen Geçimsizlik Problemleri ve Çözümleri" konusunda verildi.

Eczanelerde üretimin mesleğimizin önemli etkinliklerinden birisi olduğu bilinci ile ve yeni Majistral Tarife'nin sizlerin kullanımına sunulduğu bugünlerde yararlı olacağı düşüncesi ile konferans tam metnini yayınlıyoruz.

TEB HABERLER

MAJİSTRAL İLAÇLARIN YAPIMINDA KARŞILAŞILABİLEN GEÇİMSİZLİK PROBLEMLERİ VE ÇÖZÜMLERİ

Yrd.Doç.Dr. Gönül HAKYEMEZ*

Günümüz eczacılığında Majistral ilaç terimi unutulmak üzere. Müstahzar ilaçların bizlere sağladığı rahatlık ve kolaylıklar bizlere ofisinal ve majistral ilaçları hemen neredeyse unutturmuş durumdadır. İster müstahzar ve isterse majistral ilaç olsun her ilacın FORMÜLASYONU ve HAZIRLAMA YÖNTEMİNİN SAPTANMASI önemli bir konudur. Mesleki bilgilerin çok iyi olmasını gerektirir. Her ikisi için de düşünülmesi gereken pekçok faktör vardır. Belli bir etken maddeyi belli bir dozaj şekli haline getirmek üzere hazırlarken bileşenlerin birbiri ile geçimliliğini ve preparatın tüketilinceye kadar stabl kalmasını sağlamak zorundayız.

İlacın terapötik etkinliğini, biyolojik yararlılığını fizikokimyasal özellikleri tayin etmektedir. Ancak kötü bir formülasyon ya da hatalı bir hazırlama tekniği en potent ilacı bile tamamen etkisiz hale getirebilir. Bilinçli bir formülasyon, yani ilacın fizikokimyasal özellikleri gözönüne alınarak bilgilice, akıllıca yapılan formülasyon ve seçilen hazırlama yöntemi biyolojik etkiyi garanti altına almaktadır.

Eczacılık eğitimi süresince öğrenciye etkili güvenilir ilacın yapılması ile ilgili her türlü bilgi çetli derslerin kapsamı içerisinde verilmektedir. Yani, iyi yetişmiş bir eczacı etken maddeye ve dozaj şekline göre formülasyon yapabilir, mevcut formül üzerinde tartışılabilir ve amaca en uygun, en etkili ilacı garantileyebilir.

Ancak günümüz eczacısı -özellikle bizde böyle- bütün bu sıkıntılardan kurtulmuştur. Artık ne ilacın formülünü düşünmek zorundadır, ne de onu nasıl yapacağını... Çünkü ilaç firmaları bizlerin adına bunu yapmaktadır. Bizlere de sadece ilaçları satmak kalıyor.

Tüm insanlar herşeyin en iyisine lâyıktırlar. Teknoloji yaşamımızı kolaylaştırmaktadır. Yaşam seviyemizi arttırırken bizlere daha yeni ilgi alanlarına yönelebilmeye olanağını vermektedir. Tam otomatik çamaşır makinesi varken çamaşırı elle yıkamayız. Bilgisayar ve gelişmiş hesap makineleri çağında çok haneli çok sayıdaki işlemi günlerce vakit harcayarak el ile yapmayız. Ama örneğin bu son örnekte iyi matematik bilmez ve aletimizi iyi tanımazsak telefisi mümkün olmayan hatalara ve daha da büyük vakit kaybına neden oluruz. Teknoloji bizi lüzumsuz külfetten kurtarır. Ama teknolojiye hakim değilseniz ondan yararlanamazsınız.

Günümüzde eczane eczacısının ilaç yapma görevi çok sınırlıdır. Ama neyi sattığını çok iyi bilir. Bilirdir ki bir sağlık hizmetlisi olarak diğer görevlerini gereğince yerine getirebilsin, bilgisi ile ilaç teknolojisini daha iyiye doğru yönlendirebilsin.

Meselenin çok önemli bir diğer yönü de şu.. Kişi başına düşen milli gelirin bir hayli az olduğu, sağlık sorunlarının bir hayli fazla olduğu, müstahzar ilaç fiyatlarının bu denli yüksek olduğu ülkemizde majistral ilaçlar bu kadar ihmal edil-

memelidir. Kaldı ki ileri teknolojiye sahip ülkeler de bile eczane üretimi önemini hala korumaktadır.

Bugün pekçok eczane ilaç yapma zahmetine katlanmamak için göz hekiminin yazdığı kolirleri, dermatologun yazdığı süspansiyon ve merhemleri, jinekoloğun yazdığı antiseptik ovul ve diğer preparatları hazırlamayı reddetmekte, reçeteyi geri çevirmektedir. Çünkü ondan alacağı paranın, tek bir müstahzar reçetesi ile birçok katını alabilmektedir. Neden uğraşsın?

Uğraşmalıdır!.. Çünkü eczacıdır. Eczacı ilacı yapan ve satan kişidir. Sadece satan değil. Eczacı kendine gönderilen her ilacı yapmak zorundadır. Burada "madden yok" gerekçesi de geçerli değildir. Müstahzar ilacı nasıl bulunduruyorsa onu da öyle bulundurmalıdır.

Müstahzar ilaçlar hekimler içinde bir kolaylık olmuştur. Bu nedenle majistral reçete sayısı her geçen yıl azalmaktadır. Ancak bunun bir nedeni de bu reçetelerin yaptırılmamasıdır. Eczanede reçetesini yaptıramayan hastalar bize, yani üniversiteye sık olarak müracaat ediyorlar.

Diyelim ki hekimler majistral reçete yazıyorlar ve eczanelerde bu reçeteyi kabul ediyorlar. Hastanın özel durumuna göre hekim tarafından yazılan bu reçetelerin yapımında eczacı zaman zaman bazı sorunlarla karşılaşabilir. Polifarmasinin rağbette olduğu, her semptomu göre bir etken maddenin formüle ilave edildiği geçtiğimiz yıllarda bu daha da büyük bir sorun idi. Formüldeki bileşen sayısı azaldıkça geçimsizlik ve stabilite sorunları da azalmaktadır. En sade formül, bileşen sayısı en az olan formül en emin, en az problemlidir.

Genel olarak geçimsizlik "Bir ilacın hazırlanmasında terkipteki maddelerin karıştırılmasının sakıncalı olması halidir veya hazırlanmasının herhangi bir şekilde güçlük göstermesi halidir." Yani ilaçların birlikte buldukları diğer maddeler ile etkileşerek istenmeyen bazı özelliklerin ortaya çıkması ve sonuçta amaçlanan farmakolojik etkiye ulaşamamaya neden olan olaydır.

Tanımda ilaçların etkileşmesinden söz ettik. Bir ilacın etkisi diğer bir ilaç tarafından değiştiriliyorsa (artma veya azaltma şeklinde) bu iki ilaç arasında etkileşme var demektir. Geçimsizlik, son yıllarda sık olarak sözü edilen bu "ilaç etkileşmelerinin" özel bir halidir. Bilindiği gibi ilaç etkileşmeleri üçe ayrılırlar:

1. Farmakodinamik etkileşmeler
2. Farmakokinetik etkileşmeler
3. Farmasötik etkileşmeler = Geçimsizlik

İlaç etkileşmelerinin ilk iki tipi, ilaç vücuda girdikten sonra meydana gelen etkileşmeleri kap-

sar. Farmasötik etkileşmeler ise ilaçlar vücuda girmeden önce, daha çok birleştirilmeleri yani ilaç şeklinin yapılması sırasında ve bazende yapıldıktan sonra meydana gelen etkileşmelerdir.

Konumuz majistral ilaçlarla ilgili olduğuna göre, majistral reçeteyi yani formülü yazan da hekim olduğuna göre geçimsizlik hekimin reçete yazma konusundaki eksik bilgilenmesinden veya dalgınlık ya da dikkatsizliğinden kaynaklanacaktır. Nedeni her ne olursa olsun bu sorunlu reçeteyi hazırlayacak olan eczacı;

1. Bu sorunu nasıl farkedecek?
2. Bu sorunu nasıl çözecek?
3. Hekime bu sorunu nasıl kabul ettirecektir?

Çok geniş kapsamlı olan bu soruların cevaplarını temel bilgi ve genel bilgi çerçevesinde vermeye çalışacağım. Sonuncu soru ile cevaplara başlıyorum.

Bir reçetede geçimsizlik söz konusu ise eczacı hekim bu konuda uyarmalıdır. Çözüm ya da reçete değişikliği özellikle ilacın dozu ile ilgili olduğunda mutlaka hekimin onayı ile olmalıdır. Bu yasal bir zorunluluktur.

Nadir de olsa hekim geçimsizliği amaçlamış olabilir. Bu hususta emin olmak gerekir. Bunlar çok özel durumlardır ve genellikle bilinirler. Bu reçeteler nasıl yazılmışsa öyle yapılırlar. Diğer geçimsizlikler ise düzeltilmelidirler. Eczacının doktorun amacını yorumlama kabiliyeti, bir geçimsizliği düzeltme kabiliyeti kadar önemlidir. Eczacı reçeteyi yaparken, reçetenin "subscription" kısmında verilen direktiflere bakarak ve hastayı ustaca sorgulayarak hekimin niyetini anlama konusunda genellikle bir sağduyu kazanabilir. Gene de bir kuşku taşıyorsa hekimle direkt temasa geçmelidir.

İnsanlarla sağlıklı ilişki kurabilen bir eczacının bilgisi ile bu sorunu, insanlarla sağlıklı ilişki kurabilen bir hekime kabul ettirebilmesi güç olmayacaktır.

Eczacı, her yeni ilaç piyasaya çıkarıldığında onu yakından tanımaya çalışmalı ve geçimsiz oldukları maddeleri bilmelidir. Bunun için ilgili firma temsilcilerinden bilgi isteyebilir ve mesleki yayınları izleyebilir. Her meslekte olduğu gibi eczacı için de güncelliği korumak hayati önem taşır.

İlk iki sorumuzu da sırası ile cevaplayalım. İlaç etkileşmeleri ve geçimsizliklerini önlemek, onları düzeltmekten daha kolaydır. Önleyebilmek için de önce farketmek gerek. Reçeteyi yapmadan önce geçimsizliği keşfetme zaman, madde ve para kaybını önler. Ama bu her zaman mümkün

olmayabilir. Sorunu farkedebilme olasılığı konu ile ilgili bilgi düzeyi ile orantılıdır.

Majistral reçetelerin hazırlanmasında karşılaşılan geçimsizlikler fiziksel veya kimyasal olabilirler.

FİZİKSEL GEÇİMSİZLİKLER

Fiziksel geçimsizlikler genellikle üniform olmayan, görünüşü hoş olmayan veya lezzeti hoş olmayan karışımlara neden olurlar. Dolayısı ile de üniform olmayan dozaj tehlikesine neden olurlar.

1. Karışmama, çözünmeme veya yetersiz çözünme.
2. Çökeltme
3. Katıların sıvılaşması
4. Katıların sertleşmesi
5. Süspansiyonlarda kekleşme, emülsiyonlarda faz ayrışması.

1. Karışmama, Çözünmeme veya Yetersiz Çözünme:

İki veya daha çok madde birleştirildiğinde karışmama ya da çözünmeme nedeniyle homojen bir preparat vermeyebilir. Örneğin:

Rx
Huile de ricine
Eau de menthe

Hintyağı, içimini kolaylaştırmak için kullanılan nane suyu ile karışmayacağından faz ayrışması olur. Emülsiyon oluşturulmazsa koku maskelenmez ve amaca ulaşılmaz.

Karışmama ile ilgili ikinci bir örnek:

Rx
Ichthyol 3 g
Goudron huile de lave 10 g
Excipient alcoolique qsp 100 g

İhtiyol suda çözünür. Maden kömürü katranı ise alkolde tam çözünmez ve sonuçta üçe yakın faz oluşur ve deriye homojen olarak sürülemez.

Çalkalayınız etiketi kullanılmalıdır.
Çözünmeme durumları için örnek

Rx
Chl. d'ephedrine 0.1 g
Huile d'amande douce 10 g

Rx
Sulf. n. atropine 0.05 g
Huile d'olive 10 g

İlki burun, ikincisi göz damlası olarak istenilen her iki reçetede de tuz şeklindeki alkoloitler yağda çözünmeyecektir. Hekime danışılarak baz hal-

deki alkoloitler kullanılmalıdır. Aksi takdirde ilaç çözünmediği için absorpsiyon sağlanamaz. Keza göz damlası için steril nötral zeytinyağı kullanılması gerekir.

2. Çökeltme

Bir maddenin çözeltilisine, o maddenin çözünmediği bir başka çözücü ilave edildiğinde madde çökebilir. Mesela müsilajlı ve albuminli maddeler ve bazı metalik tuzlar sulu çözeltilerine alkol ilavesinde çökerler. Alkolde çözünen maddelere su ilavesinde de çökeltme meydana gelebilir.

Rx
Teint. d'opium / aa 10 g
Teint. belladone

Afyon tentürünün bileşimindeki su belladon tentüründeki alkoloitlerin çökmesine neden olur. Ancak konsantrasyonları çok düşük olduğundan tamamen çökmezler. Aşılı kalarak bulanıklık yaparlar. "Çalkalayınız" etiketi yapıştırılmalıdır.

Kafur ve uçucu yağlar aromatik sulardan tuz ilavesi ile ayrılabilirler. Su moleküllerinin tuzla olan büyük ilgisi nedeniyle meydana gelen bu olaya tuzla çöktürme (= salting out) denilmektedir. Koloidal çözeltilere tuz ilavesinde de aynı durum meydana gelir.

Rx
Chlorale hydrate 15 g
Sodium bromide 11.25 g
Elixire aromatic q.s.ad 60 ml

Burada sodyum bromür ilavesi ile kloral alkolat'ın tuzla çöktürme olayı sonucu çözeltiliden ayrıldığı kabul edilir. Bu da karışmayan bir tabaka oluşumuna neden olur. Tehlikeli dozaj hatalarına neden olabilir. Berrak bir çözeltilinin elde edilmesi için ya % 50 üzerinde alkol ya da % 10'un altında alkolün kullanılması gerekir. Sodyum bromür % 50 alkolde çözünemeyeceğinden eliksiri su ve şurup ile değiştirmek ya da yeter miktar su ile alkol konsantrasyonunu % 10'un altına indirmek gerekir.

Keza birçok maddenin doymuş çözeltilisine başka çözünür maddelerin ilavesi halinde çökeltme meydana gelir.

3. Katıların Sıvılaşması

İlaç hazırlanmasında istenmeyen bir durum da kıvam değişiklikleridir. Katı karışımlar bazen ötektik karışımların oluşması veya bazende hidrasyon suyunun saliverilmesi gibi nedenlerle pat haline dönüşebilir ve hatta bazen sıvılaşabilirler.



Rx		
Aminopyrine	0.3 g	
Codeine sulphate	15 mg	
Belladone extract	10 mg	
Asetyl salicylic acid	0.2 g	
M.ft.Caps No 1 DTD	No 12	

Bu formül sıvılaşır ve birkaç gün içinde de yeşil renk almaya başlar. Aminopirin ve aspirin arasında bir ötektik karışım oluşur. Yeşil renk ise ekstrenin yeşil renginin kuvvetlenmesidir. Bu değişikliklerden sakınmanın yolu her bir kapsüle 50-60 mg MgO veya $MgCO_3$ ilave etmektir. Ancak bu diluent, reaksiyon veren bileşenler arasında bölünmelidir. Her iki karışım daha sonra hafif ve yavaş bir karıştırma ile birleştirilir ve diğer bileşenler daha sonra ilave edilir.

Bu tip preparatları yapmanın bir diğer yolu önce sıvılaşmanın oluşmasına izin vermek ve daha sonra bu sıvıyı yeter miktar kaolin veya $MgCO_3$ üzerine absorbe ettirmek ve homojen olana kadar karıştırmaktır.

KİMYASAL GEÇİMSİZLİKLER

Bunlar genellikle bir reçetenin bileşenleri arası kimyasal bir etkileşme sonucu ortaya çıkarlar. Bir kısmı bileşenlerin karıştırılması sırasında ani olarak ortaya çıkarlar ve gaz çıkışı, çökme veya renk değişikliği gibi görünür kanıtlarla çabuk fark edilirler. Hekim tarafından böylesi istenmemişse bu tip geçimsizliklerin düzeltilmesi gerekir. Bazı kimyasal reaksiyonlar ise daha yavaş bir hızla ilerlerler. Çoğu zamanda görünür bir kanıt vermezler. Bu tür geç oluşan geçimsizlikler, eğer terapötik aktivitenin % 10 kadarını kaybetmeden önce kullanılacaksa yapılabilirler. "Buzdolabında saklayın" etiketi aktivite kaybı hızını yavaşlatmaya yardımcı olabilir.

Kimyasal geçimsizlikleri önceden kestirme konusunda şöyle bir genelleme yapılabilir. Benzer aktif gruplara sahip bileşikler genellikle geçimlidirler. Buna karşılık farklı aktif gruplara sahip bileşenler bazen reaksiyon verebilirler. Bu çok genel bir ifadedir. Hangi tip bileşiklerin hangi tip reaksiyonlar verdiğini bilmek için iyi bir kimya bilgisi gereklidir. Kimyasal geçimsizlikleri şöyle sınıflandırabiliriz:

- 1) Oksidasyon
- 2) Redüksiyon
- 3) Resamizasyon
- 4) Çökme
- 5) Gaz çıkışı
- 6) Renk değişimi
- 7) Çimentolaşma

- 8) Gel oluşumu
- 9) Hidroliz
- 10) Görünmez değişmeler
- 11) Zehirli maddelerin oluşması
- 12) Vakum oluşumu sonucu şişe kırılması
- 13) Diğerleri

1. Oksidasyon

Bazı reçete bileşenleri havaya, normal olmayan muhafaza koşullarına veya ışığa maruz kaldıklarında, hatalı pH ayarlamalarında veya katalizörler mevcudiyetinde okside olabilirler.

En bilinen katalizörler: Fe^{+2} , Fe^{+3} , bakır veya krom gibi ağır metaller, aşırı hidrojen veya hidroksil iyonları, bakteri ve küflere ait enzimlerdir. Adrenalin, Fenilefrin, Isoproterenol, Apomorfın, Diamorfın, Menadion sodyumbisülfid, Morfin sülfat, Fentolamin, Prokainamid, Noradrenalin, Atropin, Sodyum aminosalisilat, Sodyum antimonitartarat, Sodyum aminohippürat, Dextroz, Sodyum glutamat, Prokain hidroklorür, Salfasetamid, Sulfonamid, Askorbik asit, v.s. gibi bileşikler oksidasyona yatkın bileşiklerin bir kısmıdır. Böyle maddelerin formülasyonları bazı özel tedbirleri gerektirirler. Antioksidanların, kelat yapıcı ajanların kullanımı gibi. Oksidasyon tipindeki kimyasal geçimsizliklere örnek bir reçete:

Rx		
Sodyum salisilat	8.00 g	
Sodyum bikarbonat	16.00 g	
Nane suyu k.m.	180.00 ml	
M.ft.sol.		

Bu çözelti beklemekle kararır. Salisilatın bir kinoid yapıya oksidasyonu alkali ortamda katalizlenmektedir. Sodyum bikarbonatın çıkarılması gerekir.

Oksidasyonun ileri kademesinde meydana gelen ve dikkat edilmesi gereken bir husus da patlayıcı karışımların oluşmasıdır. Oksidan maddeler redüktör maddelerle kimyasal olarak geçimsizdirler. Örneğin bütün organik bileşikler kuvvetli oksidanlarla (permanganatlar, kloratlar ve peroksitler ile okside olabilirler ve şiddetli patlamalar meydana gelebilir).

Örneğin:

HNO_3 ; gliserin, alkol, şeker, esans ile
 $KMnO_4$; gliserin, alkol, çeşitli organik maddeler ile

Kloratlar ; kömür, tanen, şeker ve çeşitli diğer organik maddeler ile patlayıcı karışımlar verebilir.

2. Redüksiyon

Reçetelerde redüksiyon reaksiyonları daha az

bilinirlerse de Ag, Hg ve Au tuzları ışık ile metalik forma indirgenebilirler.

3. Rasemizasyon

Genellikle azalmış farmakolojik aktiviteye neden olurlar. Adrenalin, dextroamfetamin, metamfetamin, norefedrin, efedrin, metilefedrin, noradrenalin v.s. ile sözkonusu olabilir.

4. Çökme

İki veya üç madde birleştirildiğinde çözünmeyen bir maddenin oluşması ile sonuçlanan bir kimyasal değişme sözkonusu olabilir. Ani olabileceği gibi yavaş yavaş da oluşabilir. Zamanla şisede meydana gelebilecek bazı çöküntüler maya, küf, mikroorganizma üremesinin sonucunda olabilir. Böyle bir gelişme de dolaylı bir kimyasal geçimsizliktir. Koruyucu sistem bir kimyasal reaksiyon ile inaktive olmuş demektir.

5. Gaz Çıkışı

Bileşenler arasında kimyasal bir reaksiyon sonucu genellikle asit-baz reaksiyonları sonunda oluşur- sulu ortamda asitlerle karbonatlar arası CO₂ çıkışı gibi. Karbonik asitten daha kuvvetli asitler karbonatlar ile CO₂ verir. H₃BO₃ gibi zayıf asitler vermez.

Borik asit ancak gliserin mevcudiyetinde gliseroborikasite dönüşür. Bu kuvvetli bir asittir.

Rx

Sodyum bikarbonat	5 g
Bismut subnitrat	10 g
Su k.m. k.m.	85 ml
M.ft.susp.	

Bu reçetenin yapılmasında bizmut subnitratın hidrolizi nitrik asit verir ve bu asitte bikarbonat ile reaksiyona girerek CO₂ çıkışı sonucu kapağı patlatabilir. Bismutsubnitrat yerine subkarbonat kullanılmalıdır.

6. Renk Değişimi

Çeşitli tipte kimyasal reaksiyonlar renkte değişiklik ile sonuçlanabilir. Mesela laksatif fenolftalein asit çözeltide renksizdir. Fakat alkali karışımlarda mor renklidir. Renkli disodyum tuzu kinoid yapıdadır.

7. Çimentolaşma

Bazı likit preparatlarda bileşenlerin bir kısmı veya tamamı çimentoya benzer sert bir kütle oluşturabilirler.

Bu olay, bazen bileşikler hidrat oluşturdukları

ında, polimerize olduklarında ya da yeni kristal şekillerine dönüştüğünde görülebilir.

8. Gel Oluşumu

Nadiren de olsa bazı maddeler ilavesinde çözeltilerde gel oluşabilir. Örneğin, Arapzamkı çözeltileri ferri tuzları ile gelatinize olurlar. Çünkü arapzamkı ile çapraz bağlar oluşturur ve oluşan polimer zincirler de jelleşmeye neden olur. cirlerde jelleşmeye neden olur.

Kolodyon da fenol ile jelatinize olur.

9. Hidroliz

Bazı maddeler suda hidrolize yatkındırlar ve bu değişme ısı, katalizörler, hidrojen iyonları ve hidroksil iyonları ile hızlanabilir.

Özellikle esterler, amidler hidrolize yatkındırlar.

10. Görünmez Değişmeler

Bazı kimyasal reaksiyonlar fiziksel değişikliğe neden olmadan terapötik geçimsizliğe neden olurlar. Sulu vasatta penisilin ve diğer antibiyotiklerin hidrolizi v.s. gibi.

11. Zehirli Maddelerin Oluşumu

Bazen iki madde arası kimyasal reaksiyon sonucu orijinal maddelerden daha toksik ürünler oluşabilir.

Buna eski ve klasik bir örnek KI ve kalomel arasındaki geçimsizlik verilebilir. Bu iki madde nem mevcudiyetinde çok toksik bir civa tuzu oluştururlar.

12. Vakum Oluşması Sonucu Şişe Kırılması veya Çökmesi

İlaçtaki bir kimyasal reaksiyon sonucu şişe içindeki vakum oluşumu nedeniyle defolu şişelerde içeri doğru kırılmalar görülebilir. Bu olayda, örneğin şurubun oksidasyonu şisedeki havadan oksijenin tükenmesine neden oluyor ve oluşan vakum sonucu şişe kırılıyor ya da plastik şişelerde içe çökme şeklinde deformasyonlar gözlenebiliyor.

13. Kimyasal Değişmenin Diğer Tipleri

Polimerizasyon, çifte dekompozisyon, substitisyon, katım reaksiyonları gibi değişik tiplerde reaksiyonlar da görülebilir.



GEÇİMSİZLİKLERİN DÜZELTİLMESİ

Buraya kadar verilen geçimsiz reçete örneklerinde çözümlerde verilmeye çalışılmıştır. Şimdi de bu konuya daha genel bir yaklaşımda bulunmaya çalışacağız. Birçok fiziksel ya da kimyasal geçimsizlik "Secundem artem" yani sanatımıza göre daha doğrusu farmasötik bilgi ve becerimizle halledilebilir. Dozla ilgili olmamak koşulu ile bu tipten çözümlerin hekime danışılması (mümkün olmadığı durumlarda) şart değildir. Ancak kullanılan metod ya da çözümü reçetenin kenarına not etmek yerinde olur. Bu, ayrıca reçetenin tekrarlanması durumlarında bir başka eczanenin farklı özellikteki ilacı hastaya vermesini de önler. Hastanın eczacılığa olan güvenini sarsmamak açısından önemli olabilir.

"Secundem artem" düzeltmeler

a) Hekime bildirmek şart değildir.

- * Karıştırma sırasını değiştirme
- * Çalkalayınız etiketi yapıştırma
- * Ofisinal maddelerle emülsiyon veya suspansiyon yapma
- * Reçetede verilen taşıyıcı için ilacın daha uygun şeklinin kullanılması
- * Diğerleri (diluentlerin, tamponların, koruyucuların ve benzeri inert maddelerin ilavesini kapsar)

NOT: Son iki madde için hekime bilgi verilmesi yerinde olur.

b) Hekimin onayını gerektiren değişiklikler

- * Dozda değişiklik gerektiren maddelerin ilavesi.
- * Ofisinal olmayan suspansiyon ve emülsiyon ajanlarının kullanılması
- * Önemli terapötik etkiye sahip sorunlu bileşenlerin formülden çıkarılması
- * Taşıyıcı değiştirme
- * İnaktif çökeleklerin süzülüp atılması
- * Sorunlu bileşenin ayrı olarak verilmesi
- * Belirlenen bir markayı başka bir marka ile değiştirme
- * Bir bileşeni değiştirme
- * Dozaj şeklini değiştirme

Karıştırma Sırasını Değiştirme

Bazı reçetelerde üç veya daha çok bileşenin karıştırılma sırası, sonucu önemli ölçüde etkiler.

Rx		
Magnesium carbonate	3.75 g	
Sodium bicarbonate	7.5 g	
Citric acid	7.5 g	
Distilled water	q.s.	250 ml

Bu reçetede her iki karbonatı solubilize ve nötralize etmek için yetersiz miktarda sitrikasit olduğundan karıştırma sırasına göre çözelti veya suspansiyon elde edilir. Eğer sitrikasit önce NaHCO_3 ile reaksiyona girerse bir miktar MgCO_3 çözünmeden kalacaktır ve bir suspansiyon oluşacaktır. Diğer taraftan eğer MgCO_3 sitrikasit ile çözündürülürse, Na_2CO_3 reaksiyon karışımında çözülecek ve bir çözelti elde edilecektir. Böyle durumlarda seçilen sıra hekimin ne istediğine bağlıdır.

Bir diğer örnek

Rx

Menthol	1.25 g
Camphor	0.8 g
Phenol	1.25 g
Salicylic acid (toz)	1.8 g
Boric acid (toz)	25 g
Talc	q.s. 120 g

Bu reçete; mentol, kafur ve fenol ile bir ötektik karışım yaparak ve talk ile bunu absorbe ettirilerek en iyi şekilde yapılabilir. Diğer taraftan salisilik asit, borik asit ile iyice karıştırılır ve iki karışım birleştirilir, elenir. Böyle şekilde bileşenleri gelişigüzel bir sıra ile karıştırırsak yeterince ince toz haline getirememeye riski vardır. Hatta bir pasta kütesinde elde edilebilir.

Ötektik karışımı hazırlayıp onu daha sonra bazı inorganik adsorbanlara (burada talk) emdirmek en iyi yol.

Çalkalayınız Etiketini Yapıştırma

Eğer çökelek bir "Çalkalayınız" etiketi yapıştırma zahmetinden başka bir zarar vermeyecekse, çalkalanınca kolay difüze olabilir çökelek temini gidilir. Uygun suspansiyon ajanları kullanılarak suspansiyon hazırlanabilir. Kek oluşturmamasına dikkat etmelidir. Keza yanlış dozaj tehlikesini önlemek için potent çökeleklere hastaya kullanılışla ilgili gerekli ikazlar yapılmalıdır.

Bir Bileşenin İlavesi veya Çıkarılması

Böyle bir durum için hekimin onayının alınması zorunludur.

Bazen geçimsizliğe, neden olan madde formül için çok önemli olmayabilir. Sorunlu madde eğer küçük bir terapötik değere sahip ise onu formülden çıkarmak en iyi yoldur.

Rx

Phenol	0.5 g
Menthol	0.1 g
Tragacanth	0.5 g
Olive oil	50 ml
Limewater	q.s. 100 ml

Kireç suyu ile zeytinyağı liniment oluşturur. S/Y tipi emülsiyon verir. Oluşan kalsiyum oleat emülsifiyan olarak yeterlidir. Kitre, S/Y tipi emülsiyon ile geçimsizdir. Hekim S/Y tipi emülsiyon istiyorsa kitre çıkarılmalı, Y/S tipi emülsiyon istiyorsa kireç suyu yerine su kullanılmalıdır.

Bir Bileşeni Değişirme

Eczacı genellikle belirtilen taşıyıcı ile ilacın en geçimli şeklini kullanmalıdır. Bu tür bir değişiklikte kullanılan ilaç miktarı, reçetede yazılı miktara eşdeğer olacak şekilde hesaplanmalıdır.

Bu konuda en sık karşılaşılan bir durum; geçimsiz iyonlara sahip tuzların geçimli iyonlarının tercih edilmesi şeklindedir. Örneğin ilacın klorür tuzu, bileşenlerden biri ile kimyasal reaksiyon sonucu geçimsizlik veriyorsa, geçimsizlik vermeyen diğer bir tuzu örneğin nitrat tuzu kullanılır.

Daha Stabl Şeklin Kullanımı

Mesela oral sulfonamidlerin çözeltisinden çok suspansiyonu tercih edilir. Suspansiyon olarak reçete edilirler. Çünkü çözünen tuzları stabl değildir. Lezzetli değildir ve oldukça alkalidir (Sülfasetamid istisna).

KAYNAKLAR

- 1) Güven, K.C., Ders notları 1978, İzmir.
- 2) Hoover, J.E., "Dispensing of Medication", Mack Publishing Company, Easton, (1976).
- 3) Carter, S.J. "Dispensing for Pharmaceutical Students" Pitman Medical, California (1975).
- 4) Remington's Pharmaceutical Sciences, 16. baskı Mack Publishing Comp., Easton (1980).