



GEÇİMSİZLİK



Farmasötik Teknoloji-IV

Doç.Dr.Müge Kılıçarslan

GEÇİMSİZLİK nedir ?

Etkin ve yardımcı maddelerin karıştırılmalarının sakıncalı olması, hazırlanmalarının zorluklar çıkarması veya tıbbi uygulamalarında istenmeyen etkilerin oluşması olarak tanımlanmaktadır.

Geçimsizlik durumu formülasyonda bulunan etkin maddeler arasında olduğu gibi etkin madde ile yardımcı maddeler arasında da olur.

Geçimsizlik-Incompatibility

- Gaz çıkışı,
 - Viskozite değişimi
 - Agregat oluşumu
 - Kuru maddelerin ıslanması-nemlenmesi
 - Sıvılaşma
 - Sıvıların jelleşmesi
 - Sertleşme
 - Zamanla patlayıcı madde oluşumu
 - Çözünmenin zorlaşması
 - Kristal oluşumu
 - Renk değişimi
 - Lezzet değişimi
- gibi belirgin değişimlerle kendini belli eder

Geçimsizlik çeşitleri

Geçimsizlik olayı ilacın ambalaj içinde ya da hastada kullanım sırasında ve sonrasında meydana gelmesine göre sınıflandırılırsa:

- In-vitro geçimsizlik
- In-vivo geçimsizlik

olarak ikiye ayrılabilir

Geçimsizliğin meydana geliş mekanizmasına göre:

- Fiziksel Geçimsizlik
 - Kimyasal Geçimsizlik
 - (Fizikokimyasal Geçimsizlik)
 - Farmakolojik Geçimsizlik
- olarak dört ana grupta incelenebilir

Fiziksel Geçimsizlik

Fiziksel değişimler sonrasında kristallenme, emülsiyonların fazlarının ayrışması gibi gözle görünen sonuçlar olabildiği gibi tad koku değişimleri homojenite bozulması gibi durumlar sıklıkla görülen fiziksel değişimlere örnek olarak gösterilebilir.

Fiziksel geçimsizlik

1. Aralarında karışmama
2. Tam olmayan çözünme durumu
3. Sertleşme veya yumuşama
4. Havanın rutubetinin etkisi

1. Fiziksel geçimsizlik

1.1.Aralarında karışmama

- Bazı sıvılar birbirleriyle ne kadar şiddetli olursa olsun karışamaz.
- Örneğin silikon su ile karışmaz.
- Emülsiyonlarda ya da süspansiyonlarda olduğu gibi bazı yardımcı maddelerin kullanımı ile birbirine karışamayan sıvıların karışabilmesi sağlanır.
- Birbiri ile karışmayan sıvıların ayrılması durumuna örnek olarak alkolde çözülmüş olan yağların su ilavesiyle ayrılması verilebilir.

1. Fiziksel geçimsizlik

1.1.Aralarında karışmama

Rx

Kloral hidrat 15 g
Sodyum bromür 11.25 g
Aromatik eliksirym..... 60 ml

Kloral ve eliksirdeki alkolün karışımı sonucu **kloral alkolat** oluşur ve bu madde sodyum bromür ile bir arada iken **karışmayan bir sıvı tabakası halinde üstte ayrışır.**

Hastanın bu fazlardan herhangi birini içmesi toksik reaksiyon ile sonuçlanır.

Formüldeki alkol oranının % 10 dan az ya da % 50 den fazla olması halinde preparat çözelti formunda kalır.

1. Fiziksel geçimsizlik

1.1.Aralarında karışmama

Rx

Fenol % 2

Sodyum sülfat % 5

Distile suym..... 120 ml

Fenol ve sodyum sülfat yanyana gelince **bulanıklık ve ayrışma** gözlenir.

- Fenol gliserinde çözünür.
- Fenolu gliserinde çözüp sodyum sülfat ile karıştırınca ayrışma gözlenmez.

1. Fiziksel geçimsizlik

1.2. Tam olmayan çözünme durumu

- Çözünme durumu etkin maddenin absorpsiyonu açısından önemli bir durum olup, bu nedenle de mümkün olduğu kadar etkin maddelerin çözünmüş hallerinin vücuda verilışı tercih edilir.
- Zamklar alkolde;
- Reçineler suda çözünmez.

1. Fiziksel geçimsizlik

1.2. Tam olmayan çözünme durumu

Rx

Terpin hidrat 2.5 g

Basit şurupym.....100 g

1. Terpin hidrat basit şurupta çözünmez, alkolde çözünür. Bu nedenle şurup miktarının yarısı kadar alkol (90 derece) kullanılarak terpin hidrat çözülür ve basit şurup ile 100 g'a tamamlanır. Bu şekilde ilacın etkinliği değişmez.
2. Terpin hidratı CMC, MC, kitre zamkı, arap zamkı gibi bir süspansiyon ajanı ile süspande ederek hazırlamaktır. Etikete çalkalayınız uyarısı ile hastanın homojen olarak etkin maddeyi alabilmesi sağlanır.

(Terpin hidrat: ekspektoran, akut/ kronik bronşitte)

1. Fiziksel geçimsizlik

1.2. Tam olmayan çözünme durumu

- Çözünürlüğün geçimsizlik olduğu durumlarda,
- çözünürlük artırıcı maddelerden yararlanmak,
 - karışmayan sıvıları emülsiyon ya da süspansiyon haline getirmek,
 - katı çözünen maddenin partikül büyüklüğünü öğütme ile küçülterek çözünme oranını artırmaya çalışmak,
- gibi önlemler alınabilir.

Özellikle de dozun az olduğu durumlarda çözünmenin artırılması ya da hastaya çözünmemiş olan maddenin homojen şekilde verilmesi önemli olacaktır.

1. Fiziksel geçimsizlik

1.2. Tam olmayan çözünme durumu

- Bir maddenin çözeltisine, o maddenin çözünmediği ikinci bir çözücü ilave edildiğinde madde çöker. Bu durum da çözünmeme tipi geçimsizliğe örnek verilebilir.
- Reçinelerin alkollü çözeltilerine su ilavesi ile, metal tuzları,
- Albuminli ve musilajlı maddelerin sudaki çözeltilerine de alkol ilavesi ile bu maddeler çöker.

1. Fiziksel geçimsizlik

1.2. Tam olmayan çözünme durumu

Rx

Belladon tentürü 15 ml

Afyon tentürü 15 ml

Bu karışım yaş ve kiloya bağlı olarak suya 10-15 damla damlatılarak kullanılır. Spazmolitik ve antidiyareiktir.

Bu iki tentürün karıştırılması ile bulanıklık ve çökme meydana gelir. Bunun nedeni tentürlerin alkol ya da alkol-su içinde hazırlanmaları ve bu iki tentür karıştırılınca formüldeki alkol derecesinin düşmesidir.

Formüldeki iki tentür ayrı ayrı hazırlanıp saklanmalı ve kullanım sırasında karıştırılmalıdır.

1. Fiziksel geçimsizlik

1.3. Sertleşme veya yumuşama

- **Sertleşme:** Bazı tozların kaşe ya da kapsül halinde verilmesinde karşılaşılabilen bir sorundur.
- Özellikle kapsüllerin hazırlanmasında kapsül makinasındaki bastırma sırasında toz partikülleri arasındaki bağlar-köprüler sıkılaşabilir ya da ortamdaki neme bağlı olarak bu tip maddelerde kristaller arasında hidratasyon köprüleri oluşarak uzun süreli beklemelerde ağırlığın da etkisi ile taşlaşabilirler.

Fiziksel geçimsizlik

1.3. Sertleşme veya yumuşama

- Sodyum bikarbonat
- Bizmut subnitrat
- Magnezyum oksit
- Kalsiyum karbonat

gibi maddeler tek başlarına ya da birlikte kullanımlarında sertleşirler hatta taşlaşırlar.

- Kükürt,
- Magnezyum
- Kalsiyum trifosfat
- Kalsiyum karbonat

da yine birlikte kullanımlarında taşlaşabilirler.

Taşlaşma olayı özellikle yaşlı hastalarda barsak tıkanmalarına neden olabilmektedir. Bu tür maddelerin kaşe ya da kapsül halinde verilmesinde 5 günü aşmayan dozda hazırlanarak ve hasta bu konuda uyarılarak bekletmeden kullanması sağlanmalıdır.

Fiziksel geçimsizlik

1.3. Sertleşme veya yumuşama

MAGNESİE CALCİNE

bizmut subnitrat + Ca

bizmut subnitrat + Mg

ile sertleşme görülür ve suda çözünemez, bu şekilde verilirse barsakta tıkanmaya neden olabilir.

Fiziksel geçimsizlik

1.3. Sertleşme veya yumuşama

Yumuşama: Sıvı hal alma durumudur. Sıvı hal alma sebeplerinden biri ötektik karışım oluşmasıdır.

Ötektik karışımlar; oda sıcaklığında tek başlarına katı halde iken belli bir oranda karıştırıldıklarında erime derecelerinin düşmesi ile sıvılaşır. Bazı durumlarda erime derecesi oda sıcaklığının altına düşebilir.

Fiziksel geçimsizlik

1.3. Sertleşme veya yumuşama

- salol – kafur,
- fenasetin – timol,
- rezorsin – kafur.
- Kafur – naftol,

%44 kafur, %56 salol karışımının ötektik noktası 6 derecedir. Kafur miktarı yükseldikçe ötektik nokta yükselir.

Fiziksel geçimsizlik

1.3. Sertleşme veya yumuşama

Yumuşayan maddelere örnekler:

- **Antipirin:** Antifebrin, kafur monobromür, kloralhidrat, hekzametilen tetramin, kafur, mentol, sodyum salisilat, piperazin, salol.
- **Kinin HCl,** kloralhidrat, fenol, rezorsin.
- **Aspirin:** fenasetin
- **Mentol:** kloralhidrat, naftol, fenasetin, salol, fenol, rezorsin, timol
- **Fenol:** Mentol, timol, kloralhidrat, fenasetin, rezorsin

Fiziksel geçimsizlik

1.3. Sertleşme veya yumuşama

Rx

Aminopirin 300 mg

Kodein sülfat 15 mg

Belladon ekstresi 10 mg

Aspirin 200 mg

1 kapsül içindir, 20 kapsül hazırlayınız.

Reçetede **aspirin ve aminopirin sıvılaştırma** oluşumu nedeniyle 3 gün içinde preparatın sıvılaştırılmasına neden olur. Oluşan sıvı belladon ekstresi nedeniyle yeşil renk alır.

Ötektik karışım oluşturan maddeler karıştırılmadan önce eşit ağırlıkta MgO, MgCO₃ gibi adsorban maddeler ile karıştırılmalıdır.

Fiziksel geçimsizlik

1.3. Sertleşme veya yumuşama

- Bir de kimyasal değişim sonucu yumuşama olur. Asit ve alkali özellikteki maddelerin karıştırılmasında görülür. Kristal suyu içeren maddelerin karıştırılmasında çifte tuz oluşumu ile kristal suyu serbest hale geçer.
- Örn: **Kafein-sitrik asit** karışımında kullanılan sitrik asit susuz olmalıdır.

Fiziksel geçimsizlik

1.4. Havanın neminin etkisi

- Maddeler havanın neminin fazla olması nedeniyle kimyasal değişimlerin yanı sıra fiziksel değişimlere de uğrar. Bazı maddeler sıvı oldukları halde bile havanın nemini çekme eğilimindedir.
Örn: Nitrogliserin –(trinitrin).
- Ya da dışarının hava basıncı az olunca madde kendi yapısındaki nemi verir ve çiçeklenme olur.
- Nem ile polimorfik değişimler de sıkça görülür. Stabilité açısından polimorfik değişimler önemlidir.

2. Kimyasal Geçimsizlik

Formülde yer alan maddelerin arasında meydana gelen kimyasal reaksiyondan doğar.

- Bu tip geçimsizliğin sebepleri:
Hidroliz,
redüksiyon,
oksidasyon,
rasemizasyon veya diğer kimyasal reaksiyonlar olabilir ve

2. Kimyasal Geçimsizlik

- madde çökmesi,
- gaz çıkışı,
- su tutma veya kaybetme,
- ısı alışverişi,
- kompleks veya şelat oluşumu,
- renk değişikliği şeklinde sonuçlanır.



2. Kimyasal Geçimsizlik

- **Oksidasyon**

Özellikle çözeltilerde büyük problem meydana getiren bu olayda hava, saklama sıcaklığı, ışık, pH değeri ve ağır metaller (demir, bakır) katalizörlüğü, maya ve bakteri enzimleri etkilidir.

Adrenalin, fenilefrin, morfin, kodein, C vitamini (sulu ortamda), aspirin (sulu ortamda) kolay oksitlenir.

Isı bu reaksiyonu artırır.

2. Kimyasal Geçimsizlik

- **Oksidasyon**
- Sıvı ve katı yağlarda aldehitler ve vitaminler kendileri bazen antioksidan olarak kullanıldıkları halde genellikle otooksidayona uğrar ve bu değişme zincirleme reaksiyon olarak devam eder.



2. Kimyasal Geçimsizlik

- **Oksidasyon**

Oksidasyon kaynaklı geçimsizliğin önlenmesi için

- Ortama antioksidan ilave edilmelidir. Antioksidanlar ortamdaki ilk enerjiyi üstlerine alıp maddenin oksitlenmesini önlerler.
- Ambalaj materyali de oksidasyonu önleyebilir.
- Oksidasyon ışık karşısında ve ağır metallerin katalizörlüğünde hızlanır.
- Antioksidanlar,

2. Kimyasal Geçimsizlik

- Oksidasyon

Suda çözünenler : Na-sülfıt
Na- bisülfıt
Sistein
Askorbik asit

Yağda çözünenler : Butil hidroksi toluen
Butil hidroksi anisol
Nordihidroguaryetik asit
Amil gallat
Propil gallat
Alfa tokoferol

2. Kimyasal Geçimsizlik

- **Redüksiyon**

Oksidasyona oranla daha az gözlenir. Au, Ag, Hg içeren preparatlarda rastlanır. Böylece metalik bileşikler tuzundan ayrılarak açığa çıkar

- **Rasemizasyon**

Bileşiklerin kimyasal yapısında belli bir değişiklik olmadan optikçe aktif şekli değişebilir ve inaktif şekli meydana gelebilir.

Örn: Adrenalin, efedrin, noradrenalin...

2. Kimyasal Geçimsizlik

- **Çöktürme**

İki ya da daha fazla maddenin çözelti halinde birbiri üzerine etki ederek çözünmeyen bir madde meydana getirmesi ve çökmesidir. Yavaş ilerleyen bir reaksiyonla ve zamanla oluşan çökme sonucu flokülan yapıda bir çökelek meydana gelir.

- **Gaz çıkışı**

Kimyasal reaksiyon ile CO₂ çıkışı varsa, reçete hazırlandıktan sonra ambalajın ağzı gaz çıkışı bittikten sonra kapatılmalıdır. Sulu ortamda asitlerle beraber karbonatlar CO₂ verir, örn: Magnezyum sitrat limonatası (MgCO₂ oluşur)

2. Kimyasal Geçimsizlik

Renk değişimi

- Kimyasal reaksiyonların pek çoğunda geçimsizlik renk değişimi
- pH ya bağlı olarak preparatlarda renk değişikliği gözlenir.
- Fenolftalein: asit ortamda renksiz, bazik ortamda pembe-mor

Patlayıcı karışımlar

- Asit ve baz varlığında CO₂ çıkışıyla beraber patlama olabilir.
- HNO₃ (nitrik asit), alkol, şeker, gliserin karışımı patlar
- Trinitrogliserin kalp rahatsızlıkları tedavisinde kullanılır.
- KMnO₄ toz halde gliserin, alkol ile
- Potasyum klorat kömür, şeker, tanen, organik madde ile patlar.

2. Kimyasal Geçimsizlik

- Bazı kimyasal reaksiyonlar sonucunda toksik maddelerin oluşma riski vardır.
- Kalomel ile antipirin birlikte verilince çok toksik civa-antipirin kompleksini oluşturur.
- Yanıklarda tanenle beraber civalı merhemler kullanıldığında ağır karaciğer harabiyeti söz konusudur.
- Alkoloidler de iyodürlerle, bromürlerle ve salisilatlarla zor çözünen tuzlar oluşturur ve çöker.
- Drajelerde primer ve sekonder aminlerle laktoz birlikte kullanılınca glikozaminler oluşur ve rengin sarıdan kahverengi olmasına neden olur.

2. Kimyasal Geçimsizlik

- **Hidrolitik değişiklikler**
- Bir reaksiyonun oluşması sırasında ortamdan ısı alınıyorsa endotermik veya ortama ısı veriyorsa **ekzotermik** reaksiyon adı verilir. Reaksiyonun ekzotermik ya da **endotermik** oluşuna bağlı olarak ortamı soğutmak ya da ısıtmak gerekir.
- Eğer ortamda ısı çıkışı varsa reçetedeeki uçucu maddelerin buharlaşarak ortamdan ayrılmasını önlemek gerekir. **Hidrolitik reaksiyon**, maddenin kimyasal yapısına bağlı olarak sulu ortamda kimyasal bileşenlerine ayrılmasıdır.

2. Kimyasal Geçimsizlik

- **Hidrolitik değişiklikler**
- **Aspirinin** sulu ortamda hidrolizi örnek verilebilir. Bu nedenle aspirinin çözelti şeklinde preparatları mevcut değildir.
- **Penisilin** preparatlarında laktam bağı hidrolize uğrar. Sadece Ciliasin sıvı praparat şeklinde bulunur, bu ilaç suda hidrolize olmayan ester formundadır.
- **Penisilin süspansiyonları** liyofilize halde hazırlanır ve kullanılacağı zaman sulandırılır. Çünkü sulu ortamda hidrolize uğrar ve penisilloik asit ve penilik asit şeklinde ayrılır. Oluşan penisilloik asitin terapötik etkisi yoktur.
- Yine **kloramfenikol** amid bağı hidrolizine uğrar,
- **Atropin** sulu ortamda tropik asit ve apoatropin şeklinde hidroliz olur. Apoatropin sıcaklık arışı sonucu belladonin şekline döner ve bu madde toksiktir.

3. Fizikokimyasal Geçimsizlik

- Fiziksel ve kimyasal geçimsizliğin bir arada olmasıdır.
- Özellikle iki fazlı sistemlerde bu değişimlere rastlanır. Zaten kendileri de bulanık sistemler olduğundan çökmeyi fark etmek güçleşir.

3. Fizikokimyasal Geçimsizlik

- Emülsiyon, süspansiyon gibi dispers sistemlerde ısıtma, santrifüj, yanlış tipte emülgatör ilavesi , dilüsyon gibi nedenlerle faz ayrılması,
- Dondurma ya da çözme gibi işlemler sırasında bileşiklerin yapısında bozulma olması,
- CMC, MC çözeltilerinde elektrolit ilavesi ile çökme olması, ya da MC müsilajına alkol ilavesi
- MC çözeltilerine tuz ilavesi ile bulanıklık oluşur.

3. Fizikokimyasal Geçimsizlik

- Anyonik ve katyonik y.e.m.lerin biraraya gelince geçimsizlik nedeniyle çökmesi/ bulanması. Anyon aktif sodyum lauril sülfatla katyonik zefiran birlikte kullanılırsa çökme meydana gelir ve katyonik deterjanın antiseptik etkisi kaybolur.
- Koloidal gümüş çözeltisinin NaCl'ün kafi miktarının ilavesi ile çökme olacaktır.
- Alkol iyi bir çözücü olmasına rağmen YAM ve viskozluk verici maddelerle kininle ve pantokainle fizikokimyasal geçimsizlik olur.

4. Farmakolojik Geçimsizlik

- Maddelerin organizmada istenmeyen etki meydana getirmesi olayıdır.
- Etkin madde veya preparatın hastaya verilmesi sırasında veya verildikten sonra ilacı alan kişilerde görülen ve preparatın hazırlanış amacından uzaklaşıldığını gösteren olaylar ve bunların sonuçlarıdır.

Bu istenmeyen etkiler:

- Yan etki meydana gelmesi
- Etkinin azalması
- İlacın zehirli hale gelmesi şeklinde görülür.

Farmakolojik geçimsizliğin nedenleri

- Yüksek dozda ilacın hastaya verilmesi
- Yardımcı madde veya etkin maddelerin toksisitesinin yükselmesi
- İlacın emilme hızının artması
- İlacın sık verilmesinden dolayı birikme yapması
- Aynı anda alınan ilaçlar arasında antagonist etki
- Bazı ilaçların vücut sıvılarında kimyasal değişime uğraması
- Birbirlerini etkileyerek oluşan kimyasal reaksiyon sonucu toksik madde oluşumu
- Kontrendikasyonların tespit edilmemiş olması

olarak sıralanabilir.

4. Farmakolojik Geçimsizlik

Farmakolojik geçimsizlik şu üç ana başlıkta incelenebilir.

- İlaçların organizma sıvılarında tahribi
- İlaçların bir arada alınmasıyla organizmada kimyasal reaksiyon oluşumu
- Antagonizma

4. Farmakolojik Geçimsizlik

4.1. İlaçların organizma sıvılarında tahribi

- Genellikle enzim ve hormon preparatlarında görülür.

Örnek:

- İnsulin ve
- Hipofiz hormonları oral ve peroral olarak inaktiftir.
- Progesteron, ACTH ,gonodotrop hormon, peroral alımda inaktif. Mide ve barsakta parçalanır.

4. Farmakolojik Geçimsizlik

4.2. İlaçların bir arada alınmasıyla organizmada kimyasal reaksiyon oluşumu :

- Santonin veya eğreli otu hint yağı ile verilince etkin maddenin absorpsiyonu artar buna bağlı olarak zehirliliği artar.

4. Farmakolojik Geçimsizlik

4.3. **Antagonizma:** Tek tek yararlı oldukları halde birlikte alımlarıyla zararlı etkiler oluşturur. Birinin etkisini bir diğeri aşırı derecede artırabilir.

Örnek:

- **Papaverin** etkisini sülfamidler artırır ve toksik hale gelir.
- **Adrenalin:** pilokarpine verilmez.
- **İnsulin** ve adrenalin arasında vardır. İnsulinle doğan hipoglisemi adrenalin ile normale döner.
- **Kürar:** Sitrik asit ile ortaya çıkan toksisite, kürarla önlenir.
- **PABA** ve sülfamidler arasında antagonizma vardır. Sülfamidlerin streptokoklardaki inhibitör etkisi PABA ile yok olur.

4. Farmakolojik Geçimsizlik

4.1. Antagonizma

- YAM lerden **Tweenler** antibakteriyel etkiyi azaltır.
- **Gümüş nitratla** muamele edilmiş yaralara **iyodoform** tatbik edilmemelidir, tahriş yapar.
- **Etanollü iyot çözeltisi** sürülmüş yere **süblime çözeltisi** ile pansuman yapılırsa civa zehirlenmesi görülür.
- **Antibiyotiklerle antiasitlerin** kullanımında antiasitlerin adsorban etkisinden dolayı antibiyotiklerin absorpsiyonu azalabilir.
- **Penisilin** ile **tetrasiklinlerin** birlikte kullanımı bakteriyostatik etkiyi azaltır. Menenjitte bu nedenle birlikte kullanımları istenmez.

4. Farmakolojik Geçimsizlik

4.1. Antagonizma

- Tetrasiklin ile sülfamid kombinasyonlarında da tesir azalması görülür.
- Demir içeren ilaçların kahve gibi tanenli besinlerle alınmaması gerekir.
- Tetrasiklinlerin süt ürünleri ile beraber alınmaması gerekir.
- Antibiyotikler asit ortamda inaktive olacağından asitli içeceklerle, meyva suları ile beraber alınmamalıdır.
- Analjezikler (aspirin gibi) tolbutamid ile beraber verildiğinde hipoglisemik etki gözlenir.
- Antikoagulanlar, sedatifler, trankilizanlar ya da barbituratlar ile beraber verildiğinde antikoagulan etki zayıflar.

İlaçlar arası etkileşmeler

İlaçların vücuda alınmasından sonra

- 1- Absorbsiyon aşamasında
- 2- Plazma proteinine bağlanarak
- 3- İlacın dokuda dağılma aşamasında
- 4- İlacın değişimi aşamasında
- 5- Böbrekten atılım aşamasında etkileşmeler olabilir.

Geçimsizlikte, geçimsizlik durumunu gidermek için yapılabilecek işlemler

- 1- Karıştırma sırasını değiştirmek
- 2- Maddeleri kendi ağırlıkları kadar adsorban madde ile karıştırmak
- 3- Saklama şartları-buzdolabında saklama, hava, ışık ve nemden korumak
- 4- Ambalajlama aşamasından önce reaksiyonun bitmesini beklemek
- 5- Ortama madde ilavesi, (inert çözücü ilavesi, seyreltici ilavesi, dolgu maddesi ilavesi)
- 6- Reçeteden madde çıkartılması
- 7- Kristal şeklinin değiştirilmesi
- 8- Dozaj şeklinin değiştirilmesi



Karıştırma sırasını değiştirmek



Rx

Magnezyum karbonat 9.75 g

Sodyum bikarbonat 7.5 g

Sitrik asit 7.5 g

Distile suy.m..... 200 ml

Bu reçete hazırlama sırasına göre süspansiyon ya da dispers sistem olabilir. Sitrik asit NaHCO_3 ile karıştırılıp MgCO_3 ilave edilirse, MgCO_3 çözünmez.

Nedeni sitrik asitin, hem NaHCO_3 hem de MgCO_3 'ü nötralize edememesidir.

Çözümü, sitrik asit ve MgCO_3 karıştırılır. NaHCO_3 suda çözülür. Bu iki karışım karıştırılır.

Karıştırma sırasını değiştirmek

Rx

Çinko sülfat 4 g

Potasyum sülfür4 g

Su 100 ml



Preparatta kimyasal geçimsizlik söz konusudur, çözelti halinde hazırlanamaz. İki maddenin sulu ortamda bir araya gelmesi ile çinko sülfür meydana gelir ve koyu sarı, kıvamlı bir bulanıklık şeklinde çökme gözlenir.

Her iki madde ayrı ayrı hazırlanarak verilmelidir.

Maddeleri kendi ağırlıkları kadar adsorban madde ile karıştırmak

Rx

Mentol 1.25 g

Kafur 1.25 g

Salol 0.8 g

Salisilik asit 1.8 g



Ötektik karışım meydana gelir. Bu durumu önlemek için her bir madde kendi ağırlığı kadar inert-adsorban bir madde ile (Talk, $MgCO_3$, $CaCO_3$, MgO) karıştırılmalıdır.

Saklama şartlarını değiştirmek

- Buzdolabında saklamak,
- Sulu ortamda hidrolitik reaksiyon varsa reaksiyon hız sabitesini düşürmek üzere preparat buzdolabında saklanabilir.
- Ortamda koruyucu varlığına rağmen küf, maya, mantar üremesine engel olmak için preparat buzdolabında saklanabilir.



Saklama şartlarını değiştirmek

- Hava, ışık ve nemden korumak,
- Ambalaj olarak renkli şişe kullanılabilir, kapakta nem çekmek üzere desikan madde yer alabilir ve hermetik olarak kapalı kaplar kullanılabilir



Saklama şartlarını değiştirmek

Rx

Bizmut subnitrat 0.5 g

Sodyum bikarbonat 0.5 g

Bu preparattaki maddeler bir arada iken zamanla preparatın nem çekmesi sonucu katı maddenin setrleşmesi şeklinde geçimsizlik oluşur.

Bu nedenle nem çekmeyecek şekilde saklanmalıdır.



Ambalajlamadan önce reaksiyonun bitmesini beklemek

Rx

Bizmut subnitrat 10 g
Sodyum bikarbonat 5 g
Nane suyu 85 ml



Bu preparattaki maddeler bir arada iken gaz çıkışı (CO_2) şeklinde kimyasal geçimsizlik oluşur. Bu nedenle preparat hazırlandıktan sonra hemen şişelenmez. Asit-baz reaksiyonu sonucu oluşan karbondioksit çıkışının bitmesi beklenir.

Ortama madde ilavesi



- İnerit çözücü ilavesi,
- Seyreltici ilavesi,
- Dolgu maddesi ilavesi
- Reçetenin etkinliğini değiştirmeden ortama süspansiyon yapıcı ilavesi,
- Salisilik asit, aspirin çözeltileri için ortama tampon ilavesi
- Ötektik karışımlarda ortama seyreltici olarak talk, MgO vb. ilavesi
- Rezorsin-salisilik asit-gülsuyu-alkol reçetesinde olduğu gibi çözücü oranları değiştirilebilir.

Reçeteden madde çıkartılması

Rx
Fenol 0.5 g
Mentol 0.1 g
Kitre zamkı 0.5 g
Zeytinyağı 50 ml
Kireç suyu ..ym... 100 ml



Kitre zamkı ortamdaki elektrolit varlığında çöker. Ayrıca zeytinyağı ve kireç suyunun içerdiği kalsiyum arasında sabunlaşma reaksiyonu ile kalsiyum oleat sabunu oluşur.

Bu reçetede ki kire zambının tedavi edici etkisi söz konusu değilse ortamdaki çıkarılabilir ya da yerine başka bir süspansiyon ajanı kullanılabilir. Yine kireç suyu yerine farklı bir sıvı-çözücü seçilebilir.

Kristal Őeklin değiştirilmesi

- Maddenin tuzunu bazı ile ya da farklı bir tuzu ile değiştirmek.
- Ancak bu durumda hazırlanan ilaç bir önceki ile biyoeŐdeęer değil, terapötik eŐdeęerdir.

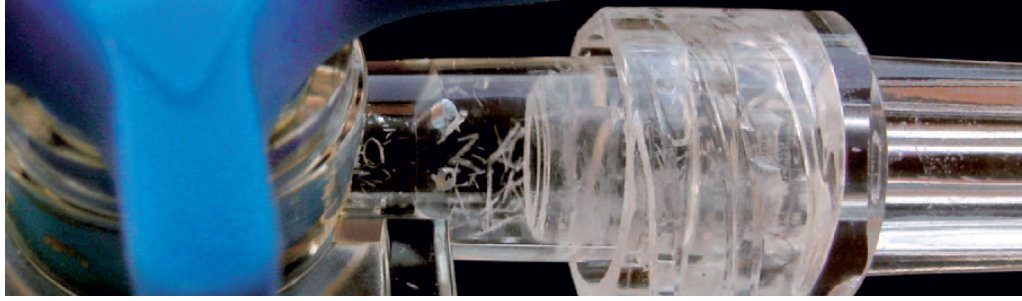


Dozaj şeklinin değiştirilmesi

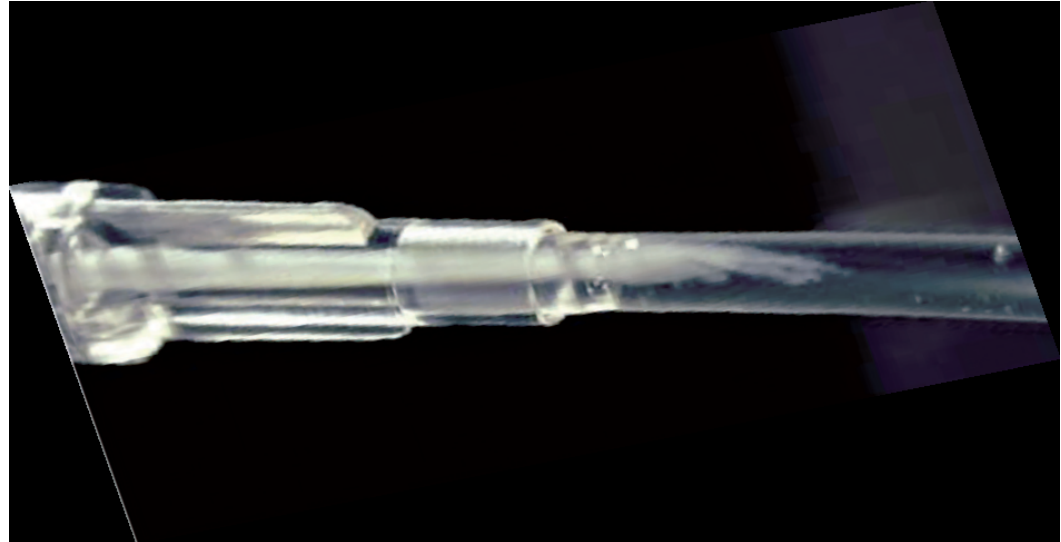
- Reçeteyi çözelti olarak hazırlamak yerine süspansiyon ajanları kullanarak süspansiyonu hazırlanabilir. Ya da karışmayan sıvılar emülsiyon haline getirilebilir.
- Suda çabuk bozulan etkin maddelerin liyofilize edilerek, çözücüsü yanında ayrı verilmesi mümkündür.
- Tablette efervesan reaksiyon söz konusu ise ya da ötektik karışım varsa kapsül içinde preparat hazırlanabilir.

Diğer bazı örnekler

- **Kaplama** yapılan formülasyonlarda polisakaritler aljinik asit, tragakant zamkı, pektin, arap zamkı, CMC, CAP, HPMCP gibi selüloz deriveleri, polimetakrilik asitler; katyonik koruyucu ajanlarla, renk veren maddeler, **surfaktanlarla reaksiyona** girer.
- **Lateksler elektrolitlere duyarlıdır.** Suda çözünür gıda boyaları kuvvetli elektrolit yapıdadır. Koagülasyona neden olabilirler.



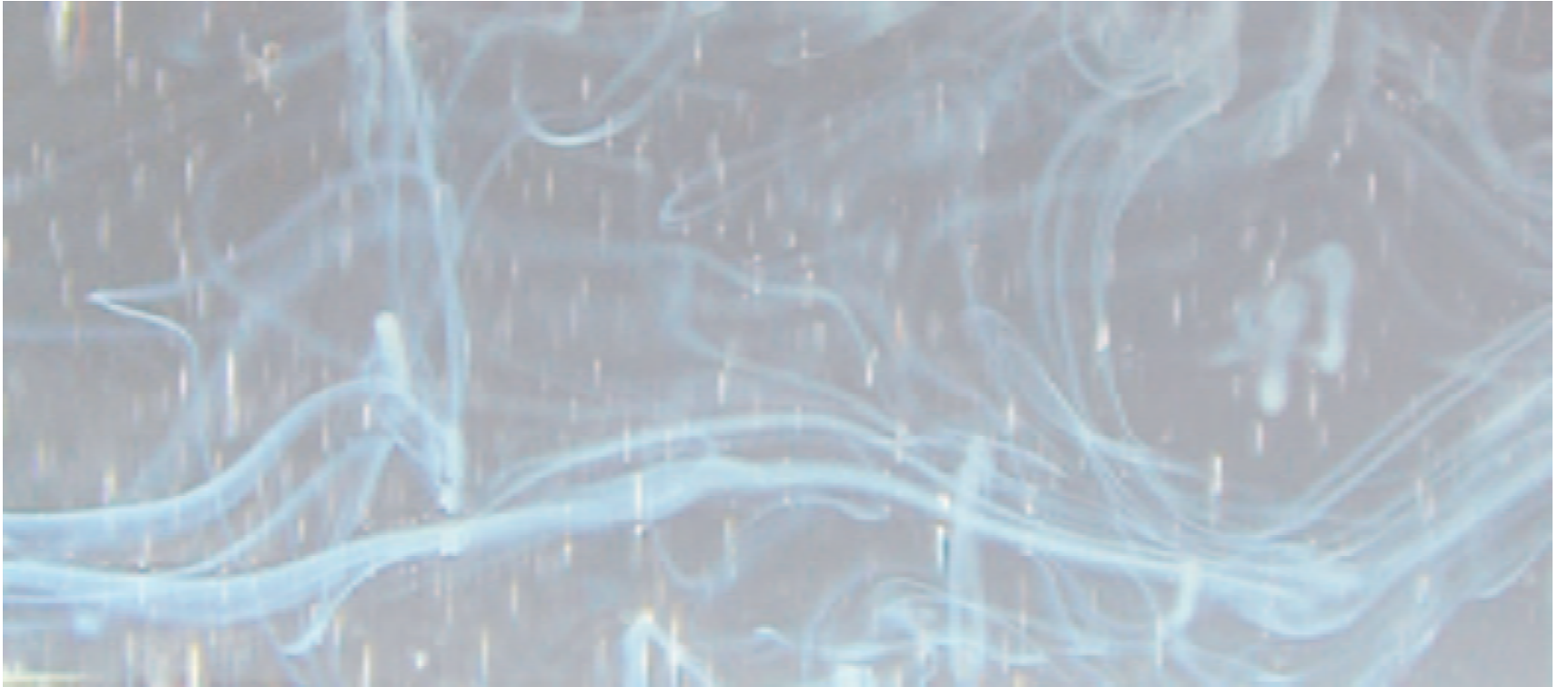
Midazolam ve Ketamin partikül oluşumu-Kimyasal çökme- zayıf bazda bazik forma dönüş ve suda çözünemeyen formun oluşması



pH değişimi ile Midazolam 'ın fiziksel çökmesi



- Gözle görünmeyen ancak plastik ambalaj ile etken madde arasındaki geçimsizlik ile etken maddenin plastik materyale adsorbsiyonu.



Incompatible drugs in combination with any other drug

Aminoglycosides

Chlordiazepoxide

Diazepam

Digitalis glycosides

Pentobarbital

Phenytoin

Secobarbital

Sodium bicarbonate

Theophylline derivatives

Drugs with limited compatibility

Alprostadile

Clonidine

Dobutamine

Dopamine

Doxapram

Epinephrine

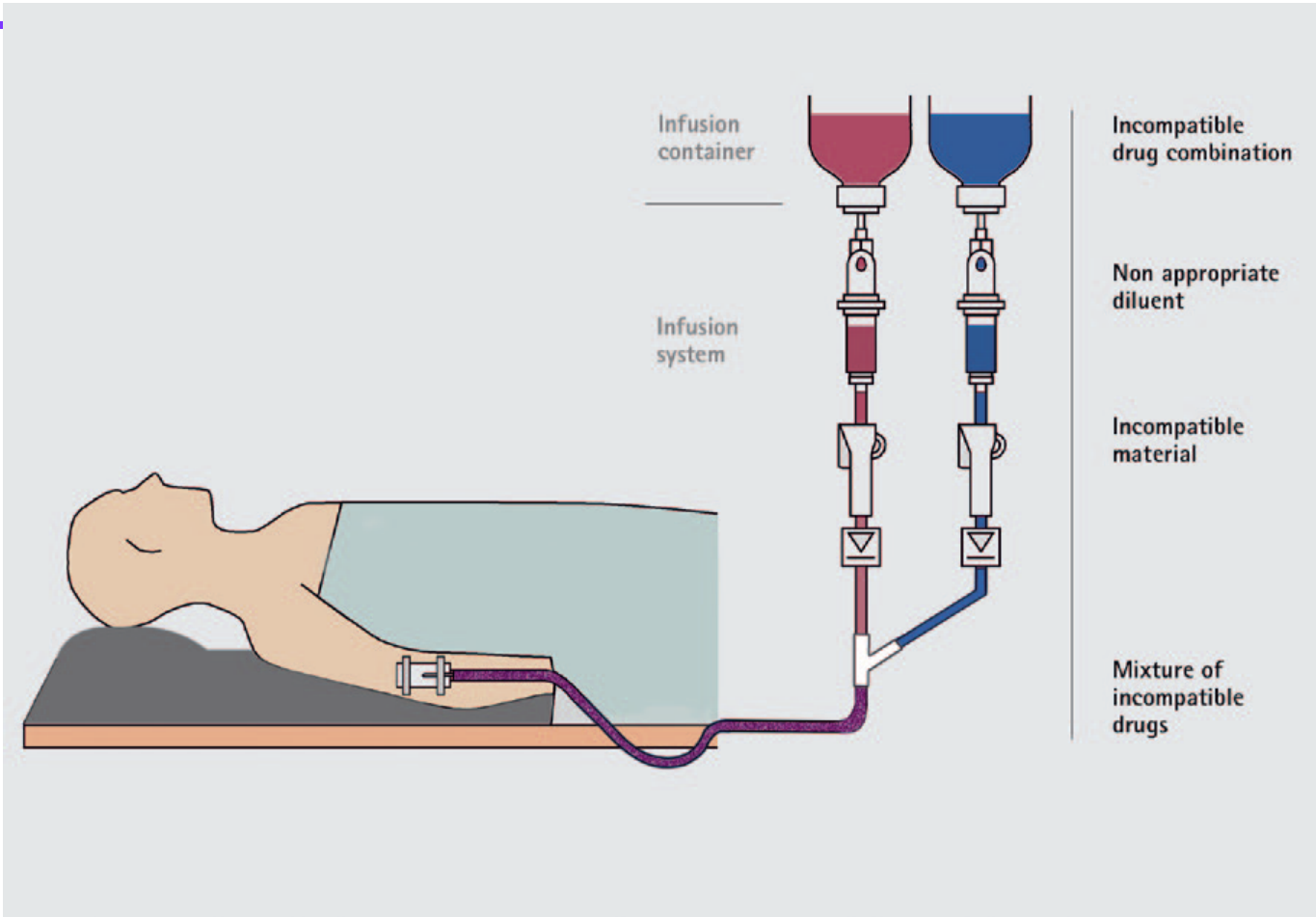
Glycerol trinitrate

Milrinon

Norepinephrine

Sodium nitroprusside

IV uygulamalarda geçimsizlik nedenleri



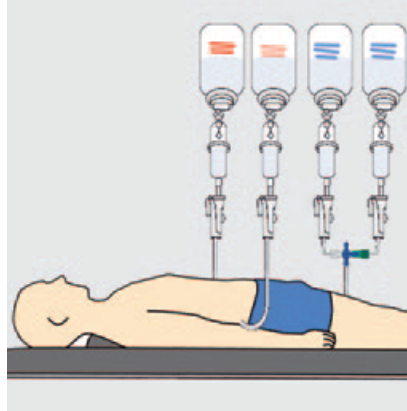
Önleme Yolları



Ayrı uygulanması gereken ilaçların birlikte verilmemesi.



Uygun referanslardan geçimsizliği kontrol etmek



Renklerle kodlandırma ve geçimsiz olacak ilacın diğerleri ile karışmasını önlemek

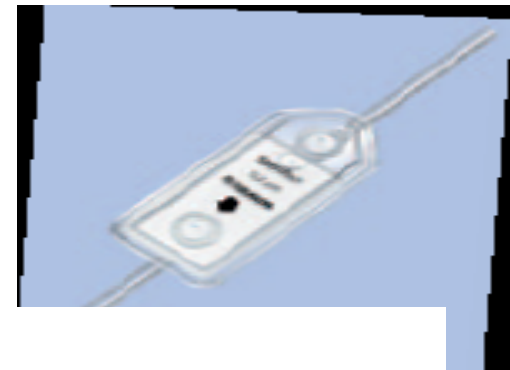
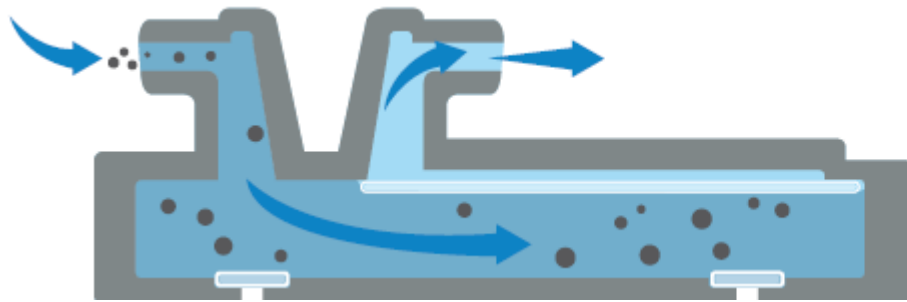
Ecoflac® plus

- Chemically inert.
- Toxicologically safe
- Free from plasticizers, additives and other compounds.
- Free from substances that may potentially migrate into the finished preparation



Intrafix® SafeSet Neutrapur® (PVC free)
Taxol gibi PVC ile geçimsiz olanlar için.

- **Intrapur® and Sterifix® Infusion Filters**
- A whole range of filters for safe infusion therapy.
- Retains solid particles and precipitations of drug incompatibilities preventing their influx into the organism.
- like an indicator when filter blocks as a result of chemical or physical reactions.



cross-section

Kaynaklar

- Güven, K.C., 1987, Eczacılık Teknolojisi, Cilt 2, Fatih Yayınevi Matbaası, İstanbul.
- Geçgil, Ş. 1991. Farmasötik Teknolojiye Başlangıç., Cihan Matbaacılık, İstanbul
- Gürsoy, A.Z., 2004. Farmasötik Teknoloji, Temel Konular ve Dozaj Şekilleri, Kontrollü Salım Sistemleri Derneği Yayını- Piksel Bilişim Matbaacılık Reklamcılık ve Filmcilik Hizmetleri Ltd. Şti.İstanbul
- Güven K.C., Tıbbi ve Kozmetik Formüller
- İzgü, E. 1983. Farmasötik teknoloji-I ve II. Ankara Üniversitesi Basımevi. Ankara.
- Hakyemez G., Majistral İlaçların Yapımında Karşılaşılabilen Geçimsizlik Problemleri ve Çözümleri, TEB Haberler, 1987, 47-53.