###  Лекция № 2

### Тема: «Изотонирование инъекционных растворов. Плазмозамещающие растворы*»*

**План:**

1. Расчет изотонической концентрации, метод расчета по изотоническим эквивалентам.
2. Требования к физиологическим (инфузионным) растворам.
3. Правила изготовления физиологических растворов.
4. Оформление к отпуску, хранение.

**1.Расчет изотонической концентрации, метод расчета по изотоническим эквивалентам.**

Плазма крови, лимфа, слёзная жидкость, спинномозговая жидкость имеют постоянное осмотическое давление. Растворы, имеющие такое же осмотическое давление, как и жидкости организма, называются *физиологическими* (старое название) или *изотоническими,* или *инфузионными* растворами. На сегодняшний день их называют *плазмозамещающими* растворами (**isos** – равный, **tonos** – напряжение).

Их можно вводить в кровь в значительных количествах. При введении в кровь большого количества раствора с высоким осмотическим давлением происходит сморщивание эритроцитов (плазмолиз); если вводим большое количество гипотонического раствора, то эритроциты лопаются (гемолиз).

Чтобы избежать этого, приходится растворы изотонировать. Наиболее удобным и простым для расчёта изотонических концентраций является метод расчёта **по изотоническому эквиваленту NaCl.** – это количество NaCl, создающее в одинаковых условиях осмотическое давление, равное осмотическому давлению 1,0 грамма лекарственного вещества.

0,18 NaCl при растворении в каком-то объёме создаёт такое же осмотическое давление, как 1,0 Глюкозы.

Последовательность расчетов при изотонировании инъекционных растворов по изотоническому эквиваленту NaCl

1. Узнать соответствует ли концентрация раствора изотонической.

Чтобы найти изотоническую концентрацию ЛВ, нужно **0,9% NaCl разделить на изотонический эквивалент по NaCl,** и получаем изотоническую концентрацию лекарственного вещества.

1. Сколько NaCl нужно взять, чтобы весь объём прописанного раствора по рецепту был изотоничным.
2. Какое количество NaCl по осмотическому давлению соответствует данному ЛВ.
3. Разность 1-го и 2-го результатов – это и есть количество NaCl для изотонирования.

Инъекционные растворы нужно изотонировать только тогда, когда есть указание врача. Растворы Новокаина 5%, Глюкозы 5% - уже изотоничны.

№ 1. Rp.: Sol. Glucosi 2% – 80 ml

 Ut fiat isotonicа

 Sterilis!

 D. S. Внутривенно капельно

С% изотоническая = 0,9/0,18 = 5% - находиться путем деления изотонической концентрации раствора натрия хлорида на изотонический коэффициент по натрию хлориду, который можно найти в ГФ или приказе № 751н в приложении.

2% < 5% - раствор гипотоничен, поэтому необходимо изотонировать.

Ведём расчёт NaCl на 80 мл, отталкиваясь от 0,9% концентрации NaCl.

0,9 – 100

X – 80

**X** = 0,72

Количество глюкозы находим, учитывая ее гигроскопичность.

Глюкозы 1,6 + 10% (0,16) = 1,76

Узнаем эквивалентное количество NaCl к 1,76 глюкозы для инъекций.

Из таблицы:

**0,18** NaCl – **1,0** Глюкозы

**X** NaCl – **1,76** Глюкозы

**X** = 0,32 (NaCl)

Находим количество натрия хлорида, которое надо добавить, чтобы раствор стал изотоничным

0,72 – 0,32 = 0,4 (NaCl нужно добавить)

## Приготовление инъекционных растворов из стабильных ЛВ (электролитов)

Стабильные ЛВ устойчивы при стерилизации, т.к. образованы сильной кислотой и сильным основанием.

**Натрия хлорид –** кристаллический порошок белого цвета, соленого вкуса хорошо растворим в воде без запаха.

 Используют в медицине:

- физиологический раствор (изотонический) – это раствор 0,9%;

- гипертонический раствор хлорида натрия – это раствор 10%.

 Хлорид натрия – это препарат, который действует как регидратирующее и дезинтоксикационное средство. Лекарство способно восполнять в организме недостаток натрия при условии развития разнообразных патологий. Хлорид натрия также увеличивает количество жидкости, которая циркулирует в сосудах.

Фармакопея свидетельствует, что хлорид натрия поддерживает во внеклеточной жидкости и плазме крови постоянное давление. При нормальном состоянии организма достаточное количество этого соединения попадает в организм с продуктами питания. Но при патологических состояниях, в частности, при рвоте, поносе, серьезных ожогах отмечается повышенное выделение из организма этих элементов. Как следствие, организм испытывает дефицит ионов хлора и натрия, вследствие чего кровь становится гуще, нарушаются функции нервной системы, кровоток, судороги, спазмы гладкой мускулатуры мышц.

Если в кровь своевременно вводится изотонический раствор натрия хлорида, применение его способствует восстановлению водно-солевого баланса. Но так как осмотическое давление раствора аналогичное давлению плазмы крови, в сосудистом русле надолго он не задерживается. После введения он быстро выводится из организма. Как следствие, через 1 час в сосудах задерживается не больше половины введенного количество раствора. Поэтому в случае кровопотери раствор не является достаточно эффективным.

Средство также имеет плазмозамещающие, дезинтоксикационные свойства.

При введении внутривенно гипертонического раствора отмечается усиление [диуреза](https://yandex.ru/turbo/s/medside.ru/diurez?parent-reqid=1599026590741035-280642194989704902200280-production-app-host-sas-web-yp-175&utm_source=turbo_turbo), восполнение дефицита хлора и натрия в организме.

 Показания к применению.

 Натрия хлорид — это физраствор, который применяется в случае потери организмом внеклеточной жидкости. Показан при состояниях, которые ведут к ограничению поступления жидкости: диспепсия при отравлении; рвота, [диарея](https://yandex.ru/turbo/s/medside.ru/diareya?parent-reqid=1599026590741035-280642194989704902200280-production-app-host-sas-web-yp-175&utm_source=turbo_turbo); [холера](https://yandex.ru/turbo/s/medside.ru/holera?parent-reqid=1599026590741035-280642194989704902200280-production-app-host-sas-web-yp-175&utm_source=turbo_turbo); обширные ожоги; гипонатриемия или гипохлоремия, при которых отмечается обезвоживание организма.

Его применяют наружно с целью промывания ран, глаз, носа. Препарат применяется с целью увлажнения перевязок, для ингаляций, для лица.

 Показано использование NaCl для проведения форсированного диуреза при [запоре](https://yandex.ru/turbo/s/medside.ru/zapor?parent-reqid=1599026590741035-280642194989704902200280-production-app-host-sas-web-yp-175&utm_source=turbo_turbo), отравлениях, при внутренних кровотечениях (легочных, кишечных, желудочных).

 Обозначено также в показаниях к применению хлорид натрия, что это такое средство, которое применяется для разведения и растворения лекарств, которые вводятся парентерально.

Т.к. раствор NaCl вводится в организм человека, который подвергся обезвоживанию (в результате аварии или после операции), то чтобы ослабленный организм не подвергнуть инфекциям, порошок всегда прокаливают.

С целью разрушения пирогенных веществ **порошок NaCl** слоем 5 – 7 см (вес образца 100,0) стерилизуют при температуре 180°С 2 часа в открытых стеклянных или фарфоровых ёмкостях в воздушных стерилизаторах. Этот порошок используют в течение суток.

**Кальция хлорид** – порошок крупные прозрачные кристаллы хорошо растворимы воде, сильно гигроскопичен, поэтому хранят в плотно укупоренной таре горлышко которой заливают парафином или смолкой, в аптеках в штангласах. Растворы для инъекций готовят из кристаллического вещества марки «для инъекций».

 Препарат устраняет дефицит ионов кальция. Ионы кальция участвуют в передаче нервных импульсов, сокращении гладкой и скелетной мускулатуры, в функциональной деятельности миокарда, свертывании крови; необходимы для формирования костной ткани, функционирования других систем и органов. Концентрация ионов кальция в крови уменьшается вследствие многих патологических процессов, выраженная гипокальциемия способствует появлению тетании. Кальция хлорид, кроме устранения гипокальциемии, уменьшает проницаемость сосудов, оказывает кровоостанавливающее действие.

Показания к применению

- случаи гипокальциемии, требующие быстрого повышения концентрации ионов кальция в плазме крови (тетания при функциональной недостаточности паращитовидных желез, тетания при недостаточности витамина D, гипокальциемия при обменном переливании крови и вливании цитратной крови, алкалозе)

- в составе комплексной терапии при острой свинцовой колике

- случаи магниевой интоксикации, возникающие при передозировке магния

- гиперкалиемия, зарегистрированная на ЭКГ нарушением сердечной функции.

Способ применения и дозы

Кальция хлорид назначают внутривенно струйно (очень медленно) и внутривенно капельно (медленно).

Взрослым. Внутривенное струйное введение: 5 мл 10 % раствора вводят со скоростью 1 мл/мин.

Внутривенное капельное введение: 5-10 мл 10 % раствора препарата разводить в 100-200 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или 5 % раствора глюкозы, вводить со скоростью 6-8 капель/мин.

После завершения введения препарата пациенту 15-20 мин следует оставаться в положении «лежа».

**Калия хлорид** – белый кристаллический порошок без запаха, он хорошо растворяется в воде. Хранят в штангласах. Источник ионов к гипокалиэмии, антиаритмическое средство. Является антагонистом Натрия хлорида.

 Средство, восполняющее дефицит калия в организме. Способствуют поддержанию необходимого внутри- и внеклеточного уровня калия. Калий - основной внутриклеточный ион, играет важную роль в регуляции различных функций организма. Участвует в поддержании внутриклеточного осмотического давления, в процессах проведения и передачи на иннервируемые органы нервного импульса, в сокращении скелетных мышц и в ряде биохимических процессов. Уменьшает возбудимость и проводимость миокарда, в высоких дозах - угнетает автоматизм.

Показания

Гипокалиемия различного генеза, в т.ч. обусловленная рвотой, диареей, гиперальдостеронизмом, полиурией при хронической почечной недостаточности, приемом некоторых лекарственных средств; аритмии, в т.ч. при гликозидной интоксикации; гипокалиемическая форма пароксизмальной миоплегии.

 Является антагонистом Натрия хлорида. Ни в коем случае **нельзя в асептическом блоке готовить их в одно время.**

**KCl готовят в малых объёмах и хранят на других полках от NaCl**.

Чтобы обратить внимание на флакон с KCl, делают этикетку «Обращаться с осторожностью»; название подчёркивают красным цветом и указывают «Б». Используют марку «для инъекций».

**Магния сульфат –** крупнокристаллический порошок - кристаллогидрат, хорошо растворим в воде, способен выветриваться.

 При парентеральном введении оказывает противосудорожное, антиаритмическое, антигипертензивное, спазмолитическое действие, в больших дозах угнетает нервно-мышечную передачу, оказывает токолитическое действие, подавляет дыхательный центр.
Магний является «физиологическим» антагонистом кальция (блокируя «медленные» кальциевые каналы) и способен вытеснять его из мест связывания. Регулирует обменные процессы, межнейронную передачу и мышечную возбудимость, препятствует поступлению ионов кальция через пресинаптическую мембрану, снижает количество ацетилхолина в периферической нервной системе и центральной нервной системе (ЦНС), что приводит к угнетению нервно-мышечной передачи. Расслабляет гладкую мускулатуру внутренних органов, матки и сосудов, снижает артериальное давление (АД) (преимущественно повышенное), усиливает диурез.
Противосудорожное действие. Магний уменьшает высвобождение ацетилхолина из нервно-мышечных синапсов, подавляя при этом нервно-мышечную передачу, оказывает прямое угнетающее действие на ЦНС.
Антиаритмическое действие. Магний снижает возбудимость кардиомиоцитов, восстанавливает ионное равновесие, стабилизирует клеточные мембраны, нарушает ток натрия, медленный входящий ток кальция и односторонний ток калия.
 Токолитическое действие. Магний угнетает сократительную способность миометрия (путём снижения поглощения, связывания и распределения ионов кальция в клетках гладкой мускулатуры), усиливает кровоток в матке в результате расширения её сосудов.
 Является антидотом при отравлениях солями тяжелых металлов.

Показания к применению

- артериальная гипертензия (в том числе гипертонический криз с явлениями отека мозга);
-гипомагниемия;
-полиморфная желудочковая тахикардия (типа «пируэт»);
- эклампсия (для подавления судорог) и преэклампсия (для предупреждения судорог при тяжелой преэклампсии);
-тетания матки;
- отравление солями тяжелых металлов (ртуть, мышьяк, тетраэтилсвинец).

№ 2. Rp.: Sol. Magnii sulfatis 4% – 80 ml

 Ut fiat isotonica

 Sterilis!

 D. S.

MgSO4 – **3,2**

NaCl 0,9% на 80 ml – **0,72**

В первую очередь ищем концентрацию изотонического раствора:



1,0 MgSO4 создаёт такое же осмотическое давление, как 0,14 NaCl, тогда:

**1,0** MgSO4 – **0,14** NaCl

**3,2** MgSO4 – **X** NaCl

**X** = 0,45 (NaCl)

0,72 – 0,45 = **0,27** NaCl требуется для изотонии данного раствора.

1. **Требования к физиологическим (инфузионным) растворам.**

Инъекционные ЛФ – это ЛС для парентерального применения. К ним относятся стерильные, водные и неводные растворы, суспензии, эмульсии, сухие твердые вещества, порошки, которые растворяют в стерильном растворителе непосредственно перед введением и растворы для парентерального применения относятся к инфузионным.

Плазмозамещающие растворы (ранее называемые физиологическими растворами и кровезамещающими жидкостями) близки по составу к плазме крови, вводимые в больших количествах; они способны некоторое время поддерживать жизнедеятельность организма или изолированных органов, не вызывая физиологических сдвигов.

К плазмозамещающим растворам предъявляются как общие требования (прозрачность, стерильность, стабильность, апирогенность, отсутствие механических включений), так и **дополнительные специфические требования** в зависимости от свойств плазмы крови:

* изотоничность;
* изоионичность;
* изогидричность;
* изотермичность (редко);
* изовязкость;
* наличие определённого окислительно-восстановительного потенциала.

***Физиологические постоянные плазмы крови:***

* осмотическое давление;
* ионный состав (катионы K+, Na+, Ca2+, Mg2+; анионы Cl−, SO42−, HPO32−, PO43−, HCO3−);
* значение pH 7,36 – 7,47;
* вязкость 1,5 – 1,6 сантипуаз.

## Классификация растворов

* 1. Регуляторы водно-солевого баланса и кислотно-основного состояния. Это солевые растворы, осмодиуретики. Они осуществляют коррекцию состава крови при обезвоживании, вызванном диареей, при отёках мозга, токсикозах -  для восстановления водного или щелочного равновесия, а также с целью увеличения диуреза в составе комплексной терапии.

 Осмотический диуретик является лекарственным препаратом, который извлекает воду из отекших тканей. Таким образом, он увеличивает количество мочи и выводит излишнюю жидкость из организма. Благодаря этому улучшается кровоток в почках, что, в свою очередь, увеличивает их функциональность. Почки при этом начинают лучше работать и фильтровать. Он повышает осмоляемость плазмы и перемещает жидкость из органов и тканей (головной мозг, глазное яблоко) в сосудистое русло. Для внутривенного введения используют препараты на основе маннитола, его выпускают многие российские производители инфузионных растворов под аналогичным торговым наименованием или под названием Маннит. Кроме этого используют комбинированные средства: Кустодиол (аминокислоты, маннитол, калий, магний, натрия хлорид) применяют для защиты миокарда во время операций на сердце; Реоглюман (декстран, маннит, хлористый натрий) – плазмозаменитель.

Солевые растворы – р-р натрия хлорида 0,9%, раствор Рингера, раствор Рингера-Локка, раствор Рингера – лактат, раствор Хартмана, лактасол, дисоль, трисоль, ацесоль (соли низкомолекулярных соединений).

* 1. Гемодинамические (противошоковые) растворы – предназначены для лечения шоков различного происхождения и для восстановления нарушений гемодинамики, в том числе микроциркуляции (Полиглюкин; Рондекс).
	2. Дезинтоксикационные растворы – способствуют выведению токсинов при интоксикациях различной этиологии:
		+ Гемодез;
		+ Полидез;
		+ Реополиглюкин;
		+ Желатиноль.
	3. Препараты для парентерального питания – служат для обеспечения энергетических ресурсов организма, доставки питательных веществ к органам и тканям:
		+ Гидролизин;
		+ Аминопептид;
		+ Полиамин;
		+ Аминокровин;
		+ Фибриносол.
	4. Растворы-переносчики O2 – восстанавливают дыхательную функцию крови. Препарат "Геленпол" на основе полимеризованного гемоглобина человека, Перфторан
	5. Комплексы (полифункциональные растворы) – обладают широким диапазоном действия и могут комбинировать несколько вышеперечисленных групп.

 Поливисолин, созданный на основе поливинилового спирта с мол. массой 10000, обладает отчетливым противошоковым и дезинтоксикационным действием.

 Реоглюман — 10% раствор декстрана с мол. массой 40 000 на 0,9 % растворе хлорида натрия и 5 % растворе маннита. Обладает выражен­ным реологическим (уменьшение внутрисосудистой агрегации, улучшение микроциркуляции) и дезинтоксикационным действием. Его применяют при тяжелых травмах, ожогах, в сосудистой хирургии, постреанимацион­ном периоде.

 Мафусол — представляет собой солевой инфузионный раствор с антигипоксантом — фумаратом натрия. Фумарат метаболизируется в организме с выработкой АТФ, что особенно важно при лечении тяжелых боль­ных с анаэробным типом гликолиза. Клинические испытания показали, что мафусол является эффективным антигипоксическим средством и свое­го рода регулятором тканевого метаболизма. Одновременно этот препарат оказывает и противошоковое действие.

1. **Правила изготовления физиологических растворов.**

В условиях аптек готовят растворы **I группы.**

Чтобы были растворы ***изотоническими***, они должны содержать катионы и анионы в тех же количествах, что и плазма крови.

Должны быть ***изогидричными***, т.е. иметь pH раствора = pH плазмы крови. При этом очень важно, чтобы они обладали способностью сохранять концентрацию водородных ионов на одном уровне. В крови это постоянство достигается присутствием буферов в виде карбонатной, фосфатной, белковой систем и благодаря этому поддерживается постоянная pH крови. Её не так просто изменить. По аналогии с кровью для обеспечения питания крови плазмозамещающие растворы содержат Глюкозу, и она создаёт необходимый окислительно-восстановительный потенциал.

Должны быть **изовязкими** – к ним добавляют высокомолекулярные соединения (производные метилцелюлозы).

Кроме этих свойств физиологические растворы должны быть лишены токсикологических, пирогеных свойств, а также не должны понижать свёртываемость крови. К таким растворам относятся:

* 1. Раствор Рингера:
		+ Натрия хлорида 9,0
		+ Калия хлорида
		+ Кальция хлорида
		+ Натрия гидрокарбоната по 0,2
		+ Воды до 1 л.
	2. Раствор Рингера-Локка:
		+ Натрия хлорида 9,0
		+ Калия хлорида
		+ Кальция хлорида
		+ Натрия гидрокарбоната по 0,2
		+ Глюкозы 1,0
		+ Воды до 1 л.

Раствор Рингера-Локка готовят из одного объёма два объёма, т.е. два разных раствора, один из которых раствор Натрия гидрокарбоната, а другой – всё остальное.

Два приготовленных раствора сливают у постели больного или вводят сразу вместе.

При приготовлении 1 литра раствора Рингера-Локка готовим:

* 500 мл раствора Натрия хлорида 0,9%
* \*\*\*
* Кальция хлорида 0,2
* Калия хлорида 0,2
* Глюкозы 1,0

В других 500 мл готовится только раствор Натрия гидрокарбоната 0,2. На этикетках пишем состав этих растворов. Срок хранения 30 суток.

## Приготовление ЛФ из нестабильных веществ (термолабильных веществ)

Есть ряд ЛВ, легко разлагающихся при нагревании во время стерилизации. Эти растворы готовят асептически, т.е. в целом ЛФ не стерилизуют, а готовят в стерильной посуде на стерильном растворителе из стерильных , если возможно ЛВ. К таким растворам относят:

- гексаметилентетрамин

- барбамил

- ацетилсалициловая кислота

- аминозин

- дипрозин

- апаморфина г/хл

- барбитал Na

- эуфилин 12% раствор

- адреналина г/хл

Вещество **Гексаметилентетрамин** нельзя стерилизовать ни в виде порошка, ни в виде раствора. Его готовят асептически: стерилизуют воду и в воде растворяют порошок. Отдают на полный химический анализ, смотрят на чистоту и герметически укупоривают. Срок хранения 1 сутки. Флакон оформляется дополнительной этикеткой «Приготовлено асептически».

**Контрольные вопросы для закрепления:**

1.Физиологические растворы – определение и требования к ним.

2. Правила определения изотоничности растворов.

3.Правила приготовления инъекционных растворов из стабильных лекарственных веществ.

4. Правила приготовления инъекционных растворов из нестабильных лекарственных веществ.

**Рекомендуемая литература**

Основные:

1. Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм: учеб. для мед. училищ и колледжей И. И. Краснюк, Г. В. Михайлова М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.

2. Государственная фармакопея Российской Федерации/ Издательство «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2018г.

 Дополнительные:

Фармацевтическая биотехнология. Руководство к практическим занятиям [Электронный

ресурс] : учеб. пособие. - Режим доступа: http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970424995.html С. Н. Орехов ; ред. В. А. Быков , А. В. Катлинский М. : ГЭОТАРМедиа, 2013.

Электронные ресурсы:

ЭБС КрасГМУ «Colibris»;

ЭБС Консультант студента ВУЗ;

ЭБС Консультант студента Колледж;

ЭМБ Консультант врача;

СПС КонсультантПлюс.

Фармацевтические рефератики - Фармацевтический образовательный портал [Электронный ресурс]. URL: http://pharm-eferatiki.ru/pharmtechnology

**СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ.**

Рецепт выписать на латинском языке, сделать расчеты, заполнить лицевую сторону ППК, описать технологию приготовления, оформить к отпуску, указать основные реквизиты на этикетке.

1. Приготовить изотонический раствор глюкозы 4% - 400 мл флаконов 20 для мед.организации.
2. Р-р Рингера 300 мл флаконов 10 для мед.организации.
3. Р-р Рингер-Локка 250 мл флаконов 20.
4. Р-р кальция хлорида 10% - 20 мл флаконов 10.