

Nagy Dénes dr. gyógyszerész-százados

## Mólos nátriumbikarbonát-injekció készítése és vizsgálata

### 1. A nátriumbikarbonát-oldat néhány klinikai felhasználási területe:

1.1. *Adjuváns therapia a shock kezelése folyamán:* a shockos szöveti hypoxia által létrehozott metabolikus acidosis hozzájárul a progresszív shockos haemodinamikai zavar fokozásához, mert rontja a szívizomzat és az érfal-izomzat reakciókészségét. Pufferek bevitelével, s ezek közül legbiztonságosabb a hidrokarbonát, gyakran frappánsan javul a shockállapot ha a puffert, mint a komplex shock-kezelés egyik elemét alkalmazzuk. Kezdő adagként 50—150 mval nátriumbikarbonát használatos, szükség szerint megismételve.

1.11. *Millivalencia:* 1 mval/1 koncentrációjú az az oldat, amely literenként az oldott anyag 1 milligrammgye-nértéksúlynyi mennyiségét tartalmazza.  $\text{NaHCO}_3$  esetén: molekulasúly = 84,02, így az mval/1 koncentráció = 0,08402 g  $\text{NaHCO}_3$ /liter. Az 1.1 alatt feltüntetett 50—150 mval nátriumbikarbonát tehát, 4,2—12,6 g nátriumbikarbonátnak felel meg.

1.2. *Szívme-gállás és resuscitatio esetén:* a keringésmegállás igen gyorsan súlyos metabolikus acidosis-hoz vezet. A szívizomzat oxigenizálása (lélegeztetés oxigénnel és szívmassage zárt vagy nyitott mellkason át) után adott nátriumbikarbonát hozzájárul a resuscitatio sikeréhez, s ennek során rutinszerűen használatos. A szükséges mennyiség a szívme-gállás tartama szerint változik, 150—300 mval a kezdő dózis (2).

1.3. *Tömeges konzervvér-transfusio* savanyító effektusának kikapcsolására használatos 0,5—1 literenként adott 50 mval nátriumbikarbonát.

1.4. *Asphyxiában született újszülöttek, s különösen koraszülöttek* gyorsan életveszélyes acidotikus állapotba kerülnek, s ez az állapot javítható az Usher által bevezetett nátriumbikarbonát+glukóz terapiával. A használatos mennyiség 5—15 mval/kg  $\text{NaHCO}_3$ , 2—3000 g-os újszülöttnek tehát 10—45 mval. Itt különösen nagy jelentősége van a koncentrált, mólos, 8,4%-os oldat alkalmazásának mert nemcsak a szükséges mennyiség kiszámítását könnyíti meg, hanem lehetővé teszi azt, hogy a szükséges bikarbonát mennyiséget egyidejű folyadékbevitel nélkül lehessen adni. A nagy mennyiségű folyadékbevitel a koraszülött keringésének túlterheléséhez vezethet. másrészt pedig technikailag is nagyon nehéz a fejletlen, vékony, fragilis, nehezen felkereshető hajszál-vénákba nagyobb mennyiségű folyadékot beadni (6).

### 1.5. A mólos oldat alkalmazásának előnye:

A moláris oldat minden fajta alkalmazás esetén megkönnyíti a számolást, s ezzel meggyorsítja az alkalmazást. Az 1 ml=1 mval összefüggés ugyanis könnyen megjegyezhető, s ez nem ritkán, sürgős alkalmazási körülmények között, nem elhanyagolható előny.

Ennél is jelentősebb az, hogy a koncentrált oldattal a szükséges bikarbonát mennyiség bevitele a folyadékterápiától gyakorlatilag függetleníthető, és feleslegessé teszi az eddigi, kényszerűségből követett gyakorlatot, ti. hogy kiürített infúziós üvegekbe fecskendezték be ampullákból a szükséges nagyobb folyadékmennyiséget a rendelkezésre álló kevésbé koncentrált oldatból, a steril körülmények veszélyeztetésével.

## 2. Standard bicarbonat

2.1. A standard bicarbonat fogalmát Astrup vezette be. A definíció a bicarbonat ion koncentrációját jelenti mval/literben, olyan plasmában, melyet oxigénnel telített vérből nyernek és 38° C-on, állandó, 40 Hgmm CO<sub>2</sub> nyomáson vizsgálnak. A standard bicarbonat érték a metabolikus sav-bázis egyensúlyra jellemző (Josephson), egészséges embernél 19—24 mval/l között változik, középértéke: 21,7. A 19 mval/l alatti érték acidosisos, a 24 mval/l feletti alcalosisos elváltozást jelez.

### 2.2. A bázis, vagy sav hiány kiszámítása:

Az alábbi tapasztalati összefüggésből a nátriumbikarbonát, vagy az ammóniumklorid mennyisége közvetlenül kiszámítható. Az eredményt mvalban kapjuk (X), és ez ekvivalens azzal a mennyiséggel, amelyet a betegnek adni kell, hogy elérjük a standard bicarbonat normál szintet.

$X = 0,3 : \text{testsúly kg} : [\text{d sav, vagy d bázis/liter vér}]$ . A d sav, ill. a d bázis/liter vér, a mért és a normál standard bicarbonat átlagérték (21,7) közötti különbség.

Pé. 70 kg súlyú beteg standard bicarbonat értékét 17-nek találták, így az acidosis megszüntetéséhez 98,7 mval HCO<sub>3</sub> ion szükséges, mert

$$X = 0,3 : 70 : (21,7 - 17) = 98,7 \text{ mval.}$$

## 3. CO<sub>2</sub> puffer nélkül készült nátriumbikarbonát oldat pH értéke

3.1. Nátriumbikarbonát oldat pH értékének megállapításához ekvivalens mennyiségű nátriumhidroxidból és szénsavból oldatot készítünk. Az erős bázis és a kétértékű gyenge sav egymásrahatásakor a disszociációs állandó K<sub>1</sub> és K<sub>2</sub> független a koncentrációtól, így a pH értékre a következő egyenlet írható fel (3):

$$\begin{aligned} \text{pH} &= 1/2 (\text{pK}_1 + \text{pK}_2) \\ \text{K}_1 &= 3,5 \cdot 10^{-7} \\ \text{K}_2 &= 4,4 \cdot 10^{-11} \\ \text{pH} &= 1/2 (6,46 + 10,36) = 8,41 \end{aligned} \quad 18^\circ \text{ C-on}$$

3.2. A CO<sub>2</sub> gázt nem tartalmazó nátriumbikarbonát oldat már a sterilizálás után közvetlenül, vagy a koncentrációtól függően rövid idő alatt csapadék



képződést mutathat. A csapadék képződés gyorsasága és nagysága függ az oldat kalcium ion tartalmától, az üvegfalból kioldódott kalcium ion mennyiségétől, valamint az oldat bikarbonát ion szintjének csökkenésétől. A  $\text{HCO}_3$  ion szint az oldat pH értékének függvénye. A pH pedig jól lezárt ampullát, vagy palackot feltételezve egyedül a folyadék felett lévő  $\text{CO}_2$  parciális nyomásával függ össze.

### 3.3. Előállítási tapasztalatok:

A náatriumbikarbonát oldat készítése során jelentkező, csapadékképződéssel kapcsolatos nehézségeket a gyakorlatból ismerjük. A képződött csapadék vagy az oldat fátyolozottságát okozza, vagy mint finom üledék az üveg alján látható. *Horsch* nem megfelelő minőségű üvegnél mikrokristály formában kivált csapadékot észlelt az üveg falán, vagy finom eloszlásban az üveg alján.

Az oldat minőségét a következő tényezők befolyásolják:

3.31. Az alapanyag minősége

3.32. Az alapanyag feloldásának módja

3.32. Az üveg minősége

3.33. A töltőedény hőmérséklete

3.34. Az ampulla, vagy palack lezárása.

## 4. Náatriumbikarbonát injekció készítése $\text{CO}_2$ védőgáz alkalmazásával

4.1. A náatriumbikarbonát injekció előállítása széndioxid telítéssel történik (1, 5, 7). A telítést a Ph. Hg. VI. nyomáscsökkentővel felszerelt szénsavpalackból, az elkészített oldat átáramoltatásával végezteti. A gyógyszerkönyv ezt a módszert az 1,3%-os, izotóniás oldat készítésénél alkalmazza.

Az ilyen módon előállított infúziós oldat hidrogén-ion koncentrációja az átáramoltatás idejének, valamint a hőmérséklet függvényében változik.

A Magyar Gyógyszerkönyvben a náatriumbikarbonát injekció nem hivatalos, külföldön is csak maximum 5%-os töménységben (1). *Tamáska* (7) 2%-os, majd (8) 4,2%-os náatriumbikarbonát injekciós oldat készítéséről számol be. Az oldatot  $\text{CO}_2$  pufferral készíti, a pH értéket fenolftalein indikátorral, majd elektromos pH mérővel ellenőrzi. Az oldatot ampullákba forrasztva  $100^\circ\text{C}$ -on 30 percig sterilizeli.

Ezek az injekciós készítmények ilyen koncentrációban nem mindig felelnek meg a kívánalmaknak, mert náatriumbikarbonátot vagy fiziológiás oldatban (1,3%-os), vagy a folyadékbevitel csökkentése érdekében töményebben alkalmaznák.

A fentiek értelmében kíséreltünk meg más — 8,4%-os — náatriumbikarbonát injekciót előállítani. A készítményt 20 ml-ként ampullába töltjük.

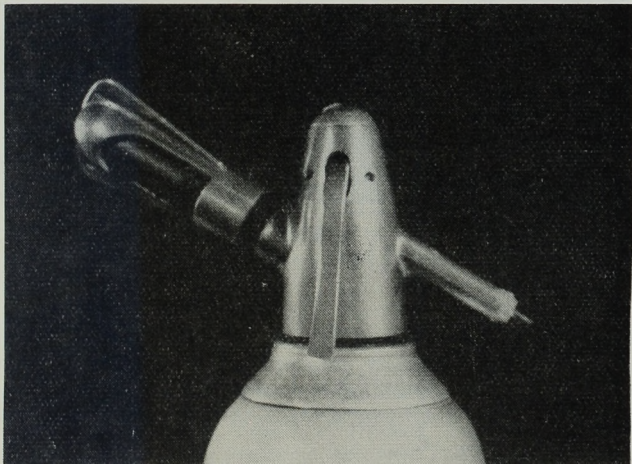
### 4.2. Módszerünk leírása

Kalcium ion mentes alapanyagból 8,4%-os náatriumbikarbonát oldatot készítünk. Az oldatot  $15^\circ\text{C}$ -on készítjük és vákuumban szűrjük, majd szállmentesre szűrt desztillált vízzel kiöblített *autosyphon* tartályába töltjük. A

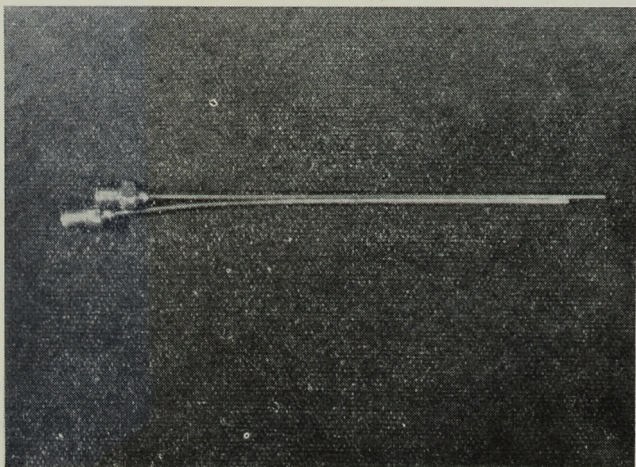
szerkezetet összeszereljük és  $\text{CO}_2$  patron tartalmával az oldatot — rázogatózás közben —  $15^\circ \text{C}$ -on telítjük. Mérésekkel megállapítottuk, hogy 1 db  $\text{CO}_2$  patron átlagosan 7,4 g  $\text{CO}_2$ -t tartalmaz. Szélsőérték: 6,57 és 7,75 g.

30 perc állás után a syphonfejbe épített Record kónuszra (1. ábra) kettős lokáltút csatlakoztatunk (2. ábra). Az egyik tűn a letöltést végezzük, míg a másikon  $\text{CO}_2$  gáz állandó áramoltatásával kiszorítjuk az ampullában lévő levegőt, így az oldat felett  $\text{CO}_2$  párnát képezünk.

A letöltést az *autosyphon-szelep* nyitásával,  $\text{CO}_2$  túlnyomással végezzük (3. ábra), majd az ampullákat azonnal forrasztjuk és  $121^\circ \text{C}$ -on 20 percig sterilizzuk.

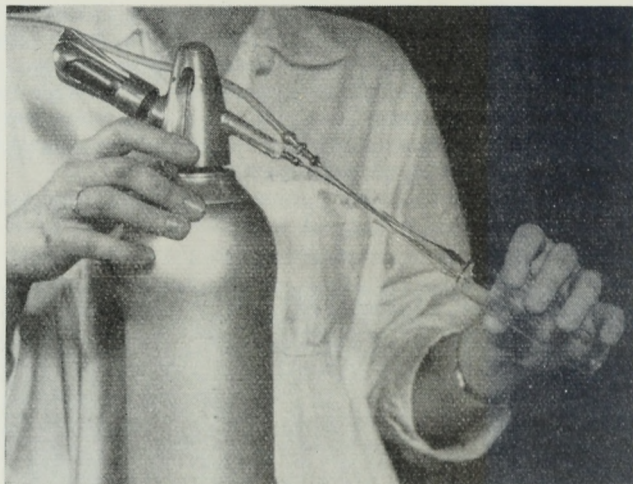


1. ábra



2. ábra



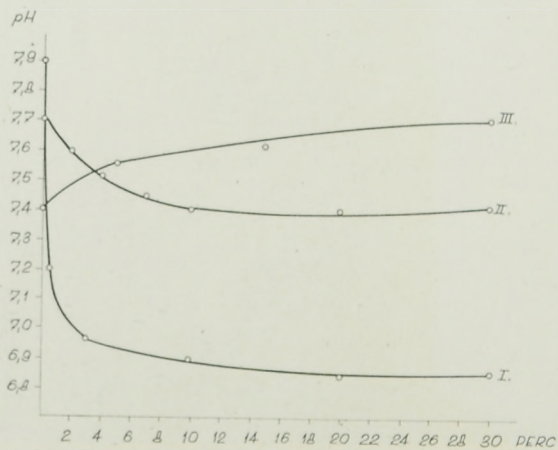


3. ábra

### 4.3 Vizsgálatok

4.31 A kvalitatív vizsgálatot a Ph. Hg. VI. szerint végeztük. Mivel a teltésnél és a töltésnél alkalmazott *autosyphon* alumíniumból készült, *morin* (tetraoxiflavonol) telített metilalkoholos oldatával alumínium szennyezésre is vizsgáltunk. Alumíniumot nyomokban sem találtunk.

A NÁTRIUMBÍKARBONÁT OLDAT pH ÉRTÉKÉNEK VÁLTOZÁSA  
20 °C-ON, A CO<sub>2</sub> ÁTÁRAMOLTATÁS IDEJÉNEK  
FÜGGVÉNYESÉBEN.



4. ábra

4.32 A kvantitatív meghatározást a Ph. Hg. VI. szerint végeztük. A hatóanyagtartalom a bemérésnek megfelelt.

4.33 A hidrogénion koncentráció meghatározása. Vizsgáltuk az 1,3<sup>0</sup>/<sub>0</sub>-os és a 8,4<sup>0</sup>/<sub>0</sub>-os nátriumbikarbonát oldat pH-értékének változását a CO<sub>2</sub> átáramoltatás idejének függvényében. (I. és II. görbe.) A *Radelkis* OP 201/1 pH Meterrel és a *Radiometer* elektródával mért értékeket a 4. ábrán rögzítettük.

Vizsgálataink szerint 10 perces átáramoltatással elérhető a szükséges széndioxid koncentráció, amely 1,3<sup>0</sup>/<sub>0</sub>-os oldatnál pH = 6,9, 8,4<sup>0</sup>/<sub>0</sub>-os oldatnál pH = 7,4 értéknek felel meg. A Ph. Hg. VI. szerint megismételtük a vizsgálatot és a fenoltalein indikátor átcsapását pH = 7,75 értéknél észleltük.

A III. görbe a telített oldat nyílt rendszerben történő bomlását, ill. a CO<sub>2</sub> gáz eltávozását ábrázolja, és bizonyítja a gyors leforrasztás szükségességét.

Saját készítményünk pH-értékét minden esetben 7,5-nek találtuk.

## ÖSZEFoglalás:

A szerző ismerteti 8,4<sup>0</sup>/<sub>0</sub>-os nátriumbikarbonát injekciós oldat előállítását *autosyphon* alkalmazásával. Az így előállított oldat kvalitatív és kvantitatív vizsgálatok, valamint hidrogénion koncentráció tekintetében megfelel a követelményeknek.

## Irodalom:

1. British Pharmacopoea 1958. — 2. *Giacinto M.*: Honvéder orvos 1968.
3. *Horsch, W.*: Die Pharmazie 20, (9), 560, (1965). — 4. *Josephson, B.*: Chemistry and Therapy of Electrolyte Disorders Charles C. Thomas, Springfield, U.S.A. 1961. — 5. Pharmacopoea Hungarica VI.: Medicina, Budapest, 1967. — 6. *Sárközy K.*: szóbeli közlés. — 7. *Tamáskó L.*: Gyógyszerészet 4, (11), 401, (1960). — 8. *Tamáskó L.*: szóbeli közlés. — 9. Vizsgálati jegyzőkönyv: MNKK Gyógyszertár 1967, 125. fsz.

*Надь, Д., капитан м/сл.:*

## ИЗГОТОВЛЕНИЕ И ИССЛЕДОВАНИЕ ИНЪЕКЦИИ МОЛЬНОГО БИКАРБОНАТА НАТРИЯ

Автор излагает метод изготовления 0,8%-ного инъекционного раствора бикарбоната натрия с помощью автосифона. Изготовленный таким образом раствор соответствует требованиям как в отношении количественных и качественных анализов, так и в отношении концентрации водородных ионов.

*D. Nagy, Apoth.-Hauptm.:*

## HERSTELLUNG UND PRÜFUNG EINER MOLAREN NATRIUMBICARBONAT- INJEKTION

Vorfasser erörtert die Herstellung einer Injektionslösung von 8,4<sup>0</sup>/<sub>0</sub> Natriumbikarbonat, mit der Anwendung eines Autosiphons. Die derart hergestellte Lösung entspricht den Anforderungen sowohl auf Grund quantitativer und qualitativer Prüfungen als auch in Bezug auf die Hydrogenionen-Konzentration.