

615.41.614.48:355.41

KONTROLA STERILNÍCH LÉKŮ V POLNÍCH PODMÍNKÁCHPodplukovník PhMr. Miloslav ŠALAMOUN, podplukovník PhMr. Jiří MOUCHA,
PhMr. Jan HEJLEK

K úspěšnému plnění úkolů léčebně odsunového systému v poli přispívá materiální zdravotnické zabezpečení raněných a nemocných, jehož důležitou činností je výroba léků. Úspěšná terapie může být prováděna jen léky nezávadnými, předepsané čistoty a s předepsaným obsahem účinných látek. Mezi nejdůležitější budou patřit některé sterilní léky parenterálně užívané jako infúzní a injekční roztoky. Jejich spotřeba se odhaduje v polních zdravotnických zařízeních na desítky litrů denně. Výrobu těchto roztoků zabezpečují lékárny polních zařízení, které mají pro tuto činnost potřebné vybavení.

Poněkud stranou zůstává zatím řešení a provádění vlastní kontrolní činnosti v lékárně polního zdravotnického zařízení při přípravě a výdeji infúzních a injekčních roztoků pro jednotlivá funkční oddělení. V současné době nelze v těchto zařízeních provádět kontrolu, s výjimkou optické, protože tato pracoviště nejsou vybavena chemikáliemi ani jiným zdravotnickým materiálem potřebným k provádění zkoušek podle Československého lékopisu 2. Výroba infúzních roztoků je činnost poměrně složitá, náročná na přesnost technologických postupů a vyžadující dokonalou organizaci práce i stálý přehled o kvalitě ingrediencí použitých pro přípravu. Ještě obtížnější je příprava v polních podmínkách, a proto se ukazuje jako nejvýše nutné důkladné ověření takto připravených roztoků, aby nedošlo k chybě a odstranilo se nebezpečí expedice a aplikace závadného léku. To je možné pouze tehdy, bude-li pracoviště připravující infúzní a injekční roztoky provádět kontrolu, jež zahrnuje prvky předepsané kontroly vstupní, mezioperační a výstupní (ČSN 664061), kterou můžeme souhrnně nazývat kontrolou provozní. Je samozřejmé, že taková kontrola se bude podstatně lišit od kontroly prováděné ve specializovaných mírových kontrolních zařízeních, jako jsou krajské kontrolní laboratoře, Státní ústav pro kontrolu léčiv, a to jak šíří pracovní techniky, hloubkou při hledání závad a jejich příčin, tak samozřejmě i komplexním zhodnocením poloproduktů nebo připraveného léku.

Účelem provozní kontroly při výrobě infúzních roztoků (1) je v co nejkratší době upozornit na závady vzniklé během přípravy léků. Z takových závad možno jmenovat např. mylnou navážku, záměnu ingrediencí, záměnu dávek jednotlivých součástí léku atd. Nelze však vyžadovat určení, která závada nastala. Provozní kontrola musí ovšem ukázat, zda byl roztok správně připraven, nebo upozornit, že došlo k některé závadě. Z uvedených důvodů jsme se snažili shrnout v experimentální části článku přesné, průkazné, snadno dostupné a hlavně rychlé metody, které splní daný účel.

Zkoušení roztoků je rozděleno na zkoušky totožnosti a na stanovení obsahu účinné látky, popřípadě zjištění obsahu další účinné nebo upravující součásti roztoků. Při posuzování kvality roztoků jsme vycházeli z požadavků ČSL 2 (2) a drželi jsme se rozmezí odchylek povolených ČSN 664041, to jest asi $\pm 5\%$. Dále jsme hlavně respektovali dvě zásady, a to použití pevných chemikálií a využití dosavadního vybavení souprav. V praxi jde v podstatě o roztoky: Solutio natrii chlorati isotonica, Solutio glucosi 5%, Solutio procaini hydrochlorici 1%, Solutio Mesocaini 1%. První dva roztoky nahrazují ztrátu krevních tekutin, jejich aplikace se uskutečňuje, jde-li o záchranu pacienta. Další roztoky jsou používány k různým formám anestézie. Fyziologický roztok a roztok glukózy se aplikují v poměrně velkých množstvích (3, 4), a právě proto je nutné ověřit si nejprve totožnost, neboť záměna at aniontu nebo kationtu by pro pacienta mohla mít tragické následky (4). Významnou okolností při parenterálním zavádění roztoků je osmotický tlak. Většina roztoků je upravována tak, aby osmotické tlaky krevního séra a roztoků byly stejné, a to proto, aby při eventuálním vyrovnávání tlaků nebyly porušeny krevní buňky at hemolýzou nebo hemoptýzou. Proto je nejvýše nutné ověřit množství ingrediencí, eventuálně izotonační přísady. Stejná nutnost kontroly totožnosti a obsahu látek u lokálních anestetik vyplývá z toho, že užívané druhy se od sebe liší nejen silou účinků, ale i svou toxicitou.

Experimentální část**Solutio natrii chlorati isotonica**

Obsahuje 9 g chloridu sodného v 1000 ml roztoku. Totožnost sodíku jsme prokázali plamenovou zkouškou. Platinový vyžíhaný drátek smočíme ve zkoušeném roztoku a přiblížíme k okraji plamene. Žluté zbarvení plamene je důkazem. Ke stanovení chloridového aniontu jsme použili krystalického dusičnanu stříbrného. Do zkumavky odlejeme 1–2 ml připraveného infúzního roztoku a přidáme 1–2 krystalky dusičnanu stříbrného a zatřepeme. Ihned se musí objevit zákal, který je čistě bílý (C L'). Stanovení obsahu chloridu sodného jsme nejprve prováděli argentometricky (5). K 5 ml roztoku v baňce jsme přidali několik krystalků chromanu draselného jako indikátoru a titrovali 0,1 N roztokem dusičnanu stříbrného. Barevný přechod ze žluté do načervenalé barvy je poměrně ostrý, i když jsou možné určité rozdíly v intenzitě zbarvení podle zkušeností a subjektivního pozorování pracovníků zejména při umělém osvětlení. Zkoušeli jsme proto další stanovení chloridu sodného metodou merkurimetric-

kou (6), kterou pro kontrolu infúzních roztoků též navrhuje Král, Přechtěl, Šanda (7). Jako indikátoru jsme použili pevného nitroprussidu sodného, jehož několik krystalků jsme rozpustili v odpipetovaném množství 5 ml téhož zkoušeného roztoku a titrovali jsme 0,1 N roztokem dusičnanu rtuťnatého. Konec titrace je indikován vytvořením zákalu 1 kapkou nadbytečného odměrného roztoku. Výsledky jsou v tabulce 1.

Tabulka 1

Zkoušený roztok	Pracovní č.	Průměrná spotřeba 0,1 N (Hg NO ₃) ₂ v ml — ze tří stanovení	Odchylka v %
Solutio natr. chlor. isotonica 5 ml	1.	7,82	0,28
dtto	2.	7,80	0,00
dtto	3.	7,79	0,13

Podle výsledků se zdá tato druhá metodika pro kontrolu v polních podmínkách vhodnější. Klasický titrační způsob stanovení za použití byrety je v uvedených podmínkách poměrně obtížný. Jeví se nám proto vhodné řešit tento problém vytvořením jednoduché pomůcky, ve které je možno odměrný roztok nejen dobře uchovávat, ale i včas potřeby ihned použít (obr. str. 105). Jde v podstatě o skleněnou trubičku o světlosti asi 5—6 mm, na jednom konci zúženou v úzkou výtokovou kapiláru, která je zatavena. Do otevřeného konce trubice je těsně nasazena posuvná gumová (popřípadě z jiného vhodného materiálu) zátka tlačena přiloženým skleněným pístem. Trubice má tři rysky a je vyplněna 0,1 N roztokem dusičnanu rtuťnatého okyseleného kyselinou dusičnou. Gumová zátka je posunuta přesně na první rysku.

Způsob použití spočívá v tom, že nejprve odměříme pipetou 2 ml zkoušeného roztoku do skleněné baňky a přidáme asi 10 ml destilované vody a 1—2 zrnka nitroprussidu sodného a promícháme. Pak odpilujeme zatavený konec kapiláry trubičky a pomocí zátky a skleněného pístu vytlačíme z trubičky do skleněné baňky obsah trubičky od rysky 1. k rysce 2. a promícháme. Zkoušený roztok zůstane čirý. Pak vytlačíme do roztoku ještě obsah trubičky od rysky 2. k rysce 3. a promícháme. Roztok se musí zakalít.

Trubička má od 1. rysky ke druhé obsah 2,90 ml odměrného roztoku a od 2. rysky ke 3. obsah 0,35 ml. Bod ekvivalence při této titraci se projevuje vznikem zákalu (nitroprussid rtuťnatý ve vodě nerozpustný). Literatura udává (8), že obsah účinných součástí infúzních roztoků se může do předepsané koncentrace lišit přibližně o ± 5,8 %. Právě 0,35 ml dusičnanu rtuťnatého (to je obsah trubičky od 2. ke 3. rysce) odpovídá přibližně uvedeným mezím koncentrací chloridu sodného. Bylo-li chloridu sodného ve zkoušeném

roztoku méně, než je přípustné, roztok se zakalí již po první dávce odměrného roztoku z trubičky, který byl vytlačen od 1. ke 2. rysce. Jestliže je však koncentrace nad povolenou mez, pak nedojde k zákalu ani po další dávce odměrného roztoku od rysky 2. k rysce 3. Má-li zkoušený roztok správnou koncentraci chloridu sodného, zákal musí vzniknout po vytlačení roztoku od rysky 2. k rysce 3.

Použije-li se v praxi tohoto způsobu stanovení, bude potřeba dále ověřit stabilitu roztoku v navržené pomůcce a možnosti výroby této pomůcky. Místo navrhované speciální trubičky lze též podle uvedeného principu použít injekční stříkačku nebo pipetu s příslušným dělením. V tomto případě je nutné zabezpečit již připravený odměrný roztok nebo substance k přípravě.

Solutio glucosi 5 %

Obsahuje 50 g glukózy v 1000 ml vody. Československý lékopis 2 prokazuje totožnost glukózy (9) zahřátím roztoku s Fehlingovým činidlem. Z roztoku se vylučuje oranžově červená sraženina na kysličníku měďného. Tato zkouška je velmi průkaznou reakcí na redukující cukry, ovšem k našim účelům je méně vhodná ta okolnost, že se mají přidávat tekutá činidla Fehling I a Fehling II, která musí být uchovávána odděleně. Pokusili jsme se proto modifikovat Fehlingovu reakci opět za použití suchých činidel. Redukce síranu až na kysličník měďný totiž probíhá v alkalickém prostředí. U Fehlingova činidla tvoří alkalické prostředí hydroxid draselný. Použití hydroxidu draselného i jako pevné látky by v našem případě nebylo vhodné, protože je hygroskopický a těžko se uchovává. Pokusili jsme se tedy místo louhu použít uhličitan sodný a reakci jsme provedli takto: Do zkumavky jsme nalili 3 ml roztoku glukózy a rozpustili v něm několik krystalků síranu měďnatého a na špičku lžičky jsme přidali práškový uhličitan sodný bezvodý. Směs jsme zahřáli a po zahřátí se vytvořila oranžově červená sraženina. Zkouška takto modifikovaná je velmi citlivá a odpovídá podmínkám, které jsme si v úvodu kladli. Pokud jde o kvantitativní stanovení glukózy, provádí je lékopis polarimetrickou metodou. Toto stanovení v uvedených podmínkách není dostupné stejně jako stanovení jodometrické podle Auerbacha a Bodländerové (10). Jedinou fyzikální metodou, která by splňovala dané podmínky, zůstala metoda stanovení koncentrace glukózy na základě určení hustoty. V tomto případě hustota je přímo úměrná množství rozpuštěné látky proto, že jde o prostý vodný roztok jediné substance. Hustotu jsme měřili hustoměrem v rozsahu 1,0100 až 1,0250 s dělením po 0,0005. U roztoků glukózy 5 % je povolená tolerance koncentrace od 4,5 % do 5,5 % obsahu. Dále jsme počítali s tím, že v polních podmínkách je obtížné nastavit teplotu měřeného roztoku přesně na 20° C, když víme, že i teplota hustotu ovlivňuje. Proto jsme sestavili tabulku 2, kde jsme uvedli korekce pro povolené meze koncentrace glukózy v rozmezí teploty 10 až 30° C.

Tabulka 2

Tepelné tolerance a korekce pro stanovení 5% roztoku glukózy hustoměrem

Roztok glukózy	10 °C	12,5 °C	15 °C	17,5 °C	20 °C	22,5 °C	25 °C	27,5 °C	30 °C
4,5%	1,0190	1,0185	1,0180	1,0175	1,0170	1,0167	1,0164	1,0161	1,0158
5,0%	1,0210	1,0205	1,0200	1,0195	1,0190	1,0187	1,0184	1,0181	1,0178
5,5%	1,0230	1,0225	1,0220	1,0215	1,0210	1,0207	1,0204	1,0201	1,0198

Solutio procaini hydrochlorici 1%

Složení: Procaini hydrochlorici 10,0 g
 Natrii chlorati 6,8 g
 Acidi hydrochlorici decinormalis 7,0 g
 Aquae pro injectione ad 1000,0 ml

K průkazu totožnosti chloridu sodného jsme použili téže metodiky jako u Solutio natrii chlorati isotonica. U procainu používá lékopis jako zkoušky totožnosti skupinové reakce za vzniku diazobarviva. Tato zkouška jednak nesplňuje podmínky, které jsme si kladli, jednak při vizuální identifikaci azobarviva by mohlo dojít v polních podmínkách k nedostatečnému rozlišení barvy. Touto skutečností jsme se zabývali již v naší dřívější práci (11), když jsme chtěli jednoduchým způsobem odlišit procain od jiných používaných lokálních anestetik. Proto jsme použili zkoušky, ve které po přidání benzenchloraminu roztok nejprve zůstává bezbarvý, po krátké chvíli se zbarvuje žlutě, až žlutooranžově. Tato reakce je pro procain specifická.

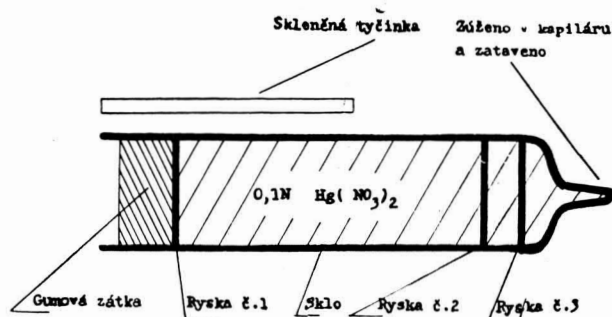
Při stanovení obsahu jsme se pokoušeli nejprve o kvantitativní hodnocení procainu. Zkoušeli jsme vytěšňovací neutralizační titraci (12), při které se používá odměrný roztok louhu, který je však těžko uchovatelný, a další organická rozpustidla (líh, chloroform). Diazotační stanovení procainu (13) je velmi náročné a vedle nízkých reakčních teplot, silně kyselého prostředí a nestálého odměrného roztoku dusitanu sodného bychom ještě potřebovali potenciometrické zařízení. Hledali jsme dále některé jednoduché barevné reakce procainu, při nichž bychom vzniklé zbarvení, úměrné obsahu procainu, mohli porovnat s určenou barevnou škálou, a tak velmi přibližně stanovit koncentraci. Ani zde však nebyly pokusy úspěšné, protože vzniklá barviva se málo lišila svou intenzitou ve vztahu k obsahu procainu.

Nakonec jsme použili opět reakce, při níž stanovujeme veškeré chloridy v roztoku merkurimetricky. Do práce pipetujeme 2 ml zkoušeného roztoku a ke stanovení použijeme téže trubičky jako pro stanovení chloridu sodného. Množství odměrného roztoku a vyznačené rysky na trubičce platí i u procainu.

Toto hodnocení, nevyjde-li ve stanovených mezích, nám řekne, zda některá ze součástí, to je procainhydrochlorid či izotonizující chlorid sodný, byla špatně navážena. Touto metodou sice neověřujeme přímo množství procainu, ale komplex látek obsahujících chloridový iont. Vycháze-

li jsme přitom z předpokladu, že roztok procainu je injikován pouze v takových množstvích, která nebudou působit nepříznivě na organismus i při mírně rozdílném poměru navážek součástí s chloridovým iontem v rozsahu tolerance, dané mezi 2. a 3. ryskou trubičky.

Nákres trubičky odměrné



Diskuse

Experimentální část ukazuje, že bylo nutné vypracovat výstupní kontrolní metodiku, upravenou s ohledem na výrobu v polních podmínkách, která by zajistila kvalitu takto vyráběných parenterálních roztoků. Ke zkouškám byly použity běžné druhy chemikálií, které uvádí ČSL 2, z nichž některé jsou též obsaženy v náležitostech soupravy základní laboratoře L — 1. Pro určování totožnosti substancí nebyly připravovány přesné roztoky zkoumadel, nýbrž použilo se malé množství, cca 0,05—0,01 g, jednotlivých reakčních substancí, které při styku s kontrolovaným infúzním roztokem vykazovaly charakteristické změny zbarvení. Výhodou tohoto způsobu je, že chemikálie se skladují i používají jako suché chemické látky, což umožňuje snadnou manipulaci při vlastní práci a prodlužuje lhůtu pro obměnu. Zkušební metodika byla upravena tak, aby nebyla zdlouhavá, časově náročná a přitom dávala spolehlivé výsledky. K provádění zkoušek jsme se snažili využít nynějšího vybavení souprav, bude však nutné je doplnit některými chemikáliemi a dalším potřebným zdravotnickým materiálem. Při provádění zkoušek jsme se snažili zjednodušit zkušební metodiky, aby je mohl provádět pod odborným dohledem popřípadě i zcvičený zdravotnický personál.

Při stanovení chloridu sodného v Solutio chlorati isotonica jsme použili merkurimetrie. Tato odměrná metoda je výhodná pro svoji jednodu-

chost a dále proto, že se při ní používá zákalového indikátoru, který poskytuje ostrý přechod i při umělém osvětlení. Další výhodou je, že tento indikátor se používá v pevné formě, ve které je stálý. Aby manipulace při takovém stanovení byla ještě více zjednodušena a její provedení urychleno a zpřístupněno, navrhli a vyzkoušeli jsme pomůcku ve formě skleněné značkové trubičky, která nahrazuje na přesnost náročnou práci s byretou.

U Solutio glucosi 5% jsme při stanovení totožnosti použili Fehlingovu reakci na redukující cukry, kterou jsme modifikovali tak, že místo tekutých činidel jsme použili krystalický síran měďnatý a alkalické prostředí pro redukci jsme zajistili pevným bezvodým uhličitanem sodným. Protože jde o roztok látky jedné, využili jsme k jejímu kvantitativnímu stanovení hodnot hustoty roztoku. Stanovení hustoty je minimálně náročné i v polních podmínkách a zaručuje dobré výsledky.

U Solutio procaini 1% jsme pro stanovení totožnosti po řadě zkoušek volili modifikovanou metodu s chloraminem (11). Její výhodou je její specifická pro prokain a opětné použití suchého reagens. V kvantitativním hodnocení jsme nestanovili přímo prokain, ale problém jsme řešili stanovením komplexu látek obsahujících chloridový iont, a to merkurimetricky s použitím podobných metod jako u Solutio natrii chlorati isotonica. Důvody jsme objasnili v experimentální části.

Závěry

Z výsledků naší práce vyplývá objektivní nutnost provádět provozní kontrolu vyrobených in-

fúzních a injekčních roztoků v polních zdravotnických zařízeních. K tomuto účelu byl propracován vhodný způsob výstupní kontroly totožnosti i obsahu látek v připravených parenterálních roztocích. Použity byly hlavně suché chemikálie při určování totožnosti, při stanovení obsahu účinných látek pak byla navržena vhodně upravená metodika a současně ověřena zvlášť pro tento účel sestavená jednoduchá pomůcka. Verifikace výsledků byla provedena na sériích uvedených roztoků.

Souhrn

Experimentální část uvádí jednoduchou a spolehlivou metodiku kontroly infúzních a injekčních roztoků aplikovatelnou v polních podmínkách. I při své jednoduchosti dává možnost zjištění identity i koncentrace vyrobených infúzních roztoků.

Literatura

1. Čejka, Rybáček, Veselý: Příprava sterilních léků v lékárnách. Praha, SZdN 1960. 239 s.
2. Československý lékopis. II. vydání. Praha 1954.
3. Kolektiv autorů: Farmakologie. Praha, SZdN 1959. 323 s.
4. Modr, Hejlek: Praescriptiones magistrales. Praha, SZdN 1964. 285 s.
5. Tomiček: Kvantitativní analýza. IV. vydání, Praha, SZdN 1958. 262 s.
6. Čejka, Rybáček, Veselý: Příprava sterilních léků v lékárnách. Praha, SZdN 1960. 265 s.
7. Král, Přecechtěl, Šanda: Farmácia, 26, 71 (1957).
8. Čejka, Rybáček, Veselý: Příprava sterilních léků v lékárnách. Praha, SZdN 1960.
9. Československý lékopis. II. vydání. Praha 1954. 328 s.
10. Jureček: Organická analýza. Praha, ČSAV 1957. 304 s.
11. Šalamoun, Hejlek: Rozlišovací identifikační zkoušky na lokální anestetika, Voj. zdr. listy, 35, 1966, 2: 65–67.
12. Čejka, Rybáček, Veselý: Příprava sterilních léků v lékárnách. Praha, SZdN 1960. 253 s.
13. Československý lékopis. II. vydání. Praha 1954. 607 s.

SZN — NOVÉ KNIHY — 1966

Bouchal Milan — Konečný Robert
PSYCHOLOGIE V LÉKAŘSTVÍ

Stran 212, váz. 18 Kčs

Kortikoviscerální medicína Pavlovovy školy a psychosomatické směry, navazující na Freudovu psychoanalýzu, položily důraz na duševní život nemocného a na jeho společenské vztahy. Tato hlediska si vynucují daleko intenzivnější studium medicínské psychologie. Na jejich základě zpracovávají autoři otázky obecné psychologie a zvláštní pozornost věnují biologickým a fyziologickým faktorům. Analyzují různá hlediska psychického prožívání nemocí, psychologické postoje lékaře i zdravotníků, význam léčby prostředím a jeho kladné i záporné vlivy, psychoterapeutický vztah, psychickou iatropatogeni, psychologii preventivních opatření a zdravotnické výchovy. Podávají základní informace o současném stavu psychoterapie, o možnostech a metodách psychoterapie v běžné lékařské praxi a o duševní hygieně v naší konkrétní společenské situaci. Určeno studujícím lékařství, psychologům zdravotnické větve, lékařům zájímajícím se o otázky medicínské psychologie a středním zdravotnickým pracovníkům, kteří si dalším vzděláním doplňují své poznatky a zkušenosti.

Navrátil Miroslav a kolektiv
PATOFYZIOLOGIE DÝCHÁNÍ

Stran 280, váz. 36,50 Kčs

Kniha vyjde jako první svazek velkého souborného díla Patologická fyziologie. Postupně budou vydávány monograficky zpracované svazky, tvořící přehled patologické fyziologie všech systémů organismu. Bádání v otázkách složitě funkce dýchání učinilo za posledních dvacet let nesmírný pokrok. Monografie, sepsaná našimi předními odborníky, teoretiky i kliniky, přináší ve všeobecné části základní poznatky fyziologie a patofyziologie dýchání, vyšetřovací metodiky, nové pohledy na vztah mezi respirací a plicní hemodynamikou. Ve speciální části se zabývá patofyziologií dechové funkce u chronických onemocnění dýchadel a u některých chorobných stavů, kde funkční nález je nedílnou součástí klinického obrazu. Kniha je zaměřena nejen k teoretickým otázkám dechové funkce, ale i k praktické aplikaci vyšetřovacích metod v běžné klinické práci. Je určena především lékařům z oboru nemocí vnitřních, hrudní chirurgie, pracovního a tělovýchovného lékařství i lékařům teoretických oborů (patofyziologie, fyziologie) a praktickým lékařům.