

615.4./356.33/:615.391—0735.32

**MOŽNOSTI REFRAKTOMETRICKÉHO STANOVENÍ INFÚZNÍCH
A NĚKTERÝCH STERILNÍCH ROZTOKŮ V LÉKÁRNÁCH POLNÍCH
ZDRAVOTNICKÝCH ZAŘÍZENÍ I**

Podplukovník PhMr. Miroslav TRIPES

Úvod

Zabezpečení kontroly kvality infúzních a jiných sterilních roztoků jak v míru, tak v poli je jedním ze složitých problémů, kterými se musí vojenská farmacie důkladně zabývat, aby mohla úspěšně splnit úkol — výrobu léků v lékopisné kvalitě i za ztížených podmínek. Zejména v polních podmínkách je otázka kontroly složitá, jak dokládají práce a zájem autorů z poslední doby s tématy v této oblasti (1, 2). Vzhledem ke ztíženým podmínkám je nutno hledat kontrolní metody, které jsou rychlé, dostupné, přístrojově nenáročné, precizní a dostatečně přesné. Šalamoun a Hejlek (1) správně konstatují, že klasický titrační způsob pro kontrolu léků je v polních podmínkách poměrně obtížný. Proto se těmito požadavkům nejvíce přibližují fyzikálně chemické kontrolní metody, z těch pak metody optické, zejména metoda refraktometrická.

Využití refraktometrie pro kontrolu ve farmaceutické, hlavně lékárenské praxi zaznamenalo v posledních deseti letech poměrně velký rozmach. Perelman (3) v knize „Analýz lékařstvenných form“ věnuje refraktometrii mnoho stran a tabulek a v odborném tisku nacházíme každoročně několik prací z aplikace refraktometrie na stanovení obsahu galenických přípravků a léčivých forem (4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14). Také v našem odborném tisku bylo zveřejněno za tu dobu několik prací (15, 16, 17). Všechny tyto práce použily refraktometrie pro stanovení extraktů, tinktur, sirupů, zásobních roztoků pro defekturu a recepturu apod., ale žádná, s výjimkou práce Hollanda (14), nevěnovala pozornost infúzním a jiným sterilním roztokům, které jsou velkým dílem připravovány v civilních i ve vojenských ústavních lékárnách. Tyto roztoky nabývají ještě větší důležitosti při zdravotnickém zabezpečení ztrát za používání zbraní hromad-

Tab. 1

Refraktometricky stanovené infúzní a sterilní roztoky

Solutio natrii chlorati isotonica ČSL 2
Solutio Ringeri ČSL 2
Solutio Hartmann
Solutio Locke
Solutio Darrow
Solutio glucosi 5 %; 10 %; 20 %
Solutio natrii chlorati isotonica cum glucoso F $1/2$; F $1/3$; F $2/3$
Solutio Tyrode
Solutio procaini hydrochlorici 1 % isotonisata
Solutio procaini hydrochlorici 2 % isotonisata
Solutio mesocaini hydrochlorici 0,5 % isotonisata
Solutio mesocaini hydrochlorici 1 % isotonisata
Solutio natrii lactici molaris
Solutio anticoagulans ACD

ného ničení, kdy výroba a kontrola vyrobených roztoků je převažujícím druhem odborné práce lékárníka [18, 19]. Hejlek se ve stati o kontrole sterilních léků v knize Čejky a spol.: Příprava sterilních léků v lékárnách“ zmiňuje o tom, že refraktometrii použil jen zřídka a pouze jako doplňující kontrolní metodu.

Cílem práce bylo stanovit, popřípadě potvrdit indexy lomu u některých infúzních a sterilních roztoků, které jsou běžně připravovány v lékárnách nebo výrobních infúzních roztoků, a ověřit možnost a vhodnost refraktometrie pro rychlé stanovení obsahu těchto roztoků.

Metodika

Jako měřicích přístrojů bylo použito univerzálního refraktometru typu Abbého čs. výroby a automatického ručního refraktometru značky RR1 polské provenience.

Byly stanoveny indexy lomu infúzních a sterilních roztoků, uvedených v tabulce (viz tab. 1). Roztoky byly připraveny takto:

Tab. 2

Indexy lomu infúzních a sterilních roztoků

R o z t o k	n_D^{20}	Povolené n_D^{20} rozmezí
Sol. natr. chlor. isoton.	1,3345	1,3342—1,3347
Sol. Ringeri	1,3351	1,3348—1,3352
Sol. Hartman	1,3356	1,3353—1,3358
Sol. Locke	1,3362	1,3359—1,3365
Sol. Darrow	1,3350	1,3347—1,3352
Sol. glucosi 5 %	1,3401	1,3398—1,3403
Sol. glucosi 10 %	1,3468	1,3465—1,3470
Sol. glucosi 20 %	1,3614	1,3611—1,3616
Sol. NaCl c. gluc. F $1/2$	1,3376	1,3373—1,3378
Sol. NaCl c. gluc. F $1/3$	1,3382	1,3379—1,3384
Sol. NaCl c. gluc. F $2/3$	1,3366	1,3363—1,3368
Sol. Tyrode I. (bez NaHCO ₃ a Na ₂ HPO ₄)	1,3354	1,3351—1,3356
Sol. Tyrode II. [pouze roztok NaHCO ₃ a Na ₂ HPO ₄]	1,3390	1,3387—1,3392
Sol. procaini 1 %	1,3351	1,3347—1,3353
Sol. procaini 2 %	1,3376	1,3373—1,3378
Sol. mesocaini 0,5 %	1,3364	1,3361—1,3366
Sol. natr. lact. molaris	1,3492	1,3489—1,3494
Sol. anticoagulans ACD	1,3394	1,3391—1,3396
Sol. natr. citrici 3,8 %	1,3460	1,3357—1,3462

- Solutio natrii chlorati isotonica a Solutio Ringer podle ČSL 2,
- roztoky glukózy všech koncentrací podle ON MZd 86 4420 platné od 1. ledna 1966,
- antikoagulační roztok podle předpisů transfúzní služby,
- ostatní podle výše citované knihy Čejky a spol.

Kromě roztoků obsahujících přesně deklarované množství léčiva podle dané receptury byly připraveny i roztoky s obsahem jednotlivých součástí v mezích povolených odchylek. Tzn., že např. u izotonického roztoku chloridu sodného povolené odchylky obsahují 0,88 % a 0,95 % chloridu sodného, u roztoku Ringera pak 0,82 % a 0,9 % chloridu sodného. Podobně tomu bylo i u roztoků glukózy a dalších. U roztoků, kde nebyla k dispozici oficiální norma, bylo vzato za základ úchytky $\pm 0,25$ % deklarovaného obsahu.

Výsledky a diskuse

Naměřené hodnoty indexů lomu zkoumaných roztoků jsou uvedeny v tab. 2.

Při refraktometrickém stanovení hraje velkou úlohu závislost indexu lomu na teplotě, jejímž základem je 20 °C. Udržení této teploty lze dosáhnout v mírových laboratorních podmínkách buď použitím termostatu, který umožní vyhřívání měřicích hranolů konstantní teplotou, nebo uložením refraktometru v termostatu s teplotou 20 °C. Obě tyto metody jsou neuskutečnitelné v polních podmínkách a narážejí na velké těžkosti i při použití refraktometrie v mírových lékařských laboratořích. Řada autorů [3, 12, 18] zkoumala podrobně závislost teploty na indexu lomu a stanovila koeficienty oprav hodnoty indexu lomu při změně teploty o 1 °C. Tyto koeficienty se podle různých autorů liší v rozmezí 0,00011—0,000816. Pro tuto práci byl zvolen koeficient 0,00011, který se při odchylce teploty nad 20 °C připočítává k nalezené hodnotě indexu lomu, při teplotě nižší 20 °C odečítá. Důvodem pro použití této hodnoty koeficientu bylo jeho nalezení ve dvou pracích různých autorů, nezávisle na sobě [3, 18]. Naměřené hodnoty jsou průměrným výsledkem pěti měření třemi pozorovateli. Z naměřených hodnot je zřejmé, že pro každý měřený roztok je index lomu jednoznačně určenou veličinou, která charakterizuje daný roztok a pro provozní kontrolu zcela vyhovuje, zvláště známe-li indexy lomu povolených odchylek připravených roztoků. Při měření touto metodou je prakticky zanedbatelná subjektivní chyba pozorovatele i citlivost přístroje, takže lze metodu srovnat co do vyhovující přesnosti s běžnými odměrnými metodami [21]. Navíc pak refraktometrické stanovení nepotřebuje další chemikálie a potřeby. Refraktometr typu Abbého je i běžnou součástí polních laboratorních souprav, takže je běžně dostupný. Protože pro absolutně přesné stanovení indexu lomu je nutno vzít v úvahu více faktorů (výše zmíněný vliv teploty, střední disperzi, hustotu a další), nelze veličinu indexu lomu přehodnotit, ale

Tab. 3

Hodnoty indexu lomu některých infúzních a sterilních roztoků na stupnici ručního refraktometru RR1

Roztok	Hodnota stupnice
Sol. natr. chlor. isoton.	1,2
Sol. Ringeri	1,7
Sol. Hartman	2,7
Sol. Locke	2,2
Sol. Darrow	2,5
Sol. glucosi 5 %	5,0
Sol. glucosi 10 %	10,0
Sol. glucosi 20 %	19,0
Sol. NaCl c. glucoso F $1/2$	3,1
Sol. NaCl c. glucoso F $1/3$	3,7
Sol. NaCl c. glucoso F $2/3$	2,5
Sol. Tyrode I.	1,8
Sol. Tyrode II.	9,7
Sol. procaini 1 %	2,8
Sol. procaini 2 %	3,2
Sol. mesocaini 0,5 %	2,2
Sol. mesocaini 1 %	2,7
Sol. natr. lactici molaris	11,0
Sol. anticoagulans ACD	4,5
Sol. natr. citrici 3,8 %	2,5

v každém případě nám dává objektivní ukazatel, který lze lehce reprodukovat. Výrazným zpřesněním fyzikální kontroly vyrobených infúzních roztoků by byla kombinace refraktometrie s určením hustoty roztoku. Bohužel stanovení hustoty by si vyžádalo použití dalších potřeb a zejména použití většího množství roztoku, minimálně 100 ml, nehledě ke skutečnosti, že se nevyrábí dosud žádný hustoměr s přesností minimálně tří desetinných míst, který by mohl být použit pro množství menší než 50 ml [13,14].

Použití ručního refraktometru pro rychlé zjištění obsahu infúzních a sterilních roztoků bylo aplikací práce Jeffryho [6]. Měrnou soustavu u těchto typů refraktometrů tvoří kyveta se speciální kapalinou, kompenzující vliv teploty na měření i ve značném teplotním rozdílu. Stupnice jsou cejchovány podle „Mezinárodní tabulky indexů lomu cukerných roztoků“ z r. 1936, obvykle ve dvou měřících rozmezích: 0–35 % a 36–80 % vodného roztoku cukru (sacharózy), někdy i ve stupnicích Oechsleho (zejména u výrobků firmy Zeiss), a použití této stupnice pro stanovení infúzních roztoků vyžaduje přepočítací tabulku (tab. 3). Vlastní provedení měření je velmi jednoduché, spotřeba roztoku zanedbatelná (1–2 kapky) a odečítání na stupnici dostatečně zřetelné s možností odečtení na desetiny stupně. Z tabulky je zřejmé, že každý roztok je charakterizován svou hodnotou a jen hrubým opomenutím v průběhu celé přípravy roztoku by mohlo dojít k chybě, a to pouze v tom případě, kdy stejnou

hodnotu vykazuje více roztoků, např. Sol. Locke a 0,5% roztok Mesocainu. Výhody ručního refraktometru lze ocenit při nutnosti rychlé přípravy, při přípravě za ztížených podmínek, při nemožnosti použít Abbého refraktometru apod. Zvláště výhodné použití této metody je při přípravě běžných infúzních roztoků chloridu sodného s glukózou F $1/2$, F $1/3$, F $2/3$, kde jsou velmi zřetelné rozdíly v refrakci u roztoků velmi podobného složení.

Závěr

Refraktometrické stanovení infúzních a některých sterilních roztoků univerzálním refraktometrem typu Abbého je velmi rychlá, jednoduchá, precizní a dostatečně přesná provozní kontrolní metoda, upotřebitelná všestranně při přípravě těchto roztoků v lékařské praxi i v polních podmínkách. Výhodou refraktometrického stanovení vůbec je skutečnost, že stanovení není omezeno na optickou aktivitu látky, jako např. u polarimetrických stanovení.

Stanovení obsahu pomocí ručního refraktometru je orientační metoda pro rychlé stanovení infúzních roztoků v případech, kdy nelze užít jinou provozní kontrolní metodu, např. v poli. Vypracování metody stanovení jednotlivých součástí roztoků refraktometricky v dosavadní klasické receptuře nebo v receptuře vyjádřené v miliekvivalentech pomocí nomogramů bude cílem dalších sdělení.

Literatura

- Šalamoun, M., Moucha, J., Hejlek, J.: Voj. zdrav. listy 35, 1966, 103–106.
- : Military Medicine 130, 1965, 570–577.
- Perelman, Ja. M.: Analýz lekarstvennyh form, Moskva, Medgiz 1962.
- Solc, Ja. M., Solc, F. M.: Apt. Dělo 5, 1955, 1:19–29.
- Perelman, Ja. M.: Apt. Dělo 4, 1954, 4:47–49.
- Jeffrey, I. P.: J. Am. Hosp. Pharm. 20, 1963, 9–12.
- Szigetváry, F., Küttel, D.: Gyogyszerészet 6, 1962, 51–57.
- Szigetváry, F., Küttel, D.: Gyogyszerészet 7, 1963, 19–23.
- Szigetváry, F., Küttel, D.: Gyogyszerészet 7, 1963, 297–305.
- Lüdy-Tenger, F.: Pharm. Acta Helv. 29, 1954, 4:127.
- Trebs, A.: Pharm. Praxis (Pharmazie) 9, 1962, 17:157–169.
- Lüdde, K. H.: Pharm. Praxis (Pharmazie) 2, 1956, 1:49–51.
- Reuter, W., Biegel, M.: Pharm. Praxis (Pharmazie) 10, 1963, 8:156–167.
- Holland, H.: Dtsch. Apoth. Ztg. 103, 1963, 936–937.
- Larmer, J.: Farmácia 25, 1956, 151–154.
- Šaršúnová, M., Štoksová, M.: Farmácia 25, 1956, 310–312.
- Hejlek, J.: Farmácia 27, 1956, 232–235.
- Šperling, V.: Sborník prací VLVD, Hradec Králové 1963.
- Vosyka, M.: Voj. zdrav. listy 34, 1965, 226–229.
- Čejka, J. a spol.: Příprava sterilních léků v lékárnách, Praha, SZdN 1960.
- Godjackij, E. V., Bernštejn, V. N.: Apt. Dělo 13, 1964, 1:39–42.
- Bruchhausen, F.: Arch. Pharm. 287, 1954, 162.
- Gasko, L.: Gyogyszerészet 7, 1963, 23–29.
- Prospekty a firemní literatura firem:
VEB Carl Zeiss Jena, NDR
Opton Feintechnik Oberkochen GmbH., NSR
Mašpriborintorg Moskva, SSSR
GYEM-Gyengeáramu műszerjavító Budapest, Maďarsko
Varimex Varšava, Polsko
O. P. L. Levallois-Perret, Francie