

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ

## A. ΝΕΡΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΔΙΑΓΡΑΦΩΝ - B. ΙΣΟΤΟΝΑ ΔΙΑΛΥΜΑΤΑ

### A. ΝΕΡΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΔΙΑΓΡΑΦΩΝ

#### 1. Γενικά

Ο κυριότερος διαλύτης για την παρασκευή φαρμάκων είναι το νερό. Το νερό είναι απαραίτητο για την παρασκευή όλων γενικά των φαρμακευτικών σκευασμάτων και ειδικότερα των υγρών και στερεών όπως οι οροί, οι ενέσεις και τα κολλύρια.

Το νερό ανάλογα με τον σκοπό για τον οποίο θα χρησιμοποιηθεί είναι διαφορετικής καθαρότητας και διακρίνεται σε διάφορες κατηγορίες. Οι φαρμακοποιές διακρίνουν τα παρακάτω είδη νερού:

- **Πόσιμο νερό** (ή κοινό νερό, ή νερό κεντρικής παροχής)
- **Καθαρό νερό (Purified water)** το οποίο λαμβάνεται με αποιονισμό ή απόσταξη
- **Νερό για ενέσεις (Water for injections)** το οποίο λαμβάνεται με απόσταξη ή αντίστροφη ώσμωση
- **Νερό για ενέσεις στείρο με / ή χωρίς βακτηριοστατικά**

#### 2. Πόσιμο νερό

(ή κοινό νερό, ή νερό κεντρικής παροχής)

Το πόσιμο νερό πρέπει να είναι διαυγές, άχρωμο, άοσμο, με pH περίπου ουδέτερο. Μετά την εξάτμισή του δεν πρέπει να αφήνει στερεό υπόλειμμα μεγαλύτερο από 0.1% (100mg σε 100ml). Το νερό της κεντρικής παροχής δεν είναι κατάλληλο για την παρασκευή υδατικών φαρμακευτικών παρασκευασμάτων, λόγω των διαλυμένων ουσιών που περιέχει και οι οποίες μπορεί να προκαλέσουν ασυμβασίες με τα συστατικά των σκευασμάτων.

### 3. Καθαρό νερό (Purified Water)

Το καθαρό νερό λαμβάνεται μετά από καθαρισμό του νερού της κεντρικής παροχής με αποιονισμό, με απόσταξη και με αντίστροφη ώσμωση. Το καθαρό νερό χρησιμοποιείται για την παρασκευή μη στεριών φαρμακοτεχνικών μορφών. Μετά την εξάτμισή του πρέπει να αφήνει στερεό υπόλειμμα μικρότερο από 0.001%.

➤ **Αποιονισμένο νερό.** Ο αποιονισμός του νερού, δηλαδή η απομάκρυνση των ιόντων που περιέχει γίνεται με τη διέλευση του νερού από στήλες που περιέχουν κατιονικές και ανιονικές ρητίνες. Η απομάκρυνση των ανθρακικών ανιόντων που πιθανόν παραμένουν γίνεται με νέο αποιονισμό, με βρασμό, ή εκτόπιση του CO<sub>2</sub> με διοχέτευση αζώτου ή αέρα χωρίς CO<sub>2</sub>. Ο αποιονισμός δεν απομακρύνει τα μικρόβια και επομένως το αποιονισμένο νερό περιέχει όσα μικρόβια περιέχει και το κοινό νερό.

Για να θεωρηθεί κατάλληλο για φαρμακευτική χρήση το αποιονισμένο νερό πρέπει:

- να είναι άχρωμο, άοσμο, άγευστο
- να έχει ανόργανες ουσίες με περιεκτικότητα στα μέγιστα επιτρεπόμενα όρια που προβλέπει η Φαρμακοποιία
- να περιέχει οργανικές ουσίες σε ποσοστό μικρότερο από 0.15% και να μην περιέχει κατά το δυνατόν μικρόβια

➤ **Αποσταγμένο νερό.** Το αποσταγμένο νερό λαμβάνεται μετά από απόσταξη κοινού ή αποιονισμένου νερού. Κατά την απόσταξη τα πρώτα κλάσματα απορρίπτονται επειδή περιέχουν πτητικές ουσίες. Το τελευταίο 10% του νερού επίσης απορρίπτεται, επειδή υπάρχει ο φόβος πιθανής αποσύνθεσης μερικών προσμιζέων και παραγωγής πτητικών ουσιών. Το αποσταγμένο νερό συλλέγεται σε αποστειρωμένους υποδοχείς από ουδέτερο γυαλί.

Για να θεωρηθεί κατάλληλο για φαρμακευτική χρήση το αποσταγμένο νερό πρέπει:

- να μην περιέχει παράγωγα αμμωνίας
- να μην περιέχει νιτρώδη άλατα
- να μην περιέχει μικροοργανισμούς

Το αποσταγμένο νερό για φαρμακευτική χρήση ( με pH έως 7) μπορεί:

- να παραμείνει <4 ώρες σε 20-22° C
- να παραμείνει <10 ώρες σε 4° C
- να παραμείνει <4 εβδομάδες σε δεξαμενές από ανοξείδωτο χάλυβα με λάμπες υπεριώδους, εάν αποστειρωθεί αμέσως και η θερμοκρασία φύλαξης είναι 60-80° C
- να παραμείνει σε ερμητικά κλειστούς υποδοχείς για αρκετό διάστημα

Τα δοχεία διαφύλαξης του καθαρού νερού πρέπει να διαθέτουν σύστημα εξαιρισμού με φίλτρο και αποστειρωτήρα για να είναι σίγουρο ότι δεν εισέρχονται

βακτήρια κατά την αντικατάσταση του αέρα καθώς το δοχείο αδειάζει. Επιπλέον τα τοιχώματα του δοχείου πάνω από την επιφάνεια του φυλασσόμενου νερού, πρέπει να πλένονται συχνά με καθαρό νερό.

Όσον αφορά τα συστήματα μεταφοράς του καθαρού νερού τοποθετούνται αποστειρωτήρες με ακτινοβολία UV στους σωλήνες μεταφοράς, ρυθμίζεται η ταχύτητα ροής του νερού και αποφεύγονται τα τμήματα με νεκρά άκρα.

Ο καθαρισμός (εξυγίανση) όλων των συστημάτων παραγωγής-μεταφοράς του καθαρού νερού και η καταστροφή των βακτηριδίων γίνεται είτε με φυσικές μεθόδους (θέρμανση), είτε με χημικές ουσίες. Οι ουσίες οι οποίες συνήθως χρησιμοποιούνται είναι το υποχλωριώδες νάτριο (NaOCl), το υπεροξειδίο του υδρογόνου και το όζον.

#### 4. Νερό για ενέσεις (Water for injections)

Το ενέσιμο νερό πρέπει να είναι είτε **αποστειρωμένο**, όταν πρόκειται να χρησιμοποιηθεί για να διαλύσει ένα φάρμακο λίγο πριν την ένεση, είτε **μη αποστειρωμένο** όταν πρόκειται να χρησιμοποιηθεί για την παρασκευή διαλυμάτων τα οποία θα αποστειρωθούν μετά την παρασκευή τους. Όσο το αποστειρωμένο όσο και το μη αποστειρωμένο νερό πρέπει να εκπληρώνουν τις εξής προϋποθέσεις που απαιτεί η Φαρμακοποιία:

- α) απουσία πυρετογόνων
- β) συγκεκριμένα όρια περιεκτικότητας ορισμένων ανιόντων και κατιόντων
- γ) συγκεκριμένο όριο για το τελικό ποσό στερεών ουσιών
- δ) τις απαιτήσεις του ελέγχου στεριότητας

Το νερό για ενέσεις παρασκευάζεται είτε με **απόσταξη** είτε με **αντίστροφη ώσμωση**.

Οι **τεχνικές απόσταξης** που χρησιμοποιούνται για την παραλαβή νερού για ενέσεις συνήθως διακρίνονται σε:

- α) αποστακτήρες ενός σταδίου (χαμηλής και υψηλής ταχύτητας ατμού)
- β) αποστακτήρες με θερμοσυμπίεση και αποστακτήρες με ατμο-συμπίεση
- γ) αποστακτήρες πολλαπλών σταδίων
- δ) αποστακτήρες με δύο κύκλους ατμο-συμπίεσης

Ο καθαρισμός του νερού με την μέθοδο της **αντίστροφης ώσμωσης** μπορεί να περιγραφεί σαν μια διαδικασία που είναι αντίθετη στην φυσική διαδικασία της ώσμωσης.

**Όσμωση** είναι η αυτόματη ροή καθαρού νερού από ένα λιγότερο πυκνό διάλυμα προς ένα πυκνότερο διάλυμα διαμέσου μιας ημιπερατής μεμβράνης η οποία χωρίζει τα δύο διαλύματα. Η μετακίνηση αυτή προκαλείται λόγω της **ωσμωτικής πίεσης**.

Εάν η πίεση αντιστραφεί, όπως συμβαίνει στην **αντίστροφη ώσμωση** λόγω εφαρμογής εξωτερικής δύναμης, εξαναγκάζουμε τη μεμβράνη να λειτουργήσει

στην **αντίθετη κατεύθυνση**. Δηλαδή η **εξωτερική πίεση** που εφαρμόζεται είναι μεγαλύτερη από την **ωσμωτική πίεση** και έτσι το νερό μεταφέρεται μέσω της μεμβράνης από το περισσότερο πυκνό διάλυμα (ακάθαρτο) στο λιγότερο πυκνό (καθαρό νερό).

Από τους πόρους της μεμβράνης δεν διέρχονται **ιόντα αλάτων, ιόντα με μεγάλο φορτίο, βακτηρίδια, ιοί, κλπ.** Το νερό που χρησιμοποιείται στη συσκευή μπορεί να είναι ατιονισμένο για παρασκευή καλύτερης ποιότητας νερού. Με τη μέθοδο αυτή μπορούμε να λάβουμε καθαρό νερό για ενέσεις καλής ποιότητας.

Το **αποστειρωμένο νερό για ενέσεις** συσκευάζεται σε περιέκτες μιας δόσης, οι οποίοι σε μέγεθος δεν πρέπει να είναι περισσότερο από 1lt. Προορίζεται να χρησιμοποιηθεί σαν διαλύτης ή μέσο εναιώρησης ενέσιμων φαρμακοτεχνικών μορφών και προστίθεται με άσηπτες συνθήκες. Πρέπει να είναι ελεύθερο πυρετογόνων και να μην περιέχει συντηρητικά ή άλλες προσθετικές ουσίες.

#### 5. Βακτηριοστατικό νερό για ενέσεις (Bacteriostatic Water for injections)

Είναι στείρο ενέσιμο νερό που περιέχει μία ή περισσότερες **αντιμικροβιακές ουσίες**, που δεν πρέπει να είναι με κανένα τρόπο ασύμβατες με τα **δραστικά συστατικά** για τα οποία το νερό θα χρησιμοποιηθεί σαν **έκδοχο**. Διατηρείται σε δοχεία για μια ή περισσότερες χρήσεις από ουδέτερο γυαλί, σε όγκο που να μην υπερβαίνει τα 30ml. Χρησιμοποιείται σαν στείρο έκδοχο για την παρασκευή ενέσιμων σκευασμάτων, μέχρι όγκου διαλύτη 5ml. Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σαν έκδοχο σε ενέσιμα με μεγάλο όγκο, λόγω της τοξικότητας που μπορεί να προκαλέσουν τα συστατικά του, όταν δίνονται σε μεγάλες δόσεις.

### B. ΙΣΟΤΟΝΑ ΔΙΑΛΥΜΑΤΑ

#### 1. Ωσμωτική πίεση και τονικότητα

**Όσμωση** είναι η διακίνηση μορίων του **διαλύτη** διαμέσου μιας μεμβράνης σε μια περιοχή όπου υπάρχει μια υψηλότερη συγκέντρωση μιας διαλυμένης ουσίας, για την οποία η μεμβράνη είναι **αδιάβατη**. Αποτελεί ένα παράγοντα πολύ μεγάλης σημασίας στις φυσιολογικές διαδικασίες. Η τάση για διακίνηση των μορίων **διαλύτη** σε περιοχή μεγαλύτερης συγκέντρωσης **διαλυμένης ουσίας** μπορεί να **εμποδιστεί** εφαρμόζοντας **πίεση** στο **πυκνότερο διάλυμα**. Η πίεση που είναι αναγκαία να ασκηθεί για να εμποδιστεί η διακίνηση του διαλύτη ονομάζεται **αποτελεσματική ωσμωτική πίεση (P)** του διαλύματος.

Η **ωσμωτική πίεση (P)** ενός διαλύματος εξαρτάται από τον αριθμό των διαλυ-

μένων σωματιδίων, τον όγκο, την απόλυτη θερμοκρασία και την παγκόσμια σταθερά των αερίων.

Όταν δύο διαλύματα που καταλαμβάνουν ίσους όγκους και περιέχουν ίσο αριθμό σωματιδίων, ασκούν την ίδια ωσμωτική πίεση ονομάζονται **ισότονα**.

**Υπέρτονο** είναι κάποιο διάλυμα όταν συγκρινόμενο προς κάποιο άλλο ασκεί μεγαλύτερη ωσμωτική πίεση.

**Υπότονο** είναι κάποιο διάλυμα όταν συγκρινόμενο με κάποιο άλλο ασκεί μικρότερη ωσμωτική πίεση.

Για τον υπολογισμό της ωσμωτικής πίεσης (P) ενός διαλύματος χρησιμοποιείται η παρακάτω εξίσωση

$$P = i \cdot C \cdot R \cdot T \quad \text{όπου: } C \text{ είναι η μοριακή συγκέντρωση της ουσίας}$$

R είναι η παγκόσμια σταθερά αερίων

T είναι η απόλυτη θερμοκρασία

i είναι ο συντελεστής διάστασης ηλεκτρολύτη

Ο συντελεστής διάστασης ηλεκτρολύτη παίζει ρόλο όταν η διαλυμένη ουσία είναι ηλεκτρολύτης, ο οποίος διίσταται σε z ιόντα. Σε αραιά διαλύματα η διάσταση είναι πλήρης και επομένως  $i = z$ . Στην περίπτωση μη ηλεκτρολυτών το  $i = 1$ .

Για παράδειγμα διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0.9% (9gr/1000 ml, και M.B. = 58.5) σε θερμοκρασία 20° C (293° K), το οποίο διίσταται πλήρως, θα έχει αριθμό ιόντων  $z = 2$  και θα παρουσιάζει ωσμωτική πίεση (P):

$$P = 2 \times \frac{9 \text{ gr}}{58.5 \text{ gr}} \times 0.0821 \times 293 = 7.35 \text{ atm}$$

Άλλοι απλούστεροι τρόποι προσδιορισμού της ωσμωτικής πίεσης γίνονται με πιο εύκολους προσδιορισμούς άλλων μεγεθών που βρίσκονται σε απλή σχέση με την ωσμωτική πίεση. Τέτοια μεγέθη είναι:

- Η ελάττωση της τάσης των ατμών
- Η ανύψωση του σημείου ζέσης
- Η ταπείνωση του σημείου πήξης των διαλυτών.

Η ταπείνωση του σημείου πήξης των διαλυτών είναι εύκολη μέθοδος και βασίζεται στο γεγονός ότι το σημείο πήξης του καθαρού διαλύτη (tg) είναι μεγαλύτερο του σημείου πήξης του διαλύματος (t'g).

Η διαφορά  $\Delta t = t_g - t'g$  είναι για ορισμένο διαλύτη και για δεδομένο όγκο, ανάλογη με τον αριθμό των μορίων της διαλυμένης ουσίας.

$$\Delta t = i \cdot K \cdot \frac{G \cdot 1000}{L \cdot MB}$$

όπου

i : είναι ο συντελεστής διάστασης

MB : το μοριακό βάρος της ουσίας

K : η κρυσκοπική σταθερά (K για το νερό =1,858° C)

G : τα γραμμάρια της ουσίας

L : γραμμάρια του νερού που είναι διαλυμένη η ουσία

Ο πλέον χρησιμοποιούμενος τρόπος για να επιτευχθεί η ισοτονικότητα ενός διαλύματος, βασίζεται στον προσδιορισμό της ταπείνωσης του σημείου πήξης. Τα **ισότονα** διαλύματα έχουν την **ίδια ταπείνωση του σημείου πήξης**.

## 2. Τονικότητα και ενέσιμα

Τα τοιχώματα των κυττάρων του ανθρώπινου οργανισμού αν και δεν μπορούν να θεωρηθούν ιδανική ημιδιαπερατή μεμβράνη, εντούτοις η κατασκευή τους επιτρέπει στο νερό να διέρχεται μέσα από αυτές ταχύτατα. Επομένως η θεραπευτική χορήγηση ενός παρεντερικού διαλύματος το οποίο είναι πολύ υπέρτονο ή υπότονο σε σχέση με τα υγρά του οργανισμού, μπορεί να αποβεί επιβλαβής και να προκαλέσει πόνο, ερεθισμό και βλάβη των ιστών.

Κατά τη χορήγηση μικρού όγκου διαλυμάτων π.χ. 1ml ενδοφλέβια το οποίο αραιώνεται ταχύτατα ή κατά τη χορήγηση μικρής ποσότητας ενδομυϊκά, μπορεί να μη δημιουργηθούν ιδιαίτερα προβλήματα. Κατά την χορήγηση όμως μεγάλων όγκων η **ισοτονικότητα του χορηγούμενου διαλύματος με τα υγρά του οργανισμού είναι απαραίτητη και αναγκαία**.

Για την εξήγηση της επίδρασης της τονικότητας στα κύτταρα χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η συμπεριφορά του ερυθρού αιμοσφαιρίου. Όταν το ερυθρό αιμοσφαίριο βρεθεί σε περιβάλλον υπότονου διαλύματος, εισέρχεται νερό στο εσωτερικό του διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης του και αραιώνει το πυκνότερο κυτταρικό υγρό. Τότε το κύτταρο **διογκώνεται (σπάργωση)** και μπορεί να συμβεί αιμόλυση, δηλαδή να σπάσει η κυτταρική του μεμβράνη και να καταστραφεί το κύτταρο. Αντίθετα, όταν το ερυθρό αιμοσφαίριο βρεθεί σε περιβάλλον υπέρτονου διαλύματος, εξέρχεται νερό από το εσωτερικό του κυττάρου προς τα έξω και το ερυθρό αιμοσφαίριο χάνοντας νερό **συρρικνώνεται (πλασμόλυση)**.

Όμως μέσα σε ιστότονο με το αίμα διάλυμα, το ερυθρό αιμοσφαίριο δεν παθαίνει αλλοιώσεις, αν αυτή η διαλυμένη ουσία δεν δρα αιμολυτικά.

Τα ενέσιμα διαλύματα χορηγούνται στις περισσότερες περιπτώσεις ενδοφλέβια, υποδόρια ή ενδομυϊκά και αποτελούν μια περισσότερο ή λιγότερο ισχυρή επέμβαση στον οργανισμό. Η ανεκτικότητα του οργανισμού θα είναι τόσο καλύτερη όσο περισσότερο είναι προσαρμοσμένα αυτά με τις φυσιολογικές συνθήκες του αίματος και των σωματικών υγρών, τα οποία χαρακτηρίζονται κυρίως από την ωσμωτική πίεση και την συγκέντρωση των κατιόντων υδρογόνου, δηλαδή του pH.

Με την ενδοφλέβια ένεση το υγρό περνάει κατευθείαν στην κυκλοφορία του αίματος και αναμειγνύεται με τον **ορό του αίματος** ο οποίος είναι υδατικό διάλυμα διαφόρων ανόργανων και οργανικών ουσιών και **παρουσιάζει τις παρακάτω σταθερές:**

$pH = 7.36$  έως  $7.42$  και

$\Delta t = 0.51^\circ C$  έως  $0.63^\circ C$  ταπείνωση του σημείου πήξης.

Η **ταπείνωση του σημείου πήξης του αίματος** θεωρείται κατά μέσο όρο ότι είναι  $0.56^\circ C$ .

Επομένως είναι πολύ σημαντικό τα ενέσιμα διαλύματα να είναι ισότονα και με την ίδια τιμή pH που έχουν το αίμα και οι ιστοί. Υπάρχουν διάφορες μέθοδοι για την **παρασκευή ισότονων διαλυμάτων** προς το αίμα, αλλά όλες βασίζονται στην ισότητα των ωσμωτικών πιέσεων, δηλαδή στην **ισότητα της ταπείνωσης του σημείου πήξης ισότονων διαλυμάτων**.

### 3. Μέθοδοι παρασκευής ισότονων διαλυμάτων

- **Υπολογισμός της ποσότητας της ουσίας που πρέπει να προστεθεί για την επίτευξη ισότονου διαλύματος**

Ο προσδιορισμός της απαιτούμενης ποσότητας μιας ουσίας για την παρασκευή ενός διαλύματος ισότονου με το αίμα γίνεται είτε πειραματικά είτε με υπολογισμό. Ο υπολογισμός βασίζεται στο γεγονός που προαναφέρθηκε ότι τα ισότονα διαλύματα έχουν την ίδια ταπείνωση του σημείου πήξης. Η ταπείνωση του σημείου πήξης των χρησιμοποιούμενων δραστικών φαρμακευτικών ουσιών καθώς και των βοηθητικών ουσιών μπορεί είτε να ληφθεί από πίνακες στη βιβλιογραφία είτε να υπολογισθεί σύμφωνα με τον παρακάτω τύπο:

όπου :

$\Delta t = K \cdot C$

K : κρυσκοπική σταθερά ,  $\Delta t = 0.56^\circ C$

C : μοριακή συγκέντρωση της ουσίας

Παράδειγμα:

1) Προκειμένου για την **παρασκευή ισότονου διαλύματος** με τον ορό του αίματος μιας ουσίας που δεν δίσταται, πρέπει να διαλυθούν:

$$C = \frac{\Delta t}{K} = \frac{0.56}{1.86} = 0.303 \text{ mol}$$

Επομένως πρέπει να διαλυθούν  $0.303 \text{ mol}$  ουσίας σε  $1000g$  νερού.

Εάν η ουσία αυτή είναι η γλυκόζη, τότε απαιτούνται  $0.303 \times 180 = 54g$  γλυκόζης.

2) Στην περίπτωση ηλεκτρολυτών για την **παρασκευή ισότονου διαλύματος** με τον ορό του αίματος, λαμβάνεται υπόψη και ο ιονισμός και το μοριακό βάρος

της ουσίας διαιρείται με τον αριθμό των ιόντων.

Εάν η ουσία αυτή είναι το χλωριούχο νάτριο τότε απαιτούνται:

$$0.303 \times 58.5$$

2

$$= 9 \text{ g NaCl σε } 1000 \text{ g νερού.}$$

Στις περισσότερες περιπτώσεις στην πράξη ρυθμίζεται το υπότονο διάλυμα μιας φαρμακευτικής ουσίας με την προσθήκη μιας αδρανούς ουσίας προκειμένου το διάλυμα να γίνει ισότονο με το αίμα Η αδρανής ουσία επί το πλείστον είναι το χλωριούχο νάτριο και σπανιότερα η γλυκόζη.

Στην **πρακτική εφαρμογή** διακρίνουμε τις παρακάτω μεθόδους:

- **Μέθοδος με υπολογισμό της ταπείνωσης του σημείου πήξης και της ποσότητας του χλωριούχου νατρίου.**

Σύμφωνα με τη μέθοδο αυτή υπολογίζεται αρχικά η ταπείνωση του σημείου πήξης η οποία προκύπτει από το επιθυμητό διάλυμα της δραστικής ουσίας. Η τιμή της υπολογισθείσας ταπείνωσης του σημείου πήξης αφαιρείται από την ταπείνωση του σημείου πήξης του αίματος  $0.56^\circ C$ . Κατόπιν με βάση τη διαφορά υπολογίζεται η ποσότητα της αδρανούς ουσίας που πρέπει να προστεθεί μέχρι να επιτευχθεί η τιμή  $0.56^\circ C$ , ώστε είναι ισότονο με το αίμα.

- **Μέθοδος με την χρήση πινάκων που περιλαμβάνουν τις τιμές ταπείνωσης του σημείου πήξης που έχουν ληφθεί πειραματικά**

Η εφαρμογή της μεθόδου αυτής **προϋποθέτει την ύπαρξη πινάκων** για την εύρεση των τιμών ταπείνωσης του σημείου πήξης, έτσι ώστε να γίνει ο υπολογισμός της ποσότητας της ουσίας που πρέπει να προστεθεί για να επιτευχθεί η ισονοκότητα. Όταν το ενέσιμο διάλυμα περιέχει περισσότερες από μια ουσίες, υπολογίζεται το άθροισμα των τιμών του ταπείνωσης σημείου των επί μέρους συστατικών όπως αυτές προκύπτουν από τους πίνακες.

- **Μέθοδος ισοδύναμου χλωριούχου νατρίου.**

Αποτελεί την πιο εύχρηστη μέθοδο από όλες για τον υπολογισμό της ουσίας που πρέπει να προστεθεί σε ένα διάλυμα για να γίνει ισότονο. Η μέθοδος χρησιμοποιεί δεδομένα ισοδύναμων χλωριούχου νατρίου που λαμβάνονται με πολλούς τρόπους.

Το **ισοδύναμο χλωριούχου νατρίου E**, μπορεί να χαρακτηριστεί σαν συντελεστής που μετατρέπει ορισμένη ποσότητα διαλυμένης ουσίας σε ποσότητα χλωριούχου νατρίου η οποία **δίνει την ίδια ωσμωτική πίεση**.

Έτσι για παράδειγμα το ισοδύναμο χλωριούχου νατρίου του βορικού οξέος είναι  $0.55$ . Αυτό σημαίνει ότι  $1g$  βορικού οξέος σε διάλυμα έχει τον ίδιο αριθμό σωματιδίων με αυτόν  $0.55 g$  χλωριούχου νατρίου, ή ότι  $1\%$  διάλυμα βορικού οξέ-

ος ασκεί την ίδια ωσμωτική πίεση όση ασκεί και διάλυμα 0.55% χλωριούχου νατρίου.

Το ισοδύναμο χλωριούχου νατρίου δίνει σε g εκείνη την ποσότητα χλωριούχου νατρίου η οποία προξενεί ωσμωτική πίεση τόση, όση και 1g δραστικής ουσίας, όταν τόσο το χλωριούχο νάτριο όσο και η δραστική ουσία είναι διαλυμένα σε ίσο όγκο νερού. Άρα **1g δραστικής ουσίας** είναι ισοδύναμο ως προς την ωσμωτική πίεση με **Ε g χλωριούχου νατρίου**.

Για να υπολογισθεί εύκολα η ποσότητα της ουσίας που πρέπει να προστεθεί σε ένα διάλυμα ώστε να γίνει ισότονο:

- 1) Η ποσότητα κάθε συστατικού του διαλύματος πολλαπλασιάζεται με το αντίστοιχο ισοδύναμο χλωριούχου νατρίου
- 2) Τα ισοδύναμα των ουσιών που λαμβάνονται με αυτό τον τρόπο προστίθενται
- 3) Το άθροισμα των ισοδυνάμων αυτών αφαιρείται από την ποσότητα χλωριούχου νατρίου η οποία θα ήταν αναγκαία για την παρασκευή του ίδιου όγκου ισότονου διαλύματος χλωριούχου νατρίου. Η διαφορά αποτελεί την ποσότητα του χλωριούχου νατρίου η οποία πρέπει να προστεθεί για να γίνει ισότονο το διάλυμα.
- 4) Προκειμένου να χρησιμοποιηθεί άλλη ουσία για να γίνει ισότονο το διάλυμα η διαφορά που βρίσκεται διαιρείται με το ισοδύναμο χλωριούχου νατρίου της ουσίας αυτής. Το πηλίκο παριστάνει την ποσότητα της ουσίας που πρέπει να προστεθεί.

#### Παράδειγμα μεθόδου ισοδύναμου χλωριούχου νατρίου:

Παράδειγμα σύμφωνα με την μέθοδο ισοδύναμου χλωριούχου νατρίου, υπολογισμού της ουσίας της ουσίας που πρέπει να προστεθεί σε ένα διάλυμα για να γίνει ισότονο:

Υδροχλωρική μορφίνη 0.3 g  
 Υδροβρωμική σκοπολαμίνη 0.006 g  
 Εφεδρική υδροχλωρική 0.45 g  
 Νερό μέχρι 30 ml

- 1) Υδροχλωρική μορφίνη  $0.15 \times 0.3 = 0.045$  g  
 Υδροβρωμική σκοπολαμίνη  $0.13 \times 0.006 = 0.0008$  g  
 Εφεδρική υδροχλωρική  $0.28 \times 0.45 = 0.125$  g
- 2) **0.1718 g**
- 3) ισότονο διάλυμα χλωριούχου νατρίου περιέχει στα 100ml 0.9 g χλωριούχου νατρίου, άρα  $0.9 \times 0.3 = 0.27$  g  
 $0.27 - 0.17 = 0.10$  g χλωριούχου νατρίου

Η ποσότητα του **χλωριούχου νατρίου** που απαιτείται να προστεθεί είναι **0.10g**.

- 4) Εάν στη θέση του χλωριούχου νατρίου χρησιμοποιείτο γλυκόζη, η ποσότητα που πρέπει να προστεθεί υπολογίζεται με τον παρακάτω τρόπο:

$1\text{g γλυκόζης} / 0.16 \text{ χλωριούχου νατρίου} = x / 0.10$

Δηλαδή  $0.1 / 0.16 = 0.625$  g γλυκόζης

Η ποσότητα της **γλυκόζης** που απαιτείται να προστεθεί είναι **0.625g**.