

Isotoniske vandige opløsninger

Vandige opløsninger, der har samme osmotiske tryk som blod, tåre- og vævsvæskerne, betegnes isoosmotiske. En 0,9 % natriumchloridopløsning, en 1,6 % kaliumnitratopløsning, en 3,9 % natriumsulfatdecahydratopløsning og en 2,3 % glycerolopløsning er isoosmotiske og har en frysepunktssænkning på 0,52 °C.

En isoosmotisk opløsning er isotonisk med blod, tåre- og vævsvæskerne, med mindre det opløste stofs molekyler er i stand til at passere over den aktuelle biologiske barriere.

Vandige opløsninger kan sædvanligvis gøres isotoniske ved at tilsætte natriumchlorid i en sådan mængde, at opløsningens frysepunktssænkning bliver 0,52°C. Hvis natriumchlorid bevirker udfældning, kan som isotonigivende stof anvendes f.eks. glycerol, kaliumnitrat (især øjendråber og øjenbadevand) eller natriumsulfatdecahydrat. For magistrelle øjendråber og magistrelt øjenbadevand er det sædvanligvis ikke nødvendigt at korrigere for den isotoniændring, som det konserverende stof medfører.

Beregning af den isotonigivende mængde stof kan ske ved hjælp af tallene i nedenstående tabel. Hvis lægemiddelstoffet ikke er optaget i tabellen, kan stoffets natriumchloridækvivalent, d.v.s. det antal gram natriumchlorid, som 1 g af det pågældende stof erstatter i osmotisk henseende, beregnes som beskrevet i det efterfølgende afsnit. Den beregnede værdi skal efterprøves eksperimentelt ved måling af opløsningens frysepunktsænkning som beskrevet i »Osmolality«, Ph. Eur. 2.2.35.

Isotonitabel I kolonne I er angivet det antal gram natriumchlorid, som 1 gram af det pågældende stof erstatter i osmotisk henseende. Ved hjælp af disse værdier beregnes, hvor mange g natriumchlorid som må tilsættes, for at en opløsning skal blive isotonisk (svarer til 0,9 % natriumchloridopløsning).

I kolonne II er angivet det antal g vand, som 1 g af det pågældende stof må opløses i for at give en isotonisk opløsning.

Lægemidlet indstilles på ønsket styrke ved yderligere tilsætning af isotonisk væske. Til injektionsvæsker anvendes sædvanligvis 0,9 % natrium-chloridopløsning som fortyndingsmiddel.

Beregningseksempler:

	I	II
Lægemiddelstof A	0,14	15
Lægemiddelstof B	0,16	17

Eksempel: Lægemiddelstof A injektionsvæske 2% 20 ml.

20 ml isotonisk natriumchloridopløsning svarer til 0,180 g NaCl

0,40 g Lægemiddelstof A svarer til $0,40 \cdot 0,14 = 0,056$ g NaCl

Der må tilsættes $0,180 - 0,056 = 0,124$ g NaCl

Eksempel: Lægemiddelstof B øjendråber 1% 10 g.

Øjendråberne skal indeholde:

0,1 g Lægemiddelstof B,

$0,1 \cdot 17 = 1,70$ g sterilt vand,

konserveringsmiddel,

steril 0,9 % natriumchloridopløsning

til en samlet vægt af 10 g.

	I	II
Adrenalintratartrat	0,16	17
Alun	0,15	16

Amfetaminsulfat	0,21	22
Ammoniumchlorid	1,13	125
Amobarbitalnatrium	0,25	27
Antazolinhydrochlorid	0,22	23
Apomorphinhydrochloridhemihydrat	0,14	15
Ascorbinsyre	0,18	19
Atropinsulfat	0,10	10
Bacitracin 0–5 %	0,04	3
Benzalkoniumchlorid	0,03	3
Benzylalkohol	0,16	17
Benzylpenicillinnatrium	0,16	17
Borax 0–1,0 %	0,43	47
Borax over 1,0 %	0,36	39
Borsyre	0,48	52
Calciumchloridhexahydrat	0,36	39
Calciumgluconat	0,14	15
Calciumlactatpentahydrat	0,21	22
Calciumlevulinatdihydrat	0,26	28
Calciumpantothenat	0,17	18
Carbachol	0,33	36
Cetrimid 0–5,0 %	0,08	8
<i>Chinidinsulfat se Kinidinsulfat</i>		
<i>Chloramin se Tosylchloramidnatrium</i>		
Chloramphenicol	0,10	10
Chlorhexidindiacetat	0,18 i)	19
Chlorbutanolhemihydrat	0,24	26
Chlorpromazinhydrochlorid 0–2,0 %	0,08	8
Chlorpromazinhydrochlorid 2,1–4,0 %	0,05	5
Chlorpromazinhydrochlorid 4,1–5,0 %	0,03	2
Cinchocainhydrochlorid 0–3,0 %	0,12	12
Cinchocainhydrochlorid 3,1–5,0 %	0,08	8
Cinchocainhydrochlorid 5,1–8,0 %	0,06	6
Citronsyremonohydrat	0,16	17
Cocainhydrochlorid	0,14	15
Codeinhydrochloriddihydrat	0,15	16

Codeinphosphatesequihydrat	0,12	12
Caffein	0,08	8
Dexpanthenol	0,17	18
Dihydrostreptomycinsulfat	0,05	5
Dinatriumedetat	0,20	21
Dinatriumphosphatdihydrat	0,40	43
Diphenhydraminhydrochlorid 0–2,0 %	0,24	26
Diphenhydraminhydrochlorid 2,1–4,0 %	0,19	20
Diphenhydraminhydrochlorid over 4,0 %	0,17	18
Diprophyllin 0–5,0 %	0,09	9
Diprophyllin over 5,0 %	0,08	8
Ephedrinhydrochlorid	0,28	30
Ergometrinmaleat	0,12	12
Ergotamintartrat	0,07	7
Ethanol 96 %	0,65	71
Ethylendiaminhydrat	0,44	48
Ethylmorphinhydrochlorid	0,15	16
Eufavin 0-3.0 %	0,09	9
Fluoresceinnatrium	0,28	30
Fructose	0,18	19
Garvesyre	0,03	2
Glucose, vandfri	0,18	19
Glucosemonohydrat	0,16	17
Glycerol	0,41	44
Glycerol (85 %)	0,35	38
Histamindihydrochlorid	0,40	43
Homatropinhydrobromid	0,16	17
Hydromorphonhydrochlorid 0–2,0 %	0,20	21
Hydromorphonhydrochlorid 2,1–4,0 %	0,16	17
Hydromorphonhydrochlorid over 4,0 %	0,15	16
Hyoscinhydrobromid	0,11	11
Hyoscyaminsulfat 0–5,0 %	0,12	12

Isoniazid	0,22	23
Kaliumchlorid	0,76	83
Kaliumiodid	0,35	38
Kaliumnitrat	0,56	61
Kaliumpermanganat	0,39	42
Kaliumsulfat	0,43	47
Kinidinsulfat	0,10	10
Kininhydrochlorid	0,12	12
Lactosemonohydrat	0,09	9
Lidocainhydrochlorid	0,21	22
Magnesiumchloridhexahydrat	0,45	49
Magnesiumsulfatheptahydrat	0,14	15
Mannitol	0,18	19
Mepyraminmaleat 0–2,0 %	0,15	16
Mepyraminmaleat 2,1–4,0 %	0,11	11
Mepyraminmaleat 4,1–6,0 %	0,09	9
Mercurichlorid	0,10	10
Metamizolnatriummonohydrat	0,19	20
Methadonhydrochlorid 0–2,0 %	0,16	17
Methadonhydrochlorid 2,1–4,0 %	0,13	13
Methadonhydrochlorid 4,1–6,0 %	0,12	12
Methylthioniumchlorid	0,05 ii)	5
Morphinhydrochlorid	0,14	15
Mælkesyre	0,40	43
Naphazolinhydrochlorid	0,24	26
Natriumacetattrihydrat	0,45	49
Natriumbenzoat	0,40	43
Natriumcalciumedetat	0,21	22
Natriumchlorid	1,00	110
Natriumcitrat	0,30	32
Natriumdihydrogenphosphatdihydrat	0,33	36
<i>Natriumedetat se Dinatriumedetat</i>		

Natriumhydrogencarbonat	0,65	71
Natriumiodid	0,38	41
Natriummetabisulfit	0,66	72
Natriumpropionat	0,61	67
Natriumsalicylat	0,36	39
Natriumsulfatdecahydrat	0,24	26
Natriumthiosulfat	0,30	32
Neomycinsulfat 0–5,0 %	0,09	9
Neostigminbromid	0,19	20
Nicotinamid	0,21	22
Nicotinsyre	0,25	27
Nikethamid	0,15	16
Noradrenalartrant	0,16	17
Noscapinhydrochlorid	0,07	7
Ouabain	0,04	3
Oxytetracyclinhydrochlorid 0–3,0 %	0,09	9
Papaverinhydrochlorid	0,11	11
Pentobarbitalnatrium	0,23	25
Pethidinhydrochlorid	0,19	20
Phenazon	0,13	13
Phenethanol	0,26	28
Phenobarbitalnatrium	0,23	25
Phenol	0,33	36
Phenylephrin	0,31	33
Physostigminsalicylat	0,16	17
Pilocarpinhydrochlorid	0,22	23
Pilocarpinnitrat	0,20	21
Polymyxin B sulfat 0–5,0 %	0,05	5
Procainamidhydrochlorid	0,18	19
Procainhydrochlorid	0,18	19
Promethazinhydrochlorid 0–2,0 %	0,14	15
Promethazinhydrochlorid 2,1–4,0 %	0,10	10
Promethazinhydrochlorid 4,1–5,0 %	0,08	8
Propylenglycol	0,45	49
Pyridoxinhydrochlorid 0–2,0 %	0,34	37

Pyridoxinhydrochlorid over 2,0 %	0,30	32
<i>Quininhydrochlorid se Kininhydrochlorid</i>		
Riboflavinnatriumphosphat	0,08	8
Saccharose	0,10	10
Saltsyre, fortyndet 2M	0,12	12
<i>ScopolaminHBr se HyoscinHBr</i>		
Sorbitol	0,16	17
<i>Sprit, stærk se Ethanol 96 %</i>		
Streptomycinsulfat	0,06	6
Suxamethoniumchlorid	0,20	21
Sølvnitrat	0,33 iv)	36
<i>Tannin se Garvesyre</i>		
Tetracainhydrochlorid 0–3,0 %	0,16	17
Tetracainhydrochlorid 3,1–5,0 %	0,13	13
Tetracainhydrochlorid 5,1–6,0 %	0,11	11
Tetracyclinhydrochlorid 0–3,0 %	0,11	11
Theophyllinmonohydrat	0,09	9
Thiaminhydrochlorid	0,22	23
Tosylchloramidnatrium	0,22	23
Trimethadion	0,21	22
Vinsyre	0,23	25
Zinksulfatheptahydrat	0,12	12

- i) 0,18 g natriumchlorid svarer til 0,40 g natriumacetat
- ii) 0,05 g natriumchlorid svarer til 0,18 g natriumsulfat-decahydrat
- iii) 0,03 g natriumchlorid svarer til 0,11 g natriumsulfat-decahydrat
- iv) 0,33 g natriumchlorid svarer til 0,59 g kaliumnitrat

Beregning af
natrium-
chloridækvivalent

Den osmolære koncentration, ξ m osmol/kg, af en opløsning udtrykkes normalt som:

$$\xi_m = v m \Phi$$

hvor m er opløsningens molalitet, d.v.s. antal mol pr. kg opløsningsmiddel.

Hvis det opløste stof er en ikke-elektrolyt er $v = 1$, mens værdien af v i øvrigt udtrykker antallet af ioner, der dannes i opløsningen ($v = 1$ for glucose, $v = 2$ for natriumchlorid, $v = 3$ for calciumchlorid, $v = 4$ for natriumcitrat). Φ er den molale osmotiske koefficient, som tager højde for interaktioner mellem modsat ladede ioner. Φ er desuden afhængig af m , men for opløsninger med koncentrationer i det fysiologiske område, ses normalt bort fra denne afhængighed.

Frysepunktsænkningen, ΔT °C, af en vandig opløsning er proportional med den osmolære koncentration. Idet ξ_m udtrykkes i milliosmol (mosmol) pr. kg: $\Delta T = 1,86 \xi_m / 1000$ hvor konstanten 1,86 er den molale frysepunktsænkning (°C) for vand.

Man kan af de to ovenstående ligninger beregne frysepunktsænkningen af en opløsning af kendt styrke eller koncentrationen af den opløsning, der har en frysepunktsænkning på 0,52°C, f.eks. koncentrationen af en isotonisk natriumchloridopløsning: $\xi_m = (0,52 \times 1000) / 1,86 = 279,6$ mosmol/kg. Idet $v = 2$ for natriumchlorid, beregnes opløsningens molalitet $m = 139,8$ mmol/kg, når der ses bort fra den molale osmotiske koefficient. Da molekylvægten af natriumchlorid er 58,45 g, er koncentrationen i g natriumchlorid/kg $0,1398 \times 58,45$ g/kg = 8,17 g/kg eller 0,82%. Da koncentrationen af den isotoniske opløsning er 0,9%, viser eksemplet, at man ikke kan se bort fra den molale osmotiske koefficient, som for en vandig opløsning af natriumchlorid har værdien 0,91. Gentages beregningen af opløsningens molalitet, findes nu $m = 153,6$ mmol/kg svarende til 8,98 g natriumchlorid pr kg vand, eller 0,9%.

Den følgende tabel viser tilnærmede værdier for den molale frysepunktsænkning for vandige opløsninger af forskellige elektrolytter og ikke-elektrolytter. Værdien af den molale frysepunktsænkning er jfr. ovenstående ligninger $1,86 v \Phi$.

	Molal fryse- punktsænkning	Stofeksempler
Ikke-elektrolyt	1,86	Glucose, saccharose, glycerol
Svag elektrolyt	2,0	Borsyre, alkaloidbaser
Di-divalent elektrolyt	2,0	Zinksulfat, magnesiumsulfat
Mono-monovalent elektrolyt	3,4	Natriumchlorid, cocainhydrochlorid
Mono-divalent elektrolyt	4,3	Natriumsulfat, atropinsulfat
Di-monovalent elektrolyt	4,8	Calciumchlorid
Mono-trivalent elektrolyt	5,2	Natriumcitrat
Tetraborat	6,0	Natriumborat

Den molale frysepunktsænkning anvendes til at beregne et stofs natriumchloridækvivalent, d.v.s. det antal gram natriumchlorid, som 1 gram af stoffet erstatter i osmotisk henseende. Zinksulfat har molvægten 287,5. Frysepunktsænkningen af f.eks. 1 kg opløsning indeholdende 1 g zinksulfat skal være den samme som frysepunktsænkningen for 1 kg opløsning indeholdende Z g natriumchlorid. Produktet af antal mol og den molale frysepunktsænkning skal derfor have samme værdi for de to opløsninger, d.v.s. $2,0 \times 1/287,5 = 3,4 \times Z/58,5$ hvoraf beregnes, at $Z = 0,12$.