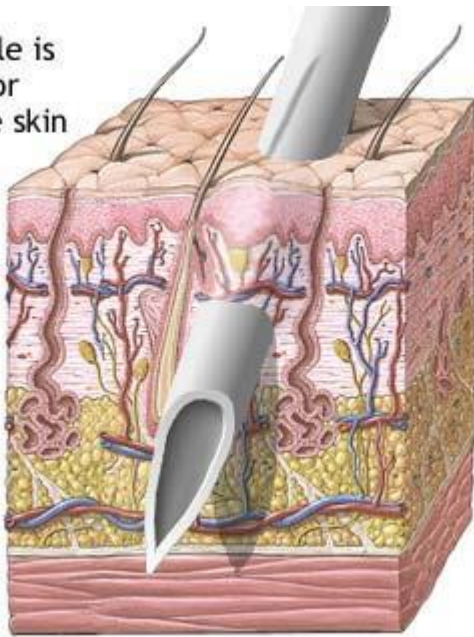
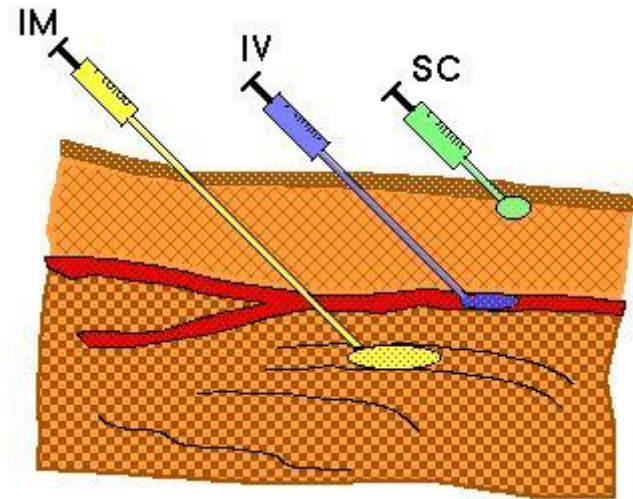


# PARENTERAL PREPARATLAR

The needle is  
beneath or  
under the skin



ADAM.



---

# PARENTERAL PREPARATLAR

Para enteron : to avoid the intestines

İnsan yada hayvan vücuduna enjeksiyon, infüzyon yada implantasyon yolu ile verilerek kullanılmak üzere tasarlanan steril preparatlara “**Parenteral Preparatlar**” denir

---

# Parenteral Preparatlar “EP5 - Avrupa Farmakopesine” göre;

- 1) **Enjeksiyonlar** : Hemen kullanılacak şekilde; çözelti, emülsiyon veya süspansiyon şeklinde küçük hacimli preparatlardır.
- 2) **İnfüzyonlar**: Büyük hacimli steril ve pirojensiz, sulu çözelti veya sürekli fazı su olan emülsiyon şeklindeki preparatlardır.
- 3) **Enjeksiyonlar veya infüzyonlar için konsantreler** : Bunlar konsantre olarak hazırlanıp kullanım sırasında istenilen doz veya hacme getirilirler.

Örnek : Dekstroz çözeltisi

#### 4) **Enjeksiyonlar veya infüzyonlar için tozlar** :

Çözelti veya süspansiyon halinde dayanıklı olmayan ilaçlar steril toz halinde hazırlanıp kullanılmadan hemen önce su ile karıştırılarak çözelti veya süspansiyon haline getirilirler.

#### 5) **İmplantlar** :

Parenteral implantasyon için uygun büyüklük ve şekilde olan, etkin madde/maddeleri uzun sürede salan steril, katı preparatlardır. Birer dozluk steril kaplarda sunulurlar.

# Parenteral yolla kullanılacak preparatlar etki hızlarına göre;

Sulu çözelti

Sulu süspansiyon

Yağlı çözelti

y/s (o/w) emülsiyonu

s/y (w/o) emülsiyonu

Yağlı süspansiyon

Hızlı Etki



Yavaş Etki

# Parenteral yolla kullanılacak preparatlar hacimlerine göre; 1/2

**Büyük hacimli parenteral (Large Volume Parenteral) (LVP), 100 mL  $\geq$  (yada daha fazla) hacimdeki tek kullanımlık, herhangi bir koruyucu içermeyen infüzyon şeklindeki veriliş için tasarlanmış ve hermetik olarak kapatılmış preparatlardır. Besleyici, kalori verici, elektrolit dengesini sağlayıcı, kanın plazma hacmini artırıcı olarak kullanılmaktadır. İrrigasyon, hemodiyaliz ve peritoneal diyaliz için kullanılan çözeltilerde LVP'ler içerisinde yer alır. Bu preparatlar 1 litreden fazla hacimde olmaktadır.**

---

# Parenteral yolla kullanılacak preparatlar hacimlerine göre; 2/2

## **Küçük hacimli parenteral** **(Small Volume Parenteral) (SVP)**

100 mL < den daha az, genellikle 1-50 mL hacimde hazırlanan preparatlardır.

USP tarafından tek dozlu kaplar 1000mL ile çok dozlu kaplar ise 30 mL ile sınırlandırılmıştır.

---

# PARENTERAL YOLLA İLAÇ

## KULLANIMININ AVANTAJLARI

1) Yeterli konsantrasyonda ilaç doğrudan etki bölgesine uygulanabilir.

Örnek : İlaçların doğrudan intraventriküler injeksiyonu (antibiyotiklerden aminoglikozidler) bakteriyel veya fungal meningitis veya ventriculitis de kullanılır.

2) Hızlı etki ve tam biyoyararlanım gösterir. Tüm farmakolojik parametrelere başarılı bir şekilde ulaşmak mümkündür. (ilacın serumdaki max. seviyesi, dokudaki kons. ve ilacın vücuttan atılma hızı v.s.)



# AVANTAJLARI

3) Tedavi daha başarılı ve kesin yapılır.

Örnek: Depo etkili (i.m.) penisilin çocuklarda romatizmal kalp hastalıkları için koruyucu olarak uygulanır. (Ör: Streptococcal faringitis'i önlemek için)

4) Oral yolla alınan ilaçlarda görülen GI sistemde inaktive olma, degradasyon, tahriş gibi sorunlar olmaz.

5) Kısa veya uzun süreli parenteral beslenme yapılabilir.

6) Sistemik etki beklenmeden sadece lokal etki isteniyorsa, Örnek: Diş doktorlarının uyguladığı lokal anestezi veya lokal antiinflamatuvar maddeler sistemik etkiye girmeden lokal etki gösterir.

---

# Dezavantajları

(ve genel alınması gereken önlem,problem, komplikasyonlar)

- 1) Pahalıdır,
  - 2) Uygulama için canlı, cansız yardımcı gerektirir,
  - 3) Korku verir, zedeler,
  - 4) Az dayanıklıdır,
  - 5) Deri ve sindirim yolu gibi koruyucu bir sınırdan geçmeden organizmaya girer.
-

# Dezavantajlar, alınması gereken önlem, problem, komplikasyonlar

Table 2 Summary of General Precautions, Problems, and Complications of Parenteral Drug Administration

---

Sepsis: toxemia and toxin injection; may be localized, systemic, and/or metastatic

Thrombosis: limited to intravenous or intra-arterial administration

Phlebitis: principally with intravenous administration

Bleeding: usually related to patient's condition (e.g., bleeding diathesis) but can occur from iatrogenic damage of vessels

Particulate matter: most serious in intravenous or intra-arterial administration, but can precipitate foreign body reaction at any tissue site

Incompatibilities: physical and chemical; most threatening when they occur in the vascular compartments

Physicochemical properties: extremes of pH and osmolality

Hypersensitivity reactions: immediate and delayed

Overdosage: either drugs or fluids

Air emboli: limited to intravenous or intra-arterial usage

Fever and toxicity: may be due to localized or systemic administration; may be secondary to allergic or toxic reaction

Infiltration and extravasation: limited generally to intravenous or intra-arterial usage

Costs: greater than oral; sometimes very expensive

---

# Parenteral Uygulama Yolları

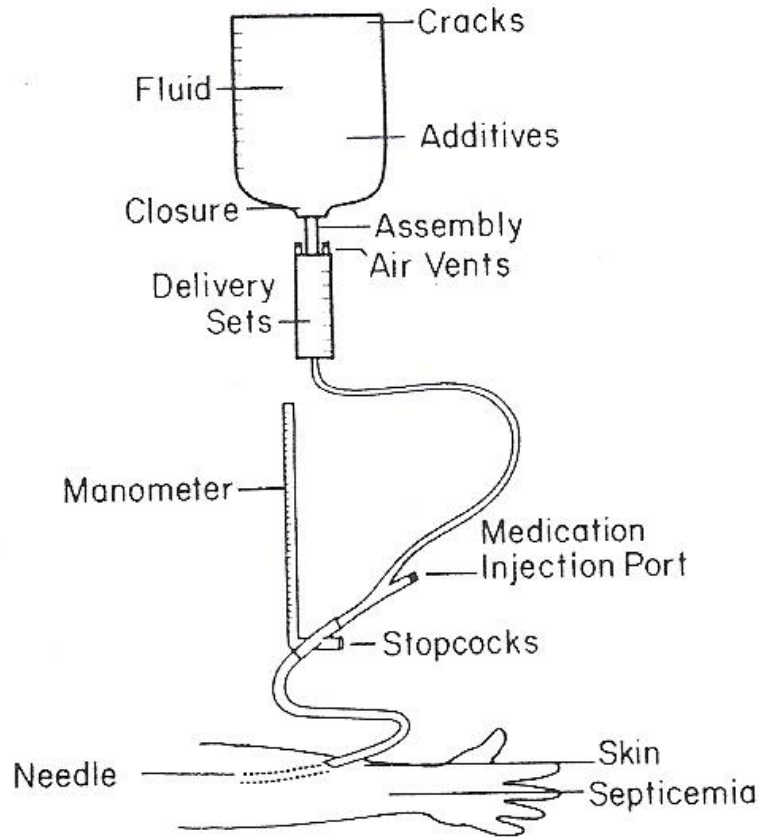


Figure 8 Various sites or entry ports where intravenous administration systems can become contaminated.

# Vücuda Veriliş Yolları

## A – Primer Yollar

### **Intramusküler** (Intramuscular) (i.m.)

Enjekte edilecek hacim 2 mL'yi nadiren geçer ama 5 mL'yi geçmemelidir. Kalça ve omuz kası tercih edilir. Yağlı ve sulu çözeltiler, süspansiyonlar ve emülsiyonlar kas içine verilebilir. Bu yol ile uzun etki sağlanır.

### **Subkutan** ( Subcutaneous) (s.c.), deri altına

Dermisin altına yapılan enjeksiyonlardır. Enjekte edilen hacim 2 mL'yi geçmemelidir (pH ayarı yapılmalıdır) Aşılar, epinefrin, insülin bu yolla kullanılır. Hızlı etki görülür.

### **Intravenöz** (Intravenous) (i.v.)

Damar içine yapılan enjeksiyondur. 1-1000 mL arasındadır. (Pirojensiz olmalıdır)

# Vücuda Veriliş Yolları

## B-Sekonder Yollar

### **Deri arasına enjeksiyon** (Intradermal) (i.c.)

Intrakutan veya intradermal stratum corneum altındaki epidermise yapılır. Enjeksiyon hacmi: 0,1-0,5 mL arasındadır. Bu yol ile sistemik etki sağlanmaz, başlıca alerji ve teşhis testleri için kullanılır.

### **Intracisternal** (Beyin içine)

**Intra-artiküler** (i.a.) Lokal etki için eklem bağlantı içine yapılır.

**Intra-abdominal** (Intraperitoneal)  $\frac{1}{2}$  - 1 L sıvı verilip, geri alınır.

**Intra-arterial** Arter içine

**Intralesional** Lezyon içine <1 mL

# Vücuda Veriliş Yolları

## B-Sekonder Yollar - devamı

**Intraocular** Hacim sınırlıdır.

Subkojonktival, konjuktiva altı

Intracameral, ön kamera

Intravitröz, vitröz odacık

Retrobulbar, oküler kas içine uygulamaları vardır.

**Intrapleural** plevra içi

**Intrathecal** (i.t.) Omurilik üzerine subaraknoidal, intraspinal, peridural, lumbar sac ve spinal cord'un sonuna yapılır. 10 mL'yi geçmez.

**Intrauterine** Uterus içine-percutan olarak, hormon v.s.

**Intraventricular** Lateral ventricul içine

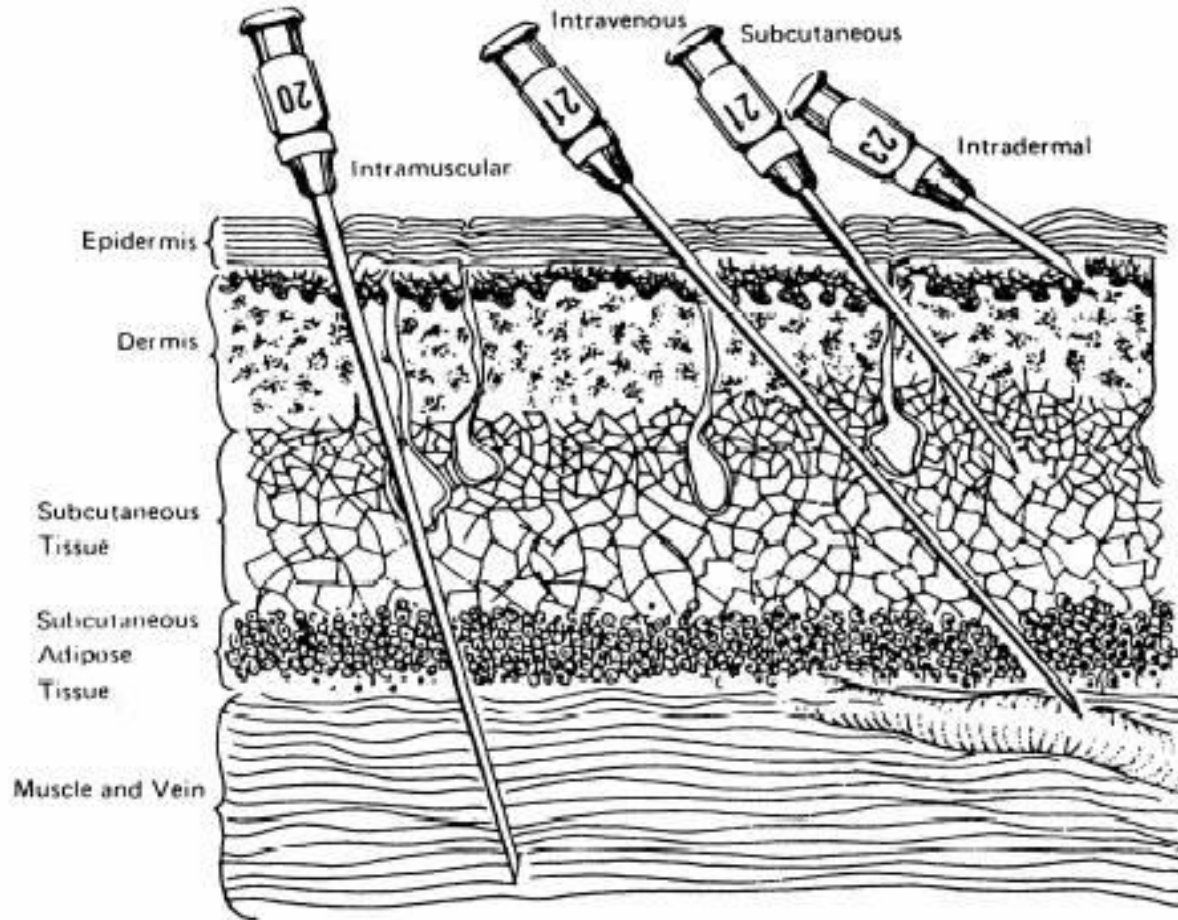
# Parenteral Preparatların Veriliş Yolu

i.v. > intraspinal > i.m. > s.c. > i.d.

Intravenöz yol ile genellikle 10 mL'den daha büyük hacimdeki preparatların verilmesi tercih edilirken, 10 mL'ye kadar olanlar intraspinal, 3 mL'ye kadar olanlar intramusküler, 2 mL'ye kadar olanlar subkütan, 0.2 mL'ye kadar olanlar ise intradermal yolla verilmektedir. Çözücü ve taşıyıcı seçiminde veriliş yolu ile doğrudan ilişkilidir. Intravenöz ve intraspinal veriliş için sulu çözeltiler kullanılırken; yağlı çözeltiler, süspansiyonlar ve emülsiyonlar için intramusküler ve subkütan veriliş yolu tercih edilmelidir.



# Parenteral Veriliş Yolları



# Parenteral Veriliş Yolları

## i.m. Uygulama Bölgeleri

Duma and Akers

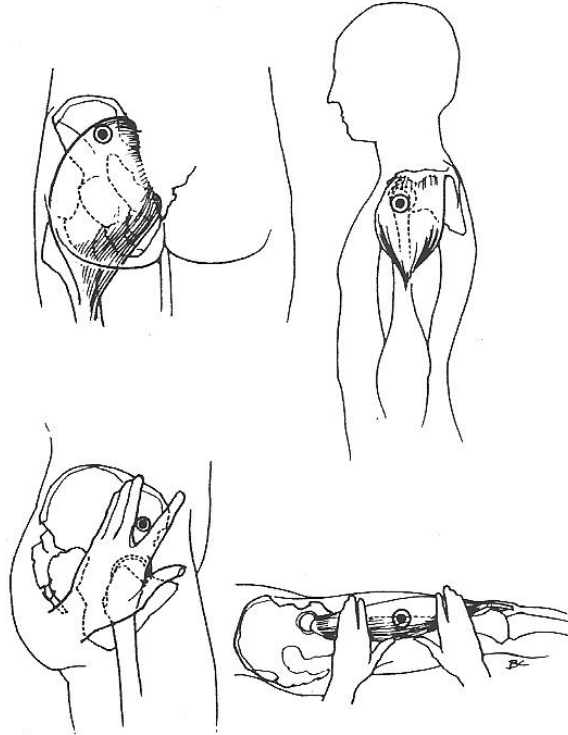


Figure 1 Some common sites employed for intramuscular injections. Upper left: posterior gluteal, located in the outer upper quadrant about 2 in. below the iliac crest. Upper right: deltoid, located about 2 in. below the acromion process. Lower left: ventrogluteal, located in the triangle formed by one finger on the anterior superior iliac spine and the other on the iliac crest. Lower right: vastus lateralis, located along the middle third and lateral aspect of the thigh. The "bull's-eye" indicates the approximate site of injection.

Table 1 Needle Selection

Injection site	Length range (in.)	Gauge range
Intra-abdominal	4 to 6	14 to 18
Intra-articular	1 to 3	19 to 22
Intracardiac	4 to 6	18 to 21
Intradermal	1/4 to 5/8	24 to 26
Intraocular		
Anterior chamber	1 to 3	25
Intravitreal	1 to 3	25
Retробulbar	1-1/2	25
Subconjunctial	1-1/2	25
Intrapleural	5 to 6	13 to 18
Intrathecal		
Adult	3 to 5	20 to 22
Pediatric	1 to 1-1/2	25
Neonatal	1/2 to 1	27
Intravenous		
Metal needle	1 to 2	15 to 25
Winged needle	3/4 to 1-1/2	16 to 23
Plastic needle	3 to 5	15 to 21
Intracatheter	11-1/2	15 to 21
In-lying catheter	12, 26	14, 15
Hypodermoclysis		
Adult	2	19
Pediatric	1 to 1-1/2	20 to 22
Subcutaneous	1/4 to 5/8	24 to 25

# Parenteral Uygulama Yolları İğne Seçimi

# Parenteral Uygulama Yolları

## Peritoneal Diyaliz

Parenteral Drug Administration: Routes

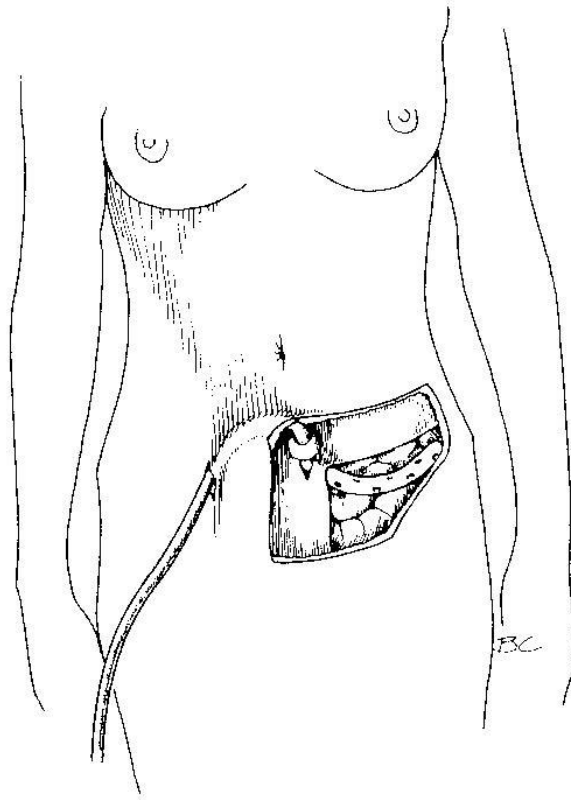
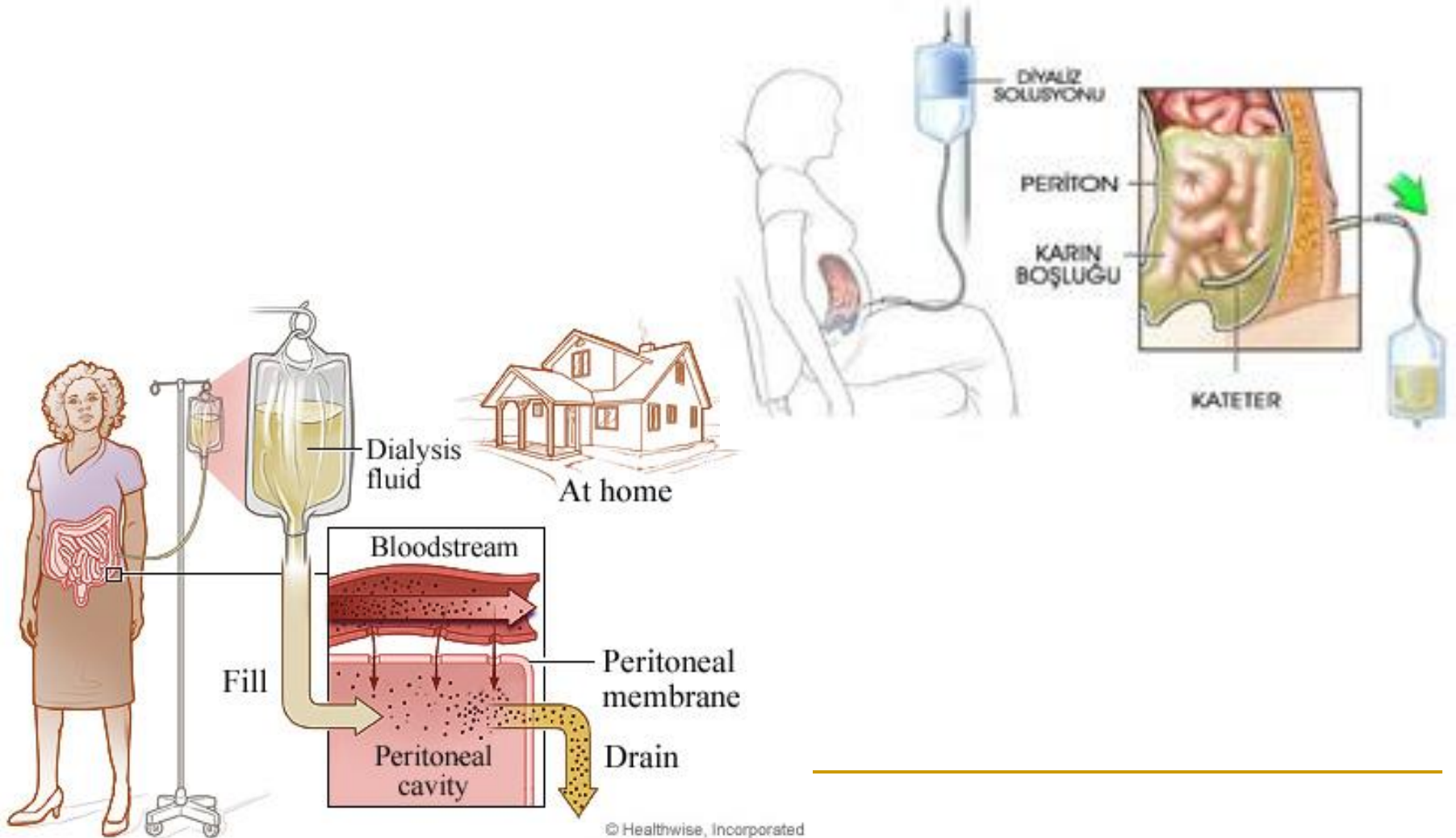


Figure 2 Catheter inserted for peritoneal dialysis. Note the subcutaneous tunneling of the catheter prior to entry into the peritoneal cavity to prevent microorganisms from gaining easy access to the cavity.

# Parenteral Uygulama Yolları

## Peritoneal Diyaliz



# Parenteral Uygulama Yolları

## Intraoküler

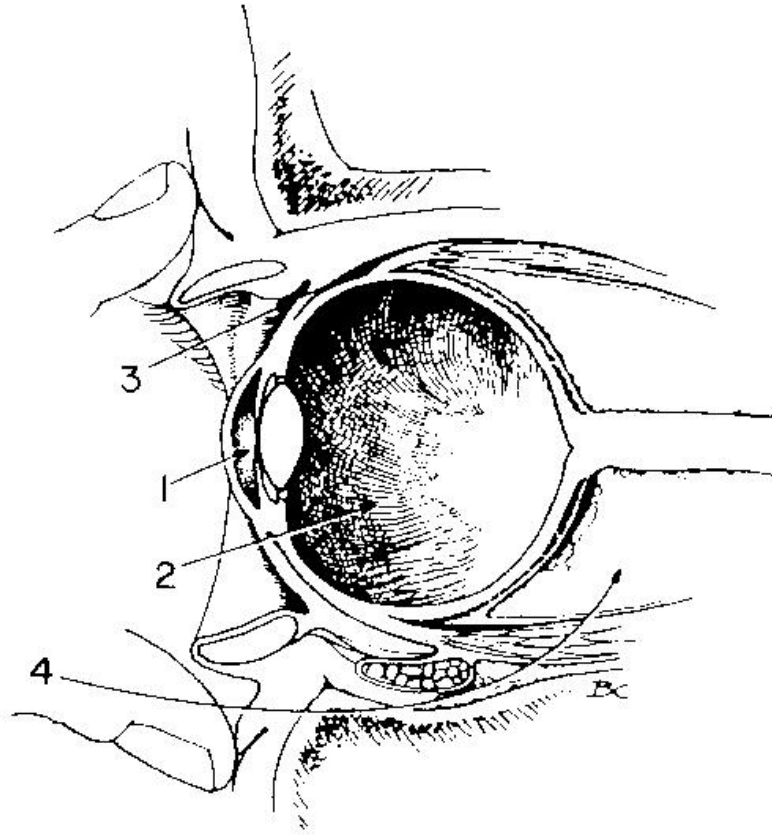


Figure 3 Injection sites for the eye. 1, anterior chamber; 2, vitreous humor; 3, retrobulbar; 4, subconjunctival.

# Parenteral Uygulama Yolları

## Intrapleural

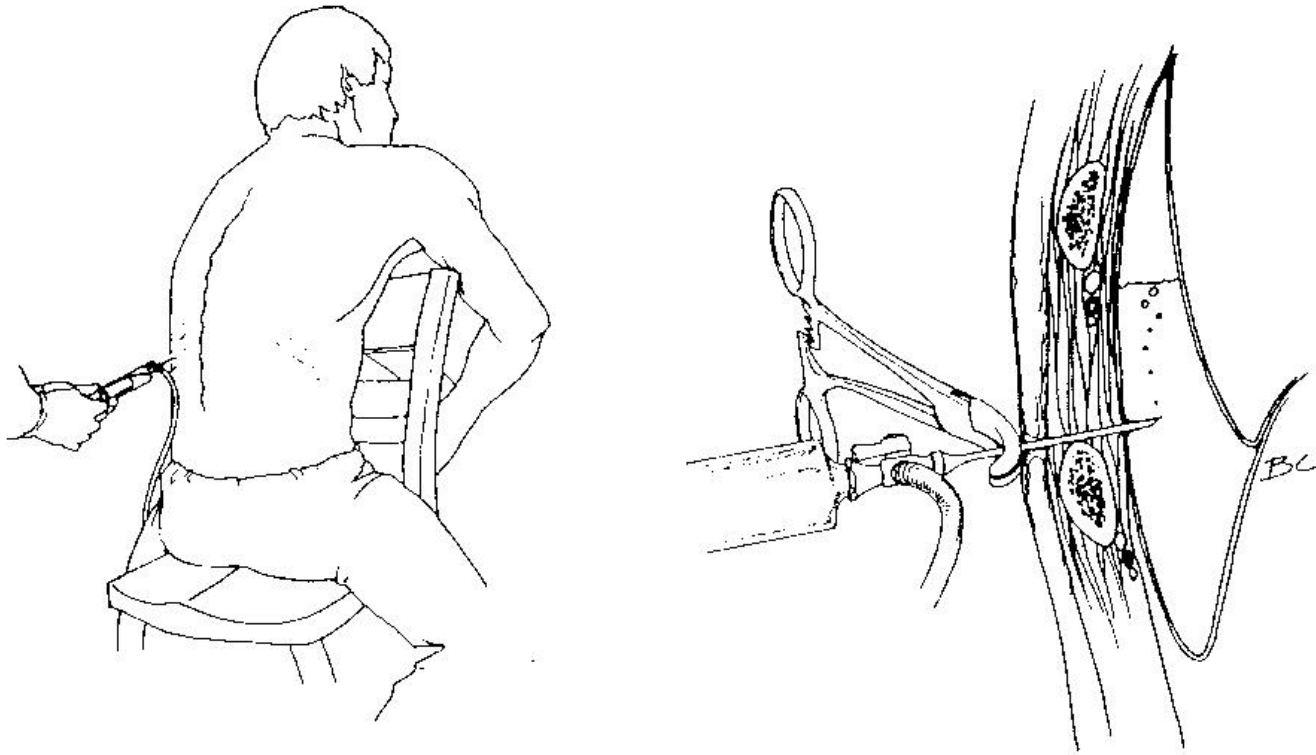


Figure 4 Pleural tap. The needle should be inserted above the rib to avoid puncturing the intercostal vessels. Note the hemostat to stabilize the position of the needle (see the text for more details).

# Parenteral Uygulama Yolları

## Intraspinal

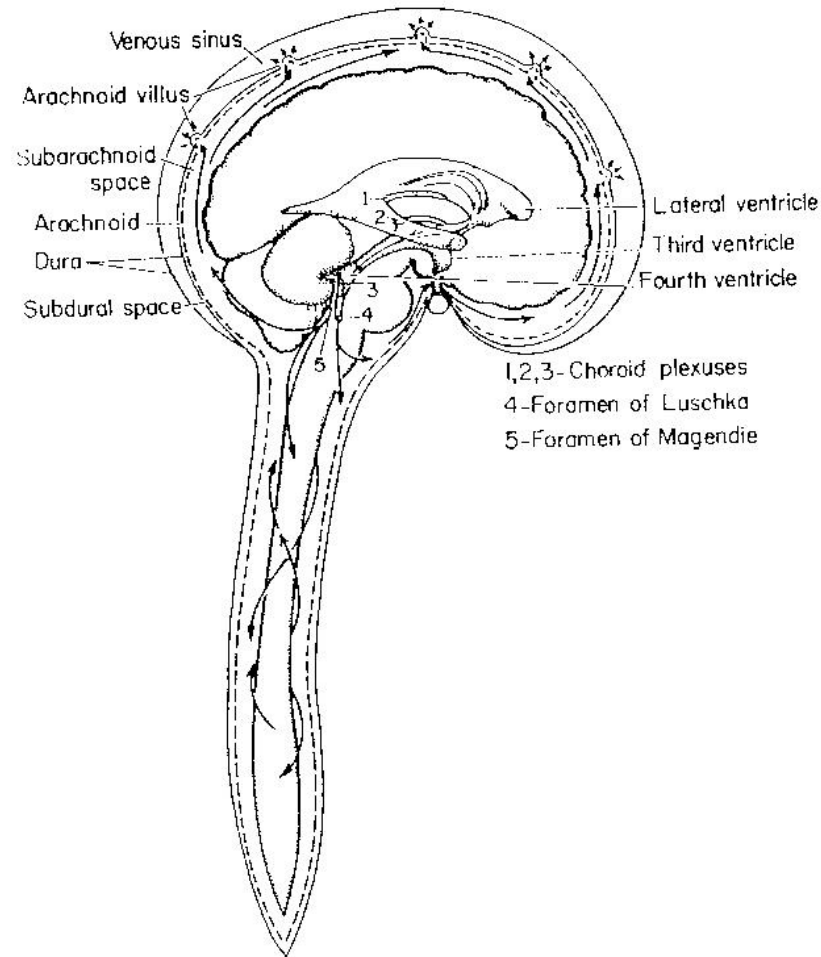


Figure 5 Flow of cerebrospinal fluid in humans.



# Parenteral Uygulama Yolları

## Intrasisternal

Parenteral Drug Administration: Routes

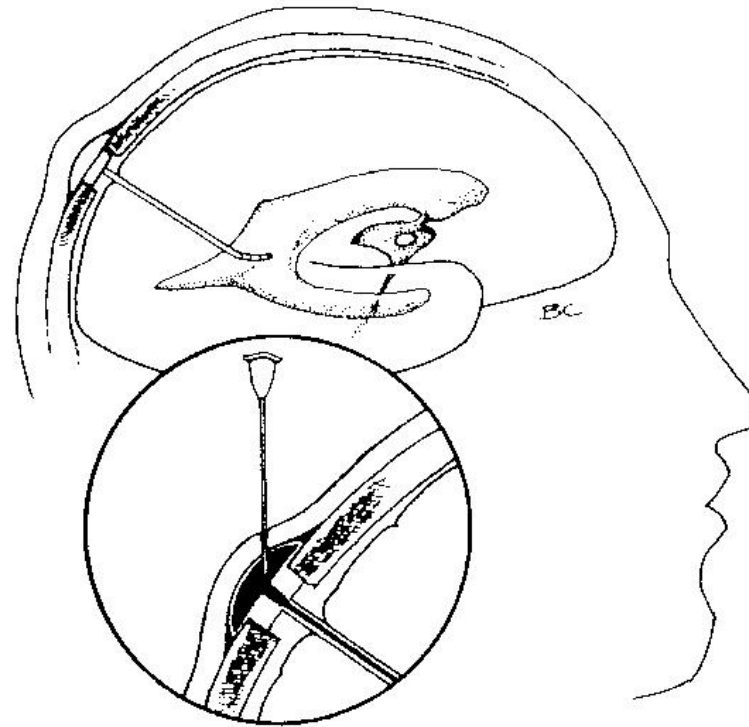


Figure 6 Subcutaneous reservoir with access to the lateral ventricles of the brain. This device is often employed when repeated injections over a long period of time are anticipated. It has the advantage of permitting sampling with relative ease.

# Enjeksiyonluk Dozaj Şekillerinin

## Formülasyonu

- 1) Etkin maddenin fiziksel ve kimyasal özellikleri
- 2) Etkin maddenin çözündürüleceği yada süspande edileceği yada emülsiyon şeklinde hazırlanacağı çözücü ve yardımcı çözücüler
- 3) pH ve Ozmolarite
- 4) Dozaj şeklinin yapısı
- 5) Formülasyondaki yardımcı maddeler
  - . Antioksidan, redüktör ve şelat oluşturan maddeler
  - . Antimikrobial maddeler
  - . pH ayarı ve tampon çözeltiler
  - . İzotoni ayarlanmasındaki yardımcı maddeler

# Etkin maddenin fiziksel ve kimyasal özellikleri

Table 1 Physicochemical Properties of Drug Substances

---

Molecular structure and weight	Solubility
Color	pH solubility profile
Odor	Polymorphism potential
Melting point	Solvate formation
Thermal analytical profile	Absorbance spectra
Particle size and shape	Light stability
Hygroscopicity potential	Thermal stability
Ionization constant	pH stability profile
Optical activity	

---

# Etkin maddenin fiziksel ve kimyasal özellikleri

Table 6 Apparent Solubilities and Melting Points of the Salt Form of I

Salt form	Melting point (°C)	Apparent solubility <sup>a</sup>
Hydrochloride	331	12-15 mg liter <sup>-1</sup>
Free base (I)	215	7-8 mg liter <sup>-1</sup>
<i>dl</i> -Lactate	172 dec.	1.8-1.9 g liter <sup>-1</sup>
<i>l</i> -Lactate	192-193 dec.	0.9-0.95 g liter <sup>-1</sup>
<i>z</i> -Hydroxyethane-1-sulfonate	250-252 dec.	0.62 g liter <sup>-1</sup>
Methanesulfonate	290 dec.	0.3 g liter <sup>-1</sup>
Sulfate	270 dec.	20 mg liter <sup>-1</sup>

<sup>a</sup>At 25° C in water.

# Etkin maddenin fiziksel ve kimyasal özellikleri

Formulation of Small Volume Parenterals

15

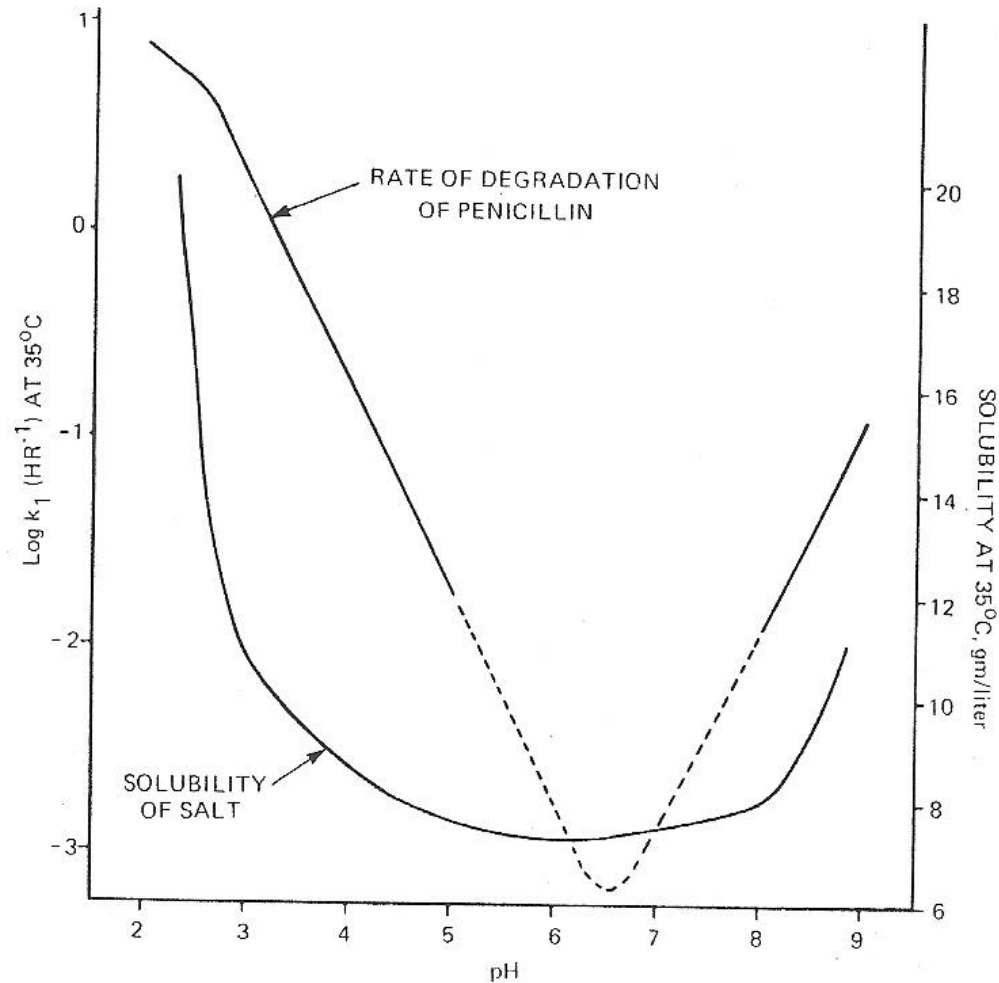


Figure 6 Solubility and rate of degradation of procaine penicillin G as a function of pH. ([From M. A. Schwartz and F. H. Buckwalter, *J. Pharm. Sci.*, 51:1119 (1962).])

# Parenteral Formülasyonu Taşıyıcı Ortamın Özellikleri

## 1)Çözücüler

### a) Su ile karışabilen çözücüler

Dioksanlar, Dimetilasetamid, Butilen glikol, PEG 400 ve 600, Gliserin, Alkol

### b) Su ile karışmayan çözücüler

Sıvı yağlar, Etil oleat, İzopropil miristat, Benzil benzoat

# Yağlar

Table 4 Official Injections in Oil

USP XX	Oil commonly used
Desoxycorticosterone acetate	Sesame
Diethylstilbestrol	Sesame, cottonseed
Dimercaprol	Peanut
Dromostanolone propionate	Sesame
Estradiol benzoate	Sesame
Estradiol cypionate	Cottonseed
Estradiol dipropionate	
Estradiol valerate	Sesame
Estrone	Sesame
Fluphenazine enanthate	Sesame
Hydroxyprogesterone caproate	
Menadione	Sesame
Nandrolone decanoate	Sesame
Nandrolone phenpropionate	Sesame
Progesterone	Sesame
Testosterone cypionate	Cottonseed
Testosterone enanthate	Sesame
Testosterone propionate	Sesame

# Yardımcı Çözücüler

Table 7 Some Parenteral Products Containing Cosolvents

Trade name	Manufacturer	General name	Cosolvent composition
Dramamine	Searle	Dimenhydrinate	50% propylene glycol
Apresoline	Ciba	Hydralazine HCl	10% propylene glycol
MVI	USV	Multivitamin infusion	30% propylene glycol
Nembutal	Abbott	Phenobarbital sodium	10% ethanol, 40% propylene glycol
Luminal	Winthrop	Pentobarbital sodium	67.8% propylene glycol
Dilantin	Parke-Davis	Phenytoin sodium	10% ethanol, 40% propylene glycol
DHE 45	Sandoz	Dihydroergotamine mesylate	6.1% ethanol, 15% glycerin
Cedilanid	Sandoz	Deslanoside	9.8% ethanol, 15% glycerin
Robaxin	Robbins	Methocarbamol	50% polyethylene glycol
Serpasil	Ciba	Reserpine	10% dimethylacetamide 50% polyethylene glycol
Ativan	Wyeth	Lorazepam	80% propylene glycol, 20% polyethylene glycol
Librium	Roche	Chlordiazepoxide	20% propylene glycol
Valium	Roche	Diazepam	10% ethanol, 40% propylene glycol
Lanoxin	Burroughs Wellcome	Digoxin	10% ethanol, 40% propylene glycol



# pH ve Ozmolarite

Table 2 Osmolarity of Common LVPs  $\text{mOsmol/liter} = \frac{\text{gm/liter of solute}}{\text{mol. wt. of solute}} \times 1000 \times \text{no. of ions}$

Solution	Mol. wt. (g)	Concentration (g/liter)	No. ions formed	Milliosmoles per liter	Tonicity
Plasma				306	Isotonic
Sodium chloride	58.5	9.0	2	308	Isotonic
		4.5	2	154	Hypotonic
Dextrose (hyd.)	198	50.0	None	252	Isotonic
		200.0	None	1010	Hypertonic
Dextrose-sodium chloride					
Dextrose	198	25.0	None	126	
NaCl	58.5	4.5	2	154	
			Total	280	Isotonic
Dextrose	198	50.0	None	252	
NaCl	58.5	2.0	2	68	
			Total	320	Isotonic
Ringer's injection					
NaCl	58.5	8.6	2	294	
KCl	74.6	0.3	2	8	
CaCl <sub>2</sub>	111	0.33	3	9	
			Total	311	Isotonic
Lactated Ringer's					
NaCl	58.5	6.0	2	205	
KCl	74.6	0.3	2	8	
CaCl <sub>2</sub>	111	0.2	3	5	
Na lactate	112	3.1	2	55	
			Total	273	Isotonic

Large Volume Parenterals

# Ozmolarite ve Tonisite

Table 3 Osmolarity—Tonicity

Osmolarity (mOsmol/liter)	Tonicity
>350	Hypertonic
329–350	Slightly hypertonic
270–328	Isotonic
250–269	Slightly hypotonic
0–249	Hypotonic

# Formulasyondaki Yardımcı maddeler

Table 5. Commonly Used Substances in Parenteral Products

Substance	Usual concentrations (%)
<b>Antimicrobial agents</b>	
Benzalkonium chloride	0.01
Benzethonium chloride	0.01
Benzyl alcohol	2.0
Chlorobutanol	0.5
Chlorocresol	0.1-0.3
Cresol	0.3-0.5
Methyl p-hydroxybenzoate	0.18
Phenol	0.5
Phenylethyl alcohol	0.5
Phenylmercuric nitrate and acetate	0.002
Propyl p-hydroxybenzoate	0.02
Thimerosal	0.01
<b>Antioxidants<sup>a</sup></b>	
Acetone sodium bisulfite	0.2
Ascorbic acid	0.1
Ascorbic acid esters	0.015
Butylhydroxyanisole (BHA)	0.02
Butylhydroxytoluene (BHT)	0.02
Cysteine	0.5
Nordihydroguaiaretic acid (NDGA)	0.01
Sodium bisulfite	0.15
Sodium formaldehyde sulfoxylate	0.1
Sodium metabisulfite	0.2
Tocopherols	0.5
<b>Chelating agent</b>	
Ethylenediaminetetraacetic acid (salt)	0.01-0.075
<b>Buffers</b>	
Acetic acid and a salt, pH 3.5-5.7	1-2
Citric acid and a salt, pH 2.5-6	1-3
Glutamic acid, pH 8.2-10.2	1-2
Phosphoric acid salts, pH 6-8.2	0.8-2
<b>Tonicity adjustment</b>	
Dextrose	5.5
Sodium chloride	0.9
Sodium sulfate <sup>b</sup>	1.6

<sup>a</sup>Concentrations represent the maximum concentrations in parenterals.

<sup>b</sup>Do not use in glass containers containing barium [30].

# Formulasyondaki Yardımcı maddeler

Table 9 Minimum Inhibitory Concentration (MIC) for Parenteral Antimicrobial Agents

Agent	MIC range* (%)	Amount Most Often Used (%)
Benzalkonium chloride	0.005-0.03	0.01
Benzethonium chloride	0.005-0.03	0.01
Benzyl alcohol	1.0-10.0	1.0
Chlorobutanol	0.2-0.8	0.5
Chlorocresol	0.1-0.3	0.1-0.25
Cresol	0.1-0.6	0.3
Parabens, parasepts (methyl, ethyl, propyl, butyl esters)	0.5-0.25 methyl 0.005-0.03 others	0.18 0.02
Phenol	0.1-0.8	0.5
Phenylmercuric nitrate	0.001-0.05	0.002
Thimerosal	0.005-0.03	0.01

\* Affected by produce pH, ionic strength, storage temperature, packaging materials, etc.

# Dozaj Şeklinin Yapısı

Table 12 Typical Small Volume Parenteral Solutions

R <sub>x</sub>	Dosage	Ingredient category
Hydrocortisone sodium phosphate	50 mg	Active drug
Benzyl alcohol	9 mg	Preservative
Sodium citrate	10 mg	Buffering agent
Sodium bisulfite	3 mg	Antioxidant
Sodium hydroxide	1 mg	pH adjustment
Water for Injection qs. ad	1.0 ml	Solvent
Cyanocobalamin	100 µg	Active drug
Sodium chloride	8.3 mg	Tonicity additive
Methylparaben	1.5 mg	Preservative
Propylparaben	0.2 mg	Preservative
Water for Injection qs. ad	1.0 ml	Solvent
Thiamine hydrochloride	20 mg	Active drug
Riboflavin	2 mg	Active drug
Pyridoxine hydrochloride	1.9 mg	Active drug
Nicotinamide	100 mg	Active drug
D-Panthenol	10 mg	Active drug
Ascorbic acid	100 mg	Active drug
Cyanocobalamin	50 mg	Active drug
Mannitol	50 mg	Tonicity additive
Phenol	5 mg	Preservative
Water for Injection qs. ad	1.0 ml	Solvent
Phenytoin sodium	50 mg	Active drug
Propylene glycol	0.4 ml	Cosolvent
Alcohol	0.1 ml	Cosolvent
Sodium hydroxide qs.	pH 12	pH adjustment
Water for Injection qs. ad	1.0 ml	Solvent
Prochlorperazine (as edisylate)	5 mg	Active drug
Sodium biphosphate	5 mg	Buffering agent
Sodium tartrate	12 mg	Buffering agent
Sodium saccharin	0.9 mg	Antioxidant
Benzyl alcohol	7.5 mg	Preservative
Water for Injection qs. ad	1.0 ml	Solvent

Table 13 Formulation for a Sterile Ophthalmic or Injectable Suspension<sup>a</sup>

Dosage	Ingredient	Ingredient category
800 mg	Insoluble drug	Active drug
0.20 mg	Polysorbate 80, USP	Surface-active agent
6.67 mg	Sodium chloride, USP	Tonicity additive
5.00 mg	Sodium carboxymethyl-cellulose	Viscosity building agent
9.00 mg	Benzyl alcohol or	Parenteral preservative
0.12 mg	Benzalkonium chloride	Ophthalmic preservative
qs. ad 1.0 ml	Water for Injection	Solvent

<sup>a</sup>Product: insoluble drug suspension ( $8 \text{ mg ml}^{-1}$ ).

Table 11 Examples of Ingredients Used in Parenteral Suspensions

---

Suspending agents

Aluminum monsterate

Gelatin (nonantigenic)

Mannitol

Povidone

Sodium carboxymethylcellulose

Sorbitol

Surfactants

Lecithin (soybean)

Polyoxyethylene-polyoxypropylene ethers

Polyoxyethylene sorbitan monolaurate

Polysorbate 80

Silicone antifoam

Sorbitan trioleate

Solubilizing agents

Polyethylene glycol 300

Propylene glycol

pH adjustment

Citric acid

Sodium citrate

---

Table 1 Electrolyte Content of Fluid Compartments

Electrolytes	Intravascular (mEq/liter)	Interstitial (mEq/liter)	Intracellular (mEq/liter)
Cations			
Sodium ( $\text{Na}^+$ )	142	145	10
Potassium ( $\text{K}^+$ )	4	4	160
Calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ )	5	5	2
Magnesium ( $\text{Mg}^{2+}$ )	2	2	26
Total	154	156	198
Anions			
Chloride ( $\text{Cl}^-$ )	102	115	2
Bicarbonate ( $\text{HCO}_3^-$ )	27	30	8
Phosphate ( $\text{HPO}_4^{2-}$ )	2	2	120
Sulfate ( $\text{SO}_4^{2-}$ )	1	1	20
Organic acids	6	7	—
Protein	16	1	48
Total	154	156	198



Table 2 Osmolarity of Common LVPs

$$\text{mOsmol/liter} = \frac{\text{gm/liter of solute}}{\text{mol. wt. of solute}} \times 1000 \times \text{no. of ions}$$

Solution	Mol. wt. (g)	Concentration (g/liter)	No. ions formed	Milliosmoles per liter	Tonicity
Plasma				306	Isotonic
Sodium chloride	58.5	9.0	2	308	Isotonic
		4.5	2	154	Hypotonic
Dextrose (hyd.)	198	50.0	None	252	Isotonic
		200.0	None	1010	Hypertonic
Dextrose-sodium chloride					
Dextrose	198	25.0	None	126	
NaCl	58.5	4.5	2	154	
			Total	280	Isotonic
Dextrose	198	50.0	None	252	
NaCl	58.5	2.0	2	68	
			Total	320	Isotonic
Ringer's injection					
NaCl	58.5	8.6	2	294	
KCl	74.6	0.3	2	8	
CaCl <sub>2</sub>	111	0.33	3	9	
			Total	311	Isotonic
Lactated Ringer's					
NaCl	58.5	6.0	2	205	
KCl	74.6	0.3	2	8	
CaCl <sub>2</sub>	111	0.2	3	5	
Na lactate	112	3.1	2	55	
			Total	273	Isotonic

Table 4 Electrolyte Solutions

Solution	0.9% Sodium Chloride Injection	Multiple electrolyte		Lactated Ringer's Injection	
		plain	with 5% dextrose	plain	with 5% dextrose
pH	6.0	7.3	5.6	6.5	5.1
mOsmol/liter	308	294	553	273	524
Calories per liter	0	0	170	9	179
Anti-oxidant	No	No	Yes	No	No
Buffering capacity	Low	Low	Low	High	High
Light protection	No	No	No	No	No
Container <sup>a</sup>	G/P	G	G	G/P	G/P

<sup>a</sup>G = glass, P = plastic.

Table 5 Carbohydrate Solutions

Solution	5% Dextrose Injection	10% Fructose Injection	10% Invert Sugar Injection
pH	4.8	3.8	3.9
mOsmol/liter	252	555	555
Calories per liter	170	400	400
Anti-oxidant	No	No	No
Buffering capacity	Low	Low	Low
Light protection	No	No	No
Container <sup>a</sup>	G/P	G	G

<sup>a</sup>G = glass, P = plastic.

Table 6 Solutions for Nutrition

	8.5% Amino Acids Injection	10% Intravenous Fat Emulsion
pH	6.6	8.0
mOsmol/liter	850	280
Calories per liter	—	1100
Antioxidant	Yes	No
Buffering capacity	Moderate	Low
Light protection	Yes	No
Container	Glass	Glass
Total nitrogen (g/liter)	13	—
Ratio of amino acids (essential/total)	0.48	—

Table 12 Intravenous Fat Emulsions

Component (g/100 ml)	Intralipid <sup>a</sup>		Liposyn <sup>b</sup>	Infonutrol <sup>c</sup>	Lipofundin <sup>d</sup>	Lipiphysan <sup>e</sup>	
	10%	20%					
Soybean oil	10	20					
Safflower oil			10				
Cottonseed oil				15	10	10	15
Egg phospholipids	1.2	1.2	1.2				
Soybean phospholipids				1.2	1.2		
Soybean lecithin						1.5	2
Glycerol	2.25	2.25	2.5				
Glucose				4			
Sorbitol					5	5	5
Pluronic F-68				0.3			
DL- $\alpha$ -Tocopherol						0.05	0.05
Water for Injections q. s. ad	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml

<sup>a</sup>Cutter Laboratories, Berkeley, California, and Vitrum A.G., Stockholm, Sweden.

<sup>b</sup>Abbott Laboratories, North Chicago, Illinois.

<sup>c</sup>Astra-Hewlett, Södertäje, Sweden.

<sup>d</sup>Braun, Melsunger, West Germany.

<sup>e</sup>Egic, L'Equilibre Biologique S.A., Loiret, France.

# İZOOZMOTİK-İZOKRİYOSKOPİK-İZOTONİK ÇÖZELTİLER

Koligatif (Colligative) özellikler

Bir çözeltinin buhar basıncının azalması veya çoğalması ile sıvıların kaynama noktaları, donma noktaları ve ozmotik basınçları da değişir. Aynı etki ile değişen bu özelliklere, bir birine bağlı özellikler (Colligative) denir.

# Raoult Kanunu

Raoult kanununa göre; bir çözeltinin üzerinde buhar basıncı çözelti içindeki sıvının mol fraksiyonu ile orantılıdır.

Bir çözelti içinde çözünmüş katının molekül adedi artarsa sıvı kısım azalır ve buhar basıncı düşer. İdeal çözeltiler için Raoult kanunu şu denklemlerle açıklanır:

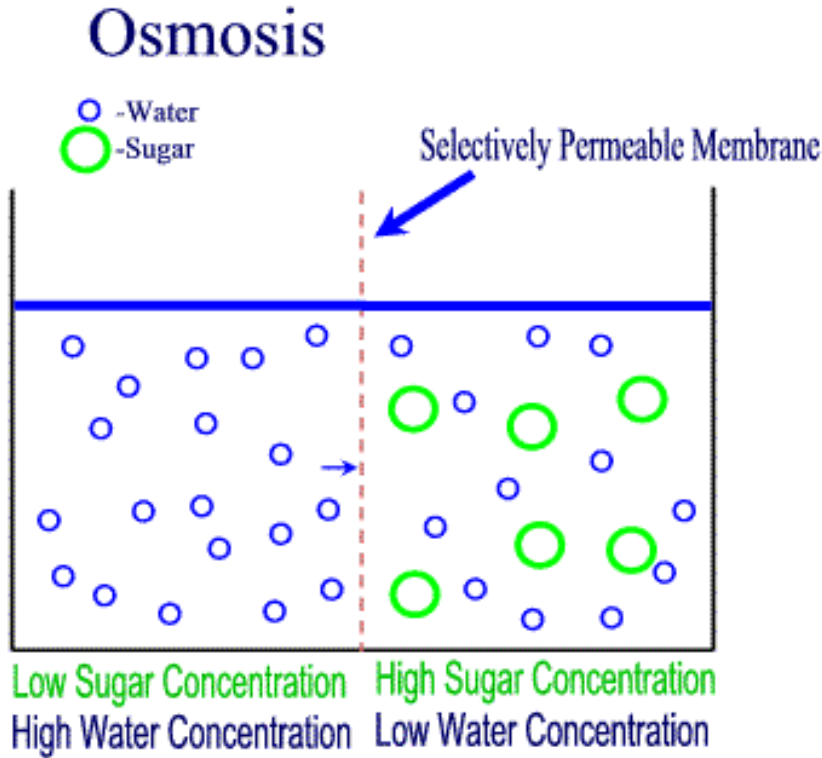
$$P_1 = X_1 \cdot P^{\circ}_1$$

$P_1$ : Çözücünün kısmi basıncı,

$X_1$ : Çözücünün mol fraksiyonu,

$P^{\circ}_1$ : Saf çözücünün buhar basıncı.

# İZOOZMOTİK-İZOKRİYOSKOPİK-İZOTONİK ÇÖZELTİLER



Çözücü molekülünün az yoğun çözelti tarafından çok yoğun çözelti tarafına geçişini önlemek için gereken basınca ozmotik basınç denir.



---

# Ozmotik Basınç

**$P = n / V \times R T I$**  ; (I: elektrolit olanlar için iyonizasyon katsayısı)

P: Ozmotik basınç

n: Katının mol değeri

R: Gaz sabitesi (0.082 litre atm/mol (K°))

**$n / V = M$**

M: Molarite

V: Hacim

---

# Donma Noktasının Hesabı

$$P = R T \times \Delta T / K$$

$\Delta T$ : Donma noktası

K: Krisyokopik orantı sabiti (1.86)

R T:  $0.082 \times (0 + 273) = 22.14 \text{ atm}$

$$P = 22.4 / 1.86$$

$$= 12 \times \Delta T$$

Kan serumunun donma noktası :  $- 0.52 \text{ C}^\circ$

$\Delta T = K \times M \times I$  ; ( I: elektrolit olanlar için iyonizasyon katsayısı)

# DONMA NOKTASI (D.N.) ALÇALMASI YÖNTEMİ:

## Raoult formülü:

$$\Delta_1 = n.k \frac{g. 1000}{M. L}$$

NaCl miktarı

$$X = \frac{0.52 - \Delta_1}{\Delta_2}$$

k = Kriyoskopik orantı sabiti (Su için 1.86)

n = Maddenin iyon sayısı

g = Maddenin ağırlığı(g)

M = Maddenin molekül ağırlığı

L = Çözelti hacmi (mL)

X = Çözeltinin izotonik olması için ilave edilecek NaCl miktarı (% g)

$\Delta_1$  = İlacın D.N.

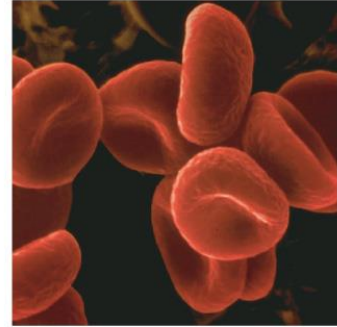
$\Delta_2$  = % 1 lik NaCl çözeltisinin D.N.(0.576°C)

İzotonik çözeltiler vücut sıvıları (kan plazması) ile aynı (eşit) ozmotik basınca sahip çözeltilerdir.



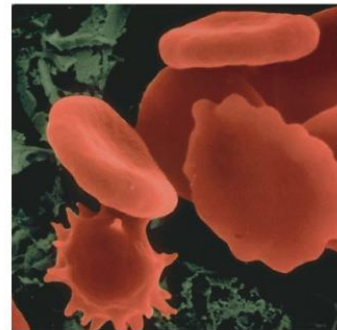
(a)

Vücut sıvılarından veya kan plazmasının ozmotik basıncından daha düşük ozmotik basınç gösteren çözeltilere hipotonik,



(b)

Vücut sıvılarından veya kan plazmasının ozmotik basıncından daha yüksek ozmotik basınç gösteren çözeltilere hipertonik denir.



(c)

$$\text{mOsmol/liter} = \frac{\text{gm/liter of solute}}{\text{mol. wt. of solute}} \times 1000 \times \text{no. of ions}$$

Table 3 Osmolarity—Tonicity

Osmolarity (mOsmol/liter)	Tonicity
>350	Hypertonic
329–350	Slightly hypertonic
270–328	Isotonic
250–269	Slightly hypotonic
0–249	Hypotonic

**Ozmolarite:** Pratik olarak bir çözelti içerisinde bulunan farklı çözünenlerin ozmotik basınca yaptıkları katkının toplam ifadesidir.

# İzotonik Çözeltilerin Hazırlanması ile İlgili Hesaplamalar

1) Maddelerin %1'lik çözeltilerin donma noktası değerlerini kullanarak

2) Türk Farmakopesi metodu

$$W = 0.52 - a / b$$

W: 100 mL çözeltiliye ilavesi gereken ayarlayıcı madde miktarı

a: Formüldeki maddenin %1'lik çözeltisinin donma noktasının formüldeki maddenin yüzde oranı ile çarpımı

b: Ayarlayıcı maddenin %1'lik çözeltisinin donma noktası değeri.

# İzotonik Çözeltilerin Hazırlanması ile İlgili Hesaplamalar

## 3) NaCl eşdeğeri (ekivalanı) yöntemi

Bir gram etkin maddenin gösterdiği aynı ozmotik basıncı gösteren sodyum klorür miktarı, o etkin maddenin sodyum klorür eşdeğeridir (E).

## 4) White-Vincent yöntemi

Bir ilacın ne kadar suda eritilince, izotonik olacağını ve sonra istenilen konsantrasyonda olması için ne kadar izotonik tuz veya tampon çözeltisi ile seyreltileceğini hesaplama yöntemidir.

$$V = W \times E \times 111.1$$

$$111.1 = 100 / 0.9$$

# RAOULT KANUNU İLE İZOTONİK HALE GETİRME

Rx

- %1.8 (a/h) konsantrasyonda prokain HCl içeren çözeltiyi izotonik hale getirmek için ne kadar NaCl kullanılması gereklidir? (prokain HCl'in d.n.a.= 0.122 **Birimi?**)
- $X = 0.52 - \Delta / 0.576$
- $X = 0.52 - (0.122 \times 1.8) / 0.576 = \% 0.52$



**Örnek:** %0.5 (a/h) susuz kalsiyum klorür içeren bir çözeltinin izotonik yapılması için önce çözeltinin D.N. bulunur sonra ilave edilmesi gerekli NaCl miktarı hesaplanır.

$$\Delta = 3 \times 1.86 \frac{0.5 \times 1000}{110.99 \times 100} = 0.25 \text{ (hipotonik)}$$

$$X = \frac{0.52 - 0.25}{0.576} = \% 0.47 \text{ (g/ ml)}$$

---

Hangi konsantrasyonda prokain HCl  
çözeltisi izotoniktir? (prokain HCl'in d.n.a.=  
0.122)

---

---

Hangi konsantrasyonda prokain HCl  
çözeltisi izotoniktir? (prokain HCl'in d.n.a.=  
0.122)

$$0.52 = X \cdot 0.122 = \%4.26$$



---

Hangi konsantrasyonda glikoz çözeltisi plazma ile izotoniktir?

$\Delta = n.k. \text{ g. } 1000/\text{ML}$

---

---

Hangi konsantrasyonda glikoz çözeltisi plazma ile izotoniktir?

$\Delta = n.k. \text{ g.1000/ML}$

$$0.52 = 1 \times 1.86 \text{ g.1000/180} \times 100$$

---

---

100 g izotonik dekstroz çözeltisi  
hazırlamak için gerekli madde miktarı?  
( $E=0.18$ )

---

---

WHITE-VINCENT YÖNTEMİ İLE:

$$V = E \cdot v \cdot w$$

$$100 = w \times 0.18 \times 111.1$$

$$W = 5 \text{ g}$$

---

---

R<sub>x</sub>

Efedrin HCl ..... 1.0 g (E=0.30)

Klorbutanol..... 0.5 g (E=0.18)

Dekstroz ..... k.m. (E=0.18)

Distile su..... k.m. 100 ml

Toplam NaCl ekivalanı=??

---



# R<sub>x</sub>

Efedrin HCl ..... 1.0 g (E=0.30)=0.3g  
Klorbutanol..... 0.5 g (E=0.18)=0.09g  
Dekstroz ..... k.m. (E=0.18)  
Distile su..... k.m. 100 ml

Toplam NaCl ekivalanı=0.39

---

100 g izotonik NaCl çöz. hazırlamak için  
0.9g NaCl tartılması gerekir.

$0.9 - 0.39 = 0.51$  g NaCl gerekir.

1 g Dekstroz	0.18 g NaCl'e ekivalan
X	0.51 g = <b>2.83 g</b>



---

Litresinde 8 mEq  $\text{Ca}^{+2}$  içeren bir  
çözelti hazırlayınız  
( $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O} = 147$ )

---

---

Litresinde 8 mEq  $\text{Ca}^{+2}$  içeren bir  
çözelti hazırlayınız  
( $\text{CaCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O} = 147$ )

$$\text{mg/L} = 147 \times 8 / 2 = 588 \text{ mg/L}$$

---

---

Tuzun ağırlığı (mg/L)=  
Tuzun MA x mEq / İyon değeri

Litresinde 6 g KCl bulunan bir çözeltide kaç  
mEq/L K<sup>+</sup> ve Cl<sup>-</sup> vardır?

mEq= mg/L x iyon değeri /MA  
mEq= 6 x 1 /74.6 = 80 mEq /L

---

# Grafik Metodları

Glikoz	40.0 g
Hidroklorik asit (0.1 N)	1.0 mL
Sodyum klorür	k.m.
Distile su k.m.	1000.0 mL,

30 mL izotonik çözelti hazırlayınız.

## *Hammerland-Bjergard Grafiđi*

Bu grafikte apsiste % madde konsantrasyonu, ordinatta ilave edilecek % NaCl miktarı belirtilmiştir. Maddenin izotonik olduğu konsantrasyon ile ordinattaki 0.9 noktası birleştirilerek grafiği çizilir.

Bu grafik yardımı ile izotoni ayarı için gerekli NaCl miktarı bulunur. Reçetede kayıtlı maddenin konsantrasyonu apsisde bulunarak karşılık gelen noktadan maddenin izotoni eğrisine dik çıkılır. Eđrinin kestiği noktadan ordinata dik inilir. Bu nokta maddeyi izotonik yapmak için gerekli yüzde (a/h) NaCl miktarını verir.

## *Hammerland-Bjergard Grafiđi*

Eđer reęetede birden fazla madde varsa

$$X = S - (n - 1) \times 0.9$$

formülü uygulanır.

**X=** Sodyum klorür miktarı (%)

**S=** Her madde için gerekli sodyum klorür miktarı toplamı

**n=** Madde sayısı



---

Glikoz	40.0 g
Hidroklorik asit (0.1 N)	1.0 mL
Sodyum klorür	k.m.
Distile su k.m.	1000.0 mL,

30 mL izotonik çözelti hazırlayınız.

---

Hammerland-Bjergard grafik metodu  
kullanıldığında ;

1000.0 mL'de 40.0 g glikoz varsa

100.0 mL'de  $x = 4.0$  g glikoz vardır (% 4.0)

Glikoz'un % 5.1'lik çözeltisi izotoniktir.

1000.0 mL'de 40.0 g glikoz varsa

30.0 mL'de  $x = 1.2$  g glikoz vardır.

1000.0 mL'de 1.0 mL HCl (0.1 N) varsa

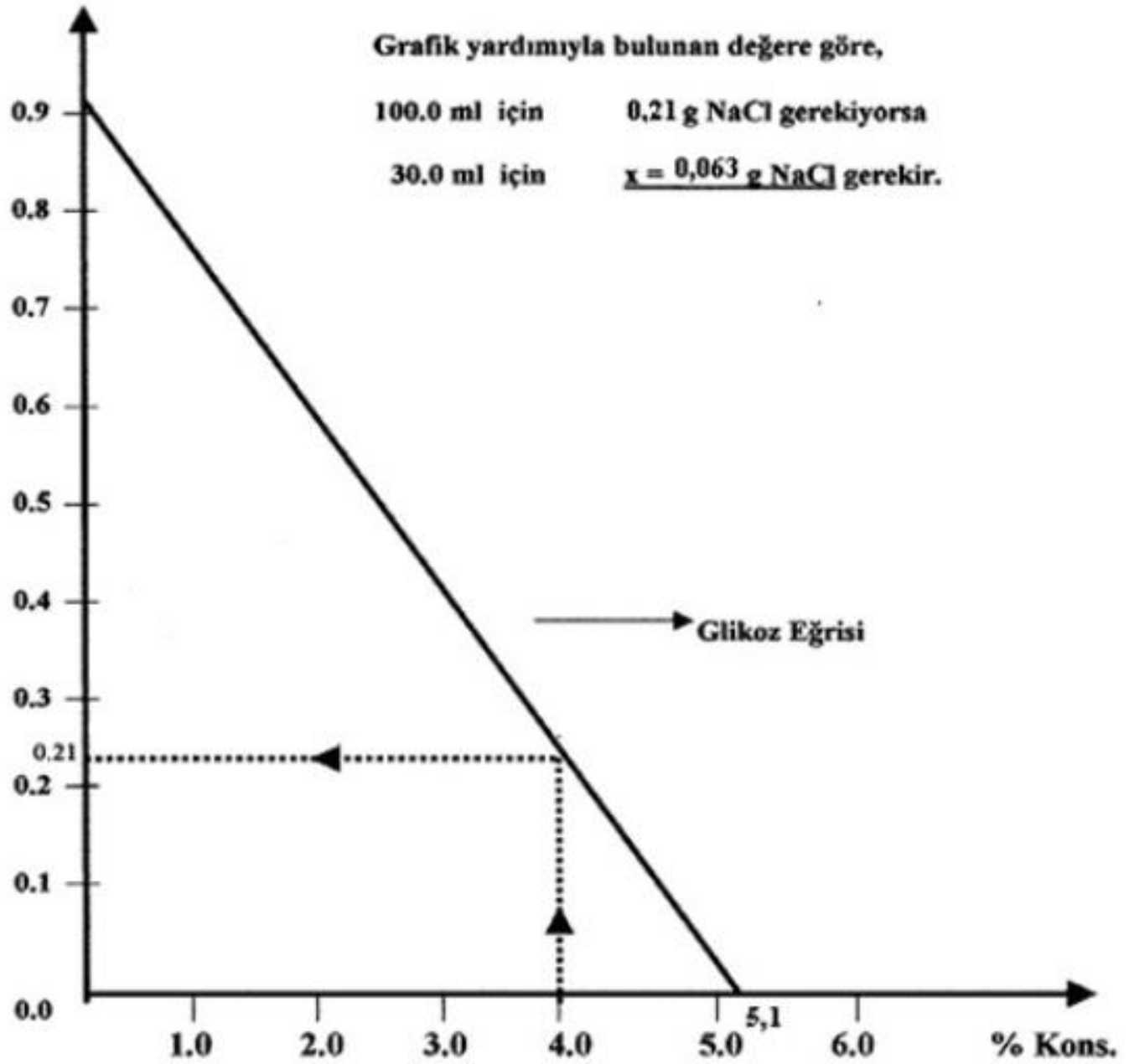
30.0 mL'de 0.03 mL HCl vardır.

Grafik yardımıyla bulunan değere göre,

100.0 ml için 0,21 g NaCl gerekiyorsa

30.0 ml için  $x = 0,063$  g NaCl gerekir.

100 ml(g) çözelti içindeki NaCl miktarı  
(g olarak)



## *Donma Noktası Alçalması Grafiđi*

Önce maddenin % konsantrasyonu hesaplanır, buradan o maddenin izotoni eğrisine bir dik çıkılır. Bulunan nokta ordinat ile birleştirilerek donma noktası alçalması bulunur. Bu sayı 0.52'den çıkartılır, elde edilen değer ordinatta bulunur ve bu noktadan NaCl izotoni eğrisine bir dik çıkılır. Bunun NaCl eğrisini kestiği noktadan apsise bir dik inilir. Bulunan sayı 100.0 mL için gerekli olan NaCl miktarıdır.

---

Vitamin C	14.0 g
Sistein	0.1 g
Sodyum bikarbonat	4.8 g (pH = 5.7)
Sodyum klorür	k.m.
Distile su k.m.	1000.0 mL,

50 mL izotonik çözelti hazırlayınız.

---

## Hesaplanması:

1000.0 mL'de 14.0 g vitamin C varsa

100.0 mL'de  $x = 1.4$  g vit.C vardır (% 1.4)

1000.0 mL'de 14.0 g vitamin C varsa

50.0 mL'de  $x = 0.70$  g vit. C vardır.

1000.0 mL'de 0.1 g sistein varsa

50.0 mL'de  $x = 0.005$  g sistein vardır.

1000.0 mL'de 4.8 g NaHCO<sub>3</sub> varsa

50.0 mL'de  $x = 0.24$  g NaHCO<sub>3</sub> vardır.

Donma noktası alçalması grafiğinden yararlanılarak izotoni için gerekli NaCl miktarı bulunur.

