

## اصول ناسازگاری داروهای تزریقی

پایداری و سازگاری داروها یکی از عناصر مهم و حیاتی در سیستم دارورسانی صحیح به بیمار می باشد و در صورت ناپایداری و ناسازگاری داروها سلامت درمان به خطر می افتد.

اصطلاح ناپایداری (Instability) معمولاً برای واکنش های شیمیایی پی در پی و غیر قابل برگشتی اطلاق می شود که باعث تفاوت آشکار ماهیت شیمیایی دارو (تخریب فرآورده) می گردد که در نتیجه آن هم می تواند باعث غیر فعال شدن دارو و هم بروز اثرات سمی بیشتری گردد. به عنوان مثال می توان از واکنش های هیدرولیز و اکسیداسیون نام برد.

اصطلاح ناسازگاری (Incompatibility) معمولاً به پدیده های فیزیکوشیمیایی مثل رسوب (وابسته به غلظت) و واکنش های اسید و باز اطلاق می گردد

که باعث تغییر حالت فیزیکی محصول می شود. هنگامی که این ناسازگاری ها منجر به تغیی

مشاهده مثل رسوب، کدورت، تیرگی، تغییرات رنگ و یا ویسکوزیته، آزاد گردیدن گاز و یا د

می گردد، اصطلاح ناسازگاری فیزیکی و یا دقیق تر ناسازگاری قابل مشاهده (

incompatibility) به کار می رود که بیشتر در ارتباط با تغییرات حلالیت و تداخل با ظ

مربوط می باشد تا تغییرات ملکولی محتوای خود دارو ولی ناسازگاری های شیمیایی اغلب منجر به

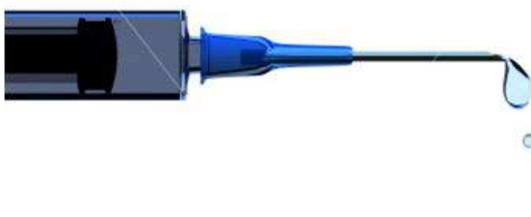
تغییرات و نوآرایی های ملکولی با ماهیت شیمیایی می گردد که قابل مشاهده نیستند (مثل هیدرولیز، فتولیز، راسمیزاسیون و ...).



۱- حلالیت

**A-** بعضی از داروها اصولاً به دلیل لیپوفیل بودن در آب حل نمی شوند، در نتیجه برای ساختن شکل تزریقی آنها از حلال های روغنی استفاده می گردد مثل روغن دانه کنجد (Sesam oil).

برای حل کردن داروهای تستوسترون ( انانتات)، ناندرون (دکانوات)، فلوفنازین (دکانوات)، استرادیول والرات و دزوکسی کورتیکواسترون استات (Doca). بدیهی است این داروها به صورت تزریقی عضلانی مورد استفاده قرار می گیرند.



**B-** بسیاری از داروها به سختی در آب حل می شوند و برای حلالیت آنها باید از کمک حلال

ها نظیر پروپیلن گلیکول (PG)، پلی اتیلن گلیکول (PEG) و اتانول (ETOH) استفاده شود، کمک حلال ها باعث کاهش ثابت دی الکتریک آب گردیده، حلالیت دارو را زیاد می کنند. بدیهی است برای ساخت فرآورده تزریقی از این داروها محدودیت در حجم فرآورده وجود دارد و گرنه این داروها در حجم زیاد آب (حلال) زیر حلالیت اشباع خود کاملاً حل می شوند. بدین دلیل در حجم های کوچک آمپول استفاده از کمک حلال ها اجتناب ناپذیر هست.

از این دسته داروها می توان به آمپول دیازپام (Inj:10mg/2ml)، آمپول دیگوکسین (Inj:0/5mg/2ml)، آمپول فنی توین (Inj:250mg/5ml) و آمپول کوتریموکسازول (Inj:400/80/5ml) که همگی دارای ۴۰٪ پروپیلن گلیکول و ۱۰٪ الکل اتانول هستند اشاره کرد. آمپول متوکاربامول (Inj:1000mg/10ml) و آمپول فنوباربیتال (200mg/2ml) به ترتیب ۵۰ و ۶۷ درصد پروپیلن گلیکول به عنوان کمک حلال دارند چون این داروها با

غلظت خاصی از کمک حلال در حجم کمی حل شده اند تا به صورت تزریق وریدی درآیند، از این رو نباید رقیق گردند. البته لازم به یادآوری است که در حجم های خیلی زیاد می توان این داروها را به زیر حلالیت اشباع آمده و محلول کرد ولی در بیمارستان ها مرسوم نیست. تزریق سریع این داروها به دلیل داشتن پروپیلن گلیکول باعث دپرسیون CNS، هیپوتانسیون و مشکلات قلبی می گردد، از این رو تجویز باید با سرعت خاصی صورت گیرد ( فنی توپین: حداکثر با سرعت 50mg/min. متوکاربامول: حداکثر با سرعت 300mg/min).

C- برای داروهای اسید یا باز ضعیف حلالیت مستقیماً به PH محلول بستگی دارد و بسته به ثابت های تفکیک داروها، PH محلول نسبتب بین شکل یونیزه و غیر یونیزه و طبیعتاً حلالیت آنها را کنترل می کند.

داروهای اسید ضعیف (طبق رابطه هندرسن هاسلباخ) در PH بالاتر از Pka خود خوب محلول می شوند. مثل نمک های سدیم باریتورات ها (فنوباریتال)، فنی توپین، متوتروکسات و ...

اگر به نوعی، به دلیل مخلوط کردن این داروها با داروهای با PH اسیدی تغییراتی در PH ایده آل برای حلالیت این داروها پیش آید، دارو رسوب می کند.



هرچند که همراه این داروها، بافر هم اضافه می کنند اما حجم کم بافر و قدرت ناچیز بافر کنندگی آنها مانع از تغییرات سریع PH نمی شود. به عنوان مثال PH محلول تزریقی فنوباریتال ۹-۱۰ می باشد و وقتی که با داروهای بازی ضعیف که در PH اسیدی حل شده اند، مخلوط گردد، PH هر دو محلول به هم خورده و داروها رسوب می کنند (از این داروها می توان به کلرپرومازین (PH=۳-۵)، پرومتازین (PH=۴-۵) و رانیتیدین (PH=۶) اشاره کرد).

مثال دیگر داروی فنی توپین با  $\text{PH}=12$  می باشد (که به دلیل بالا بودن  $\text{PH}$  این محلول، نمی توان به صورت عضلانی تجویز نمود، زیرا  $\text{PH}$  بالای محلول تحریک موضعی شدید داده و به دلیل افت آن به حوالی  $\text{PH}$  فیزیولوژیک فنی توپین در محل رسوب کرده، به صورت دپو دارو آزاد می شود که جذبی غیر قابل پیش بینی دارد) که در صورت مخلوط کردن با داروهای باز ضعیف مثل آمیکاسین ( $\text{PH}=3/5-5$ )، دوبوتامین ( $\text{PH}=2/5-5$ )، لیدوکائین ( $\text{PH}=6-6$ ) و سیپروفلوکساسین ( $\text{PH}=3/3-4/6$ ) به سرعت رسوب می کنند.

**D-** رسوب نمک های غیر قابل انحلال در آب مثال آشنای آن ترکیب نمک های کلسیم با فسفات ها در محلول های تزریقی مغذی می باشد. هرچند نمودارهایی برای حلالیت مخلوط های خاصی ترسیم شده است اما کنترل آن بسیار پیچیده است.

با وجود این احتمال رسوب در غلظت های زیاد کلسیم و فسفات، هنگام افزایش  $\text{PH}$  محلول، کاهش غلظت آمینواسیدها، افزایش دما، افزودن کلسیم قبل از فسفات و سرعت های آهسته انفوزیون، زیاد هست. آنیون ها و کاتیون های بزرگ هم تشکیل رسوب یا کمپلکس نامحلول می دهند.

یک سری از مثال های شناخته شده در این زمینه، تداخل هپارین (که یک موکوپلی ساکارید پلی سولفوناتی آنیونی است) با آنتی بیوتیک های آمینوگلیکوزیدی (که داروهای کاتیونی بزرگی هستند) می باشد. رسوب هپارین با آمیکاسین، جنتامایسین و توبرامایسین ثابت شده است البته رسوب این کمپلکس ها در غلظت های بالای داروها رخ می دهد.

❑ مخلوط کردن هپارین در محلول رینگر باعث کاهش ۶۰-۵۰ درصدی قدرت هپارین می شود.

❑ مخلوط کردن کلراید کلسیم با ویال بیکرینات باعث رسوب کربنات کلسیم شده و هر دو بی اثر می گردند.

## ۲- پدیده جذب (Sorption)

در این نوع ناسازگاری فیزیکی دارو دست نخورده از محلول با جذب سطحی (Adsorption) به سطح ظرف حامل یا جذب عمقی (Absorption) به

داخل ماتریکس ظرف حامل، ست تزریقی یا فیلتر از دست رفته و ناپدید می شود. از جمله این

داروها نیتروگلیسیرین، دیازپام، وارفارین، ویتامین A، انسولین و داکتینومایسین می باشند.

### جذب سطحی

جذب بر روی سطوح معمولاً نتیجه تداخل گروه های مسئول در ساختمان ملکول به سطوح حامل

می باشد.

بخش های اتصال قطبی سیلانول در سطوح شیشه ای را می توان مسدود کرد اما این عملکرد

(سیلانیزاسیون) جلوی اتصال بخش های غیر قطبی (لیپوفیل) را نمی گیرد. جذب سطحی در سطوح پلاستیکی کیسه ها (Bags)، ست های تزریقی

و فیلترها نیز اتفاق می افتد. این پدیده برای داروهایی که با مقادیر کم یا در غلظت های پایین تجویز می شوند با اهمیت بوده و اثرات بالینی آشکاری

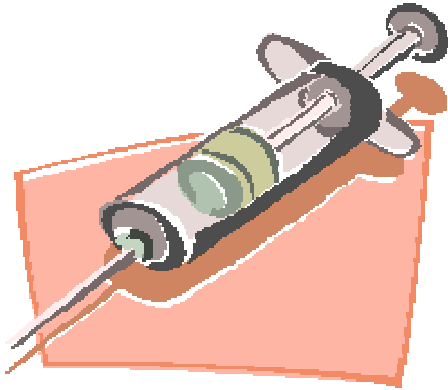
خواهد داشت (مثل نمونه های بیولوژیک و واکسن ها) ولی برای داروهایی که با غلظت های بالا مصرف می شوند، به دلیل اشباع بخش های متصل

شده حامل، میزان کمتری از دست می رود که قابل ملاحظه نیست. مثل دوکسوروبیسین.

### جذب عمقی

جذب عمقی به داخل ماتریکس ظروف پلاستیکی، ست های تزریقی، به خصوص آنهایی که از PVC ساخته شده اند، منشا از دست رفتن دارو از محلول

برای داروهای محلول در چربی می باشد. PVC به وسیله ترکیبی از مقادیر نرم کننده فتالاتی قابل انعطاف ساخته می شود. داروهای محلول در چربی از



محلول به داخل این نرم کننده های ماتریکس پلاستیکی نفوذ می کنند. پلاستیک هایی که به مقدار کمتر یا هیچ گونه نرم کننده فتالاتی ندارند ( مثل پلی اتیلن و پلی پروپیلن ) قابلیت جذب داروهای محلول در چربی به داخل هسته پولیمر را ندارند. این اختلاف در جذب به عنوان پایه ای برای ساخت ست های تزریقی مخصوص (برای نیتروگلیسرین یا امولسیون های چربی) به کار می رود. برعکس آن هم می تواند اتفاق افتد به گونه ای که نرم کننده های فتالاتی به داخل محلول های تزریقی نفوذ کنند که حضور عوامل فعال سطحی با مقادیر زیاد کمک حلال های آلی در فرمولاسیون این اثر را تشدید می کنند.

### ۳- خروجی دارو از محلول توسط نمک (Salting out)

Salting out به کاهش حلالیت یون های آلی غیر الکترولیت (که از لحاظ همپوشانی با آب (هیدراتاسیون) ضعیف هستند) در حضور الکترولیت های قوی (مثل کلریدهای سدیم، پتاسیم و کلسیم) اطلاق می گردد. مثال آشنای آن رسوب دیازپام یا کلرپرومازین (که یک ملکول دارویی آلی غیر یونیزه است) در حضور کلرید پتاسیم می باشد که سرعت این رسوب بسته به نوع دارو، غلظت نمک، دما و PH محیط متفاوت است.

### ۴- تشکیل کمپلکس

از ناسازگاری دیگر فیزیکی می توان به ایجاد کمپلکس های غیر محلول تتراسایکلین ها با  $Ca^{2+}$ ,  $Fe^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$  در غلظت و PH خاص نام برد. آمفوتریسین B و اریترومایسین گلوکوسپتات با مواد محافظی که در آبهای باکتریواستاتیک برای تزریق مصرف می شوند، تشکیل کمپلکس های نامحلول می دهند.

## ۵- تغییرات رنگی

از جمله ناسازگاری های فیزیکی قابل مشاهده، تداخلات شیمیایی حقیقی هستند که منجر به تغییرات ملکولی در محتویات دارو می شوند. تشکیل یا تغییرات رنگی آمین های سمپاتومیمتیک، اپی نفرین (PH=۲/۵-۵)، نوراپی نفرین (PH=۳-۴/۵)، دوپامین (PH=۳/۳)، دوبوتامین (PH=۲/۵-۵/۵)، آنتراسیکلین ها و تتراسیکلین ها با داروهای قلبیایی مثل آمینوفیلین (PH=۸/۵-۹)، گانسیکلوویر (PH=۸/۵-۹) نتایج تخریب شیمیایی است که باعث تغییر رنگ فرآورده ها می گردد.

## ۶- خروج گاز از فرآورده

خروج گاز از یک واکنش شیمیایی اغلب بین داروهای اسیدی و کربنات ها یا بی کربنات ها ایجاد می شود. برخی از سفالوسپورینها مثل سفتازیدیم، سفالوتین محتوی کربنات-بی کربنات سدیم در فرآورده شان می باشند. در واقع هنگام تهیه محلول تزریقی از پودر آنها دی اکسیدکربن تولید شده که موجب واکنش های شبه انفجاری در ویال ها می شود.

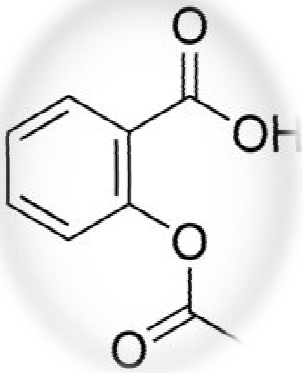
## ناسازگاری های شیمیایی

هرچند تغییرات رنگی و خروج گاز نتیجه واکنش های شیمیایی هستند. بیشتر ناسازگاری های شیمیایی که منجر به تغییرات یا نوآرایی های مولکولی می شوند قابل مشاهده نیستند. داروها ممکن است از راه های مختلف دچار تخریب یا دگرگونی شیمیایی گردند.

## ۱- هیدرولیز

هیدرولیز شکل معمول تخریب های شیمیایی در اکثر ناپایداری های دارویی می باشد. در این واکنش معمولاً آب به پیوندهای ناپایدار ملکول دارویی حل شده در محلول حمله می کند و سبب تغییرات مولکولی می گردد. این نوع داروها عموماً استرهای کربوکسیلیک اسید و فسفات، آمیدها، لاکتام ها و

می باشند. در اثر هیدرولیز استرها، اتصال کربن و اکسیژن گسسته می شود. در استرکربوکسیلیک اسید،  
 $\text{RCOOR}$  تولید یک الکل  $(\text{ROH})$  و یک اسید کربوکسیلیک  $(\text{RCOOH})$  یا باز مزدوج آن را  
 $(\text{RCOC})$ .



هیدرولیز آمیدها، کربوکسیلیک اسید و آمین می باشد. هیدرولیزاستر توسط یون های هیدروژن یا  
 ل (در PH های پایین یا بالا) تسریع می شود. استرهای فسفات مثل هیدروکورتیزون سدیم فسفات  
 ت در PH اسیدی آمادگی هیدرولیز را داشته باشد.

مثل دیازپام و اکسیم ها مثل پرالیدوکسیم هم در محیط اسیدی ناپایدار بوده و هم در محیط قلیایی  
 نها تسریع می شود.

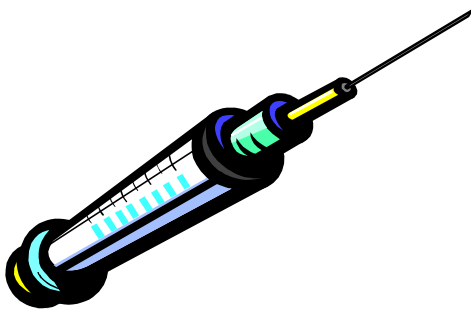
### اسیون و احیا

#### داسیون

ها شامل تغییرات الکترون ها و ظرفیت در ملکول های دارویی می باشند. با اکسیداسیون، ملکول با از دست دادن یک الکترون بار مثبت گرفته،  
 زایش در ظرفیت می گردد.

ها به شکل احیا شده هستند، بنابراین اکسیژن جوی باعث بروز مشکلات پایداری در داروهای حساس به اکسیداسیون می شود (مثل  
 ا، ترکیبات سه حلقه ای و داروهای فنلی) از مثال استروئیدها می توان به آمپول دگزامتازون اشاره کرد که حاوی کراتینین، سدیم سیترات،





سدیم بی سولفیت، متیل پارابن، پروپیل پارابن، دی سدیم EDTA و هیدروکسید سدیم است که PH این محلول را در حدود ۷-۸/۵ کنترل می کند. اتواکسیداسیون یک واکنش خود به خودی است که تحت شرایط محیط به وسیله اکسیژن جو انجام می گیرد.

ترکیبات فنلی مثل آمین های سمپاتومیمتیک آمادگی اکسیداسیون را در PH طبیعی و قلیایی دارند ولی در PH زیر ۴ واکنش بسیار آهسته تر صورت می پذیرد. حتی مقادیر کم اپی نفرین اکسید شده به

دلیل تشکیل آدرنوکروم (Adrenochrome) (اولین محصول اکسیداسیون) منجر به تغییر رنگ محلول دارویی می گردد. پس برای کنترل این مساله در فرآورده های دارویی ممکن است اکسیژن را از اشکال دارویی خارج کنند، PH را تعدیل نمایند و یا عوامل شلات کننده مثل EDTA اضافه کنند. اغلب برای جلوگیری از این واکنش ها آنتی اکسیدان هایی مثل سدیم بی سولفیت و متابی سولفیت یا اسیداسکوربیک به فرمولاسیون اضافه می شود (اضافه کردن سدیم بی سولفیت ۰/۱٪ به محلول اپی نفرین).

## B-احیا

واکنش های احیا شامل کسب الکترون با کاهش ظرفیت و افزایش هالوژن یا هیدوژن به پیوند های دوگانه کربن-کربن است. از مثال های این واکنش ها (که نادر تر از اکسیداسیون می باشند) آنتی بیوتیک های بتالاکتام (پنی سیلین ها) هستند که می توانند بر اثر هیدولیز تولید آلدییدهای احیا شده را بنمایند.

مثال دیگر جابجا شدن آلومینیم سوزن ها به وسیله سیس پلاتین است که منجر به رسوب تیره رنگ فلز پلاتین می گردد (پس برای تهیه محلول تزریقی سیس پلاتین جنس سوزن نباید از آلومینیم باشد).

### ۳- فتولیز

فتولیز یا فساد نوری (Photodegradation) در واقع تسریع واکنش های تخریبی (اکسیداسیون یا هیدرولیز) توسط نور است. متمرکز شدن انرژی نورانی بر روی پیوندها باعث می گردد که دارو با نوآرایی ملکولی ماهیت جدید شیمیایی پیدا کند. تعدادی از داروهایی که متحمل تجزیه با نور می شوند می توان آمفوتریسین B، فورزماید، سدیم نیتروپروساید، ویتامین A، داکاربازین و دوکسوروبیسین هیدروکلراید را نام برد.

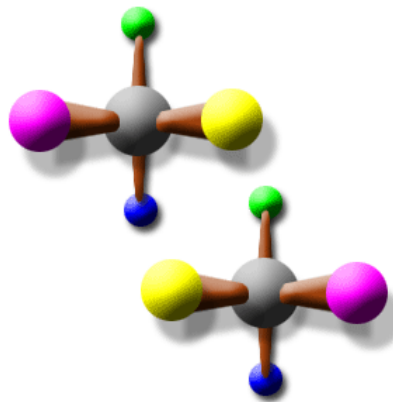
هر چه طول موج نور کمتر باشد (ماورای بنفش) انرژی تخریبی آن بیشتر هست. هر چه شدت منبع نوری بیشتر باشد یا منبع نور به داروهای ناپایدار نزدیک تر باشد سرعت و درجه فساد نوری شدیدتر هست. داروهایی که بسیار به فساد نوری حساس هستند (سدیم نیتروپروساید) باید با فویل آلومینیمی پوشانده شوند.

### ۴- راسمیزاسیون و اپی مریزاسیون (Racemization and Epimerization)

این واکنش ها در مورد داروهایی رخ می دهند که کربن کایرال در ساختمان مولکولی خود داشته و از لحاظ نوری فعال هستند. اگر یک ایزومر نوری از

لحاظ فارماکولوژی فعالیت داشته باشد، این روند منجر به از دست رفتن فعالیت درمانی می شود. این موضوع در مورد اپی نفرین که ایزومر L آن ۱۵ برابر قویتر از ایزومر D آن می باشد، صادق است.

اگر دارویی فقط یک مرکز کایرال داشته باشد، عمل راسمیزاسیون منجر به ایجاد مخلوط یکسان از هر دو ایزومر می شود و اگر بیشتر از یک مرکز کایرال در ملکول وجود داشته باشد، ممکن است یک ایزومر بر دیگری ترجیح داشته و در نتیجه تعادل تولید ایزومرها ۵۰:۵۰ نگردد. این مرحله اپی مریزاسیون نامیده می شود.



## عوامل موثر در سرعت تجزیه شیمیایی

مهم ترین عوامل موثر در سرعت تجزیه دارویی در سیستم های دارویی PH و دمای محلول می باشد. غلظت دارو، قرار گرفتن در معرض نور و قدرت یونی محلول هم از عوامل مهم می باشد.

### ۱- اثرات PH محلول

همان طور که PH محلول یک عامل مهم و موثر در پدیده حلالیت بعضی از داروها می باشد، می تواند دخالت زیادی در سیستم های دارورسانی به بیماران داشته باشد. PH بسیار قلیایی یا بسیار اسیدی باعث تسریع فساد بسیاری از داروها می شود، این واکنش ها به دلیل وجود یون های هیدروژن یا هیدروکسیل می باشد. سرعت واکنش داروها معمولاً در PH متعادل کمتر است.

اغلب اوقات برای اطمینان از بقای PH مناسب یک سیستم بافری اضافه می شود و بیشتر داروها در PH بین ۴-۸ به اندازه کافی پایدار می باشند ولی بعضی داروها برای بهتر حل شدن در PH های خیلی بالا یا خیلی پایین فرموله می گردند که در صورت مخلوط شدن با دیگر داروها باعث افزایش سرعت تجزیه می گردند.

### ۲- اثرات دما

دما عامل دیگری است که سرعت تجزیه و فساد دارویی را تحت تاثیر قرار می دهد. هر ۱۰ درجه افزایش دما منجر به افزایش ۲-۵ برابری در سرعت واکنش ها می شود ولی همیشه این قانون صادق نیست. به عنوان مثال با کاهش دما تا صفر درجه سانتی گراد سرعت تجزیه آمپی سیلین کاهش می یابد اما با کم شدن دما از صفر درجه، به علت محبوس شدن آمپی سیلین در یک ماتریکس یخی، سرعت هیدرولیز این دارو افزایش می یابد. ارتباط مستقیمی

بین سرعت واکنش ها و دما وجود ندارد، چون در دماهای بالا با بیرون رفتن اکسیژن محلول، غلیظ شدن حلال ها، خراب شدن آنزیم ها است، سرعت واکنش ها تغییر می کند.

### ۳- سایر عوامل

معمولاً افزایش غلظت دارو، باعث افزایش سرعت تجزیه دارو می گردد (آمپی سیلین) ولی در بعضی داروها عکس آن صادق است. قرار گرفتن در معرض نور سرعت تجزیه داروها را بسیار زیاد می کند (سدیم نیتروپروساید) تغییرات قدرت یونی یک فرآورده دارویی هم ممکن است روی سرعت تجزیه داروها موثر باشد و در نهایت تداخل آمینوگلیکوزیدها با پنی سیلین ها (بتالاکتامها) است که در دسته خاصی قرار نمی گیرد.

### اثرات سیستم های دارورسانی بر روی پایداری داروها

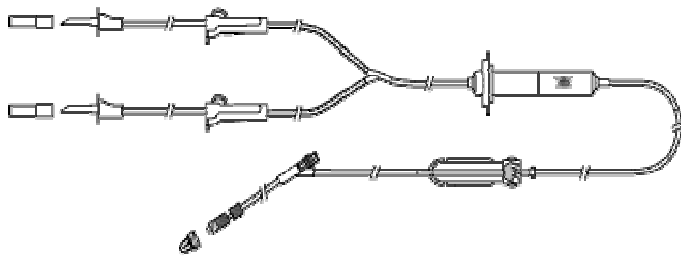
محلول های تزریقی با حجم زیاد (LVP) اغلب حاملین انفوزیون بسیاری از داروها می باشند. دانستن خواص فیزیکی و PH این محلول ها کمک بسیار زیادی برای جلوگیری از ناسازگاری ها می نماید.

همین طور که در جدول صفحه بعد مشاهده می شود، PH این محلول ها بسیار متفاوت هستند. برای انفوزیون داروها باید دقت خاصی به عمل آورد.

- داروی فنی توپین به علت PH بالای آن در محلول دکستروز ۵ درصد رسوب می کند.

داروی آمپی سیلین هم بهتر است در دکستروز ۵ درصد رقیق نشود، زیرا دکستروز هیدرولیز آمپی سیلین را کاتالیز می کند. پس بهتر است در نرمال سالین رقیق گردد، در حالی که آمفوتریسین B به دلیل شلات دادن با کاتیون ها فقط باید در دکستروز ۵ درصد که کاتیونی ندارد رقیق شود. مثال دیگر هپارین است که با شلات دادن کاتیون های موجود در رینگر نمی تواند رقیق شود. بسیاری از داروها در نرمال سالین می توانند رقیق شده انفوزیون کردند.

مخلوط کردن دو دارو در یک سرنگ احتمال ناسازگاری را بیشتر می کند، چون غلظت این داروها در حجم کم سرنگ بسیار زیادتر از محلولهای تزریقی با حجم زیاد است (به خصوص اینکه این سرنگ ها به پمپ های انفوزیون وصل باشند و دو دارو مدت طولانی در کنار هم دیگر هستند).



برای جلوگیری از ناسازگاری دو دارویی که باید به یک مریض تجویز شود و در عین حال یک خط وریدی داشته باشد، استفاده از سیستم Y-Site یا Piggy back می باشد که در این سیستم دو دارو در دو نوع محلول تزریقی با حجم زیاد رقیق گردیده ولی در نهایت با یک خط وریدی تجویز می شود. با وجود این، بعضی

داروهای بسیار ناپایدار هستند که در این مدت کمی که فاصله مشترک است را طی می کنند، ناسازگاری داده و مشکلات به بار می آورند.

محلول تزریقی	PH
D5W	3/5-6/5
NS 0.9%	4/5-7
Ringer	5-7
Lactated Ringer	6-7/5
NaHCO <sub>3</sub>	8
Manitol	5-7
D5W+Alchol	4/5