

Univerzita Karlova v Praze
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Katedra farmaceutické technologie

Osmolalita parenterálních přípravků. Fosforečnan draselný.
Osmolality of parenteral preparations. Potassium phosphate.

DIPLOMOVÁ PRÁCE

2012

Martina Pavelková

Prohlášení

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem pro zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

V Hradci Králové dne

.....

podpis autora

Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala svému vedoucímu diplomové práce Doc. PharmDr. Zdeňce Šklubalové, Ph.D. za cenné rady, připomínky a metodické vedení práce.

Obsah

1	Abstrakt.....	6
2	Abstract.....	7
3	Zadání	8
4	Úvod.....	9
5	Seznam zkratk a symbolů	10
6	Teoretická část	11
6.1	Parenterální přípravky.....	11
6.2	Druhy parenterální aplikace.....	12
6.3	Požadavky na parenterální přípravky	13
6.4	Složení parenterálních přípravků	15
6.5	Osmolalita a osmolarita	17
6.6	Parenterální výživa	18
6.7	Složení parenterální výživy	21
6.7.1	Sacharidy	21
6.7.2	Aminokyseliny.....	22
6.7.3	Tuky	23
6.7.4	Vitamíny a stopové prvky.....	25
6.7.5	Voda a elektrolyty.....	26
7	Experimentální část.....	28
7.1	Použité suroviny	28
7.2	Použité přístroje	28
7.3	Příprava roztoků.....	28
7.3.1	Příprava molálních roztoků.....	28
7.3.2	Příprava molárních roztoků	29
7.4	Použité metody	29
7.4.1	Měření hustoty	29
7.4.2	Měření osmolality	30
7.5	Zpracování výsledků.....	30

7.5.1	Převody koncentrací	30
7.5.2	Odhad molálního osmotického koeficientu	31
7.5.3	Odhad osmolarity.....	32
8	Výsledky	33
9	Diskuse.....	46
10	Závěry	50
11	Použitá literatura	51

1 Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Katedra farmaceutické technologie

Školitel: Doc. PharmDr. Zdeňka Šklubalová, Ph.D.

Posluchač: Martina Pavelková

Název diplomové práce: Osmolalita parenterálních přípravků. Fosforečnan draselný.

V této práci byla měřena hustota a osmolalita vodných roztoků dihydrogenfosforečnanu draselného v koncentračním rozmezí 0,02 – 1,0 mol/kg a mol/l. Při zvyšování teploty v rozmezí 15 – 40°C se hustota nelineárně snižovala. Při konstantní teplotě byla hustota přímo úměrná koncentraci roztoku. Závislost mezi koncentrací a osmolalitou byla popsána pomocí rovnice kvadratické regrese s koeficientem determinace 0,9997 pro molální i molární roztoky. Hustota roztoků při 25°C byla využita k vzájemnému převodu mezi molalitou a molaritou a k odhadu osmolarity podle USP. Ze tří studovaných metod odhadu byla nejpřesnější metoda využívající měrný specifický objem rozpuštěné látky, který se mírně zvyšuje při zvyšování koncentrace. Pro dihydrogenfosforečnan draselný lze k odhadu osmolarity doporučit průměrný měrný specifický objem 0,31 ml/g.

2 Abstract

Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradci Králové

Department of: Department of Pharmaceutical Technology

Consultant: Doc. PharmDr. Zdeňka Šklubalová, Ph.D.

Student: Martina Pavelková

Title of Thesis: Osmolality of parenteral preparations. Potassium phosphate.

In this work the density and osmolality of aqueous solutions of potassium dihydrogen phosphate was measured in the a concentration range from 0.02 to 1.0 mol/kg and/or mol/l, respectively. When increasing the temperature in the a range from 15°C to 40°C density decreased but the relationship was not linear. At constant temperature the density was directly proportional to the concentration of solution. The dependence between concentration and osmolality was described by a quadratic regression with the coefficient of determination 0.9997 for molal and molar solutions. The solution density at 25° C was used for mutual conversion between the molarity and molality and for estimation of the osmolarity in accordance to USP. Out of three studied methods the most accurate method of osmolarity estimation was the method utilizing the partial specific volume of the solute, which slightly increasinged when a concentration of the solution increased. For potassium dihydrogen phosphate, the mean partical specific volume of 0.31 ml/g could be recommended for the osmolarity estimation.

3 Zadání

Cílem této diplomové práce je zpracovat přehled vlastností a požadavků na parenterální přípravky s podrobnějším zaměřením na přípravky používané v parenterální výživě.

V experimentální části budou sledovány hustota a osmolalita vodných roztoků dihydrogenfosforečnanu draselného v koncentračním rozsahu 0,02 – 1,0 mol/kg a mol/l. Dílčím cílem je studium závislosti hustoty roztoků na teplotě v rozmezí 15 – 40°C a vzájemné převody mezi oběma látkovými koncentracemi. Budou rovněž sledovány možnosti převodu mezi měřenou osmolalitou a osmolaritou.

4 Úvod

Tématem mé práce je osmolarita parenterálních přípravků – fosforečnan draselný, toto téma jsem si vybrala proto, abych objasnila rozdíl mezi osmolalitou a osmolaritou, což jsou velmi často zaměňované termíny, a důležitost rozlišování těchto termínů.

Osmotické vlastnosti parenterálních přípravků jsou velmi důležité, protože mají velký vliv na jejich použití. V praxi jsou osmotické vlastnosti parenterálních přípravků označovány nejčastěji pomocí osmolarity. Ta se ale nedá experimentálně změřit, na rozdíl od osmolality, lze jen teoreticky vypočítat z experimentálně naměřených hodnot osmolality. Proto je velmi důležité znát metody převodu mezi osmolalitou a osmolaritou. Tyto metody a jejich přesnost jsem se v této práci pokusila objasnit.

Parenterální přípravky jsou důležitou formou nutriční podpory, která je v dnešní době součástí komplexní terapie nemocných. Proto je velmi důležité věnovat vlastnostem a označení parenterálních přípravků značnou pozornost.

5 Seznam zkratek a symbolů

c	molarita	mol/l
c_{os}	osmolarita	mOsmol/l
f	převodní faktor	
h_c	hustota molárního roztoku	g/ml
h_m	hustota molálního roztoku	g/ml
h_v	hustota vody při 25°C	g/ml
m	molalita	mol/kg
M	navážka látky	g
M_0	koncentrace rozpuštěné látky	kg/l
m_{os}	osmolalita	mOsmol/kg
M_r	hmotnost roztoku	g
M_v	hmotnost vody	g
n	počet částic	
V_g	měrný specifický objem	ml/g
V_r	objem vody	ml
V_v	objem roztoku	ml
Φ	molální osmotický koeficient	
ΔT	kryoskopická hodnota	K·kg/mol

6 Teoretická část

6.1 Parenterální přípravky

Jsou to sterilní přípravky k podání do lidského nebo zvířecího těla injekcí, infuzí nebo implantací.¹

Při parenterální aplikaci lék neprochází přes gastrointestinální trakt. Tento způsob podávání představuje určité výhody, mezi které patří rychlý nástup účinku, téměř kompletní biologická dostupnost, předvídatelný účinek, zamezení variabilní absorpce léků, inaktivace léků a gastrointestinálním potíží. Hlavní nevýhodou parenterální aplikace je častá bolestivost a s tím související "strach" z injekcí.²

Mezi základní druhy parenterálních přípravků patří injekce, infuze a implantáty.

Injekce

Injekce lze charakterizovat jako roztoky, emulze nebo suspenze, které jsou sterilní a nepyrogenní a aplikují se pomocí injekční jehly. Přípravují se rozpouštěním, emulgováním nebo suspendováním léčivé látky a všech dalších přidávaných pomocných látek ve vodě, ve vhodné nevodné tekutině nebo ve směsi těchto pomocných látek.¹ Celkový objem injekce je do 100 ml. Jednodávkové injekce nesmí obsahovat protimikrobní přísady. Ty mohou být přítomny jen u vícedávkových injekcí a jednodávkových, které neprošly závěrečnou sterilizací.

Infuze

Infuze představují sterilní, nepyrogenní vodné roztoky nebo emulze typu olej ve vodě (o/v). Infuze se aplikují jedině intravenózně a nesmí obsahovat protimikrobní přísady. Celkový objem infuzí je nad 100 ml, podávají se ve velkých objemech. Používají se za účelem parenterální výživy a zdroje energie, úpravy objemu tělesných tekutin, úpravy složení tělesných tekutin, náhrady krve a krevních derivátů a jako vehikula pro injekce. Hlavními druhy infuzních roztoků jsou roztoky pro parenterální výživu, roztoky elektrolytů, dialyzační roztoky a roztoky k výplachům.

Implantáty

Implantáty jsou sterilní pevné přípravky, jejichž velikost a tvar zajišťuje jejich parenterální aplikaci pod kůži nebo do tkáně. Patří mezi depotní léky, které umožňují dlouhodobé uvolňování léčivé látky.

Ostatní

Mezi ostatní parenterální přípravky lze zařadit koncentrované roztoky a prášky pro injekce nebo infuze, které umožňují jejich přípravu v čas potřeby zředěním sterilizovanou vodou pro injekci. Dále mezi ně patří gely pro injekce, které na základě své viskozity zajišťují řízené uvolňování léčivé látky.

6.2 Druhy parenterální aplikace

Parenterální přípravky se aplikují třemi základními způsoby, mezi které patří subkutánní, intramuskulární a intravenózní.²

Při subkutánní aplikaci je léčivo podáváno do podkoží. Takto lze podávat roztoky i emulze. Objem subkutánní injekce je do 2 ml.³ Po aplikaci léčiva touto cestou lze místo masírovat, abychom usnadnili jeho absorpci. Léčivo podané subkutánní cestou má pomalejší nástup účinku než při intramuskulárním nebo intravenózním podání.²

Intramuskulární aplikace lze charakterizovat jako podání léčiva do svalu. Při této aplikaci má léčivo ve srovnání se subkutánním podáním rychlejší nástup účinku, ale pomalejší než při intravenózním. Injekce se aplikují převážně do hýždového, deltového a stehenního svalu a její objem může být až 4 ml.² Takto se aplikují olejové suspenze nebo vodné a olejové roztoky.³

Intravenózní aplikace představuje podání léčiva přímo do krevního oběhu.³ Je to nejrychlejší způsob parenterální aplikace léčiva z hlediska nástupu účinku. Hlavním nebezpečím této aplikace je omezení efektivního podání antidota, z důvodu extrémně rychlé absorpce léčiva.² Tato aplikace je určena pro vodné roztoky nebo emulze typu o/v.³

Mezi další způsoby parenterální aplikace léčiv lze zařadit aplikaci intraarteriální, intraspinální, intraepidurální, intrakardiální, intrapleurální, intralumbální atd.

6.3 Požadavky na parenterální přípravky

Obsah léčiva

Obsah léčiva se uvádí jako podíl hmotnosti rozpuštěné léčivé látky a objemu roztoku, vyjadřuje se pomocí hmotnostně-objemové koncentrace. Jednotkou je g.l^{-1} nebo mg.l^{-1} . Tento podíl se používá jen u parenterálních přípravků a to z důvodu objemového odměřování při jejich aplikaci.

Čirot

Parenterální přípravky musí být čiré a nesmí obsahovat cizorodé částice. Proto se musí při výrobě používat takové metody, které zajistí nepřítomnost cizorodých částic. Ty mohou způsobit embolii, flebitidu nebo tvorbu granulomů a tím poškodit organismus. Cizorodé částice se mohou dostat do parenterálních přípravků při výrobě, z aplikačních pomůcek, při neodborné manipulaci nebo pocházejí z léku, jedná se tedy o endogenní cizorodé částice, a tvoří se například agregací součástí při dlouhodobém skladování, přesycením nebo polymerací.³

Acidita

Velmi důležitým požadavkem je pH parenterálních přípravků. Fyziologická hodnota pH krevní plazmy je v rozmezí 7,2-7,4 a parenterália s rozdílnou hodnotou mohou při aplikaci způsobit acidózu nebo alkalózu organismu. Ty, jejichž hodnota pH je shodná s krevní plazmou, se nazývají izoacidní. Euacidní jsou taková, která mají pH v rozmezí 4-8. K úpravě pH se využívají tlumivé roztoky, případně kyseliny nebo zásady.³ Při intravenózní aplikaci se používají euacidní parenterália a při ostatních aplikacích izoacidní

Osmotický tlak

Hodnota osmotického tlaku parenterálních přípravků je stejně důležitá, jako hodnota jejich pH, aby nedošlo k poškození organismu. Krevní plazma má osmotický tlak v rozmezí 0,73 – 0,81 MPa.³ Parenterália s nižšími hodnotami se nazývají hypotonická a s vyššími hypertonická. Při intravenózní aplikaci hypotonického roztoku dochází k hemolýze, kdy vstupuje voda do červených krvinek a uvolňuje se krevní barvivo. Tento proces je nevratný. Hypertonický roztok způsobuje plazmolýzu. Při tomto procesu vystupuje voda z červených krvinek a na rozdíl od hemolýzy je to proces vratný. Při intravenózní aplikaci se používají izotonické nebo přiměřeně hypertonické parenterální přípravky. Pro subkutánní a intramuskulární podání jsou určena izotonická parenterália.

Nepyrogenita

Parenterální přípravky musí být nepyrogenní. Nejčastějším důvodem pyrogenity je přítomnost bakteriálních endotoxinů. Ty se dostávají do parenterálních přípravků kontaminací bakteriemi při procesu výroby a následnou sterilizací, kdy dochází k úhynu bakterií a uvolnění endotoxinů. Tyto látky způsobují zvýšení tělesné teploty nad 38 °C. Proto je kladen velký důraz na aseptickou práci při výrobě. Parenterální přípravky musí vyhovovat lékopisné zkoušce na pyrogenní látky nebo bakteriální endotoxin.

Sterilita

Parenterální přípravky musí vyhovovat lékopisné zkoušce na sterilitu. Ta se provádí buď metodou membránové filtrace, nebo očkovaním do živné půdy. Je důležité si uvědomit, že negativní výsledek zkoušky znamená, že parenterální přípravek není kontaminován mikroorganismy a tedy, že vyhovuje zkoušce na sterilitu.

6.4 Složení parenterálních přípravků

Samotné léčivé látky se v terapii používají jen velmi málo. Parenterální přípravky jsou většinou složitými systémy léčivých látek a pomocných látek, které lze definovat jako chemicky jednotné či nejednotné suroviny, popřípadě jejich směsi.⁴ Rozlišujeme konstitutivní pomocné látky, které jsou součástí přípravku a jsou obvykle hmotnostně nebo objemově převažující částí léku. Druhou skupinu tvoří technické pomocné látky, které se používají pouze v technologickém procesu a v konečném přípravku nejsou přítomny. Dále se používají ještě jiné pomocné látky, které procentuálně tvoří jen malou část léku a používají se převážně pro stabilizaci léku a úpravu smyslových vjemů. Mezi tyto pomocné látky patří například antioxidanty, pufovací přísady, protimikrobní látky, které stabilizují látkové složení léku, a izotonizační látky, které odstraňují nepříjemné vjemy při aplikaci.⁴ Mezi pomocné látky užívaných u parenterálních přípravků řadíme rozpouštědla, antioxidanty, pufovací přísady, protimikrobní látky, izotonizační látky a tenzidy.

Rozpouštědla

Rozpouštědla řadíme mezi konstitutivní pomocné látky a dělíme na hydrofilní, s vodou mísitelná a hydrofobní, s vodou nemísitelná. Můžeme se setkat i se směsí rozpouštědel. Rozpouštědla řadíme mezi konstitutivní pomocné látky. Stupeň mísitelnosti jednotlivých látek je daný polaritou jejich molekul. Nejvyšší polaritu má voda a nejnižší olej. Nejpoužívanějším hydrofilním rozpouštědlem je voda. V parenterálních přípravcích slouží jako rozpouštědlo nebo disperzní prostředí. Dále se používá při čištění obalů, přístrojů a zařízení.

Voda na injekci slouží k výrobě a přípravě léků, které jsou určeny pro parenterální aplikaci. Rozlišujeme nerozplněnou, která slouží k ředění nebo rozpouštění léčivých látek nebo přípravků. Získává se tepelnou sterilizací a je plněna do konkrétních obalů (ampule, injekční lékovky) nebo rozplněnou, která se používá jako vehikulum a připravuje se destilací čištěné vody.

Mezi hydrofobní rozpouštědla patří sterilní rostlinné oleje a estery vyšších mastných kyselin. Nejpoužívanějšími rostlinnými oleji jsou kukuřičný, podzemnicový, bavlníkový, sezamový a sójový. Mezi estery patří isopropyl myristát, ethyl oleát a benzylalkohol.⁴

Antioxidanty

Antioxidanty jsou látky, které slouží k zabránění oxidačních reakcí. Oxidace je chemický rozkladný proces, při kterém vznikají degradační procesy, které mohou poškodit organismus. Tento proces urychluje vlhkost, vzdušný kyslík, světlo a teplo. Antioxidant brání oxidaci léčiv jen, když je rozpuštěný.⁴ Proto rozlišujeme antioxidanty rozpustné ve vodě a v oleji. Mezi hydrofilní antioxidanty patří siřičitan a disiřičitan sodný, hydrogenuhličitan sodný a kyselina askorbová. Dále se mohou používat inertní plyny jako je dusík, oxid uhličitý a argon. Hydrofobními jsou butylhydroxyanisol (BHA), butylhydroxytoluen (BHT), nordihydroguajaretová kyselina (NDGA) a tokoferoly, které chrání před oxidací látky obsahující dvojně vazby, jako jsou živočišné tuky, rostlinné oleje, tuk z ovčí vlny nebo včelí vosk.⁴ Někdy se antioxidanty používají společně se synergity, látkami, které zvyšují jejich účinek. Příkladem je kyselina citronová, vinná, fosforečná, edetová, edetan disodný a aminokyseliny.⁴

Pufrovací přísady

Dále se jako pomocné látky používají pufrovací přísady, které stabilizují pH parenterálií. Ta, která mají hodnotu pH nižší než krevní plazma způsobují při aplikaci bolest a naopak ta, která mají pH vyšší nekrózu. Nejčastěji používanými pufry jsou fosforečnanový, octanový, citronanový a glutamanový.⁴

Protimikrobní látky

Protimikrobní látky, které brání množení a růstu mikroorganismů, zajišťují mikrobiologickou čistotu léků a ta se vyjadřuje povoleným počtem mikroorganismů v 1 g nebo 1 ml přípravku. Používají se k prevenci sekundární kontaminace

u vícedávkových injekcí a u jednodávkových, u kterých neproběhla závěrečná sterilizace.⁵ U infuzí se protimikrobní látky používat nesmí.

Izotonizační látky

Izotonizační látky jsou takové, které snižují bolestivost při parenterální aplikaci přípravků. Používají se izotonické přísady, mezi které patří chlorid sodný, glukosa, mannitol, nebo izotonická vodná vehikula jako je roztok chloridu sodného nebo Ringerův roztok.⁴

Tenzidy

Tenzidy jsou látky, které mají povrchovou aktivitu a používají se ke stabilizaci suspenzí nebo emulzí, nebo k solubilizaci léčiv. Tenzidy se skládají z lipofilní a hydrofilní složky a podle jejich schopnosti disociovat se ve vodě je rozlišujeme na iontové a neiontové. Příkladem používaných tenzidů je sorbitan oleát, polysorbát 80, lecitin, polyethylen glykol a poloxamery.⁴

6.5 Osmolalita a osmolarita

Osmolalita se stanovuje pomocí měření snížení teploty tuhnutí a platí vztah:¹

$$m_{os} = \frac{\Delta T}{1,86} \cdot 1000 \quad (1)$$

kde ΔT je snížení teploty tuhnutí (kryoskopická hodnota) a hodnota 1,86 K·kg/mol je kryoskopická konstanta pro vodu. Jednotkou osmolality je Osmol/kg.

Přístroj používaný při měření se nazývá osmometr a skládá se ze zařízení pro chlazení nádoby, která je určená k měření, dále ze systému pro měření teploty a zařízení určené k míchání. Na začátku měření se vždy provede kalibrace přístroje pomocí standardních roztoků a pak následuje měření vlastních testovacích roztoků. Hodnota osmolality se vypočítá ze snížení teploty tuhnutí nebo ji lze odečíst přímo na přístroji.

Osmolalitu lze charakterizovat jako množství osmoticky aktivních částic rozpuštěných v 1 kg rozpouštědla. Jednotkou je Osmol/kg případně mOsmol/kg a vyjadřuje se vztahem:^{6,7}

$$m_{os} = n \cdot m \cdot \Phi \quad (2)$$

kde n představuje celkový počet rozpuštěných částic, jestliže roztok není ionizován $n = 1$; m je molalita roztoku, která je charakterizována jako počet molů rozpuštěné látky v 1 kg rozpouštědla, a Φ je molální osmotický koeficient, jehož hodnota se snižuje s rostoucí koncentrací rozpuštěné látky.

Osmolarita představuje teoretické množství osmoticky aktivních částic v 1 litru roztoku. Jednotkou je Osmol/l, případně mOsmol/l. Osmolaritu lze teoreticky vypočítat z naměřené hodnoty osmolality, anebo se získává z hodnoty molární koncentrace. Mezi osmolaritou a molární koncentrací platí vztah:⁶

$$c_{os} = n \cdot c \quad (3)$$

kde n je celkový počet rozpuštěných částic a c představuje molární koncentraci (mol/l), která vyjadřuje počet molů látky v roztoku

Osmolarita je široce využívána v klinické praxi, protože vyjadřuje množství rozpuštěné látky v závislosti na objemu.⁶ To je velmi důležité u léčiv aplikujících se objemově, mezi které patří i přípravky pro parenterální výživu. Proto je velmi důležité znát převod mezi experimentálně naměřenou osmolalitou a osmolaritou.

6.6 Parenterální výživa

Jedná se o způsob výživy, který umožňuje dodávání živin mimo zažívací trakt, tedy přímo do cévního řečiště.⁸ Nejedná se o fyziologický způsob podání živin a proto může při podání parenterální výživy dojít k negativnímu ovlivnění vnitřního prostředí.

Parenterální výživa je indikována všude tam, kde perorální příjem není možný a enterální výživa není účinná, je u nemocného kontraindikována nebo ji špatně

toleruje.⁹ Příkladem indikace je malnutrice, syndrom krátkého střeva, mentální anorexie, střevní záněty, akutní pankreatida a operace gastrointestinálního traktu.

Podle místa podání dělíme parenterální výživu na periferní a centrální, podle složení na doplňkovou, úplnou a speciální. Dále v parenterální výživě rozlišujeme systémy, pomocí kterých se výživa pacientům podává. Jedná se o multi-bottle a all-in-one systém.

Multi-bottle systém je charakterizován jako systém jednotlivých infuzních lahví, kdy jsou jednotlivé složky výživy podávány najednou z několika jednotlivých lahví. Tento způsob výživy s sebou přináší potenciální rizika zanesení infekce při manipulaci a při časté výměně infuzních setů a také zvýšenou zátěž na personál.⁸

All-in-one systém je charakteristický tím, že v jednom vaku jsou přítomny všechny jednotlivé složky výživy. Jednotlivé složky jsou odděleny pomocí jednotlivých komor, ty se smíchají těsně před podáním. Existují dvoukomorové vaky, které obsahují pouze cukry a aminokyseliny, tyto vaky se podávají buď bez tukových emulzí nebo se emulze přidávají před aplikací, nebo tříkomorové vaky, které obsahují cukry, aminokyseliny a tuky.⁸

Periferní parenterální výživa

Periferní parenterální výživa je určena pro podávání především doplňkové výživy a její délka podávání je kratší než 7-10 dní. Úplná parenterální výživa může být použita do periferní žíly jenom v systému all-in-one.⁹ Dále je periferní výživa indikována v tom případě, jestliže je aplikace centrální výživy u pacienta riziková nebo kontraindikovaná.

Hlavním místem aplikace této výživy jsou periferní žíly na horních končetinách, nejčastěji vena basilica a vena cephalica na předloktí. Osmolalita roztoků podávaných do periferní žíly musí být menší než 1200 mOsmol/kg.⁹

Při podání hypertonického roztoku do periferní žíly dochází ke dráždění žilní stěny a s ní související bolestivosti a riziku vzniku tromboflebidity. To je hlavním důvodem krátkodobého podávání periferní parenterální výživy.

Centrální parenterální výživa

Tento způsob parenterální výživy je určen jak pro podání doplňkové výživy, tak i pro úplnou parenterální výživu. Do centrální žíly lze podávat výživu systémem all-in-one, ale také multi bottle systémem. Tím se centrální parenterální výživa liší od periferní, kde multi bottle systém nelze použít pro svoji vysokou osmolalitu.

Mezi hlavní místa aplikace centrální parenterální výživy patří vena subclavia, vena jugularis externa a vena jugularis interna. Při této aplikaci končí katétr v horní duté žíle. Dalším místem vstupu, jestliže nelze použít předchozí cesty aplikace, může být vena femoralis, kde katétr končí v dolní duté žíle.⁸

Centrální parenterální výživou lze podávat koncentrované roztoky o malém objemu a hlavní výhodou je minimální riziko vzniku tromboflebidity.

Doplňková, úplná a speciální parenterální výživa⁹

Doplňková parenterální výživa je indikována tam, kde enterální výživa nezajišťuje dostatečný příjem živin. Zajišťuje hlavně dodávku tekutin, elektrolytů a částečně energie, ale nekryje celou energetickou potřebu pacienta.

Úplná parenterální výživa obsahuje všechny důležité složky výživy, jako je voda, elektrolyty, glukosa, aminokyseliny, tuky, vitaminy a stopové prvky, a pokrývá celou energetickou potřebu.

Speciální parenterální výživu lze označit jako orgánově specifickou výživu, která obsahuje speciální substráty, které nemají jen nutriční vlastnosti, ale i farmakologické. Příkladem těchto speciálních substrátů je glutamin, arginin a omega-3 polynenasycené mastné kyseliny.

6.7 Složení parenterální výživy

Mezi složky parenterální výživy patří voda, elektrolyty, makronutrienty a mikronutrienty. Sacharidy, aminokyseliny a tuky patří mezi makronutrienty, a vitamíny a stopové prvky mezi mikronutrienty.

6.7.1 Sacharidy

Cukry jsou hlavním zdrojem energie nebílkovinné povahy.¹⁰ V parenterální výživě se jako cukerný zdroj energie používá glukosa, která je energetickým substrátem pro všechny buňky organismu a také důležitou výchozí látkou pro řadu látek, příkladem jsou nukleotidy, glykoproteiny a mukopolysacharidy.

Glukosa by měla v parenterální výživě zajistit 40-60% celkového denního příjmu energie a její denní dávka by neměla překročit 6g/kg/den. Maximální rychlost infuze má být do 0,5g/kg/h¹⁰. Jestli je rychlost infuze glukosy překročena, dochází k vzestupu energetického výdeje, v důsledku její přeměny na mastné kyseliny, a dále k vzestupu tvorby oxidu uhličitého. To je nebezpečné u pacientů s respiračním a kardiovaskulárním onemocněním.¹¹

V parenterální výživě se používají nejčastěji 20-40% roztoky glukosy. Mají vysokou osmolaritu, proto se musí aplikovat do centrální žíly, při podání do periferní žíly by hrozilo riziko flebitid. Český lékopis uvádí hodnoty teoretické osmolarity pro jednotlivé roztoky glukosy, 20% roztok má 1110 mOsmol/l a 40% 2220 mOsmol/l.¹²

Roztoky glukosy mají výrazně kyselý charakter, jejich pH se pohybuje okolo 4,0, a při vysokém podílu glukosy ve směsi parenterální výživy vzniká velké riziko její nestability.⁹

Úprava pH roztoků glukosy do oblasti 3,0 – 4,5 nám zajišťuje jejich stabilitu při sterilizaci teplem, při neutrálním pH by se roztoky při sterilizaci zbarvily do hněda.¹⁴ To je z hlediska jakosti nepřijatelné.

6.7.2 Aminokyseliny

Aminokyseliny jsou nepostradatelnou složkou parenterální výživy, protože významně ovlivňují anabolické procesy v organismu. Jsou z nich syntetizovány bílkoviny. Podle dusíkaté bilance stanovíme potřebu bílkovin v parenterální výživě. Sledujeme rozdíl mezi příjmem dusíku ve formě aminokyselin a katabolickým dusíkem. Jeho množství by nemělo být vyšší než 10-12 g/den.¹⁰

Potřebná denní dávka aminokyselin se pohybuje kolem 0,6-1,8 g/kg/den, ale u těžce nemocných a podvyživených pacientů její potřeba stoupá. Parenterální roztoky aminokyselin se aplikují maximální rychlostí 0,1g/kg/h a používají se nejčastěji 4-15% roztoky, které obsahují esenciální, semiesenciální a neesenciální aminokyseliny. Ne všechny neesenciální aminokyseliny musí být obsaženy v parenterálních roztocích, neboť některé si organismus syntetizuje sám. Příkladem je asparagin, ornitin, taurin a hydroxyprolin.¹⁰ To neplatí v případech, kdy je jejich přítomnost výhodná, jako je jaterní a ledvinové selhání nebo v pediatrii.

Parenterální roztoky aminokyselin obsahující glutamin jsou nestabilní, a proto se tato aminokyselina běžně v parenterální výživě nevyskytuje. Ale je velmi důležitá při mnoha katabolických stavech a má významné reparační vlastnosti. Pro parenterální aplikaci je k dispozici ve formě dipeptidu s alaninem.

Aminokyselinové roztoky v parenterální výživě dělíme na úplné (výživové) a orgánově specifické, ty jsou ale v posledních letech na ústupu.¹³ Roztoky se musí sestavit tak, aby vznikla rovnováha mezi aminokyselinami uvolňujícími vodíkový iont, mezi které patří lyzin, histidin nebo arginin, a těmi, které mají schopnost ho vázat, příkladem je kyselina aspartová a glutamová.¹⁴ Je to důležité proto, aby tyto roztoky neokyselovaly organismus pacienta, to by mělo negativní vliv na jeho zdravotní stav.

Aminokyselin jsou velmi těžce rozpustné, vzniklý roztok je opalizující,¹⁴ proto zde hrozí riziko vzniku precipitace. Dále pro svoji nízkou stabilitu podléhají oxidaci. Riziko vzniku oxidativních procesů se dá snížit použitím antioxidantů, především

siřičitanů, a nastavením optimálního pH.¹⁵ Většina roztoků aminokyselin má pH od 5,3 do 6,5.⁹

Aminokyseliny snášejí sterilizaci dobře a musí se skladovat v chladu a na tmavém místě.¹⁴

6.7.3 Tuky

Tuky, jako zdroj energie, jsou v organismu ukládány v tukové tkáni. V parenterální výživě by měly zajistit 25-40% celkového denního příjmu energie s denní dávkou okolo 0,5-1,5g tuku/kg/den. Maximální rychlost infuze by se měla pohybovat kolem 100-150 mg tuku/kg/h.¹⁰

V parenterální výživě se tuky podávají formou tukových emulzí.¹⁰ Jedná se o emulze typu olej ve vodě, jejichž hlavní složkou jsou rostlinné oleje, sójový a olivový olej. Tukové emulze představují triacylglyceroly, které jsou emulgovány vaječným lecitinem a vytvářejí takové tukové částice, které se velmi podobají lidským chylomikronům. Tyto částice mají v parenterální tukové emulzi obvykle velikost 0,15-0,53 μm .^{16,17} Příslušné velikosti částic získáme homogenizací obou fází při zvýšeném tlaku.¹⁴ V praxi se používají 10-20% roztoky, které se mohou aplikovat do periferní žíly.

Tuky jsou také významným zdrojem mastných kyselin, které podléhají β -oxidaci a jsou významným zdrojem energie. Při oxidaci nevzniká nadbytek oxidu uhličitého, jako při oxidaci nadbytku glukosy, proto jsou velmi důležitým energetickým substrátem u pacientů s respiračním a kardiovaskulárním onemocněním.

Významnou roli v tukových emulzích mají také omega-3 a omega-6 polynenasycené mastné kyseliny. Omega-6 kyselina je prekurzorem prostaglandinu PGE₂ a tromboxanu A₂. Při nadbytku této kyseliny dochází ke zvýšené agregaci trombocytů, zvýšené propustnosti kapilár a imunosupresi, a to je pro pacienta velmi nebezpečné. Omega-3 kyseliny jsou prekurzorem prostaglandinů PGE₃, PGI₃ a tromboxanu A₃, které snižují agregaci trombocytů a mají protizánětlivý účinek. Tyto vlastnosti jsou pro pacienta velmi prospěšné. V parenterální výživě se za výhodný poměr omega-3 a omega-6 polynenasycených mastných kyselin považuje poměr 1:3.¹⁰

Obsah triacylglycerolů s mastnými kyselinami o střední délce (MCT – medium chain triglycerides) a triacylglycerolů s mastnými kyselinami s dlouhými řetězci (LCT - long chain triglycerides) hraje v tukových emulzích také významnou roli. MCT nejsou prekurzorem žádných prostaglandinů, ale v organismu podléhají oxidaci, které zajišťuje rychlý zdroj energie. MCT jsou v tukové emulzi přítomny vždy s LCT.¹¹

V parenterální výživě při aplikaci tukových emulzí je vždy důležité sledovat obsah triacylglycerolů v plazmě, který by neměl překonat hodnotu 3 mmol/l.¹⁰ Při vyšších dávkách může dojít k nepříjemnému ovlivnění imunitního systému, který přednostně fagocytuje tukové částičky, což je pro pacienta nežádoucí.

Tukové emulze jsou z hlediska stability nejrizikovější složkou parenterální výživy. V parenterální výživě představují termodynamicky nestabilní disperzní systém olejové fáze ve vodě a jejich stabilita je ovlivňována elektrolyty a pH.¹⁶

Průběh fyzikální nestability tukových emulzí můžeme rozdělit na tři stádia.^{16,18} První stádium se nazývá krémovatění a je charakteristické přítomností bílé tenké vrstvy na hladině tukové emulze. Dalším stádiem je agregace, kdy se tukové částičky spojují a vytvářejí shluky. Obě stádia jsou reverzibilní, vzniklé změny lze odstranit protřepáním a danou emulzi lze použít v parenterální výživě. V posledním stádiu nestability dochází k tzv. úplnému zhroucení tukové emulze, kdy nastává oddělení jednotlivých fází a uvolnění volného oleje. Toto stádium už nelze vrátit do původního stavu roztrpáním, je nevratné. Takto změněnou tukovou emulzi už nelze použít pro parenterální výživu.

Stabilitu tukových emulzí můžeme pozitivně ovlivnit pomocí emulgátorů, které pomocí mechanických a elektrostatických odpuzivých sil udržují malé kapičky oleje dispergované ve vodě.⁹ Nejčastěji používaným emulgátorem v parenterálních emulzích je vaječný lecitin. Emulgátor se skládá z hydrofilní a hydrofobní části, a to je předpoklad pro to, že se může navázat na fázové rozhraní olej a voda. Ionizací hydrofilních částí emulgátoru vzniká povrchový potenciál tukových částic, jeho hodnota by měla být alespoň -35 mV. Je redukován kationty a závisí na pH,

při pH < 5,5 dojde k prudké redukci potenciálu,¹⁶ to má negativní vliv na stabilitu emulze, protože dojde k oddělení jednotlivých fází disperzního systému olej-voda.

Dalším projevem nestability tukových emulzí je lipoperoxidace. Té podléhají především takové emulze, které obsahují polynenasycené mastné kyseliny, kdy kyslík působí na jejich dvojně vazby a vytváří kyslíkaté můstky mezi nimi.⁹ V pozdější fázi vznikají aktivní formy kyslíku, které vyvolávají tvorbu toxických peroxidů, které způsobují oxidativní stres citlivých buněčných struktur.¹⁶

Stopové prvky, pokojová teplota, světlo a přítomnost kyslíku zvyšují riziko vzniku oxidativních procesů.⁹ Těm se dá předcházet použitím antioxidantů v tukových emulzích, příkladem je kyselina askorbová, tokoferol nebo vitamín A. Další možností je použití vícevrstevných infuzních vaků, tyto vrstvy chrání jeho obsah před světlem a tím snižují pravděpodobnost vzniku oxidativních procesů.

Tukové emulze musí být sterilní, sterilizují se teplem. Při jejich sterilizaci klesá hodnota pH pod 6,0 a pokles pokračuje i při skladování. Kyselé hodnoty pH jsou nepřijatelné, protože by mohly způsobit vznik flebitid. pH můžeme upravit buď pomocí anorganických alkálií, ty ale snižují stabilitu emulzí, nebo organickým aminem.¹⁴

6.7.4 Vitamíny a stopové prvky

Mikronutrienty jsou také nedílnou součástí parenterální výživy. Většina vitamínů je součástí koenzymů, které spolu s proteiny tvoří komplexní enzymy a ty jsou zapojeny do základních metabolických procesů.¹⁰ Vitamíny jsou podávány ve formě multivitaminových preparátů, ty jsou složeny buď z jednotlivých typů vitamínů, a to rozpustných v tucích nebo ve vodě, nebo obsahují všechny typy vitamínů dohromady. Mezi vitamíny rozpustné v tucích patří vitamín A, D, E a K a mezi rozpustné ve vodě vitamíny skupiny B, kyselina listová, vitamín C a biotin.

V parenterální výživě je 9 stopových prvků považováno za nepostradatelné pro lidskou výživu. Řadíme mezi ně fluor, chrom, jod, mangan, měď, molybden, selen, zinek a železo.

Stabilita vitamínů a stopových prvků může být ovlivněna mnoha faktory a projev nestability má mnoho podob. Některé vitamíny jsou degradovány působením vzdušného kyslíku nebo UV zářením, například kyselina askorbová nebo riboflavin. Kyselina askorbová je citlivá na přítomnost kyslíku a například během třídenního skladování v infuzním vaku, který je propustný pro kyslík, dochází k 70% ztrátám této kyseliny.^{16,19} Riboflavin je velmi citlivý na světlo, jeho koncentrace klesá o 80% za 24 hodin po světelné expozici, ale v parenterální výživě obsahující tukovou emulzi je jeho degradace asi jen poloviční.^{16,20}

Kyselina listová je příkladem vitamínu, jehož stabilita je závislá na hodnotě pH. Kyselina se lépe rozpouští v kyselém prostředí a kde je také stabilní, optimální rozmezí pH pro kyselinu listovou je 5,5-6,5.^{16,21}

Jiné vitamíny se mohou snadno absorbovat na povrch infuzních vaků. Tato nestabilita by mohla způsobit při dlouhodobé výživě deficit těchto vitamínů u pacienta. Jestliže vitamíny přidáme do parenterální výživy těsně před její aplikací, můžeme případnému deficitu zabránit.

Lipidové emulze mají na některé vitamíny protektivní účinek, chrání je před UV zářením, zlepšují jejich biologickou dostupnost a zamezují reakci s jinými citlivými složkami ve směsi parenterální výživy.⁹

Znalosti o stabilitě stopových prvků v parenterální výživě jsou velmi omezené, snad jen dobře je známá tvorba nerozpustných precipitátů železa a fosfátu.⁹ Stopové prvky, stejně jako vitamíny, mohou působením vzdušného kyslíku nebo UV zářením podléhat degradaci, mohou se rozkládat při nevhodném pH nebo se absorbovat na povrch infuzních vaků.

6.7.5 Voda a elektrolyty

Dostatečná péče o vnitřní prostředí, teda o homeostázu vodního a minerálního hospodaření, je nedílnou součástí nutriční péče.²² Průměrný obsah vody v lidském těle je asi 60% tělesné hmotnosti, z toho 2/3 jsou intracelulárně a 1/3 extracelulárně.¹³ Elektrolyty mají v organismu řadu strukturálních, transportních nebo osmotických funkcí a jejich deficit je spojen s řadou funkčních změn organismu.¹¹ Příkladem může být hypovolémie při nedostatku, srdeční dysrytmie

při nedostatku draslíku a další. V parenterální výživě se používá 6 elektrolytů nepostradatelných pro lidský organismus, patří mezi ně sodík, draslík, hořčík, vápník, chlor a fosfor.

Potřeba tekutin a minerálů se určuje pomocí bilance ztrát močí za 24 hodin, ke které je třeba přičíst také odhad ztrát stolicí, zvracením, pocením, drény a píštělem.¹³

Nečastějším projevem nestability elektrolytů je interakce solí vápníku a fosfátů. Při této interakci dochází ke vzniku precipitátu hydrogenfosforečnanu vápenatého, ten je ve vodě prakticky nerozpustný, na rozdíl od dihydrogenfosforečnanu vápenatého, který je dobře rozpustný.^{16,23} Precipitáty jsou dobře viditelné v čirých roztocích, ale ve směsích parenterální výživy mohou být maskovány tukovou emulzí. Proto se doporučuje při přípravě parenterálních směsí přidávat tukové emulze až úplně na konec.²⁴ Tím můžeme zabránit zamaskování vzniklého nerozpustného precipitátu a následnému ohrožení zdraví pacienta. Precipitáty mohou vést k okluzi katétru, vzniku intersticiální pneumonitidy ústící v šokovou plíci a smrt.⁹

Precipitace solí vápníku a fosfátů závisí na mnoha faktorech, patří mezi ně především koncentrace a typ jednotlivých solí, pH a koncentrace makronutrientů.⁸ Vysoká koncentrace solí zvyšuje možnost vzniku precipitace, jejich koncentrace se sleduje pomocí kalium-fosfátového součinu $Ca \times P$ v mmol/l, ten by neměl překročit hodnotu 75 mmol/l.²⁴ Z hlediska typu jednotlivých solí je nerizikovější chlorid vápenatý a anorganické fosfáty, naopak organické soli vápníku a fosfátů jsou nejvýhodnější, které značně redukují riziko precipitace.^{8, 24} Hodnota pH a přítomnost makronutrientů ve směsi parenterální výživy má také značný vliv na stabilitu solí vápníku a fosfátů. pH 5,7 a nižší snižuje riziko vzniku precipitátu, stejně příznivý vliv má i přítomnost aminokyselin.²⁴

7 Experimentální část

7.1 Použité suroviny

Dihydrogenfosforečnan draselný - Kalii dihydrogenophosphas, Ph.Eur. 6.3, (dodavatel: Dr. Kulich Pharma, s.r.o., Hradec Králové)

Chlorid sodný - Natrii chloridum, ČL 2005, (dodavatel: Dr. Kulich Pharma, s.r.o., Hradec Králové)

Utračistá voda, FaF UK

7.2 Použité přístroje

Automatický hustoměr DMA 4100M, Anton Paar, Rakousko

Automatický osmometr Automatic Semi-micro, Knauer, Německo

Elektrické váhy Kern ABJ 120-4M, Kern and Sohn GnbH, Německo (d=0,1mg)

Laboratorní váhy Acculaab, Sartorius group, Německo (d=0,01g)

Sušící váhy Kern MLB 50-3, Kern and Sohn GnbH, Německo (d=1mg)

7.3 Příprava roztoků

Pro vlastní měření jsem si připravila molální roztoky dihydrogenfosforečnanu draselného o koncentraci 0,02 až 1,0 mol/kg a molární roztoky o koncentraci 0,02 až 1,0 mol/l.

7.3.1 Příprava molálních roztoků

Z předepsané molality a molekulové hmotnosti jsem vypočítala potřebnou navážku dihydrogenfosforečnanu draselného. Ten jsem pomocí sušících vah vysušila a na analytických vahách přesně navázila na 0,1mg. Poté jsem na laboratorních vahách navázila potřebné množství ultračisté vody. Navážený dihydrogenfosforečnan draselný jsem postupným rozpouštěním kvantitativně přenesla do odměrné baňky. Hotový roztok jsem přelila do dobře uzavřené nádoby a použila pro měření hustoty a osmolality.

7.3.2 Příprava molárních roztoků

Z předepsané molarity a molekulové hmotnosti jsem vypočítala potřebnou navážku dihydrogenfosforečnanu draselného, který jsem vysušila a na analytických vahách navážila s přesností na 0,1 mg. Poté jsem vzorek rozpustila v ultračisté vodě a přitom kontrolovala teplotu roztoku, aby byla $20 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Podle potřeby jsem přidala studenou nebo teplou vodu. Dále jsem roztok přenesla kvantitativně do odměrné baňky a roztok jsem doplnila po rysku ultračistou vodou vytemperovanou na $20^\circ \pm 0,1^\circ\text{C}$. Připravený roztok jsem přelila do dobře uzavřené nádoby a použila pro měření hustoty a osmolality.

7.4 Použité metody

7.4.1 Měření hustoty

Hustotu jsem měřila na automatickém hustoměru DMA 4100M. Před zahájením vlastního měření jsem provedla kontrolu nastavení přístroje. Měřicí celu jsem naplnila cca 5 ml ultračisté vody a provedla její kontrolu pomocí měření hustoty při 20°C .

Dále jsem měřicí celu promyla ultračistou vodou a poté ji naplnila pomocí injekční stříkačky předem připraveným roztokem vzorku, v objemu cca 1ml. Při plnění jsem dbala na to, aby vzorek neobsahoval bubliny. Poté jsem nastavila teplotu měření a změřila hustotu roztoků vzorku. Hustotu jsem měřila při teplotě 15°C , 20°C , 25°C , 30°C , 35°C a 40°C a každý roztok jsem při jednotlivé teplotě změřila pětkrát.

Po skončení měření jsem měřicí celu promyla ultračistou vodou, vysušila vzduchem a nakonec provedla kontrolu hustoty vzduchu při teplotě 20°C , jejíž hodnota má být $0,00119 \text{ g/ml}$.

Naměřené hodnoty hustoty jsem zapsala do tabulky a vypočítala průměr. Nakonec jsem sestrojila graf závislosti naměřených hustot na teplotě. Výsledky jsou uvedeny v tab. 1 až 6 pro molální roztoky a v tab. 8 až 13 pro molární roztoky.

7.4.2 Měření osmolality

Osmolalitu jsem měřila na automatickém osmometru. Před zahájením měření vlastního vzorku jsem provedla kalibraci osmometru. Na začátku kalibrace jsem osmometr nastavila na nulovou hodnotu (0 mOsmol/kg) použitím ultračisté vody a dále na hodnotu 400 mOsmol/kg pomocí kalibračního roztoku chloridu sodného, který se připraví rozpuštěním 12,687g chloridu sodného v 1 kg vody. Poté jsem změřila osmolalitu kalibračních roztoků chloridu sodného o skutečné osmolalitě v rozsahu 100 až 700 mOsmol/kg. Tyto roztoky jsem připravila podle Českého lékopisu.¹ Z naměřených hodnot jsem získala kalibrační rovnici:

$$y = 0,9875 \cdot x + 1,925 \quad (4)$$

kde y je naměřená hodnota osmolality v mOsmol/kg a x reálná hodnota osmolality v mOsmol/kg

Po ukončení kalibrace jsem měřicí nádobku opláchla čistou vodou, vysušila a zahájila vlastní měření. Roztok vzorku jsem plnila do měřicí nádobky osmometru pomocí mikropipety v množství 0,15 ml. Po každém měření jsem počkala, až roztok v měřicí nádobce roztaje a promíchala jej. Po skončení měření jsem měřicí nádobku opláchla čistou vodou a vysušila.

Každý vzorek jsem změřila pětkrát. Z naměřených hodnot jsem vypočítala průměr a na základě rovnice kalibrace vypočítala hodnoty skutečné osmolality. Výsledky jsem sestavila do tab. 15 pro molální roztoky a tab. 16 pro molární roztoky.

7.5 Zpracování výsledků

7.5.1 Převody koncentrací

Převod molality na molaritu

Abychom mohli převést molalitu na molaritu, musíme znát celkový objem roztoku V_r (ml). Podílem celkové hmotnosti roztoku M_r (g) a jeho hustoty h_m (g/ml) zjistíme potřebný objem:

$$V_r = \frac{M_r}{h_m} \quad (5)$$

Celkovou hmotnost roztoku vypočítáme jako součet hmotnosti vody M_v , která byla vždy 1000 g, a hmotnosti navážky M (g) dihydrogenfosforečnanu draselného:

$$M_r = M_v + M \quad (6)$$

Molarita c (mol/l) se poté zjistí jako podíl molality m (mol/kg) jednotlivých roztoků a zjištěného objemu roztoku:

$$c = \frac{m}{V_r} \quad (7)$$

Potřebná data k převodu molality na molaritu jsou uvedena v tab. 15.

Převod molarity na molalitu

Pro převedení molarity na molalitu musíme nejprve zjistit převodní faktor f , který vyjadřuje koncentraci vody^{25,26} Vypočítáme ho jako rozdíl hustoty roztoku h (g/ml) a koncentrace látky M_0 (g/ml).

$$f = h - M_0 \quad (8)$$

Pomocí převodního faktoru f se molalita z molarity určí jako:

$$m = \frac{c}{f} \quad (9)$$

Potřebná data k převodu jsou uvedena v tab. 16

7.5.2 Odhad molálního osmotického koeficientu

Molální osmotický koeficient vyjadřuje snížení osmotického tlaku v důsledku neúplné disociace elektrolytu ve vodném prostředí.²⁷ Jeho hodnoty se stoupající koncentrací roztoku klesají.

Vypočítá se z naměřené osmolality m_{os} (mOsmol/kg) roztoku dihydrogenfosforečnanu draselného, molality roztoku m (mol/kg) a počtu částic n vzniklých z molekuly dihydrogenfosforečnanu draselného při jeho rozpouštění:

$$\Phi = \frac{m_{os}}{n \cdot m} \quad (10)$$

Molální osmotický koeficient jsem zjišťovala pro molální roztoky dihydrogenfosforečnanu draselného a jeho hodnoty jsou uvedeny v tab. 15.

7.5.3 Odhad osmolarity

Osmolarita c_{os} je teoretická hodnota vyjádřená v osmolech na litr roztoku.⁶ Osmolaritu můžeme odhadnout několika způsoby. Použila jsem tři metody pro odhad osmolarity, které jsou popsány v USP 34.

První metoda vychází ze známé molární koncentrace roztoku c (mol/l) a počtu částic n (rovnice 3). Tímto způsobem zjištěná osmolarita je označována jako osmolarita teoretická.

Další dvě metody vycházejí z naměřených hodnot osmolality m_{os} (mol/kg) a hustoty roztoku.

Druhá metoda je založena na výpočtu koncentrace vody (g/ml). Ta vyjadřuje rozdíl mezi hustotou roztoku h (g/ml) a koncentrací dihydrogenfosforečnanu draselného M_0 (g/ml). Pro výpočet osmolarity platí vztah:

$$c_{os} = m_{os} \cdot (h - M_0) \quad (11)$$

U poslední metody pro odhad osmolarity musíme nejprve zjistit měrný specifický objem rozpuštěné látky V_g (ml/g). Ten vyjadřuje změnu objemu roztoku po přidání 1 g látky.⁶ Pro výpočet je nutné nejprve vyjádřit objem vody V_v v roztoku (ml) podílem hmotnosti vody M_v (ml) a její hustoty h_v při 25°C (0,9971 g/ml²⁸). Když odečteme tento objem od objemu roztoku V_r (ml) získáme potřebný objem navážky:

$$V_g = \frac{V_r - V_v}{M} \quad (12)$$

Z měrného specifického objemu V_g a měřené osmolality se osmolarita vypočítá podle vztahu:

$$c_{os} = \frac{1000 \cdot m_{os}}{\left(\frac{1000}{h_c}\right) + M \cdot V_g} \quad (13)$$

kde m_{os} je naměřená osmolalita (mOsmol/kg) roztoku dihydrogenfosforečnanu draselného, h_c hustota molárního roztoku (g/ml) a M navážka (g) dihydrogenfosforečnanu draselného.

8 Výsledky

Tab. 1: Hustota molálních roztoků při teplotě 15°C

m (mol/kg)	T = 15°C						
	1	2	3	4	5	Průměr	SD (10 ⁻⁵)
0,02	1,0011	1,0011	1,0011	1,0011	1,0011	1,0011	0
0,04	1,0030	1,0030	1,0030	1,0030	1,0030	1,0030	0
0,06	1,0049	1,0049	1,0049	1,0049	1,0049	1,0049	0
0,08	1,0068	1,0068	1,0065	1,0069	1,0069	1,0068	16,4
0,1	1,0086	1,0087	1,0087	1,0087	1,0087	1,0087	4,47
0,2	1,0181	1,0181	1,0181	1,0181	1,0181	1,0181	0
0,3	1,0273	1,0273	1,0273	1,0273	1,0273	1,0273	0
0,4	1,0361	1,0363	1,0363	1,0363	1,0363	1,0363	8,9
0,5	1,0451	1,0451	1,0451	1,0451	1,0451	1,0451	0
0,6	1,0538	1,0538	1,0538	1,0538	1,0538	1,0538	0
0,7	1,0623	1,0623	1,0623	1,0623	1,0623	1,0623	0
0,8	1,0708	1,0708	1,0708	1,0708	1,0708	1,0708	0
0,9	1,0790	1,0790	1,0790	1,0790	1,0792	1,0790	8,9
1,0	1,0876	1,0877	1,0876	1,0876	1,0876	7,0876	4,47

Tab. 2: Hustota molálních roztoků při teplotě 20°C

m (mol/kg)	T = 20°C						
	1	2	3	4	5	Průměr	SD (10 ⁻⁵)
0,02	1,0002	1,0002	1,0002	1,0002	1,0002	1,0002	0
0,04	1,0021	1,0021	1,0021	1,0021	1,0021	1,0021	0
0,06	1,0040	1,0040	1,0040	1,0040	1,0040	1,0040	0
0,08	1,0059	1,0059	1,0058	1,0055	1,0058	1,0058	16,0
0,1	1,0077	1,0077	1,0077	1,0077	1,0077	1,0077	0
0,2	1,0170	1,0170	1,0170	1,0170	1,0170	1,0170	0
0,3	1,0261	1,0261	1,0261	1,0261	1,0261	1,0261	0
0,4	1,0351	1,0351	1,0351	1,0351	1,0351	1,0351	0
0,5	1,0438	1,0438	1,0438	1,0438	1,0438	1,0438	0
0,6	1,0525	1,0525	1,0525	1,0525	1,0525	1,0525	0
0,7	1,0610	1,0609	1,0609	1,0609	1,0609	1,0609	5,5
0,8	1,0694	1,0694	1,0694	1,0694	1,0694	1,0694	0
0,9	1,0777	1,0777	1,0778	1,0778	1,0778	1,0778	5,5
1,0	1,0861	1,0861	1,0861	1,0861	1,0861	1,0861	0

Tab. 3: Hustota molálních roztoků při teplotě 25°C

m (mol/kg)	T = 25°C						
	1	2	3	4	5	Průměr	SD (10 ⁻⁵)
0,02	0,9990	0,9990	0,9990	0,9990	0,9990	0,9990	0
0,04	1,0009	1,0009	1,0009	1,0009	1,0009	1,0009	0
0,06	1,0028	1,0028	1,0028	1,0028	1,0028	1,0028	0
0,08	1,0047	1,0047	1,0046	1,0045	1,0047	1,0046	8,9
0,1	1,0065	1,0065	1,0065	1,0065	1,0065	1,0065	0
0,2	1,0157	1,0158	1,0158	1,0157	1,0157	1,0157	5,5
0,3	1,0248	1,0248	1,0248	1,0248	1,0248	1,0248	0
0,4	1,0337	1,0336	1,0336	1,0336	1,0337	1,0336	5,5
0,5	1,0424	1,0424	1,0424	1,0424	1,0424	1,0424	0
0,6	1,0509	1,0510	1,0510	1,0510	1,0510	1,0510	4,5
0,7	1,0594	1,0594	1,0594	1,0594	1,0594	1,0594	0
0,8	1,0678	1,0678	1,0678	1,0678	1,0678	1,0678	0
0,9	1,0761	1,0761	1,0761	1,0762	1,0762	1,0761	5,5
1,0	1,0845	1,0845	1,0845	1,0845	1,0845	1,0845	0

Tab. 4: Hustota molálních roztoků při teplotě 30°C

m (mol/kg)	T = 30°C						
	1	2	3	4	5	Průměr	SD (10 ⁻⁵)
0,02	0,9976	0,9976	0,9976	0,9976	0,9975	0,9976	4,5
0,04	0,9993	0,9995	0,9995	0,9995	0,9993	0,9994	11,0
0,06	1,0014	1,0014	1,0014	1,0014	1,0014	1,0014	0
0,08	1,0032	1,0032	1,0032	1,0030	1,0032	1,0032	8,9
0,1	1,0051	1,0050	1,0049	1,0046	1,0051	1,0051	21,0
0,2	1,0142	1,0142	1,0140	1,0142	1,0142	1,0142	8,9
0,3	1,0231	1,0232	1,0232	1,0232	1,0232	1,0232	4,5
0,4	1,0320	1,0321	1,0321	1,0321	1,0321	1,0321	4,5
0,5	1,0407	1,0407	1,0406	1,0407	1,0407	1,0407	4,5
0,6	1,0492	1,0493	1,0493	1,0493	1,0493	1,0493	4,5
0,7	1,0576	1,0577	1,0576	1,0577	1,0577	1,0577	5,5
0,8	1,0661	1,0661	1,0661	1,0661	1,0661	1,0661	0
0,9	1,0743	1,0743	1,0743	1,0743	1,0743	1,0743	0
1,0	1,0826	1,0826	1,0826	1,0827	1,0827	1,0826	5,5

Tab. 5: Hustota molálních roztoků při teplotě 35°C

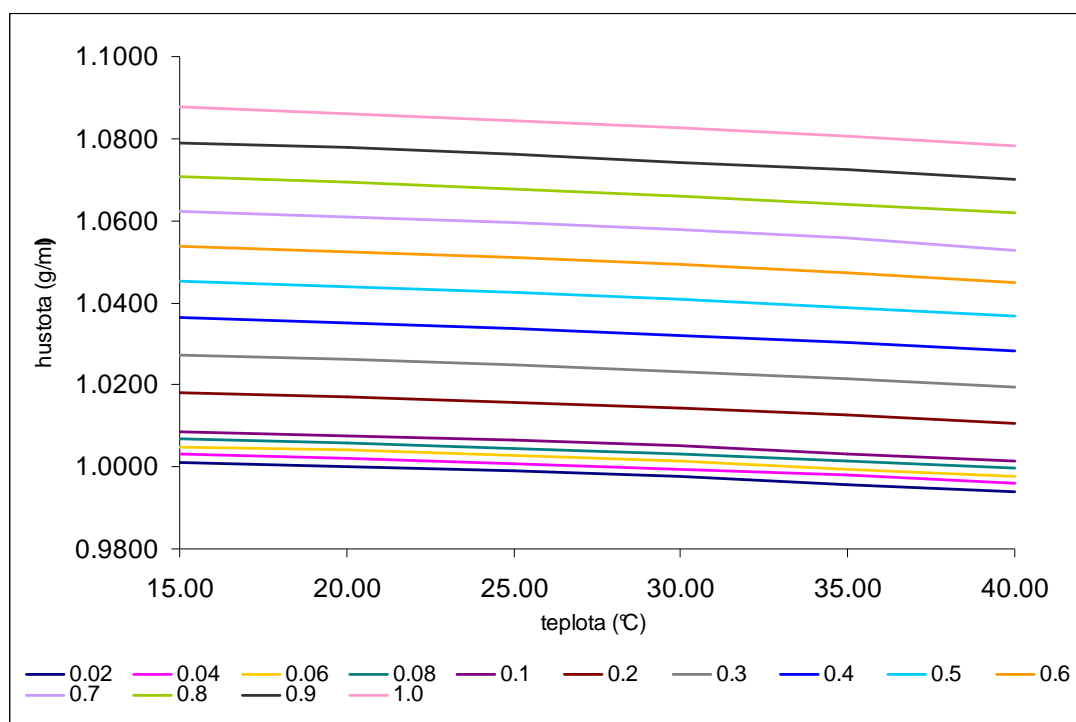
m (mol/kg)	T = 35°C						
	1	2	3	4	5	Průměr	SD (10 ⁻⁵)
0,02	0,9952	0,9958	0,9959	0,9957	0,9958	0,9957	28,0
0,04	0,9978	0,9979	0,9979	0,9979	0,9979	0,9979	4,5
0,06	0,9997	0,9997	0,9997	0,9998	0,9998	0,9997	5,5
0,08	1,0014	1,0015	1,0016	1,0015	1,0016	1,0015	8,4
0,1	1,0032	1,0034	1,0033	1,0027	1,0034	1,0032	29,0
0,2	1,0125	1,0125	1,0125	1,0125	1,0125	1,0125	0
0,3	1,0212	1,0214	1,0215	1,0214	1,0215	1,0214	12,0
0,4	1,0303	1,0303	1,0302	1,0303	1,0303	1,0303	4,5
0,5	1,0384	1,0388	1,0387	1,0389	1,0389	1,0387	21,0
0,6	1,0474	1,0473	1,0472	1,0474	1,0474	1,0473	8,9
0,7	1,0555	1,0558	1,0557	1,0558	1,0558	1,0557	13,0
0,8	1,0639	1,0641	1,0641	1,0640	1,0641	1,0640	8,9
0,9	1,0723	1,0722	1,0723	1,0723	1,0723	1,0723	4,5
1,0	1,0806	1,0805	1,0806	1,0806	1,0804	1,0805	8,9

Tab. 6: Hustota molálních roztoků při teplotě 40°C

m (mol/kg)	T = 40°C						
	1	2	3	4	5	Průměr	SD (10 ⁻⁵)
0,02	0,9936	0,9935	0,9941	0,9940	0,9941	0,9939	29,0
0,04	0,9960	0,9960	0,9960	0,9957	0,9960	0,9959	13,0
0,06	0,9979	0,9978	0,9978	0,9978	0,9978	0,9978	4,5
0,08	0,9996	0,9997	0,9997	0,9995	0,9996	0,9996	8,4
0,1	1,0014	1,0015	1,0014	1,0015	1,0015	1,0015	5,5
0,2	1,0104	1,0106	1,0105	1,0102	1,0106	1,0105	17,0
0,3	1,0194	1,0195	1,0195	1,0193	1,0194	1,0194	8,4
0,4	1,0283	1,0281	1,0283	1,0283	1,0283	1,0283	8,9
0,5	1,0369	1,0366	1,0368	1,0367	1,0366	1,0367	13,0
0,6	1,0435	1,0453	1,0453	1,0451	1,0453	1,0449	79,0
0,7	1,0530	1,0525	1,0535	1,0516	1,0536	1,0528	82,0
0,8	1,0619	1,0621	1,0621	1,0620	1,0621	1,0620	8,9
0,9	1,0701	1,0702	1,0702	1,0702	1,0702	1,0702	4,5
1,0	1,0782	1,0784	1,0785	1,0785	1,0785	1,0784	13,0

Tab. 7: Parametry rovnic kvadratické regrese pro závislost hustoty molálních roztoků na teplotě

m (mol/kg)	$h_m = a \cdot T^2 + b \cdot T + c$			
	a 10^{-6}	b $\cdot 10^{-5}$	c	R ²
0,02	-5,214286	-40,71429	1,002352	0,9994
0,04	-4,785714	-2,021429	1,004391	0,9996
0,06	-5,000000	-95,71429	1,006176	1,0000
0,08	-4,642857	-3,207143	1,008315	1,0000
0,1	-4,500000	-4,335714	1,010374	0,9992
0,2	-4,357143	-6,321429	1,020018	0,9996
0,3	-4,28571	-7,971429	1,029446	0,9999
0,4	-3,714286	-0,1151429	1,038863	0,9999
0,5	-4,214286	-0,1053571	1,047625	0,9998
0,6	-5,357143	-5,850000	1,055851	0,9998
0,7	-6,785714	29,28571	1,063679	0,9982
0,8	-3,571429	-0,1572857	1,07397	0,9999
0,9	-4,071429	-0,1320714	1,081958	0,9996
1,0	-3,571429	-0,1732857	1,09101	0,9998



Obr. 1: Závislost hustoty molálních roztoků na teplotě

Tab. 8: Hustota molárních roztoků při teplotě 15°C

c (mol/l)	T = 15°C						
	1	2	3	4	5	Průměr	SD (10 ⁻⁵)
0,02	1,0011	1,0011	1,0011	1,0011	1,0011	1,0011	0
0,04	1,0030	1,0030	1,0030	1,0030	1,0031	1,0030	5,5
0,06	1,0050	1,0050	1,0050	1,0050	1,0050	1,0050	0
0,08	1,0069	1,0069	1,0069	1,0069	1,0069	1,0069	0
0,1	1,0088	1,0088	1,0088	1,0088	1,0088	1,0088	0
0,2	1,0183	1,0183	1,0183	1,0183	1,0183	1,0183	5,5
0,3	1,0276	1,0277	1,0277	1,0277	1,0277	1,0277	4,5
0,4	1,0370	1,0370	1,0370	1,0370	1,0370	1,0370	0
0,5	1,0461	1,0461	1,0461	1,0461	1,0461	1,0461	0
0,6	1,0552	1,0552	1,0552	1,0552	1,0552	1,0552	0
0,7	1,0640	1,0640	1,0640	1,0640	1,0640	1,0640	0
0,8	1,0725	1,0732	1,0733	1,0733	1,0733	1,0731	35
0,9	1,0822	1,0822	1,0822	1,0822	1,0822	1,0822	0
1,0	1,0911	1,0911	1,0911	1,0911	1,0911	1,0911	0

Tab. 9: Hustota molárních roztoků při teplotě 20°C

c (mol/l)	T = 20°C						
	1	2	3	4	5	Průměr	SD (10 ⁻⁵)
0,02	1,0002	1,0002	1,0002	1,0002	1,0002	1,0002	0
0,04	1,0021	1,0021	1,0021	1,0021	1,0021	1,0021	0
0,06	1,0040	1,0040	1,0040	1,0040	1,0040	1,0040	0
0,08	1,0059	1,0059	1,0059	1,0059	1,0059	1,0059	0
0,1	1,0078	1,0078	1,0078	1,0078	1,0078	1,0078	0
0,2	1,0172	1,0172	1,0172	1,0172	1,0172	1,0172	0
0,3	1,0265	1,0265	1,0265	1,0265	1,0265	1,0265	0
0,4	1,0358	1,0358	1,0358	1,0358	1,0358	1,0358	0
0,5	1,0448	1,0448	1,0448	1,0448	1,0448	1,0448	0
0,6	1,0539	1,0539	1,0539	1,0539	1,0539	1,0539	0
0,7	1,0627	1,0626	1,0626	1,0626	1,0626	1,0626	4,5
0,8	1,0718	1,0718	1,0718	1,0718	1,0718	1,0718	0
0,9	1,0807	1,0807	1,0807	1,0807	1,0807	1,0807	0
1,0	1,0896	1,0896	1,0896	1,0896	1,0896	1,0896	0

Tab. 10: Hustota molárních roztoků při teplotě 25°C

c (mol/l)	T = 25°C						
	1	2	3	4	5	Průměr	SD (10 ⁻⁵)
0,02	0,9990	0,9990	0,9990	0,9990	0,9990	0,9990	0
0,04	1,0009	1,0009	1,0009	1,0009	1,0009	1,0009	0
0,06	1,0028	1,0028	1,0028	1,0028	1,0028	1,0028	0
0,08	1,0047	1,0047	1,0047	1,0047	1,0047	1,0047	0
0,1	1,0066	1,0066	1,0066	1,0066	1,0066	1,0066	0
0,2	1,0159	1,0159	1,0160	1,0160	1,0160	1,0160	0
0,3	1,0252	1,0252	1,0252	1,0252	1,0252	1,0252	0
0,4	1,0344	1,0343	1,0343	1,0343	1,0343	1,0343	4,5
0,5	1,0433	1,0433	1,0434	1,0434	1,0434	1,0434	4,5
0,6	1,0524	1,0524	1,0524	1,0524	1,0524	1,0524	0
0,7	1,0611	1,0611	1,0611	1,0611	1,0611	1,0611	0
0,8	1,0702	1,0702	1,0702	1,0702	1,0702	1,0702	0
0,9	1,0791	1,0791	1,0791	1,0791	1,0791	1,0791	0
1,0	1,0879	1,0879	1,0879	1,0879	1,0879	1,0879	0

Tab. 11: Hustota molárních roztoků při teplotě 30°C

c (mol/l)	T = 30°C						
	1	2	3	4	5	Průměr	SD (10 ⁻⁵)
0,02	0,9976	0,9976	0,9976	0,9976	0,9976	0,9976	0
0,04	0,9995	0,9995	0,9995	0,9995	0,9994	0,9995	4,5
0,06	1,0014	1,0014	1,0014	1,0014	1,0014	1,0014	0
0,08	1,0033	1,0032	1,0033	1,0032	1,0032	1,0032	5,5
0,1	1,0051	1,0051	1,0051	1,0051	1,0051	1,0051	0
0,2	1,0140	1,0144	1,0144	1,0144	1,0144	1,0143	4,5
0,3	1,0236	1,0236	1,0236	1,0236	1,0236	1,0236	4,5
0,4	1,0327	1,0327	1,0327	1,0327	1,0327	1,0327	0
0,5	1,0417	1,0417	1,0417	1,0417	1,0417	1,0417	0
0,6	1,0506	1,0506	1,0506	1,0506	1,0506	1,0506	4,5
0,7	1,0593	1,0593	1,0593	1,0593	1,0593	1,0593	0
0,8	1,0684	1,0684	1,0684	1,0684	1,0684	1,0684	0
0,9	1,0772	1,0772	1,0772	1,0772	1,0773	1,0772	4,5
1,0	1,0817	1,0818	1,0816	1,0818	1,0818	1,0817	0

Tab. 12: Hustota molárních roztoků při teplotě 35°C

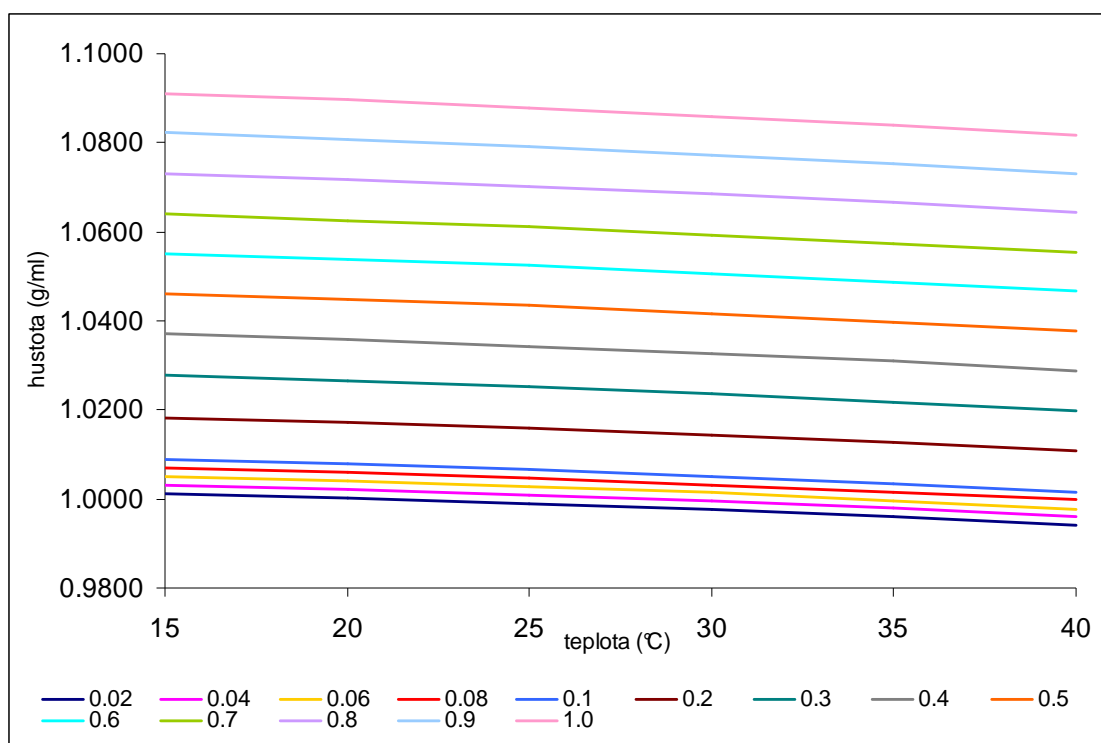
c (mol/l)	T = 35°C						
	1	2	3	4	5	Průměr	SD (10 ⁻⁵)
0,02	0,9960	0,9960	0,9960	0,9960	0,9960	0,9960	1,2·10⁻¹⁹
0,04	0,9978	0,9979	0,9979	0,9979	0,9979	0,9979	5,5
0,06	0,9997	0,9997	0,9997	0,9997	0,9997	0,9997	4,5
0,08	1,0016	1,0016	1,0016	1,0016	1,0016	1,0016	0
0,1	1,0033	1,0034	1,0034	1,0033	1,0034	1,0034	5,5
0,2	1,0127	1,0127	1,0127	1,0127	1,0127	1,0127	5,5
0,3	1,0216	1,0218	1,0218	1,0218	1,0218	1,0218	8,9
0,4	1,0309	1,0309	1,0309	1,0309	1,0309	1,0309	0
0,5	1,0398	1,0398	1,0398	1,0398	1,0398	1,0398	0
0,6	1,0488	1,0488	1,0488	1,0488	1,0488	1,0488	5,5
0,7	1,0574	1,0574	1,0574	1,0574	1,0574	1,0574	0
0,8	1,0665	1,0665	1,0665	1,0665	1,0665	1,0665	0
0,9	1,0753	1,0753	1,0753	1,0753	1,0753	1,0753	0
1,0	1,0839	1,0839	1,0839	1,0840	1,0840	1,0839	5,5

Tab. 13: Hustota molárních roztoků při teplotě 40°C

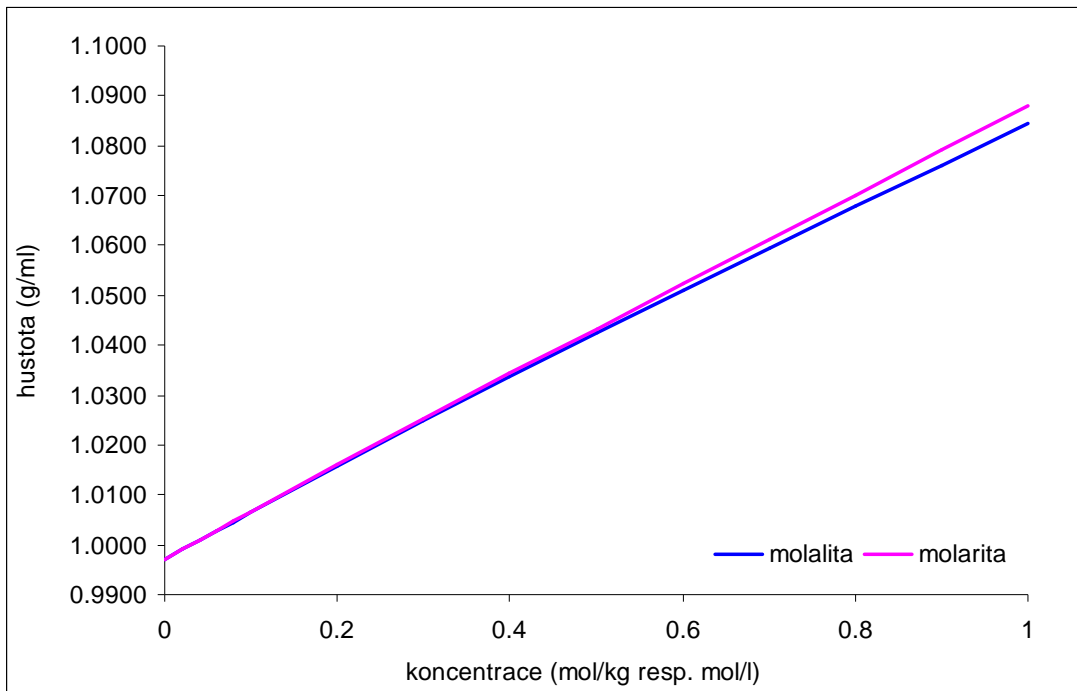
c (mol/l)	T = 40°C						
	1	2	3	4	5	Průměr	SD (10 ⁻⁵)
0,02	0,9939	0,9942	0,9937	0,9942	0,9942	0,9940	23
0,04	0,9957	0,9961	0,9957	0,9960	0,9960	0,9959	19
0,06	0,9979	0,9979	0,9979	0,9973	0,9979	0,9978	27
0,08	0,9998	0,9998	0,9998	0,9998	0,9998	0,9998	1,2·10⁻¹⁹
0,1	1,0014	1,0016	1,0016	1,0016	1,0016	1,0016	8,9
0,2	1,0106	1,0108	1,0108	1,0106	1,0107	1,0107	19
0,3	1,0194	1,0198	1,0199	1,0199	1,0199	1,0198	22
0,4	1,0289	1,0289	1,0289	1,0289	1,0289	1,0289	0
0,5	1,0376	1,0378	1,0375	1,0375	1,0377	1,0376	13
0,6	1,0468	1,0468	1,0467	1,0467	1,0467	1,0467	5,5
0,7	1,0554	1,0554	1,0554	1,0554	1,0554	1,0554	0
0,8	1,0644	1,0644	1,0644	1,0644	1,0644	1,0644	0
0,9	1,0732	1,0732	1,0732	1,0732	1,0732	1,0732	0
1,0	1,0817	1,0818	1,0816	1,0818	1,0818	1,0817	8,9

Tab. 14: Parametry rovnic kvadratické regrese pro závislost hustoty molárních roztoků na teplotě

c (mol/l)	$h_c = a \cdot T^2 + b \cdot T + c$			
	a (10^{-6})	b (10^{-5})	c	R ²
0,02	-5,071429	-0,3928571	1,002296	0,9999
0,04	-5,071429	-0,3928571	1,004196	0,9999
0,06	-4,642857	-3,207143	1,006515	1,0000
0,08	-4,000000	-6,514286	1,008791	1,0000
0,1	-4,285714	-5,400000	1,010589	0,9999
0,2	-4,357143	-6,435714	1,020249	0,9996
0,3	-4,285714	-7,951429	1,029846	0,9999
0,4	-3,714286	-12,02857	1,039654	1,0000
0,5	-4,642857	-8,292857	1,048364	0,9999
0,6	-4,000000	-12,00000	1,057900	1,0000
0,7	-3,285714	-16,44286	1,067213	0,9999
0,8	-3,714286	-14,54286	1,076146	0,9999
0,9	-3,000000	-19,55714	1,085816	0,9999
1,0	-3,642857	-17,67857	1,094582	0,9999



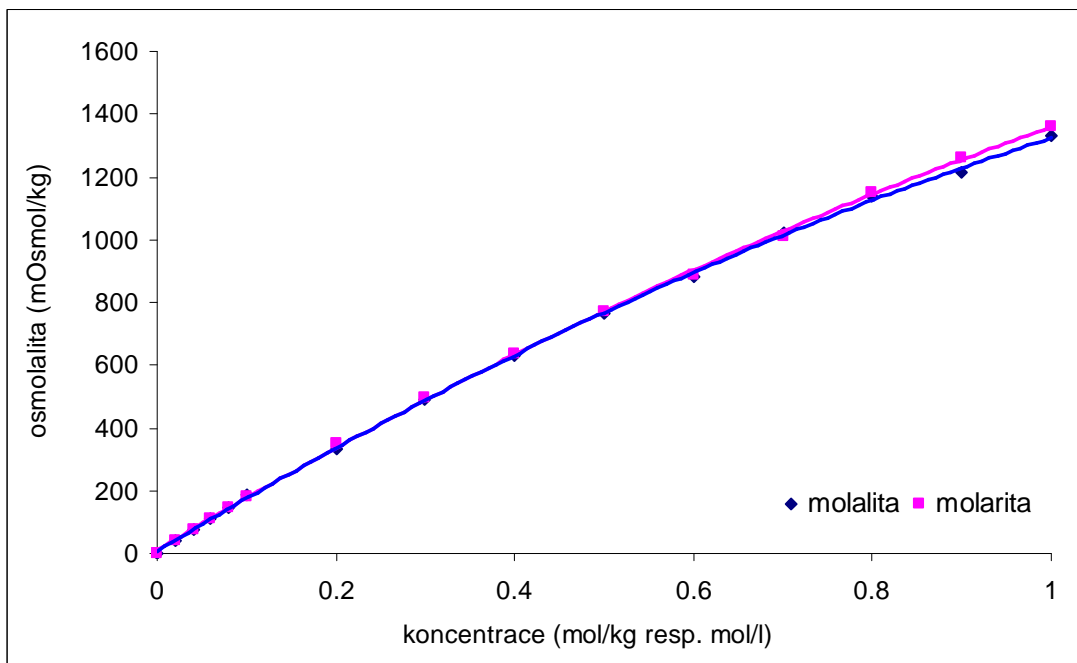
Obr. 2: Závislost hustoty molárních roztoků na teplotě



Obr. 3: Závislost hustoty na látkové koncentraci roztoků při teplotě 25°C

$$h_m = 0,087663 \cdot m + 0,997768 \quad R^2 = 0,9997 \quad (14)$$

$$h_c = 0,091015 \cdot c + 0,997421 \quad R^2 = 0,9997 \quad (15)$$



Obr. 4: Závislost osmolality na látkové koncentraci roztoků

$$m_{os} = 7,326951 - 408,958759 \cdot m^2 + 1725,174468 \cdot m \quad R^2 = 0,9997 \quad (16)$$

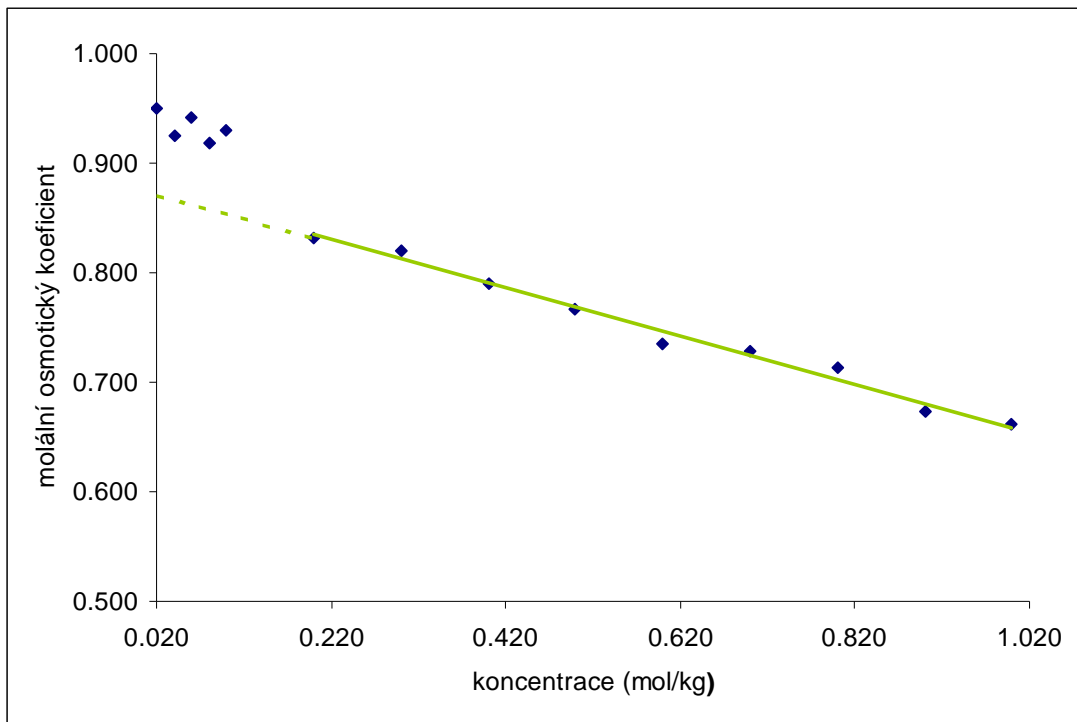
$$m_{os} = 10,73036 - 347,891654 \cdot c^2 + 1695,73036 \cdot c \quad R^2 = 0,9997 \quad (17)$$

Tab. 15: Vlastnosti molálních roztoků dihydrogenfosforečnanu draselného

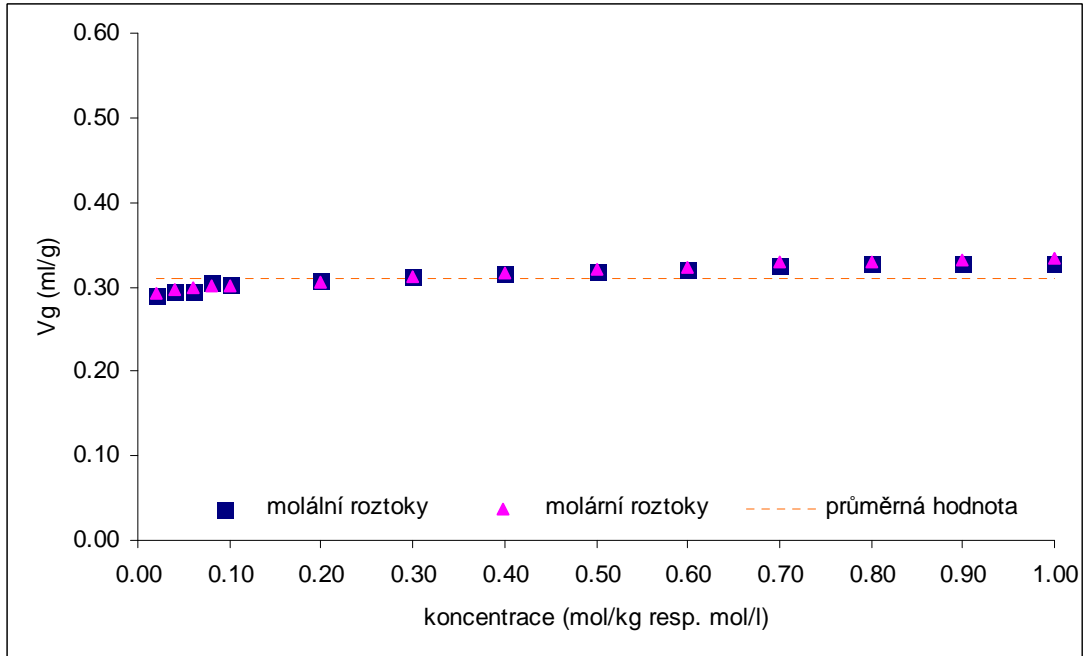
m (mol/kg)	M (g)	M_r (g)	h_m (g/ml)	m_{os} (mOsmol/kg)	V_r (ml)	c (mol/l)	V_g (ml/g)	Φ
0,020	2,7218	1002,7218	0,9990	38	1003,7255	0,020	0,29	0,9500
0,040	5,4436	1005,4436	1,0009	74	1004,5395	0,040	0,29	0,9250
0,060	8,1654	1008,1654	1,0028	113	1005,3504	0,060	0,30	0,9417
0,080	10,8872	1010,8872	1,0046	147	1006,2584	0,080	0,30	0,9188
0,100	13,6090	1013,6090	1,0065	186	1007,0631	0,099	0,30	0,9300
0,200	27,2180	1027,2180	1,0157	331	1011,3400	0,198	0,31	0,8275
0,300	40,8270	1040,8270	1,0248	492	1015,6391	0,295	0,31	0,8200
0,400	54,8270	1054,8270	1,0336	632	1020,1587	0,392	0,32	0,7900
0,500	68,0450	1068,0450	1,0424	766	1024,6019	0,488	0,32	0,7660
0,600	81,6540	1081,6540	1,0510	883	1029,1665	0,583	0,32	0,7358
0,700	95,2630	1095,2630	1,0594	1020	1033,8522	0,677	0,32	0,7286
0,800	108,8720	1108,8720	1,0678	1140	1038,4641	0,770	0,33	0,7125
0,900	122,4810	1122,4810	1,0761	1213	1043,1010	0,863	0,33	0,6739
1,000	136,0900	1136,0900	1,0845	1329	1047,5703	0,955	0,33	0,6645

Tab. 16: Vlastnosti molárních roztoků dihydrogenfosforečnanu draselného

c (mol/l)	M (g)	M_r (g)	h_c (g/ml)	m_{os} (mOsmol/kg)	f	m (mol/kg)	V_v (ml)	V_g (ml/g)
0,020	2,7218	999,0	0,9990	38	0,9963	0,020	999,2059	0,29
0,040	5,4436	1000,9	1,0009	76	0,9955	0,040	998,3817	0,30
0,060	8,1654	1002,8	1,0028	112	0,9946	0,060	997,5574	0,30
0,080	10,8872	1004,7	1,0047	148	0,9938	0,080	996,7332	0,30
0,100	13,6090	1006,6	1,0066	183	0,9930	0,101	995,9090	0,30
0,200	27,2180	1016,0	1,0160	351	0,9888	0,202	991,6876	0,31
0,300	40,8270	1025,2	1,0252	494	0,9844	0,305	987,2657	0,31
0,400	54,8270	1034,3	1,0343	638	0,9799	0,408	982,7134	0,32
0,500	68,0450	1043,4	1,0434	771	0,9754	0,513	978,2212	0,32
0,600	81,6540	1052,4	1,0524	890	0,9707	0,618	973,5986	0,32
0,700	95,2630	1061,1	1,0611	1013	0,9658	0,725	968,6752	0,33
0,800	108,8720	1070,2	1,0702	1148	0,9613	0,832	964,1530	0,33
0,900	122,4810	1079,1	1,0791	1261	0,9566	0,941	959,4301	0,33
1,000	136,0900	1087,9	1,0879	1362	0,9518	1,051	954,6070	0,33



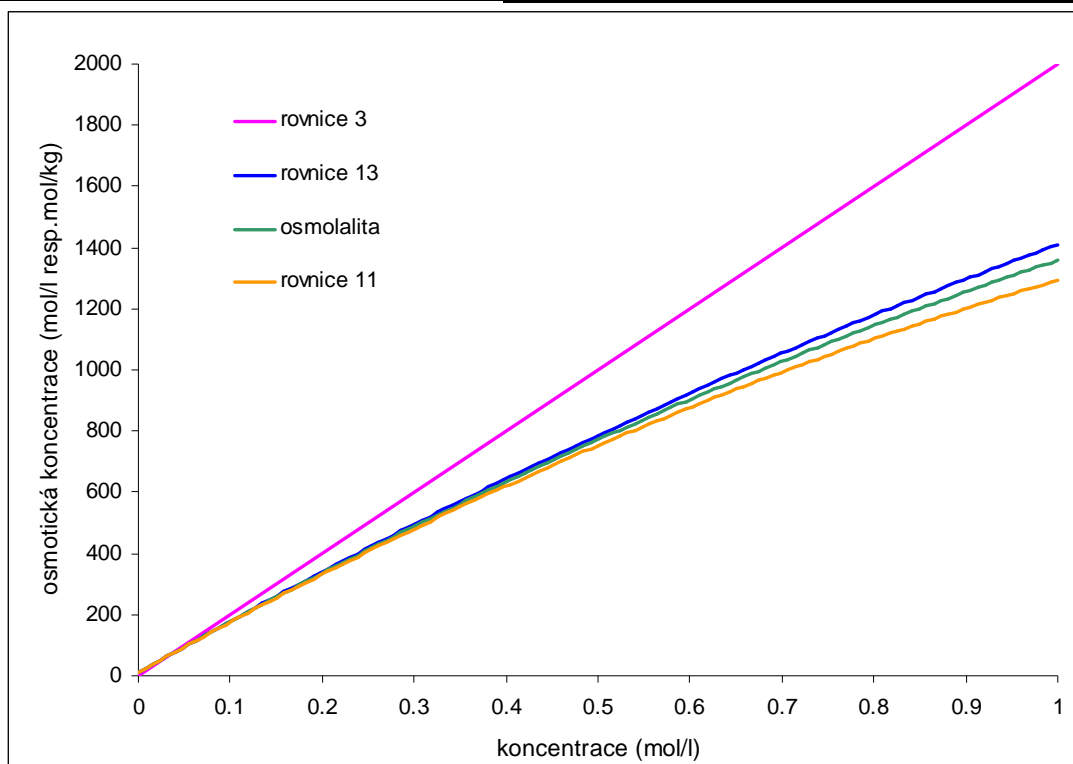
Obr. 5: Závislost molálního osmotického koeficientu Φ na molalitě roztoku



Obr. 6: Závislost měrného specifického objemu V_g (ml/g) na látkové koncentraci roztoků

Tab. 17: Odhad osmolarity roztoků dihydrogenfosforečnanu draselného

c (mol/kg)	m _{os} (mOsmol/kg)	h _c (g/ml)	c _{os} (mOsmol/l)		
			rovnice 3	rovnice 11	rovnice 13
0,020	38	0,9990	40	38	38
0,040	76	1,0009	80	76	76
0,060	112	1,0022	120	11	112
0,080	148	1,0047	160	147	148
0,100	183	1,0066	200	182	183
0,200	351	1,0160	400	347	354
0,300	494	1,0252	600	486	500
0,400	638	1,0343	800	625	648
0,500	771	1,0434	1000	752	787
0,600	890	1,0524	1200	864	911
0,700	1013	1,0611	1400	978	1040
0,800	1148	1,0702	1600	1104	1183
0,900	1261	1,0791	1800	1206	1304
1,000	1362	1,0879	2000	1296	1412



Obr. 7: Odhad osmolarity roztoku dihydrogenfosforečnanu draselného

9 Diskuse

Osmotický tlak patří mezi koligativní vlastnosti roztoku. Je závislý na počtu částic, které vznikají při rozpouštění látky, vytvářejí osmotický tlak roztoku, a ne na samotné látce. S rostoucí koncentrací roztoku roste i hodnota osmotického tlaku. Látkovou koncentraci rozpuštěné látky lze vyjádřit v závislosti na množství rozpouštědla, kdy hovoříme o molalitě m (mol/kg) nebo v závislosti na objemu celého roztoku, kdy se jedná o molaritu c (mol/l).

Máme-li dva roztoky o různých osmotických tlacích oddělené semipermeabilní membránou, která je propustná jen pro molekuly vody. Vyrovnaní tlaků nastane samovolným přestupem molekul rozpouštědla přes tuto membránu. Přestup je proti koncentračnímu gradientu. Osmotický tlak má tedy významnou roli v hospodaření s vodou v organismu a pro udržení jeho homeostázy.²⁹ Proto je při aplikaci parenterálních přípravků velmi důležité, aby měly stejný osmotický tlak jako plazma, jinak může dojít k poškození organismu. Hodnota osmotického tlaku plazmy je 0,73 – 0,81 MPa.³

Míru osmotického tlaku roztoku lze vyjádřit buď osmolalitou m_{os} nebo osmolaritou c_{os} , vyjadřují množství rozpuštěné látky, které se podílí na osmotickém tlaku roztoku.¹ Osmolarita je vztažena na množství rozpouštědla (mOsmol/kg) a osmolalita na objem celého roztoku (mOsmol/l). Osmolarita je pouze teoretická hodnota. Nedá se změřit, můžeme jí pouze vypočítat (rovnice 3, 11, 13).

V této diplomové práci jsem měřila hustotu a osmolalitu molálních a molárních roztoků dihydrogenfosforečnanu draselného o koncentracích 0,02 až 1,0 mol/kg, resp. mol/l. Hustotu jsem měřila při teplotách 15°C až 40°C a sledovala vliv teploty na hustotu roztoku. Výsledné hodnoty hustoty při 25°C jsem použila pro převod molality na molaritu a molaritu na molalitu a k odhadu osmolarity.

Průměrné hodnoty hustoty jsou uvedeny v tab. 1 až 6 pro molální roztoky a v tab. 8 až 13 pro roztoky molární. Pro molální a molární roztoky je charakteristické, že jejich hustota s rostoucí teplotou klesá. Závislost hustoty na teplotě vyjadřují rovnice kvadratické regrese s koeficienty determinace v rozmezí 0,9982 až 1,0000,

jejichž parametry jsou prezentované v tab. 7 pro molální a v tab. 14 pro molární roztoky. Závislost hustoty na teplotě u jednotlivých koncentrací roztoků znázorňují obr. 1 a 2.

S rostoucí látkovou koncentrací roste i hustota roztoků. Při přípravě molálních roztoků jsem navážku dihydrogenfosforečnanu draselného rozpustila v 1000,0 g vody, zatímco u molárních jsem navážku kvantitativně přenesla do odměrné baňky a doplnila vodou vytemperovanou na 20°C na objem 1000,0 ml. Objem molárního roztoku byl na rozdíl od molálního pořád stejný. Objem molálního roztoku se zvyšoval se zvyšující se navážkou dihydrogenfosforečnanu draselného, zatímco objem molárního roztoku je pro stejnou koncentraci roztoku menší. Proto jsou molární roztoky koncentrovanější a při stejné teplotě mají vyšší hustotu než roztoky molální. Rozdíly v hustotě při teplotě 25°C ilustruje obr. 3. Průběh závislosti hustoty na koncentraci vyjadřují rovnice lineární regrese (15) pro molální roztoky a (16) pro molární roztoky s koeficientem determinace $R^2 = 0,9997$, jak pro molální, tak pro molární roztoky.

Hustotu roztoků naměřenou při 25°C jsem použila pro převod molality na molaritu a naopak. Pro převod molality na molaritu je nutné znát celkový objem roztoku. Ten jsem vypočítala jako podíl hmotnosti roztoku a naměřené hustoty podle rovnice (5). Poté jsem molalitu roztoku dihydrogenfosforečnanu draselného vyjádřila jako podíl molality m (mol/kg) a celkového objemu roztoku V_r (ml).²⁵ Data potřebná pro převod a zjištěné hodnoty molarity jsou uvedeny v tab. 15.

Pro převod molarity na molalitu je potřeba nejprve zjistit převodní faktor f . Ten jsem vypočítala z naměřené hustoty molálního roztoku h_m (g/ml) a koncentrace dihydrogenfosforečnanu draselného M_0 (g/ml) podle rovnice (8).²⁵ Z podílu molární koncentrace roztoku a zjištěného převodního faktoru jsem určila molalitu (rovnice 9).²⁵ Data potřebná pro převod a hodnoty vypočítané molality jsou uvedena v tab. 16. Nevýhodou využití převodního faktoru je, že jeho hodnoty jsou závislé na koncentraci; při stoupající koncentraci klesají.

I když je příprava molálních roztoků z laboratorního hlediska snazší, v praxi se při výrobě parenterálií více využívá příprava molárních roztoků.

Mezi experimentálně zjištěnými hodnotami molality a molarity jednotlivých roztoků dihydrogenfosforečnanu draselného byly pozorovány jen velmi malé rozdíly; u nižších koncentrací (do 0.1 mol/kg resp. mol/l) se shodovaly.

U všech připravených roztoků dihydrogenfosforečnanu draselného jsem měřila také osmolalitu. Osmolalita rostla se zvyšující se látkovou koncentrací roztoků. Závislost osmolality na látkové koncentraci popisuje pro molální roztoky rovnice kvadratické regrese (16) a pro molární roztoky rovnice (17) se shodným koeficientem determinace $R^2 = 0,9997$. Z obr. 4, který nám ukazuje průběh závislosti osmolality na látkové koncentraci, lze vidět, že při nižších koncentracích je osmolalita molálních i molárních roztoků srovnatelná. Až při vyšších koncentracích ($> 0,1$ mol/kg resp. mol/l) se jejich hodnoty začínají lišit a při koncentraci 1 mol dosahují rozdílu 2,4%.

Izotonický roztok dihydrogenfosforečnanu draselného má koncentraci 2,08 % w/v, což odpovídá koncentraci 0,15 molů. Rozdíl mezi molaritou a molalitou je prakticky zanedbatelný.

Experimentálně zjištěnou hodnotu osmolality jsem dále použila pro převod na osmolaritu. Osmolarita je široce využívána v klinické praxi, protože vyjadřuje množství rozpuštěné látky v závislosti na objemu.⁶ To je velmi důležité u léčivých přípravků, které se aplikují objemově, mezi které patří i parenterální přípravky. Protože v praxi je koncentrace parenterálií častěji vyjadřována pomocí molarity, studovala jsem odhad osmolarity u molárních roztoků.

K odhadu osmolarity můžeme využít několik postupů, uvedených v USP.⁶ První způsob určuje osmolaritu teoretickou ze známé molární koncentrace c (mol/l) roztoku a počtu částic (rovnice 3).

Další dva způsoby vycházejí z naměřených hodnot osmolality. Odhad osmolarity založený na vyjádření koncentrace vody představuje druhý způsob výpočtu osmolarity. Koncentraci vody vyjádříme jako podíl hustoty roztoku (g/ml) a koncentrace dihydrogenfosforečnanu draselného (g/ml). Osmolarita se poté vypočítá podle rovnice (11). K odhadu jsem využila hustotu molárního roztoku h_c při 25°C.

Poslední způsob, uvedený v USP, využívá měrného specifického objemu rozpuštěné látky V_g (ml/g), který vyjadřuje změnu objemu roztoku po přidání 1 g látky.⁶ Určí se jako podíl objemu navážky (ml) a její hmotnosti M (g). Pro výpočet osmolarity platí vztah vyjádřený rovnicí (13). Hodnoty měrného specifického objemu jsem určila pro molální i molární roztoky postupem uvedeným v části pro odhad osmolarity (rovnice 12). Pro vyjádření V_g u molárních roztoků je nutné vycházet z předpokladu aditivity, tj. že objem roztoku (1000,0 ml) je roven prostému součtu objemu vody a objemu navážky rozpuštěné látky. Výsledky jsou uvedeny v tab. 15 a 16.

S rostoucí látkovou koncentrací měrný specifický objem mírně roste, průběh závislosti je znázorněn na obr. 6. Hodnoty V_g pro molární i molální roztoky byly srovnatelné, jejich rozdíly byl zanedbatelné. Z toho lze usoudit, že předpoklad aditivity u molárních roztoků platí a během rozpouštění nedochází k objemové kontrakci.

Zjištěné hodnoty osmolarity jsou uvedeny v tab. 17 a znázorněny na obr. 7. Z průběhu grafu je zřejmé, že výpočet teoretické osmolarity (rovnice 3) je nejméně přesný, protože nebere v úvahu interakce mezi částicemi vzniklými disociací. Tyto interakce snižují osmotický tlak roztoku a tím ovlivňují i jeho osmolalitu, dochází ke snížení experimentálně naměřených hodnot osmolality.

Druhá metoda pro výpočet osmolarity (rovnice 11) založená na výpočtu koncentrace vody f (g/ml) je mnohem přesnější, než metoda předcházející, a hlavně jednodušší.

Z studovaných metod byla ale nejpřesnější osmolarita vypočítaná metodou využívající měrného specifického objemu V_g (rovnice 13). Jeho nevýhodou je, že pro výpočet je nutné experimentálně zjistit hodnotu V_g . Na základě výsledků této práce lze k odhadům osmolarity dihydrogenfosforečnanu draselného použít průměrnou hodnotu $V_g = 0,31$ ml/g.

V této práci jsem využila metody pro odhad osmolarity roztoku, které jsou uvedeny v USP. Evropský ani Český lékopis postup odhadu osmolarity neuvádějí.

10 Závěry

Výsledky této experimentální diplomové práce umožnily zformulovat následující závěry:

- Hustota molálních a molárních roztoků dihydrogenfosforečnanu draselného se s rostoucí teplotou v rozmezí 15 – 40°C snižuje. Závislost hustoty na teplotě vyjadřují rovnice kvadratické regrese s koeficienty determinace v rozmezí 0,9982 až 1,0000.
- Hustota molálních a molárních roztoků se v rozmezí 0,02 – 1,0 mol/kg resp. mol/l zvyšuje s rostoucí látkovou koncentrací. Závislost popisují rovnice lineární regrese s koeficientem determinace $R^2 = 0,9997$, jak pro molální, tak pro molární roztoky. Při stejné teplotě mají molární roztoky hustotu vyšší než odpovídající molální roztoky.
- Pro převod molality na molaritu je nutné znát celkový objem roztoku, zatímco pro převod molarity na molalitu je nutné vyjádřit převodní faktor f jako rozdíl mezi hustotou roztoku a koncentrací rozpuštěné látky. S rostoucí látkovou koncentrací se hodnoty faktoru f snižují.
- Osmolalita molálních a molárních roztoků se zvyšuje s rostoucí látkovou koncentrací. Závislost osmolality na látkové koncentraci popisuje rovnice kvadratické regrese s koeficientem determinace $R^2 = 0,9997$, jak pro molální, tak pro molární roztoky. Ve zkoumaném rozmezí koncentrací byly rozdíly v hodnotách osmolality molálních a molárních roztoků nepatrné.
- Molální osmotický koeficient, vyjádřený z rovnice (1) pro výpočet teoretické osmolality, klesá s rostoucí látkovou koncentrací.
- Ze tří studovaných metod odhadu osmolarity roztoků dihydrogenfosforečnanu draselného byla nejpřesnější metoda využívající měrného specifického objemu V_g (g/ml).
- Měrný specifický objem dihydrogenfosforečnanu draselného se s rostoucí koncentrací mírně zvyšuje. Hodnoty V_g určené z molality nebo molarity se od sebe prakticky nelišily. Proto lze k odhadu osmolarity doporučit jeho průměrnou hodnotu $V_g = 0,31$ ml/g.

11 Použitá literatura

1. MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR: *Český lékopis 2009*. 2009, Grada Publishing, Praha, 3968 s., ISBN: 978-80-247-2994-7, s. 814-816.
2. FLORENCE, A. T., SIEPMANN, J. (Eds): *Modern pharmaceuticals. Vol. 1. Basic principles and systems*. 2009, Informa Healthcare, New York, 633 s., ISBN 1-4200-6564-5. BOYLAN, J. C., NAIL, S. L.: *Parenteral products*, s. 565 – 609.
3. KOMÁREK, P., RABIŠKOVÁ, M. (Eds): *Technologie léků*. 3.vydání, 2006, Galén, Praha, ISBN 80-7262-423-7. CHALABALA, M., RABIŠOVÁ, M., CHALUPOVÁ, Z., MASTEIKOVÁ, R., VITKOVÁ, M., GLEICH, S., WIRTH, Z.: *Léky jako aplikační systém*. s. 248-274.
4. KOMÁREK, P., RABIŠKOVÁ, M. (Eds): *Technologie léků*. 3.vydání, 2006, Galén, Praha, ISBN 80-7262-423-7. CHALABALA, M., RABIŠOVÁ, M., CHALUPOVÁ, Z., MASTEIKOVÁ, R.: *Farmaceutické pomocné látky*. s. 121-159.
5. MEYER, B. K., NI, A., HU, B., SHI, L.: Antimicrobial preservative use in parenteral products: Past and present. *J. Pharm. Sci.*, 96 (12), 2007, s. 3155-3167.
6. UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION: *United States Pharmacopoeia- National formulary 27*, 32th Ed., 2008, Rockville, 3901 s., ISBN 1-889788-69-2, 785 s., Osmolality and osmolarity, s. 305-307.
7. THE DIRECTORATE FOR THE QUALITY OF MEDICINES: *European Pharmacopoeia 7th edition*. 2011, Strasbourg.
8. KŘEMEN, J., KOTRLÍKOVÁ, E., SVAČINA, Š.: *Enterální a parenterální výživa*. 2009, Mladá fronta, Praha, 139 s., ISBN 978-80-204-2070-1. KŘEMEN, J., KOTRLÍKOVÁ, E., SVAČINA, Š.: *Parenterální výživa*. s. 52-62.
9. ZADÁK, Z.: *Výživa v intenzivní péči*. 2. Vyd., 2008, Grada Publ., Praha, 542 s., ISBN 978-80-247-2844-5, s. 199 – 311.
10. KŘEMEN, J., KOTRLÍKOVÁ, E., SVAČINA, Š.: *Enterální a parenterální výživa*. 2009, Mladá fronta, Praha, 139 s., ISBN 978-80-204-2070-1. KŘEMEN, J., KOTRLÍKOVÁ, E.: *Substráty pro umělou výživu*. s. 28-41.

-
11. SOBOTKA, L.: Parenterální výživa a systémy all-in-one. *Remedia*, 2003, 13 (5), s. 345-352.
12. MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR: *Český lékopis 2009*. 2009, Grada Publishing, Praha, 3968 s., ISBN 978-80-247-2994-7, s. 3831-3832.
13. NOVÁK, F.: Enterální a parenterální výživa v prevenci a léčbě malnutrice. *Remedia*, 2002, 12 (1), s. 27-40.
14. CHALABALA, M. at al.: *Technologie léků*. 1997, Galén, Praha, 708 s., ISBN 80-85824-68-X, s. 488-499.
15. LUND, W. (Ed.): *The pharmaceutical codex*. 12th Ed., Pharmaceutical Press, 1994, 1117 s., ISBN: 978-0853692904. Parenteral and enteral nutrition fluids. s. 608 – 619.
16. JANŮ, M., MASTEIKOVÁ, R.: Stabilita a kompatibilita parenterální výživy. *Remedia*, 2010, 20 (2), s. 150-154.
17. KOSTER, V. S., KUKS, P. F. M., LANGE, R., TALSMA, H.: Particle size in parenteral fat emulsions, what are the true limitations? *Int. J. Pharm.*, 1996, 134 (1), s. 235-238.
18. DRISCOLL, D. L., ETZLER, F., BARBER, T. A. et al.: Physicochemical assessment of parenteral lipid emulsions: light obscuration versus laser diffraction. *Int. J. Pharm.*, 2001, 219 (1), s. 21-37.
19. GIBBONS, E., ALLWOOD, M. C., NEAL, T., HARDY, G.: Degradation of dehydroascorbic acid in parenteral nutrition mixtures. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2001, 25, s. 605-611.
20. MARSDEN, K.: What's new in nutrition: B Komplex vitamins. *Pharmacy magazine*, 1997, May, s. 6.
21. ALLWOOD, M. C., KEARNEY, M. C. J.: Kompatibilita a Stabilita of Additives in Parenteral Nutrition Admixtures. *Nutr.*, 1998, 14 (9), s. 697-706.
22. KŘEMEN, J., KOTRLÍKOVÁ, E., SVAČINA, Š a kol.: *Enterální a parenterální výživa*. 2009, Mladá fronta, Praha, 139 s., ISBN 978-80-204-2070-1. KŘEMEN, J., BRODSKÁ, J.: *Voda a minerály*. s. 29-31.

-
23. JOYCE, C. W., McDOUGAL, A. R., TOFAN, M., et al.: Doubling calcium and phosphate concentrations in neonatal parenteral nutrition solutions using monobasic potassium phosphate. *J. Am. Coll. Nutr.*, 2006, 25 (1), s.70-77.
24. JANŮ, M., MEISNEROVÁ, E., DVOŘÁKOVÁ, J., MASTEIKOVÁ, R.: Enterální a parenterální substituce sloučeninami fosforu pohledem farmaceuta. *Prakt. lékáren.*, 2010, 6 (4), s. 187-189.
25. ŠKLUBALOVÁ, Z., ZATLOUKAL, Z.: Conversion between osmolality and osmolarity of infusion solutions. *Sci. Pharm.*, 2009, 77, s. 817 – 826.
26. MURTY, B. S. R., KAPOOR, J. N., DELUCA, P. P.: Compliance with USP osmolarity labeling requirements. *Am. J. Hosp. Pharm.*, 1976, 33, s. 546-551.
27. MOORE, W. J.: *Fyzikální chemie (český překlad)*. 1. Vyd., 1979 SNTL, Praha.
28. KOTLÍK, B., LANK, V., RŮŽIČKOVÁ, K., VONDRA, M., VOŠICKÝ, Z., (Eds): *Matematické, fyzikální, chemické tabulky pro SŠ a nižší ročníky víceletých gymnázií*. 2007, Fragment, Praha, 287 s., ISBN 978-80-7200-521-5, s. 164-165.
29. DEARDORFF D. L.: Osmotic strength, osmolality, and osmolarity. *Am. J. Hosp. Pharm.*, 1980, 37, s. 504-509.