

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

Diplomová práce

Osmolalita parenterálních přípravků. Parenterální směsi 3.

Osmolality of parenteral preparations. Parenteral mixtures 3.

Alena Štorková

2013

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 použita k získání jiného nebo stejného titulu.

V Hradci Králové

.....

Alena Štorková

Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala Doc. PharmDr. Zdeňce Šklubalové, Ph.D. za odborné vedení, ochotu, vstřícnost, trpělivost, připomínky a cenné rady s vypracováním této diplomové práce.

Obsah

1	Abstrakt.....	6
2	Abstract.....	7
3	Zadání	8
4	Použité zkratky a symboly	9
5	Úvod.....	10
6	Teoretická část	11
6.1	Parenterální přípravky	11
6.2	Aplikační cesty	13
6.3	Pomocné látky v parenteráliích	14
6.3.1	Rozpouštědla.....	15
6.3.2	Protimikrobní látky	16
6.3.3	Pufry.....	17
6.3.4	Antioxidanty	18
6.3.5	Izotonizační přísady	18
6.3.6	Tenzidy	19
6.4	Kontrola kvality parenterálních přípravků	19
6.4.1	Mikrobiální čistota	19
6.4.2	Apyrogenita	20
6.4.3	Přítomnost částic	20
6.4.4	Využitelný objem.....	21
6.4.5	Obaly.....	21
6.4.6	Označování parenterálií	21
6.5	Osmotický tlak	22
6.6	Osmotická koncentrace	24
6.6.1	Osmolalita.....	24
6.6.2	Osmolarita.....	26
6.7	Draslík - kalium.....	27

7	Experimentální část.....	30
7.1	Použité suroviny.....	30
7.2	Použité přístroje	30
7.3	Příprava roztoků	30
7.4	Použité metody.....	32
7.4.1	Měření hustoty	32
7.4.2	Měření osmolality	32
7.5	Zpracování výsledků	33
7.5.1	Převody koncentrací	33
7.5.2	Odhad měrného specifického objemu.....	34
7.5.3	Odhad molálního objemu.....	34
7.5.4	Převod osmolality na osmolaritu	35
8	Výsledky	36
9	Diskuse.....	52
9.1	Převody látkových koncentrací	53
9.2	Odhad měrného specifického a molálního objemu	54
9.3	Odhad osmolarity	56
10	Závěry	60
11	Použitá literatura	61

1 Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Katedra farmaceutické technologie

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

Posluchač: Alena Štorková

Název diplomové práce: Osmolalita parenterálních přípravků. Parenterální směsi 3.

V této práci byla měřena hustota a osmolalita vodných roztoků chloridu draselného v koncentračním rozmezí 0,01 - 0,2 mol/kg resp. mol/l, izotonických směsí chloridu draselného a mléčnanu sodného a jejich dílčích roztoků. Průměrná hustota roztoků při 20 °C byla použita pro převod molarity na molalitu a naopak, k odhadu osmolarity a k odhadu měrného specifického objemu V_g (ml/g) a molálního objemu V_{mol} (ml/mol) rozpuštěné látky. Zjištěné hodnoty V_g a V_{mol} chloridu draselného a mléčnanu sodného byly porovnány s výsledky zjištěnými pro izotonické směsi obou látek. Experimentálně zjištěná osmolalita a hodnoty měrného specifického a molálního objemu byly ovlivněny složením směsi. Z osmolality molálních roztoků byl odhadnut molální osmotický koeficient, který se s rostoucí koncentrací snižoval. Nejpresnější odhad osmolarity podle USP umožnila metoda využívající experimentálně zjištěný měrný specifický objem.

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: Alena Štorková

Title of Thesis: Osmolality of parenteral preparations. Parenteral mixtures 3.

In this work the density and osmolality of aqueous solutions of potassium chloride in the concentration range 0,01 - 0,2 mol/kg and/or mol/l, respectively, and the mixtures of isotonic solutions of potassium chloride and sodium lactate and their partial solutions were measured. The average density of solutions at 20 °C was used for the conversion of molarity to molality and vice versa, as well as for the estimation of osmolality, the partial specific volume V_g (ml/g) and the molal volume V_{mol} (ml/mol) of the dissolved solute. The detected V_g and V_{mol} of potassium chloride and sodium lactate were compared with results obtained at isotonic mixtures of both solutes. The values of the experimentally determined osmolality, the partial specific and the molal volumes were influenced by the mixture composition. The osmolality of the molal solutions was used for the estimation of the molal osmotic coefficient, which decreases with the increase in the concentration. According to USP, the method using the experimentally determined partial specific volume allowed the most exact estimation of the osmolality.

3 Zadání

Úkolem diplomové práce bylo v teoretické části charakterizovat parenterální přípravky, jejich složení a normativní požadavky na jejich kvalitu. S ohledem na zaměření experimentální části diplomové práce je v teoretické části pojednáno také o problematice osmotického tlaku a osmotické koncentrace.

Experimentální část se zaměří na roztoky chloridu draselného a laktátu sodného s cílem:

1. změřit hustotu a osmolalitu roztoků chloridu draselného v molální a molární koncentraci v rozmezí 0,01 - 0,2 mol/kg resp. mol/l
2. využít průměrnou hustotu roztoků při 20 °C k převodu látkových koncentrací a odhadu měrného specifického objemu a molálního objemu chloridu draselného
3. připravit směsi izotonických roztoků chloridu draselného a mléčnanu sodného v určených poměrech, změřit jejich hustotu a osmolalitu a odhadnout směsný měrný specifický objem a směsný molální objem chloridu draselného a mléčnanu sodného
4. určit molální osmotický koeficient pro chlorid draselný, směsi izotonických roztoků chloridu draselného a mléčnanu sodného a dílčí roztoky chloridu draselného a mléčnanu sodného
5. připravit dílčí roztoky chloridu draselného a mléčnanu sodného, změřit jejich hustotu a osmolalitu, odhadnout měrný specifický objem a molální objem chloridu draselného a mléčnanu sodného a posoudit změny těchto charakteristik po smísení s ohledem na předpoklad aditivity měrného specifického objemu a molálního objemu
6. odhadnout osmolaritu roztoků chloridu draselného a izotonických směsí chloridu draselného a mléčnanu sodného pomocí metod USP 35

4 Použité zkratky a symboly

Symbol	Jednotka	Význam
π	kPa	osmotický tlak
R	$\text{J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$	univerzální plynová konstanta
T	K	absolutní teplota
ΔT	$^{\circ}\text{C}$	snížení teploty tuhnutí
K_k	$= 1,86 \text{ K}\cdot\text{kg}\cdot\text{mol}^{-1}$	molální kryoskopická konstanta vody
m	mol/kg	molalita
c	mol/l	molarita
m_{os}	mOsm/kg	osmolalita
c_{os}	mOsm/l	osmolarita
M_0	g	navážka látky
M_r	g	hmotnost roztoku
M_v	g	hmotnost vody
h	g/ml	hustota roztoku
h_c	g/ml	hustota molárního roztoku
h_m	g/ml	hustota molálního roztoku
f		převodní faktor
V_r	ml	objem roztoku
V_g	ml/g	měrný specifický objem látky
V_{mol}	ml/mol	molální objem látky
V_v	ml	objem vody
C	g/ml	koncentrace látky
N	mol	látkové množství
n		počet částic v roztoku
h_v	g/ml	hustota vody
SD		směrodatná odchylka
R^2		koeficient determinace
Φ		molální osmotický koeficient

5 Úvod

Nejčastější, nejbezpečnější, nejpohodlnější a nejekonomičtější metodou aplikace léčiva je perorální podání. Existují i určité nevýhody tohoto způsobu aplikace: některá léčiva nelze takto aplikovat pro jejich fyzikální vlastnosti, pro rozklad trávicími enzymy, v důsledku nízkého pH žaludku atd. Léčiva mohou být metabolizována slizničními enzymy, střevní mikroflórou nebo játry dříve, než vstoupí do systémové cirkulace. Mohou vyvolávat zvracení v důsledku dráždění gastrointestinálního traktu.¹

Parenterální přípravky, o jejichž problematice pojednává tato práce, jsou sterilní přípravky určené k podání do lidského nebo zvířecího těla injekcí, infuzí nebo implantací.² Tyto lékové formy jsou podávány přímo do tkání přes primární ochranný systém – kůži a mukózní membrány, což může být výhodné. Z tohoto důvodu musí být čisté a bez chemické, fyzikální nebo biologické kontaminace. Velké nároky kladou odpovědnost na farmaceutický průmysl ohledně plnění požadavků správné výrobní praxe při výrobě parenterálních lékových forem a na farmaceuty a ostatní zdravotnické pracovníky z hlediska dodržování zásad aseptické práce při jejich dispenzaci a podávání pacientům.³

V této práci bude nastíněna problematika parenterálií z hlediska jejich třídění, složení, kontroly, ale zejména osmotických vlastností parenterálních roztoků. Velký vliv na použití parenterálních přípravků mají jejich osmotické vlastnosti. V praxi jsou parenterální roztoky označovány nejčastěji pomocí osmolarity. Na rozdíl od osmolality, se osmolarita nedá změřit. Osmolaritu lze jen teoreticky spočítat z experimentálně naměřených hodnot osmolality. Je velmi důležité znát metody převodu mezi nimi navzájem.

6 Teoretická část

6.1 Parenterální přípravky

Mezi hlavní výhody parenterální aplikace patří rychlejší nástup účinku a lepší kontrola dávky díky možnosti vyhnout se first-pass efektu. Dále je to téměř kompletní biologická dostupnost, předvídatelný účinek, zamezení variabilní absorpce léků, gastrointestinálním potížím, možnost prodlouženého uvolňování a inaktivace léků. Jsou to jediné lékové formy, kterými lze podávat peptidy, proteiny a mnohá další léčiva, která by po p.o. podání nebyla dostupná kvůli inaktivaci trávicími enzymy. Nevýhoda může být v časté bolestivosti, požadavku na sterilitu, nebezpečí trombotizace a embolie, nevratnosti účinku v případě alergické reakce nebo pochybení. Tento způsob podání léčiva je možný u pacientů, kteří nespolupracují, jsou v bezvědomí, nemůžou přijímat léky p.o. nebo mají porušenou střevní absorpci. Injekce musí aplikovat proškolený personál nebo řádně poučený pacient, protože případná chyba se velice špatně napравuje.³ Je třeba dávat pozor na předávkování nebo poddávkování léčiva, protože parenterálně a perorálně podaná dávka se svou hodnotou může velmi lišit. Nutné je dbát i na správné skladování parenterálií, aby nedošlo k jejich znehodnocení.⁴

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

Injekce

Injekce můžeme definovat jako roztoky, suspenze nebo emulze, které jsou sterilní a nepyrogenní. K aplikaci využijeme injekční jehlu. Lze je připravit rozpouštěním, suspendováním nebo emulgováním léčivé látky a všech dalších pomocných látek ve vodě, ve vhodné nevodné tekutině nebo ve směsi těchto pomocných látek. Injekční roztoky zkušované za vhodných podmínek viditelnosti jsou čiré a prakticky prosté částic. Injekční emulze nevykazují oddělování fází. Injekční suspenze mohou obsahovat sediment, který je snadno roztřepatelný, takto vzniklá suspenze je natolik stabilní, aby se umožnilo odebrání správné dávky. Jednodávkové injekce musí být

bez protimikrobních přísad. Tyto přísady jsou přítomny pouze u jednodávkových injekcí, které neprošly závěrečnou sterilizací a ve vícedávkových vodných injekcích ve vhodné koncentraci s výjimkou případu, kdy samotný přípravek má přiměřené protimikrobní vlastnosti.

Infuze

Infuze lze charakterizovat jako sterilní, nepyrogenní, vodné roztoky nebo emulze typu olej ve vodě (o/v). Aplikují se výhradně intravenózně a nesmí obsahovat žádné protimikrobní přísady. Jsou určeny hlavně k podání ve velkých objemech. Infuzní roztoky zkušeny za vhodných podmínek viditelnosti jsou čiré a prakticky prosté částic. Infuzní emulze nevykazují oddělování fází. Jejich základním účelem je náhrada tekutin a objemu, zdroj energie a parenterální výživa, úprava složení tělesných tekutin, náhrada krve a krevních derivátů a vehikulum pro injekce.⁵ Mezi hlavní druhy infuzních roztoků patří roztoky pro parenterální výživu, roztoky elektrolytů, dialyzační roztoky a roztoky k výplachům.

Implantáty

Implantáty jsou sterilní pevné přípravky. Jejich velikost a tvar zajišťují parenterální aplikaci pod kůži nebo do tkáně. Zařazujeme je mezi depotní léky, protože umožňují dlouhodobé uvolňování léčivé látky. Jsou dodávány výhradně jednotlivě ve sterilních obalech.

Ostatní

Mezi ostatní parenterální přípravky lze zařadit koncentrované roztoky a prášky pro injekce nebo infuze, které umožňují jejich přípravu v čas potřeby zředěním předepsaným objemem předepsané kapaliny. Po zředění vyhovují požadavkům na injekce nebo infuze. Zařadíme mezi ně i gely pro injekce s viskozitou zajišťující řízené uvolňování léčivé látky v místě podání.²

6.2 Aplikační cesty

Parenterální se podle cesty podání nejčastěji dělí na intravenózní, subkutánní, intramuskulární, intradermální, aj. (intraspinální, intraartikulární, intrasynoviální, intrathekální, intraarteriální, intrakardiální). Pro jednotlivé aplikační cesty jsou definovány specifické formulační požadavky na osmotický tlak, sterilitu, pH, maximální podaný objem, tonicitu a použité pomocné látky.

Intravenózní aplikace

Léčivo lze podat přímo do krevního oběhu pomocí intravenózní aplikace.⁶ Z hlediska nástupu účinku se jedná o nejrychlejší způsob parenterální aplikace léčiva. Obvykle se objevuje již do 2 minut.⁷ Objem aplikovaného přípravku není limitován, záleží na rychlosti infuze. Používají se vodná rozpouštědla, případně i ethanol, který je významný při tlumení bolesti. Dále jsou přípustné emulze typu o/v, které jsou akceptovatelné pouze do určité velikosti částic. Suspenze se do krevního řečiště podávat nesmějí z důvodu nebezpečí vzniku trombů blokujících kapiláry.⁶ Léčiva, která srážejí krevní složky nebo hemolyzují erythrocyty, intravenózně nesmí být podávána. Intravenózní roztok může být hypertonický, protože dojde k rychlému naředění ve velkém objemu ihned po aplikaci. Podobně je povoleno pH rozmezí také větší ze stejného důvodu. Zvýšené opatrnosti je třeba při použití látek s nízkým terapeutickým indexem. Při rychlé aplikaci může vzniknout koncentrační vlna, a tím dosaženo toxické koncentrace.⁷

Subkutánní aplikace

Subkutánní aplikace je způsob podání léčiva do podkoží. Měla by být použita pouze nedráždivá léčiva. K tomuto postupu použití se přistupuje především z terapeutických důvodů, výjimečně z diagnostických. Rychlost absorpce je dostatečně konstantní a pomalá (pomalejší než při intravenózním a intramuskulárním podání), navíc může být modifikováno tak, aby se dosáhlo určitých požadavků. Účinek se dostavuje zpravidla po 10 - 20 minutách, pro urychlení absorpce lze místo jemně masírovat. Rychlost vstřebání je ovlivněna i hloubkou vpichu a tukovou

vrstvou, zpomalení docílíme přidáním vazokonstrikční látky. Při dlouhodobém podání do téhož místa může vzniknout lipodystrofie (tj. ztráta tuku v místě aplikace).⁸ Takto lze podávat roztoky i emulze. Aplikovaný objem je omezen na maximálně cca 1,3 ml, jelikož množství větší než 2 ml by způsobilo bolestivý tlak.⁴ Je požadováno fyziologické pH a izotonicita. Protimikrobní přísady lze použít u vícedávkových přípravků.

Intramuskulární aplikace

Intramuskulární aplikaci můžeme charakterizovat jako vpravení léčiva do svalu. Ve srovnání se subkutánní aplikací má léčivo rychlejší nástup účinku - asi 5 až 10 minut, ale pomalejší než intravenózní. Rychlost absorpce závisí i na typu svalu, do kterého léčivo aplikujeme, nejčastěji do hýžd'ového, deltového a stehenního. Používají se roztoky vodné, olejové, emulze i suspenze a jejich objemy mohou být až 4 ml.⁹ Takto lze podat léčiva, která při s.c. aplikaci dráždí podkožní tkáň. Při intramuskulární aplikaci však mohou nastat i komplikace - vznik hematomu, nabodnutí kosti, vpravení léku do podkoží nebo do žíly, aplikace do tukové tkáně (nevhodná délka jehly), zanesení dezinfekčního roztoku do organismu a vznik zánětu v místě vpichu.¹⁰

Intradermální aplikace

Jde o aplikaci léku pod epiderm za diagnostickým účelem - očkovací nebo testovací látka. Nejčastěji se používají vodné roztoky v objemu 0,1 - 0,5 ml. Použití provádí obvykle lékař pod úhlem 15 °. Správně aplikovaný lék vytvoří bělavý pupen (jako při štípnutí hmyzem), který po chvilce zmizí. Je třeba počítat s nepříjemnou reakcí nemocného, protože je doprovázena pálením.^{8,11}

6.3 Pomocné látky v parenteráliích

V terapii se samotné léčivé látky téměř nepoužívají. Parenterální přípravky jsou majoritně složitými systémy léčivých a pomocných látek. Lze je definovat jako chemicky jednotné nebo nejednotné suroviny, případně jejich směsi.¹² Používají se

různé pomocné látky, např. k izotonizaci s krví, k úpravě pH, ke zvýšení rozpustnosti, ke konzervaci léčiv nebo k zajištění vhodných protimikrobních vlastností, ale bez nepříznivého ovlivnění požadovaného léčebného účinku nebo v použité koncentraci bez způsobení toxicity nebo nevhodné místní dráždivosti.² Velice důležitá je kompatibilita se všemi složkami přípravku, v opačném případě může nastat hydrolyza, tvorba nežádoucích komplexů, oxidace, která zapříčiní rozložení nebo inaktivaci léčiva a ne vždy je tato změna pouhým okem viditelná. Je zakázáno přidávat do parenterálních přípravků barvicí látky.⁴ Druh a množství pomocných látek je limitován cestou podání a objemem přípravku. Je třeba poznamenat, že většina zde zmíněných pomocných látek lze používat jen u injekcí, u infuzí tyto látky nejsou vhodné.

6.3.1 Rozpouštědla

Rozpouštědla můžeme rozdělit na hydrofilní, s vodou mísitelná a hydrofobní, s vodou nemísitelná. Jsou řazeny mezi konstitutivní pomocné látky. Znamená to, že jsou součástí přípravku a hmotnostně nebo objemově převažující částí léku. Mísitelnost jednotlivých látek je daná polaritou jejich molekul. Nejnížší polaritu má olej, nejvyšší voda, která je nejpoužívanější hydrofilní rozpouštědlo a disperzní prostředí. Připravuje se destilací nebo reverzní osmózou. Využití má i při čištění obalů, přístrojů a zařízení.

Pro parenterální aplikaci je určena voda na injekci, která slouží k přípravě a výrobě léků. Rozlišujeme rozplněnou, používá se jako vehikulum. Vyrábí se destilací vody, která splňuje požadavky na pitnou vodu nebo destilací vody čištěné. Destilační přístroje je nezbytné udržovat v dobrém technickém stavu. Nerozplněnou vodou na injekci ředíme nebo rozpouštíme léčivé látky a přípravky (sterilizovaná voda na injekci) a získáme ji tepelnou sterilizací. Je plněna do vhodných obalů (injekční lékovky, ampule), uzavřených a sterilizovaných teplem za podmínek, aby výrobek vyhovoval zkoušce na bakteriální endotoxiny.²

V některých případech je výhodnější použít jiné rozpouštědlo než vodu, nebo využít jinou s vodou mísitelnou tekutinu. Takto použitá rozpouštědla musí být netoxická,

nedráždivá, mísitelná s tělními tekutinami. Požadavkem je i vhodná viskozita, bod varu, ale nesmí mít vlastní farmakologickou aktivitu.⁴ S vodou mísitelná rozpouštědla se používají u látek, které snadno podléhají hydrolýze. Slouží také jako kosolventy pro zlepšení rozpustnosti léčivé látky. Mezi nejčastěji používané látky patří především ethanol (užívaný zvláště v roztocích srdečních glykosidů), dále glykoly (polyethylenglykol a propylenglykol) v roztocích obsahujících barbituráty, některé alkaloidy a antibiotika. Jejich objem může však činit jen určitou část lékové formy, protože ve větším množství jsou toxická nebo mohou způsobovat hemolýzu či vysrážení účinné látky.¹³ Tento typ léčivého přípravku se většinou podává intramuskulárně.

Do skupiny hydrofobních rozpouštědel jsou zahrnuty sterilní rostlinné oleje a estery vyšších mastných kyselin. Mezi nejpoužívanější rostlinné oleje patří kukuřičný, bavlníkový, podzemnicový, sezamový a sójový. Používají se nejčastěji jako vehikula v případě lipofilních léčivých látek s požadavkem postupného uvolňování některých hormonů (progesteron, testosteron) a vitamínů (např. vitamín K, E). Takto použité oleje musí být metabolizovatelné a tekuté za pokojové teploty. Jsou dány specifické požadavky na obsah volných mastných kyselin, musí splňovat limity na jodové číslo, číslo zmýdelnění a kyselosti, nesmí rychle žluknout. K esterům můžeme zařadit isopropyl myristát, benzylalkohol a ethyl oleát.¹²

6.3.2 Protimikrobní látky

Protimikrobní látky brání množení a růstu mikroorganismů náhodně zavlečených při odebrání jednotlivých dávek. Zajišťují mikrobiologickou čistotu léků, vyjadřuje se povoleným počtem mikroorganismů v 1 ml nebo 1 g přípravku. Jsou vhodné pro vícedávkové injekce, nejsou přípustné u infuzí, dále u jednodávkových injekcí, kde neproběhla závěrečná sterilizace. Zabraňují sekundární kontaminaci. Tyto látky se nemusí užít, pokud samotný přípravek vykazuje přiměřené protimikrobní vlastnosti a jestliže objem podávaný v jednotlivé dávce je vyšší než 15 ml, není-li zdůvodněno jinak.² Dále se nepřidává, pokud se přípravek aplikuje způsobem, u kterých není z lékařských důvodů protimikrobní látka přijatelná, např. při intracisternálním,

epidurálním, intrathekálním podání nebo jinou cestou, při níž se injekce dostane do styku s mozkomíšním mokem, při podání nitroočním nebo retrokulárním. Jejich koncentrace je kvůli toxicitě limitována.

Benzylalkohol, fenol, parabeny, chlorkresol, fenoxylethanol a thiomersal jsou nejvíce používanými protimikrobními přísadami v injekčních přípravcích.¹⁴ Tyto přípravky se dodávají v jednodávkových obalech.² Množství aplikovaného intravenózního fenolu by nemělo přesáhnout 50 mg za 10 hodin. U inzulínu se využívá jako jediná protimikrobní látka *m*-kresol.¹⁴

Použití kvalitních výchozích surovin, z hlediska nejen chemické, ale i mikrobiální čistoty, zvyšuje efektivitu aseptické práce a usnadňuje terminální sterilizaci produktu. Od přípravků s obsahem rtuti (např. dusičnan fenylrtuťnatý) se postupně upouští vzhledem k jejich toxicitě. V hydrofobních přípravcích se zdají být běžně používané protimikrobní přísady neefektivní.³

6.3.3 Pufry

Pufry mají za úkol udržet stálé pH roztoku, a tím zabránit narušení stability možnou chemickou nebo fyzikální (nejvíce u proteinů agregaci a precipitaci) degradaci účinné látky v důsledku výkyvů pH. Jejich pufrovací kapacita by měla být co nejmenší, aby nezasahovaly do přirozeného pufrovacího systému těla. Hodnota pH extracelulární tekutiny kolísá u zdravých osob s průměrem 7,4.¹⁵ Aplikace roztoků s pH nižším než 3 je značně bolestivá, na druhé straně pH větší než 9 je rizikové z hlediska možnosti vzniku nekrózy.

Krev má sama o sobě značné pufrovací schopnosti, je proto možné intravenózně aplikovat vodné roztoky o pH 3 - 10 (tzv. euacidní). Dostatečně pomalu podanou injekci umožníme pufrovacím systémům krve rychlou úpravu na fyziologické pH. V případě intramuskulárního a subkutánního podání musí být aplikované roztoky izoacidní. Neupravují se pouze infuzní roztoky, jejichž pH přímo ovlivňuje acidobazickou rovnováhu.

Ovlivňují také rozpustnost některých léčiv a jejich biodostupnost. V úvaze se musí brát, že přidávkem pufru dojde k ovlivnění osmotického tlaku přípravku. Jejich

nevýhoda je taková, že katalyzují rozkladné reakce léčiv.³ Použití pufrů je tedy do jisté míry kompromisem mezi fyziologickými požadavky na pH a formulačními požadavky na stabilitu přípravku. Pufry octanové, fosforečnanové, glutamanové a citronanové se užívají nejčastěji.¹²

6.3.4 Antioxidanty

Pod pojmem oxidace se rozumí chemický rozkladný proces. Obsah účinných látek se nejen mění, ale může docházet i k tvorbě dráždivých a toxických produktů, které mohou mít neblahý vliv na organismus. Vzdušný kyslík, světlo (zejména UV záření), vlhkost prostředí a přítomnost iontů některých kovů urychlují tento proces.

Antioxidant brání průběhu prvních fází oxidačních reakcí léčiv jen v případě, že je rozpuštěný.¹² Je důležité rozlišovat antioxidanty rozpustné ve vodě a v oleji. Mezi hydrofilní antioxidanty se řadí kyselina askorbová, siřičitan a disiřičitan sodný a hydrogenuhličitan sodný. Dále užívané inertní plyny např. dusík, argon a oxid uhličitý vytlačí vzdušný kyslík. Hydrofobními antioxidanty jsou butylhydroxyanisol (BHA), butylhydroxytoluen (BHT), nordihydroguajaretová kyselina (NDGA) a tokoferoly (α , β , γ). Chrání před oxidací tyto látky - živočišné tuky, tuk z ovčí vlny, rostlinné oleje nebo včelí vosk, které obsahují dvojně vazby. Spolu s antioxidanty se používají látky, synergisté, které zvyšují jejich účinek a umožňují nižší koncentrace. Příkladem je kyselina citronová, vinná, fosforečná, edetová, aminokyseliny a edetan disodný.¹²

6.3.5 Izotonizační přísady

Je důležité, aby parenterálně aplikované přípravky byly izotonické s fyziologickými tekutinami, ovšem u některých nízkoobjemových injekcí aplikovaných intravenózně izotonicita není podmínkou. Tyto přísady snižují bolestivost při parenterální aplikaci. Přípravky podávané jinými způsoby podání, zejména aplikované do očí a míšni tekutiny, izotonické být musí. Subkutánní a intramuskulární injekce by také měly být izotonické, aby se zabránilo bolesti a podráždění tkání. Tělní tekutiny, včetně krve a slz, mají za normálních podmínek osmotický tlak odpovídající 0,9% roztoku

chloridu sodného.³ Izotonizují se roztoky hypotonické.² K tomu se používá např. chlorid sodný, glukosa, mannitol nebo izotonická vodná vehikula jako je roztok chloridu sodného nebo Ringerův roztok.¹² Jako izotonizační přísadu např. u inzulínových přípravků lze použít i glycerol.³

6.3.6 Tenzidy

Tenzidy jsou látky, které se používají ke stabilizaci suspenzí, emulzí, nebo k solubilizaci léčiv, mají povrchovou aktivitu. Snižují povrchovou či mezifázovou energii, a proto se samovolně hromadí na fázovém rozhraní.¹⁶

Skládají se z lipofilní a hydrofilní složky a rozlišujeme je na iontové a neiontové podle jejich schopnosti disociace ve vodě. Příkladem může být sorbitan oleát, polysorbát 80, lecitin, polyetylen glykol a poloxamery.¹²

6.4 *Kontrola kvality parenterálních přípravků*

Pro zajištění kvality a bezpečnosti, musí parenterálnía projít zkouškami jakosti. Zkoušky, jejich postup a kritéria hodnocení jsou dána lékopisem.

6.4.1 Mikrobiální čistota

Parenterální přípravky musí vyhovovat zkoušce na sterilitu. Tuto metodu řadíme mezi zkoušky biologické. Provádí se za aseptických podmínek, aby nedocházelo k falešně pozitivním výsledkům. Používají se materiály a metody určené k zajištění sterility, zabránění kontaminace a množení mikroorganismů. Provádí se buď kultivací filtrační membrány (velikost pórů maximálně 0,45 μm), nebo očkování vhodných živných půd. Kultivační testy se provádí alespoň na dvou validovaných živných půdách - např. thioglykolátová půda, která se používá pro anaerobní bakterie. Půda z hydrolyzátů sóji a kaseinu je vhodná pro houby a aerobní bakterie. Potom se půdy makroskopicky zhodnotí. Pokud je pozorován růst mikroorganismů, přípravek nevyhovuje zkoušce na sterilitu.²

6.4.2 Apyrogenita

Injekce a infuze musí vyhovovat zkoušce na bakteriální endotoxiny nebo pyrogenní látky, musí být tedy apyrogenní. Zkouška na pyrogenní látky spočívá v měření vzestupu rektální teploty vyvolaného u králíků intravenózní injekcí sterilního roztoku zkoušené látky. Neprovádí se, je-li požadována zkouška na bakteriální endotoxiny.² Zkouška na bakteriální endotoxiny se používá k detekci nebo stanovení endotoxinů pocházejících z gramnegativních bakterií. Je velmi citlivá, specifická, jednoduchá a spolehlivá.

6.4.3 Přítomnost částic

Parenterální přípravky nesmí obsahovat cizorodé, pohyblivé a nerozpuštěné částice. Nepřítomnost těchto částic zajistí při výrobě vhodné metody. Částice mohou způsobit embolii, flebitidu nebo tvorbu granulomů, a tím poškodit organismus. Do parenterálních přípravků se mohou dostat cizorodé částice již při výrobě, z aplikačních pomůcek, při neodborné manipulaci. Mohou pocházet i z léku, jedná se o endogenní cizorodé částice, vytváří se agregací, která je součástí dlouhodobého skladování, přesycení nebo polymerace.⁶ V rámci správné výrobní praxe se provádí u každého přípravku hodnocení kontaminace viditelnými částicemi (nepatří sem bubliny). Tato zkouška se hodnotí vizuálně. Pozorovací jednotku tvoří svislá černá a bílá deska, zdroj světla, kterým jsou 2 zářivky o výkonu 13 W s intenzitou osvětlení 2000 - 3750 lx (lux). Každý přípravek se pozoruje a zaznamenává se počet částic.² Druhým typem hodnocení kontaminace částic je pod hranicí viditelnosti. To se provádí buď principem blokování světla, nebo mikroskopicky. První metodu lze použít u čirých přípravků s nízkou viskozitou. Takto můžeme získat údaje o velikosti a počtu cizorodých částic. Přístroj se nekalibruje pomocí částic známých velikostí v rozmezí 10 - 25 μm . Průměrný počet přítomných částic ve zkoušené jednotce musí vyhovovat stanovené maximální hodnotě. Mikroskopicky se zkoušejí emulze, koloidní roztoky a přípravky s lipozomy. Počítají se částice o velikosti 10 μm a větší a částice o velikosti 25 μm a větší. Jejich počet nesmí překročit maximální hodnotu.²

6.4.4 Využitelný objem

U parenterálních přípravků se provádí zkouška na využitelný objem.² Na obalu přípravku je uveden jmenovitý objem (deklarovaný) a naplněný objem musí zajistit odebrání tohoto jmenovitého objemu běžnou technikou. Skutečný (využitelný) objem nesmí představovat riziko pro pacienta v případě, že by byl aplikován celý. V praxi toto znamená, že se kromě infuzí obaly plní v mírném nadbytku.

6.4.5 Obaly

Obaly pro parenterální přípravky jsou vyrobeny, pokud možno, z materiálů dostatečně transparentních, aby byla možná vizuální kontrola obsah, s výjimkou obalů pro implantáty a v jiných zdůvodněných a schválených případech.² Parenterální přípravky se dodávají ve skleněných obalech, plastových, nebo to mohou být již předplněné injekční stříkačky. Parenterálie se skladují ve sterilních vzduchotěsných zabezpečených obalech.

Těsnost obalů se zajišťuje vhodným způsobem. Uzávěry jsou těsné, zabraňující kontaminaci mikroorganismy nebo jiným znečištěním a dovolují obvykle odebrání části nebo celého obsahu bez odstranění uzávěru. Plastové materiály nebo elastomery použité k jejich výrobě jsou dostatečně pevné a pružné, aby dovolily průnik jehly při co nejmenším odlučování částic. Uzávěry vícedávkových obalů jsou dostatečně pružné, aby zajistily uzavření vpichu po vytažení jehly.^{2,17} Vzduchotěsnost ampulí se zkouší jejich ponořením do 1% roztoku methylenové modři a změnou tlaku. Sleduje se změna zbarvení roztoku. Změnou okolního tlaku dojde k nasátí obarveného roztoku dovnitř ampulky, a tím k identifikaci porušeného obalu. Druhou možností je vkládání vysokofrekvenčního napětí na obal. Zvýšení konduktivity indikuje nežádoucí přítomnost tekutiny z vnějšku.³

6.4.6 Označování parenterálií

Označení parenterálního přípravku musí lékaři nebo jinému uživateli poskytnout veškeré informace potřebné k zajištění bezpečného a správného užití přípravku buď přímo na primárním obalu, nebo v přiložené příbalové informaci. Na štítku lze nalézt

název přípravku, obsah léčiva v procentech tekutého přípravku, množství aktivní látky v suchých injkcích, objem tekutiny, který musí být přidán k přípravě injekce nebo suspenze z prášku, způsob podání, podmínky skladování a datum expirace. Dále se uvádí druh vehikula a obsah dalších látek v případě, že byly přidány ke zvýšení stability nebo účinnosti. Štítek uvádí i informaci o výrobcí nebo distributorovi a číslo šarže nezbytné k eventuelnímu dohledání kompletní historie přípravku. Rozměry etikety nesmí být příliš velké, aby umožnily vizuální kontrolu obsahu.^{3,17} Literatura a štítky k produktům, kde je osmotická koncentrace významná, by měly obsahovat údaj o osmolalitě a v mnoha případech i osmolaritě.¹⁸ Na štítcích a v dokumentaci k parenterální výživě mnohdy nejsou žádné informace o osmotické koncentraci nebo je vyjádřena nejasně.^{19,20}

6.5 Osmotický tlak

Důležitou roli ve všech biologických procesech při aplikaci parenterálních přípravků hraje znalost osmotického tlaku. Spolu se zvýšením teploty varu, snížením teploty tuhnutí a snížením tenze par patří mezi koligativní vlastnosti roztoku.¹⁸ Roztoky látek, které mají stejné koligativní vlastnosti, jsou navzájem izotonické.

Koncentrace rozpuštěných látek se v parenterálních roztocích obvykle uvádí v molaritě, tj. počtu molů (příp. milimolů) látky v litru roztoku (mol/l). Pro pochopení účinku parenterálií však musí být koncentrace chápána také v osmotických souvislostech. Pokud vodné roztoky přicházejí do kontaktu s tělesnými tkáněmi, vyvolávají v nich přítomné částice osmotické děje. Osmotický tlak parenterálních přípravků tak přímo ovlivňuje rovnováhu tělesných tekutin v extracelulárním a intracelulárním prostoru. Tento vliv je tím významnější, čím je koncentrace přípravku vyšší.²¹

Jestliže dva roztoky o různé koncentraci částic jsou odděleny semipermeabilní membránou, voda začne přecházet přes membránu z roztoku s nižší koncentrací do roztoku s vyšší koncentrací, dokud se koncentrace nevyrovnají.¹⁸ Pohyb vody je závislý na koncentraci obou roztoků a na druhu semipermeabilní membrány.²² Tento pohyb vody je označován termínem osmóza a potřebný tlak k zastavení tohoto

pohybu se nazývá osmotický tlak. Velikost osmózy je dána rozdílem osmotických tlaků na obou stranách polopropustné membrány. Osmóza je vlastně specifickým příkladem difúze, tedy pasivního transportu. Polopropustná membrána je v tomto případě propustná pro rozpouštědlo a méně propustná nebo nepropustná pro rozpuštěné látky.

Izotonickým roztokem rozumíme roztok, který má stejnou hodnotu osmotického tlaku jako v místě podání. Pokud je hodnota menší, je roztok hypotonický, naopak při hodnotě vyšší se jedná o hypertonický roztok. Při podání velkého objemu hypertonické infuze dochází k řadě komplikací: hyperglykémie, glykosurie, intracelulární dehydratace, osmotická diuréza, ztráta vody a elektrolytů, celková dehydratace, tromboflebitidy, až zástava srdce, krvácení do mozku a koma. Přívod velkého množství hypotonické tekutiny způsobí otok červených krvinek, hemolýzu a přesun vody do intracelulárního prostoru.¹⁸ Osmotický tlak roztoku by měl tedy co nejvíce odpovídat prostředí v místě aplikace.

Osmotický tlak závisí na celkovém počtu částic přítomných v roztoku bez ohledu na jejich chemickou povahu a je závislý na teplotě.²⁰ Je tvořen ionty, ale také neionizovanými molekulami a makromolekulami, přičemž nezávisí na jejich molekulové hmotnosti. Částice s větší kinetickou energií se srážejí s částicemi s menší energií a část své energie jim předají. Podobně velké pomalu se pohybující částice a malé rychle se pohybující částice mají v celkovém průměru stejnou energii. Každá částice v roztoku přispívá k celkovému osmotickému tlaku stejnou měrou, nehlédě na její velikost. Celkový osmotický tlak roztoku je tedy určen koncentrací roztoku ve smyslu množství rozpuštěných částic.

Kromě koncentrace látky je pro osmotický efekt roztoku podstatná také disociace látky a na rozdíl od neelektrolytů je osmotická koncentrace elektrolytů vždy vyšší než látková koncentrace. Osmotická koncentrace se proto vyjadřuje v osmolech (osm). Osmol je definován jako hmotnost rozpuštěné látky v roztoku v gramech, který svým osmotickým tlakem odpovídá 1 molu ideálně se chovajícího roztoku neelektrolytu.²³ V praxi se nejčastěji využívá jako miliosmol (mOsm). Osmotický tlak lze vypočítat z molekulové hmotnosti rozpuštěné látky. Celkovou hodnotu

významně ovlivňují interakce, které působí mezi částicemi v roztoku. U silných elektrolytů, které v roztoku kompletně disociují, dochází v důsledku těchto interakcí k poklesu osmotické aktivity roztoku.²⁴

V ideálním roztoku, kdy mezi sebou rozpuštěné částice neinteragují, můžeme osmotický tlak (π) vypočítat podle rovnice:²⁵

$$\pi = R \cdot T \cdot m \quad (1)$$

Kde R je univerzální plynová konstanta ($8,314 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$), T je absolutní teplota (K) a m je molální koncentrace v mol/kg. Jednotkou osmotického tlaku je kilopascal (kPa). Přímé měření osmotického tlaku je z důvodu závislosti na teplotě poměrně komplikované, v praxi se více používá osmotické koncentrace – osmolality.

6.6 Osmotická koncentrace

S osmotickým tlakem se používají v souvislosti parenterálních přípravků dva termíny - osmolalita m_{os} a osmolarita c_{os} . Často se používají nesprávně nebo jsou zaměňovány zdravotnickými pracovníky i v literatuře. Při použití termínu osmolarita, nelze v některých případech rozpoznat, zda byla osmolarita skutečně spočítána, jakou metodou, nebo zda se jedná o nepřesnou terminologii. Někdy je velice obtížné stanovit, která metoda výpočtu byla použita. Na první pohled není zřejmý velký rozdíl mezi oběma pojmy, jednotlivé hodnoty se však mohou lišit až o 20 % i více.¹⁸

6.6.1 Osmolalita

Osmolalita (m_{os}) je osmotická koncentrace roztoku vyjádřená jako celkové množství osmoticky aktivních částic rozpuštěných v určité hmotnosti rozpouštědla, kterým je nejčastěji voda. Vyjadřuje se v osmolech na kilogram (osm/kg), ale v praxi se častěji používá jednotka miliosmol na kilogram rozpouštědla (mOsm/kg). Osmolalita je dána vztahem:²

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

kde m je molalita (mol/kg), n udává počet částic a ϕ je molální osmotický koeficient. Pokud není roztok ionizován, $n = 1$. Dojde-li k ionizaci, vyjadřuje n celkový počet částic přítomných v roztoku nebo vytvořených solvolýzou z jedné molekuly

rozpuštěné látky. Molalita roztoku je definována jako počet molů rozpuštěné látky na kilogram rozpouštědla. Hodnota molálního osmotického koeficientu závisí na koncentraci a charakteru rozpuštěných látek a na chemických vlastnostech roztoku. Získává se experimentálně měřením snížení bodu tuhnutí roztoků o různých koncentracích. Jeho hodnota je menší než 1 a snižuje se s rostoucí koncentrací rozpuštěné látky.²⁶

Osmolalita séra se u člověka pohybuje v rozmezí 275 – 295 mOsm/kg.²⁷ Za normálních okolností tělo mechanismy homeostázy udržuje hodnotu osmotické síly v odchylkách do 1 %. Pokud se osmolalita začne zvyšovat, je to provázeno typickými symptomy od žízně, suchých sliznic, slabosti, přes dezorientaci, posturální hypotenzi až otupělost a koma. Snížení se naopak projevuje bolestí hlavy, ospalostí, slabostí, dezorientací, křečemi, otupělostí a v závažných případech až komatem.¹⁸

Teoreticky by všechny čtyři koligativní vlastnosti mohly být použity k měření osmolality. Nejjednodušší metoda, která je také nejčastěji používána je založena na principu měření snížení teploty tuhnutí (ΔT) pomocí osmometru.²⁶

$$\Delta T = K_k \cdot m_{os} \quad (3)$$

K_k je molální kryoskopická konstanta vody, která je rovna $1,86 \text{ K} \cdot \text{kg} \cdot \text{mol}^{-1}$.

Z výše uvedeného vyplývá, že osmolalitu můžeme vyjádřit jako:²

$$m_{os} = \frac{\Delta T}{1,86} \quad (4)$$

K měření se používá přístroj osmometr, který se skládá ze zařízení zajišťující chlazení nádoby během měření, mixéru, jenž míchá vzorek a systému měřící teplotu. Kalibrace přístroje se provede na začátku měření pomocí standardních roztoků, poté následuje měření vlastních roztoků. Při vlastním měření je vzorek podchlazen, zmrazení je iniciováno zvukovými vibracemi a následně je vzorek opět zahříván k bodu tuhnutí. Termistor obsahující elektrický odpor citlivý na teplotu, mezitím zaznamenává teplotu vzorku. Osmolalita se odečte přímo na přístroji nebo se vypočítá ze snížení teploty tuhnutí (rovnice 4).²

6.6.2 Osmolarita

Osmolarita c_{os} je vyjádřena jako celkové množství osmoticky aktivních částic rozpuštěných v 1 litru roztoku. Jednotkou je osmol na litr roztoku (osm/l), častěji v menších jednotkách jako miliosmol na litr roztoku (mOsm/l). Je to teoretická hodnota, proto ji nemůžeme zjistit experimentálně. Vypočítáme ji buď teoreticky (rovnice 5)²⁶, nebo z naměřené hodnoty osmolality (rovnice 6, 7):²⁶

$$c_{os} = n \cdot c \quad (5)$$

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

$$c_{os} = \frac{1000 \cdot m_{os}}{(1000/h + \sum M_0 \cdot V_g)} \quad (6)$$

h představuje hustotu roztoku (g/ml), M_0 je navážka látky (g), m_{os} osmolalita (mOsm/kg) a V_g (ml/g) znamená měrný specifický objem dané látky v roztoku, který vyjadřuje objem 1 g rozpuštěné látky.

Osmolaritu můžeme určit také na základě koncentrace vody v roztoku z jeho hustoty a hmotnosti látky v roztoku:²⁶

$$c_{os} = m_{os} \cdot (h - C) \quad (7)$$

Pokud máme stejnou hmotnost dané látky, kterou rozpustíme v prvním případě v 1 kg rozpouštědla, v druhém případě v 1 litru rozpouštědla, potom v druhém případě je roztok koncentrovanější, neboť v případě prvního roztoku rozpuštěná látka přispěla ke zvětšení objemu, a tím se roztok naředil.

Teoreticky vypočítána osmolarita (podle rovnice 5)²⁶ nesouhlasí s výsledkem naměřené osmolality. Tělní tekutiny mají poměrně nízké koncentrace iontů a relativně konstantní teplotu. Rozdíl mezi osmolalitou a osmolaritou plazmy je přibližně 0,5 mOsm při pokojové teplotě a okolo 1,0 mOsm při 37 °C.¹⁸ Termíny osmolarita a osmolalita jsou často nesprávně zaměňovány a celkem běžně se vyjadřuje osmolalita nesprávně v jednotkách mOsm/l.

6.7 Draslík - kalium

Draselný kationt je hlavním intracelulárním kationtem, jeho distribuce je ve všech tkáních. V buňkách je udržován činností sodíkové pumpy, která základním způsobem přispívá k vytvoření elektrického potenciálu. Významně také ovlivňuje nervosvalovou dráždivost, v intracelulárním prostředí se podílí na osmotické homeostáze buněk.²⁷ Jen 2 % celkového množství kalia se v těle nachází extracelulárně v plazmě, a proto lze jen velmi obtížně usuzovat ze sérové koncentrace kalia na jeho celkovou zásobu v těle.²⁸ Jakékoli změny v extracelulárním prostředí, zejména poruchy rovnováhy mezi vodou a sodným kationtem, se musejí posuzovat s přihlédnutím k zásobě draselného kationtu v buňkách.²⁷ Lépe vypovídá o množství kalia v organismu jeho bilance srovnáním příjmu s výdejem do moči za 24 hodin.²⁸ Obsah kalia dosahuje u lidí vrcholu kolem 20 let: u mužů 55 - 60 mmol/kg, u žen 40 - 45 mmol/kg.²⁷

Hyperkalémie i hypokalémie blokují převod vzruchu a tyto poruchy jsou tím nebezpečnější, čím rychleji vznikají. Hypokalémie je vždy příznakem nedostatku intracelulárního kalia, při hyperkalémii může být koncentrace intracelulárního kalia normální nebo snižená. Častou příčinou hyperkalémie je acidóza. Je tedy nutné hodnotit kalium v plazmě ve vztahu k pH krve.

Hypokalemie je pojem označující pokles koncentrace plazmatického draselného kationtu pod 3,8 mmol/l.²⁷ Příčinou bývá intenzivní léčba diuretiky, diabetická ketoacidóza a léčba inzulinem, betamimetika. Z patologických stavů je nejčastější příčinou hypokalémie zvracení, ileus, projímadla, nedostatečné hrazení při umělé výživě atd. Klinicky se projevuje svalovou slabostí, polykacími obtížemi, zácpou, sníženými reflexy. Pro substituci kalia platí, že zvýšení o 1 mmol/l bude při výchozích hodnotách kalia nižších než 3 mmol/l, potřeba nejméně 200 mmol kalia. Rychlost infuze nemá přesahovat 10 - 20 mmol za hodinu a v extrémním případě 40 mmol za hodinu. Denní množství substituovaného kalia se pohybuje od 100 - 200 mmol za den.²⁸

Hyperkalemie je stav se zvýšením plazmatické koncentrace kalia nad 5,3 mmol/l.²⁷ Velmi častou příčinou je acidóza při renální insuficienci, pooperační a poúrazové

stavy, podávání kalium šetřících diuretik, betablokátory. Léčebně je možné zasáhnout podáním iontoměníčů, vyloučit iatrogenní příčiny, korigovat acidózu a v naléhavých případech podat infuzi glukózy s inzulinem, dále podání bikarbonátu sodného v dávce 50 - 100 ml.²⁸

K ochraně myokardu před ischemickým poškozením během srdečního výkonu se používá kalium, díky kterému dochází k srdeční zástavě. Je součástí všech kardioplegických roztoků a jeho obvyklá cílová koncentrace v podávaném roztoku se pohybuje mezi 15 - 30 mmol/l. Dalším iontem s negativně inotropní aktivitou je magnézium. Důležitou součástí kardioplegického roztoku je i jeho pH. Mělo by se pohybovat na mírně alkalické straně v rozmezí 7,6 - 7,8; k tomu se používá určité množství bikarbonátu nebo tromethaminu. K prevenci buněčného edému se přidává i glukóza nebo mannitol. Mohou se přidávat i některé léky - např. prokain, který působí jako lokální anestetikum.²⁹

Další nezbytnou podmínkou úspěšné ochrany myokardu před ischemickým poškozením je dokonalá hypotermie. Nosičem dané směsi iontů je krystaloidní roztok ochlazený na teplotu 4 - 8 °C. Kardioplegický roztok se obvykle aplikuje antegrádně přetlakovou infuzí. Podává se po naložení svorky na aortu speciální kanylou buď do jejího kořene, nebo přímo do koronárních ústí v případech, kdy je přítomna aortální insuficience. Pokud není doporučeno jinak, pohybuje se jeho úvodní dávka kolem 10 ml/kg. Další dávky se opakují v pravidelných 20 - 40 minutových intervalech.

Mezi základní a nejpoužívanější kardioplegický roztok patří koncentrát roztoku St. Thomas Hospital, pod názvem Solutio Thomas sterilisata Ardeapharma (složení viz Tab. 1)³⁰. Příslušná dávka koncentrátu se přidá do 1000 ml Ringerova roztoku.²⁹

Tab. 1: Složení Solutio Thomas sterilisata Ardeapharma

Složení	Množství
Magnesii chloridum hexahydricum	162,65 g
Kalii chloridum	59,60 g
Procaini chloridum	13,60 g
Acidum hydrochloridum 1 mol/l	1,00 ml
Natrii pyrosulfis	0,01 g
Aqua pro iniectioe ad	1000,0 ml

7 Experimentální část

7.1 Použité suroviny

Ultra čistá voda, Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové

Chlorid sodný - Kalii chloridum, Ph.Eur. 6.2, Dr. Kulich Pharma, s.r.o., Hradec Králové

Mléčnan sodný - Natrii lactatis solutio, 60,61% roztok, Purac Biochem BV, ArdeaPharma a.s., Ševětín

7.2 Použité přístroje

Váhy Acculab Atilon ATL-4202-V, firma Sartorius Group, Německo. $d = 0,01$ g

Analytické váhy Kern ABJ 120-4M, Kern & Sohn GmbH, Německo. $d = 0,1$ mg

Ultrazvuková lázeň RK 106, Bandelin Sanorex, Německo.

Mikropipeta Eppendorf Research, 20 - 200 μ l.

Hustoměr DMA 4100 M, Anton Paar GmbH, Rakousko.

Automatický semi-mikroosmometr, K-7400, Knauer GmbH, Německo.

7.3 Příprava roztoků

Připravila jsem molální (mol/kg) a molární (mol/l) roztoky chloridu draselného v koncentračním rozmezí 0,01 - 0,2 mol/kg resp. mol/l a izotonické směsi chloridu draselného a laktátu sodného.

Příprava molálních roztoků

Na analytických vahách jsem navážila vypočítané množství látky s přesností na 0,1 mg. Navážku jsem rozpustila v 1,0 kg ultra čisté vody, kvantitativně převedla do zásobní lahve a důkladně promísila.

Příprava molárních roztoků

Na analytických vahách jsem navážila vypočítané množství látky s přesností na 0,1 mg. Navážku jsem rozpustila v ultra čisté vodě předem vytemperovanou na

20 ± 0,5 °C. Roztok jsem kvantitativně převedla do odměrné baňky, doplnila na potřebný objem po rysku a promísila.

Roztoky nebyly uchovávány více než 24 hodin, jejich příprava byla vždy v den měření. Použila jsem je k měření osmolality a hustoty.

Příprava směsí izotonických roztoků chloridu draselného a mléčnanu sodného

Připravila jsem izotonické roztoky chloridu draselného a mléčnanu sodného v molální koncentraci a jejich směsi v různém poměru. Složení a značení směsí je uvedeno v tabulce 2. Navážky jsem vypočítala podle zastoupení jednotlivé látky ve směsi. Izotonická směs 1/5 obsahovala jeden díl chloridu draselného a čtyři díly mléčnanu sodného atd.

Navážky chloridu draselného a mléčnanu sodného, vypočítané pro každý z nich v izotonické směsi, jsem použila i pro přípravu jednotlivých **dílčích roztoků** těchto látek.

Tab. 2: Kódy a složení roztoků chloridu draselného (KCl) a mléčnanu sodného (NaL) a jejich izotonických směsí

kód	M ₀ (g)		obsah v %		molalita (mol/kg)
	KCl	NaL	KCl	NaL	
1/0	11,9000	0,0000	100,00	0,00	0,160
1/3	3,9667	18,9188	33,33	66,67	0,156
2/3	7,9333	9,4594	66,67	33,33	0,158
1/2	5,9500	14,1891	50,00	50,00	0,157
1/5	2,3800	22,7026	20,00	80,00	0,155
2/5	4,7600	17,0269	40,00	60,00	0,156
3/5	7,1400	11,3513	60,00	40,00	0,157
4/5	9,5200	5,6756	80,00	20,00	0,158
0/1	0,0000	28,3782	0,00	100,00	0,153

7.4 Použité metody

7.4.1 Měření hustoty

Hustotu roztoků h (g/ml) jsem měřila na hustoměru DMA 4100 M při 20 °C.

Po zapnutí přístroje je třeba ho nechat 15 minut stabilizovat. Na začátku měření je důležité ověřit přesnost nastavení přístroje pomocí kontroly měření hustoty vzduchu a hustoty vody, předem odpěněné v ultrazvukové lázni při 20 °C.

Naplňenou injekční stříkačku jsem připojila k bočnímu vstupu přístroje, důkladně jsem propláchla měřící celu a poté ji naplnila cca 1,5 ml roztoku. Vzorek musel být bez bublin, což jsem kontrolovala v okénku přístroje. Hustotu jsem měřila při 20 °C, každé měření jsem prováděla minimálně 5 krát.

Po skončení práce na hustoměru je třeba celu několikrát propláchnout čistou vodou a vysušit vzduchem.

Spočítala jsem průměrnou hodnotu a směrodatnou odchylku. Naměřené hodnoty jsem uvedla do Tab. 3, Tab. 4. a Tab. 10.

7.4.2 Měření osmolality

Osmolalitu roztoků m_{os} (mOsm/kg) jsem měřila na automatickém osmometru K-7400. Přístroj umožňuje měření osmolality i kryoskopické hodnoty.

Na začátku měření jsem nejdříve provedla kalibraci přístroje. Ta se provádí na hodnotu 0 mOsm/kg pomocí ultra čisté vody a na hodnotu 400 mOsm/kg standardem, kterým je roztok chloridu sodného připravený rozpuštěním 12,687 g chloridu sodného v 1,0 kg vody.

Před vlastním měření vzorků jsem si změřila osmolalitu porovnávacích roztoků chloridu sodného připravených podle ČL 2009 - Doplněk 2012, ³¹ jejichž skutečná osmolalita byla v rozmezí 100 - 700 mOsm/kg. Z výsledků měření jsem získala kalibrační rovnici:

$$y = 0,998012 \cdot x - 0,966667 \quad (9)$$

kde x vyjadřuje ideální osmolalitu v mOsm/kg a y je naměřená hodnota osmolality v mOsm/kg.

Po změření kalibrační křivky se zkumavka naplní pomocí mikropipety 150 μl vzorku. Vložila jsem ji do komory, nechala vytemperovat a změřila. Po naměření hodnoty jsem počkala na roztátí vzorku, zamíchala ho pomocí vibrátoru, zkontrolovala, zda v něm nejsou bublinky a znovu změřila osmolalitu. Před každou výměnou nového vzorku jsem zkumavku důkladně vymyla a vysušila.

Každý vzorek jsem proměřovala 5 krát. Z naměřených hodnot jsem spočítala průměr, směrodatnou odchylku a do upravené kalibrační rovnice (9) jsem dosadila za y naměřený průměr osmolality a počítané x vyjadřuje skutečnou osmolalitu (mOsm/kg). Výsledky jsem uvedla do Tab. 5 a Tab. 6 pro molální i molární roztoky chloridu draselného, do Tab. 15 jejich izotonické směsi v molální koncentraci a do Tab. 11, 12 pro dílčí molální roztoky chloridu draselného a mléčnanu sodného.

7.5 Zpracování výsledků

Výsledky jsem zpracovala v programu Excel. Průměrné hodnoty naměřené hustoty při 20 °C jsem použila pro vzájemné převody koncentrací a odhad osmolarity.

7.5.1 Převody koncentrací

U molálního roztoku známe naměřenou hodnotu hustoty vzorku a celkovou hmotnost molálního roztoku M_r (g), která je dána součtem hmotnosti vody M_v (g), jež byla vždy 1000,0 g a navážky látky M_0 (g). Celkový objem roztoku V_r (ml) můžeme vypočítat jako podíl hmotnosti M_r (g) a průměrné hustoty h_m (g/ml). Získané hodnoty dosadíme do vzorce pro převod molality na molaritu.³²

$$c = \frac{m}{V_r} \quad (10)$$

kde c je molarita roztoku (mol/l), m značí molalitu roztoku (mol/kg) a V_r objem molálního roztoku (ml).

Výsledky a data potřebná k převodu jsou uvedeny v tabulkách číslo 7, 11, 12 a 13.

Objem V_r molárního roztoku byl vždy 1000,0 ml. K převedení molarity na molalitu se používá převodní faktor f . Je definován jako rozdíl hustoty roztoku h (g/ml) a navážky dané látky M_0 (g). Pro převod molarity na molalitu se využije rovnice:³²

$$m = \frac{c}{f} \quad (11)$$

kde m vyjadřuje molalitu (mol/kg), c molaritu (mol/l).

Výsledky výpočtů a data potřebná k převodu jsou uvedena v tabulce číslo 8.

7.5.2 Odhad měrného specifického objemu

Měrný specifický objem dané látky v roztoku V_g (ml/g) vyjadřuje objem 1 g rozpuštěné látky. K jeho odhadu musíme znát objem vody V_v v roztoku. U molárního roztoku jej spočítáme podílem hmotnosti vody M_v , která byla 1000,0 g a hustoty vody h_v při 20 °C, což je 0,9982 g/ml.³³ Objem vody v roztoku byl proto vždy 1001,803 ml. Po dosazení do rovnice (12) lze V_g vypočítat jako:

$$V_g = \frac{V_r - V_v}{M_0} \quad (12)$$

Objem molárního roztoku byl vždy 1000,0 ml. Při výpočtu objemu vody V_v (ml) v molárním roztoku je zapotřebí vycházet z předpokladu aditivity objemu rozpuštěné látky a objemu vody v celkovém objemu roztoku V_r (ml). Objem vody se vypočítá podle rovnice:

$$V_v = \frac{M_r - M_0}{h_v} \quad (13)$$

kde M_r jednotka značí hmotnost roztoku (g), M_0 je navážka látky (g) a h_v je hustota vody při 20 °C. Hmotnost roztoku je dána součinem hustoty molárního roztoku h_c (g/ml) a objemu molárního roztoku V_r (ml).

7.5.3 Odhad molárního objemu

Molální objem vyjadřuje změnu objemu roztoku po přidání jednoho molu látky. Lze ho odhadnout podobně jako měrný specifický objem z objemu roztoku V_r (ml) a objemu vody v roztoku V_v (ml):

$$V_{mol} = \frac{V_r - V_v}{N} \quad (14)$$

kde N je látkové množství rozpuštěné látky (mol).

Data potřebná k převodu a výsledky jsou uvedeny v Tab. 9, Tab. 11, Tab. 12 a Tab. 13.

7.5.4 Převod osmolality na osmolaritu

Teoretickou osmolaritu můžeme spočítat součinem molarity roztoku c (mol/l) a počtem částic n podle rovnice (5).²⁶

Pro další způsob převodu podle rovnice (6) je nutné znát naměřenou hodnotu osmolality m_{os} (mOsm/kg) a měrný specifický objem látky V_g (ml/g).²⁶

Poslední způsob zjištění osmolarity podle rovnice (7)²⁶ vychází z osmolality m_{os} (mOsm/kg) a koncentrace vody (g/ml), kterou vypočítáme rozdílem průměrné hustoty roztoku h (g/ml) a koncentrace rozpuštěné látky C (g/ml).

Výsledky a data potřebná k převodu jsou uvedeny v tabulkách 14 a 15.

8 Výsledky

Tab. 3: Vliv molální koncentrace na hustotu roztoků chloridu draselného

m (mol/kg)	Hustota (g/ml) při 20°C					Průměr	SD·10⁻⁵
	1	2	3	4	5		
0,010	0,9988	0,9988	0,9988	0,9988	0,9988	0,9988	0,0
0,020	0,9993	0,9993	0,9993	0,9993	0,9993	0,9993	0,0
0,030	0,9997	0,9998	0,9998	0,9998	0,9998	0,9998	4,5
0,040	1,0002	1,0003	1,0003	1,0003	1,0003	1,0003	4,5
0,050	1,0006	1,0007	1,0008	1,0008	1,0008	1,0007	8,9
0,060	1,0012	1,0012	1,0012	1,0012	1,0012	1,0012	0,0
0,070	1,0015	1,0017	1,0017	1,0017	1,0017	1,0017	8,9
0,080	1,0022	1,0022	1,0022	1,0022	1,0022	1,0022	0,0
0,090	1,0024	1,0026	1,0026	1,0026	1,0026	1,0026	8,9
0,100	1,0029	1,0031	1,0031	1,0031	1,0031	1,0031	8,9
0,160	1,0057	1,0059	1,0059	1,0059	1,0059	1,0059	8,9
0,200	1,0077	1,0078	1,0078	1,0078	1,0078	1,0078	4,5

Tab. 4: Vliv molární koncentrace na hustotu roztoků chloridu draselného

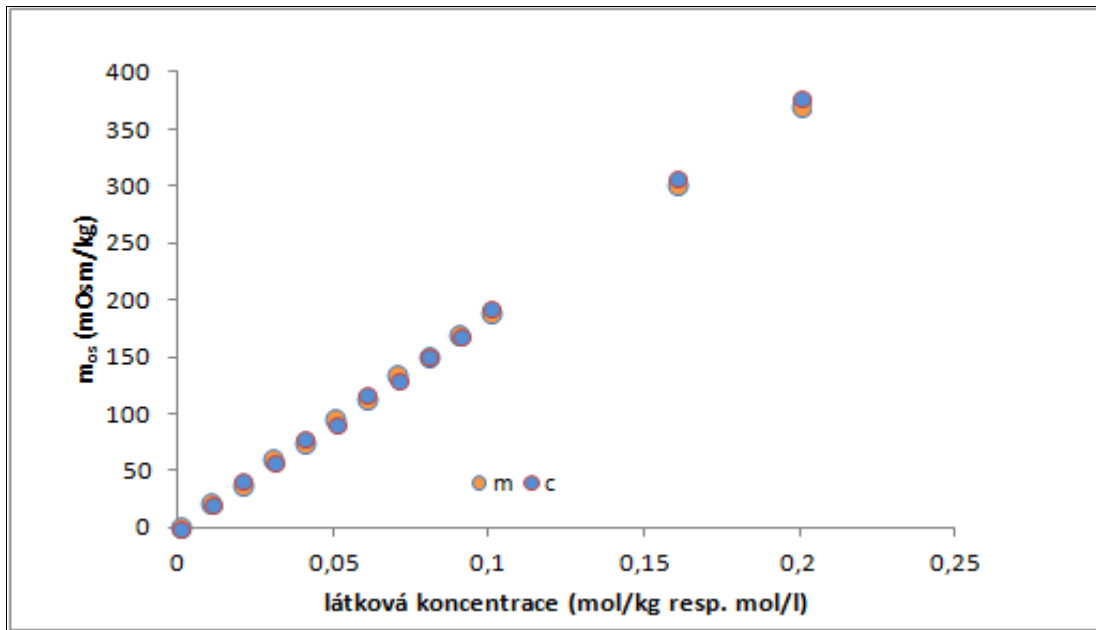
c (mol/l)	Hustota (g/ml) při 20°C					Průměr	SD·10 ⁻⁵
	1	2	3	4	5		
0,010	0,9989	0,9989	0,9989	0,9989	0,9989	0,9989	0,0
0,020	0,9993	0,9993	0,9993	0,9993	0,9993	0,9993	0,0
0,030	0,9998	0,9998	0,9998	0,9998	0,9998	0,9998	0,0
0,040	1,0003	1,0003	1,0003	1,0003	1,0003	1,0003	0,0
0,050	1,0008	1,0007	1,0008	1,0008	1,0008	1,0008	4,5
0,060	1,0013	1,0013	1,0012	1,0013	1,0013	1,0013	4,5
0,070	1,0017	1,0018	1,0018	1,0018	1,0018	1,0018	4,5
0,080	1,0022	1,0022	1,0022	1,0022	1,0022	1,0022	0,0
0,090	1,0027	1,0027	1,0027	1,0028	1,0028	1,0027	5,5
0,100	1,0031	1,0032	1,0032	1,0032	1,0032	1,0032	4,5
0,160	1,0051	1,0060	1,0060	1,0060	1,0060	1,0058	40,2
0,200	1,0077	1,0078	1,0078	1,0078	1,0078	1,0078	4,5

Tab. 5: Vliv molální koncentrace na osmolalitu roztoku chloridu draselného

m (mol/kg)	Osmolalita (mOsm/kg)					Průměr	SD
	1	2	3	4	5		
0,010	18	20	21	20	21	20,0	1,2
0,020	34	36	37	37	37	36,2	1,3
0,030	59	62	57	61	57	59,2	2,3
0,040	72	75	75	74	75	74,2	1,3
0,050	96	95	96	96	94	95,4	0,9
0,060	108	111	113	112	113	111,4	2,1
0,070	129	134	135	135	131	132,8	2,7
0,080	147	150	150	150	148	149,0	1,4
0,090	171	172	162	169	169	168,6	4,4
0,100	186	186	190	189	189	188,0	1,9
0,160	302	296	296	300	303	299,3	3,9
0,200	366	369	371	368	369	368,6	1,8

Tab. 6: Vliv molární koncentrace na osmolalitu roztoků chloridu draselného

c (mol/l)	Osmolalita (mOsm/kg)					Průměr	SD
	1	2	3	4	5		
0,010	18	19	20	22	21	20,0	1,6
0,020	37	42	41	43	41	40,8	2,3
0,030	57	57	55	57	57	56,6	0,9
0,040	76	78	79	77	78	77,6	1,1
0,050	88	88	90	90	92	89,6	1,7
0,060	114	116	116	118	117	116,2	1,5
0,070	127	132	130	124	130	128,6	3,1
0,080	150	148	152	150	148	149,6	1,7
0,090	169	164	164	169	170	167,2	2,9
0,100	192	189	193	192	193	191,8	1,6
0,160	302	302	304	308	310	305,2	3,6
0,200	372	376	372	379	381	375,9	3,3



Obr. 1: Závislost osmolality chloridu draselného na látkové koncentraci

Tab. 7: Vlastnosti molálních roztoků chloridu draselného

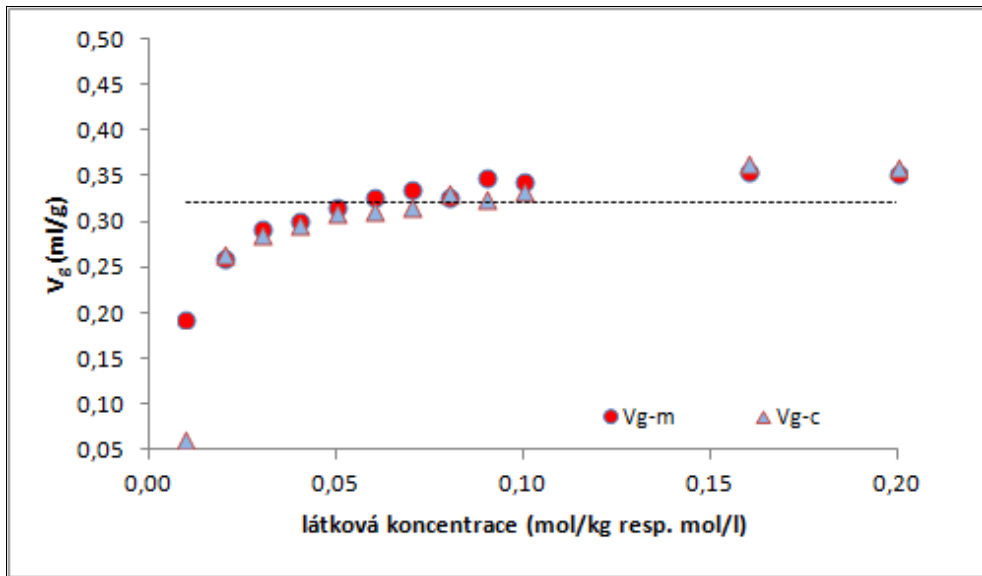
m (mol/kg)	M₀ (g)	h_m (g/ml)	M_r (g)	V_r (ml)	c (mol/l)
0,010	0,7455	0,9988	1000,7455	1001,948	0,010
0,020	1,4910	0,9993	1001,4910	1002,193	0,020
0,030	2,2365	0,9998	1002,2365	1002,457	0,030
0,040	2,9820	1,0003	1002,9820	1002,701	0,040
0,050	3,7275	1,0007	1003,7275	1002,985	0,050
0,060	4,4730	1,0012	1004,4730	1003,269	0,060
0,070	5,2185	1,0017	1005,2185	1003,553	0,070
0,080	5,9640	1,0022	1005,9640	1003,756	0,080
0,090	6,7095	1,0026	1006,7095	1004,139	0,090
0,100	7,4550	1,0031	1007,4550	1004,382	0,100
0,160	11,9280	1,0059	1011,9280	1006,033	0,159
0,200	14,9100	1,0078	1014,9100	1007,075	0,199

Tab. 8: Vlastnosti molárních roztoků chloridu draselného

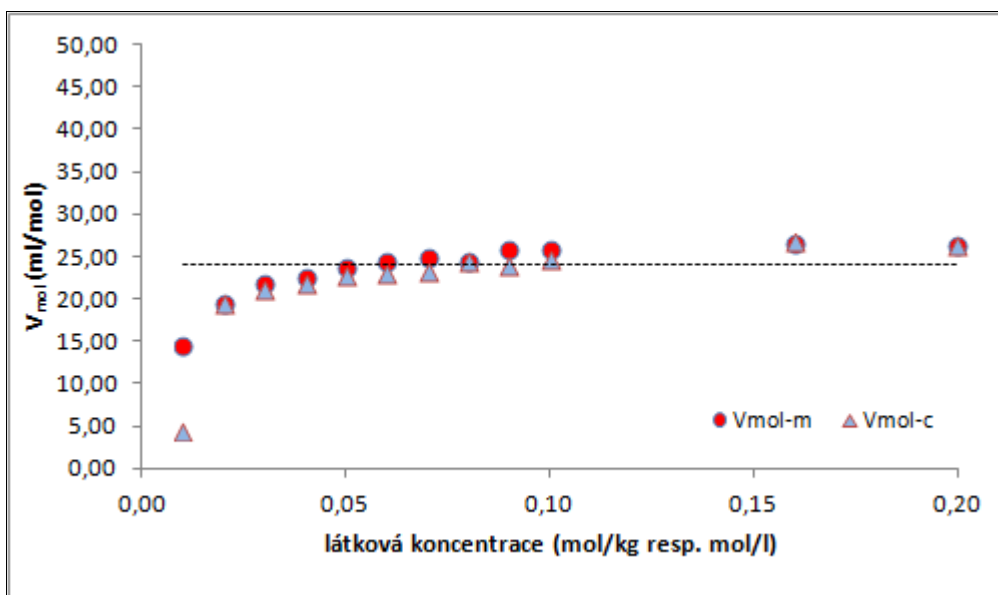
c (mol/l)	M₀ (g)	h_c (g/ml)	V_r (ml)	M_r (g)	f	m (mol/kg)	V_v (ml)
0,010	0,7455	0,9989	1000,0	998,90	0,9982	0,010	999,9544
0,020	1,4910	0,9993	1000,0	999,30	0,9978	0,020	999,6083
0,030	2,2365	0,9998	1000,0	999,80	0,9976	0,030	999,3624
0,040	2,9820	1,0003	1000,0	1000,30	0,9973	0,040	999,1164
0,050	3,7275	1,0008	1000,0	1000,78	0,9971	0,050	998,8504
0,060	4,4730	1,0013	1000,0	1001,28	0,9968	0,060	998,6045
0,070	5,2185	1,0018	1000,0	1001,78	0,9966	0,070	998,3585
0,080	5,9640	1,0022	1000,0	1002,20	0,9962	0,080	998,0325
0,090	6,7095	1,0027	1000,0	1002,74	0,9960	0,090	997,8266
0,100	7,4550	1,0032	1000,0	1003,18	0,9957	0,100	997,5205
0,160	11,9280	1,0058	1000,0	1005,82	0,9939	0,161	995,6842
0,200	14,9100	1,0078	1000,0	1007,78	0,9929	0,201	994,6604

Tab. 9: Vliv látkové koncentrace na měrný specifický objem a na molální objem chloridu draselného

látková koncentrace (mol/kg resp. mol/l)	V_g (ml/g)		V_{mol} (ml/mol)	
	molální roztok	molární roztok	molální roztok	molární roztok
0,010	0,19	0,06	14	5
0,020	0,26	0,26	19	20
0,030	0,29	0,29	22	21
0,040	0,30	0,30	22	22
0,050	0,32	0,31	24	23
0,060	0,33	0,31	24	23
0,070	0,34	0,31	25	23
0,080	0,33	0,33	24	25
0,090	0,35	0,32	26	24
0,100	0,35	0,33	26	25
0,160	0,35	0,36	26	27
0,200	0,35	0,36	26	27
Průměr	0,32	0,32	24	24



Obr. 2: Závislost měrného specifického objemu na látkové koncentraci chloridu draselného (na obrázku je vyznačena průměrná hodnota)



Obr. 3: Závislost molálního objemu na látkové koncentraci chloridu draselného (na obrázku je vyznačena průměrná hodnota)

Tab. 10: Hustota směsí izotonických roztoků chloridu draselného a mléčnanu sodného

kód směsi	Hustota (g/ml) při 20°C					Průměr	SD·10 ⁻⁵
	1	2	3	4	5		
1/0	1,0057	1,0059	1,0059	1,0059	1,0059	1,0059	8,9
1/3	1,0065	1,0065	1,0065	1,0065	1,0065	1,0065	0,0
2/3	1,0062	1,0063	1,0063	1,0063	1,0063	1,0063	4,5
1/2	1,0063	1,0063	1,0063	1,0063	1,0063	1,0063	0,0
1/5	1,0067	1,0067	1,0067	1,0067	1,0067	1,0067	0,0
2/5	1,0065	1,0066	1,0066	1,0066	1,0065	1,0066	5,5
3/5	1,0064	1,0064	1,0064	1,0064	1,0064	1,0064	0,0
4/5	1,0061	1,0062	1,0062	1,0062	1,0062	1,0062	4,5
0/1	1,0068	1,0069	1,0068	1,0069	1,0069	1,0069	5,5

Tab. 11: Vlastnosti **dílčích roztoků** chloridu draselného

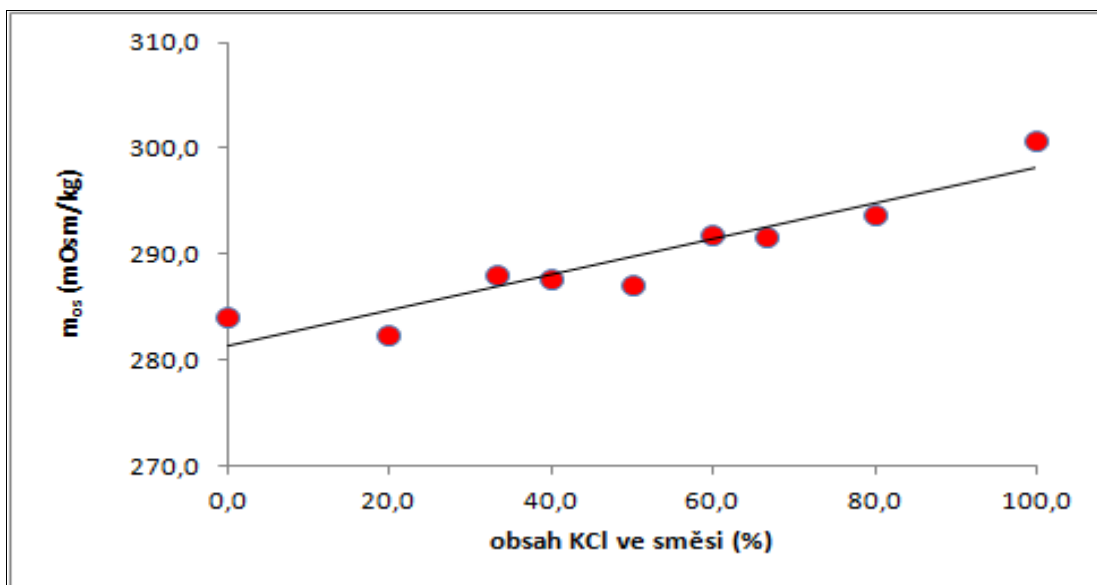
m (mol/kg)	M₀ (g)	h_m (g/ml)	M_r (g)	V_r (ml)	c (mol/l)	V_g (ml/g)	V_{mol} (ml/mol)	Φ	m_{os} (mOsm/kg)
0,160	11,9000	1,0059	1011,9000	1006,005	0,159	0,35	26	0,9424	300,9
0,053	3,9667	1,0009	1003,9667	1003,064	0,053	0,32	24	1,0185	108,4
0,106	7,9333	1,0034	1007,9333	1004,518	0,106	0,34	26	0,9659	205,6
0,080	5,9500	1,0023	1005,9500	1003,622	0,080	0,31	23	0,9781	156,1
0,032	2,3800	1,0000	1002,3800	1002,420	0,032	0,26	19	1,0886	69,5
0,064	4,7600	1,0016	1004,7600	1003,155	0,064	0,28	21	1,0151	129,6
0,096	7,1400	1,0031	1007,1400	1004,028	0,095	0,31	23	0,9780	187,3
0,128	9,5200	1,0045	1003,5200	1004,957	0,127	0,33	25	0,9540	243,7

Tab. 12: Vlastnosti **dílčích roztoků** mléčnanu sodného

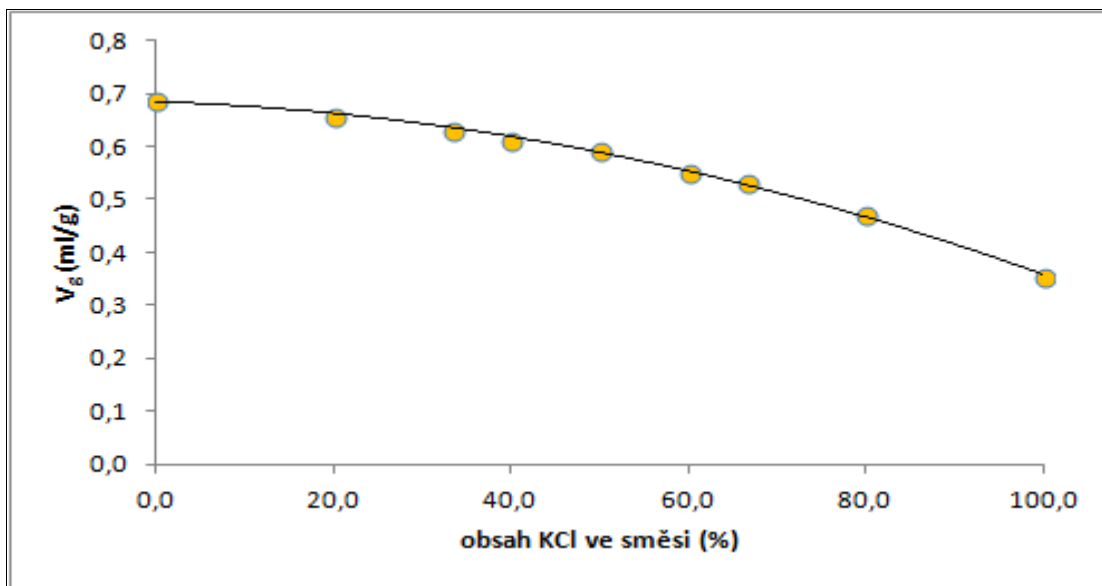
m (mol/kg)	M₀ (g)	h_m (g/ml)	M_r (g)	V_r (ml)	c (mol/l)	V_g (ml/g)	V_{mol} (ml/mol)	Φ	m_{os} (mOsm/kg)
0,102	18,9188	1,0039	1018,9188	1014,960	0,101	0,70	129	0,9115	186,5
0,051	9,4564	1,0013	1009,4594	1008,149	0,051	0,67	124	0,9436	96,6
0,077	14,1891	1,0027	1014,1891	1011,458	0,076	0,68	126	0,9294	142,7
0,123	22,7026	1,0051	1022,7026	1017,513	0,121	0,69	128	0,9213	226,2
0,092	17,0269	1,0035	1017,0269	1013,439	0,091	0,68	126	0,9214	169,7
0,061	11,3513	1,0019	1011,3513	1009,454	0,061	0,67	125	0,9218	113,2
0,031	5,6756	1,0003	1005,6756	1004,394	0,031	0,63	117	0,9264	56,9
0,153	28,3782	1,0069	1028,7382	1021,331	0,150	0,69	127	0,9258	284,2

Tab. 13: Vlastnosti směsí izotonických roztoků chloridu draselného a mléčnanu sodného

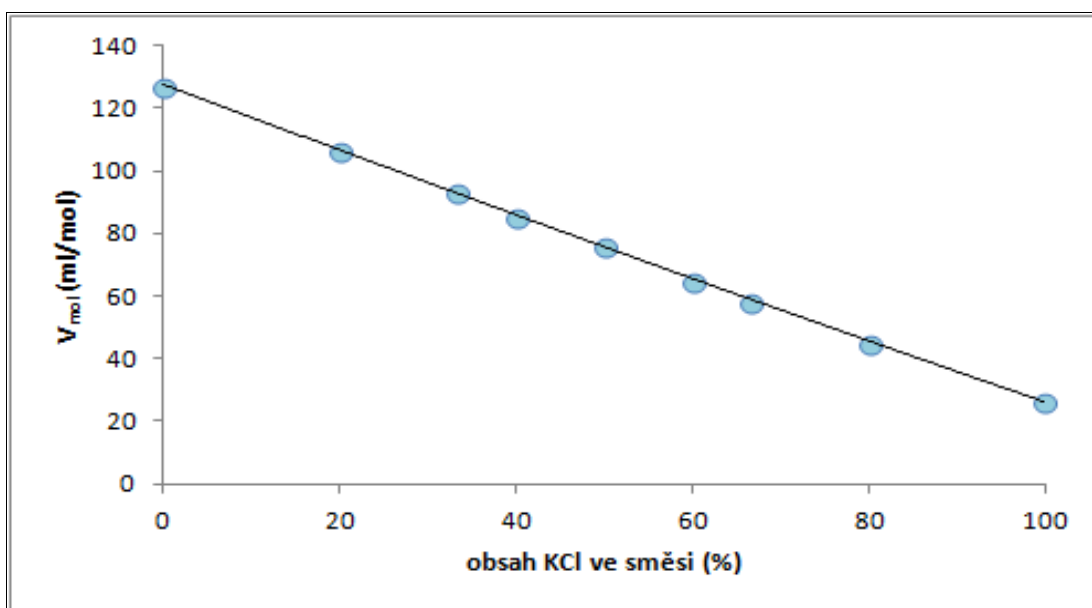
kód směsi	m (mol/kg)	M_{KCl} (g)	M_{NaL} (g)	M₀ (g)	h_m (g/ml)	V_r (ml)	M_r (g)	c (mol/l)	V_g (ml/g)	V_{mol} (ml/mol)
1/0	0,160	11,9000	0,0000	11,9000	1,0059	1005,965	1011,9000	0,159	0,35	26
1/3	0,156	3,9667	18,9188	22,8855	1,0065	1016,280	1022,8855	0,153	0,63	93
2/3	0,158	7,9333	9,4594	17,3927	1,0063	1011,043	1017,3927	0,156	0,53	59
1/2	0,157	5,9500	14,1891	20,1391	1,0063	1013,752	1020,1391	0,154	0,59	76
1/5	0,155	2,3800	22,7026	25,0826	1,0067	1018,260	1025,0826	0,152	0,66	106
2/5	0,156	4,7600	17,0269	21,7869	1,0066	1015,128	1021,7869	0,154	0,61	85
3/5	0,157	7,1400	11,3513	18,4913	1,0064	1012,014	1018,4913	0,155	0,55	65
4/5	0,158	9,5200	5,6756	15,1956	1,0062	1008,960	1015,1956	0,157	0,47	45
0/1	0,153	0,0000	28,3782	28,3782	1,0069	1021,372	1028,3782	0,150	0,69	127



Obr. 4: Závislost osmolality směsi chloridu draselného a mléčnanu sodného na obsahu chloridu draselného (%)



Obr. 5: Závislost měrného specifického objemu směsi chloridu draselného a mléčnanu sodného na obsahu chloridu draselného (%) ve směsi



Obr. 6: Závislost měrného specifického objemu směsi chloridu draselného a mléčnanu sodného na obsahu chloridu draselného (%) ve směsi

Tab. 14: Odhad osmolarity roztoků chloridu draselného

c (mol/l)	m _{os} (mOsm/kg)	Φ	c _{os} (mOsm/l)		
			rovnice 5	rovnice 6	rovnice 7
0,010	21,0	1,0485	20,0	21,0	21,0
0,020	41,8	1,0440	40,0	41,8	41,8
0,030	57,7	0,9590	60,0	57,6	57,5
0,040	78,7	0,9814	80,0	78,7	78,5
0,050	90,7	0,9048	100,0	90,7	90,5
0,060	117,4	0,9752	120,0	117,4	117,0
0,070	129,8	0,9241	140,0	129,8	129,4
0,080	150,9	0,9394	160,0	150,9	150,3
0,090	168,5	0,9324	180,0	168,6	167,8
0,100	193,2	0,9616	200,0	193,3	192,3
0,160	306,8	0,9528	320,0	307,2	304,9
0,200	377,6	0,9373	400,0	378,5	374,9

Tab. 15: Odhad osmolarity izotonických směsí chloridu draselného a mléčnanu sodného

kód směsi	c (mol/l)	m _{os} (mOsm/kg)	Φ	c _{os} (mOsm/l)		
				rovnice 5	rovnice 6	rovnice 7
1/0	0,159	300,9	0,4712	317,4	302,6	299,1
1/3	0,153	288,1	0,4361	306,1	290,0	283,4
2/3	0,156	291,7	0,4629	311,7	293,6	288,5
1/2	0,154	287,2	0,4586	308,9	289,0	283,2
1/5	0,152	282,5	0,4565	303,9	284,4	277,3
2/5	0,154	287,7	0,4613	307,2	289,6	283,4
3/5	0,155	291,9	0,4644	310,6	293,8	288,4
4/5	0,157	294,0	0,4639	314,0	295,8	291,3
0/1	0,150	284,2	0,4629	300,6	286,1	278,1

9 Diskuse

Částice obsažené v roztoku vytvářejí osmotický tlak infuzí, který je významný při udržení rovnováhy tělesných tekutin v intracelulárním a extracelulárním prostředí. Hraje důležitou roli v udržení homeostázy a určuje fyziologickou přijatelnost parenterálií.¹⁸ Osmotickou koncentraci lze vyjádřit buď jako osmolaritu c_{os} (mOsm/l), nebo jako osmolalitu m_{os} (mOsm/kg). Požadavkem na infuzní přípravky je jejich označení osmolaritou (mOsm/l), protože se dávkuje objemově. Osmolaritu však nemůžeme změřit, je to pouze teoretická hodnota.

Osmotický tlak je vytvářen počtem částic v kilogramu rozpouštědla a závisí tedy na molalitě roztoku (mol/kg). Každý osmol látky přidaný v 1,0 kg vody přispívá k osmotickému tlaku roztoku a snižuje teplotu tuhnutí o 1,86 °C. Tato fyzikální změna je snadno měřitelná osmolalitou pomocí metody snížení bodu tuhnutí.^{21,26} Stejně jako je daný vztah mezi molalitou a osmolalitou, existuje vztah mezi molaritou a osmolaritou, na jehož základě je možné určit osmolaritu.³²

$$\frac{m}{m_{os}} = \frac{c}{c_{os}} \quad (15)$$

Cílem této diplomové práce bylo změřit hustotu a osmolalitu vodných roztoků chloridu draselného v koncentračním rozmezí 0,01 - 0,2 mol/kg (molální) resp. mol/l (molární), izotonických směsí chloridu draselného a mléčnanu sodného a jejich dílčích roztoků v koncentracích, ve kterých jsou obsaženy v těchto směsích. Kódy a složení dílčích roztoků a jejich izotonických směsí je uvedeno v Tab. 2. Jedním ze záměrů mé diplomové práce bylo také posoudit změny v hodnotách měrného specifického objemu V_g (ml/g) a V_{mol} (ml/mol) chloridu draselného a mléčnanu sodného po jejich smísení do izotonické směsi. Proto byly připraveny individuální roztoky obou látek ve stejné koncentraci, jako jsou obsaženy ve směsích. Tyto roztoky chloridu draselného a mléčnanu sodného jsou ve výsledcích (tabulkách a obrázcích) označovány jako **dílčí roztoky**.

Hustotu roztoků jsem měřila při 20 °C. V tabulkách 3, 4 jsou uvedeny průměrné hodnoty pro molální i molární roztoky chloridu draselného, v tabulce 10 jsou

uvedeny výsledky měření hustoty pro izotonické směsi chloridu draselného a mléčnanu sodného.

V souladu s předpokladem se zvyšující se koncentrací roste i hustota molárních i molálních roztoků chloridu draselného. Při přípravě molálního roztoku jsem smísila navážku s 1,0 kg vody. U molálního roztoku jsem nejprve navážku smísila s částí vody a poté ji doplnila v odměrné baňce na 1000,0 ml při 20 °C, protože objem molálního roztoku je závislý na teplotě. Tento roztok je vždy koncentrovanější, protože stejné množství navážky je zde doplněno na stejný objem postupně se zmenšujícím množstvím vody. V experimentální práci je praktičtější a jednodušší příprava molálního roztoku, protože nevyžaduje temperaci rozpouštědla, v praxi se však využívá spíše molarita. Vzájemné převody koncentrací jsou proto nezbytné.

9.1 Převody látkových koncentrací

K převodu jsem využila průměrnou hustotu. Výsledky a hodnoty potřebné k převodu pro roztoky chloridu draselného jsou uvedeny v tabulkách 7 a 8.

Pro vzájemný převod molality m (mol/kg) na molaritu c (mol/l) je nutné vyjádřit objem roztoku V_r (ml), který je dán podílem hmotnosti M_r (g) a hustoty molálního roztoku h_m (g/ml). Molaritu zjistíme jako podíl molality a objemu roztoku podle rovnice (10).³²

Odhad molarity ze známé molality chloridu draselného lze uskutečnit pomocí rovnice:

$$c = 0,99 \cdot m + 1,69 \cdot 10^{-4} \quad (16)$$

s koeficientem determinace $R^2 = 0,9999$.

K převodu molarity na molalitu je nutné určit převodní faktor f , který, jak vyplývá z rovnice (15), je definován jako poměr osmolarity a osmolality.^{32,34} Můžeme ho také vypočítat jako rozdíl hustoty roztoku h (g/ml) a navážky látky M_0 (g).^{32,34} Molalita se pak vypočítá jako podíl molarity a převodního faktoru f podle rovnice (11).³²

Závislost mezi molalitou a molaritou chloridu draselného vyjadřuje rovnice:

$$m = 1,01 \cdot c - 1,69 \cdot 10^{-4} \quad (17)$$

s koeficientem determinace $R^2 = 0,9999$. Z této rovnice je možný odhad molality roztoku chloridu draselného ze známé molarity.

Stejně byly provedeny převody koncentrací pro izotonické směsi chloridu draselného a mléčnanu sodného a jejich dílčí roztoky. Výsledky a hodnoty potřebné k převodu molality na molaritu a/nebo molarity na molalitu jsou uvedeny v tabulkách 11, 12 a 13. Ve sledovaném koncentračním rozmezí jsou rozdíly mezi molaritou a molalitou roztoků zanedbatelné.

9.2 Odhad měrného specifického a molálního objemu

Měrný specifický objem V_g (ml/g) lze definovat jako změnu objemu po přidání 1 g látky. Pro obě látkové koncentrace ho odhadneme z podílu objemu rozpuštěné látky v roztoku a její navážky, jak je popsáno v experimentální části 7.5.2. Výsledky a průměrné hodnoty pro chlorid draselný jsou uvedeny v tabulce 9. Závislost měrného specifického objemu na koncentraci ilustruje obr. 2. Zde je rovněž vyznačena průměrná hodnota V_g . Do průměru nebyla zahrnuta hodnota určená z koncentrace 0,01 mol/kg resp. mol/l, která se výrazně odlišovala. Podobné odchylky pro koncentrace blízké tzv. nekonečnému zředění roztoku byly pozorovány i v předchozích diplomových pracích.

Zjištěné průměrné hodnoty V_g chloridu draselného 0,32 ml/g byly stejné pro oba typy roztoků. Nezáleží tedy na tom, zda V_g odhadneme z molálního či molárního roztoku. Zatímco u molálního roztoku je objem vody známý (je dán podílem hustoty a hmotnosti vody) a je u všech roztoků stejný, tj. 1001,803 ml, u molárních roztoků je nutné při výpočtu vycházet z předpokladu aditivity objemu vody a látky v roztoku. Výsledky u roztoků chloridu draselného ukazují, že předpoklad aditivity objemů, je platný. K objemové kontrakci při rozpouštění chloridu draselného tedy nedochází.

Stejně jsem určila měrný specifický objem mléčnanu sodného. Průměrný měrný specifický objem mléčnanu sodného 0,68 ml/g jsem porovnála s výsledky diplomové práce Kateřiny Šticové ($V_g = 0,69$ ml/g)³⁵; výsledky je možné považovat za shodné. Průměrný měrný specifický objem lze v praxi použít pro odhad osmolarity z osmolality, pokud nejsou dostupné experimentální hodnoty měrného specifického

objemu pro příslušnou koncentraci; výsledky odhadu jsou srovnatelné a rozdíly pro praktickou aplikaci infuzních roztoků zanedbatelné.²¹

Při přípravě parenterálních směsí se obecně předpokládá, že vlastnosti dílčích složek se sčítají. Proto bylo cílem této DP posoudit změny V_g chloridu draselného a mléčnanu sodného. V tabulkách 11, 12 a 13 jsou uvedeny výsledky pro směsi chloridu draselného a mléčnanu sodného a jejich dílčí roztoky. Z důvodu větší přesnosti byly roztoky připraveny v molální koncentraci. V tomto případě nebylo nutné vycházet z předpokladu aditivity, nutného pro odhad V_g u molárních roztoků.

Je zřejmé, že součet měrného specifického objemu byl u dílčích roztoků vždy větší než směsný objem zjištěný u izotonických směsí. Rozdíl můžeme pravděpodobně přisoudit interakcím a objemové redukci při vzájemném mísení elektrolytů různé síly. Předpoklad aditivity měrného specifického objemu obou látek zde nebyl potvrzen. K podobnému závěru dospěla také Šticová³⁵ při mísení chloridu sodného a mléčnanu sodného a Bouallagui³⁶ u směsí glukosy a chloridu sodného.

Obr. 5 znázorňuje závislost měrného specifického objemu chloridu draselného a mléčnanu sodného (směsný objem) na obsahu chloridu draselného (%) ve směsi. Tuto závislost lze popsat kvadratickou rovnicí:

$$V_g = 0,686 - 2,634 \cdot 10^{-5} \cdot M^2_{KCl}(g) - 6,699 \cdot 10^{-4} \cdot M_{KCL}(g) \quad (18)$$

s koeficientem determinace $R^2 = 0,9977$.

K popisu chování látky při rozpouštění lze využít také **molální objem** látky V_{mol} (ml/mol). Byl např. doporučen k výpočtu převodního faktoru f , kde h_v je hustota vody při 25 °C (0,99707 kg/l):^{23,32}

$$f = h_v - (1 - V_{mol}) \quad (19)$$

Vyjadřuje změnu objemu roztoku po přidání 1 molu látky. Můžeme ho odhadnout podobně jako měrný specifický objem z podílu objemu rozpuštěné látky v roztoku a jejího látkového množství podle rovnice (14).

Výsledné odhady molálního objemu chloridu draselného jsou uvedeny v tabulce 9. Podobně jako pro V_g , ani u V_{mol} do průměru nebyla zahrnuta hodnota určená

z koncentrace 0,01 mol/kg resp. mol/l, která se výrazně odlišovala. Závislost molálního objemu na koncentraci dokumentuje obr. 3, kde je vyznačena i průměrná hodnota V_{mol} .

Určené průměrné hodnoty V_{mol} 24 ml/mol chloridu draselného byly stejné pro oba typy roztoků. Průměrný molální objem 125 ml/mol mléčnanu sodného jsem určila z výsledků měření dílčích molálních roztoků mléčnanu sodného. Zjištěná hodnota byla srovnatelná s výsledky diplomové práce Šticové³⁵, která uvádí objem $V_{mol} = 126,5$ ml/mol.

Výsledky odhadu směsného V_{mol} izotonické směsi jsou uvedeny v tabulce 13, v tabulkách 11 a 12 jsou uvedeny výsledky odhadů pro dílčí roztoky chloridu draselného a mléčnanu sodného. Stejně jako u V_g součet molálního objemu byl u dílčích roztoků vždy větší než výsledek zjištěný u izotonických směsí, což můžeme pravděpodobně přisoudit objemové redukci díky interakcím mezi nimi navzájem.

Závislost směsného molálního objemu na obsahu chloridu draselného (%) ve směsi znázorňuje obr. 6. Tuto závislost lze popsat kvadratickou rovnicí:

$$V_{mol} = 5,082 \cdot 10^{-4} \cdot M_{KCl}^2 \cdot 1,066 \cdot M_{KCl} + 127,599 \quad (20)$$

s koeficientem determinace $R^2 = 0,9998$.

Měrný specifický objem a molální objem záleží na velikosti molekuly látky, tj. na molekulové hmotnosti. Pro odhad obou látkových objemů je nezbytné určení objemu vody v roztoku. U molálního roztoku byl objem vody známý a u všech roztoků stejný. Nevýhodou odhadu u molálních roztoků je nutnost předpokladu aditivity objemu vody a rozpuštěné látky v roztoku. V případě objemové kontrakce se zjištěné hodnoty neshodují; hodnotu určenou pro molální roztoky je možné považovat za přesnější.

9.3 Odhad osmolarity

U všech připravených roztoků jsem měřila osmolalitu (mOsm/kg). Výsledky jsou uvedeny pro chlorid draselný pro molální i molární koncentraci v tabulce 5 a 6.

Osmolalita molárních roztoků byla vždy vyšší než u molálních. Je to dáno tím, že molární roztoky jsou koncentrovanější, jak již bylo zmíněno. To je dokumentováno na obr. 1.

Závislost osmolality chloridu draselného na molaritě roztoku znázorňuje rovnice lineární regrese (21) s koeficientem determinace $R^2 = 0,9994$:

$$m_{os} = 1890,30 \cdot c + 1,0715 \quad (21)$$

Vztah mezi osmolalitou chloridu draselného a molalitou roztoku vyjadřuje rovnice lineární regrese (22) s koeficientem determinace $R^2 = 0,9997$:

$$m_{os} = 1855,22 \cdot m + 2,2652 \quad (22)$$

V tabulkách 11, 12 a 15 jsou uvedeny hodnoty osmolality pro izotonické směsi chloridu draselného a mléčnanu sodného a jejich dílčí roztoky v molální koncentraci. Obr. 4 ilustruje závislost osmolality směsi chloridu draselného a mléčnanu sodného na obsahu chloridu draselného (%). U izotonických směsí byla osmolalita ovlivněna poměrem složení v parenterální směsi. Přestože všechny směsi jsou deklarovány jako izotonické infuzní roztoky a jejich osmolalita by měla být tedy stejná, z experimentu je zřejmé, že osmolalita se mění podle toho, která ze složek ve směsi převažuje. Porovnáním součtu dílčích hodnot m_{os} (mOsm/kg) s experimentálními výsledky jejich izotonických směsí (Tab. 16), je patrné, že osmolalita směsi je nižší než součet osmolalit dílčích roztoků chloridu draselného a mléčnanu sodného. Na této skutečnosti se pravděpodobně podílejí interakce mezi oběma elektrolyty, které osmotické efekty oslabují.²⁴

Tab. 16: Rozdíly v osmolalitě roztoků chloridu draselného a mléčnanu sodného a jejich izotonických směsí

kód směsi	m _{os} (mOsm/kg)			rozdíl m _{os} (mOsm/kg)
	směs	chlorid draselný	mléčnan sodný	
1/0	300,9	300,9	0,0	0,0
1/3	288,1	108,4	186,5	-6,8
2/3	291,7	205,6	96,6	-10,4
1/2	287,2	156,1	142,7	-11,6
1/5	282,5	69,5	226,2	-13,2
2/5	287,7	129,6	169,7	-11,6
3/5	291,9	187,3	113,2	-8,6
4/5	294,0	243,7	56,9	-6,6
0/1	284,2	0,0	284,2	0,0

Teoretickou osmolalitu lze určit podle rovnice (2)² za předpokladu znalosti molality, počtu částic vzniklých rozpouštěním látky a molálního osmotického koeficientu Φ . Pokud známe molalitu a osmolalitu, lze z rovnice (2) odhadnout molální osmotický koeficient. Molální osmotický koeficient vystihuje odchylky chování měřeného roztoku od ideálního roztoku, jsou jím vyjádřeny celkové interakce mezi částicemi existujícími v roztoku.²⁶ Ovlivňují osmolalitu roztoku tím, že snižují míru disociace. Hodnota molálního osmotického koeficientu klesá s koncentrací roztoku. Získané výsledky jsou uvedeny v tabulkách 11, 12, 14 a 15.

Jak již bylo zmíněno, osmolarita je pouze teoretická hodnota, nedá se tedy změřit experimentálně. K odhadu osmolarity pro všechny studované roztoky jsem využila metody popsané v USP 35.²⁶ Výsledné hodnoty jsou uvedeny v tabulkách 14 a 15. Odhad teoretické osmolarity z molarity a počtu částic v roztoku patří mezi nejméně přesné metody podle rovnice (5).²⁶ Tato hodnota je vyšší než naměřené hodnoty osmolality, protože metoda nijak nezahrnuje vzájemné interakce mezi částicemi

vzniklých disociací. Druhá metoda vychází ze znalosti měrného specifického objemu zmíněného výše. Osmolaritu získáme dosazením do vzorce (6).²⁶ Z výsledků je zřejmé, že hodnoty osmolarity získané touto metodou se nejvíce přibližují k hodnotám naměřené osmolality. Poslední metoda vychází ze znalosti koncentrace vody, která je dána rozdílem průměrné hustoty roztoku a koncentrace rozpuštěné látky. Koncentrace vody tak vlastně odpovídá převodnímu faktoru f .

10 Závěry

Z výsledků této experimentální diplomové práce vyplynuly následující závěry:

1. Hustota měřených roztoků chloridu draselného a dílčích roztoků chloridu draselného a mléčnanu sodného se s látkovou koncentrací zvyšuje.
2. Vzájemné převody mezi molaritou a molalitou roztoků chloridu draselného lze vyjádřit rovnicemi lineární regrese (16, 17) se shodným koeficientem determinace $R^2 = 0,9999$ pro obě rovnice.
3. Měrný specifický objem/molální objem chloridu draselného a mléčnanu sodného se při stoupající koncentraci mírně zvyšoval, pro převod osmolality na osmolaritu lze využít průměrné hodnoty $V_g = 0,32$ ml/g a $V_{mol} = 24$ ml/mol pro chlorid sodný a $V_g = 0,68$ ml/g a $V_{mol} = 125$ ml/mol pro mléčnan sodný.
4. Měrný specifický objem a molální objem dílčích roztoků chloridu draselného a mléčnanu sodného se odlišoval od zjištěných hodnot izotonických směsí. Předpoklad aditivity nebyl potvrzen, při vzájemném mísení se obě dvě látky ovlivňovaly, pravděpodobně dochází k objemové kontrakci.
5. Vztah mezi molaritou a osmolalitou lze popsat rovnicí lineární regrese (21) s koeficientem determinace $R^2 = 0,9994$. Souvislost mezi molalitou a osmolaritou lze definovat rovnicí lineární regrese (22) s koeficientem determinace $R^2 = 0,9997$.
6. Osmolalita měřených roztoků chloridu draselného s látkovou koncentrací roste, osmolalita molárních roztoků je vyšší než u molálních. U izotonických směsí chloridu draselného a mléčnanu sodného byla osmolalita závislá na poměru obou látek ve směsi.
7. Pro molální roztoky chloridu draselného, izotonických směsí i jejich dílčí roztoků byl určen molální osmotický koeficient. Jeho hodnota klesá s koncentrací roztoku.
8. Nejvhodnější metoda pro odhad osmolarity je pomocí experimentálně zjištěného měrného specifického objemu rozpuštěné látky V_g (ml/g).

11 Použitá literatura

¹ LINCOVÁ, D., FARGHALI, H., et al.: *Základní a aplikovaná farmakologie*, 2. vyd., Galén, Praha, 2007, 672 s., ISBN 978-7262-373-0.

² MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR: *Český lékopis 2009*. 2009, Grada Publ., Praha, 3968 s., ISBN 978-80-247-2994-7.

³ TROY, D. B. (Ed.): *Remington: The science and practice of pharmacy*. 21th Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 2005, ISBN 0-7817-4673-6, 2393 s., AKERS, M. J.: *Parenteral preparations*. s. 802 – 836.

⁴ ALLEN, L. V., POPOVICH, N. G., ANSEL, H. C.: *Ansel's pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems 2005*, 8th Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 2005, 738 s., ISBN 0-7817-4612-4, *Sterile dosage forms and delivery system*, s. 443 – 505.

⁵ BAMBUCH, M.: *Infuzní terapie*, dostupné z:

<http://www.tymprozdravi.cz/Public/Edukacni-materialy/Infuzni-terapie.aspx?idpage=5283> k 23.2.2013.

⁶ 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.

⁷ WIKISKRIPTA: *Přívodní cesty léčiva do organismu*, dostupné z: http://www.wikiskripta.eu/index.php/P%C5%99%C3%ADvodn%C3%AD_cesty_1%C3%A9%C4%8Diva_do_organismu k 14.11.2012.

⁸ MLČOCH, Z.: *Subkutánní injekce, intradermální injekce - postup aplikace kožní a podkožní injekce*, dostupné z:

<http://www.zbynekmlcoch.cz/informace/medicina/osetrovatelstvi-postupy/subkutanni-injekce-intradermalni-injekce-postup-aplikace-kozni-a-podkozni-injekce> k 14.11.2012.

⁹ 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.

¹⁰ MLČOCH, Z.: *Intramuskulární injekce, postup aplikace injekce do svalu*, dostupné z:

<http://www.zbynekmlcoch.cz/informace/medicina/osetrovatelstvi-postupy/intramuskularni-injekce-postup-aplikace-injekce-do-svalu> k 10.12.2012.

¹¹ VYTEJČKOVÁ, R.: *Subkutánní a intradermální aplikace injekcí*, dostupné z:

http://www.lf3.cuni.cz/opencms/export/sites/www.lf3.cuni.cz/cs/pracoviste/osetrovatelstvi/vyuka/studijni-materialy/CNPAZO42/studijni-materialy/Subkutxnnx_a_intradermxlnx_aplikace_injekcx.pdf k 10.12.2012.

¹² 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.

¹³ YALKOWSKY, S. H., KRZYZANIAK, J. F., WARD, G. H.: Formulation-related problems associated with intravenous drug delivery. *J. Pharm. Sci*, 1998, 87 (7), s. 787 – 796.

¹⁴ 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.

¹⁵ TROJAN S., a kol: *Lékařská fyziologie*, 4. vyd., Grada, Praha, 772 s., ISBN 80-247-0512-5.

¹⁶ WIKIPEDIE: *Tenzidy*, dostupné z:

<http://cs.wikipedia.org/wiki/Tenzidy> k 12.12.2012.

¹⁷ AKERS, M. J.: *Sterile drug products: formulation, packaging, manufacturing and quality*. Informa Healthcare, New York, London, 2010, 500 s., ISBN 978-0-8493-3993-6.

¹⁸ DEARDORFF, D. L.: Osmotic strength, osmolality, and osmolarity, *Am. J. Hosp. Pharm*, 1980, 37 (4), s. 504 – 509.

-
- ¹⁹ RHEA, J. W., AHMAD, M. J., MANGE, M. S.: Nasojejunal feeding: a commentary, *J. Pediatr.*, 1975, 88, s. 451 – 452.
- ²⁰ ZENK, K. E., HUXTABLE, R. F.: Osmolality of infant formulas, tube feedings, and total parenteral solutions, *Hosp. Formul.*, 1978, 13, s. 577 – 586.
- ²¹ ŠKLUBALOVÁ, Z.: Odhad osmolarity infuzních roztoků pomocí metod USP. *Praktické lékařství*, 2012, 8 (4), s. 175 – 176.
- ²² LORD, R. C. C.: Osmosis, osmometry, and osmoregulation, *Postgrad. Med.J.*, 1999, 75, s. 67 – 73.
- ²³ STRENG, W. H., HUBER, H. E., CARTENSEN, J. T.: Relationship between osmolality and osmolarity. *J. Pharm. Sci.*, 1978, 67, s. 384 – 386.
- ²⁴ ROUBÍK, K.: *Fyzikální chemie pro biomedicínské inženýrství*, 2007, Nakladatelství ČVUT, Praha, 145 s., ISBN 8001037886.
- ²⁵ MARTIN, A. N.: *Physikalische Pharmazie*, 4. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 2002, 786 s., ISBN 38-0471-722-5, s. 459 – 470.
- ²⁶ UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION: *United States Pharmacopoeia – national formulary 27*, 32th Ed., Rockville, 2008, 3901 s., ISBN 1-889788-69-2. <785>, Osmolality and osmolarity, s. 305 – 307.
- ²⁷ JABOR, A. (Ed): *Vnitřní prostředí*. 2008, Grada, Praha, 530 s., ISBN 978-80-247-1221-5, s. 13 - 47.
- ²⁸ ZADÁK, Z.: Novinky v infuzní terapii z hlediska klinické praxe, In: *Konference, Iontové a vodní prostředí - kousek moře v našem organismu a jak jej udržet v rovnováze, Třeboň, 24.4. a 25.4. 2008* (přednáška). ISBN 978-80-254-0268-9.
- ²⁹ LONSKÝ, V., BRZEK, V., MANDÁK, J.: Použití iontových roztoků při ochraně myokardu během kardiochirurgické operace, In: *Konference, Zpět k základům - voda, ionty, vnitřní prostředí, Třeboň, 27.4. a 28.4.2006* (přednáška). ISBN 80-239-6362-7.
- ³⁰ ARDEAPHARMA: Vademecum infuzních roztoků a dalších parenterálních přípravků. Firemní literatura
- ³¹ MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR: *Český lékopis 2009 - Doplněk 2012*. 2012, Grada Publ., Praha, 1112 s., ISBN 978-80-247-4242-7, s. 164.

-
- ³² ŠKLUBALOVÁ, Z., ZATLOUKAL, Z.: Conversion between osmolality and osmolarity of infusion solutions, *Sci. Pharm.*, 2009, 77, s. 817 – 826.
- ³³ KOTLÍK, B., LANK, V., RŮŽIČKOVÁ, A., 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.
- ³⁴ GATLIN, L., KULKARNI, P., HUSSAIN, A., DeLUCA, P. P.: Determining osmolarities: A practical approach for multicomponent intravenous and parenteral nutrient solutions. *Am. J. Hosp. Pharm.* 1979, 36, s. 1357 - 1361.
- ³⁵ ŠTICOVÁ, K.: *Osmolalita parenterálních přípravků. Parenterální směsi 2*. Diplomová práce. 2013. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta, Hradec Králové, v tisku.
- ³⁶ BOUALLAGUI, V.: *Osmolalita parenterálních přípravků. Parenterální směsi 1*. Diplomová práce. 2012. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta, Hradec Králové, 58 s.