

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

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Koncentrace parenterálních přípravků. Elektrolyty.

Concentration of parenteral preparations. Electrolytes.

2010

Jitka Novotná

Prohlášení

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci jsou řádně citovány.“

Poděkování

Ráda bych poděkovala své školitelce PharmDr. Zdeňce Šklubalové, Ph.D. za odborné vedení, trpělivost, cenné rady a připomínky při zpracování této diplomové práce.

1. Obsah:

1.	Obsah:	3
2.	Úvod a pracovní úkoly diplomové práce	5
3.	Teoretická část.....	7
3.1.	Typy parenterálních přípravků	7
3.2.	Aplikační cesty parenterálií	7
3.3.	Požadavky na parenterální přípravky	8
3.4.	Formulace parenterálních přípravků	10
3.4.1.	Vehikula.....	10
3.4.2.	Izotonizační přísady	11
3.4.3.	Protimikrobní přísady	12
3.4.4.	Pufry	12
3.4.5.	Antioxidanty	12
3.5.	Fyzikální vlastnosti parenterálních roztoků	13
3.5.1.	Hustota.....	13
3.5.2.	Koncentrace	14
3.5.3.	Osmotický tlak	16
4.	Praktická část.....	23
4.1.	Přístrojové vybavení	23
4.2.	Použité suroviny	23
4.3.	Postup práce.....	23
4.3.1.	Stanovení obsahu vlhkosti	23
4.3.2.	Příprava roztoků.....	24
4.3.3.	Měření hustoty	24
4.4.	Vyhodnocení výsledků.....	25
5.	Výsledky	26
6.	Diskuze	56
7.	Závěr	61
8.	Souhrn	63

9.	Summary	64
10.	Literatura.....	65

2. Úvod a pracovní úkoly diplomové práce

Parenterální přípravky jsou sterilní lékové formy, které jsou do organismu vpraveny jinou než orální cestou. Využívá se možnosti infuze, injekce nebo implantace.¹ Takto jsou aplikována léčiva, která se v trávicím ústrojí rozkládají, jsou příliš dráždivá nebo je jejich absorpce nedokonalá. Podle očekávaného účinku se aplikují přímo do krevního řečiště nebo do tkání, kde mají působit. V závislosti na formulaci přípravku se velkoobjemové přípravky (infuze) používají k obnovení elektrolytové bilance, udržení energetické a vodní rovnováhy.² Mohou být použity jako nosiče léčivých látek nebo se přímo využívá jejich osmotického efektu. Velkou výhodou parenterální aplikace je rychlost nástupu účinku, zvláště při aplikaci přímo do krevního řečiště.

Osmotický tlak parenterálních přípravků bezprostředně ovlivňuje vnitřní prostředí.³ Je proto využíván k terapii nebo pokud je příliš odlišný může aplikace takovýchto přípravků vést k poškození organismu. Z tohoto důvodu je u přípravků upravován a je jejich charakteristickou vlastností. Osmotický tlak závisí na počtu částic neschopných difuze. Počet částic přítomných v roztoku koreluje s jeho koncentrací.

Koncentrace parenterálních přípravků se vyjadřuje v molální nebo molární koncentraci. Molální koncentrace je poměr látkového množství rozpuštěné látky a hmotnosti rozpouštědla. Její jednotkou je $\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1}$. Molární koncentrace vyjadřuje poměr mezi látkovým množstvím rozpuštěné látky a objemem roztoku. Jednotkou molární koncentrace je proto $\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$. K vzájemným převodům mezi koncentracemi je potřebná znalost hustoty roztoku.

Pracovním úkolem diplomové práce je zpracovat literární rešerši zaměřenou na vlastnosti parenterálních přípravků s ohledem na jejich koncentraci a osmotický tlak. Úkolem v experimentální části je měření hustoty vodných roztoků tří parenterálních látek: chloridu sodného, chloridu draselného a chloridu amonného s molální koncentrací v rozsahu od 0,1 do 1,0 $\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1}$ a

s molární koncentrací v rozsahu od 0,1 do 1,0 mol · l⁻¹ v závislosti na teplotě v rozmezí 15-40°C. Cílem práce je vyjádřit vliv teploty na hustotu roztoků a využít výsledky měření pro vzájemný převod mezi molalitou a molaritou roztoků při 20°C.

3. Teoretická část

3.1. *Typy parenterálních přípravků*

Parenteralia se rozdělují (podle ČL 2009) na injekce, infuze, prášky pro injekce nebo infuze, koncentráty pro injekce nebo infuze, gely pro injekce a implantáty. Další rozdělení parenterálních přípravků je podle objemu na nízkoobjemové a velkoobjemové.

Injekce (Iniectiones) patří mezi nízkoobjemové přípravky, protože obsahují méně než 100 ml roztoku, emulze nebo suspenze, jsou sterilní a apyrogenní.

Zástupci velkoobjemových parenterálií jsou infuze (Infusiones). Infuze jsou vodné roztoky nebo emulze s kontinuální vodnou fází. Jsou formulovány jako jednodávkové přípravky k přímému podání pomalou infuzí kanylou do žilního systému. Nesmí obsahovat žádné protimikrobní přísady.

Koncentráty pro injekce nebo infuze jsou sterilní roztoky, které před aplikací musí být naředěny vhodným rozpouštědlem.

Prášky pro injekce nebo infuze jsou sterilní tuhé látky nebo směsi látek, které po rozpuštění mohou být použity k parenterální aplikaci.

Gely pro injekce umožňují řízené uvolňování léčiva.

Implantáty jsou sterilní pevné přípravky, které jsou vpraveny pod kůži nebo do tkáně. Z jejich struktury je dlouhodobě uvolňována léčivá látka.

3.2. *Aplikační cesty parenterálií*

Mezi nejčastější způsoby podání patří intravenózní, intramuskulární a subkutánní aplikace. K dalším způsobům aplikace parenterálních přípravků patří intradermální, intraarteriální, intrakardiální, intraspinální a intraartikulární podání.²

Intravenózní injekce nebo infuze jsou podávány přímo do krevního oběhu.

Intramuskulární injekce slouží k podání vodných i olejových roztoků a suspenzí o objemu až 5 ml přímo do svalu.

Subkutánní injekce, o objemu nižším než 1 ml, je injikována do podkožní tkáně, kde jsou krevní a lymfatické kapiláry, kterými se léčivo vstřebává.

Intradermální injekce se převážně používá k diagnostickým účelům.

Intraarteriální injekce se používá hlavně pro ovlivnění oblasti zásobované příslušnou arterií.

Intrakardiální injekce se používají výhradně při ohrožení života.

3.3. Požadavky na parenterální přípravky

Požadavky na parenterální přípravky se mírně odlišují podle toho, zda se jedná o jednodávkové nebo vícedávkové injekce, infuze a podle způsobu aplikace. Pro všechna parenteralia platí, že musí být sterilní a čirá. Apyrogenní musí být všechny přípravky s objemem vyšším než 15 ml. Jednodávkové přípravky, přípravky s objemem přesahujícím 15 ml, přípravky k aplikaci do míchy, kdy se mohou dostat do kontaktu s mozkomíšním mokem a k aplikaci do oka nesmí obsahovat protimikrobní přísady. Injekční emulze nesmí vykazovat oddělování fází.¹

Aktuální acidita přípravku nesmí nijak ohrozit pacienta. Fyziologické pH krevní plazmy je 7,4.^{2,14} Proto je vhodné, když i parenterální přípravek má pH mezi 7,35 a 7,45. Roztoky o této hodnotě pH se označují jako izoacidní. Tuto hodnotu je důležité respektovat zvláště při intramuskulární a subkutánní aplikaci. Pokud je hodnota pH parenterálního přípravku vyšší než 9, hrozí vznik tkáňové nekrózy. Aplikace přípravků s hodnotou pH nižší než 3 je bolestivá a může vyústit v tromboflebitidu.² Při intravenózní aplikaci, vzhledem k rychlému naředění přípravku, postačuje vhodná - euacidní hodnota pH, která se nachází v rozmezí pH 4 - 8.¹⁴ Ta se používá především, když formulace přípravku nedovoluje úpravu pH na fyziologickou hodnotu. Acidita infuzí přímo ovlivňuje acidobazickou rovnováhu organismu, proto se mimo jiné používají i k jejímu obnovení.¹⁴

Požadavek na hodnotu osmotického tlaku se odlišuje podle způsobu aplikace. Při nitrožilní aplikaci je možné aplikovat přípravek izotonický i přiměřeně

hypertonický. To je umožněno z důvodu rychlé cirkulace a velkého objemu krve, která zaručuje rychlé naředění přípravku a tím snížení rizika vzniku tromboflebitidy. Roztok jedné látky o různých koncentracích je možno použít k dosažení rozdílných terapeutických účinků. Do tkání je nutné aplikovat přípravek izotonický, čímž se zabrání poškození tkáně, která se projevuje bolestivostí až nekrózou. Za referenční hodnotu se považuje izotonický roztok chloridu sodného ($9 \text{ g} \cdot \text{l}^{-1}$).²

Objem přípravku v ampulce nebo injekční lékovce musí umožnit snadné odebrání deklarované dávky injekční stříkačkou a zároveň nesmí ohrozit pacienta, pokud by byl objem aplikovaný celý. Při nasávání přípravku do injekční stříkačky a hlavně při odstraňování vzduchové bubliny dochází ke ztrátám. Proto se obaly plní v mírném nadbytku, který se odvíjí od jmenovitého objemu a viskozity roztoku.¹⁴ Objem vícedávkových obalů musí umožnit odebrání příslušného počtu deklarovaných dávek.

Parenterální přípravky jsou baleny do vzduchotěsných, zabezpečených, průhledných, skleněných nebo plastových obalů, což je výhodné pro kontrolu mechanických nečistot, které se v roztocích nesmí vyskytovat. Uzávěry musí zabránit kontaminaci mikroorganismy. Mnohdy umožňují odebrat potřebný objem přípravku bez jejich odstranění. Plastové materiály nebo elastomery, které se používají k výrobě uzávěrů, musí umožnit průnik jehly bez nadbytečného odlučování částic. U vícedávkových uzávěrů je nutné, aby po vytažení jehly došlo k uzavření vpichu.¹

Na označení parenterálních přípravků se obvykle udává hmotnostní koncentrace léčivé látky v $\text{mg} \cdot \text{ml}^{-1}$ u injekcí nebo $\text{mg} \cdot \text{l}^{-1}$ u infuzí. U infuzí se dále uvádí osmolární koncentrace ($\text{mosmol} \cdot \text{l}^{-1}$). Toto označení může být nepřesné, protože nevíme o jaký typ osmolarity se jedná a jakým způsobem byla vypočítána. Označení u infuzních nádob nebo vaků musí být čitelné při manipulaci i při aplikaci, proto jsou název i stupnice uváděny v obou směrech.

3.4. Formulace parenterálních přípravků

Složení parenterálních přípravků se odvíjí od druhu parenterálního přípravku, aplikovaného objemu a způsobu aplikace. Záleží také na tom, zda je požadován terapeutický účinek okamžitý (např. plazmaexpandery) nebo prodloužené uvolňování (např. depotní olejová forma léčiva). Největší objem v přípravcích zauímají vehikula. Mezi ostatní pomocné látky patří izotonizační a protimikrobní přísady, pufrý a antioxidanty.

3.4.1. Vehikula

Vehikula se dají rozdělit na hydrofilní a lipofilní, přičemž pro infuze je charakteristické pouze vodní prostředí. Rozpouštědla v parenterálních přípravcích nesmí být toxická a nesmí vykazovat vlastní farmakologický účinek. Běžná voda může obsahovat spoustu nevhodných rozpuštěných látek (elektrolyty, plyny - oxid uhličitý, chloridy i mikroorganismy), proto se na výrobu parenterálií používá voda s vysokou chemickou čistotou - voda na injekce.

Voda na injekce (Aqua pro iniectione) je nejpoužívanější rozpouštědlo používané u parenterálních přípravků. Může se použít nerozplněná při přípravě, zde je požadavek na apyrogenitu, nebo rozplněná v obalech při jejich ředění či rozpouštění. V tomto případě musí být apyrogenní i sterilní. Přípravuje se destilací pitné nebo čištěné vody. Voda se pro lepší kvalitu výsledného produktu může upravit chemickým změkčením, filtrací, deionizací a úpravou pH.² Používat se mohou pouze destilační přístroje vyrobené speciálně pro výrobu vody na injekce. Části destilačního přístroje přicházející do kontaktu s vodou jsou vyrobeny z nerezové oceli nebo z chemicky odolného skla. První destilační frakce musí být odstraněna. Další destilát se shromažďuje. Voda na injekci se skladuje a distribuuje v podmínkách zabráňujících její kontaminaci.²

V injekcích může být usnadněno rozpouštění některých látek ve vodě a umožněna jejich ochrana před hydrolyzou přidáním kosolventů. K vhodným kosolventům patří glycerol a propylenglykol.⁴

Při intramuskulární aplikaci se dají využít lipofilní rozpouštědla, která umožní prodloužené uvolňování léčivých látek. A také rozpouštění látek ve vodě nerozpustných, např. vitamínů, hormonů a steroidů. V parenterálních přípravcích se používají metabolizovatelné sterilní rostlinné oleje, např. bavlníkový, kukuřičný, podzemnicový, sezamový, sojový a estery mastných kyselin, např. ethylester kyseliny olejové, isopropylester kyseliny myristové.⁴

3.4.2. Izotonizační přísady

Izotonizační přísady slouží k úpravě osmotického tlaku parenterálních přípravků, čímž je minimalizováno poškození organismu a hemolýza červených krvinek. Injekční roztoky se připravují izotonické s 0,9 % roztokem chloridu sodného. Snížení teploty tuhnutí fyziologického roztoku i krevní plazmy a slz je $-0,52^{\circ}\text{C}$.² Všechny roztoky s touto hodnotou snížení teploty tuhnutí mají shodný osmotický tlak. Hypotonické roztoky mají nižší hodnoty snížení teploty tuhnutí, proto se k nim pro získání izotonického roztoku musí přidat izotonizační přísady. Jako izotonizační přísady se nejčastěji používají chlorid sodný, glukóza, případně manitol.² Oční kapky se izotonizují obvykle chloridem sodným. Pokud přípravek obsahuje stříbrné ionty, tak se kvůli riziku vzniku nerozpustného chloridu stříbrného, použije dusičnan draselný.⁴ Některé hypertonické injekční roztoky se upravují ředěním, ale je nutné zabezpečit požadovanou hodnotu terapeutické koncentrace účinné látky v roztoku. Pokud charakteristické vlastnosti parenterálního přípravku neumožňují snížení tonicity naředěním, mohou být tyto aplikovány pomalou nitrožilní infuzí, protože přípravek je rychle distribuován v krevním řečišti a poškození organismu nehrozí.⁵ Hypertonické oční kapky se neupravují. Všechny parenterální roztoky, které přichází do kontaktu s citlivými tkáněmi musí být izotonické, aby se zabránilo případným komplikacím. Některé složky roztoků,

např. pufrů a antioxidantů, mohou ovlivnit osmotický tlak přípravku. Malý vliv na tonicitu mají protimikrobní přísady, viskozifikanty a léčiva v koncentracích pod $0,005 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$, proto je jejich příspěvek při výpočtech izotonizace zanedbáván.

3.4.3. Protimikrobní přísady

K vícedávkovým přípravkům a k jednodávkovým injekcím, které nebyly podrobeny závěrečné sterilizaci, se přidávají protimikrobní přísady. Mají zamezit růstu mikroorganismů v přípravku během jeho skladování a používání. Protimikrobní látky se k roztokům nepřidávají, pokud se jedná o infuze nebo pokud má účinná látka sama schopnost dostatečně působit proti mikrobům. Protimikrobní přísady musí být v přípravku stabilní a zachovávat si svoji antibakteriální aktivitu. Kvůli riziku možných toxických účinků se přidávají v co nejmenším účinném množství, které odpovídá alespoň minimální inhibiční koncentraci.² K hydrofilním injekcím se nejčastěji přidává benzylalkohol, chlorbutanol, chlorkresol nebo methylparaben v koncentraci, která zaručuje baktericidní účinek.⁴

3.4.4. Pufrů

Pufrů se přidávají k parenterálním roztokům, pokud mají nevyhovující pH pro aplikaci do organismu. Vhodné pH parenterálních přípravků se pohybuje kolem 7,4.² Hodnota pH se upravuje na izoacidní nebo euacidní s krevní plazmou. Euacidní pH postačuje při intravenózní aplikaci. V ostatních případech je nutné zajistit izoacidní pH. Vlastnosti používaných pufrů musí umožnit tělním tekutinám změnit pH po aplikaci. Jako pufrů se používají fyziologické ionty. Do nízkoobjemových parenterálií se využívá acetátového, fosfátového a citrátového pufru.^{2,4}

3.4.5. Antioxidanty

Antioxidanty se přidávají do nízkoobjemových parenterálních roztoků, pokud obsahují látky, které snadno podléhají oxidaci ve vodném prostředí.²

Sloučeniny oxidující se snáze než účinná látka se označují jako primární antioxidanty. Ty rozdělujeme podle typu prostředí, ve kterém mají být použity. V hydrofilním prostředí se využívá např. kyseliny askorbové, cysteinu a hydrogensířičitanu sodného.⁴ Do lipofilního roztoku se nejčastěji přidávají tokoferoly. Sekundární antioxidanty, protože zvyšují účinnost primárních antioxidantů, umožňují snížit koncentraci primárních antioxidantů. Mezi sekundární antioxidanty patří kyselina citrónová, edetová, aminokyseliny (glycin, tryptofan).⁴

3.5. Fyzikální vlastnosti parenterálních roztoků

3.5.1. Hustota

Hustota h je základní fyzikální veličina charakterizující všechny látky. Je definována jako podíl hmotnosti M na jednotku objemu V :⁶

$$h = \frac{M}{V} \quad (1)$$

Jednotkou hustoty v jednotkách SI je $\text{kg} \cdot \text{m}^{-3}$. Pro parenterální roztoky se častěji používá vyjádření hustoty v $\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$. Hustota roztoků je výrazně závislá na teplotě.⁶ Se vzrůstající teplotou hustota kapalin klesá. Při uvádění hustoty roztoku je tedy nutné uvést i teplotu, při které byla hustota měřena. Znalost hustoty roztoku umožňuje určit jeho základní charakteristiky, zvláště koncentraci.⁶ Hustota se určuje v hustoměrech. Pro kapaliny lze použít např. měření pyknometrickou metodou, metodou ponorného tělíska nebo metodou oscilující U-trubice. Hustoměry s metodou oscilující U-trubice nabízí např. firma Anton Paar, Rakousko. Oscilační hustoměry umožňují změřit hustotu jednoho mililitru vzorku s přesností až na šest desetinných míst.⁶ Součástí přístroje je termostat, který zajišťuje přesnou teplotu měřící cely. Princip měření hustoty metodou oscilující U-trubice spočívá v přesném stanovení charakteristické frekvence, která se mění v závislosti na povaze měřeného vzorku a následné matematické konverzi.⁷

3.5.2. Koncentrace

Koncentrace parenterálních roztoků se obvykle uvádí v hmotnostní, molární a molální koncentraci. Hmotnostní koncentrace udává poměr hmotnosti rozpuštěné složky a objemu roztoku. Její jednotkou je např. $\text{g} \cdot \text{dm}^{-3}$ ($\text{g} \cdot \text{l}^{-1}$), $\text{mg} \cdot \text{cm}^{-3}$. Proto je vždy nutné jednotku uvádět. Hmotnostní koncentraci je možné přepočítat na koncentraci molární a obráceně. Molární koncentrace c (molarita, látková koncentrace) vyjadřuje počet molů rozpuštěné látky v jednom litru roztoku. Jednotkou molarity je $\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$ ($\text{mol} \cdot \text{dm}^{-3}$). Protože u kapalin dochází k teplotní objemové expanzi, je molární koncentrace závislá na teplotě, za které byl roztok připraven. U molární koncentrace je tedy rovněž vhodné uvádět teplotu. Molální koncentrace (molalita) vyjadřuje počet molů rozpuštěné látky v jednom kilogramu rozpouštědla. Proto je její jednotkou $\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1}$. V Doplnku 2010 Českého lékopisu 2009 bude uvedena nová tabulka pro látkové koncentrace léčivých látek.

Pro vzájemné převody molality na molaritu je nutná znalost hustoty roztoku.^{16,8} Převod molality na molaritu je možný pouze se znalostí objemu molálního roztoku, který získáme vyjádřením z poměru hmotnosti roztoku M (kg) a hustoty roztoku h ($\text{kg} \cdot \text{l}^{-1}$):⁶

$$V = \frac{M}{h} \quad (2)$$

Poté z molální koncentrace roztoku m ($\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1}$) a vypočítaného objemu V (l) zjistíme molární koncentraci c ($\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$):¹⁷

$$c = \frac{m}{V} \quad (3)$$

Převod molarity na molalitu vyžaduje znalost konverzního faktoru f . Tento faktor je definovaný jako poměr osmolarity a osmolality. V podstatě se jeho hodnota rovná koncentraci vody v roztoku, protože další způsob jeho vyjádření je jako rozdíl hustoty molálního roztoku h_m ($\text{kg} \cdot \text{l}^{-1}$) a hmotnosti látky rozpuštěné v roztoku M_o (kg):^{8,16}

$$f = \frac{c_{os}}{m_{os}} = h_m - M_o \quad (4)$$

Molální koncentraci m ($\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1}$) poté získáme z podílu molarity c ($\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$) a konverzního faktoru f :¹⁶

$$m = \frac{c}{f} \quad (5)$$

3.5.2.1. Osmolální koncentrace

Osmolalita m_{os} je základní fyzikální vlastností kapalin. Je vyjádřením osmolální koncentrace. Roztok má osmolální koncentraci rovnou jedné, když obsahuje jeden osmol solutů v jednom kilogramu vody.¹⁰ Osmol udává množství látky, na které se disociuje jeden mol osmoticky aktivních částic, tedy jeden mol glukosy tvoří jeden osmol roztoku, zatímco jeden mol NaCl poskytne dva osmoly (jeden mol Na^+ a jeden mol Cl^-).⁹ Osmotická hmotnost neelektrolytu v zředěném roztoku je rovna jeho molekulové hmotnosti.^{10,11} Pro roztoky neelektrolytů platí, že jedno osmolální roztok je synonymní označení pro jedno molální roztok.

Osmolalita není závislá na teplotě a může být určena změřením některé ze čtyř koligativních vlastností roztoku, které jsou závislé pouze na počtu částic. Mezi koligativní vlastnosti patří osmotický tlak, snížení tenze par, zvýšení teploty varu, snížení teploty tuhnutí.¹¹ Osmolalita ($\text{osmol} \cdot \text{kg}^{-1}$; $\text{mosmol} \cdot \text{kg}^{-1}$) je dána součinem počtu částic, molality a molálního osmotického koeficientu daného roztoku:^{1,13}

$$m_{os} = n \cdot m \cdot \Phi \quad (6)$$

3.5.2.2. Osmolární koncentrace

Osmolarita c_{os} je, díky vyjádření v osmolech (miliosmolech) na objem (litr nebo mililitr), veličina vhodná pro praktické používání u tekutých lékových forem. Nemůže být změřena, ale je vypočítávána z naměřené hodnoty osmolality. Při přeměnách teploty dochází k objemovým změnám, které ovlivní hodnotu osmolarity. Teoretická hodnota osmolarity silných elektrolytů se může teoreticky vypočítat pomocí molální koncentrace c a počtu iontů:¹³

$$c_{os} = n \cdot c \quad (7)$$

3.5.3. Osmotický tlak

Mezi dvěma roztoky o rozdílných koncentracích oddělených semipermeabilní membránou se po určité době ustanoví rovnovážný stav. Semipermeabilní membránou se označuje membrána, která je schopná propouštět molekuly rozpouštědla a nikoli molekuly solutů. V lidském těle tyto membrány tvoří mnohé membrány buněk i membrány červených krvinek. Některé membrány lidského těla se odlišují jejich permeabilitou. Jsou selektivně permeabilní, což znamená, že neumožní difuzi všech přítomných rozpouštědel.¹⁰ Voda proniká membránou z roztoku o nižší koncentraci do roztoku o koncentraci vyšší. Tento typ difuze se nazývá osmóza. Pohyb vody je usměrňován počtem částic a přirozenou permeabilitou membrány. Po dosažení rovnovážného stavu se osmotický a hydrostatický tlak vyrovnají, čímž je zabráněno dalšímu pohybu vody.

Osmotický tlak π je síla, tvořená nárazy částic na semipermeabilní membránu, kterou musí rozpouštědlo překonat při pohybu po směru osmotického gradientu. Působí na koncentrovanější roztok a zabraňuje průniku rozpouštědla přes ideálně semipermeabilní membránu z méně koncentrovaného roztoku do více koncentrovaného.¹⁰ Základním projevem osmotického tlaku je snaha po expanzi, tj. snaha po zředování roztoku. Osmotický tlak je tvořen všemi částicemi neschopných difuze. V roztoku o nízké koncentraci jsou molekuly rozpuštěné látky daleko od sebe a jsou obklopené molekulami rozpouštědla. Částice, které jsou přítomny v takovémto roztoku, se chovají tak, jako by na ně nepůsobily žádné mezimolekulární síly. Pohybují se chaotickým pohybem. Částicí může být molekula, ion, nebo agregáty (např. dimery), které mohou v roztoku existovat samostatně. Každá částice, bez ohledu na vlastní hmotnost či velikost, se podílí na tvorbě osmotického tlaku stejným dílem, protože všechny částice mezi sebou navzájem interagují a mají stejnou kinetickou energii.¹¹ Z tohoto důvodu je osmotický tlak funkcí koncentrace - počtu částic nikoli hmotnosti částic. Počet částic závisí na stupni disociace roztoku. Ve skutečnosti je disociace roztoku kvůli vzájemným interakcím částic

nekompletní. Proto se k vyjádření odlišnosti od ideálního chování roztoků používá molální osmotický koeficient Φ .¹²

Osmotický tlak fyziologických tekutin (krev, slzní tekutina) se obvykle udává podobně jako tlak 0,9% roztoku chloridu sodného. U tekutin trávicího traktu platí obdobná hodnota, ale její rozmezí je mnohem širší.^{10,11} Dosažení rovnovážného stavu je rychlé. Mezi sousedními kompartmenty je rovnováhy obvykle dosaženo během několika sekund. Nejdéle se může vytvořit za jednu až dvě minuty. Rovnováha v celém těle u zdravého člověka po vypití sklenice vody se vytvoří za dobu 30 až 60 minut. To je způsobenou dobou potřebnou pro přestup tekutiny z trávicí soustavy a transport oběhovým systémem do všech tkání před tím, než se rovnováha může vytvořit.¹¹

Osmotický tlak roztoku s jednou rozpuštěnou látkou vyjadřuje Van't Hoffova rovnice:¹⁷

$$\pi = i \cdot c \cdot R \cdot T \quad (8)$$

jednotkou osmotického tlaku je kilopascal (kPa); i je van't Hoffův korekční faktor; c je látková koncentrace ($\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$), tj. molarita; R je molární plynová konstanta ($8,314 \text{ J} \cdot \text{K}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$) a T (K) je absolutní teplota roztoku.

Van't Hoffův korekční faktor vyjadřuje odlišnost reálného roztoku od roztoku ideálního, která je způsobena meziontovými interakcemi, stupněm disociace slabých elektrolytů nebo spojováním neelektrolytů. Jeho hodnota závisí na počtu iontů. Pro velmi zředěné roztoky se uvádí jako rovna počtu iontů, na které se molekula disociuje. Ale je to pouze teoretická orientační hodnota, která je ve skutečnosti nižší.

Osmotický tlak roztoků, které obsahují nedisociované částice, je přímo úměrný molalitě. Pro reálné roztoky složené z více přísad platí:¹³

$$\pi = (h \cdot R \cdot T / 1000) \cdot n \cdot m \cdot \Phi \quad (9)$$

kde h je hustota roztoku při absolutní teplotě T (K); R je molární plynová konstanta; n je celkový počet iontů v roztoku nebo vytvořených solvolýzou z jedné molekuly rozpuštěné látky, pokud není roztok ionizován $n = 1$; m je molalita roztoku ($\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1}$); a Φ je molální osmotický koeficient.

Molální osmotický koeficient je nepřímo úměrný koncentraci iontů v roztoku. Jeho hodnota, která je u farmaceutických roztoků menší než jedna, se vždy určuje experimentálně změřením kryoskopické konstanty roztoků o různých koncentracích. Tabelované hodnoty se od naměřených hodnot mohou lišit.

3.5.3.1. Fyziologické efekty osmotického tlaku

Hodnota osmotického tlaku krevní plazmy při 37°C se pohybuje v rozmezí 0,73-0,81 MPa.¹⁴ Osmotický tlak přímo v kPa se při označování parenterálních přípravků příliš nepoužívá. Upřednostňuje se vyjadřování osmotické aktivity jednotlivých složek. Pro praktické používání je vhodné užít osmolaritu ($\text{mosmol}\cdot\text{l}^{-1}$). Fyziologická hodnota osmolarity v krevní plazmě kolísá v rozmezí $306 \text{ mosmol}\cdot\text{l}^{-1} \pm 1\%$. Osmolalita krevní plazmy je přibližně $285 \text{ mosmol}\cdot\text{kg}^{-1}$.¹¹

Pokud dojde ke zvýšení osmolality v důsledku ztráty tekutin, tělo na to podle závažnosti změn reaguje. Nejprve člověk při vědomí pocítí žízeň, dále suchost sliznic, slabost, nad $330 \text{ mosmol}\cdot\text{kg}^{-1}$ je dezorientován, objevují se změny centrálního nervového systému, stupor a kóma. Při nadbytku tekutin, tj. při snížení osmolality pod $270 \text{ mosmol}\cdot\text{kg}^{-1}$, se objevuje bolest hlavy, ospalost, netečnost, při dalším snížení dezorientace a při hodnotě pod $233 \text{ mosmol}\cdot\text{kg}^{-1}$ stupor a kóma.¹¹

Roztoky o osmolalitě převyšující fyziologickou hodnotu o více než $50 \text{ mosmol}\cdot\text{kg}^{-1}$ se považují za hypertonické. Hypotonické roztoky jsou roztoky s osmolalitou o více než $50 \text{ mosmol}\cdot\text{kg}^{-1}$ nižší než $285 \text{ mosmol}\cdot\text{kg}^{-1}$.¹¹

Při intravenózní aplikaci roztoku o příliš odlišném osmotickém tlaku dochází k poškození červených krvinek. Po injikování hypertonického roztoku dojde k přestupu tekutiny z erytrocytů do okolního prostředí. Tento jev se označuje jako hemoptýza a je to děj vratný. Například při aplikaci hypertonického roztoku glukózy zdravému člověku dojde k hyperglykémii, glykosurii, intracelulární dehydrataci, ztrátě vody a elektrolytů, vážné dehydrataci až

kómatu. Mezi další komplikace patří tromboflebitida, srdeční zástava a cerebrální hemoragie.¹¹ Při aplikaci hypotonického roztoku do červených krvinek přestupuje voda, což může vést k jejich nabobtnání až k prasknutí a uvolnění hemoglobinu - hemolýze. Voda může pronikat i do ostatních buněk, nakonec se projeví jako edémy nebo křeče. Membrána červených krvinek není ideálně semipermeabilní. Neomezeně kromě molekul vody propouští např. roztoky glukózy, močoviny, alkoholu, chloridu amonného, propylenglykolu nebo kyseliny borité.¹² Aplikování nadměrného množství izotonického roztoku způsobí zvýšení extracelulární tekutiny až cirkulační přetížení.

3.5.3.2. Metody izotonizace parenterálních přípravků

Parenterální roztoky, které přijdou do přímého kontaktu s krví, svaly, nosní sliznicí, se spojivkovým vakem a dalšími tkáněmi musí být izotonické.⁵ Izotonizace vyjadřuje, že přípravek má shodný osmotický tlak s krevní plazmou. Osmotický tlak je poměrně obtížné změřit. Protože je koligativní vlastností parenterálních přípravků, je výhodné nahradit jeho měření změřením některé jiné koligativní vlastnosti. Mnohem snadněji se určí snížení teploty tuhnutí.

3.5.3.2.1. Metoda snížení teploty tuhnutí

Bod tuhnutí kapaliny je teplota, při které je pevná a kapalná fáze za normálního tlaku (tj. 101 325 Pa) v rovnováze.⁵ Teplota tuhnutí rozpouštědla v roztoku je nižší než hodnota teploty tuhnutí samotného rozpouštědla. Rozpuštěné částice přítomné v roztoku snižují snahu molekul rozpouštědla krystalizovat. Proto pro opětovné dosažení rovnovážného stavu, musí být teplota snížena, z tohoto důvodu tedy snížení teploty tuhnutí.⁵ Snížení teploty tuhnutí roztoku souvisí se snížením tlaku páry rozpouštědla nad roztokem.¹⁴ Hodnota snížení teploty tuhnutí je pro všechny izotonické tekutiny s krevní plazmou stejná. Snížení teploty tuhnutí těchto roztoků je $-0,52^{\circ}\text{C}$.¹⁵ Hodnoty snížení teploty tuhnutí pro látky, používané v parenterálních roztocích, jsou uvedené v literatuře.⁵ Snížení teploty tuhnutí je aditivní vlastnost, proto lze u složených roztoků vypočítat

konečnou hodnotu snížení teploty tuhnutí z jednotlivých příspěvků. V souladu s termodynamickými principy více koncentrovaný roztok vykazuje větší snížení teploty tuhnutí. Snížení teploty tuhnutí ΔT_f může být vyjádřeno v závislosti na molální koncentraci m roztoku:^{15,16}

$$\Delta T_f = K_k \cdot m \quad (10)$$

kde K_k je molální kryoskopická konstanta, charakteristická pro každé rozpouštědlo. Pro vodu je její hodnota rovna $1,860 \text{ K} \cdot \text{kg} \cdot \text{mol}^{-1}$.¹⁷ Molální koncentraci roztoku je možné určit ze znalosti molální kryoskopické konstanty rozpouštědla a experimentálně zjištěného snížení teploty tuhnutí. Tento vztah lze použít pouze pro dostatečně zředěné roztoky neelektrolytů. U roztoků elektrolytů, např. chloridu sodného, se musí brát v úvahu jejich disociace. Protože disociace elektrolytů není ideální, pro korekci se zavedl van't Hoffův koeficient i :^{15,16}

$$\Delta T_f = i \cdot K_k \cdot m \quad (11)$$

Van't Hoffův koeficient vyjadřuje podíl koligativního efektu roztoků elektrolytů a neelektrolytů o stejné koncentraci.¹⁵ Teoretická hodnota van't Hoffova koeficientu i je počet iontů, na které se molekula látky disociuje, tedy pro chlorid sodný, draselný je dvě, síran sodný tři. Ve skutečnosti se hodnota i odlišuje, protože ionty se v roztoku nechovají nezávisle. Skutečné hodnoty van't Hoffova koeficientu i pro 0,01 molální roztok chloridu sodného jsou 1,94, chloridu amonného 1,92 a síranu draselného 2,70.¹⁶

Odečtením experimentálně změřené hodnoty nebo vypočítaných hodnot snížení teploty tuhnutí roztoku dané látky od snížení teploty tuhnutí izotonického roztoku (tj. $-0,52^\circ\text{C}$), určíme snížení teploty tuhnutí roztoku nutného k izotonizaci. Z tohoto vypočítáme množství izotonizační přísady (např. chloridu sodného), které je potřebné pro získání izotonického roztoku.

3.5.3.2.2. L_{iso} metoda

Izotonizace vodných roztoků L_{iso} metodou je poměrně jednoduchá a výhodná, zvláště pokud pro danou látku není známa hodnota snížení teploty tuhnutí nebo

hodnota ekvivalentního množství chloridu sodného. Odhad hodnoty snížení teploty tuhnutí při izotonizaci L_{iso} metodou:¹⁵

$$\Delta T_f = L_{iso} \cdot c \quad (12)$$

kde c je molární koncentrace ($\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$). L_{iso} Hodnoty vychází ze snížení teploty tuhnutí pro konkrétní typ elektrolytu v molární koncentraci, která je izotonická s krevní plazmou. Průměrné L_{iso} hodnoty jsou pro běžné látky uvedené v literatuře.¹⁷ Koligativní vlastnosti jsou nezávislé na chemické struktuře látky, proto průměrné L_{iso} hodnoty jsou pro stejný typ elektrolytu totožné.⁵ Například pro neelektrolyty (např. sacharóza, glycerol) je L_{iso} $1,9 \text{ K} \cdot \text{l} \cdot \text{mol}^{-1}$, pro bi-bivalentní elektrolyty (např. síran hořečnatý) je L_{iso} $2,0 \text{ K} \cdot \text{l} \cdot \text{mol}^{-1}$ pro mono-monovalentní elektrolyty (např. chlorid sodný, draselný a amonný) je L_{iso} $3,4 \text{ K} \cdot \text{l} \cdot \text{mol}^{-1}$ a pro bi-monovalentní elektrolyty (např. chlorid zinečnatý) je L_{iso} rovno $4,8 \text{ K} \cdot \text{l} \cdot \text{mol}^{-1}$.¹⁷ Pro zředěné roztoky neelektrolytů je hodnota L_{iso} přibližně shodná s molální kryoskopickou konstantou K_k .¹⁷

3.5.3.2.3. Metoda ekvivalentního množství chloridu sodného

Ekvivalent chloridu sodného E je hmotnost chloridu sodného v gramech, která vytvoří stejný osmotický efekt jako jeden gram dané látky.^{15,17} Pro mnohé látky jsou hodnoty ekvivalentu chloridu sodného tabelovány. Pro určení ekvivalentního množství chloridu sodného u látky, která nemá hodnotu ekvivalentu tabelovanou se vychází z rovnice:^{5,17}

$$\Delta T_f = 3,4 \cdot \frac{E}{58,45} \quad (13)$$

kde je experimentálně zjištěná hodnota snížení teploty tuhnutí ΔT_f , dále je zde uvedena L_{iso} hodnota pro chlorid sodný, tj. 3,4 a molekulová hmotnost chloridu sodného, tj. 58,45.

3.5.3.2.4. White-Vincentova metoda

Tato metoda vychází z poznatku, že koligativní vlastnosti jsou aditivní. Když se smíchá izotonický roztok jedné látky s jakýmkoli izotonickým roztokem

vznikne opět izotonický roztok. U této metody je zapotřebí určit objem vody, který po přidání k dané látce vytvoří její izotonický roztok:^{5,15,17}

$$V_{iso} = w \cdot E \cdot \frac{100}{0,9} = w \cdot E \cdot 111,1 \quad (14)$$

kde V_{iso} je objem izotonického roztoku v mililitrech, w je hmotnost rozpouštěné látky v gramech, E je ekvivalentní množství chloridu sodného pro danou látku a hodnota 111,1 je objem izotonického roztoku chloridu sodného v mililitrech, který vznikl rozpuštěním jednoho gramu chloridu sodného ve vodě. Izotonické roztoky látek jsou dostatečně zředěné, proto je objem roztoku stejný jako objem přidané vody.¹⁵ Na doplnění takto připraveného roztoku do potřebného objemu se použije vhodný izotonický roztok. Předností této metody je jednoduchost přípravy izotonických roztoků.

3.5.3.2.5. Sprowlova metoda

Tato metoda představuje zjednodušení White-Vincentovy metody. Pro běžné látky používané u jednoduchých očních a injekčních roztoků jsou dostupné tabelované hodnoty objemu vody V_{iso} . Tyto hodnoty jsou určeny pro jedno procentní roztoky léčivých látek o objemu třicet mililitrů (tedy hmotnost látky je 0,3 gramů).¹⁷ Přidáním izotonického roztoku se získá daný objem roztoku. Pro přípravu jednoprocentního roztoku o objemu sto mililitrů je možné tabelovaný objem vody vynásobit hodnotou 3,33.⁵

Tabelované hodnoty objemu vody V_{iso} i ekvivalentního množství chloridu sodného E jsou vypočítávány. Počáteční experimentálně zjištěná hodnota, ze které se vychází při výpočtech ekvivalentního množství chloridu sodného i objemu vody, je snížení teploty tuhnutí ΔT_f .¹⁵

4. Praktická část

4.1. Přístrojové vybavení

Experimentální část této práce byla provedena za pomoci těchto přístrojů:

Automatický semi-mikro osmometr DL, Knauer, Německo

Hustoměr DMA 4500 M, Anton Paar GmbH, Rakousko

Analyzátor vlhkosti Sartorius MA30, Sartorius AG, Německo, d = 1 mg

Váhy Kern ABJ 120-4M, d = 0,1 mg, Kern & Sohn GmbH, Německo

Váhy Acculab ATL-4202-V, d = 0,01 g, Sartorius, Německo

Pipeta Eppendorf 20 - 200 µl, Eppendorf AG, Německo

4.2. Použité suroviny

Ultračistá voda - Farmaceutická fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové

Natrii chloridum, Dr. Kulich Pharma, s.r.o., ČL 2002

Kalii chloridum, Dr. Kulich Pharma, s.r.o., ČL 2002

Ammonii chloridum, Dr. Kulich Pharma, s.r.o., ČL 97

K experimentu jsem použila výhradně suroviny od firmy Dr. Kulich Pharma, s.r.o. Hradec Králové. Všechny látky vyhovovaly lékopisu, měly atest jakosti i bakteriální nezávadnosti a byly vhodné k přípravě parenterálních roztoků.

4.3. Postup práce

4.3.1. Stanovení obsahu vlhkosti

Na analyzátoru jsem si nastavila teplotu, kterou pro každý vzorek určuje lékopis. Na vytáranou misku jsem rozvrstvila přibližně 1,000 g zkoumané látky. Přiklopila jsem víko přístroje a spustila zahřívání. Sušila jsem do konstantní hmotnosti a zaznamenala obsah vlhkosti v %. Suroviny vyhovovaly požadavkům lékopisu.

4.3.2. Příprava roztoků

Roztoky jsem připravovala v látkové koncentraci $0,1-1,0 \text{ mol} \cdot \text{kg}^{-1}$ (molální) nebo $\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$ (molární).

Určila jsem si množství látky a čištěné vody, které jsem potřebovala k přípravě roztoku o příslušné molální nebo molární koncentraci vynásobením molekulové hmotnosti látky M_w (ČL 2009) koncentrací.

Látka	M_w ($\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$)
chlorid sodný	58,44
chlorid draselný	74,55
chlorid amonný	53,49

Molární roztoky jsem připravila tak, že navážku pevné látky jsem rozpustila v kádince v části vody při teplotě 20°C , kvantitativně přenesla do odměrné baňky a doplnila vodou o teplotě 20°C do jednoho litru a důkladně promíchala. Připravený roztok jsem použila pro měření hustoty. Roztoky jsem uchovávala v dobře uzavřených zásobních nádobách ve tmě po dobu max. 24 hod.

Molální roztoky jsem připravila tak, že jsem navážila 1,0 kg čištěné vody. V části vody jsem navážku pevné látky rozpustila a následně ji kvantitativně přenesla do odměrné baňky a řádně promíchala. Připravený roztok jsem použila pro měření hustoty. Roztoky jsem uchovávala v dobře uzavřených zásobních nádobách chráněné před světlem po dobu max. 24 hod.

4.3.3. Měření hustoty

Měření hustoty probíhalo na automatickém hustoměru DMA 4500 M při teplotách 15, 20, 25, 30, 35, 40°C .

Nejdříve jsem přístroj promyla destilovanou vodou a zkontrolovala hustotu vody a vzduchu při daném atmosférickém tlaku a teplotě. Nastavila jsem teplotu v měřicí cele na 15°C , měřicí celu jsem propláchla měřeným roztokem a poté naplnila vzorkem (cca 1 ml) tak, aby cela neobsahovala žádné vzduchové bublinky nebo nečistoty. Po stanovení hustoty jsem vstříkla další vzorek. Měření hustoty jsem pro každou teplotu opakovala pětkrát.

Po skončení měření jsem celou propělala ultračistou vodou a následně ji vysušila pomocí proudu vzduchu. Správné vysušení celé jsem kontrolovala měřením hustoty vzduchu při 20°C a následným porovnáním s referenční hodnotou.

Výsledky měření hustoty, včetně průměrných hodnot a směrodatných odchylek (SD) jsou uvedeny v tab. 1-12 pro roztoky chloridu sodného, v tab. 15-26 pro roztoky chloridu draselného a v tab. 29-40 pro roztoky chloridu amonného.

Závislost hustoty na koncentraci a teplotě je vyjádřena pomocí kvadratických regresních rovnic v tab. 13-14 pro chlorid sodný, v tab. 27-28 pro chlorid draselný a pro chlorid amonný v tab. 41-42 a na obr. 1-2 pro chlorid sodný, obr. 3-4 pro chlorid draselný a pro chlorid amonný na obr. 5-6.

Průměrné hodnoty hustoty při 20°C byly použity pro převody mezi oběma typy koncentrací a vyjádření regresních rovnic. Data pro převod jsou pro jednotlivé látky shrnuta v tab. 43-48.

4.4. *Vyhodnocení výsledků*

Výpočty byly provedeny za užití kalkulačky Texas Instruments Voyage 200 a programu Microsoft Excel 2003.

5. Výsledky

Tab. 1: Hustota molálního roztoku chloridu sodného při 15°C

m (mol·kg ⁻¹)	hustota (g · cm ⁻³)					Ø h_m	SD·10⁻⁵
0,1	1,0033	1,0035	1,0035	1,0033	1,0033	1,00339	9,2
0,2	1,0078	1,0075	1,0075	1,0075	1,0075	1,00755	14,1
0,3	1,0114	1,0115	1,0116	1,0116	1,0116	1,01152	7,4
0,4	1,0157	1,0157	1,0157	1,0157	1,0157	1,01566	0,7
0,5	1,0194	1,0194	1,0194	1,0194	1,0194	1,01937	0,9
0,6	1,0235	1,0236	1,0236	1,0236	1,0236	1,02361	4,8
0,7	1,0273	1,0276	1,0276	1,0276	1,0276	1,02753	12,5
0,8	1,0314	1,0315	1,0315	1,0315	1,0315	1,03149	2,9
0,9	1,0350	1,0353	1,0354	1,0354	1,0354	1,03531	15,9
1,0	1,0390	1,0390	1,0392	1,0392	1,0393	1,03916	11,1

Tab. 2: Hustota molálního roztoku chloridu sodného při 20°C

m (mol·kg ⁻¹)	hustota (g · cm ⁻³)					Ø h_m	SD·10⁻⁵
0,1	1,0024	1,0024	1,0024	1,0024	1,0024	1,00237	1,1
0,2	1,0065	1,0065	1,0065	1,0065	1,0065	1,00646	0,6
0,3	1,0105	1,0105	1,0105	1,0105	1,0105	1,01049	0,9
0,4	1,0146	1,0146	1,0145	1,0146	1,0146	1,01455	0,7
0,5	1,0182	1,0182	1,0182	1,0182	1,0182	1,01820	0,5
0,6	1,0224	1,0224	1,0224	1,0224	1,0224	1,02242	0,9
0,7	1,0260	1,0262	1,0263	1,0263	1,0263	1,02624	14,3
0,8	1,0302	1,0302	1,0302	1,0302	1,0302	1,03019	0,9
0,9	1,0341	1,0341	1,0341	1,0340	1,0341	1,03405	0,7
1,0	1,0379	1,0378	1,0378	1,0378	1,0378	1,03784	0,9

Tab. 3: Hustota molálního roztoku chloridu sodného při 25°C

m (mol·kg ⁻¹)	hustota (g · cm ⁻³)					Ø h_m	SD·10⁻⁵
0,1	1,0012	1,0012	1,0012	1,0012	1,0012	1,00116	0,5
0,2	1,0052	1,0052	1,0052	1,0052	1,0052	1,00522	-
0,3	1,0092	1,0092	1,0092	1,0092	1,0092	1,00922	0,9
0,4	1,0132	1,0132	1,0132	1,0132	1,0132	1,01320	0,5
0,5	1,0168	1,0168	1,0168	1,0168	1,0168	1,01681	0,6
0,6	1,0210	1,0210	1,0210	1,0210	1,0210	1,02099	0,6
0,7	1,0249	1,0249	1,0249	1,0249	1,0249	1,02486	-
0,8	1,0287	1,0287	1,0287	1,0287	1,0287	1,02869	0,6
0,9	1,0325	1,0325	1,0325	1,0325	1,0325	1,03250	0,5
1,0	1,0363	1,0363	1,0363	1,0362	1,0362	1,03625	1,7

Tab. 4: Hustota molálního roztoku chloridu sodného při 30°C

m (mol·kg ⁻¹)	hustota (g · cm ⁻³)					Ø h_m	SD·10⁻⁵
0,1	0,9997	0,9997	0,9997	0,9997	0,9997	0,99973	-
0,2	1,0037	1,0037	1,0037	1,0037	1,0037	1,00374	-
0,3	1,0076	1,0077	1,0077	1,0077	1,0077	1,00769	3,8
0,4	1,0117	1,0117	1,0117	1,0117	1,0117	1,01165	0,5
0,5	1,0152	1,0152	1,0152	1,0153	1,0152	1,01524	0,8
0,6	1,0194	1,0194	1,0194	1,0194	1,0194	1,01936	0,6
0,7	1,0232	1,0232	1,0232	1,0232	1,0232	1,02319	0,9
0,8	1,0270	1,0270	1,0270	1,0270	1,0270	1,02699	0,6
0,9	1,0308	1,0308	1,0308	1,0308	1,0308	1,03077	-
1,0	1,0345	1,0345	1,0345	1,0345	1,0345	1,03449	-

Tab. 5: Hustota molálního roztoku chloridu sodného při 35°C

m (mol·kg ⁻¹)	hustota (g · cm ⁻³)					Ø h_m	SD·10⁻⁵
0,1	0,9981	0,9981	0,9980	0,9981	0,9981	0,99806	2,9
0,2	1,0021	1,0020	1,0021	1,0021	1,0021	1,00205	0,8
0,3	1,0060	1,0060	1,0060	1,0060	1,0060	1,00599	0,6
0,4	1,0099	1,0099	1,0099	1,0099	1,0099	1,00991	0,5
0,5	1,0135	1,0135	1,0135	1,0135	1,0135	1,01346	-
0,6	1,0176	1,0176	1,0176	1,0176	1,0176	1,01755	0,6
0,7	1,0212	1,0214	1,0214	1,0214	1,0214	1,02133	5,5
0,8	1,0251	1,0251	1,0251	1,0251	1,0251	1,02511	0,9
0,9	1,0289	1,0289	1,0289	1,0289	1,0288	1,02886	1,8
1,0	1,0326	1,0326	1,0326	1,0326	1,0326	1,03257	1,1

Tab. 6: Hustota molálního roztoku chloridu sodného při 40°C

m (mol·kg ⁻¹)	hustota (g · cm ⁻³)					Ø h_m	SD·10⁻⁵
0,1	0,9962	0,9962	0,9962	0,9962	0,9962	0,99622	3,3
0,2	1,0002	1,0002	1,0002	1,0002	1,0002	1,00019	-
0,3	1,0040	1,0041	1,0039	1,0040	1,0041	1,00401	6,6
0,4	1,0080	1,0080	1,0080	1,0080	1,0080	1,00798	-
0,5	1,0115	1,0115	1,0115	1,0115	1,0115	1,01151	0,5
0,6	1,0157	1,0157	1,0157	1,0157	1,0157	1,01566	0,6
0,7	1,0193	1,0193	1,0194	1,0194	1,0194	1,01933	2,6
0,8	1,0229	1,0229	1,0231	1,0230	1,0229	1,02295	9,4
0,9	1,0268	1,0268	1,0267	1,0266	1,0268	1,02677	8,4
1,0	1,0305	1,0305	1,0304	1,0305	1,0305	1,03048	2,5

Tab. 7: Hustota molárního roztoku chloridu sodného při 15°C

c (mol·l ⁻¹)	hustota (g · cm ⁻³)					Ø h _c	SD·10 ⁻⁵
0,1	1,0033	1,0033	1,0033	1,0033	1,0033	1,00332	2,2
0,2	1,0077	1,0076	1,0076	1,0076	1,0076	1,00759	6,1
0,3	1,0117	1,0117	1,0117	1,0117	1,0117	1,01169	0,5
0,4	1,0157	1,0158	1,0158	1,0158	1,0158	1,01576	5,7
0,5	1,0198	1,0199	1,0199	1,0199	1,0199	1,01988	2,7
0,6	1,0237	1,0240	1,0240	1,0240	1,0240	1,02391	13,3
0,7	1,0280	1,0280	1,0280	1,0280	1,0280	1,02801	3,5
0,8	1,0321	1,0321	1,0321	1,0321	1,0321	1,03207	1,3
0,9	1,0356	1,0361	1,0361	1,0361	1,0361	1,03608	21,1
1,0	1,0400	1,0400	1,0400	1,0400	1,0400	1,04002	1,3

Tab. 8: Hustota molárního roztoku chloridu sodného při 20°C

c (mol·l ⁻¹)	hustota (g · cm ⁻³)					Ø h _c	SD·10 ⁻⁵
0,1	1,0024	1,0024	1,0024	1,0024	1,0024	1,00239	0,4
0,2	1,0065	1,0065	1,0065	1,0065	1,0065	1,00652	0,4
0,3	1,0106	1,0106	1,0106	1,0106	1,0106	1,01062	0,4
0,4	1,0147	1,0147	1,0147	1,0147	1,0147	1,01467	0,4
0,5	1,0187	1,0187	1,0187	1,0188	1,0187	1,01874	0,9
0,6	1,0228	1,0227	1,0228	1,0228	1,0228	1,02275	1,8
0,7	1,0268	1,0268	1,0268	1,0268	1,0268	1,02676	-
0,8	1,0307	1,0308	1,0308	1,0308	1,0308	1,03075	0,7
0,9	1,0347	1,0347	1,0347	1,0347	1,0347	1,03472	-
1,0	1,0386	1,0386	1,0386	1,0386	1,0386	1,03863	0,5

Tab. 9: Hustota molárního roztoku chloridu sodného při 25°C

c (mol·l ⁻¹)	hustota (g · cm ⁻³)					Ø h _c	SD·10 ⁻⁵
0,1	1,0012	1,0012	1,0012	1,0012	1,0012	1,00119	-
0,2	1,0054	1,0053	1,0053	1,0053	1,0053	1,00531	7,1
0,3	1,0093	1,0093	1,0093	1,0093	1,0093	1,00933	-
0,4	1,0133	1,0133	1,0133	1,0133	1,0133	1,01334	0,5
0,5	1,0174	1,0173	1,0173	1,0173	1,0173	1,01734	0,9
0,6	1,0214	1,0213	1,0213	1,0213	1,0213	1,02134	1,3
0,7	1,0252	1,0253	1,0253	1,0253	1,0253	1,02528	2,1
0,8	1,0292	1,0292	1,0292	1,0292	1,0292	1,02924	-
0,9	1,0332	1,0332	1,0332	1,0332	1,0332	1,03317	0,8
1,0	1,0370	1,0370	1,0370	1,0370	1,0370	1,03703	0,4

Tab. 10: Hustota molárního roztoku chloridu sodného při 30°C

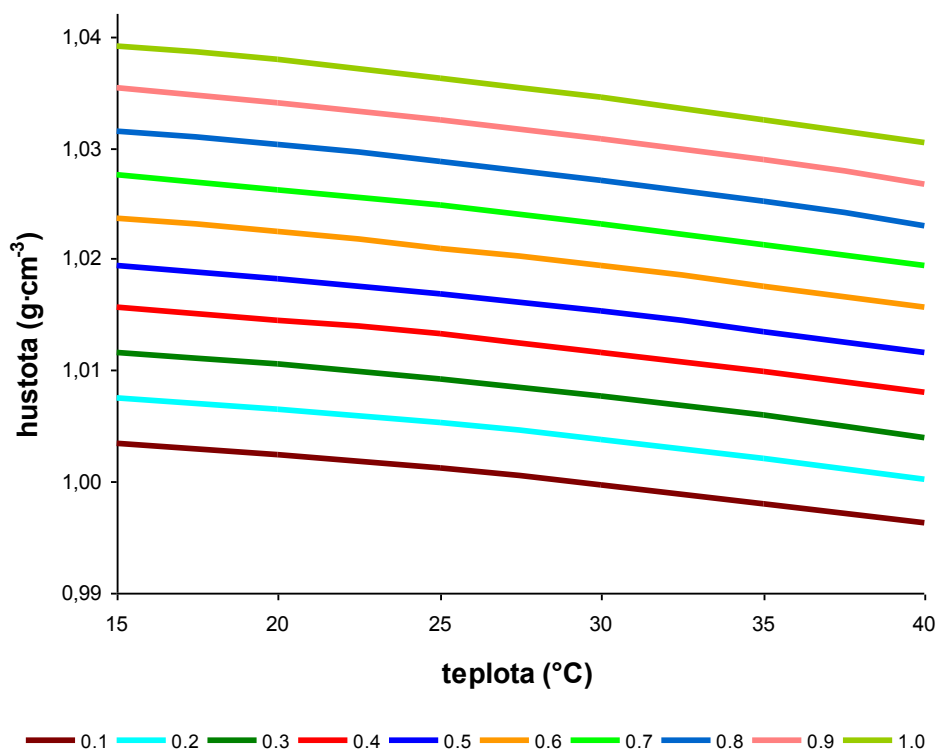
c (mol·l ⁻¹)	hustota (g · cm ⁻³)					Ø h _c	SD·10 ⁻⁵
0,1	0,9996	0,9998	0,9998	0,9998	0,9998	0,99975	-
0,2	1,0039	1,0038	1,0038	1,0038	1,0038	1,00381	2,7
0,3	1,0078	1,0078	1,0078	1,0078	1,0078	1,00781	-
0,4	1,0117	1,0118	1,0118	1,0118	1,0118	1,01176	4,2
0,5	1,0158	1,0158	1,0157	1,0157	1,0157	1,01574	0,5
0,6	1,0198	1,0197	1,0197	1,0197	1,0197	1,01972	4,9
0,7	1,0236	1,0236	1,0236	1,0236	1,0236	1,02361	1,3
0,8	1,0275	1,0275	1,0276	1,0276	1,0276	1,02754	1,7
0,9	1,0314	1,0314	1,0314	1,0314	1,0314	1,03140	2,7
1,0	1,0353	1,0353	1,0352	1,0352	1,0352	1,03523	3,2

Tab. 11: Hustota molárního roztoku chloridu sodného při 35°C

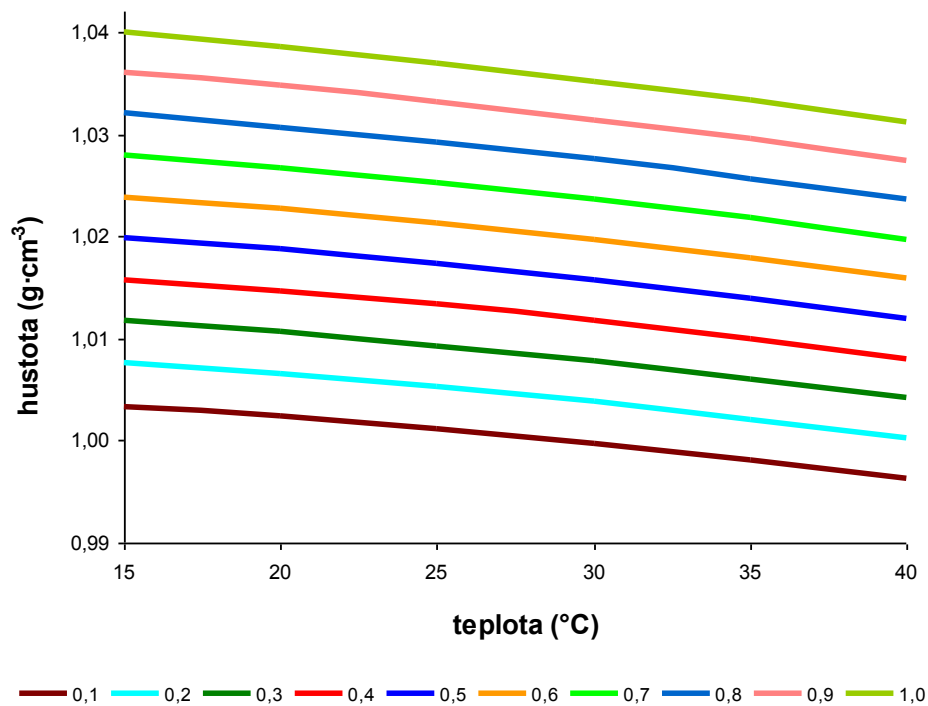
c (mol·l ⁻¹)	hustota (g · cm ⁻³)					Ø h _c	SD·10 ⁻⁵
0,1	0,9983	0,9981	0,9981	0,9981	0,9981	0,99815	8,9
0,2	1,0021	1,0020	1,0021	1,0021	1,0021	1,00205	0,8
0,3	1,0061	1,0061	1,0061	1,0061	1,0061	1,00609	0,6
0,4	1,0100	1,0100	1,0100	1,0100	1,0100	1,01001	2,5
0,5	1,0140	1,0139	1,0139	1,0139	1,0140	1,01392	4,2
0,6	1,0180	1,0179	1,0179	1,0179	1,0179	1,01790	2,7
0,7	1,0217	1,0218	1,0218	1,0218	1,0218	1,02177	1,9
0,8	1,0256	1,0257	1,0257	1,0257	1,0257	1,02566	1,3
0,9	1,0296	1,0295	1,0295	1,0295	1,0295	1,02953	1,1
1,0	1,0333	1,0333	1,0333	1,0333	1,0333	1,03330	1,6

Tab. 12: Hustota molárního roztoku chloridu sodného při 40°C

c (mol·l ⁻¹)	hustota (g · cm ⁻³)					Ø h _c	SD·10 ⁻⁵
0,1	0,9963	0,9963	0,9963	0,9963	0,9963	0,99626	0,7
0,2	1,0002	1,0002	1,0002	1,0002	1,0002	1,00024	-
0,3	1,0042	1,0042	1,0042	1,0042	1,0042	1,00419	0,6
0,4	1,0081	1,0079	1,0081	1,0081	1,0081	1,00806	8,3
0,5	1,0115	1,0120	1,0120	1,0120	1,0120	1,01192	21,0
0,6	1,0161	1,0159	1,0159	1,0159	1,0159	1,01594	6,7
0,7	1,0195	1,0198	1,0198	1,0198	1,0198	1,01971	13,0
0,8	1,0236	1,0236	1,0236	1,0236	1,0236	1,02362	1,6
0,9	1,0275	1,0275	1,0275	1,0275	1,0275	1,02746	0,9
1,0	1,0312	1,0312	1,0313	1,0313	1,0313	1,03124	2,3



Obr. 1: Závislost hustoty molálních roztoků chloridu sodného na teplotě



Obr. 2: Závislost hustoty molálních roztoků chloridu sodného na teplotě

Tab. 13: Regresní rovnice závislosti hustoty molálních roztoků chloridu sodného na teplotě

m (mol·kg⁻¹)	Regresní rovnice	R²
0,1	$h_m = 1,005146 - 4,242857 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 5,355714 \cdot 10^{-5} \cdot T$	1,0000
0,2	$h_m = 1,009538 - 4,035714 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 7,237857 \cdot 10^{-5} \cdot T$	1,0000
0,3	$h_m = 1,013258 - 4,621429 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 4,627857 \cdot 10^{-5} \cdot T$	1,0000
0,4	$h_m = 1,017861 - 4,042857 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 8,547143 \cdot 10^{-5} \cdot T$	1,0000
0,5	$h_m = 1,021757 - 3,9 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 1,003 \cdot 10^{-4} \cdot T$	1,0000
0,6	$h_m = 1,0252 - 5,7286 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 2,2014 \cdot 10^{-5} \cdot T$	0,9999
0,7	$h_m = 1,030097 - 3,907143 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 1,131071 \cdot 10^{-4} \cdot T$	0,9999
0,8	$h_m = 1,034101 - 4,157143 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 1,121571 \cdot 10^{-4} \cdot T$	1,0000
0,9	$h_m = 1,038077 - 3,992857 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 1,2325 \cdot 10^{-4} \cdot T$	1,0000
1,0	$h_m = 1,042189 - 3,692857 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 1,452929 \cdot 10^{-4} \cdot T$	1,0000

Tab. 14: Regresní rovnice závislosti hustoty molálních roztoků chloridu sodného na teplotě

c (mol·l⁻¹)	Regresní rovnice	R²
0,1	$h_c = 1,004825 - 4,571429 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 3,12 \cdot 10^{-5} \cdot T$	1,0000
0,2	$h_c = 1,009496 - 4,235714 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 6,275 \cdot 10^{-5} \cdot T$	0,9999
0,3	$h_c = 1,013721 - 4,133 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 7,2997 \cdot 10^{-5} \cdot T$	1,0000
0,4	$h_c = 1,017843 - 4,271429 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 7,398571 \cdot 10^{-5} \cdot T$	1,0000
0,5	$h_c = 1,02206 - 4,370714 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 7,9445 \cdot 10^{-5} \cdot T$	1,0000
0,6	$h_c = 1,02631 - 4,028571 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 9,854286 \cdot 10^{-5} \cdot T$	1,0000
0,7	$h_c = 1,030647 - 3,921429 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 1,1655 \cdot 10^{-4} \cdot T$	1,0000
0,8	$h_c = 1,034973 - 3,628571 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 1,388286 \cdot 10^{-4} \cdot T$	1,0000
0,9	$h_c = 1,039161 - 3,507143 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 1,523643 \cdot 10^{-4} \cdot T$	1,0000
1,0	$h_c = 1,043323 - 3,335714 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 1,6905 \cdot 10^{-4} \cdot T$	1,0000

Tab. 15: Hustota molálního roztoku chloridu draselného při 15°C

m (mol·kg ⁻¹)	hustota (g · cm ⁻³)					Ø h_m	SD·10⁻⁵
0,1	1,0039	1,0039	1,0039	1,0039	1,0039	1,00390	2,2
0,2	1,0085	1,0086	1,0086	1,0086	1,0086	1,00857	2,8
0,3	1,0132	1,0132	1,0132	1,0132	1,0132	1,01321	2,2
0,4	1,0178	1,0178	1,0178	1,0178	1,0178	1,01783	2,2
0,5	1,0223	1,0223	1,0224	1,0224	1,0223	1,02234	0,5
0,6	1,0268	1,0268	1,0268	1,0268	1,0268	1,02682	2,2
0,7	1,0312	1,0312	1,0313	1,0313	1,0313	1,03123	3,5
0,8	1,0356	1,0357	1,0357	1,0357	1,0357	1,03564	2,2
0,9	1,0400	1,0400	1,0400	1,0400	1,0400	1,04002	1,9
1,0	1,0443	1,0443	1,0443	1,0443	1,0443	1,04429	1,8

Tab. 16: Hustota molálního roztoku chloridu draselného při 20°C

m (mol·kg ⁻¹)	hustota (g · cm ⁻³)					Ø h_m	SD·10⁻⁵
0,1	1,0029	1,0029	1,0029	1,0029	1,0029	1,00294	-
0,2	1,0076	1,0076	1,0076	1,0076	1,0076	1,00759	0,5
0,3	1,0121	1,0122	1,0122	1,0122	1,0122	1,01216	2,4
0,4	1,0167	1,0167	1,0167	1,0167	1,0167	1,01672	3,1
0,5	1,0213	1,0212	1,0212	1,0212	1,0212	1,02123	1,3
0,6	1,0257	1,0257	1,0257	1,0257	1,0257	1,02566	0,4
0,7	1,0301	1,0301	1,0301	1,0301	1,0301	1,03006	0,9
0,8	1,0344	1,0344	1,0344	1,0344	1,0344	1,03440	1,8
0,9	1,0388	1,0388	1,0388	1,0388	1,0388	1,03875	0,4
1,0	1,0430	1,0430	1,0430	1,0430	1,0430	1,04298	-

Tab. 17: Hustota molálního roztoku chloridu draselného při 25°C

m (mol·kg ⁻¹)	hustota (g · cm ⁻³)					$\varnothing h_m$	SD·10⁻⁵
0,1	1,0018	1,0017	1,0018	1,0017	1,0017	1,00174	0,5
0,2	1,0064	1,0064	1,0064	1,0064	1,0064	1,00637	0,9
0,3	1,0109	1,0109	1,0109	1,0109	1,0109	1,01091	-
0,4	1,0154	1,0154	1,0154	1,0154	1,0154	1,01544	-
0,5	1,0199	1,0198	1,0199	1,0199	1,0199	1,01986	1,5
0,6	1,0243	1,0243	1,0243	1,0243	1,0243	1,02428	0,9
0,7	1,0286	1,0286	1,0286	1,0286	1,0286	1,02862	0,9
0,8	1,0330	1,0330	1,0330	1,0330	1,0330	1,03296	2,2
0,9	1,0373	1,0373	1,0373	1,0373	1,0373	1,03727	0,4
1,0	1,0415	1,0415	1,0415	1,0415	1,0415	1,04146	0,9

Tab. 18: Hustota molálního roztoku chloridu draselného při 30°C

m (mol·kg ⁻¹)	hustota (g · cm ⁻³)					$\varnothing h_m$	SD·10⁻⁵
0,1	1,0004	1,0003	1,0003	1,0003	1,0003	1,00032	2,1
0,2	1,0049	1,0049	1,0049	1,0049	1,0049	1,00489	1,3
0,3	1,0094	1,0094	1,0094	1,0094	1,0094	1,00940	1,9
0,4	1,0139	1,0139	1,0139	1,0138	1,0139	1,01387	4,2
0,5	1,0183	1,0183	1,0183	1,0183	1,0183	1,01832	0,8
0,6	1,0227	1,0227	1,0227	1,0227	1,0227	1,02270	-
0,7	1,0270	1,0270	1,0270	1,0270	1,0270	1,02702	0,5
0,8	1,0313	1,0313	1,0313	1,0313	1,0313	1,03132	0,7
0,9	1,0356	1,0356	1,0356	1,0356	1,0356	1,03562	0,9
1,0	1,0397	1,0397	1,0397	1,0397	1,0397	1,03974	0,4

Tab. 19: Hustota molálního roztoku chloridu draselného při 35°C

m (mol·kg ⁻¹)	hustota (g · cm ⁻³)					Ø h_m	SD·10⁻⁵
0,1	0,9987	0,9987	0,9987	0,9986	0,9987	0,99866	2,4
0,2	1,0032	1,0032	1,0032	1,0032	1,0032	1,00322	1,1
0,3	1,0077	1,0077	1,0077	1,0077	1,0077	1,00771	1,3
0,4	1,0122	1,0122	1,0122	1,0122	1,0122	1,01218	0,4
0,5	1,0166	1,0166	1,0166	1,0165	1,0166	1,01655	1,7
0,6	1,0209	1,0209	1,0209	1,0209	1,0209	1,02092	1,9
0,7	1,0253	1,0252	1,0252	1,0252	1,0252	1,02523	3,4
0,8	1,0295	1,0295	1,0295	1,0295	1,0295	1,02950	1,5
0,9	1,0338	1,0337	1,0338	1,0338	1,0337	1,03375	1,3
1,0	1,0379	1,0379	1,0379	1,0379	1,0379	1,03790	2,3

Tab. 20: Hustota molálního roztoku chloridu draselného při 40°C

m (mol·kg ⁻¹)	hustota (g · cm ⁻³)					Ø h_m	SD·10⁻⁵
0,1	0,9969	0,9968	0,9968	0,9968	0,9968	0,99684	0,9
0,2	1,0014	1,0014	1,0014	1,0014	1,0014	1,00137	0,8
0,3	1,0059	1,0058	1,0058	1,0058	1,0058	1,00584	2,1
0,4	1,0102	1,0103	1,0103	1,0103	1,0103	1,01026	1,3
0,5	1,0146	1,0146	1,0146	1,0146	1,0146	1,01462	2,4
0,6	1,0190	1,0190	1,0190	1,0190	1,0190	1,01899	0,9
0,7	1,0233	1,0233	1,0232	1,0232	1,0232	1,02324	1,3
0,8	1,0275	1,0275	1,0275	1,0275	1,0275	1,02750	0,5
0,9	1,0317	1,0317	1,0318	1,0318	1,0317	1,03172	2,5
1,0	1,0359	1,0359	1,0359	1,0359	1,0358	1,03587	2,2

Tab. 21: Hustota molárního roztoku chloridu draselného při 15°C

c (mol·l⁻¹)	hustota (g · cm⁻³)					Ø h_c	SD·10⁻⁵
0,1	1,0042	1,0039	1,0040	1,0039	1,0039	1,00397	11,2
0,2	1,0085	1,0086	1,0087	1,0087	1,0087	1,00862	5,3
0,3	1,0133	1,0134	1,0134	1,0134	1,0134	1,01337	1,7
0,4	1,0180	1,0181	1,0181	1,0181	1,0181	1,01805	3,1
0,5	1,0227	1,0227	1,0227	1,0227	1,0227	1,02272	0,4
0,6	1,0273	1,0273	1,0273	1,0273	1,0273	1,02734	-
0,7	1,0317	1,0319	1,0320	1,0320	1,0320	1,03190	13,6
0,8	1,0365	1,0365	1,0365	1,0365	1,0365	1,03652	3,2
0,9	1,0411	1,0411	1,0411	1,0411	1,0411	1,04109	2,2
1,0	1,0456	1,0456	1,0456	1,0456	1,0456	1,04563	1,3

Tab. 22: Hustota molárního roztoku chloridu draselného při 20°C

c (mol·l⁻¹)	hustota (g · cm⁻³)					Ø h_c	SD·10⁻⁵
0,1	1,0030	1,0030	1,0030	1,0030	1,0030	1,00297	0,4
0,2	1,0077	1,0077	1,0077	1,0077	1,0077	1,00766	0,4
0,3	1,0124	1,0123	1,0124	1,0123	1,0124	1,01235	0,5
0,4	1,0170	1,0170	1,0170	1,0170	1,0170	1,01699	0,4
0,5	1,0216	1,0216	1,0216	1,0216	1,0216	1,02159	0,4
0,6	1,0262	1,0262	1,0262	1,0262	1,0262	1,02617	0,4
0,7	1,0308	1,0308	1,0308	1,0308	1,0308	1,03075	0,5
0,8	1,0353	1,0353	1,0353	1,0353	1,0353	1,03528	0,4
0,9	1,0398	1,0398	1,0398	1,0398	1,0398	1,03980	0,5
1,0	1,0443	1,0443	1,0443	1,0443	1,0443	1,04431	0,4

Tab. 23: Hustota molárního roztoku chloridu draselného při 25°C

c (mol·l ⁻¹)	hustota (g · cm ⁻³)					Ø h _c	SD·10 ⁻⁵
0,1	1,0018	1,0018	1,0018	1,0018	1,0018	1,00177	0,4
0,2	1,0064	1,0064	1,0064	1,0064	1,0064	1,00643	0,5
0,3	1,0111	1,0111	1,0111	1,0111	1,0111	1,01108	-
0,4	1,0157	1,0157	1,0157	1,0157	1,0157	1,01567	-
0,5	1,0202	1,0202	1,0202	1,0203	1,0203	1,02024	2,9
0,6	1,0248	1,0248	1,0248	1,0248	1,0248	1,02480	1,3
0,7	1,0293	1,0293	1,0293	1,0293	1,0293	1,02934	-
0,8	1,0338	1,0338	1,0339	1,0338	1,0338	1,03383	1,7
0,9	1,0383	1,0383	1,0383	1,0383	1,0383	1,03832	-
1,0	1,0428	1,0428	1,0428	1,0428	1,0428	1,04280	0,5

Tab. 24: Hustota molárního roztoku chloridu draselného při 30°C

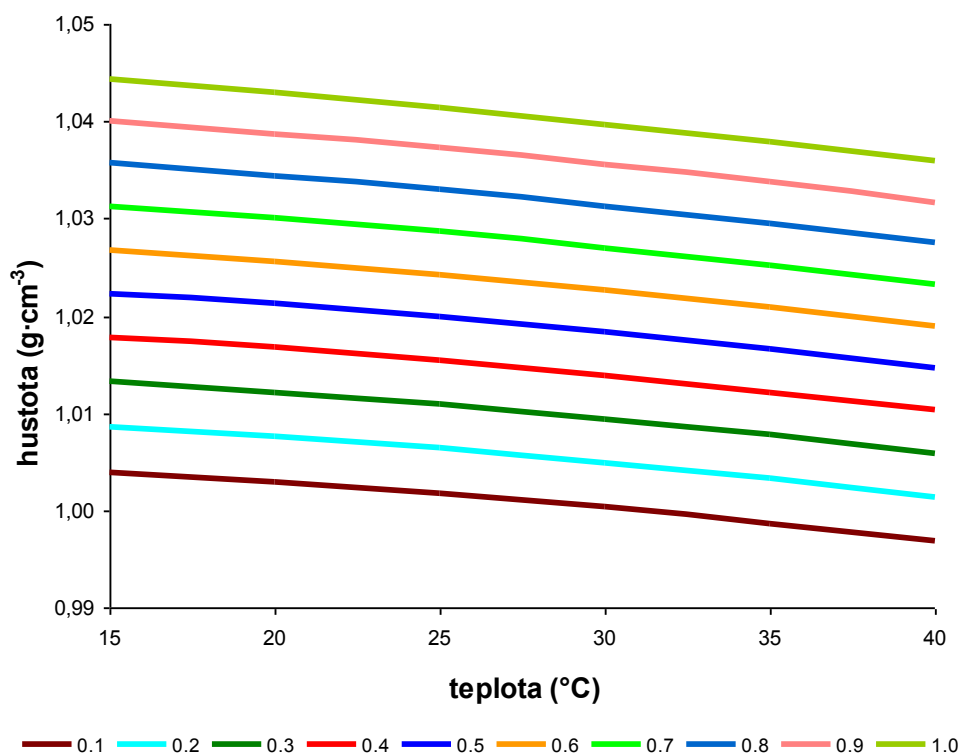
c (mol·l ⁻¹)	hustota (g · cm ⁻³)					Ø h _c	SD·10 ⁻⁵
0,1	1,0004	1,0003	1,0004	1,0004	1,0003	1,00035	0,5
0,2	1,0050	1,0050	1,0050	1,0050	1,0050	1,00497	-
0,3	1,0096	1,0096	1,0096	1,0096	1,0096	1,00957	0,5
0,4	1,0141	1,0141	1,0141	1,0141	1,0141	1,01412	1,3
0,5	1,0187	1,0187	1,0187	1,0187	1,0187	1,01868	-
0,6	1,0232	1,0232	1,0232	1,0232	1,0232	1,02318	1,3
0,7	1,0277	1,0277	1,0277	1,0277	1,0277	1,02771	-
0,8	1,0322	1,0322	1,0322	1,0322	1,0322	1,03216	1,3
0,9	1,0366	1,0366	1,0366	1,0366	1,0366	1,03663	0,5
1,0	1,0411	1,0411	1,0411	1,0411	1,0411	1,04109	-

Tab. 25: Hustota molárního roztoku chloridu draselného při 35°C

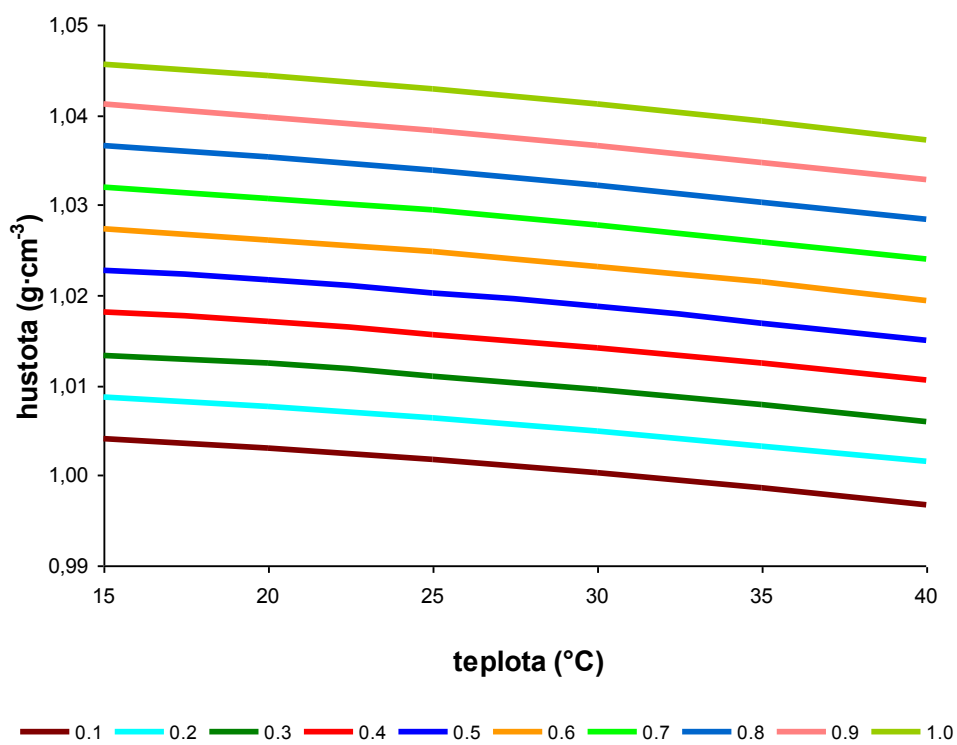
c (mol·l ⁻¹)	hustota (g · cm ⁻³)					Ø h _c	SD·10 ⁻⁵
0,1	0,9987	0,9987	0,9987	0,9987	0,9987	0,99868	2,6
0,2	1,0033	1,0033	1,0033	1,0033	1,0033	1,00329	1,3
0,3	1,0079	1,0079	1,0079	1,0079	1,0079	1,00787	0,9
0,4	1,0124	1,0124	1,0124	1,0124	1,0124	1,01240	3,1
0,5	1,0169	1,0169	1,0169	1,0169	1,0169	1,01690	2,4
0,6	1,0214	1,0214	1,0214	1,0214	1,0214	1,02142	-
0,7	1,0259	1,0259	1,0259	1,0259	1,0259	1,02592	0,4
0,8	1,0304	1,0304	1,0303	1,0304	1,0304	1,03035	0,4
0,9	1,0348	1,0348	1,0348	1,0348	1,0348	1,03478	1,5
1,0	1,0392	1,0392	1,0392	1,0392	1,0392	1,03921	1,3

Tab. 26: Hustota molárního roztoku chloridu draselného při 40°C

c (mol·l ⁻¹)	hustota (g · cm ⁻³)					Ø h _c	SD·10 ⁻⁵
0,1	0,9968	0,9967	0,9968	0,9967	0,9969	0,99677	5,8
0,2	1,0014	1,0014	1,0014	1,0014	1,0014	1,00144	0,4
0,3	1,0060	1,0060	1,0060	1,0060	1,0060	1,00598	1,8
0,4	1,0105	1,0105	1,0105	1,0105	1,0105	1,01051	-
0,5	1,0150	1,0150	1,0150	1,0150	1,0150	1,01501	0,5
0,6	1,0195	1,0195	1,0195	1,0195	1,0195	1,01947	0,9
0,7	1,0240	1,0240	1,0240	1,0239	1,0239	1,02394	1,3
0,8	1,0283	1,0284	1,0284	1,0284	1,0284	1,02836	1,7
0,9	1,0328	1,0328	1,0328	1,0328	1,0328	1,03278	-
1,0	1,0372	1,0371	1,0372	1,0372	1,0372	1,03717	3,1



Obr. 3: Závislost hustoty molálních roztoků chloridu draselného na teplotě



Obr. 4: Závislost hustoty molálních roztoků chloridu draselného na teplotě

Tab. 27: Regresní rovnice závislosti hustoty molálních roztoků chloridu draselného na teplotě

m (mol·kg⁻¹)	Regresní rovnice	R²
0,1	$h_m = 1,005504 - 4,48571 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 4,05 \cdot 10^{-5} \cdot T$	1,0000
0,2	$h_m = 1,010292 - 4,381429 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 4,811857 \cdot 10^{-5} \cdot T$	1,0000
0,3	$h_m = 1,015128 - 4,2 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 6,446286 \cdot 10^{-5} \cdot T$	1,0000
0,4	$h_m = 1,019928 - 4,081429 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 7,863 \cdot 10^{-5} \cdot T$	1,0000
0,5	$h_m = 1,024585 - 4,021429 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 8,841571 \cdot 10^{-5} \cdot T$	1,0000
0,6	$h_m = 1,029203 - 3,892857 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 9,989286 \cdot 10^{-5} \cdot T$	1,0000
0,7	$h_m = 1,033688 - 3,928571 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 1,041571 \cdot 10^{-4} \cdot T$	1,0000
0,8	$h_m = 1,038253 - 3,8 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 1,169429 \cdot 10^{-4} \cdot T$	1,0000
0,9	$h_m = 1,04271 - 3,828571 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 1,217143 \cdot 10^{-4} \cdot T$	1,0000
1,0	$h_m = 1,047272 - 3,485714 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 1,457714 \cdot 10^{-4} \cdot T$	1,0000

Tab. 28: Regresní rovnice závislosti hustoty molálních roztoků chloridu draselného na teplotě

c (mol·l⁻¹)	Regresní rovnice	R²
0,1	$h_c = 1,005516 - 4,592857 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 3,476429 \cdot 10^{-5} \cdot T$	1,0000
0,2	$h_c = 1,010282 - 4,464286 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 4,286429 \cdot 10^{-5} \cdot T$	1,0000
0,3	$h_c = 1,01523 - 4,335714 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 5,810714 \cdot 10^{-5} \cdot T$	1,0000
0,4	$h_c = 1,020149 - 4,107143 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 7,707857 \cdot 10^{-5} \cdot T$	0,9999
0,5	$h_c = 1,02501 - 3,942857 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 9,274286 \cdot 10^{-5} \cdot T$	1,0000
0,6	$h_c = 1,029742 - 3,9 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 1,010429 \cdot 10^{-4} \cdot T$	1,0000
0,7	$h_c = 1,03428 - 4,05 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 9,679286 \cdot 10^{-5} \cdot T$	1,0000
0,8	$h_c = 1,039215 - 3,707143 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 1,233071 \cdot 10^{-4} \cdot T$	1,0000
0,9	$h_c = 1,043974 - 3,557143 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 1,377857 \cdot 10^{-4} \cdot T$	1,0000
1,0	$h_c = 1,048441 - 3,735714 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 1,325929 \cdot 10^{-4} \cdot T$	1,0000

Tab. 29: Hustota molálního roztoku chloridu amonného při 15°C

m (mol·kg ⁻¹)	hustota (g · cm ⁻³)					$\varnothing h_m$	SD·10⁻⁵
0,1	1,0009	1,0009	1,0009	1,0009	1,0009	1,00088	2,2
0,2	1,0026	1,0026	1,0026	1,0026	1,0026	1,00258	0,4
0,3	1,0042	1,0042	1,0042	1,0042	1,0042	1,00424	0,9
0,4	1,0059	1,0059	1,0059	1,0059	1,0059	1,00588	0,4
0,5	1,0075	1,0075	1,0075	1,0075	1,0075	1,00748	0,7
0,6	1,0090	1,0091	1,0091	1,0091	1,0091	1,00906	1,6
0,7	1,0106	1,0106	1,0106	1,0106	1,0106	1,01061	0,9
0,8	1,0122	1,0122	1,0122	1,0122	1,0122	1,01216	0,5
0,9	1,0136	1,0136	1,0136	1,0136	1,0136	1,01364	0,9
1,0	1,0151	1,0151	1,0151	1,0151	1,0151	1,01513	1,3

Tab. 30: Hustota molálního roztoku chloridu amonného při 20°C

m (mol·kg ⁻¹)	hustota (g · cm ⁻³)					$\varnothing h_m$	SD·10⁻⁵
0,1	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	0,99995	0,4
0,2	1,0016	1,0016	1,0016	1,0016	1,0016	1,00164	0,5
0,3	1,0033	1,0033	1,0033	1,0033	1,0033	1,00328	0,4
0,4	1,0049	1,0049	1,0049	1,0049	1,0049	1,00489	0,4
0,5	1,0065	1,0065	1,0065	1,0065	1,0065	1,00647	0,4
0,6	1,0081	1,0080	1,0080	1,0080	1,0080	1,00804	0,9
0,7	1,0096	1,0096	1,0096	1,0096	1,0096	1,00956	-
0,8	1,0111	1,0111	1,0111	1,0111	1,0111	1,01109	0,4
0,9	1,0126	1,0126	1,0125	1,0125	1,0125	1,01255	0,9
1,0	1,0140	1,0140	1,0140	1,0140	1,0140	1,01403	0,5

Tab. 31: Hustota molálního roztoku chloridu amonného při 25°C

m (mol·kg ⁻¹)	hustota (g · cm ⁻³)					$\varnothing h_m$	SD·10⁻⁵
0,1	0,9988	0,9988	0,9988	0,9988	0,9988	0,99878	0,7
0,2	1,0005	1,0005	1,0005	1,0005	1,0005	1,00045	-
0,3	1,0021	1,0021	1,0021	1,0021	1,0021	1,00207	0,7
0,4	1,0037	1,0037	1,0037	1,0037	1,0037	1,00366	0,4
0,5	1,0052	1,0052	1,0052	1,0052	1,0052	1,00522	0,5
0,6	1,0068	1,0068	1,0068	1,0068	1,0068	1,00677	0,4
0,7	1,0083	1,0083	1,0082	1,0083	1,0082	1,00826	1,8
0,8	1,0098	1,0098	1,0098	1,0098	1,0098	1,00978	0,9
0,9	1,0112	1,0112	1,0112	1,0112	1,0113	1,01125	1,8
1,0	1,0127	1,0127	1,0127	1,0127	1,0127	1,01270	0,4

Tab. 32: Hustota molálního roztoku chloridu amonného při 30°C

m (mol·kg ⁻¹)	hustota (g · cm ⁻³)					$\varnothing h_m$	SD·10⁻⁵
0,1	0,9974	0,9974	0,9974	0,9974	0,9974	0,99738	-
0,2	0,9990	0,9990	0,9990	0,9990	0,9990	0,99901	2,1
0,3	1,0007	1,0007	1,0007	1,0006	1,0006	1,00065	0,8
0,4	1,0022	1,0022	1,0022	1,0022	1,0022	1,00223	0,8
0,5	1,0038	1,0038	1,0038	1,0038	1,0038	1,00377	0,7
0,6	1,0053	1,0053	1,0053	1,0053	1,0053	1,00531	0,9
0,7	1,0068	1,0068	1,0068	1,0068	1,0068	1,00680	1,0
0,8	1,0083	1,0083	1,0083	1,0083	1,0083	1,00829	0,9
0,9	1,0097	1,0097	1,0097	1,0097	1,0097	1,00973	0,5
1,0	1,0112	1,0112	1,0112	1,0112	1,0112	1,01119	1,1

Tab. 33: Hustota molálního roztoku chloridu amonného při 35°C

m (mol·kg ⁻¹)	hustota (g · cm ⁻³)					Ø h_m	SD·10⁻⁵
0,1	0,9958	0,9958	0,9958	0,9958	0,9958	0,99576	-
0,2	0,9974	0,9974	0,9974	0,9974	0,9974	0,99740	0,9
0,3	0,9990	0,9990	0,9990	0,9990	0,9990	0,99901	0,4
0,4	1,0006	1,0006	1,0006	1,0006	1,0006	1,00057	0,5
0,5	1,0021	1,0021	1,0021	1,0021	1,0021	1,00211	1,8
0,6	1,0037	1,0037	1,0037	1,0036	1,0036	1,00364	2,2
0,7	1,0051	1,0051	1,0051	1,0051	1,0051	1,00514	0,4
0,8	1,0065	1,0065	1,0066	1,0066	1,0066	1,00657	7,7
0,9	1,0081	1,0081	1,0081	1,0081	1,0081	1,00806	0,5
1,0	1,0095	1,0095	1,0095	1,0095	1,0095	1,00950	1,7

Tab. 34: Hustota molálního roztoku chloridu amonného při 40°C

m (mol·kg ⁻¹)	hustota (g · cm ⁻³)					Ø h_m	SD·10⁻⁵
0,1	0,9939	0,9939	0,9939	0,9939	0,9939	0,99393	1,3
0,2	0,9956	0,9956	0,9956	0,9955	0,9956	0,99556	1,5
0,3	0,9972	0,9972	0,9972	0,9972	0,9972	0,99717	1,8
0,4	0,9988	0,9988	0,9988	0,9988	0,9988	0,99875	0,9
0,5	1,0003	1,0003	1,0003	1,0003	1,0003	1,00029	0,4
0,6	1,0018	1,0018	1,0018	1,0018	1,0018	1,00181	1,1
0,7	1,0033	1,0033	1,0033	1,0033	1,0033	1,00329	0,8
0,8	1,0047	1,0048	1,0048	1,0048	1,0048	1,00477	3,9
0,9	1,0061	1,0062	1,0062	1,0062	1,0062	1,00618	3,4
1,0	1,0076	1,0077	1,0077	1,0077	1,0077	1,00766	2,7

Tab. 35: Hustota molárního roztoku chloridu amonného při 15°C

c (mol·l ⁻¹)	hustota (g · cm ⁻³)					Ø h _c	SD·10 ⁻⁵
0,1	1,0009	1,0009	1,0009	1,0009	1,0009	1,00089	0,4
0,2	1,0026	1,0026	1,0026	1,0026	1,0026	1,00261	0,9
0,3	1,0043	1,0043	1,0043	1,0043	1,0043	1,00431	2,6
0,4	1,0060	1,0060	1,0060	1,0060	1,0060	1,00600	0,5
0,5	1,0076	1,0077	1,0077	1,0077	1,0077	1,00765	1,1
0,6	1,0093	1,0093	1,0093	1,0093	1,0093	1,00930	0,5
0,7	1,0109	1,0109	1,0109	1,0109	1,0109	1,01092	0,8
0,8	1,0125	1,0125	1,0126	1,0126	1,0126	1,01254	2,6
0,9	1,0141	1,0141	1,0141	1,0141	1,0141	1,01414	0,9
1,0	1,0160	1,0160	1,0160	1,0160	1,0160	1,01596	-

Tab. 36: Hustota molárního roztoku chloridu amonného při 20°C

c (mol·l ⁻¹)	hustota (g · cm ⁻³)					Ø h _c	SD·10 ⁻⁵
0,1	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	0,99997	0,5
0,2	1,0017	1,0017	1,0017	1,0017	1,0017	1,00167	0,4
0,3	1,0034	1,0034	1,0034	1,0034	1,0034	1,00336	0,4
0,4	1,0050	1,0050	1,0050	1,0050	1,0050	1,00501	0,7
0,5	1,0067	1,0067	1,0066	1,0066	1,0067	1,00665	1,6
0,6	1,0083	1,0083	1,0083	1,0083	1,0083	1,00826	0,4
0,7	1,0099	1,0099	1,0099	1,0099	1,0099	1,00987	0,4
0,8	1,0115	1,0115	1,0115	1,0115	1,0115	1,01148	0,9
0,9	1,0130	1,0130	1,0130	1,0130	1,0130	1,01304	0,4
1,0	1,0148	1,0148	1,0148	1,0148	1,0148	1,01484	0,5

Tab. 37: Hustota molárního roztoku chloridu amonného při 25°C

c (mol·l ⁻¹)	hustota (g · cm ⁻³)					Ø h _c	SD·10 ⁻⁵
0,1	0,9989	0,9988	0,9988	0,9988	0,9988	0,99880	3,1
0,2	1,0005	1,0005	1,0005	1,0005	1,0005	1,00047	0,4
0,3	1,0022	1,0022	1,0022	1,0022	1,0022	1,00215	-
0,4	1,0038	1,0038	1,0038	1,0038	1,0038	1,00377	1,4
0,5	1,0054	1,0054	1,0054	1,0054	1,0054	1,00539	-
0,6	1,0070	1,0070	1,0070	1,0070	1,0070	1,00699	0,4
0,7	1,0086	1,0086	1,0086	1,0086	1,0086	1,00858	0,9
0,8	1,0102	1,0102	1,0102	1,0102	1,0102	1,01019	0,4
0,9	1,0117	1,0117	1,0117	1,0117	1,0117	1,01173	-
1,0	1,0135	1,0135	1,0135	1,0135	1,0135	1,01351	1,5

Tab. 38: Hustota molárního roztoku chloridu amonného při 30°C

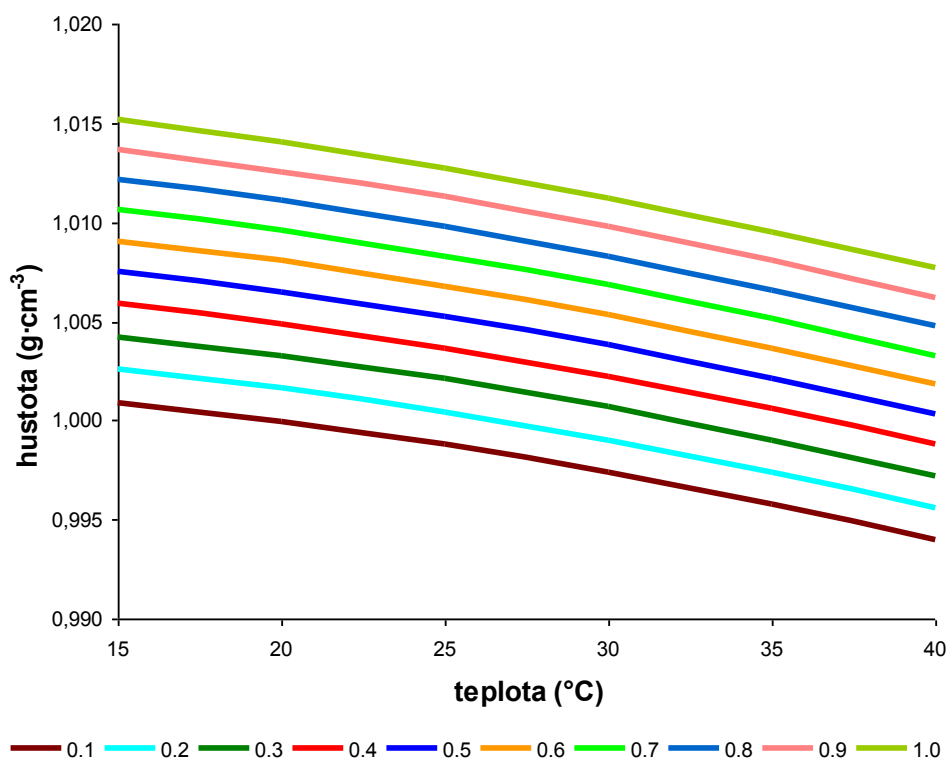
c (mol·l ⁻¹)	hustota (g · cm ⁻³)					Ø h _c	SD·10 ⁻⁵
0,1	0,9974	0,9974	0,9974	0,9974	0,9974	0,99740	0,4
0,2	0,9991	0,9991	0,9991	0,9991	0,9991	0,99906	-
0,3	1,0007	1,0007	1,0007	1,0007	1,0007	1,00071	1,1
0,4	1,0023	1,0023	1,0023	1,0023	1,0023	1,00234	0,4
0,5	1,0040	1,0039	1,0039	1,0039	1,0039	1,00395	1,5
0,6	1,0055	1,0055	1,0055	1,0055	1,0055	1,00553	0,5
0,7	1,0071	1,0071	1,0071	1,0071	1,0071	1,00710	0,9
0,8	1,0087	1,0087	1,0087	1,0087	1,0087	1,00870	0,9
0,9	1,0102	1,0102	1,0102	1,0102	1,0102	1,01023	0,4
1,0	1,0120	1,0120	1,0120	1,0120	1,0120	1,01198	0,5

Tab. 39: Hustota molárního roztoku chloridu amonného při 35°C

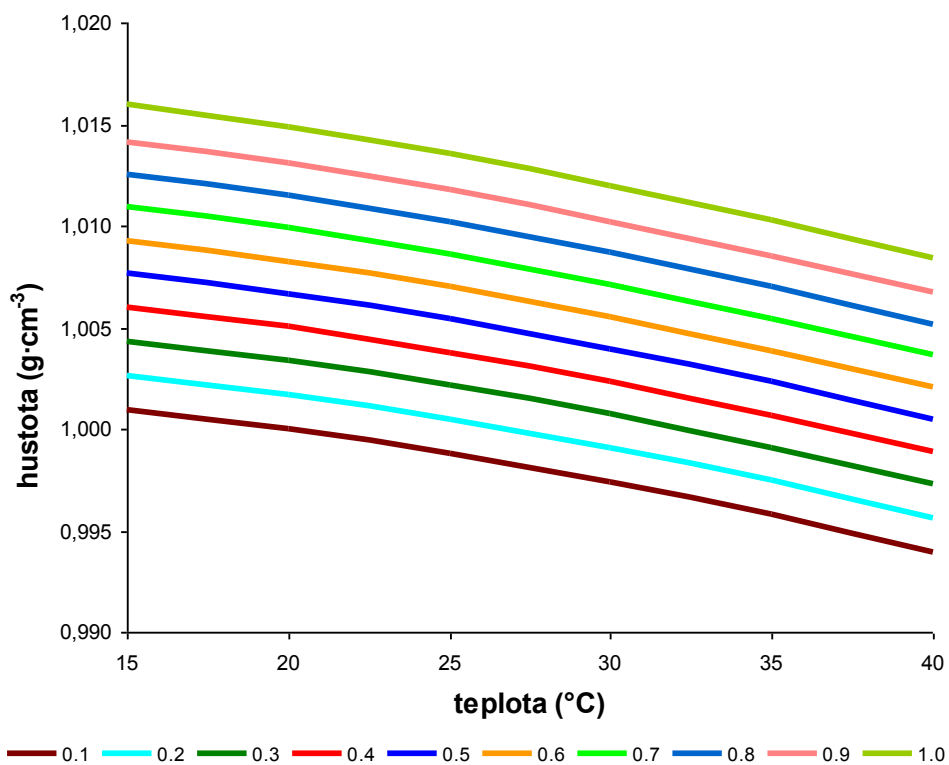
c (mol·l ⁻¹)	hustota (g · cm ⁻³)					Ø h _c	SD·10 ⁻⁵
0,1	0,9958	0,9958	0,9958	0,9958	0,9958	0,99579	1,9
0,2	0,9975	0,9974	0,9974	0,9974	0,9974	0,99744	1,5
0,3	0,9991	0,9991	0,9991	0,9991	0,9991	0,99908	0,9
0,4	1,0007	1,0007	1,0007	1,0007	1,0007	1,00069	0,4
0,5	1,0023	1,0023	1,0023	1,0023	1,0023	1,00230	0,4
0,6	1,0039	1,0039	1,0039	1,0039	1,0039	1,00387	0,4
0,7	1,0055	1,0054	1,0054	1,0055	1,0055	1,00544	1,7
0,8	1,0070	1,0070	1,0070	1,0070	1,0070	1,00702	0,5
0,9	1,0085	1,0085	1,0085	1,0086	1,0086	1,00854	1,2
1,0	1,0103	1,0103	1,0103	1,0103	1,0103	1,01028	1,8

Tab. 40: Hustota molárního roztoku chloridu amonného při 40°C

c (mol·l ⁻¹)	hustota (g · cm ⁻³)					Ø h _c	SD·10 ⁻⁵
0,1	0,9940	0,9940	0,9940	0,9940	0,9940	0,99396	0,4
0,2	0,9956	0,9956	0,9956	0,9956	0,9956	0,99561	-
0,3	0,9973	0,9973	0,9972	0,9973	0,9973	0,99725	0,4
0,4	0,9989	0,9988	0,9989	0,9989	0,9989	0,99886	1,7
0,5	1,0005	1,0005	1,0005	1,0005	1,0005	1,00047	-
0,6	1,0020	1,0020	1,0020	1,0020	1,0020	1,00203	1,3
0,7	1,0036	1,0036	1,0036	1,0036	1,0036	1,00360	-
0,8	1,0052	1,0052	1,0052	1,0052	1,0052	1,00518	1,3
0,9	1,0067	1,0067	1,0067	1,0067	1,0067	1,00671	0,9
1,0	1,0084	1,0085	1,0084	1,0085	1,0085	1,00844	0,9



Obr. 5: Závislost hustoty molálních roztoků chloridu amonného na teplotě



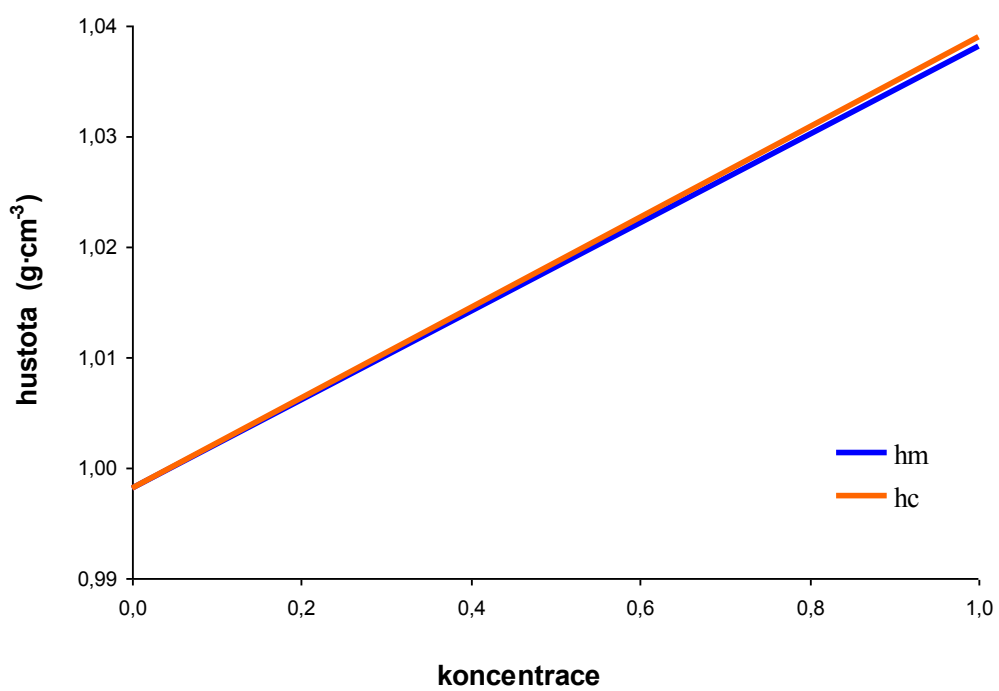
Obr. 6: Závislost hustoty molálních roztoků chloridu amonného na teplotě

Tab. 41: Regresní rovnice závislosti hustoty molálních roztoků chloridu amonného na teplotě

m (mol·kg⁻¹)	Regresní rovnice	R²
0,1	$h_m = 1,002361 - 4,5 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 3,09 \cdot 10^{-5} \cdot T$	1,0000
0,2	$h_m = 1,004164 - 4,414286 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 3,87 \cdot 10^{-5} \cdot T$	1,0000
0,3	$h_m = 1,005874 - 4,371429 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 4,288571 \cdot 10^{-5} \cdot T$	1,0000
0,4	$h_m = 1,007662 - 4,192857 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 5,533571 \cdot 10^{-5} \cdot T$	1,0000
0,5	$h_m = 1,009379 - 4,064286 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 6,492143 \cdot 10^{-5} \cdot T$	1,0000
0,6	$h_m = 1,011014 - 4,035714 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 6,895 \cdot 10^{-5} \cdot T$	1,0000
0,7	$h_m = 1,012686 - 3,885714 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 7,954286 \cdot 10^{-5} \cdot T$	1,0000
0,8	$h_m = 1,014366 - 3,778571 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 8,932143 \cdot 10^{-5} \cdot T$	0,9999
0,9	$h_m = 1,015802 - 3,878571 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 8,547857 \cdot 10^{-5} \cdot T$	1,0000
1,0	$h_m = 1,017435 - 3,671429 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 9,778571 \cdot 10^{-5} \cdot T$	1,0000

Tab. 42: Regresní rovnice závislosti hustoty molálních roztoků chloridu amonného na teplotě

c (mol·l⁻¹)	Regresní rovnice	R²
0,1	$h_c = 1,002357 - 4,507143 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 2,976429 \cdot 10^{-5} \cdot T$	1,0000
0,2	$h_c = 1,0042 - 4,378571 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 3,975 \cdot 10^{-5} \cdot T$	1,0000
0,3	$h_c = 1,005967 - 4,342857 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 4,445747 \cdot 10^{-5} \cdot T$	1,0000
0,4	$h_c = 1,007799 - 4,171429 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 5,68 \cdot 10^{-5} \cdot T$	1,0000
0,5	$h_c = 1,009533 - 4,078571 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 6,362143 \cdot 10^{-5} \cdot T$	1,0000
0,6	$h_c = 1,011294 - 3,971429 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 7,288571 \cdot 10^{-5} \cdot T$	1,0000
0,7	$h_c = 1,013007 - 3,878571 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 8,022143 \cdot 10^{-5} \cdot T$	1,0000
0,8	$h_c = 1,01464 - 3,9 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 8,075714 \cdot 10^{-5} \cdot T$	1,0000
0,9	$h_c = 1,016403 - 3,692857 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 9,489286 \cdot 10^{-5} \cdot T$	1,0000
1,0	$h_c = 1,018321 - 3,628571 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 1,022 \cdot 10^{-4} \cdot T$	1,0000



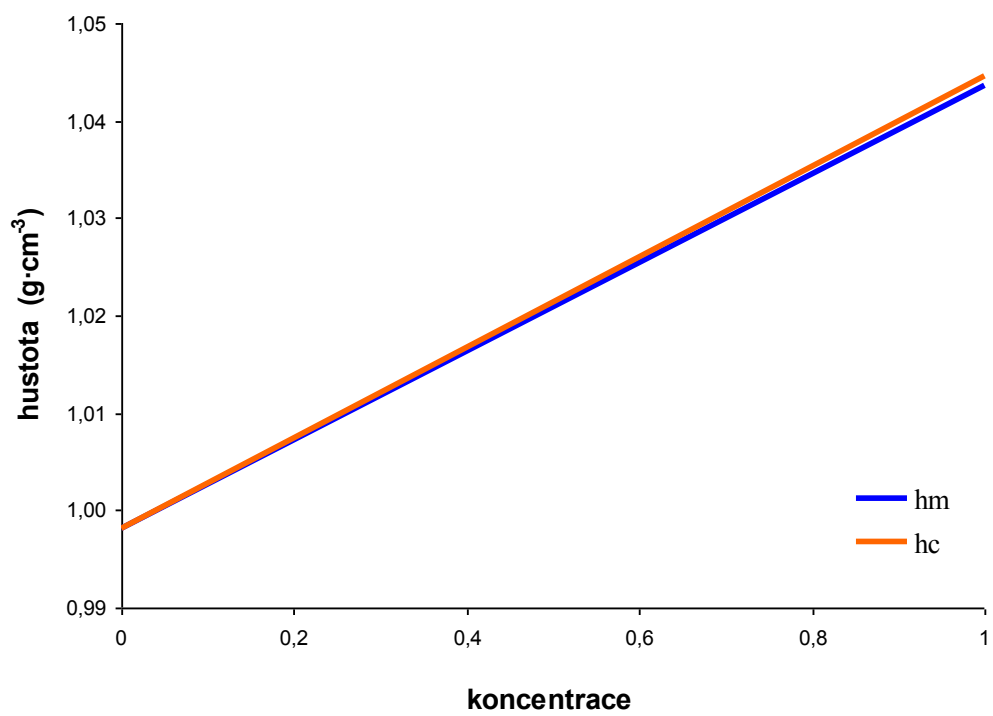
Obr. 7: Závislost hustoty roztoku chloridu sodného na molální koncentraci ($\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1}$) a molární koncentraci ($\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$) při 20°C

Tab. 43: Převod molality (m) roztoků chloridu sodného na molaritu (c) při 20°C

m (mol · kg ⁻¹)	navážka (g)	M (g)	h_m (g · ml ⁻¹)	V (ml)	c (mol · l ⁻¹)
0,1	5,844	1005,844	1,00237	1003,4638	0,100
0,2	11,688	1011,688	1,00646	1005,1904	0,199
0,3	17,532	1017,532	1,01049	1006,9649	0,298
0,4	23,376	1023,376	1,01455	1008,6994	0,397
0,5	29,220	1029,220	1,01820	1010,8210	0,495
0,6	35,064	1035,064	1,02242	1012,3628	0,593
0,7	40,908	1040,908	1,02624	1014,2949	0,690
0,8	46,752	1046,752	1,03019	1016,0727	0,787
0,9	52,596	1052,596	1,03405	1017,9353	0,884
1,0	58,440	1058,440	1,03784	1019,8450	0,981

Tab. 44: Převod molarity (c) roztoků chloridu sodného na molalitu (m) při 20°C

c (mol · l ⁻¹)	navážka (g)	h_c (g · ml ⁻¹)	f	m (mol · kg ⁻¹)
0,1	5,844	1,0024	0,99655	0,100
0,2	11,688	1,0065	0,99483	0,201
0,3	17,532	1,0106	0,99309	0,302
0,4	23,376	1,0147	0,99130	0,404
0,5	29,220	1,0187	0,98952	0,505
0,6	35,064	1,0228	0,98769	0,607
0,7	40,908	1,0268	0,98585	0,710
0,8	46,752	1,0308	0,98400	0,813
0,9	52,596	1,0347	0,98212	0,916
1,0	58,440	1,0386	0,98019	1,020



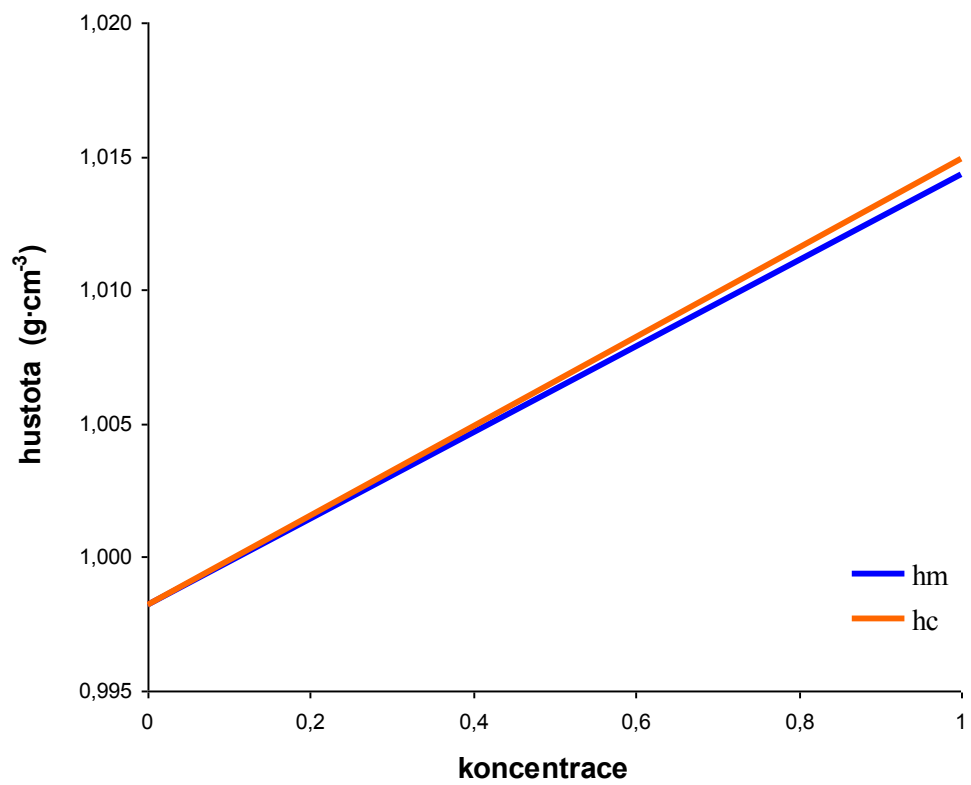
Obr. 8: Závislost hustoty roztoku chloridu draselného na molární koncentraci ($\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1}$) a molární koncentraci ($\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$) při 20°C

Tab. 45: Převod molality (m) roztoků chloridu draselného na molaritu (c) při 20°C

m (mol · kg ⁻¹)	navážka (g)	M (g)	h_m (g · ml ⁻¹)	V (ml)	c (mol · l ⁻¹)
0,1	7,455	1007,455	1,0029	1004,5018	0,100
0,2	14,910	1014,910	1,0076	1007,2609	0,199
0,3	22,365	1022,365	1,0122	1010,0804	0,297
0,4	29,820	1029,820	1,0167	1012,8886	0,395
0,5	37,275	1037,275	1,0212	1015,7154	0,492
0,6	44,730	1044,730	1,0257	1018,5909	0,589
0,7	52,185	1052,185	1,0301	1021,4754	0,685
0,8	59,640	1059,640	1,0344	1024,3986	0,781
0,9	67,095	1067,095	1,0388	1027,2856	0,876
1,0	74,550	1074,550	1,0430	1030,2690	0,971

Tab. 46: Převod molarity (c) roztoků chloridu draselného na molalitu (m) při 20°C

c (mol · l ⁻¹)	navážka (g)	h_c (g · ml ⁻¹)	f	m (mol · kg ⁻¹)
0,1	7,455	1,0030	0,9955	0,100
0,2	14,910	1,0077	0,9928	0,201
0,3	22,365	1,0123	0,9900	0,303
0,4	29,820	1,0170	0,9872	0,405
0,5	37,275	1,0216	0,9843	0,508
0,6	44,730	1,0262	0,9814	0,611
0,7	52,185	1,0308	0,9786	0,715
0,8	59,640	1,0353	0,9756	0,820
0,9	67,095	1,0398	0,9727	0,925
1,0	74,550	1,0443	0,9698	1,031



Obr. 9: Závislost hustoty roztoku chloridu amonného na molální koncentraci ($\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1}$) a molární koncentraci ($\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$) při 20°C

Tab. 47: Převod molality (m) roztoků chloridu amonného na molaritu (c) při 20°C

m (mol · kg ⁻¹)	navážka (g)	M (g)	h_m (g · ml ⁻¹)	V (ml)	c (mol · l ⁻¹)
0,1	5,349	1005,349	1,0000	1005,3973	0,099
0,2	10,698	1010,698	1,0016	1009,0472	0,198
0,3	16,047	1016,047	1,0033	1012,7232	0,296
0,4	21,396	1021,396	1,0049	1016,4237	0,394
0,5	26,745	1026,745	1,0065	1020,1426	0,490
0,6	32,094	1032,094	1,0080	1023,8662	0,586
0,7	37,443	1037,443	1,0096	1027,6190	0,681
0,8	42,792	1042,792	1,0111	1031,3563	0,776
0,9	48,141	1048,141	1,0125	1035,1540	0,869
1,0	53,490	1053,490	1,0140	1038,9181	0,963

Tab. 48: Převod molarity (c) roztoků chloridu amonného na molalitu (m) při 20°C

c (mol · l ⁻¹)	navážka (g)	h_c (g · ml ⁻¹)	f	m (mol · kg ⁻¹)
0,1	5,349	1,0000	0,9946	0,101
0,2	10,698	1,0017	0,9910	0,202
0,3	16,047	1,0034	0,9873	0,304
0,4	21,396	1,0050	0,9836	0,407
0,5	26,745	1,0067	0,9799	0,510
0,6	32,094	1,0083	0,9762	0,615
0,7	37,443	1,0099	0,9724	0,720
0,8	42,792	1,0115	0,9687	0,826
0,9	48,141	1,0130	0,9649	0,933
1,0	53,490	1,0148	0,9613	1,040

6. Diskuze

Osmotický tlak tělesných tekutin kolísá jen ve velmi úzkém rozmezí 0,73-0,81 MPa.¹⁴ Osmotické vlastnosti parenterálních přípravků přímo ovlivňují terapeutické působení roztoku v organismu. Vodné roztoky léčivých látek, které přicházejí do kontaktu s tkání, musí být upraveny tak, aby nevyvolávaly nežádoucí osmotické jevy a pohyb vody přes biologické membrány. Aplikace neizotonických roztoků vede k poškození organismu, tkáně nebo buněk. Příkladem mohou být jevy u červených krvinek. Hemolýza erytrocytů nastane po aplikaci hypotonického roztoku. Opačný jev - hemoptyza vznikne po aplikaci hypertonického roztoku.

Úprava hypotonického roztoku se realizuje přidáním vhodné izotonizační přísady, obvykle chloridu sodného. Požadavek platí pro vodné oční, nosní a parenterální přípravky a v případě potřeby může být rozšířen i pro jiné lékové formy. K výpočtu množství izotonizační přísady lze použít různé postupy, které jsou uvedeny v teoretické části.

Parenterální infuze mají závazné složení. Jejich osmotický tlak se dodatečně neupravuje. Osmotický tlak infuzí se může vyjadřovat v kPa. Tento způsob vyjádření využívá pro své produkty např. výrobce Ardeapharma a.s., Ševětín. Vhodnější je vyjádření osmotického efektu rozpuštěných léčivých látek ve formě osmotické koncentrace. Vzhledem k objemovému dávkování infuzí je preferována osmolarita, která vyjadřuje množství osmoticky aktivních částic obsažených v jednom litru roztoku. Osmolaritu nelze zjistit měřením. Měřením některé z koligativních vlastností vodného roztoku je možné stanovit osmolalitu, která vyjadřuje osmotický efekt částic v jednom kilogramu rozpouštědla.

Na označení velkoobjemových infuzí se vyskytuje informace o obsahu léčivých a pomocných látek v hmotnostní ($\text{mg} \cdot \text{l}^{-1}$) nebo látkové (molární) koncentraci ($\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$). U nízkoobjemových přípravků lze nalézt násobky těchto

jednotek. Požadavkem tabulky XIII v Doplnku 2010 Českého lékopisu 2009 je vyjádření koncentrace parenterálních přípravků látkovou koncentrací.

Parenterální přípravky jsou v terapii nezastupitelné. Poškození organismu z důvodu aplikace přípravku o příliš rozdílném osmotickém tlaku od fyziologického se dá zabránit důsledným a přesným označováním parenterálních roztoků.

Požadavky národních lékopisů na vyjadřování osmotické koncentrace parenterálních infuzí se liší. Zatímco v USP jsou články pojednávající o osmolalitě i o osmolaritě, v Evropském lékopise (tedy i v Českém) je pouze pojednání o osmolalitě. Vzájemné převody jsou nutné, neboť hodnoty osmolality a osmolarity jsou srovnatelné jen pro velmi zředěné roztoky. Pro převod bylo popsáno několik metod, některé z nich jsou uvedeny v teoretické části. Společné pro všechny metody je, že vyžadují znalost hustoty roztoku.

V této práci byla studována závislost hustoty vodných roztoků tří parenterálních látek: chloridu sodného, chloridu draselného a chloridu amonného na teplotě a látkové koncentraci. Měření bylo prováděno při teplotách 15, 20, 25, 30, 35, 40°C. Hustota vodných roztoků všech studovaných látek byla měřena v koncentračním rozmezí 0,1 - 1,0 v molální ($\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1}$) a molární koncentraci ($\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$).

V tab. 1-12 jsou shrnuty výsledky měření hustoty roztoků chloridu sodného v závislosti na molální (h_m) a molární (h_c) koncentraci. Závislost hustoty molálních roztoků v rozsahu 0,1 - 1,0 $\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1}$ chloridu sodného na teplotě je přehledně znázorněna na obr. 1 a podobně pro molární roztoky v rozsahu 0,1-1,0 $\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$ na obr. 2. Obdobně jsou prezentovány výsledky pro chlorid draselný (tab. 15-26, obrázky 3-4) a chlorid amonný (tab. 29-40, obr. 5-6). Z obrázků je zřejmé nelineární ovlivnění hustoty roztoků teplotou. Se vzrůstající teplotou hustota měřených roztoků klesá. Výsledky korespondují s teoretickými poznatky, které jsou uvedeny v teoretické části.

Vliv teploty na hustotu byl popsán pomocí rovnic kvadratické regrese uvedených pro chlorid sodný v tab. 13-14, pro chlorid draselný v tab. 27-28 a

pro chlorid amonný v tab. 41-42. Rovnice jsou doplněny hodnotami koeficientu determinace R^2 v rozmezí 0,9999 až 1,0000. Z prezentovaných rovnic je možný odhad hustoty vodného roztoku dané látky o příslušné koncentraci (molální nebo molární) při zvolené teplotě ve sledovaném rozsahu 15-40°C.

Na obr. 7-9 je přehledně znázorněn vliv molální a molární koncentrace roztoku chloridu sodného, draselného a amonného na hustotu při 20°C. Závislost popisují rovnice lineární regrese, ze kterých je možný odhad hustoty z koncentrace pro molární roztok nebo pro molální roztok.

Pro chlorid sodný jsou použitelné rovnice:

$$h_m = 0,99844 + 0,039588 \cdot m \quad (R^2 = 0,9999) \quad (15)$$

$$h_c = 0,998416 + 0,040401 \cdot c \quad (R^2 = 0,9999) \quad (16)$$

Pro chlorid draselný jsou použitelné rovnice:

$$h_m = 0,998595 + 0,044754 \cdot m \quad (R^2 = 0,9998) \quad (17)$$

$$h_c = 0,99843 + 0,046063 \cdot c \quad (R^2 = 0,9999) \quad (18)$$

Pro chlorid amonný jsou použitelné rovnice:

$$h_m = 0,998446 + 0,015781 \cdot m \quad (R^2 = 0,9993) \quad (19)$$

$$h_c = 0,998364 + 0,016444 \cdot c \quad (R^2 = 0,9998) \quad (20)$$

Objem molálního roztoku je vždy vyšší než objem molárního roztoku. Proto jsou molární roztoky koncentrovanější. V souladu s tím byla zjištěná hustota molárních roztoků větší než hustota molálních roztoků. Tento rozdíl nabývá na významu s rostoucí koncentrací roztoků.

Hustotu ovlivňuje velikost molekuly a pravděpodobně i interakce mezi molekulami elektrolytu a vody. U chloridu draselného, který měl z měřených látek největší molekulovou hmotnost, se výraznější rozdíl v hustotě molálního a molárního roztoku při 20°C začal oproti zbývajícím dvěma látkám projevovat už u nižších koncentrací. V případě chloridu amonného, který měl molekulu nejmenší, se hustota 1,0 mol · kg⁻¹ a 1,0 mol · l⁻¹ roztoku při 20°C téměř nelišila.

Průměrné hustoty roztoků při 20°C byly využity k vzájemným převodům mezi molalitou a molaritou. Protože osmolalita je závislá na molální koncentraci, je vzájemný převod mezi molalitou a molaritou vodných roztoků aktuální při možnostech řešení převodů mezi osmolalitou a osmolaritou.

Při přípravě roztoků o molální koncentraci se potřebné množství látky rozpustí v jednom kilogramu vody. Protože hmotnost není závislá na teplotě, je příprava molálních roztoků oproti roztokům o molární koncentraci snazší. Z hustoty molálního roztoku a jeho hmotnosti lze určit objem roztoku a vyjádřit molaritu. Výsledky převodu molální koncentrace na molární koncentraci jsou pro studované látky shrnuty v tab. 43, 45 a 47. Určené hodnoty molarity jsou uvedeny v posledním sloupci tabulek. Závislost mezi molalitou v rozmezí 0,1-1,0 mol · kg⁻¹ a molaritou vyjadřují rovnice lineární regrese (21-23), ze kterých je při 20°C možné odhadnout molaritu

roztoků chloridu sodného:

$$c = 0,002705 + 0,9805 \cdot m \quad (R^2 = 1,0000) \quad (21)$$

roztoků chloridu draselného:

$$c = 0,004182 + 0,9706 \cdot m \quad (R^2 = 0,9999) \quad (22)$$

a roztoků chloridu amonného:

$$c = 0,005341 + 0,962464 \cdot m \quad (R^2 = 0,9999) \quad (23)$$

Koncentrace parenterálních roztoků se obvykle vyjadřuje v molární koncentraci c (mol · l⁻¹). Příkladem jsou články infuzních roztoků v národní části Českého lékopisu 2009, např. Natrii chloridi infusio isotonica. Toto vyjádření koresponduje s objemovým dávkováním roztoků a je v praxi upřednostňováno. Při přípravě molálních roztoků se postupuje tak, že potřebné množství látky se rozpustí ve vodě o teplotě 20°C, kvantitativně se převede do odměrné baňky a doplní se do jednoho litru roztoku. Příprava vyžaduje temperaci rozpouštědla i vznikajícího roztoku a z experimentálního hlediska je náročnější než příprava molálních roztoků.

K převodu molární koncentrace na molální je nejprve nutné vyjádřit faktor konverze f , který lze vypočítat jako rozdíl mezi hustotou roztoku a obsahem

rozpuštěné látky podle rovnice (4). Převodní faktor vyjadřuje tedy obsah vody v roztoku.¹⁶ Podíl molarity a konverzního faktoru je roven molalitě.¹⁶

Data potřebná pro převod jsou pro studované látky shrnuta v tab. 44, 46 a 48. V posledním sloupci tabulky jsou uvedeny odpovídající hodnoty molality. K převodu molarity v rozsahu 0,1-1,0 mol · l⁻¹ na molalitu pro vodné roztoky chloridu sodného při 20°C je možné využít rovnici lineární regrese (24) s koeficientem determinace R² 1,0000:

$$m = 1,020109 \cdot c - 0,002845 \quad (24)$$

Podobně pro chlorid draselný rovnici (25) s koeficientem determinace R² 0,9999:

$$m = 1,031036 \cdot c - 0,004491 \quad (25)$$

a pro chlorid amonný rovnici (26) s koeficientem determinace R² 0,9999:

$$m = 1,040173 \cdot c - 0,005859 \quad (26)$$

7. Závěr

- 1) Závislost hustoty molálních vodných roztoků chloridu sodného, draselného a amonného v koncentračním rozmezí 0,1-1,0 mol · kg⁻¹ na teplotě lze popsat kvadratickou rovnicí v obecném tvaru

$$h_m = k_m + k_1 T^2 + k_2 T \quad (27)$$

kde k_m , k_1 a k_2 jsou parametry rovnice.

Pro studované látky se aktuální koeficienty determinace pohybovaly v rozmezí 0,9999 - 1,0000.

- 2) Závislost hustoty molálních vodných roztoků chloridu sodného, draselného a amonného v koncentračním rozmezí 0,1-1,0 mol · l⁻¹ na teplotě lze popsat kvadratickou rovnicí v obecném tvaru

$$h_c = k_c + k_3 T^2 + k_4 T \quad (28)$$

kde k_c , k_3 a k_4 jsou parametry rovnice.

Pro studované látky se aktuální koeficienty determinace pohybovaly v rozmezí 0,9999 - 1,0000.

- 3) Při 20°C je hustota vodných roztoků chloridu sodného, draselného a amonného přímo úměrná molální (mol · kg⁻¹) a/nebo molární (mol · l⁻¹) koncentraci.
- 4) K převodu molality na molaritu je nutné vyjádřit objem roztoku. Molarita je podílem molality a objemu roztoku.

K odhadu molární koncentrace roztoku chloridu sodného z molální koncentrace při teplotách 20°C lze využít rovnici (21) s koeficientem determinace ($R^2 = 1,0000$).

K odhadu molární koncentrace roztoku chloridu draselného z molální koncentrace při teplotách 20°C lze využít rovnici (22) s koeficientem determinace ($R^2 = 0,9999$).

K odhadu molární koncentrace roztoku chloridu amonného z molální koncentrace při teplotách 20°C lze využít rovnici (23) s koeficientem determinace ($R^2 = 0,9999$).

- 5) K převodu molarity na molalitu je nutné vyjádřit převodní faktor vyjadřující obsah vody v roztoku. Molalita se určí jako podíl převodního faktoru a molarity.

K odhadu molální koncentrace roztoku chloridu sodného z molární koncentrace při 20°C je využitelná rovnice (24) s koeficientem determinace ($R^2 = 1,0000$).

K odhadu molální koncentrace roztoku chloridu draselného z molární koncentrace při 20°C je využitelná rovnice (25) s koeficientem determinace ($R^2 = 0,9999$).

K odhadu molální koncentrace roztoku chloridu sodného z molární koncentrace při 20°C je využitelná rovnice (26) s koeficientem determinace ($R^2 = 0,9999$).

8. Souhrn

V infuzních přípravcích se množství rozpuštěných látek udává v molární koncentraci ($\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$). K vyjádření osmotického vlivu rozpuštěných částic v litru roztoku se využívá osmolarita ($\text{mosmol} \cdot \text{l}^{-1}$). Fyzikální měření osmometrem poskytuje ale osmolalitu ($\text{mosmol} \cdot \text{kg}^{-1}$), která závisí na molalitě roztoku ($\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1}$). Vzájemné převody mezi koncentracemi jsou proto žádoucí. Převod molality na molaritu je možný po vyjádření objemu roztoku, zatímco převod molarity na molalitu vyžaduje faktor konverze, který vyjadřuje obsah vody v roztoku. Pro oba převody je nutné znát hustotu roztoku. V této práci byl studován vliv teploty v rozmezí 15 - 40°C na hustotu vodných roztoků chloridu sodného, draselného a amonného v koncentračním rozmezí 0,1 - 1,0 $\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$ respektive 0,1 - 1,0 $\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1}$. Závislost mezi hustotou a teplotou byla popsána rovnicemi kvadratické regrese. Při teplotě 20°C je hustota přímo úměrná koncentraci roztoku. S využitím průměrných hustot roztoků při 20°C byly k vzájemnému převodu látkových koncentrací (molalita vs. molarita) generovány rovnice lineární regrese s koeficienty determinace v rozmezí 0,9999 - 1,0000.

9. Summary

Amount of the dissolved substances in parenteral solutions is expressed in molarity ($\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$). To express the osmotic effect of the dissolved particles in one litre of solution, osmolarity ($\text{mosmol} \cdot \text{l}^{-1}$) is used. Physical measurement is provided by an osmometer. However, by this measurement we can determinate osmolality ($\text{mosmol} \cdot \text{kg}^{-1}$) which depends on the concentration in molality ($\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1}$). Mutual conversion between osmolality and osmolarity is then desirable. The conversion of molality to molarity requires a knowledge of the volume of the solution whereas the conversion factor is wanted to convert molarity to molality. Conversion factor, in fact, expresses content of water in the solution. The mutual conversion between molality and molarity requires knowledge of the solution density. In this work, the effect of temperature in range of 15-40°C on density of the aqueous solutions was studied. Aqueous solutions of sodium chloride, potassium chloride and ammonium chloride in concentration range of 0,1 - 1,0 $\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$ or 0,1 - 1,0 $\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1}$ were investigated. Relationship between the solution density and temperature was described with quadratic equation regressions. The solution density was directly proportional to the solution concentration at 20°C. Using the average density at 20°C, the mutual conversion between molality and molarity was realized. The relationship between molarity and molality was described due to the generated linear regressions with coefficients of determination in range 0,9999 - 1,0000.

10. Literatura

- 1 Ministerstvo zdravotnictví ČR: *Český lékopis 2009*. 1. díl, Grada, Praha, 2009, 1184 s., ISBN: 978-80-247-2994-7.
- 2 WINFIELD, A. J., RICHARDS, R. M. E. (Eds.): *Pharmaceutical practice*. 2nd ed., Churchill Livingstone, Edinburgh, 1998, 652 s., ISBN: 0443-05-730-3, CHAPMAN, D. G.: *Parenteral products*. s. 236-253.
- 3 JAMBOR, A. (Ed.): *Vnitřní prostředí*. Grada, Praha, 2008, 560 s., ISBN: 978-80-247-1221-5.
- 4 SWARBRICK, J. (Ed.): *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. volume 3, 3rd ed., Informa Healthcare USA, New York, 2002, 5536 s., ISBN: 0-8493-9394-9, NEMA, S., BRENDEL, R. J., WASHKUHN, R. J.: *Excipients: Parenteral Dosage Forms and Their Role*. s. 1622 - 1645.
- 5 SWARBRICK, J. (Ed.): *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. volume 6, 3rd ed., Informa Healthcare USA, New York, 2007, 5536 s., ISBN: 0-8493-9391-4, SHAH, J. C.: *Tonicity*. s. 3768 - 3781.
- 6 AVIS, K. E., LIEBERMAN, M. A., LACHMAN, L. (Eds.): *Pharmaceutical Dosage forms: Parenteral Medications*. volume 2, 2nd ed., Marcel Dekker, New York, 1993, 589 s., ISBN: 0-8247-8771-4, GROVES, M. J., MALIK, K. L., KARTINOS, N. J.: *Factors involved in Manufacturing Large Volume Parenterals*. s. 93-162.
- 7 Hustoměr DMA 4500 M, Návod k použití, 2010, Anton Paar GmbH, Graz, Austria.
- 8 ŠKLUBALOVÁ, Z., ZATLOUKAL, Z.: Conversion between osmolality and osmolarity of infusion solutions. *Sci. Pharm.*, 2009, 77, s. 817-826.
- 9 FLORENCE, A. T., ATTWOOD, D. (Eds.): *Physicochemical Principles of Pharmacy*. 4th ed, Pharmaceutical Press, London, 2006, 492 s., ISBN: 0-8536-9608-X, *Physicochemical properties of drugs in solution*. s. 55-91.

10 REMINGTON – *The science and practice of pharmacy*. 21th ed., Lippincot Williams and Wilkins, Baltimore, 2005, 2393 s., ISBN: 0-7817-4673-6, REICH, I., POON, Y. C., SUGITA, T. E.: *Tonicity, Osmoticity, Osmolality, and Osmolarity*. s. 246-249.

11 DEARDORFF, D. L.: Osmotic strength, osmolality, and osmolarity. *Am. J. Hosp. Pharm.*, 1980, 37, s. 504-509.

12 LORD, R. C. C.: Osmosis, osmometry and osmoregulation. *Postgrad. Med. J.*, 1999, 75, s. 67-73.

13 U. S. Pharmacopeia: *USP 30, NF 25*. volume 1, Rockville, Maryland, 2007, 1248 s., ISBN: 1-8897-8847-3, «785» *Osmolality and Osmolarity*. s. 315-317.

14 KOMÁREK, P., RABIŠKOVÁ, M. (Eds.): *Technologie léků*. 3. vydání, Galén, Praha, 2006, 399 s., ISBN: 80-7262-423-7.

15 THOMPSON, E. J., DAVIDOW, L. W. (Eds.): *A practical guide to Contemporary Pharmacy Practice*. 3rd ed., Lippincot Williams and Wilkins, Baltimore, Wolters Kluwer, Philadelphia, 2009, 704 s., ISBN: 978-0-7817-8396-5, THOMPSON, E. J., DAVIDOW, L. W.: *Isotonicity Calculations*. s. 131-138.

16 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.

17 MARTIN, A. N.: *Physikalische Pharmazie*. 4. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 2002, 786 s., ISBN: 38-0471-722-5.