

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

RIGORÓZNÍ PRÁCE

Osmotická koncentrace parenterálních přípravků.

Elektrolyty.

Osmotic concentration of parenteral preparations.

Electrolytes.

2011

Mgr. Jitka Novotná

Prohlášení

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

Poděkování

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

Seznam zkratek

m	molální koncentrace ($\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1}$)
c	molární koncentrace ($\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$)
h_m	hustota molálního roztoku ($\text{kg} \cdot \text{l}^{-1}$)
h_c	hustota molárního roztoku ($\text{kg} \cdot \text{l}^{-1}$)
h_v	hustota vody ($\text{kg} \cdot \text{l}^{-1}$)
m_{os}	osmolální koncentrace ($\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1}$)
c_{os}	osmolární koncentrace ($\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$)
π	osmotický tlak (kPa)
n	počet částic
Φ	molální osmotický koeficient
ΔT_f	snížení teploty tuhnutí ($^{\circ}\text{C}$)
K_k	molální kryoskopická konstanta
	($\text{K} \cdot \text{kg} \cdot \text{mol}^{-1}$)
i	van't Hoffův koeficient
V_g	parciální specifický objem ($\text{ml} \cdot \text{g}^{-1}$)
V_v	objem vody (l)
f	konverzní faktor
M_w	molekulová hmotnost látky ($\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$)
M_o	hmotnost látky v roztoku (kg)
M_r	hmotnost roztoku (kg)

1. Obsah

1.	Obsah	5
2.	Abstrakt.....	6
3.	Abstract	7
4.	Zadání rigorózní práce	8
5.	Úvod.....	9
6.	Teoretická část.....	10
6.1.	Parenterální přípravky	10
6.2.	Koligativní vlastnosti	10
6.3.	Osmolalita.....	12
6.4.	Osmolarita	14
6.5.	Odhad osmolarity	14
6.6.	Vnitřní prostředí a osmolalita	16
6.7.	Využití osmotických vlastností roztoků	17
6.8.	Roztoky elektrolytů.....	18
7.	Praktická část.....	21
7.1.	Přístrojové vybavení.....	21
7.2.	Použité suroviny.....	21
7.3.	Postup práce.....	21
7.3.1.	Příprava roztoků.....	21
7.3.2.	Měření hustoty	22
7.3.3.	Měření osmolality	22
7.3.4.	Odhad osmolality	23
7.3.5.	Odhad osmolarity.....	23
7.4.	Vyhodnocení výsledků	25
8.	Výsledky	26
9.	Diskuze	44
10.	Závěry	48
11.	Literatura.....	49

2. Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra Farmaceutická technologie

Kandidát **Jitka Novotná**

Konzultant **Doc. PharmDr. Zdeňka Šklubalová, Ph.D.**

Název rigorózní práce **Osmotická koncentrace parenterálních přípravků. Elektrolyty.**

Koncentrace rozpuštěných látek, podílejících se na osmotickém tlaku přípravku, se u parenterálních roztoků udává jako osmolarita ($\text{mosmol} \cdot \text{l}^{-1}$). Označení lépe vyhovuje praktickému používání a vychází z molární koncentrace ($\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$). Bohužel osmolaritu nelze určit experimentálním měřením, měřitelná je pouze osmolalita ($\text{mosmol} \cdot \text{kg}^{-1}$).

V této práci byla měřena hustota při 20°C a osmolalita roztoků chloridu sodného, chloridu draselného a chloridu amonného v závislosti na látkové koncentraci v rozmezí 0,1 – 1,0 $\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1}$ respektive 0,1 – 1,0 $\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$. Zjištěné hodnoty byly použity pro odhad osmolarity. Byly vyjádřeny molální osmotické koeficienty rozpuštěných látek v molálních roztocích. Hodnoty se snižují se stoupající koncentrací. Odhad aktuální osmolarity vyžaduje znalost hustoty roztoku a parciálního specifického objemu rozpuštěné látky. Nebyly zjištěny rozdíly při jeho odvození z molární nebo molální koncentrace roztoku. Závěrem mohly být pro odhad aktuální osmolarity doporučeny průměrné hodnoty parciálního specifického objemu. Ze studovaných metod převodu experimentálně zjištěné osmolality na osmolaritu poskytovala u všech látek nejpřesnější výsledky rovnice (11).

Pro izotonické koncentrace roztoků chloridu sodného, draselného a amonného je možné rozdíly mezi osmolalitou a osmolaritou zanedbat. U koncentrovanějších roztoků mohou odchylky představovat riziko pro pacienta. Závěrem je možné doporučit označení parenterálních roztoků hustotou a měřenou osmolalitou.

3. Abstract

Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of Pharmaceutical Technology

Candidate **Jitka Novotná**

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

Title of Thesis **Osmotic concentration of parenteral preparations.
Electrolytes.**

Concentration of the dissolved substances in parenteral solutions, which is involved in osmotic pressure of the preparation, is expressed as osmolarity ($\text{mosmol} \cdot \text{l}^{-1}$). This better complies to practical application and relates to molar concentration ($\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$). However, osmolarity cannot be measured, while osmolality ($\text{mosmol} \cdot \text{kg}^{-1}$) can.

In this work, density at 20°C and osmolality of aqueous solutions of sodium chloride, potassium chloride and ammonium chloride with molal concentration in a range 0,1 - 1,0 $\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1}$ and/or molar concentration in a range 0,1 - 1,0 $\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$, respectively, were measured. The experimental data were used to estimate osmolarity. Molal osmotic factors of the dissolved solutes in molal solutions were expressed. The values decreased when the concentration increased.

Estimation of the actual osmolarity requires knowledge of the solutions density and the partial molal volume of the dissolved solute. No differences were observed when derived it from molal and/or molar solution concentration. Therefore, the average values of partial molal volume would be recommended for estimation of the actual osmolarity. Out of studied methods of conversion of the experimentally obtained osmolality to osmolarity, the equation (11) provides the most exact results for all investigated solutes.

At isotonic concentrations of the solution of sodium chloride, potassium chloride and ammonium chloride, the differences between osmolality and osmolarity can be neglected. At the high concentration solution, the differences might lead to danger for a patient. In conclusion, it could be recommended labeling of parenteral solutions with the solution density and the measured osmolality.

4. Zadání rigorózní práce

Pracovním úkolem rigorózní práce je zpracovat literární rešerši zaměřenou na vlastnosti parenterálních přípravků s ohledem na jejich osmotické vlastnosti. Úkolem v experimentální části je měření osmolality vodných roztoků tří parenterálních látek: chloridu sodného, chloridu draselného a chloridu amonného s molální koncentrací v rozsahu od 0,1 do 1,0 mol · kg⁻¹ a s molární koncentrací v rozsahu od 0,1 do 1,0 mol · l⁻¹ a měření hustoty těchto roztoků při 20°C. Naměřené hodnoty budou použity pro odhady osmolarity. Cílem práce je vyjádřit přesnost odhadu osmolarity k naměřené osmolalitě a poukázat na to, že je nezbytné uvádět způsob odhadu, kterým byla osmolarita určena. To je důležité, aby nedocházelo k nejasnostem o skutečné koncentraci roztoku, které mohou ohrozit zdraví pacienta.

5. Úvod

V této práci se zabývám problematikou parenterálních přípravků zvláště vodných roztoků, především z hlediska jejich osmotických vlastností. Osmotické vlastnosti určují použití a terapeutické možnosti přípravku. Do jisté míry jsou i charakteristikou přípravku. Osmotický efekt parenterálních přípravků může být přímo použit k terapeutickým zásahům.

Základními veličinami zde jsou osmolalita a osmolarita. Osmolalita se vztahuje k molální koncentraci a její základní jednotkou je $\text{osmol} \cdot \text{kg}^{-1}$. Osmolalitu je možné změřit. Osmolarita se vztahuje k molární koncentraci. Její jednotkou je $\text{osmol} \cdot \text{l}^{-1}$. Osmolaritu není možné změřit, je proto odhadována z naměřené hodnoty osmolality. Existuje několik metod pro odhad osmolarity. Různými metodami se získají různé hodnoty s rozdílnou přesností. Osmolarita se může od měřené osmolality výrazně odlišovat. Rozdíl je patrnější u koncentrovaných roztoků. Je proto velmi důležité, ačkoli se tak velmi často neděje, je rozlišovat. Jejich záměna nebo špatné označení parenterálního přípravku může mít negativní vliv na zdravotní stav pacienta. Vnitřní prostředí organismu se vyznačuje vlastní charakteristickou osmolalitou (osmolaritou). Osmotická koncentrace je v organismu konstantní. Její stálé hodnoty zajišťuje homeostáza. Aplikací parenterálního roztoku, který má osmotickou koncentraci příliš odlišnou od osmotické koncentrace tělních tekutin, dojde k poškození vnitřního prostředí organismu. Parenterální přípravky jsou často jedinou nebo dokonce poslední možností, která vede k uzdravení pacienta. Je proto důležité jim věnovat patřičnou pozornost.

6. Teoretická část

6.1. Parenterální přípravky

Parenterální přípravky patří mezi sterilní lékové formy, které jsou aplikovány intravenózně, subkutánně, intramuskulárně, intraarteriálně, intratekálně a intraperitoneálně. Pokud mají požadované fyzikální vlastnosti, je možné je aplikovat do krevního řečiště a tkání. K nejdůležitějším vlastnostem patří tonicita vodných roztoků. Tonicitu je možné přímo využít k terapeutickému ovlivnění zdravotního stavu pacienta.¹ Avšak pokud je aplikován roztok příliš odlišný od hodnot fyziologických, dojde k poškození organismu. Parenterální přípravky jsou injikovány nebo implantovány za účelem dosažení místního efektu nebo k rychlé úpravě vodní a elektrolytové nerovnováhy. Jsou výhodné pro podání léčiv, které z důvodu vlastní dráždivosti nebo nestability nemohou být podány orálně. Dále se používají jako nosiče léčiv a k cílené distribuci léčivých látek.²

6.2. Koligativní vlastnosti

Roztok se od čistého rozpouštědla odlišuje fyzikálními vlastnostmi, které se označují jako koligativní. Závisí na celkovém počtu částic rozpuštěné látky obsažených v roztoku. Rozpuštěná látka způsobí zvýšení osmotického tlaku, snížení tlaku páry, zvýšení bodu varu a snížení bodu tuhnutí roztoku.¹ Osmolalita se vztahuje k celkovému počtu částic, proto je možné ji určit ze změny některé koligativní vlastnosti. Nejčastěji se využívá **snížení teploty tuhnutí ΔT_f** , které lze pro výpočet vyjádřit jako:³

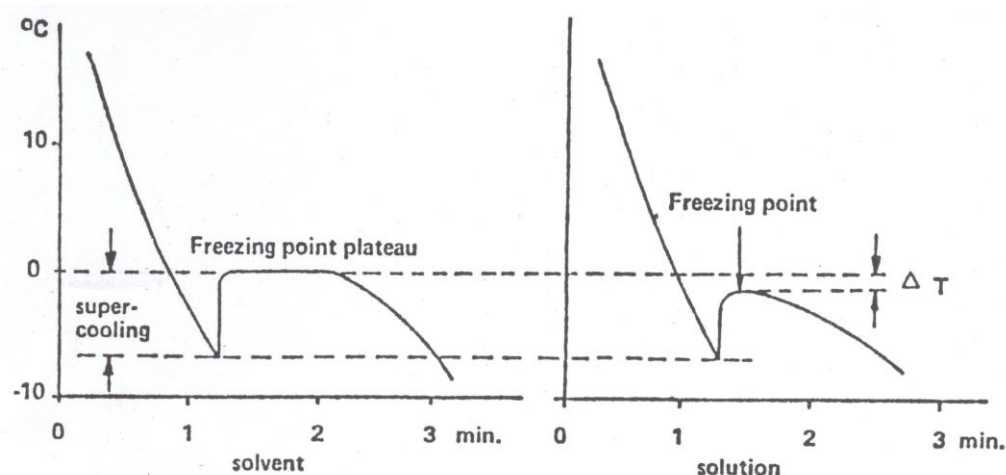
$$\Delta T_f = T^\circ - T \quad (1)$$

kde T° je teplota tuhnutí čistého rozpouštědla a T je teplota začátku tuhnutí roztoku, kdy se v roztoku objeví první krystalky rozpouštědla.³ Pro roztoky elektrolytů platí:^{4,5}

$$\Delta T_f = i \cdot m \cdot K_k \quad (2)$$

kde i je van't Hoffův korekční faktor, m je molální koncentrace roztoku a K_k je kryoskopická konstanta rozpouštědla. Její hodnota pro vodu je $1,860 \text{ K} \cdot \text{kg} \cdot \text{mol}^{-1}$.⁶

Snížení teploty tuhnutí pro roztoky izotonické s krevní plazmou je $-0,52^\circ\text{C}$.⁴



Obr. 1: Princip osmometrie⁷

V osmometru nejprve dojde k podchlazení pod bod tuhnutí. Vzorek je umístěn uvnitř chladicí kapaliny nebo chladicí pevné fáze.¹ Voda může být podchlazena v rozmezí -5°C až -8°C aniž by došlo ke krystalizaci.⁷ Když je dosaženo požadované teploty, dojde vibracemi k indukci krystalizace a teplota samovolně vystoupá k bodu mrazu 0°C . Roztok má teplotu bodu tuhnutí pod bodem mrazu. Když je vzorek podchlazený, prudkým mícháním dojde ke krystalizaci. Následně teplota vzroste podle zbytkového tepla krystalizace.¹ Termistor zaznamenává změny teploty. Výpočet osmolality je umožněn porovnáním se standardy. U osmometru DL Knauer je na displeji přímo zobrazena hodnota osmolality v $\text{miliosmol} \cdot \text{kg}^{-1}$.

Snížení tlaku páry ideálního roztoku charakterizuje Raoltův zákon, který vyjadřuje závislost tlaku syté páry nad kapalným roztokem na množství rozpuštěné pevné nesublímující látky.

Zvýšení teploty varu souvisí se snížením tlaku páry. Teplota varu je dosažena, když se tlak páry vyrovná s tlakem okolního prostředí. Přidání látky způsobí

snížení tlaku páry, proto pro opětovné dosažení rovnováhy musí být zvýšena teplota.⁸

Osmotický tlak π je síla, kterou vykonají molekuly rozpuštěné látky v roztoku, při kontaktu se semipermeabilní membránou, ve snaze zabránit průniku rozpouštědla po směru osmotického gradientu.⁹ Osmotický tlak jednosložkových vodných roztoků vyjadřuje van't Hoffova rovnice:⁶

$$\pi = i \cdot c \cdot R \cdot T \quad (3)$$

kde c je molární koncentrace ($\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$), R je molární plynová konstanta ($8,31441 \text{ J} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$) a T (K) je absolutní teplota. Pro reálné vícesložkové roztoky platí:¹⁰

$$\pi = (h_m \cdot R \cdot T / 1000) \cdot n \cdot m \cdot \Phi \quad (4)$$

kde h_m je hustota roztoku, n je celkový počet iontů v roztoku, m je molální koncentrace a Φ je molální osmotický koeficient.

6.3. Osmolalita

Osmolalita m_{os} patří mezi základní fyzikální veličiny, které charakterizují roztoky. Osmolalita je definována jako množství částic rozpuštěných v jednom kilogramu rozpouštědla, které vyvolá stejný osmotický efekt jako dokonale neionizované částice o molekulové hmotnosti rovné jedné, které jsou rozpuštěné v jednom kilogramu rozpouštědla.^{11, 12}

Teoretickou osmolalitu je možno určit ze součinu počtu částic n , molality m a molálního osmotického koeficientu Φ :^{13, 14}

$$m_{os} = n \cdot m \cdot \Phi \quad (5)$$

n je celkový počet iontů obsažených v roztoku nebo vytvořených solvolýzou z jedné molekuly rozpuštěné látky, pokud není roztok ionizován $n = 1$.¹⁴ Počet částic závisí na stupni disociace. Ve skutečnosti disociace sloučenin ve vodných roztocích není kompletní, protože mezi částicemi dochází ke vzájemným interakcím. Proto se k vyjádření odlišnosti od ideálního chování roztoků používá molální osmotický koeficient Φ .¹ Molální osmotický koeficient je nepřímě úměrný koncentraci iontů v roztoku.

Jednotkou osmolality je $\text{osmol} \cdot \text{kg}^{-1}$ ($\text{mosmol} \cdot \text{kg}^{-1}$). Osmol je jednotka, která zahrnuje počet molů nebo jiných částic podílejících se na osmotickém tlaku. Roztok chloridu sodného o koncentraci $1 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ poskytne $2 \text{ osmol} \cdot \text{l}^{-1}$. Chlorid sodný je ve vodném roztoku disociován na sodné a chloridové ionty, které se stejnou měrou podílejí na osmotickém tlaku. Osmolalita není závislá na teplotě. Je možné ji určit prostřednictvím některé z koligativních vlastností roztoku.

Osmolalita se nejčastěji stanoví změřením teploty tuhnutí ΔT_f roztoku:¹³

$$m_{os} = \frac{\Delta T_f}{1,86} \quad (6)$$

ΔT_f je kryoskopická konstanta neboli snížení teploty tuhnutí ($\text{K} \cdot \text{kg}^{-1}$); $1,860 \text{ (K} \cdot \text{kg}^{-1}) \cdot \text{mol}^{-1}$ je molální kryoskopická konstanta K_k pro vodu.

Tento vztah platí dobře pro zředěné roztoky neelektrolytů (např. glukózy, galaktózy, močoviny...). Pro roztoky elektrolytů se tento vztah musí upravit pomocí van't Hoffova koeficientu i , který bere v úvahu jejich ionizaci i meziiontové interakce:⁵

$$\Delta T_f = i \cdot 1,86 \cdot m_{os} \quad (7)$$

Korekční koeficient i se odvozuje od počtu iontů, na které se molekula elektrolytu disociuje. Teoretická hodnota i je například pro velmi zředěné roztoky chloridu sodného nebo draselného rovna dvěma, uhličitanu sodného třem. Ve skutečnosti je hodnota nižší, protože částice na sebe vzájemně působí. Čím bude roztok koncentrovanější, tím bude docházet k výraznějším interakcím, proto i hodnota koeficientu i bude nižší. Například pro 0,01 molální roztoky jsou hodnoty i pro chlorid amonný 1,92 a pro síran draselný 2,7.⁵

Osmometrie je metoda používaná ke zjištění snížení teploty tuhnutí ΔT_f roztoku, a tím i jeho osmolality. Přístroj, který se používá ke zjištění změny této koligativní vlastnosti, se nazývá osmometr. Osmometr se skládá ze zařízení pro chlazení nádoby na měření; mechanismu na míchání vzorku; systému pro měření teploty, obsahující termistor a běžné ampérmetry nebo voltmetry. Součástí je samozřejmě stupnice, která umožňuje odečíst snížení teploty tuhnutí nebo přímo osmolalitu.¹⁴

Součin van't Hoffova korekčního faktoru a kryoskopické konstanty vody se označuje jako L-faktor:⁶

$$L = i \cdot K_k \quad (8)$$

Pro molární roztoky, které jsou izotonické s krevní plazmou pro snížení teploty tuhnutí platí:⁶

$$\Delta T_f = L_{iso} \cdot c \quad (9)$$

Průměrná L_{iso} -hodnota ($K \cdot l \cdot mol^{-1}$) charakterizuje chemickou sloučeninu podle způsobu její disociace ve vodném roztoku. Pro různé typy elektrolytů jsou hodnoty tabelovány a pro stejný typ elektrolytů jsou totožné. Např. pro bi-bivalentní elektrolyty (síran hořečnatý) je L_{iso} -hodnota rovna 2,0; pro mono-monovalentní (chlorid sodný) je 3,4; mono-bivalentní (síran sodný) je 4,3.⁶ L_{iso} hodnoty se využívají pro izotonizaci vodných roztoků. Tato metoda je vhodná, i pokud není pro danou látku známa hodnota snížení teploty tuhnutí nebo hodnota ekvivalentního množství chloridu sodného.⁴

6.4. Osmolarita

Osmolarita c_{os} vyjadřuje počet osmoticky aktivních částic v jednom litru roztoku. Její jednotkou je $osmol \cdot l^{-1}$ ($mosmol \cdot l^{-1}$). Osmolarita je na rozdíl od osmolality závislá na teplotě. Osmolarita se vztahuje k molární koncentraci. Pro roztoky neelektrolytů platí, že jedno molární a jedno osmolární roztoky jsou identické.⁹

Osmolalita a osmolarita jsou často zaměňované pojmy, což může být nebezpečné hlavně u koncentrovaných roztoků. Jedno osmolární roztok je vždy více koncentrovaný než jedno osmolální roztok.⁹ Koncentrace jsou rozdílné kvůli odlišným objemům roztoků.

6.5. Odhad osmolarity

Osmolarita je veličina, kterou není možné získat fyzikálním měřením. Její určení je možné několika způsoby, obvykle z experimentálně naměřených hodnot osmolality. Osmolarita vyjadřuje množství osmolů v litru roztoku.

Osmolární koncentrace, která je někdy označovaná jako teoretická, se vypočítá pomocí molární koncentrace^{13,9}

$$c_{os} = c \cdot n \quad (10)$$

kde c je molární koncentrace, n představuje počet částic jednoho molu rozpuštěné látky v rozpouštědle, pro roztoky neelektrolytů roven jedné, pro silné elektrolyty platí, že je roven počtu iontů, na které se molekula disociuje. Tento vztah nebere v úvahu jevy, jako jsou solvatace a meziiontové interakce.⁹ Předpokládá ideální chování roztoku s kompletní nebo žádnou disociací, žádné meziiontové interakce a solvataci rozpuštěných látek. U této metody se vyskytuje největší odchylka, která u koncentrovanějších nebo složitějších roztoků může dosahovat dvaceti i více procent.^{5,12}

Další metody odhadu osmolarity využívají naměřené hodnoty osmolality, hustoty nebo parciálního specifického objemu.

Metoda využívající k odhadu osmolarity parciální specifický objem je vhodná pro jednoduché vodné roztoky.¹³

$$c_{os} = \frac{1000 \cdot m_{os}}{\frac{1000}{h} + M_o \cdot V_g} \quad (11)$$

kde M_o je hmotnost látky (g); V_g je parciální specifický objem ($\text{ml} \cdot \text{g}^{-1}$), který vyjadřuje změnu objemu roztoku po přidání jednoho gramu látky.¹³ Tento objem se vypočítá z rozdílu hustot roztoku před a po přidání dané látky. Postup výpočtu se liší pro molální a molární roztoky. Tyto rozdíly jsou popsány v experimentální části. Parciální specifický objem je velmi malý, například pro soli se pohybuje kolem $0,1 \text{ ml} \cdot \text{g}^{-1}$ a pro aminokyseliny se nachází v rozmezí $0,6-0,9 \text{ ml} \cdot \text{g}^{-1}$.¹³ Tato metoda je poměrně přesná, ale je obtížné ji aplikovat u složitějších roztoků.

Odhad osmolarity z koncentrace vody představuje poměrně jednoduchou metodu, která je aplikovatelná pro všechny typy vodných roztoků.^{5,12}

$$c_{os} = m_{os} \cdot (h - M_o) \quad (12)$$

kde m_{os} je osmolalita, h ($\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$) je hustota (dostupná z literatury nebo experimentálně určená) a M_o (g) je navážka látky. Rozdíl hustoty roztoku a

hmotnosti rozpuštěných částic v podstatě vyjadřuje obsah (koncentraci) vody přítomné v roztoku.¹²

U koncentrovaných roztoků je rozdíl mezi osmolalitou a osmolaritou výraznější, proto je nelze jednoduše zaměnit. Z tohoto důvodu byl kvůli konverzi osmolality na osmolaritu zaveden konverzní faktor f . Je definován jako poměr mezi osmolaritou a osmolalitou, stejně tak jako rozdíl mezi hustotou roztoku h ($\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$) a hmotností rozpuštěné látky M_o (g).¹⁵

$$f = \frac{c_{os}}{m_{os}} = h - M_o \quad (13)$$

Osmolaritu lze vyjádřit úpravou předcházejícího vztahu:¹⁵

$$c_{os} = m_{os} \cdot f \quad (14)$$

Konverzní faktor lze vyjádřit rovněž za pomoci hustoty vody při 25°C, tj. 0,99707 $\text{kg} \cdot \text{l}^{-1}$ a parciálního specifického objemu V_g ($\text{ml} \cdot \text{g}^{-1}$) látky:¹⁵

$$f = h_v \cdot (1 - V_g) \quad (15)$$

Tato metoda je poměrně přesná a je vhodná pro aplikaci na všechny typy parenterálních roztoků.

Pomocí těchto metod získáme pro totožné roztoky rozdílné hodnoty osmolarity. Čím je roztok koncentrovanější, tím se hodnoty osmolarity více odlišují. Nejmenší odchylky vykazují roztoky neelektrolytů. Pro 0,9% roztok chloridu sodného byly zjištěny tyto hodnoty: teoretická osmolarita - osmolarita je 308 $\text{mosmol} \cdot \text{l}^{-1}$; za pomoci vztahu zahrnujícího koncentraci vody (naměřená osmolalita je 292,7 $\text{mOsm} \cdot \text{kg}^{-1}$) - osmolarita je 291,4 $\text{mosmol} \cdot \text{l}^{-1}$; a metoda s parciálním specifickým objemem (naměřená osmolalita je 286 $\text{mOsm} \cdot \text{kg}^{-1}$) - 280 $\text{mosmol} \cdot \text{l}^{-1}$.⁹

6.6. Vnitřní prostředí a osmolalita

Největší část (50-60%)¹⁶ vnitřního prostředí organismu tvoří celková tělesná voda. Její objem závisí na pohlaví a mění se spolu s věkem. Celková tělesná voda se skládá z intercelulární a extracelulární tekutiny. Obě složky nejsou zastoupeny ve stejném poměru. V organismu převládá intracelulární tekutina (ICT), která tvoří 40% tělesné hmotnosti. U žen je ICT zastoupena v menší

míře. Obvykle se udává 35-37% tělesné hmotnosti. Extracelulární tekutina (ECT) zaujímá přibližně 20% tělesné hmotnosti. Z toho připadá asi 5% hmotnosti na plazmatickou a 15% na intersticiální tekutinu.¹⁶ Zastoupení jednotlivých iontů se rovněž odlišuje podle typu tekutiny. V intracelulární tekutině je hlavním kationtem draselný ion. V intracelulární tekutině je draselný kationt přítomen v koncentraci $140-160 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$ a sodíkový aniont $10-14 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$.¹⁶ V extracelulární tekutině je dominantní sodíkový anion.¹⁶

6.7. Využití osmotických vlastností roztoků

Osmotické vlastnosti některých látek se využívají ve farmacii přímo k terapeutickým a nutričním účelům. Při léčbě mozkového edému se nitrožilně aplikuje mannitol, který odstraní z mozku přebytečnou kapalinu.¹ Infuze roztoku glukózy slouží k pokrytí energetických potřeb a doplnění vody v organismu. Používají se roztoky o čtyřech koncentracích glukózy, přičemž izoosmotický s krevní plazmou je 5%. Tento se používá k doplnění tekutin. Hypertonické roztoky glukózy slouží k doplnění tekutin, úpravě hypoglykémie, osmoterapii edému plic, nitrolební hypertenze a eklampsie.¹⁷ Dekompensace hladiny glykémie může vyústit až v hyperosmolaritu plasmy. Po určité době se objeví hyperglykémie, glykosurie, a s tím i osmoticky způsobené ztráty tekutin. Snížený obsah tekutin v mozku může vyústit v kóma. U parenterálních nutričních roztoků s vysokým osmotickým efektem se při aplikaci využívá pomalá kapénková infuze do centrálního řečiště, která umožní její rychlé naředění a zabrání vzniku tromboflebitidy.¹

Osmolální okno je jev, kdy se hodnota naměřené osmolality liší od vypočítané o více než dvě jednotky.¹ Tuto změnu v osmolalitě mohou způsobit endogenní i exogenní látky. Ketolátky patří mezi endogenní látky, které mohou způsobit osmolální okno. Nadměrná produkce ketolátek je spojena s diabetickou nebo alkoholickou ketoacidózou případně s renálním selháním. Ethanol, methanol, ethylenglykol, aceton a mannitol jsou některé příklady exogenních látek. Tyto substance nemají žádný efekt na tonicitu, tj. na fyziologický proces závislý na

charakteristikách membrány, ale způsobí zvýšení naměřené osmolality.¹ Výskyt osmolálního okna lze využít v toxikologii k prokázání přítomnosti těchto látek v plazmě. Pro jejich přesnější určení je nutné další stanovení vhodnou analytickou metodou.

Osmolalita moči u zdravého člověka v závislosti na hydrataci kolísá od 50 do 1400 mosmol · kg⁻¹. Proto je pro interpretaci výsledků potřeba změřit i osmolalitu krevní plazmy.¹ Diabetes insipidus je onemocnění s velmi nízkou osmolalitou moči. Pro potvrzení diagnózy a určení příčiny onemocnění se používá vodní deprivací test a infuze hypertonického roztoku soli. Opačným typem onemocnění je syndrom nepřiměřené sekrece ADH (SIADH).¹

Diagnostika cystické fibrózy spočívá mimo jiné ve stanovení osmolality potu. Pacienti s cystickou fibrózou mají vyšší koncentraci sodíku a chloridu v potu než je obvyklé.¹ Toto vyšetření je rychlé a je zapotřebí pouze malého objemu vzorku, proto se s oblibou používá u malých dětí.

6.8. *Roztoky elektrolytů*

Mezi nejpoužívanější elektrolyty v parenterálních roztocích patří chlorid sodný. Jeho vodné roztoky tvoří základ pro izotonické roztoky. Tyto roztoky se používají pro přípravu izotonických roztoků jiných látek nebo jako vehikula pro podávání léčivých látek. Izotonický roztok, který obsahuje 0,9% roztok chloridu sodného ve vodě, obsahuje 154 mmol · l⁻¹ sodných kationtů a 154 mmol · l⁻¹ chloridových aniontů. Používá se pro doplnění objemu tělesných tekutin, pro korekci lehké metabolické alkalózy a hyponatrémie.¹⁸

Sodík je hlavním extracelulárním kationtem ve vnitřním prostředí organismu a podílí se na regulaci objemu vody. Přibližná koncentrace sodíku v extracelulární tekutině je 140 mmol · l⁻¹.¹⁸ Současný nedostatek chloridu sodného a vody způsobí zmenšení extracelulárního prostoru, což se označuje jako izotonická dehydratace.¹⁹ Nadbytek chloridu sodného vede k většímu zadržování vody, úpravě plazmatického objemu a i ke zvětšení extracelulárního

objemu. Hyperhydratace, podle prostoru který je zvětšen, způsobí zvýšení krevního tlaku, tvorbu edémů nebo edém mozku.¹⁹

Draselný iont je hlavní intracelulární kationt. Koncentrace draselného kationtu je v intracelulární tekutině přibližně 140 - 160 mmol · l⁻¹, což je v celkovém objemu intracelulární tekutiny asi o 15% více než koncentrace sodného kationtu v extracelulární kapalině.¹⁶ Poruchy hospodaření s draslíkem mají za následek zvýšení draselných iontů v krvi - hyperkalemii nebo nedostatek draselných iontů v krvi - hypokalemie. Poruchy mohou nastat z vnějších příčin - porucha příjmu, vstřebávání, vylučování, nebo přesuny mezi intra- a extracelulární tekutinou. Hypokalemie může nastat po sníženém přísunu draslíku v potravě, dlouhodobém zvracení, průjmech, anorexii, při podávání alkalických látek u nemocných s acidózou. Hypokalemie snižuje dráždivost nervových buněk, hladké i příčně pruhované svaloviny a snižuje výdej některých hormonů, především inzulinu a aldosteronu.¹⁹

Vodný roztok chloridu draselného (7,45%) se aplikuje nitrožilní kapénkovou infuzí k terapii nebo prevenci hypokalemie.²⁰ Chlorid draselný je součástí mnoha parenterálních roztoků, které slouží k izotonické rehydrataci nebo jako vehikulum pro podávání léčiv. Kontraindikací je vždy hyperkalemie. Hyperkalemie zvyšuje dráždivost nervového systému a hladké svaloviny, zvyšuje sekreci hormonů.

Intravenózní aplikace chloridu amonného se používá k terapii závažné metabolické alkalózy. Tato léčba je efektivní, pouze pokud má pacient zachovalou funkci jater a ledvin.²¹

Roztoky elektrolytů se mohou použít samostatně, ale častější je jejich použití ve směsích o různé koncentraci. Podle koncentrace iontů se rozlišují roztoky izoiontové, hypoiontové a hyperiontové.³ Izoiontové (polyiontové) roztoky se svým složením nejvíce přibližují extracelulární tekutině. Jsou v nich zastoupeny ionty sodné, chloridové, draselné, vápenaté, hořečnaté, mléčnanové atd. Zástupci polyiontových roztoků jsou Hartmannův a Ringerův infuzní roztok. Pro svoje acidifikující vlastnosti se používají ke korekci metabolické

alkalózy. Jejich hlavní indikací je izotonická dehydratace. Hypoiontové roztoky slouží k zavodnění organismu, pokud nedošlo ke ztrátám elektrolytů. Hyperiontové roztoky obsahují vyšší koncentrace iontů, než je přítomna v extracelulární tekutině. Darrowův roztok nahrazuje ztráty draselných iontů.

7. Praktická část

7.1. Přístrojové vybavení

Automatický semi-mikro osmometr DL, Knauer, Německo

Hustoměr DMA 4500 M, Anton Paar GmbH, Rakousko

Analyzátor vlhkosti Sartorius MA30, Sartorius AG, Německo, $d = 1 \text{ mg}$

Váhy Kern ABJ 120-4M, $d = 0,1 \text{ mg}$, Kern & Sohn GmbH, Německo

Váhy Acculab ATL-4202-V, $d = 0,01 \text{ g}$, Sartorius, Německo

Mikropipeta Eppendorf 20 - 200 μl , Eppendorf AG, Německo

7.2. 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 1997

Všechny použité látky vyhovovaly požadavkům lékopisu, měly atest bakteriální nezávadnosti i jakosti a byly vhodné pro přípravu parenterálních přípravků.

7.3. Postup práce

7.3.1. Příprava roztoků

Roztoky jsem připravovala v molální ($\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1}$) a molární ($\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$) látkové koncentraci. Rozsah koncentrací připravených roztoků byl 0,1-1,0.

Navážku látky pro přípravu roztoku o příslušné molální nebo molární koncentraci jsem vypočítala vynásobením molekulové hmotnosti látky M_w a požadované koncentrace roztoku. Molekulová hmotnost chloridu sodného je $58,44 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$, chloridu draselného je $74,55 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ a chloridu amonného je $53,49 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$.

Molární roztoky jsem připravovala tak, že jsem navážku rozpustila v kádince v části čištěné vody 20°C teplé. Koncentrovaný roztok jsem kvantitativně

přenesla do odměrné baňky a doplnila vodou vytemperovanou na 20°C po značku a důkladně promíchala.

Molální roztoky jsem připravila tak, že jsem navážila 1,0 kg čištěné vody a potřebné množství látky s přesností na 0,1 mg. V části vody jsem navážku rozpustila a následně vše kvantitativně převedla do odměrné baňky.

Roztoky jsem uchovávala v temnu v dobře uzavřených zásobních nádobách nejdéle po dobu 24 hodin. Připravené roztoky jsem použila pro měření hustoty a osmolality.

7.3.2. Měření hustoty

Hustotu jsem měřila na automatickém hustoměru DM 4500 Anton Paar.

Po nastavení počátečních parametrů přístroje (hustota vody a vzduchu při daném atmosférickém tlaku) jsem nastavila teplotu v měřící cele na 20°C. Celu jsem propláchla měřeným vzorkem a poté naplnila cca 1 ml vzorku tak, aby cela neobsahovala žádné vzduchové bublinky nebo nečistoty. Po stanovení hustoty jsem vstříkla další vzorek. Měření hustoty jsem pro každý vzorek opakovala pětkrát. Průměrné hodnoty hustoty jsou uvedeny v tabulkách 1-6.

7.3.3. Měření osmolality

Měření osmolality probíhalo na automatickém semi-mikro osmometru.

Před začátkem měření je nutné nastavit osmolalitu ultračisté vody ($0 \text{ mosmol} \cdot \text{kg}^{-1}$) a kalibračního roztoku o osmolalitě $400 \text{ mosmol} \cdot \text{kg}^{-1}$. Tento kalibrační roztok se připraví rozpuštěním 12,687 gramů chloridu sodného v 1,0 kilogramu ultračisté vody.^{13,14}

Měření jsem realizovala v souladu s doporučením lékopisu.^{13,14} Před vlastním měřením je nutné ověřit přesnost přístroje pomocí kalibračních roztoků chloridu sodného o různých koncentracích, odpovídajících osmolalitě 100, 200, 300, 400, 500, 600 a $700 \text{ mosmol} \cdot \text{kg}^{-1}$.^{13,14} Pro přepočet naměřených hodnot (y) na skutečné hodnoty (x , $\text{mosmol} \cdot \text{kg}^{-1}$) jsem použila kalibrační přímkou:

$$y = 0,988214 x + 1,5 \quad (16)$$

Vlastní měření probíhalo tak, že jsem do zkumavky automatickou mikropipetou aplikovala 0,15 ml vzorku a změřila osmolalitu ($\text{mosmol} \cdot \text{kg}^{-1}$). Měření pro každý vzorek jsem pětkrát zopakovala.

Při výměně vzorku jsem opatrně ultračistou vodou opláchla termistor i zkumavku a vše osušila bavlněnou látkou neuvolňující vlákna.

Průměrné hodnoty osmolality jsou pro chlorid sodný, draselný a amonný v molární a molální koncentraci v rozsahu 0,1-1,0 $\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$ ($\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1}$) uvedeny v tab. 1 až 6. Vliv látkové koncentrace na osmolalitu je pro jednotlivé látky znázorněn na obr. 1-3.

Experimentálně získané hodnoty osmolality byly využity pro odhad osmolarity molálních a molárních roztoků zkoumaných látek v koncentraci 0,1-1,0 $\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1}$ ($\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$). Výsledky pro jednotlivé látky jsou shrnuty v tab. 7-12.

7.3.4. Odhad osmolality

Teoretická osmolalita

se stanoví ze součinu počtu částic n , molální koncentrace m a molálního osmotického koeficientu Φ podle rovnice (5).

Pokud je známa koncentrace molární, je možno určit teoretickou osmolalitu, po převodu molarity na molalitu.¹³

K převodu je nutné určit konverzní faktor f . Faktor f se stanoví z rozdílu hustoty roztoku a navážky. Faktor f a výsledky převodu koncentrací jsou uvedeny v tab. 1-3.

7.3.5. Odhad osmolarity

Výsledky měření hustoty a osmolality jsem využila k odhadu osmolarity roztoků. Potřebná data pro odhad osmolarity molárních roztoků jsou uvedena v tab. 1-3 a pro molální roztoky v tab. 4-6.

Teoretická osmolarita

se určí pomocí rovnice (10).

Odhad osmolarity molárního roztoku je možné provést přímo.

Odhad osmolarity molálního roztoku vyžaduje převod molální koncentrace na koncentraci molární. Pro převod molality na molaritu je potřeba znát objem, hmotnost a hustotu roztoku.

Objem molálního roztoku V (l) určíme z podílu hmotnosti roztoku M (kg) a jeho hustoty h ($\text{kg} \cdot \text{l}^{-1}$):²²

$$V = \frac{M}{h} \quad (17)$$

Molární koncentraci následně zjistíme z podílu molality m ($\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1}$) a objemu roztoku V :⁶

$$c = \frac{m}{V} \quad (18)$$

Aktuální osmolarita

se určí pomocí vztahu číslo (11). Pro využití tohoto vztahu je nutné určit parciální specifický objem V_g , který vyjadřuje změnu objemu roztoku, která nastane po přidání jednoho gramu látky.¹³ Parciální specifický objem lze určit z rozdílu hustoty roztoku před a po přidání jednoho gramu látky. Jeho stanovení se odlišuje pro molální a molární roztoky.

Objem vody v molálním roztoku vyjádříme ze vztahu:

$$V_v = \frac{M_r}{h_m} \quad (19)$$

kde M_r je hmotnost roztoku a h_m ($\text{g} \cdot \text{ml}^{-3}$) je jeho hustota.

Z podílu navážky vody, tj. 1,0 kg, a hustoty vody při 20°C ($0,9982 \text{ g} \cdot \text{ml}^{-3}$)²³ určíme objem vody v molálním roztoku. Objem vody v každém molálním roztoku je tedy vždy 1,0018 litru.

Objem roztoku získáme z následujícího vztahu:

$$V_r = \frac{M_r}{h_m} = \frac{1 + M_o}{h_m} = \frac{1 + (M_w \cdot m)}{h_m} \quad (20)$$

kde M_o je hmotnost látky obsažené v roztoku, M_w je molekulová hmotnost látky, m je molální koncentrace, h_m je hustota molálního roztoku při 20°C a jednička je hmotnost vody v kilogramech.

Z rozdílu objemu roztoku V_r a vody V_v vyjádříme objem látky V_o (l).

Parciální specifický objem V_g molárního roztoku tedy vyjádříme z podílu objemu V_o a hmotnosti obsažené látky M_o :

$$V_g = \frac{1 + (M_w \cdot m) - 1,0018}{M_o} \cdot h_m \quad (21)$$

Při stanovení parciálního specifického objemu molárních roztoků se vychází ze skutečnosti, že jejich celkový objem je vždy jeden litr. Množství vody v mililitrech, které roztok obsahuje, se určí podle vztahu:

$$V_v = \frac{h_c - (M_w \cdot c)}{0,9982} \quad (22)$$

kde h_c je hustota molárního roztoku, M_w je molekulová hmotnost látky, c je molární koncentrace roztoku a 0,9982 je hustota vody.

Parciální specifický objem molárního roztoku se následně získá z podílu objemu a hmotnosti obsažené látky:

$$V_g = \frac{V_r - V_v}{M_w \cdot c} \quad (23)$$

Odhad osmolarity z koncentrace vody

Další metoda odhadu osmolarity podle rovnice (12) využívá naměřené hodnoty osmolality a koncentraci vody v roztoku.

7.4. Vyhodnocení výsledků

Výsledky byly zpracovány programem Microsoft Excel 2010 a pomocí kalkulačky Texas Instruments Voyage 2000.

8. Výsledky

Tab. 1: Vlastnosti molárních roztoků chloridu sodného

c (mol·l ⁻¹)	M₀ (g)	h_c (g·ml ⁻¹)	M_r (g)	f	m (mol·kg ⁻¹)	V_v (ml)	m_{os} (mosmol·kg ⁻¹)
0,1	5,844	1,00239	1002,39	0,997	0,100	998,35	186
0,2	11,688	1,00652	1006,52	0,995	0,201	996,63	367
0,3	17,532	1,01062	1010,62	0,993	0,302	994,88	554
0,4	23,376	1,01467	1014,67	0,991	0,404	993,08	738
0,5	29,220	1,01874	1018,74	0,990	0,505	991,30	911
0,6	35,064	1,02275	1022,75	0,988	0,607	989,47	1087
0,7	40,908	1,02676	1026,76	0,986	0,710	987,63	1269
0,8	46,752	1,03075	1030,75	0,984	0,813	985,77	1435
0,9	52,596	1,03472	1034,72	0,982	0,916	983,90	1598
1,0	58,440	1,03863	1038,63	0,980	1,020	981,95	1781

Tab. 2: Vlastnosti molárních roztoků chloridu draselného

c (mol·l ⁻¹)	M₀ (g)	h_c (g·ml ⁻¹)	M_r (g)	f	m (mol·kg ⁻¹)	V_v (ml)	m_{os} (mosmol·kg ⁻¹)
0,1	7,455	1,00297	1002,97	0,996	0,100	997,31	187
0,2	14,910	1,00766	1007,66	0,993	0,201	994,54	370
0,3	22,365	1,01235	1012,35	0,990	0,303	991,77	546
0,4	29,820	1,01699	1016,99	0,987	0,405	988,95	718
0,5	37,275	1,02159	1021,59	0,984	0,508	986,09	893
0,6	44,730	1,02617	1026,17	0,981	0,611	983,21	1067
0,7	52,185	1,03075	1030,75	0,979	0,715	980,33	1238
0,8	59,640	1,03528	1035,28	0,976	0,820	977,40	1390
0,9	67,095	1,03980	1039,80	0,973	0,925	974,46	1588
1,0	74,550	1,04431	1044,31	0,970	1,031	971,51	1754

Tab. 3: Vlastnosti molárních roztoků chloridu amonného

c (mol·l ⁻¹)	M₀ (g)	h_c (g·ml ⁻¹)	M_r (g)	f	m (mol·kg ⁻¹)	V_v (ml)	m_{os} (mosmol·kg ⁻¹)
0,1	5,349	0,99997	999,97	0,995	0,101	996,42	185
0,2	10,698	1,00167	1001,67	0,991	0,202	992,76	366
0,3	16,047	1,00336	1003,36	0,987	0,304	989,09	544
0,4	21,396	1,00501	1005,01	0,984	0,407	985,39	723
0,5	26,745	1,00665	1006,65	0,980	0,510	981,67	899
0,6	32,094	1,00826	1008,26	0,976	0,615	977,92	1071
0,7	37,443	1,00987	1009,87	0,972	0,720	974,18	1241
0,8	42,792	1,01148	1011,48	0,969	0,826	970,44	1421
0,9	48,141	1,01304	1013,04	0,965	0,933	966,64	1599
1,0	53,490	1,01484	1014,84	0,961	1,040	963,08	1800

Tab. 4: Vlastnosti molárních roztoků chloridu sodného

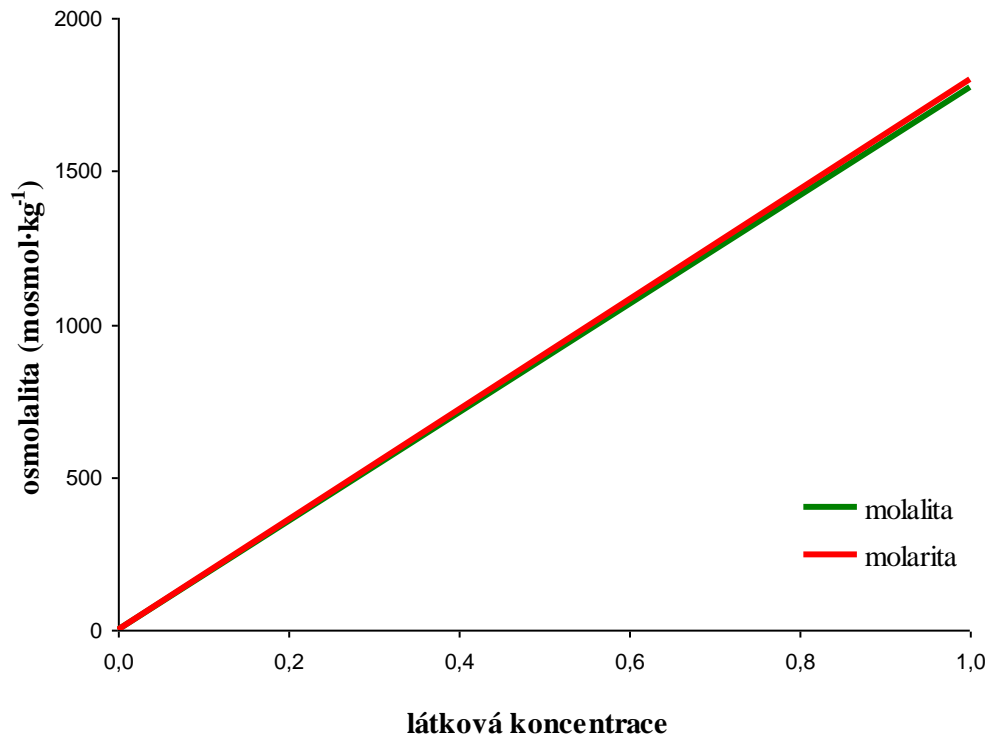
m (mol·kg ⁻¹)	M₀ (g)	h_m (g·ml ⁻¹)	M_r (g)	c (mol·l ⁻¹)	m_{os} (mosmol·kg ⁻¹)
0,1	5,844	1,00237	1005,844	0,100	188
0,2	11,688	1,00646	1011,688	0,199	366
0,3	17,532	1,01049	1017,532	0,298	556
0,4	23,376	1,01455	1023,376	0,397	739
0,5	29,220	1,01820	1029,220	0,495	906
0,6	35,064	1,02242	1035,064	0,593	1087
0,7	40,908	1,02624	1040,908	0,690	1266
0,8	46,752	1,03019	1046,752	0,787	1438
0,9	52,596	1,03405	1052,596	0,884	1565
1,0	58,440	1,03784	1058,440	0,981	1728

Tab. 5: Vlastnosti molálních roztoků chloridu draselného

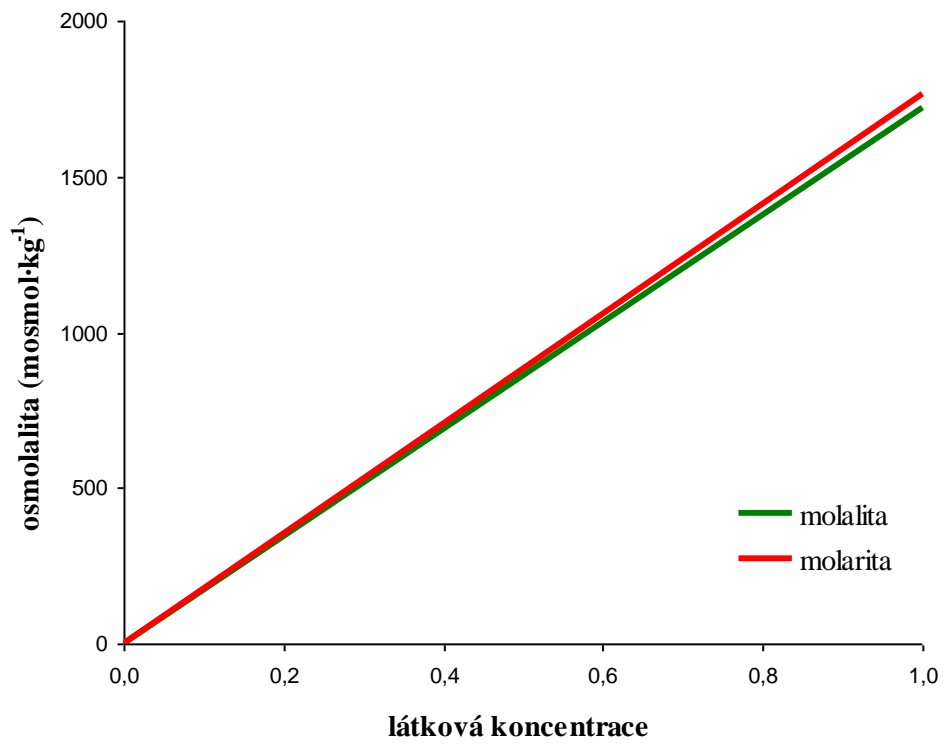
m (mol·kg ⁻¹)	M₀ (g)	h_m (g·ml ⁻¹)	M_r (g)	c (mol·l ⁻¹)	m_{os} (mosmol·kg ⁻¹)
0,1	7,455	1,00294	1007,455	0,100	185
0,2	14,910	1,00759	1014,910	0,199	363
0,3	22,365	1,01216	1022,365	0,297	538
0,4	29,820	1,01672	1029,820	0,395	710
0,5	37,275	1,02123	1037,275	0,492	879
0,6	44,730	1,02566	1044,730	0,589	1042
0,7	52,185	1,03006	1052,185	0,685	1213
0,8	59,640	1,03440	1059,640	0,781	1377
0,9	67,095	1,03875	1067,095	0,876	1539
1,0	74,550	1,04298	1074,550	0,971	1688

Tab. 6: Vlastnosti molálních roztoků chloridu amonného

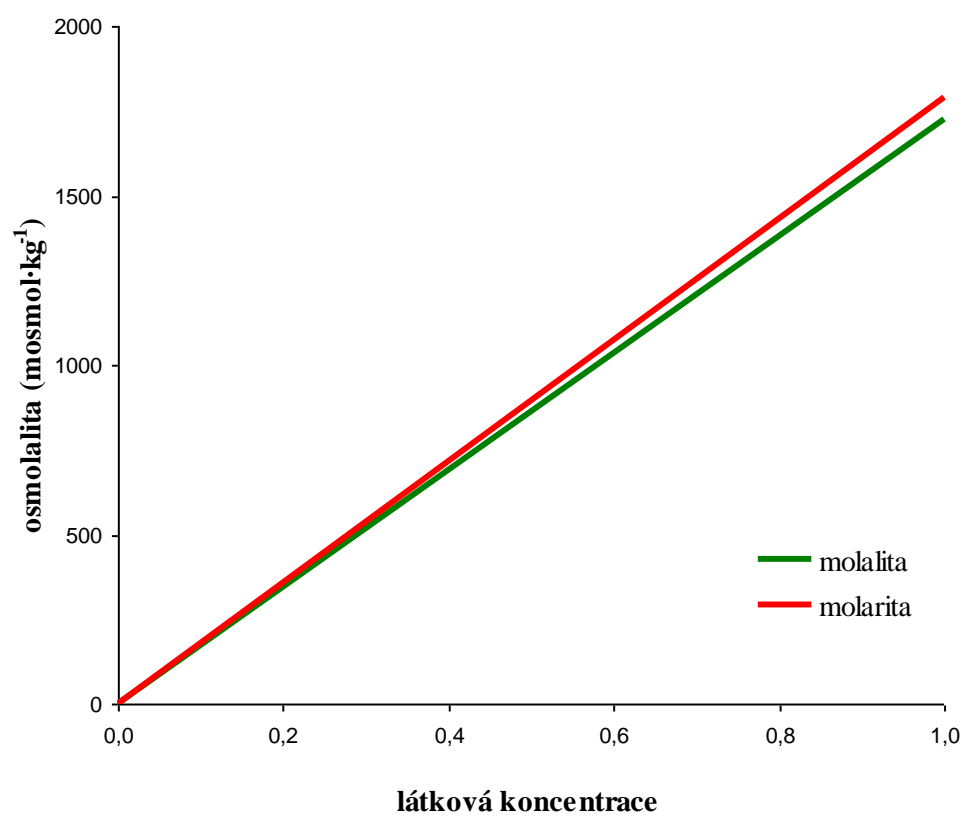
m (mol·kg ⁻¹)	M₀ (g)	h_m (g·ml ⁻¹)	M_r (g)	c (mol·l ⁻¹)	m_{os} (mosmol·kg ⁻¹)
0,1	5,349	0,99995	1005,349	0,099	184
0,2	10,698	1,00164	1010,698	0,198	364
0,3	16,047	1,00328	1016,047	0,296	537
0,4	21,396	1,00489	1021,396	0,394	710
0,5	26,745	1,00647	1026,745	0,490	880
0,6	32,094	1,00804	1032,094	0,586	1047
0,7	37,443	1,00956	1037,443	0,681	1214
0,8	42,792	1,01109	1042,792	0,776	1384
0,9	48,141	1,01255	1048,141	0,869	1535
1,0	53,490	1,01403	1053,490	0,963	1705



Obr. 1: Vliv látkové koncentrace chloridu sodného na osmolalitu



Obr. 2: Vliv látkové koncentrace chloridu draselného na osmolalitu



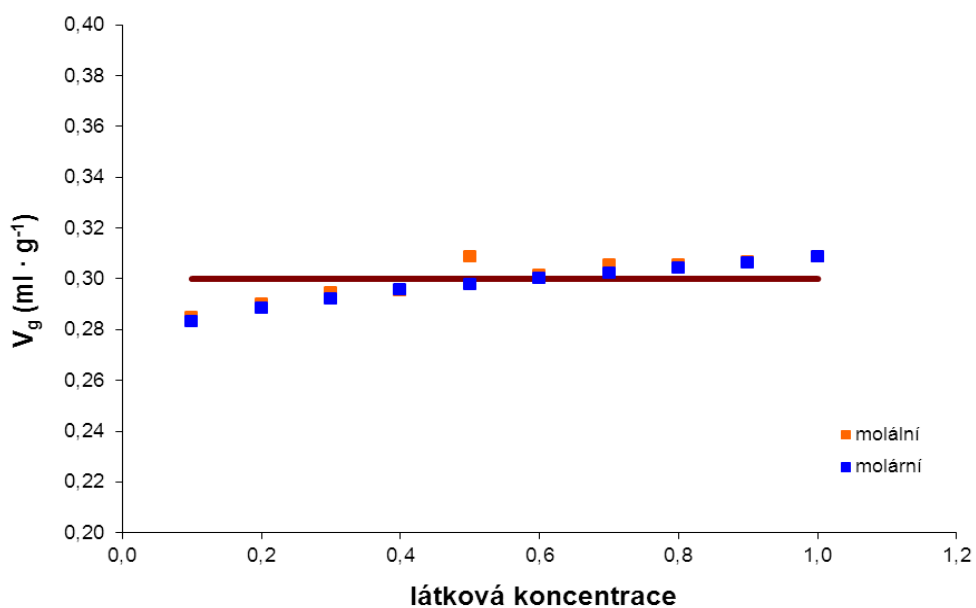
Obr. 3: Vliv látkové koncentrace chloridu amonného na osmolalitu

Tab. 7: Parciální specifický objem studovaných látek v závislosti na molaritě roztoku

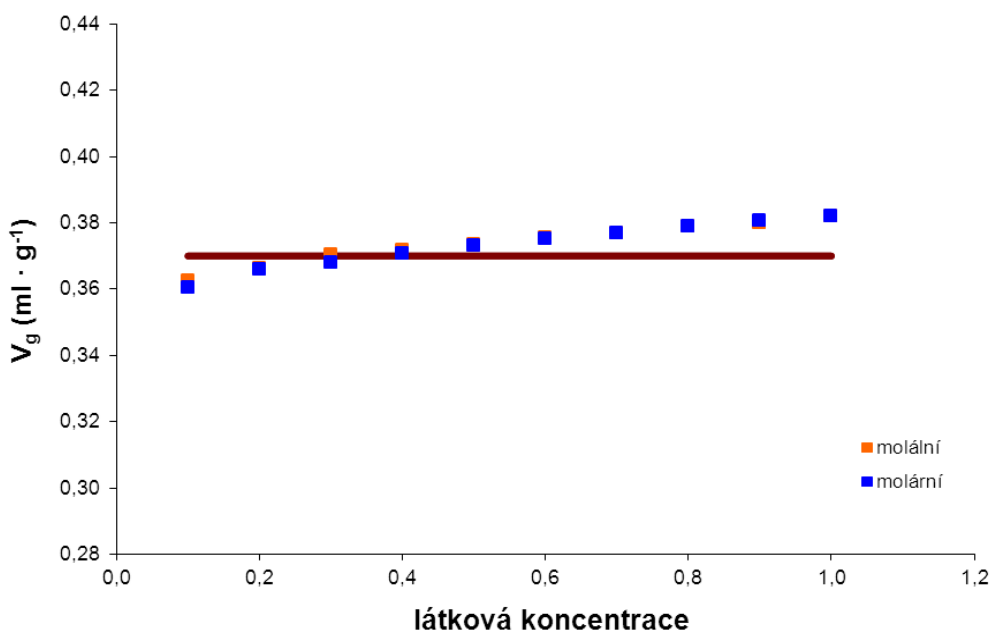
c (mol · l ⁻¹)	V _g (ml · g ⁻¹)		
	NaCl	KCl	NH ₄ Cl
0,1	0,28	0,36	0,67
0,2	0,29	0,37	0,68
0,3	0,29	0,37	0,68
0,4	0,30	0,37	0,68
0,5	0,30	0,37	0,69
0,6	0,30	0,38	0,69
0,7	0,30	0,38	0,69
0,8	0,30	0,38	0,69
0,9	0,31	0,38	0,69
1,0	0,31	0,38	0,69
průměr	0,30	0,37	0,68

Tab. 8: Parciální specifický objem studovaných látek v závislosti na molalitě roztoku

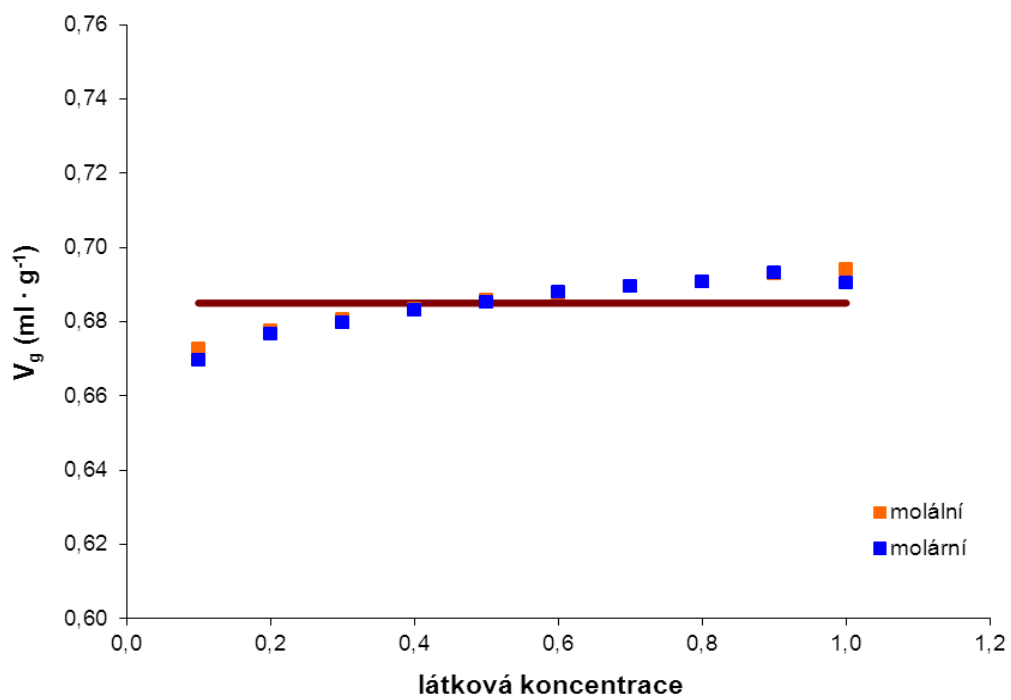
m (mol · kg ⁻¹)	V _g (ml · g ⁻¹)		
	NaCl	KCl	NH ₄ Cl
0,1	0,28	0,36	0,67
0,2	0,29	0,37	0,68
0,3	0,29	0,37	0,68
0,4	0,30	0,37	0,68
0,5	0,31	0,37	0,69
0,6	0,30	0,38	0,69
0,7	0,31	0,38	0,69
0,8	0,31	0,38	0,69
0,9	0,31	0,38	0,69
1,0	0,31	0,38	0,69
průměr	0,30	0,37	0,69



Obr. 4: Vliv látkové koncentrace roztoku chloridu sodného na parciální specifický objem V_g (přímka ilustruje průměrnou hodnotu)



Obr. 5: Vliv látkové koncentrace chloridu draselného na parciální specifický objem V_g (přímka ilustruje průměrnou hodnotu)



Obr. 6: Vliv látkové koncentrace chloridu amonného na parciální specifický objem V_g (přímka ilustruje průměrnou hodnotu)

Tab. 9: Odhad osmolarity pro molární roztoky chloridu sodného

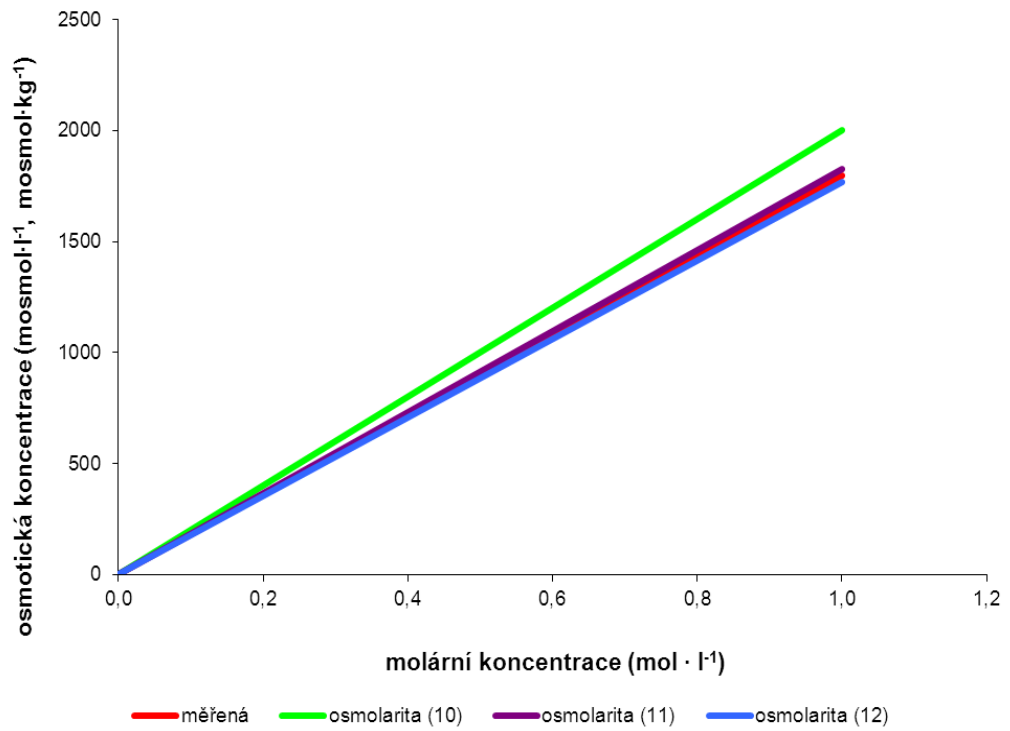
c (mol · l ⁻¹)	m_{os} (mosmol · kg ⁻¹)	c_{os} (mosmol · l⁻¹)		
		rovnice 10	rovnice 11	rovnice 12
0,1	186	200	186	186
0,2	367	400	368	365
0,3	554	600	557	551
0,4	738	800	744	731
0,5	911	1000	920	901
0,6	1087	1200	1100	1074
0,7	1269	1400	1286	1251
0,8	1435	1600	1457	1412
0,9	1598	1800	1627	1570
1,0	1781	2000	1816	1746

Tab. 10: Odhad osmolarity pro molární roztoky chloridu draselného

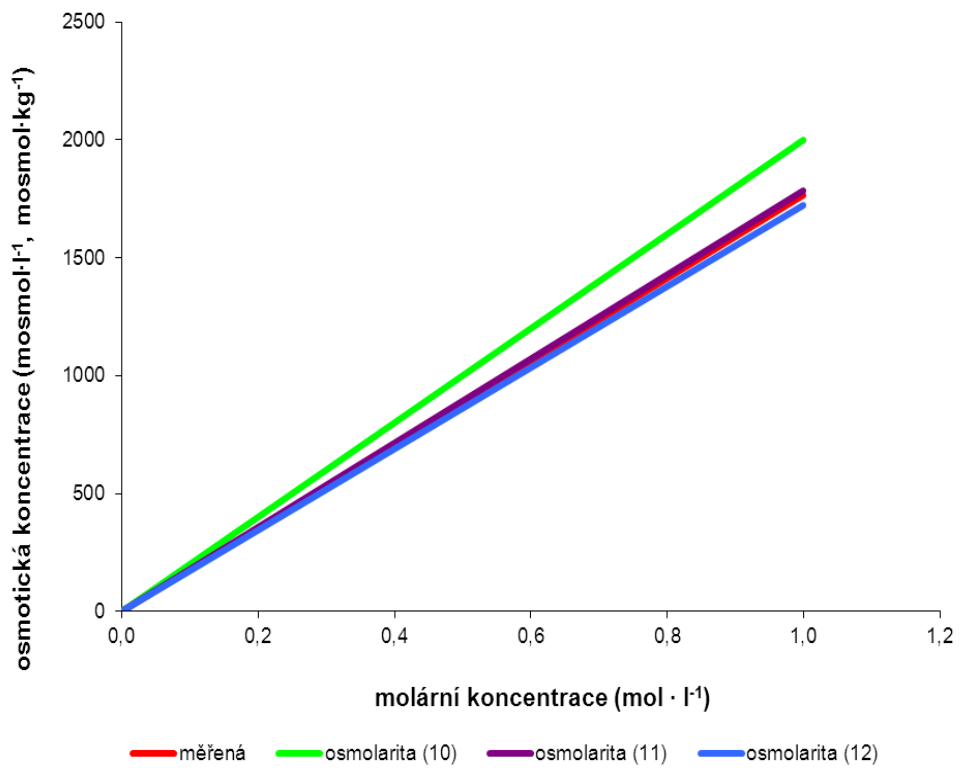
c (mol · l ⁻¹)	m_{os} (mosmol · kg ⁻¹)	c_{os} (mosmol · l⁻¹)		
		rovnice 10	rovnice 11	rovnice 12
0,1	187	200	187	186
0,2	370	400	371	367
0,3	546	600	548	540
0,4	718	800	722	709
0,5	893	1000	900	879
0,6	1067	1200	1076	1047
0,7	1238	1400	1250	1211
0,8	1390	1600	1406	1356
0,9	1588	1800	1609	1545
1,0	1754	2000	1779	1701

Tab. 11: Odhad osmolarity pro molární roztoky chloridu amonného

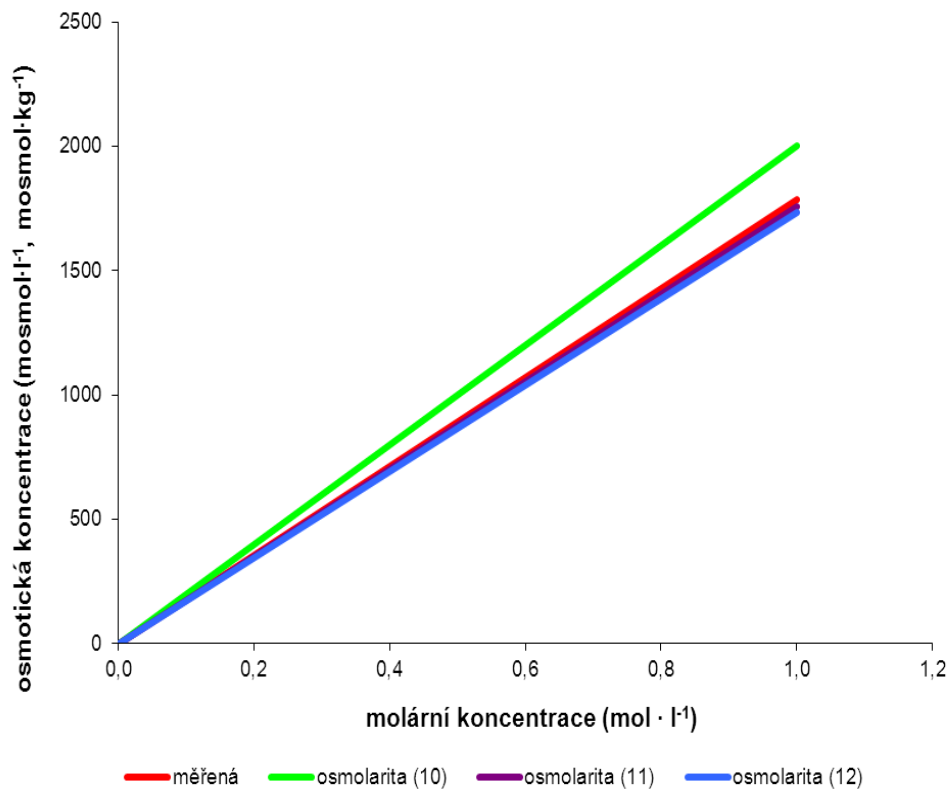
c (mol · l ⁻¹)	m_{os} (mosmol · kg ⁻¹)	c_{os} (mosmol · l⁻¹)		
		rovnice 10	rovnice 11	rovnice 12
0,1	185	200	185	184
0,2	366	400	364	363
0,3	544	600	540	538
0,4	723	800	716	711
0,5	899	1000	889	881
0,6	1071	1200	1057	1046
0,7	1241	1400	1222	1207
0,8	1421	1600	1395	1376
0,9	1599	1800	1567	1543
1,0	1800	2000	1761	1730



Obr. 7: Odhad osmolarity molárních roztoků chloridu sodného



Obr. 8: Odhad osmolarity molárních roztoků chloridu draselného



Obr. 9: Odhad osmolarity molárních roztoků chloridu amonného

Tab. 12: Odhad osmolarity pro molální roztoky chloridu sodného

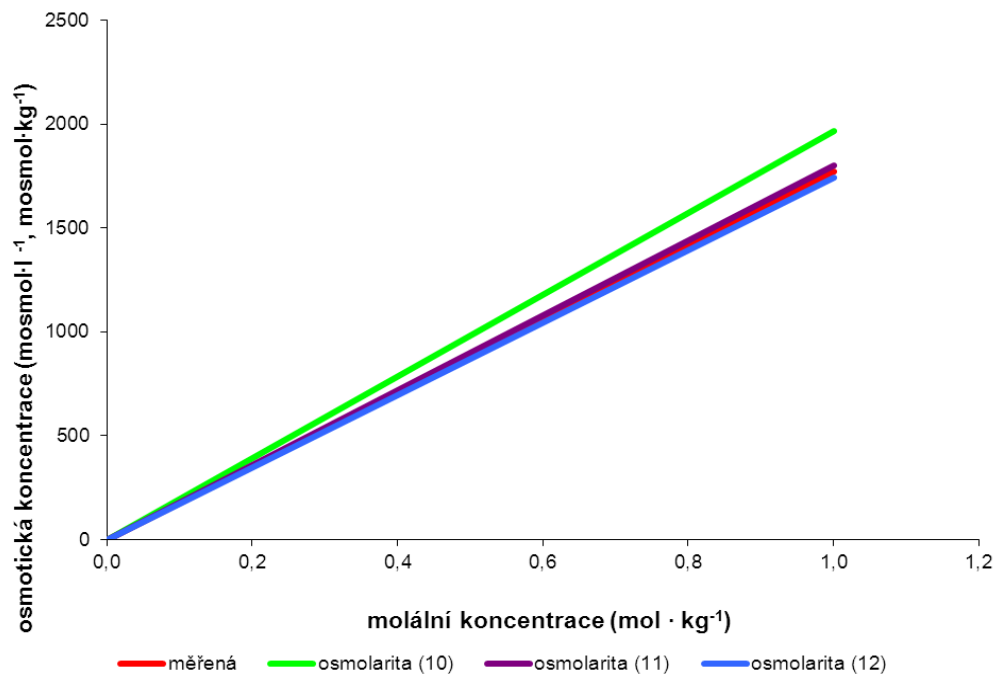
m (mol · kg ⁻¹)	m_{os} (mosmol · kg ⁻¹)	c_{os} (mosmol · l⁻¹)		
		rovnice 10	rovnice 11	rovnice 12
0,1	188	199	188	187
0,2	366	398	367	364
0,3	556	596	559	553
0,4	739	793	745	733
0,5	906	989	914	896
0,6	1087	1185	1099	1073
0,7	1266	1380	1283	1247
0,8	1438	1575	1460	1414
0,9	1565	1768	1591	1536
1,0	1728	1961	1760	1692

Tab. 13: Odhad osmolarity pro molální roztoky chloridu draselného

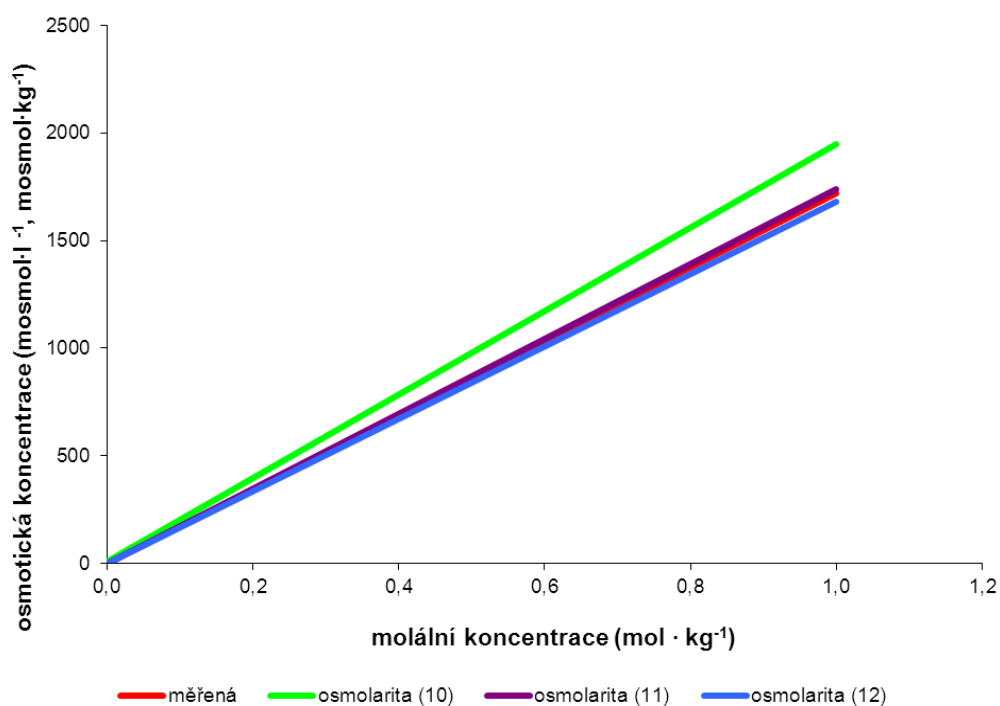
m (mol · kg ⁻¹)	m_{os} (mosmol · kg ⁻¹)	c_{os} (mosmol · l⁻¹)		
		rovnice 10	rovnice 11	rovnice 12
0,1	185	199	186	185
0,2	363	397	364	361
0,3	538	594	540	532
0,4	710	790	714	701
0,5	879	985	885	864
0,6	1042	1178	1050	1022
0,7	1213	1371	1225	1186
0,8	1377	1562	1392	1343
0,9	1539	1752	1558	1496
1,0	1688	1941	1710	1635

Tab. 14: Odhad osmolarity pro molální roztoky chloridu amonného

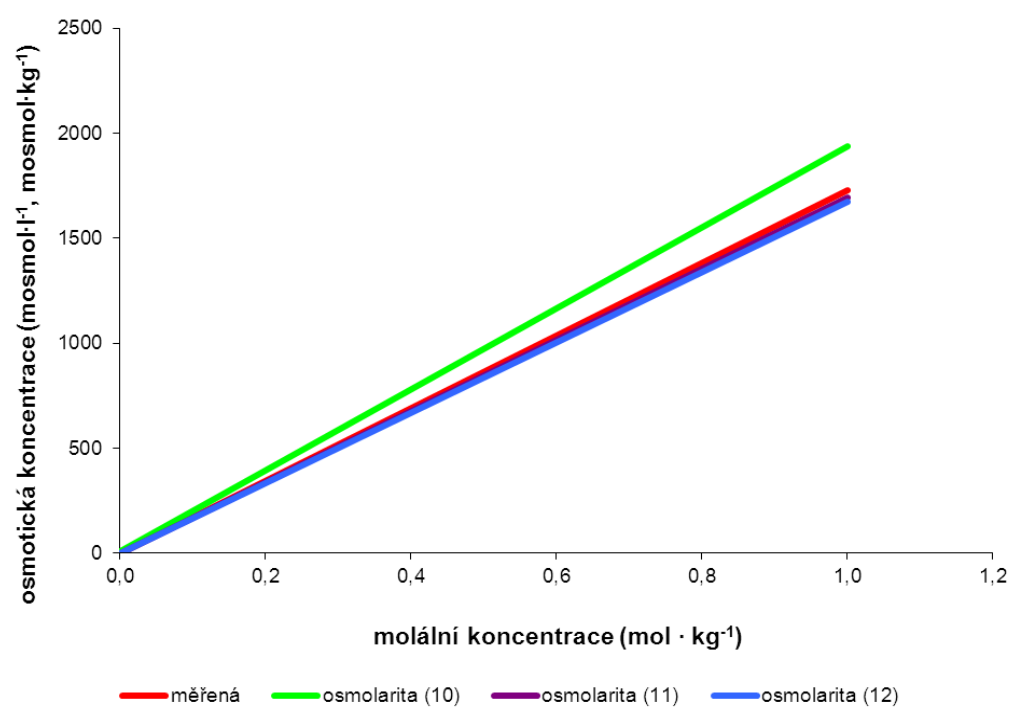
m (mol · kg ⁻¹)	m_{os} (mosmol · kg ⁻¹)	c_{os} (mosmol · l⁻¹)		
		rovnice 10	rovnice 11	rovnice 12
0,1	184	199	183	183
0,2	364	396	362	360
0,3	537	592	533	530
0,4	710	787	703	698
0,5	880	980	870	862
0,6	1047	1172	1033	1022
0,7	1214	1362	1194	1180
0,8	1384	1551	1359	1340
0,9	1535	1739	1503	1480
1,0	1705	1925	1666	1638



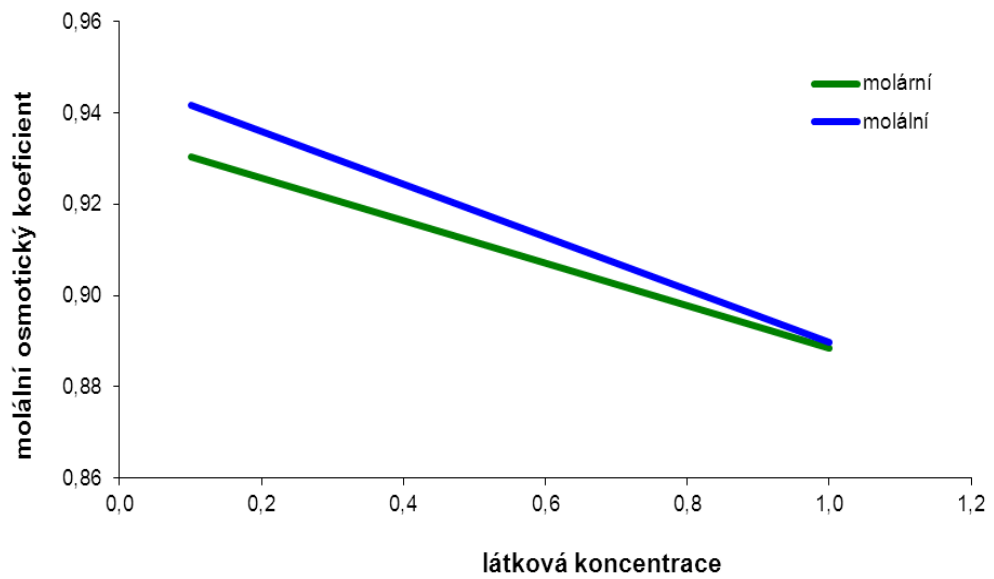
Obr. 10: Odhad osmolarity molálních roztoků chloridu sodného



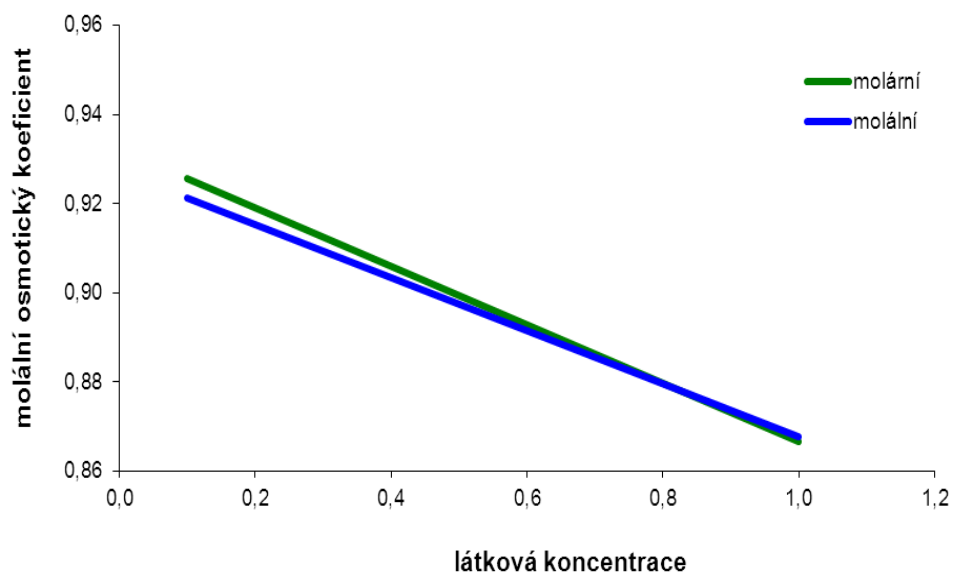
Obr. 11: Odhad osmolarity molálních roztoků chloridu draselného



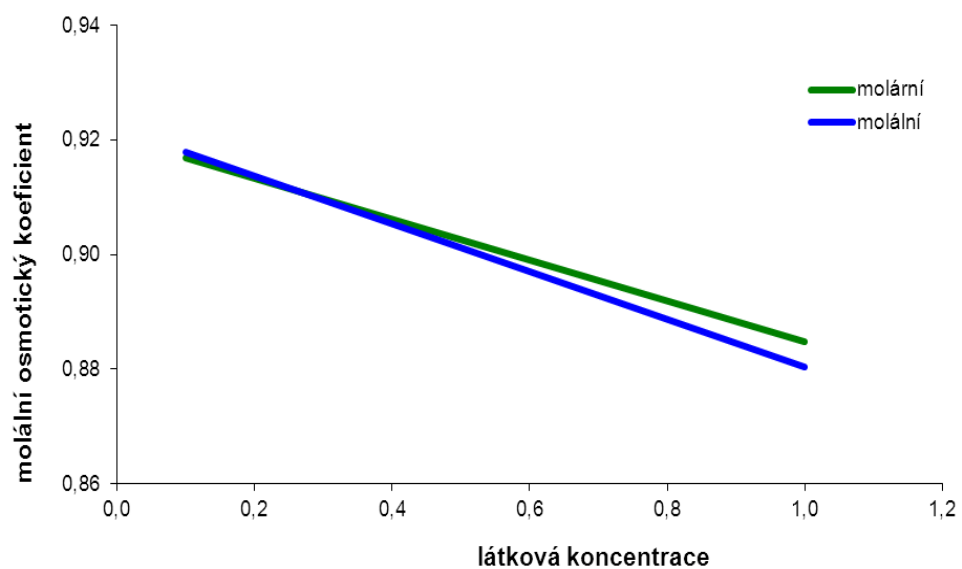
Obr. 12: Odhad osmolarity molálních roztoků chloridu amonného



Obr. 13: Závislost molálního osmotického koeficientu na molální ($\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1}$) a molární ($\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$) koncentraci roztoku chloridu sodného



Obr. 14: Závislost molálního osmotického koeficientu na molální ($\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1}$) a molární ($\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$) koncentraci roztoku chloridu draselného



Obr. 15: Závislost molálního osmotického koeficientu na molální ($\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1}$) a molární ($\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$) koncentraci roztoku chloridu amonného

9. Diskuze

Osmotický tlak přímo ovlivňuje vnitřní prostředí organismu. Aplikací přípravku o osmotickém tlaku, příliš odlišném od osmotického tlaku krevní plazmy, dojde k poškození buněk a tkání organismu. Z těchto důvodů je nutné osmotický tlak přípravků upravovat a zajistit podle způsobu aplikace odpovídající vlastnosti přípravku. Optimální je aplikace izotonických roztoků, z terapeutických důvodů se však mohou používat i roztoky s odlišnou hodnotou.³

Částice, které se podílejí na osmotickém tlaku, se označují jako osmoticky aktivní částice. Jejich koncentraci vyjadřuje osmotická koncentrace, tj. osmolalita nebo osmolarita. Osmolalita vyjadřuje počet osmoticky aktivních částí obsažených v jednom kilogramu rozpouštědla ($\text{mosmol} \cdot \text{kg}^{-1}$). Osmolalita přímo souvisí s molální koncentrací roztoku ($\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1}$) a osmotickým tlakem. Oproti tomu má osmolarita přímý vztah k molaritě ($\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$). Osmolarita je definována jako množství osmoticky aktivních částic v jednom litru roztoku ($\text{mosmol} \cdot \text{l}^{-1}$). Osmolaritu není možné získat fyzikálním měřením, kdežto osmolalitu roztoku lze určit měřením některé ze čtyř koligativních vlastností. Nejběžnější je měření na principu snížení teploty tuhnutí. Při praktickém používání infuzních roztoků se preferuje vyjádření osmotické koncentrace jako osmolarity.

V této práci byla při 20°C měřena hustota vodných roztoků tří parenterálních látek: chloridu sodného, chloridu draselného a chloridu amonného v molální a molární koncentraci v rozsahu 0,1-1,0 $\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1}$ resp. $\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$ a jejich osmolalita. Výsledky měření jsou pro jednotlivé látky uvedeny v tab. 1-6. Experimentálně zjištěné hodnoty byly použity pro vzájemné převody látkové koncentrace a pro odhad osmolarity roztoků.

Roztoky s molální koncentrací se připravují snáze než roztoky s koncentrací molární. U molárních roztoků je z důvodu teplotní roztažnosti kapalin nutná temperace rozpouštědla na 20°C. Molární koncentrace roztoků se však

vztahuje k přípravě a označení infuzních přípravků. Pro vzájemný převod látkových koncentrací a odhady osmolarity je nezbytná znalost hustoty roztoku. Použila jsem experimentálně získané hodnoty hustoty při 20°C.

Převod měřené osmolality na osmolaritu je možný několika způsoby, které jsou uvedeny v teoretické části, a které budou dále diskutovány.

Osmolalita vodných roztoků měřených látek se se stoupající koncentrací přímo úměrně zvyšuje. Molární roztoky jsou více koncentrované, proto mají výraznější osmotické vlastnosti, což se projevuje vyšší naměřenou osmolalitou. Pro zředěné molální a molární roztoky je možné rozdíly v osmolální koncentraci zanedbat. Odchyłky byly zaznamenány až od koncentrace 0,4 mol · kg⁻¹ případně mol · l⁻¹ u roztoků chloridu amonného, u dalších látek u ještě vyšších koncentrací. Závislost osmolality na molální a molární koncentraci v rozsahu 0,1-1,0 mol · kg⁻¹ resp. mol · l⁻¹ studovaných látek jsou prezentovány na obr. 1-3. Závislost osmolality roztoků na látkové koncentraci při 20°C popisují rovnice lineární regrese. Z těchto rovnic je možné odhadnout hodnotu příslušné koncentrace.

Pro chlorid sodný jsou použitelné rovnice:

$$m_{os} = 1738,787145 \cdot m + 25,036255 \quad (R^2 = 0,9986) \quad (24)$$

$$c_{os} = 1775,965891 \cdot c + 14,491591 \quad (R^2 = 0,9997) \quad (25)$$

Pro chlorid draselný jsou použitelné rovnice:

$$m_{os} = 1689,190636 \cdot m + 22,267736 \quad (R^2 = 0,9997) \quad (26)$$

$$c_{os} = 1742,257164 \cdot c + 15,231327 \quad (R^2 = 0,9996) \quad (27)$$

Pro chlorid amonný jsou použitelné rovnice:

$$m_{os} = 1698,502618 \cdot m + 19,774464 \quad (R^2 = 0,9996) \quad (28)$$

$$c_{os} = 1778,169800 \cdot c + 6,406585 \quad (R^2 = 0,9998) \quad (29)$$

Způsob odhadu teoretické osmolarity podle rovnice (10) je odlišný u roztoků o molální a molární koncentraci. U molárních roztoků je možné osmolaritu vyjádřit přímo jako součin molarity a počtu osmoticky aktivních částic.¹² Koncentraci molálních roztoků je zapotřebí nejprve převést na koncentraci molární. Pro převod molality na molaritu je nezbytná znalost objemu,

hmotnosti roztoku a jeho hustoty. Z hustoty molárního roztoku a jeho hmotnosti lze vyjádřit jeho objem a určit molaritu.²² Hodnoty potřebné pro převod molality na molaritu a zjištěná molarita jsou pro studované látky uvedeny v tab. 4-6.

K určení tzv. aktuální osmolarity je vhodná rovnice (11). Tento vztah využívá skutečně naměřené hodnoty osmolality a parciální specifický objem látky V_g ($\text{ml} \cdot \text{g}^{-1}$). Ten vyjadřuje změnu objemu roztoku po přidání jednoho gramu látky.¹³ Postup odhadu V_g se liší podle výchozí koncentrace roztoku.

Pro odhad aktuální osmolarity molálních roztoků je zapotřebí znát hustotu roztoku, jeho osmolalitu a parciální specifický objem rozpuštěné látky. Pro odhad osmolarity molárního roztoku platí, že objem vody molárního roztoku je vždy stejný, tj. 1000,18 ml. To vyplývá ze způsobu přípravy molálních roztoků, protože obsahují vždy jeden kilogram vody. Po výpočtu objemu roztoku z jeho hmotnosti a hustoty se vyjádří objem rozpuštěné látky a následně parciální specifický objem. Vztahy pro odhad aktuální osmolarity uvádějí rovnice (19-21).

Při určení parciálního specifického objemu látky v molárním roztoku předpokládáme aditivitu objemů i hmotností vody a rozpuštěné látky. Objem molárního roztoku je vždy jeden litr a jeho hmotnost je číselně shodná s jeho hustotou. Po vyjádření objemu vody a objemu rozpuštěné látky se určí parciální specifický objem látky. Výpočet parciálního specifického objemu molálních roztoků, popisují rovnice (22-23) uvedené v experimentální části.

Z výsledků vyplynulo, že hodnota V_g nezávisí na výchozím typu látkové koncentrace. Zjištěné rozdíly byly zanedbatelné.

Závislost parciálního specifického objemu na látkové koncentraci studovaných látek je znázorněna na obr. 4-6. Parciální specifický objem se vzrůstající koncentrací mírně stoupá.

K odhadu osmolarity roztoku podle rovnice (11) je možné využít průměrné hodnoty specifického objemu:

Látka	průměr V_g ($\text{ml} \cdot \text{g}^{-1}$)
chlorid sodný	0,30
chlorid draselný	0,37
chlorid amonný	0,69

Odhad osmolarity využívající koncentraci vody vyžaduje znalost měřené osmolality a hustoty roztoku. V USP je jednou z metod, doporučených pro odhad osmolarity.¹⁰

Porovnání odhadů osmolarity s experimentálně zjištěnou osmolalitou jsou přehledně zobrazeny na obr. 7-12. Je zřejmé, že největší rozdíl mezi naměřenou osmolalitou a osmolaritou vykazuje teoretická osmolarita. Postup výpočtu je nejjednodušší, ale nebere v úvahu interakce částic a jejich solvataci. Rozdíly v odhadované osmolaritě a naměřené osmolalitě se zvyšují s rostoucí koncentrací roztoku.

To je způsobeno snižujícím se molálním osmotickým koeficientem při stoupající koncentraci roztoku, jak ilustrují obr. 13-15.

Z obr 7-12 je patrné, že osmolarita získaná výpočtem z rovnice (11) a (12) lépe odpovídá skutečné naměřené osmolalitě. Obě metody pro převod osmolality na osmolaritu jsou uvedeny v platném USP.¹³ Jako nejvhodnější lze pro odhad osmolarity roztoků studovaných elektrolytů doporučit rovnici (11), která se ve všech zkoumaných případech nejvíce přibližovala k hodnotám naměřené osmolality. Pro přesný převod experimentálně zjištěné osmolality na osmolaritu je potřebná znalost hustoty roztoku. Proto je vhodné, aby parenterální přípravky byly označovány experimentálně zjištěnými hodnotami osmolality a hustoty, které umožní odhad osmolarity bez nutnosti experimentálního měření vlastností roztoku. Označení pouze teoretickou osmolární koncentrací je především pro elektrolytové roztoky nevhodné vzhledem k odchýlkám od skutečné osmolality a možnému nežádoucímu osmotickému efektu, který může vést k poškození tkání a vnitřního prostředí organismu. Bylo by vhodné, kdyby výrobci uváděli na označení naměřenou osmolární koncentraci a hustotu.

10. Závěry

- 1) Osmolalitu molárních vodných roztoků chloridu sodného, draselného a amonného v koncentračním rozmezí $0,1 - 1,0 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ lze popsat lineární rovnicí v obecném tvaru

$$c_{os} = k_1 \cdot c + k_2$$

kde k_1 a k_2 jsou parametry rovnice. Pro studované látky se koeficienty determinace pohybovaly v rozmezí od $0,9996 - 0,9998$.

- 2) Osmolalitu molárních vodných roztoků chloridu sodného, draselného a amonného v koncentračním rozmezí $0,1 - 1,0 \text{ mol} \cdot \text{kg}^{-1}$ lze popsat lineární rovnicí v obecném tvaru

$$m_{os} = k_1 \cdot m + k_2$$

kde k_1 a k_2 jsou parametry rovnice. Pro studované látky se koeficienty determinace pohybovaly v rozmezí od $0,9996 - 0,9986$.

- 3) Velikost parciálního specifického objemu nezávisí na výchozím typu látkové koncentrace. Pro úzké rozmezí látkové koncentrace u studovaných látek lze považovat parciální specifický objem za konstantní, přestože mírně stoupá se zvyšující se koncentrací.
- 4) Způsob odhadu parciálního specifického objemu závisí na typu výchozí koncentrace. Pro jeho odhad u molárních roztoků je nutné vyjádřit objem vody a objem rozpuštěné látky. Pro jeho odhad u molálních roztoků je zapotřebí vyjádřit objem roztoku a objem rozpuštěné látky.
- 5) Molální osmotický koeficient Φ molárních i molálních roztoků chloridu sodného, draselného a amonného se zvyšující se koncentrací klesá. Jedná se o lineární závislost.
- 6) Byly hodnoceny tři metody odhadu osmolarity. Pro zkoumané látky ve stanoveném koncentračním rozmezí se naměřené osmolalitě nejvíce přibližovala osmolarita z rovnice (11). Naopak největší rozdíl byl zaznamenán u odhadu teoretické osmolarity.

11. Literatura

- 1 LORD, R. C. C.: Osmosis, osmometry and osmoregulation. *Postgrad. Med. J.*, 1999, 75, s. 67-73.
- 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 KOMÁREK, P., RABIŠKOVÁ, M. (Eds.): *Technologie léků*. 3. vydání, Galén, Praha, 2006, 399 s., ISBN: 80-7262-423-7.
- 4 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.
- 5 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
- 6 MARTIN, A. N.: *Physikalische Pharmazie*. 4. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 2002, 786 s., ISBN: 38-0471-722-5.
- 7 Přístrojová dokumentace automatický semi-mikro osmometr DL, Knauer
- 8 ALEEN, L. V., POPOVICH, N. G., ANSEL, H. C.: *Ansel's pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems*, 8th ed., Lippincot Williams and Wilkins, Baltimore, 2005, ISBN: 07-8174-612-4, *Parenterals*. s. 443-505.
- 9 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.
- 10 U. S. Pharmacopeia: USP 32, NF 27, 32th Ed., Rockville, 2008, 3901 s., ISBN: 1-889788-69-2, «785» *Osmolality and osmolarity*, s. 305-307.

-
- 11 HUBER, H. E., STRENG, W. H., TAN, H. G. H.: Osmolality of parenteral solutions. *J. Pharm. Sci.*, 1979, 68, s. 1028-1032.
- 12 DEARDORFF, D. L.: Osmotic strength, osmolality, and osmolarity. *Am. J. Hosp. Pharm.*, 1980, 37, s. 504-509.
- 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 Ministerstvo zdravotnictví ČR: *Český lékopis 2009*. 1. díl, Grada, Praha, 2009, 1184 s., ISBN: 978-80-247-2994-7.
- 15 ŠKLUBALOVÁ, Z., ZATLOUKAL, Z.: Conversion between osmolality and osmolarity of infusion solutions. *Sci. Pharm.*, 2009, 77, s. 817-826.
- 16 JAMBOR, A. (Ed.): *Vnitřní prostředí*. Grada, Praha, 2008, 560 s., ISBN: 978-80-247-1221-5.
- 17 Mikro - verze AISLP - ČR 2011.1
- 18 Ardeapharma, a.s. Ševětín, firemní literatura, k. 26. 3. 2010.
<http://www.ardeapharma.cz/index.php?navi=4&Prod=3>
- 19 SILBERNAGL, S., LANG, F.: *Atlas patofyziologie člověka*. 2001, Grada Publishing, Praha, s. 390. ISBN: 80-7169-968-3.
- 20 Ardeapharma, a.s. Ševětín, firemní literatura, k. 26. 3. 2010.
<http://www.ardeapharma.cz/index.php?navi=4&Prod=17>
- 21 MARTIN, W. J., WATZKE, G. R.: Treating severe metabolic alkalosis. *Clin. Pharm.*, 1982, 1 (1), s. 42-48.
- 22 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.
- 23 MIKULČÁK J. (Ed.): *Matematické, fyzikální, a chemické tabulky a vzorce pro střední školy*. Prometheus, Praha, 2003, 276 s., ISBN: 80-7196-264-3.