

Universita Karlova v Praze
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
katedra farmaceutické technologie

Rigorózní práce

**Osmolalita parenterálních přípravků
s obsahem elektrolytů**

**Osmolality of parenteral preparations
containing electrolytes**

Lenka Křížová

2008

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

Děkuji své školitelce PharmDr. Zdeňce Šklubalové, Ph.D. za její odborné vedení mé diplomové práce a především za její ochotu, trpělivost a podporu.

Obsah

1. Úvod.....	5
2. Teoretická část.....	6
2.1. Koligativní vlastnosti.....	6
2.1.1. Osmotický tlak.....	7
2.2. Osmotická koncentrace.....	8
2.2.1. Určení osmolality.....	9
2.2.2. Odhad osmolarity.....	11
2.3. Parenterální přípravky s obsahem elektrolytů.....	13
2.3.1. Lékopisné parenterální přípravky s obsahem elektrolytů.....	14
2.3.2. Ostatní parenterální přípravky s obsahem elektrolytů.....	17
3. Experimentální část.....	23
3.1. Suroviny.....	23
3.2. Pomůcky a přístroje.....	23
3.3. Sušení surovin.....	24
3.4. Příprava roztoků.....	25
3.5. Měření hustoty.....	25
3.6. Výpočet objemu roztoku.....	26
3.7. Odhad molarity.....	26
3.8. Měření osmolality.....	26
3.9. Odhad osmolarity.....	27
3.10. Parciální měrný objem látek.....	27
4. Výsledky.....	28
5. Diskuse.....	50
6. Závěr.....	54
7. Souhrn.....	55
8. Příloha.....	57
9. Literatura.....	59

1. Úvod

Aplikace léčiv ve formě parenterálního přípravku, injekce nebo infuze, patří v dnešní době mezi běžné metody léčby různých chorob. Volbou vhodného složení přípravku a způsobu parenterální aplikace lze ovlivnit biodostupnost léčivé látky z přípravku a tím i rychlost nástupu jejího účinku. Veškeré parenterální přípravky musí splňovat přísná kritéria, především v ohledu na svou účinnost, bezpečnost a jakost. S ohledem na možný osmotický efekt aplikovaných látek po intravenózním podání, je u infuzních přípravků nutné také znát osmotickou koncentraci, která je vyjadřována jako osmolalita nebo jako osmolarita. Tyto dva pojmy bývají často zaměňovány¹, ačkoliv fyzikálně jsou tyto pojmy jasně definovány a rozdíly mezi nimi vymezeny.

Pro tuto rigorózní práci byly zvoleny tyto pracovní úkoly:

1. V teoretické části shrnout teoretické poznatky o parenterálních přípravcích se zaměřením na koligativní vlastnosti a osmotickou koncentraci.
2. V experimentální části zjistit hustotu vodných roztoků vybraných parenterálních látek (chlorid draselný, chlorid sodný, hexahydrát chloridu hořečnatého, hexahydrát chloridu vápenatého a močovina) v odstupňované molální koncentraci v rozmezí 0,1-1,0 mol/kg.
3. Pro vodné roztoky uvedených látek pomocí osmometru změřit osmolalitu (mosmol/kg).
4. S využitím hustoty roztoků vyjádřit molaritu roztoku.
5. Dostupnými metodami využít experimentální hodnoty osmolality k odhadu osmolarity.

2. Teoretická část

Parenterální přípravky jsou sterilní přípravky určené k podání do lidského nebo zvířecího těla injekcí, infuzí nebo implantací.² Pro parenterální jsou stanovena závazná kritéria, která se týkají obsahu léčiv, průzračnosti (čirosti), osmotického tlaku, aktuální acidity (pH), sterility a apyrogenity, proto aby parenterální přípravky byly bezpečné, účinné a měly požadovanou vysokou jakost.

Český lékopis² rozlišuje několik typů parenterálních přípravků: injekce, infuze, koncentrované roztoky pro injekce nebo infuze, prášky pro injekce nebo infuze, implantáty. Infuze jsou sterilní vodné roztoky nebo emulze s vodou jako kontinuální fází, obvykle izotonické s krví. Jsou podávány ve velkých objemech (nad 100 ml), a proto jsou označovány také jako velkoobjemové. Podle složení lze infuzní roztoky rozdělit na roztoky elektrolytů, roztoky neelektrolytů, roztoky pro peritoneální dialýzu, roztoky plazmaexpanderů a mikroheterogenní emulze olejů.

Infuze neobsahují léčivé látky. Terapeutický účinek infuzí se uplatňuje až po jejich aplikaci do organismu, kde se částice distribuují dle koncentračních gradientů do tkání, kde mohou v extracelulární tekutině projevit svou osmotickou aktivitu. Osmotická aktivita se u infuzí obvykle nevyjadřuje pomocí osmotického tlaku v kPa, ale jako osmotická koncentrace v osmolech, která vyjadřuje koncentraci osmoticky aktivních částic.³

2.1. Koligativní vlastnosti

Vlastnosti roztoku, které závisí pouze na počtu rozpuštěných částic a nikoliv na jejich chování, se nazývají koligativní.⁴ Těmito částicemi mohou být jednotlivé molekuly, asociáty molekul nebo také ionty.

Ke koligativním vlastnostem patří snížení tlaku páry a s tím související zvýšení teploty varu, snížení teploty tuhnutí a snížení osmotického tlaku.

Když se rozpustí netěkavá látka v tekutém rozpouštědle, dojde ke snížení tlaku páry roztoku.⁵ V důsledku snížení tlaku páry dochází ke zvýšení teploty varu a

snížení teploty tuhnutí a ke snížení osmotického tlaku. Teplota varu tekutiny je teplota, při které je tlak páry kapaliny v rovnováze s atmosferickým tlakem. Tlak nasycené páry roste exponenciálně s teplotou, a když dosáhne velikosti okolního tlaku, nastává var. Jelikož pára nad roztokem má nižší tlak, dosáhne hodnoty okolního tlaku až při vyšší teplotě než pára nad rozpouštědlem. V důsledku toho se teplota varu roztoku zvýší oproti čistému rozpouštědlu. Zvýšení teploty varu využívá metoda zvaná ebulioskopie, která se využívá k určení osmolality.

Teplota tuhnutí čisté kapaliny je teplota, kdy pevná a tekutá fáze jsou v rovnováze při atmosferickém tlaku. Když přidáme do rozpouštědla rozpustnou látku, sníží se teplota tuhnutí úměrně s koncentrací látky rozpuštěné v roztoku.³ Na měření snížení teploty tuhnutí roztoku proti čistému rozpouštědlu je založena kryoskopie. Vzhledem ke strmější teplotní závislosti tlaku páry nad ztuhlým rozpouštědlem, se kryoskopie využívá častěji než ebulioskopie.

Osmotický tlak je tlak, který musí být vyvinut, aby bylo zabráněno osmóze, při které dochází k difuzi přes semipermeabilní membránou z důvodu nerovnosti chemických potenciálů na obou stranách membrány.⁶ Rozpouštědlo spontánně prochází membránou, dokud nedojde k vyrovnání chemických potenciálů.

Významným faktem při řešení praktických otázek spojených s určením osmotického tlaku roztoku je aditivita koligativních parametrů dané soustavy, tzn. že jejich intenzita roste s koncentrací částic v roztoku bez ohledu na povahu látky.⁶ Z tohoto důvodu je možno měřením jedné z koligativních vlastností roztoku určit jiné. Pokud dva roztoky mají jednu z koligativních vlastností shodnou, znamená to, že i ostatní koligativní vlastnosti těchto roztoků jsou shodné.

2.1.1. Osmotický tlak

Osmotický tlak roztoku lze určit z van't Hoffovy rovnice⁷:

$$\pi = \frac{n}{V} \cdot R \cdot T = c \cdot R \cdot T \quad (1)$$

kde π je osmotický tlak v Pa, n je látkové množství v molech, V je objem v litrech, R je univerzální plynová konstanta v $\text{J}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{mol}^{-1}$ a T je absolutní teplota v Kelvinech.

Při výpočtech pro roztoky elektrolytů bylo zjištěno, že van't Hoffova rovnice neudává přesné hodnoty osmotického tlaku pro tyto roztoky. Ke korekci byl proto zaveden van't Hoffův korekční faktor i .⁸

$$\pi = i \cdot c \cdot R \cdot T \quad (2)$$

Zavedením tohoto korekčního faktoru lépe vystihlo situaci v roztocích elektrolytů, které v roztoku disociují, tzn. že počet částic v roztoku je vyšší, než je počet molekul odpovídající chemickému vzorci. Van't Hoffův korekční faktor nelze přesně určit, protože je zatížený chybou. Závisí na povaze látky, koncentraci, stupni disociace a vzájemných elektrostatických silách mezi ionty.

$$i = 1 + \alpha \cdot (n - 1) \quad (3)$$

kde α je disociační stupeň a n je počet iontů, na které se disociuje molekula elektrolytů.

Pro silné elektrolyty nabývá van't Hoffův koeficient hodnot malých celých čísel, u slabých elektrolytů, které v závislosti na koncentraci disociují pouze z části, je hodnota koeficientu necelíslvé číslo a souvisí se stupněm disociace.⁹

Např. pro chlorid sodný je teoretická hodnota van't Hoffova korekčního faktoru $i = 1 + 1 \cdot (2 - 1) = 2$, tzn. že osmotický tlak by měl být dvojnásobkem hodnoty určené podle rovnice (1). Ve skutečnosti je reálný osmotický tlak rozpuštěného elektrolytu ovlivněn meziiontovými atrakčními silami, velikostí iontů, interakcemi mezi rozpouštědlem a rozpuštěnou látkou, apod. Odchylku od chování ideálního roztoku v důsledku těchto jevů vyjadřuje molální osmotický koeficient.⁶

2.2. Osmotická koncentrace

U infuzních přípravků se k označování obvykle nepoužívá osmotický tlak, ale osmotická koncentrace. Osmotická koncentrace vyjadřuje koncentraci osmoticky aktivních částic a může být vyjádřena ve dvou formách - jako

osmolalita v osmol/kg nebo jako osmolarita v osmol/l. Podle platných norem je osmotická koncentrace součástí označení infuzních roztoků. Český lékopis² používá pro označení infuzních roztoků teoretickou osmolaritu.

Osmolalita vyjadřuje celkové množství osmoticky aktivních částic rozpuštěných v 1 kg rozpouštědla (osmol/kg). Jelikož je osmolalita vztažena k hmotnosti, není závislá na teplotě.

Osmolarita vyjadřuje množství osmoticky aktivních částic rozpuštěných v 1 litru roztoku (osmol/l). Jelikož je osmolarita vztažena k objemu, je závislá na teplotě.

Hodnoty osmolality a osmolarity nejsou nikdy shodné. Vzhledem k tomu, že hustota vody při 25°C (laboratorní teplota) je 0,9971 kg/l¹⁰, 1 kg vody zaujímá objem 1,0029 l, a proto je jednoosmolární roztok vždy koncentrovanější než jednoosmolální roztok.³ V nízkých koncentracích se hodnoty osmolality a osmolarity přibližně shodují. Se zvyšující se koncentrací se tyto rozdíly zvětšují. Tyto rozdíly nejsou zanedbatelné také u směsí, což je většina parenterálních přípravků.

Tyto rozdíly mohou zapříčinit možné vedlejší účinky při podání infuzních přípravků z důvodu nevhodných osmotických vlastností, které mohou zapříčinit neočekávaný pohyb vody v organismu.

2.2.1. Určení osmolality

Teoreticky lze pro měření osmolality využít kteroukoli z koligativních vlastností.¹¹ Nejužívanější je ale metoda, využívající měření snížení teploty tuhnutí:²

$$\xi_m = \frac{\Delta T}{1,86} \cdot 1000 \text{ mosmol/kg} \quad (4)$$

kde ξ_m je osmolalita v osmol/kg a ΔT je snížení teploty tuhnutí v Kelvinech.

Rozdíl mezi teplotou tuhnutí rozpouštědla a teplotou tuhnutí roztoku v závislosti na jeho koncentraci vyjadřuje kryoskopická konstanta ΔT , kterou lze získat z rovnice:

$$\Delta T = K_K \cdot i \cdot c = L \cdot c \quad (5)$$

kde ΔT je kryoskopická konstanta, K_k je kryoskopická konstanta vody ($K_k = 1,86 \text{ K}\cdot\text{kg}\cdot\text{mol}^{-1}$), c je molarita roztoku v mol/l, i je van't Hoffův korekční faktor a L je hodnota uváděná v tabulkách. Průměrnou hodnotu L je možné určit podle disociace molekul elektrolytu. Protože koligativní vlastnosti jsou nezávislé na chemické podstatě elektrolytů a meziiontové interakce ve zředěných roztocích jsou podobné, všechny elektrolyty stejného typu mají stejné hodnoty L_{iso} .¹²

Tab. 1 - Hodnoty L_{iso} pro různé typy roztoků¹²

Typ látky	L_{iso}	Příklad látky
neelektrolyt	1,9	močovina
slabý elektrolyt	2,0	aminokyseliny, kyselina boritá
bi-bivalentní	2,0	síran hořečnatý
mono-monovalentní	3,4	chlorid sodný
mono-bivalentní	4,3	síran sodný
bi-monovalentní	4,8	chlorid zinečnatý

Osmolalitu ζ_m lze určit také pomocí rovnice²:

$$\zeta_m = \nu \cdot m \cdot \Phi \quad (6)$$

kde ν je počet částic vzniklých při disociaci jedné molekuly v roztoku. Pokud není roztok ionizován, pak $\nu = 1$, ale pokud je roztok ionizován, ν je celkový počet iontů přítomných v roztoku nebo vytvořených solvolýzou z jedné molekuly rozpuštěné látky. m je molalita roztoku v mol/kg a Φ je molální osmotický koeficient.

Molální osmotický koeficient vyjadřuje interakce mezi ionty opačného náboje v roztoku.⁶ Je mírou odchylky chování reálného roztoku od ideálního roztoku. Hodnota molálního osmotického koeficientu je vždy menší než 1 a je závislá na látkové koncentraci (molalitě), se zvyšující se koncentrací se jeho hodnota snižuje. Např. isotonický roztok chloridu sodného má teoretickou osmolaritu

$2 \cdot 154 = 308$ mosmol/l, ale ve skutečnosti má tento roztok nižší osmolaritu v důsledku molálního osmotického koeficientu $308 \cdot 0,93 = 286$ mosmol/l.¹³

2.2.2. Odhad osmolarity

Osmolaritu nelze měřit, její hodnotu lze pouze odhadnout. Existují různé postupy pro odhad osmolarity. V českém lékopise (zároveň i v Ph. Eur.) je používána pouze teoretická osmolarita pro vyjádření osmotické koncentrace u jednotlivých monografií infuzních roztoků, zatímco USP 31 se zabývá problematikou osmolarity podrobněji. Definuje teoretickou a aktuální osmolaritu a udává i postupy pro jejich výpočet (viz dále).

Teoretickou osmolaritu lze odhadnout pomocí lékopisné rovnice:¹⁴

$$\xi_c = \sum v_i \cdot c_i \quad (7)$$

kde ξ_c vyjadřuje osmolaritu v osmol/l, v_i je počet částic, které vzniknou při disociaci jedné molekuly a c_i je molární koncentrace v mol/l.

Aktuální osmolaritu lze odhadnout pomocí lékopisné rovnice:¹⁴

$$\xi_c = \frac{1000 \xi_m}{\frac{1000}{\rho} + \sum w_i \cdot v_i} \quad (8)$$

kde ξ_c vyjadřuje osmolaritu v osmol/l, ξ_m vyjadřuje osmolalitu v osmol/kg, w_i je hmotnost v gramech, ρ je hustota v kg/l a v_i je parciální měrný objem v ml/g, který vyjadřuje změnu objemu roztoku po rozpuštění 1 g látky.

Kromě těchto lékopisných postupů existují i další postupy odhadů osmolarity.

Na základě předpokladu³, že existuje podobný vztah mezi molalitou a osmolalitou, molaritou a osmolaritou, lze osmolaritu odhadnout i z této rovnice:

$$c_{osm} = m_{osm} \cdot \frac{c}{m} \quad (9)$$

kde c_{osm} vyjadřuje osmolaritu v osmol/l, m_{osm} osmolalitu v osmol/kg, c molaritu v mol/l a m molalitu v mol/kg.

Pro převod osmolality na osmolaritu lze také použít rovnici (10)¹⁵, která k převodu nepožaduje znalost hustoty roztoku, ale využívá hustotu čistého

rozpouštědla a parciální molální objem rozpuštěné látky při nekonečném zředění.

$$\xi_c = \xi_m \cdot [d_1^0 \cdot (1 - 0,001 \cdot \bar{v}_2^0)] \quad (10)$$

kde ξ_c vyjadřuje osmolaritu v osmol/l, ξ_m vyjadřuje osmolalitu v osmol/kg, d_1^0 vyjadřuje hustotu čistého rozpouštědla v kg/l a \bar{v}_2^0 je parciální molální objem při nekonečném zředění. Při převodu osmolality na osmolaritu je obvykle výraz v hranaté závorce označován jako faktor konverze, který vychází z lineární souvislosti mezi osmolalitou a osmolaritou.¹³

Rovnice (10) může být také vyjádřena jinak¹⁶:

$$\xi_c = \nu \cdot m \cdot \varphi \cdot [d_1^0 \cdot (1 - 0,001 \cdot \bar{v}_2^0)] \quad (11)$$

kde ν je počet částic, které vzniknou při disociaci, m vyjadřuje molalitu v mol/kg a φ je osmotický koeficient, d_1^0 vyjadřuje hustotu čistého rozpouštědla v kg/l a \bar{v}_2^0 je parciální molální objem při nekonečném zředění.

Osmolaritu z měřené osmolality lze také určit pomocí rovnice (12)¹⁷:

$$\text{aktuální osmolarita} = \text{měřená osmolalita} \times (\text{hustota} - \text{obsah rozpuštěných látek v roztoku}) \quad (12)$$

Rozdíl mezi hustotou roztoku a obsahem rozpuštěných látek představuje procentuální zastoupení vody v roztoku v g/ml. Tuto metodu lze použít i pro odhad osmolarity pro směsi a totální parenterální výživu.¹⁸

2.3. Parenterální přípravky s obsahem elektrolytů¹⁹

Základním vehikulem infuzních vodných roztoku je voda na injekce. Roztoky elektrolytů po aplikaci ovlivňují hydrataci organismu a acidobazickou rovnováhu organismu. Používají se při dehydrataci, ke korekci alkalózy a acidózy organismu a jako nosné roztoky pro léčivé látky.

Mezi nejpoužívanější elektrolyty patří jednoduché anorganické soli, obsahující sodné, draselné, hořečnaté, vápenaté a chloridové ionty. Po intravenózním podání setrvává infuzní roztok v krevním řečišti pouze několik desítek minut, snadno uniká extravaskulárně. Disociované ionty se v organismu distribuují dle koncentračních gradientů v extracelulární tekutině, volná voda se distribuuje dle koncentračního spádu ve všech kompartmentech. Iontová rovnováha závisí

na jejich vylučování ledvinami a podléhá zejména mineralokortikoidní regulaci. Vodní homeostáza je řízena v první řadě antidiuretickým hormonem.²⁰

Kromě těchto iontů jsou v infuzních roztocích také často využívány metabolizovatelné ionty jako mléčnan nebo octan. Mléčnan se v nepoškozených jaterních buňkách a při jejich dostatečném zásobení kyslíkem mění na pyruvát a dále na bikarbonát. Octan je v játrech metabolizován na bikarbonát.

Roztoky elektrolytů lze rozdělit podle složení (obsahu iontů) na izoionní, hypoionní a hyperionní. Izoionní roztoky mají přibližně stejný obsah iontů jako v extracelulární tekutině. V hyperionních roztocích jsou ionty ve vyšší koncentraci než v extracelulární tekutině. Mezi hyperionní roztoky patří také koncentrované roztoky pro injekce nebo infuze. Hypoionní roztoky obsahují méně iontů než izoionní roztoky (1/2 až 1/6 iontů než v izoionních roztocích). Aby tyto roztoky splňovaly podmínku isotonicity, jsou upraveny roztokem glukosy, fruktosy nebo sorbitolu na isotonicitou hodnotu. Glukosa slouží jako energetický zdroj a je metabolizována na volnou vodu a oxid uhličitý. Sorbitol se v játrech přeměňuje na fruktosu. Fruktosa vstupuje do buněk méně závisle na přítomnosti inzulínu než glukosa, za normálních podmínek je ze 30 % konvertována na mléčnan a pyruvát a zbytek je přeměněn na glukosu.¹⁹ Hypoionní roztoky ovlivňují hydrataci organismu, a proto se také označují jako „ledvinové startéry“ nebo zavodňovací roztoky.

2.3.1. Lékopisné parenterální přípravky s obsahem elektrolytů^{2,19}

Darrowi infusio

Darrowův infuzní roztok je sterilní nepyrogenní roztok chloridu sodného, chloridu draselného a mléčnanu sodného, který teoreticky obsahuje 121,0 mmol Na⁺/l, 36,0 mmol K⁺/l, 104,0 mmol Cl⁻/l a 53,0 mmol mléčnanu/l. Vzhledem ke zvýšenému obsahu mléčnanu, který se v organismu metabolizuje

na bikarbonát, působí podání tohoto roztoku mírně alkalizačně. Teoretická osmolarita tohoto roztoku je 314 mosmol/l.

Tento roztok se používá k doplnění ztráty tělesných tekutin zejména u stavů spojených s hypokalemií a acidózou nebo sklonem k acidóze. Je výhodný při ztrátách střevní tekutiny, po dlouhodobém podávání perorálních diuretik bez kaliumprotektivního účinku a bez suplementace kalia.

Hartmanni infusio

Hartmannův infuzní roztok je sterilní nepyrogenní roztok chloridu sodného, chloridu draselného, chloridu vápenatého, chloridu hořečnatého a mléčnanu sodného, který teoreticky obsahuje 130,0 mmol Na⁺/l, 5,4 mmol K⁺/l, 0,9 mmol Ca²⁺/l, 1,0 mmol Mg²⁺/l, 112,0 mmol Cl⁻/l a 27,0 mmol mléčnanu/l. Teoretická osmolarita roztoku je 276 mosmol/l. Vzhledem k vyváženému poměru koncentrací chloridů a mléčnanu nemá podání roztoku významný vliv na acidobazickou rovnováhu, působí jen velmi mírně alkalizačně, proto se používá při mírné metabolické acidóze.

Indikací tohoto roztoku je především extracelulární dehydratace, způsobená různými příčinami (zvracení, průjmy, píštěle apod.), také hypovolemie způsobená hemoragickým šokem, popáleninami, ztrátou vody a elektrolytů během operace.

Natrii chloridi infusio isotonica

Izotonický infuzní roztok chloridu sodného je sterilní nepyrogenní roztok, který teoreticky obsahuje 154,0 mmol Na⁺/l a 154,0 mmol Cl⁻/l. Teoretická osmolarita roztoku je 308 mosmol/l.

Tento roztok je indikován k náhradě tekutin, obnově a udržení koncentrace sodíkových a chloridových iontů. Užívá se také k podpoře exkrece při léčbě otrav a může být použit jako vehikulum pro rozpuštění a nitrožilní podání léků.

Natrii chloridi infusio isotonica cum glucoso

Izotonický infuzní roztok chloridu sodného s glukosou je sterilní nepyrogenní izotonický roztok chloridu sodného, který je zředěn roztokem glukosy (50 g/l) a podle jejich vzájemného poměru se označuje jako Natrii chloridi infusio isotonica 2/3, 1/2, 1/3 nebo 1/5 cum glucoso.

Tyto roztoky se používají při hypovolemii, hyponatremii, dehydrataci, zejména se zvýšenými ztrátami sodíku (zvracení, průjmy, extrémní perspirace), k akutnímu doplnění intravaskulárního volumu a při iontové dysbalanci. Roztoky se používají u dětských pacientů, u kterých jsou nižší nároky na koncentraci iontů v infuzním roztoku. Roztoky se používají také jako nosné roztoky pro další léčiva.

Tab. 2 - Složení infuzních roztoků Natrii chloridi infusio isotonica cum glucoso

Roztok	2/3	1/2	1/3	1/5
Na ⁺ (mmol/l)	102,4	77,0	51,3	30,8
Cl ⁻ (mmol/l)	102,4	77,0	51,3	30,8
C ₆ H ₁₂ O ₆ (mmol/l)	92,5	138,8	185,0	222,0
Osmolarita (mosmol/l)	298	293	288	284
Energetická hodnota (kJ/l)	286	429	572	686

Ringeri infusio

Ringerův infuzní roztok je sterilní nepyrogenní roztok chloridu sodného, chloridu draselného a chloridu vápenatého. Teoreticky obsahuje 147,0 mmol Na⁺/l, 4,0 mmol K⁺/l, 2,3 mmol Ca²⁺/l a 156,0 mmol Cl⁻/l. Oproti plazmě obsahuje nadbytek chloridových iontů, což vede k mírné acidifikaci vnitřního prostředí. Teoretická osmolarita roztoku je 309 mosmol/l.

Tento roztok se používá k doplnění vody a elektrolytů při izotonické a mírně hypotonické dehydrataci, zejména při zvýšených ztrátách sodíku a chloridů (zvracení, průjmy), při ztrátách extracelulární tekutiny, k léčbě hypochloremie a hypochloremické alkalózy. Slouží také jako nosný roztok pro další léčiva.

Ringeri infusio cum glucoso

Ringerův infuzní roztok s glukosou je Ringerův infuzní roztok zředěný roztokem glukosy (50 g/l) a podle jejich vzájemného poměru se označuje jako Ringeri infusio 2/3, 1/2, 1/3, 1/5 cum glucoso.

Tab. 3 - Složení infuzního roztoku Ringeri infusio cum glucoso

Roztok	2/3	1/2	1/3	1/5
Na ⁺ (mmol/l)	98,1	73,6	49,1	29,4
K ⁺ (mmol/l)	2,7	2,0	1,3	0,8
Ca ²⁺ (mmol/l)	1,5	1,1	0,8	0,5
Cl ⁻ (mmol/l)	103,7	77,9	52,0	31,1
C ₆ H ₁₂ O ₆ (mmol/l)	92,5	138,8	185,0	222,0
Osmolarita (mosmol/l)	299	293	288	284
Energetická hodnota (kJ/l)	286	429	572	686

Ringeri infusio cum natrii lactate

Ringerův infuzní roztok s mléčnanem sodným je sterilní nepyrogenní roztok chloridu sodného, chloridu draselného, chloridu vápenatého a mléčnanu sodného, který teoreticky obsahuje 130,0 mmol Na⁺/l, 4,0 mmol K⁺/l, 1,8 mmol Ca²⁺/l, 110,0 mmol Cl⁻/l a 27,6 mmol mléčnanu/l. Teoretická osmolarita roztoku je 274 mosmol/l. Vzhledem k vyváženému poměru koncentrací chloridů a mléčnanu nemá podání roztoku významný vliv na acidobazickou rovnováhu, působí jen velmi mírně alkalizačně.

Tento roztok se používá k doplnění vody a elektrolytů při izotonické a hypotonické dehydrataci různého původu při vyvážené acidobazické rovnováze nebo při mírném sklonu k acidóze, při úrazech, menších ztrátách krve a popáleninách. Používá se také k rehydrataci po náhradách koloidními plazmaexpandery a v pediatrii jako iniciální roztok pro rehydrataci akutních ztrát při kojeneckých průjemových onemocněních. Slouží také jako nosný roztok pro další léčiva.

2.3.2. Ostatní parenterální přípravky s obsahem elektrolytů¹⁹

Jelikož je vyráběno velké množství elektrolytových infuzních přípravků, jsou v této části rigorózní práce zmíněny jen některé přípravky registrované v ČR. V příloze 1 je pak uvedeno složení různých druhů přípravků Ardeaelytosol (Ardeapharma).

Infusio kalii chlorati concentrata

Tento roztok je jednomolární roztok chloridu draselného (7,45%) určený k přípravě infuzních roztoků s koncentrací draselných iontů podle individuálních potřeb nemocného. Draslík je základní intracelulárním kationtem, který je nezbytný pro mnoho fyziologických buněčných pochodů (elektrochemický gradient buněčné membrány, svalové kontrakce, vedení vzruchu neuronem), regulaci osmotického tlaku a pro normální ledvinné funkce.¹⁹

Po intravenózním podání se draslík v organismu rychle distribuuje. Koncentrační gradient mezi intracelulárním a extracelulárním prostorem je udržován činností membránové Na^+/K^+ pumpy. Draslík se vylučuje hlavně do moči. Množství draslíku vyloučeného ledvinami je závislé na jeho hladině v séru, na acidobazické rovnováze, na vylučování hormonů nadledvin a na dalších faktorech. Část draslíku se vylučuje do stolice, malé množství do slin, potu, žluče a pankreatické šťávy.

Roztok se používá k prevenci a léčbě hypokalemie, zejména spojené s hypochloremickou alkalózou, při zvýšených ztrátách draslíku při průjmových onemocněních, nefrotickém syndromu, po dlouhodobé diuretické léčbě, při hyperaldosteronismu, při iontové dysbalanci jakékoliv jiné příčiny.

Plasmalyte[®]

Tento roztok je přibližně izotonický elektrolytový roztok s obsahem základních iontů (draslík, sodík, hořčík, chloridy), octanu a glukonátu, který teoreticky obsahuje 140,0 mmol Na^+/l , 5,0 mmol K^+/l , 1,5 mmol Mg^{2+}/l , 98,0 mmol Cl^-/l , 27,0 mmol glukonátu/ l a 23,0 mmol octanu/ l . Vzhledem k obsahu octanu a

glukonátu působí po podání mírně alkalizačně. Teoretická osmolarita tohoto roztoku je 295 mosmol/l.

Tento roztok se používá k náhradě tekutin (např. po popálení, úrazu hlavy, zlomeninách, infekci a peritoneální iritaci), k náhradě tekutin během chirurgických výkonů, při hemoragickém šoku, při klinických stavech vyžadující rychlou transfuzi krve (kompatibilita s krví) a při mírné až střední metabolická acidóze, a to i v případě poruch laktátového metabolismu.

Ringerfundin®

Tento základní přibližně izotonický infuzní roztok s obsahem základních iontů, octanu a maleátu teoreticky obsahuje 140 mmol Na⁺/l, 4,0 mmol K⁺/l, 1,0 mmol Mg²⁺/l, 2,5 mmol Ca²⁺/l, 127,0 mmol Cl⁻/l, 24,0 mmol octanu/l a 5,0 mmol maleátu/l.

Mezi indikace tohoto roztoku patří hypervolemie, těžká městnavá srdeční slabost, renální selhání s oligurií nebo anurií, těžký generalizovaný edém, hyperkalemie, hyperkalcemie a metabolická alkalóza.

Infusio HRS Medicamenta®

Tento roztok teoreticky obsahuje 127 mmol Na⁺/l, 5,4 mmol K⁺/l, 1,0 mmol Mg²⁺/l, 0,9 mmol Ca²⁺/l, 111,0 mmol Cl⁻/l a 25,0 mmol octanu/l. Vzhledem k přítomnosti sorbitolu není vhodné podávat přípravek dětem do tří let. Vzhledem k vyváženému poměru koncentrací chloridů a octanu nemá podání roztoku významný vliv na acidobazickou rovnováhu, působí jen velmi mírně alkalizačně. Teoretická osmolarita roztoku je 354 mosmol/l.

Používá se k doplnění vody a elektrolytů v průběhu anestezie, při izotonické a hypotonické dehydrataci různého původu, při ztrátách extracelulární tekutiny.

Ardeaelytosol D 1/1®

Tento infuzní roztok obsahuje chlorid sodný, chlorid draselný a mléčnan sodný a jeho osmotický tlak je 695 kPa. Používá se při ztrátách draslíku, způsobené

především ztrátami žaludečního a střevního sekretu včetně žluče a pankreatické šťávy (drenáží, sondou, zevními píštělemi, průjmy).

Ardeaelytosol D 2/3, 1/2 1/3, 1/5[®]

Tyto sterilní apyrogenní koncentrované roztoky chloridu sodného, chloridu draselného, mléčnanu sodného a glukózy mají osmotický tlak 685, 681, 680 a 675 kPa. Po utilizaci glukózy jsou tyto roztoky hypotonické a po podání působí mírně acidifikačně.

Tyto roztoky se používají ke krytí ztrát vody a elektrolytů při zachované normální funkci ledvin, především v pooperačním období (od druhého pooperačního dne).

Ardeaelytosol EA 1/1[®]

Tento sterilní apyrogenní roztok chloridu sodného, chloridu draselného, chloridu vápenatého, chloridu hořečnatého a octanu sodného má osmotický tlak 681 kPa a používá se při izotonické dehydrataci z různých příčin a jako vehikulum při podávání léčiv.

Ardeaelytosol EL 1/1[®]

Tento sterilní apyrogenní roztok chloridu sodného, chloridu draselného, chloridu vápenatého, chloridu hořečnatého a mléčnanu sodného má osmotický tlak 663 kPa a používá se při izotonické dehydrataci z různých příčin a jako vehikulum při podávání léčiv.

Ardeaelytosol EL 2/3, 1/2 1/3, 1/5[®]

Tyto sterilní apyrogenní roztoky chloridu sodného, chloridu draselného, chloridu vápenatého, chloridu hořečnatého, mléčnanu sodného a glukózy mají osmotický tlak 664, 666, 670 a 670 kPa. Po utilizaci glukózy jsou tyto roztoky hypotonické a po podání působí mírně acidifikačně.

Tyto roztoky se používají při ztrátách potem, dýcháním při horečce a jako iniciální rehydratace po operacích, rehydratace malých dětí, novorozenců a kojenců (EL 1/3 a 1/5).

Ardeaelytosol ELG 5[®]

Tento sterilní apyrogenní roztok chloridu sodného, chloridu draselného, chloridu vápenatého, chloridu hořečnatého a mléčnanu sodného má osmotický tlak 1332 kPa a používá se při izotonické dehydrataci z různých příčin a jako vehikulum pro podávání léčiv.

Ardeaelytosol ELK 1/1[®]

Tento sterilní apyrogenní roztok obsahující chlorid sodný, chlorid draselný, chlorid vápenatý, chlorid hořečnatý a mléčnan sodný má osmotický tlak 708 kPa a používá se při ztrátách draslíku, způsobené především ztrátami střevních sekretů a to při drenáži, zevními píštělemi a průjmy. Používá se také při izotonické dehydrataci z různých příčin a jako vehikulum při podávání léčiv.

Ardeaelytosol H 1/1[®]

Tento sterilní apyrogenní roztok chloridu sodného, chloridu draselného, chloridu vápenatého, chloridu hořečnatého a mléčnanu sodného má osmotický tlak 611 kPa a používá se při izotonické dehydrataci z různých příčin a jako vehikulum při podávání léčiv.

Ardeaelytosol H 2/3, 1/2 1/3[®]

Tyto sterilní apyrogenní roztoky chloridu sodného, chloridu draselného, chloridu vápenatého, chloridu hořečnatého, mléčnanu sodného a glukosy mají osmotický tlak 625, 636 a 645 kPa. Po utilizaci glukosy jsou tyto roztoky hypotonické a po podání působí mírně acidifikačně.

Tyto roztoky se používají při ztrátách potem, dýcháním při horečce a jako iniciální rehydratace po operacích, rehydratace novorozenců a kojenců.

Ardeaelytosol concentrata natriumchlorid 5,85%, 10%®

Tyto sterilní apyrogenní koncentrované roztoky chloridu sodného se používají při hyponatremii (jen při deficitu objemu tekutin a hypoosmolalitě) a při metabolické alkalóze.

Tab. 4 - Složení infuzního roztoku Ardeaelytosol concentrata natriumchlorid 5,85%, 10%

Roztok	5,85%	10%
Na ⁺ (mmol/l)	1000	1711,2
Cl ⁻ (mmol/l)	1000	1711,2
Osmotický tlak (kPa)	4841,0	7510,0

Ardeaelytosol R 1/1®

Tento sterilní apyrogenní roztok chloridu sodného, chloridu draselného, chloridu vápenatého má osmotický tlak 676 kPa a používá se při lehké metabolické alkalóze, hyponatremii, izotonické dehydrataci a v případech, kdy ledviny pacienta jsou schopny vyrovnávat acidózu vyvolanou chloridovými ionty, kterých je v tomto roztoku více než v extracelulární tekutině. Používá se také k zvlhčování obvazových materiálů a k oplachování dalších předmětů.

Ardeaelytosol R 1/2, 1/3®

Tyto sterilní apyrogenní roztoky chloridu sodného, chloridu draselného, chloridu vápenatého a glukózy mají osmotický tlak 675 a 676 kPa. Po utilizaci glukosy se uplatňují jako roztoky hypotonické a po podání působí mírně acidifikačně.

Tyto roztoky se používají při hypertonické dehydrataci (v případech, kdy ledviny pacienta jsou schopny vyrovnávat acidózu vyvolanou chloridovými ionty, kterých je v roztoku více než v extracelulární tekutině).

Ardeaelytosol RL 1/1[®]

Tento sterilní apyrogenní roztok chloridu sodného, chloridu draselného, chloridu vápenatého a mléčnanu sodného má osmotický tlak 606 kPa a používá se při isotonické dehydrataci z různých příčin a jako vehikulum pro podávání léčiv.

3. Experimentální část

3.1. Suroviny

- Chlorid draselný (Kalii chloridum) ČL 2002, Kulich, Hradec Králové
- Chlorid hořečnatý hexahydrát (Magnesii chloridum hexahydricum) ČL 2002, Kulich, Hradec Králové/Říčany
- Chlorid sodný (Natrii chloridum) ČL 2002, Kulich, Hradec Králové
- Chlorid vápenatý hexahydrát (Calcii chloridum hexahydricum) ČL 2002, Kulich, Hradec Králové/Říčany
- Močovina (Urea) ČL 2002 doplněk 2004, Kulich, Hradec Králové
- Čištěná voda pro HPLC, Farmaceutická fakulta Univerzity Karlovy, Hradec Králové

Tab. 5 - Molekulové hmotnosti látek

Látka	Molekulová hmotnost
KCl	74,55
NaCl	58,44
CaCl ₂ · 6 H ₂ O	219,08
MgCl ₂ · 6 H ₂ O	203,30
Močovina	60,06

3.2. Pomůcky a přístroje

- analytické váhy Kern ABJ 120-4M, Kern & Sohn GmbH, Německo (d = 0,1 mg)
- váhy Kern 573, Kern & Sohn GmbH, Německo (d = 0,1 g)
- semimikroosmometr DL, Knauer, Německo
- tiskárna k osmometru 1420, Knauer, Německo
- kalkulačka Voyage 200, Texas Instruments, Thajvan
- sušárna HS 61A, Chirana, Česká republika

- exsikátor
- pyknometry
- automatická pipeta 150 μ l

Tab. 6 - Seznam zkratk používaných v praktické části

Zkratka	Jednotka	Název
M	kg	hmotnost roztoku
M_w	g	molekulová hmotnost
m	mol/kg	molalita
c	mol/l	molarita
V_r	l	objem roztoku
V_v	l	objem vody v roztoku
V_{gram}	ml/g	parciální měrný objem
h	kg/l	hustota
h_r	bezrozměrné	relativní hustota
h_v	kg/l	hustota vody
m_{osm}	osmol/kg	osmolalita
c_{osm}	osmol/l	osmolarita
r	bezrozměrné	koeficient korelace

3.3. Sušení surovin

Do předem vysušených a zvážených skleněných zábrusových lahvíček jsem navázila přesně malé množství jednotlivých surovin. Vzorky chloridu sodného, chloridu draselného a močoviny jsem sušila do konstantní hmotnosti v sušárně (5 hodin při teplotě 115°C). Výsledky sušení jako procentuální úbytek hmotnosti vyjadřující obsah vlhkosti v látce jsem shrnula v tabulce 7.

Následně jsem lahvičky uchovávala při běžných laboratorních podmínkách, tzn. při teplotě 25 \pm 0,5°C a vlhkosti 65 \pm 5%, abych zjistila obsah vlhkosti, který získají látky během experimentu. Procentuální přírůstek hmotnosti vyjadřující obsah vlhkosti v surovině je shrnutý v tabulce 8.

Z důvodu nízké teploty tání hexahydrátů chloridu hořečnatého a vápenatého jsem nesušila tyto látky v sušárně ale v exsikátoru. Výsledky pro tyto látky jsou shrnuty v tabulce 9.

Hexahydrát chloridu hořečnatého je hygroskopický (na vzduchu se roztéká) a hexahydrát chloridu vápenatého je silně hygroskopický.²¹ Z tohoto důvodu jsem nezkoumala chování těchto látek za daných laboratorních podmínek, ale pracovala jsem s nimi velmi opatrně a rychle.

3.4. Příprava roztoků

Abych získala roztok o přesné molalitě m (mol/kg), navážila jsem do jedné kádinky přesně dané množství suroviny (s přesností na 0,1 mg), odpovídající molekulové hmotnosti M_w , a do druhé kádinky jsem navážila 1,0 kg čištěné vody. Následně jsem navážku rozpustila v menším množství čištěné vody a kvantitativně přenesla do zásobní zábrusové baňky a doplnila zbytkem čištěné vody. Tímto postupem jsem připravila roztoky chloridu draselného, chloridu sodného, hexahydrátu chloridu vápenatého, hexahydrátu chloridu vápenatého a močoviny v odstupňované molalitě 0,1-1,0 mol/kg.

Určila jsem celkovou hmotnost roztoku M (kg):

$$M = 1 + M_w \cdot m \quad (13)$$

kde M_w je molekulová hmotnost v gramech a m je molalita v mol/kg.

Hmotnosti jednotlivých roztoků použitých látek jsou uvedeny v tabulkách 10-15.

3.5. Měření hustoty

Hustotu jsem stanovila pyknometricky² pomocí pěti pyknometrů. Dokonale čistý, suchý a předem zvážený pyknometr jsem naplnila destilovanou vodou a nechala vytemperovat při teplotě $25 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Určila jsem jeho vodné číslo, tj. rozdíl hmotností pyknometru s destilovanou vodou a prázdného pyknometru. Poté jsem pyknometr omyla v destilované vodě a ethanolu 96% a dokonale vysušila. Následně jsem ho naplnila připraveným roztokem a po vytemperování na teplotu $25 \pm 0,5^\circ\text{C}$ jsem zjistila hustotu roztoku. Stejně jsem

postupovala u všech připravených roztoků studovaných látek. Takto zjištěnou relativní hustotu jsem převedla na reálnou hustotu roztoku pomocí vztahu:

$$h = h_r \cdot h_v \quad (14)$$

kde h je reálná hustota v kg/l, h_r je relativní hustota roztoku a h_v je hustota vody při teplotě 25°C, tj. 0,9971 kg/l¹⁰.

Průměrné hodnoty hustoty (z pěti měření) pro jednotlivé roztoky použitých látek jsou uvedeny v tabulkách 10-15.

3.6. Výpočet objemu roztoku

Objem roztoku V_r (l) jsem vypočítala z rovnice:

$$V_r = \frac{M}{h} \quad (15)$$

kde M je hmotnost roztoku v kg a h je reálná hustota v kg/l.

Objemy jednotlivých roztoků použitých látek jsou uvedeny v tabulkách 10-15.

3.7. Odhad molarity

Molaritu c (mol/kg) jsem určila pomocí molality a objemu roztoku:

$$c = \frac{m}{V_r} \quad (16)$$

kde m je molalita v mol/kg a V_r je objem roztoku v litrech.

Odhady molarit jednotlivých roztoků použitých látek jsou uvedeny v tabulkách 10-15.

Vztah mezi molalitou roztoku a odhadem molarity jsem vyjádřila regresními rovnicemi, které jsem shrnula pro jednotlivé látky do tabulky 16.

3.8. Měření osmolality

V souladu s postupem ČL 2005² jsem osmolalitu roztoků měřila pomocí osmometru. V tabulce 12 jsou shrnuty vlastnosti roztoků pro kalibraci osmometru.

Před měřením jsem přístroj nakalibrovala pomocí čištěné vody (0 mosmol/kg) a roztoku chloridu sodného (400 mosmol/kg - 12,687 g chloridu sodného a 1 kg vody). Do měřicí zkušavky jsem umístila 150 μl měřeného vzorku a

vložila do přístroje. Pro každý roztok jsem osmolalitu (mosmol/kg) změřila pětkrát. Průměrné hodnoty z pěti měření, která se nelišila o více než 5 mosmol/kg, jsou uvedeny v tabulkách 10-15.

3.9. Odhad osmolarity

K odhadu teoretické osmolarity (c_{osm}) jsem použila lékopisnou¹⁴ rovnici (7).

K odhadu aktuální osmolarity (c_{osm}) jsem použila lékopisnou¹⁴ rovnici (8) a také rovnici (9).

Vztahy mezi měřenou osmolalitou roztoku (osmol/kg) a odhady osmolarity (osmol/l) jsem vyjádřila rovnicemi lineární regrese, které jsem pro jednotlivé látky shrnula do tabulky 23.

3.10. Parciální měrný objem látek

Objem roztoku V_r (l) je tvořen objemem rozpouštědla (vody) a objemem rozpuštěné látky. Při aktuální teplotě měření (25°C) je objem vody v roztoku roven podílu hmotnosti vody (1,0 kg) a její hustoty při dané teplotě (0,9971 kg/l), tzn. 1,0029 l.

Parciální měrný objem látky V_{gram} (ml/g) je dán rovnicí:

$$V_{gram} = \frac{V_r - V_v}{m \cdot M_w} \quad (18)$$

kde V_r je objem roztoku v litrech, V_v je objem vody v roztoku v litrech, m je molalita v mol/kg a M_w je molekulová hmotnost v gramech.

Parciální měrné objemy roztoků v závislosti na molalitě roztoku jsou uvedeny v posledním sloupci tabulek 10-11, 13-15. Na obrázcích 1-5 jsou zachyceny změny parciálního měrného objemu v závislosti na koncentraci roztoku s vyznačením linie odpovídající průměrné hodnotě parciálního měrného objemu. Průměrné hodnoty měrného parciálního objemu pro jednotlivé látky jsou shrnuty v tabulce 17.

4. Výsledky

Tab. 7 - Vyjádření úbytku hmotnosti látky při sušení v sušárně

Látka	Navážka (g)	Úbytek hmotnosti látky (%) v čase (hod)	
		3 hod.	5 hod.
KCl	2,3487	0,01	0,04
NaCl	3,1394	0,03	0,04
močovina	1,9529	0,03	0,05

Tab. 8 - Stanovení obsahu vlhkosti

Látka	Navážka (g)	Nárůst hmotnosti látky (%) v čase					
		1 den	2 dny	3dny	4 dny	5 dní	6 dní
KCl	2,3477	0,02	0,03	0,03	0,06	0,06	0,06
NaCl	3,1381	0	0,01	0,01	0,02	0,02	0,02
močovina	1,9519	0,02	0,04	0,06	0,06	0,07	0,08

Tab. 9 - Vyjádření úbytku hmotnosti látky při sušení v exsikátoru

Látka	Navážka (g)	Úbytek hmotnosti látky (%) v čase					
		1 den	2 dny	3dny	4 dny	5 dní	6 dní
$\text{CaCl}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$	1,0409	0,09	0,17	0,21	0,28	0,29	0,30
$\text{MgCl}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$	2,2260	0,53	1,00	1,04	1,20	1,30	1,47

Tab. 10 - Vlastnosti vodných roztoků chloridu draselného

Molalita m (mol/kg)	Navážka (g)	Hmotnost roztoku M (g)	Hustota h (kg/l)	Objem roztoku V _r (l)	Molarita c (mol/l)	Osmolalita m _{osm} (mosmol/kg)	Parciální měrný objem V _{gram} (ml/g)
0,1	7,4549	1007,4549	1,0023	1,0052	0,0995	187	0,3018
0,2	14,9103	1014,9103	1,0068	1,0081	0,1984	357	0,3471
0,3	22,3649	1022,3649	1,0112	1,0111	0,2967	535	0,3655
0,4	29,8204	1029,8204	1,0160	1,0136	0,3947	704	0,3571
0,5	37,2752	1037,2752	1,0201	1,0168	0,4917	873	0,3728
0,6	44,7304	1044,7304	1,0244	1,0198	0,5883	1054	0,3782
0,7	52,1850	1052,1850	1,0292	1,0233	0,6847	1213	0,3721
0,8	59,6397	1059,6397	1,0337	1,0251	0,7804	1378	0,3721
0,9	67,0951	1067,0951	1,0380	1,0281	0,8754	1540	0,3747
1,0	74,5500	1074,5500	1,0423	1,0310	0,9700	1679	0,3764

Tab. 11 - Vlastnosti vodných roztoků chloridu sodného

Molalita m (mol/kg)	Navážka (g)	Hmotnost roztoku M (g)	Hustota h (kg/l)	Objem roztoku V _r (l)	Molarita c (mol/l)	Osmolalita m _{osm} (mosmol/kg)	Parciální měrný objem V _{gram} (ml/g)
0,1	5,8442	1005,8442	1,0015	1,0044	0,0996	186	0,2468
0,2	11,6882	1011,6882	1,0056	1,0061	0,1988	370	0,2713
0,3	17,5320	1017,5320	1,0096	1,0079	0,2977	554	0,2843
0,4	23,3759	1023,3759	1,0137	1,0096	0,3962	733	0,2860
0,5	29,2200	1029,2200	1,0172	1,0118	0,4942	914	0,3035
0,6	35,0640	1035,0640	1,0210	1,0137	0,5919	1087	0,3090
0,7	40,9080	1040,9080	1,0247	1,0158	0,6891	1263	0,3151
0,8	46,7522	1046,7522	1,0284	1,0178	0,7860	1430	0,3193
0,9	52,5959	1052,5959	1,0313	1,0207	0,8818	1613	0,3373
1,0	58,4397	1058,4397	1,0365	1,0212	0,9793	1783	0,3127

Tab. 12 - Lékopisná kalibrace osmometrie vodnými roztoky chloridu sodného

Molalita m (mol/kg)	Navážka (g)	Hmotnost roztoku M (g)	Hustota h (kg/l)	Objem roztoku V _r (l)	Molarita c (mol/l)	Změřená osmolalita m _{osm} (mosmol/kg)	Deklarovaná osmolalita m _{osm} (mosmol/kg)
0,0528	3,0870	1003,0870	0,9996	1,0035	0,0526	99	100
0,1071	6,2600	1006,2600	1,0015	1,0048	0,1066	204	200
0,1619	9,4630	1009,4630	1,0040	1,0055	0,1610	303	300
0,2170	12,6840	1012,6840	1,0059	1,0068	1,2156	403	400
0,2723	15,9160	1015,9160	1,0085	1,0074	0,2703	500	500
0,3276	19,1471	1019,1471	1,0106	1,0085	0,3248	602	600
0,3830	22,3800	1022,3800	1,0123	1,0100	0,3792	694	700

Tab. 13 - Vlastnosti vodných roztoků hexahydrátu chloridu hořečnatého

Molalita m (mol/kg)	Navážka (g)	Hmotnost roztoku M (g)	Hustota h (kg/l)	Objem roztoku V _r (l)	Molarita c (mol/l)	Osmolalita m _{osm} (mosmol/kg)	Parciální měrný objem V _{gram} (ml/g)
0,1	20,3302	1020,3302	1,0046	0,0157	0,0985	257	0,6282
0,2	40,6592	1040,6592	1,0124	1,0280	0,1946	520	0,6161
0,3	60,9898	1060,9898	1,0187	1,0415	0,2881	786	0,6324
0,4	81,3200	1081,3200	1,0262	1,0537	0,3796	1094	0,6246
0,5	101,7308	1101,7308	1,0324	1,0672	0,4685	1372	0,6316
0,6	121,9800	1121,9800	1,0382	1,0807	0,5552	1604	0,6379
0,7	142,3096	1142,3096	1,0453	1,0929	0,6405	1910	0,6320
0,8	162,6406	1162,6406	1,0512	1,1060	0,7234	2211	0,6337
0,9	182,9694	1182,9694	1,0570	1,1192	0,8042	2479*	0,6353
1,0	203,3006	1203,3006	1,0623	1,1327	0,8828	2763*	0,6385

*hodnota vypočtená z regresní rovnice vyjadřující vztah mezi molalitou a osmolalitou - $m_{osm} = 2849,5 \cdot m - 86,02222$, $r = 0,9930$

Tab. 14 - Vlastnosti vodných roztoků hexahydrátu chloridu vápenatého

Molalita m (mol/kg)	Navážka (g)	Hmotnost roztoku M (g)	Hustota h (kg/l)	Objem roztoku V _r (l)	Molarita c (mol/l)	Osmolalita m _{osm} (mosmol/kg)	Parciální měrný objem V _{gram} (ml/g)
0,1	21,9076	1021,9076	1,0064	1,0154	0,0985	254	0,5718
0,2	43,8166	1043,8166	1,0146	1,0289	0,1944	501	0,5920
0,3	65,7242	1065,7242	1,0222	1,0426	0,2878	762	0,6032
0,4	87,6322	1087,6322	1,0306	1,0553	0,3790	1004	0,5983
0,5	109,5400	1109,5400	1,0381	1,0689	0,4678	1287	0,6019
0,6	131,4472	1131,4472	1,0454	1,0824	0,5544	1508	0,6044
0,7	153,3556	1153,3556	1,0531	1,0952	0,6392	1775	0,6016
0,8	175,2632	1175,2632	1,0593	1,1095	0,7211	2047	0,6079
0,9	197,1718	1197,1718	1,0663	1,1227	0,8016	2293*	0,6077
1,0	219,0806	1219,0806	1,0730	1,1362	0,9560	2553*	0,6083

*hodnota vypočtená z regresní rovnice vyjadřující vztah mezi molalitou a osmolalitou - $m_{osm} = 2553,398268 \cdot m - 5,463203$, $r = 0,9999$

Tab. 15 - Vlastnosti vodných roztoků močoviny

Molalita m (mol/kg)	Navážka (g)	Hmotnost roztoku M (g)	Hustota h (kg/l)	Objem roztoku V _r (l)	Molarita c (mol/l)	Osmolalita m _{osm} (mosmol/kg)	Parciální měrný objem V _{gram} (ml/g)
0,1	6,0057	1006,0057	0,9991	1,0069	0,0993	98	0,6676
0,2	12,0122	1012,0122	1,0012	1,0109	0,1979	196	0,6613
0,3	18,0176	1018,0176	1,0026	1,0154	0,2955	298	0,6918
0,4	24,0239	1024,0239	1,0040	1,0199	0,3922	394	0,7082
0,5	30,0296	1030,0296	1,0056	1,0243	0,4882	484	0,7116
0,6	36,0356	1036,0356	1,0075	1,0284	0,5835	565	0,7067
0,7	42,0416	1042,0416	1,0088	1,0330	0,6777	672	0,7154
0,8	48,0484	1048,0484	1,0109	1,0367	0,7717	751	0,7034
0,9	54,0543	1054,0543	1,0120	1,0416	0,8641	831	0,7150
1,0	60,0596	1060,0596	1,0134	1,0461	0,9560	924	0,7187

Tab. 16 - Vztah mezi molalitou a molaritou

Látka	Rovnice lineární regrese	r
KCl	$c = 0,969927 \cdot m + 0,004109$	0,9999
NaCl	$c = 0,978673 \cdot m + 0,0029$	0,9999
CaCl ₂ · 6 H ₂ O	$c = 0,9137 \cdot m + 0,006768$	0,9986
MgCl ₂ · 6 H ₂ O	$c = 0,882145 \cdot m + 0,016691$	0,9994
Močovina	$c = 0,956027 \cdot m + 0,006177$	0,9999

Tab. 17 - Průměrné hodnoty parciálního měrného objemu pro jednotlivé látky

Látka	Průměrná hodnota parciálního měrného objemu (ml/g)
KCl	0,3618
NaCl	0,2985
CaCl ₂ · 6 H ₂ O	0,5997
MgCl ₂ · 6 H ₂ O	0,6310
Močovina	0,7000

Tab. 18 - Porovnání metod odhadu osmolarity z měřené osmolality pro vodné roztoky chloridu draselného

Molalita m (mol/kg)	Molarita c (mol/l)	Osmolalita m_{osm} (mosmol/kg)	Osmolarita c_{osm} (mosmol/l)		
			Teoretická (7)	Aktuální (8)	Aktuální (9)
0,1	0,0995	187	199	187	186
0,2	0,1984	357	397	358	354
0,3	0,2967	535	593	537	529
0,4	0,3947	704	789	708	695
0,5	0,4917	873	983	878	859
0,6	0,5883	1054	1177	1061	1034
0,7	0,6847	1213	1369	1224	1187
0,8	0,7804	1378	1561	1392	1344
0,9	0,8754	1540	1751	1558	1498
1,0	0,9700	1679	1940	1700	1629

Tab. 19 - Porovnání metod odhadu osmolarity z měřené osmolality pro vodné roztoky chloridu sodného

Molalita m (mol/kg)	Molarita c (mol/l)	Osmolalita m _{osm} (mosmol/kg)	Osmolarita c _{osm} (mosmol/l)		
			Teoretická (7)	Aktuální (8)	Aktuální (9)
0,1	0,0996	186	199	186	185
0,2	0,1988	370	398	371	368
0,3	0,2977	554	595	556	550
0,4	0,3962	733	792	738	726
0,5	0,4942	914	988	921	903
0,6	0,5919	1087	1184	1098	1072
0,7	0,6891	1263	1378	1277	1243
0,8	0,7860	1430	1572	1448	1405
0,9	0,8818	1613	1764	1634	1580
1,0	0,9793	1783	1959	1814	1746

Tab. 20 - Porovnání metod odhadu osmolarity z měřené osmolality pro vodné roztoky hexahydrátu chloridu hořečnatého

Molalita m (mol/kg)	Molarita c (mol/l)	Osmolalita m_{osm} (mosmol/kg)	Osmolarita c_{osm} (mosmol/l)		
			Teoretická (7)	Aktuální (8)	Aktuální (9)
0,1	0,0985	257	295	255	253
0,2	0,1946	520	584	513	506
0,3	0,2881	786	864	770	755
0,4	0,3796	1094	1139	1067	1038
0,5	0,4685	1372	1406	1328	1286
0,6	0,5552	1604	1666	1541	1484
0,7	0,6405	1910	1922	1825	1748
0,8	0,7234	2211	2170	2097	1999
0,9	0,8042	2479*	2413	2334	2215
1,0	0,8828	2763*	2648	2579	2439

*hodnota vypočítaná z rovnice lineární regrese vyjadřující vztah mezi molalitou a osmolalitou

$$m_{osm} = 2849,5 \cdot m - 86,02222, r = 0,9930$$

Tab. 21 - Porovnání metod odhadu osmolarity z měřené osmolality pro vodné roztoky hexahydrátu chloridu vápenatého

Molalita m (mol/kg)	Molarita c (mol/l)	Osmolalita m_{osm} (mosmol/kg)	Osmolarita c_{osm} (mosmol/l)		
			Teoretická (7)	Aktuální (8)	Aktuální (9)
0,1	0,0985	254	295	252	250
0,2	0,1944	501	583	495	487
0,3	0,2878	762	863	749	731
0,4	0,3790	1004	1137	982	951
0,5	0,4678	1287	1403	1250	1204
0,6	0,5544	1508	1663	1456	1393
0,7	0,6392	1775	1918	1704	1621
0,8	0,7211	2047	2163	1949	1845
0,9	0,8016	2293*	2405	2168	2042
1,0	0,9560	2553*	2640	2397	2247

*hodnota vypočítaná z rovnice lineární regrese vyjadřující vztah mezi molalitou a osmolalitou

$$m_{osm} = 2553,398268 \cdot m - 5,463203, r = 0,9999$$

Tab. 22 - Porovnání metod odhadu osmolarity z měřené osmolality pro vodné roztoky močoviny

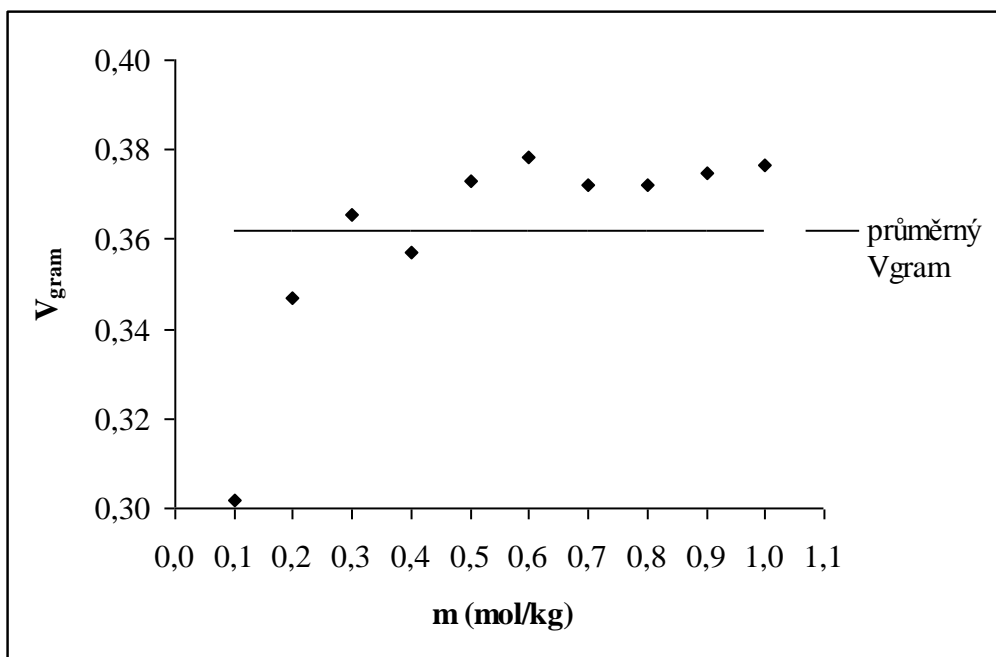
Molalita m (mol/kg)	Molarita c (mol/l)	Osmolalita m_{osm} (mosmol/kg)	Osmolarita c_{osm} (mosmol/l)		
			Teoretická (7)	Aktuální (8)	Aktuální (9)
0,1	0,0993	98	99	98	97
0,2	0,1979	196	198	195	194
0,3	0,2955	298	295	295	293
0,4	0,3922	394	392	389	386
0,5	0,4882	484	488	476	473
0,6	0,5835	565	583	555	549
0,7	0,6777	672	678	658	650
0,8	0,7717	751	772	734	724
0,9	0,8641	831	864	809	798
1,0	0,9560	924	956	897	883

Tab. 23 - Vztah mezi osmolalitou a osmolaritou

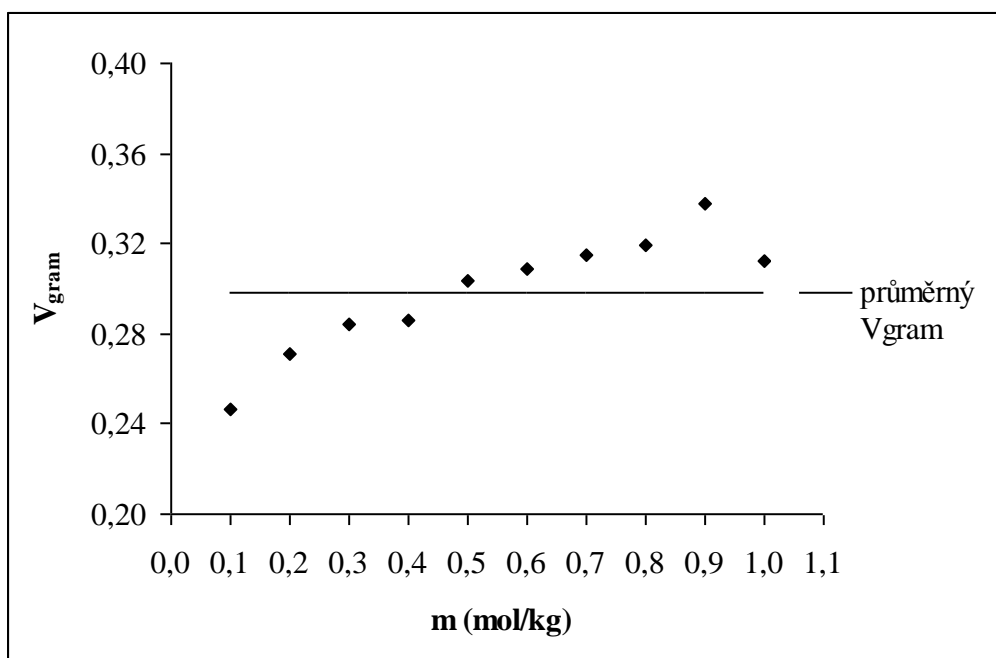
Látka	Rovnice lineární regrese		r
KCl	Teoretická (7)	$c_{\text{osm}} = 1,148238 \cdot m_{\text{osm}} - 15,656681$	0,9998
	Aktuální (8)	$c_{\text{osm}} = 1,012668 \cdot m_{\text{osm}} - 3,418544$	0,9999
	Aktuální (9)	$c_{\text{osm}} = 0,970148 \cdot m_{\text{osm}} + 7,199262$	0,9999
NaCl	Teoretická (7)	$c_{\text{osm}} = 1,099998 \cdot m_{\text{osm}} - 8,843537$	0,9999
	Aktuální (8)	$c_{\text{osm}} = 1,016284 \cdot m_{\text{osm}} - 4,704715$	0,9999
	Aktuální (9)	$c_{\text{osm}} = 0,978509 \cdot m_{\text{osm}} + 5,315551$	0,9999
CaCl ₂ · 6 H ₂ O	Teoretická (7)	$c_{\text{osm}} = 1,032706 \cdot m_{\text{osm}} + 57,148448$	0,9992
	Aktuální (8)	$c_{\text{osm}} = 0,939614 \cdot m_{\text{osm}} + 23,857949$	0,9998
	Aktuální (9)	$c_{\text{osm}} = 0,879189 \cdot m_{\text{osm}} + 43,311617$	0,9994
MgCl ₂ · 6 H ₂ O	Teoretická (7)	$c_{\text{osm}} = 0,952737 \cdot m_{\text{osm}} + 74,522664$	0,9988
	Aktuální (8)	$c_{\text{osm}} = 0,934735 \cdot m_{\text{osm}} + 26,518953$	0,9998
	Aktuální (9)	$c_{\text{osm}} = 0,882439 \cdot m_{\text{osm}} + 44,540254$	0,9994
Močovina	Teoretická (7)	$c_{\text{osm}} = 1,037039 \cdot m_{\text{osm}} - 7,371121$	0,9997
	Aktuální (8)	$c_{\text{osm}} = 0,970824 \cdot m_{\text{osm}} + 4,099448$	0,9999
	Aktuální (9)	$c_{\text{osm}} = 0,95594 \cdot m_{\text{osm}} + 5,789574$	0,9999

Tab. 24 - Průměrné odchylky (%) odhadů osmolarity od měřené osmolality

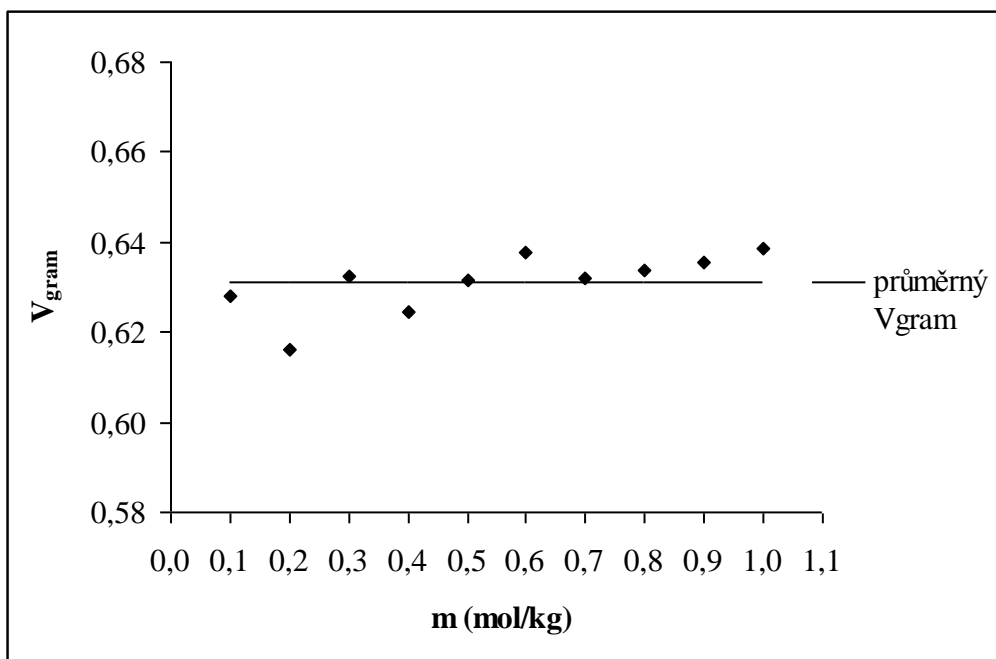
Látka	Průměrná odchylka (%)		
	Teoretická osmolarita (7)	Aktuální osmolarita (8)	Aktuální osmolarita (9)
KCl	11,63	0,68	1,62
NaCl	8,53	0,85	1,28
CaCl ₂ · 6 H ₂ O	10,03	3,26	6,93
MgCl ₂ · 6 H ₂ O	5,68	3,57	6,75
Močovina	1,87	1,61	2,61



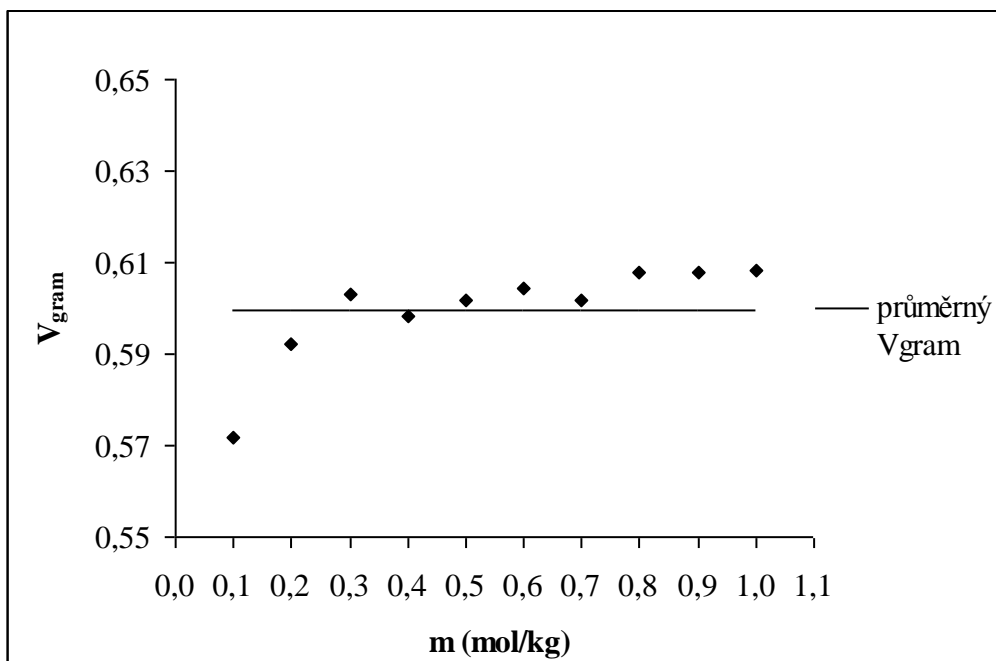
Obr. 1 - Závislost parciálního měrného objemu chloridu draselného na molalitě vodného roztoku



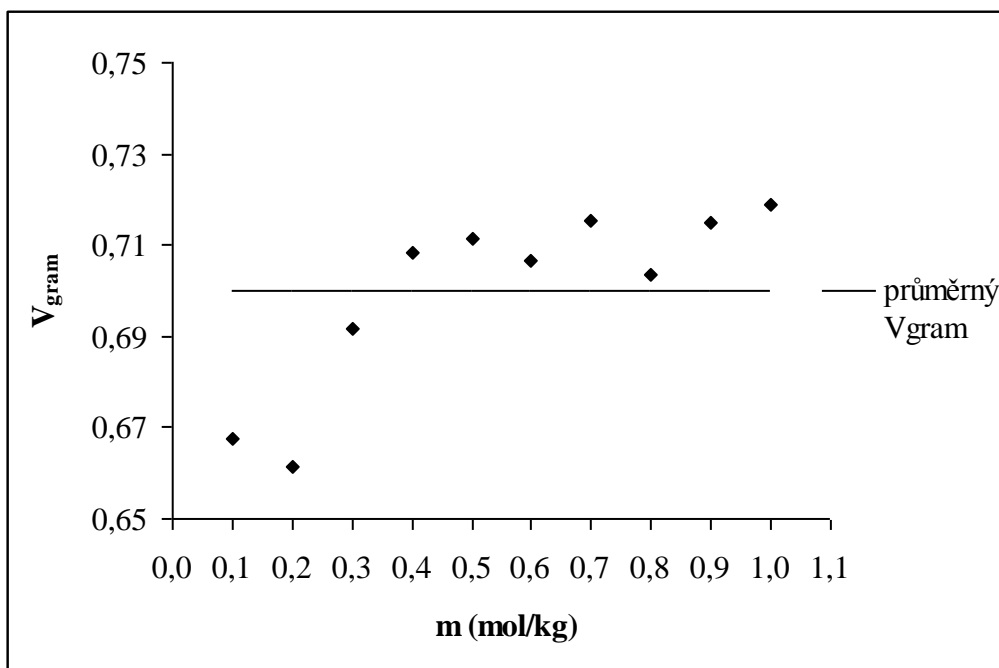
Obr. 2 - Závislost parciálního měrného objemu chloridu sodného na molalitě vodného roztoku



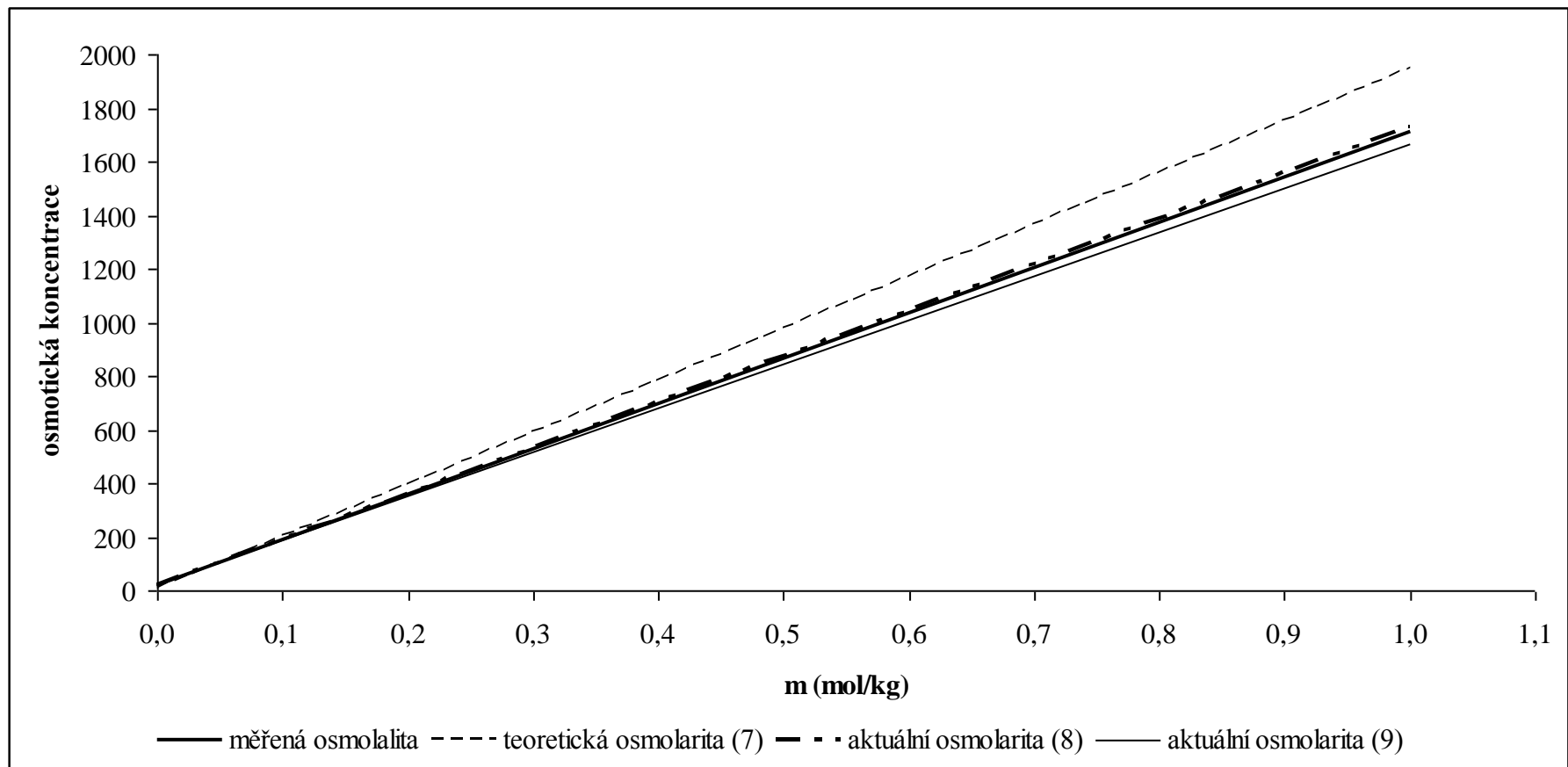
Obr. 3 - Závislost parciálního měrného objemu hexahydrátu chloridu hořečnatého na molalitě vodného roztoku



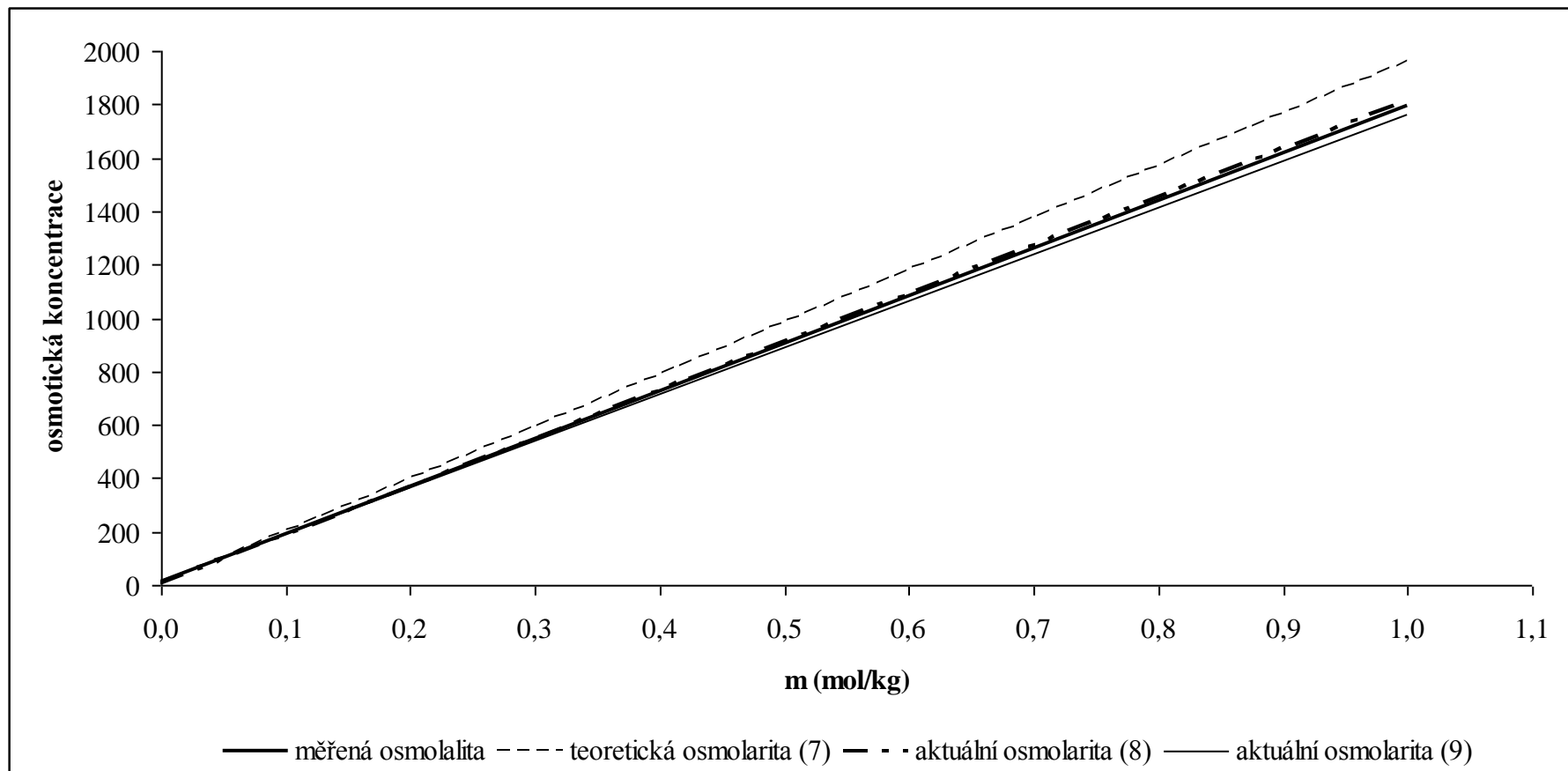
Obr. 4 - Závislost parciálního měrného objemu hexahydrátu chloridu vápenatého na molalitě vodného roztoku



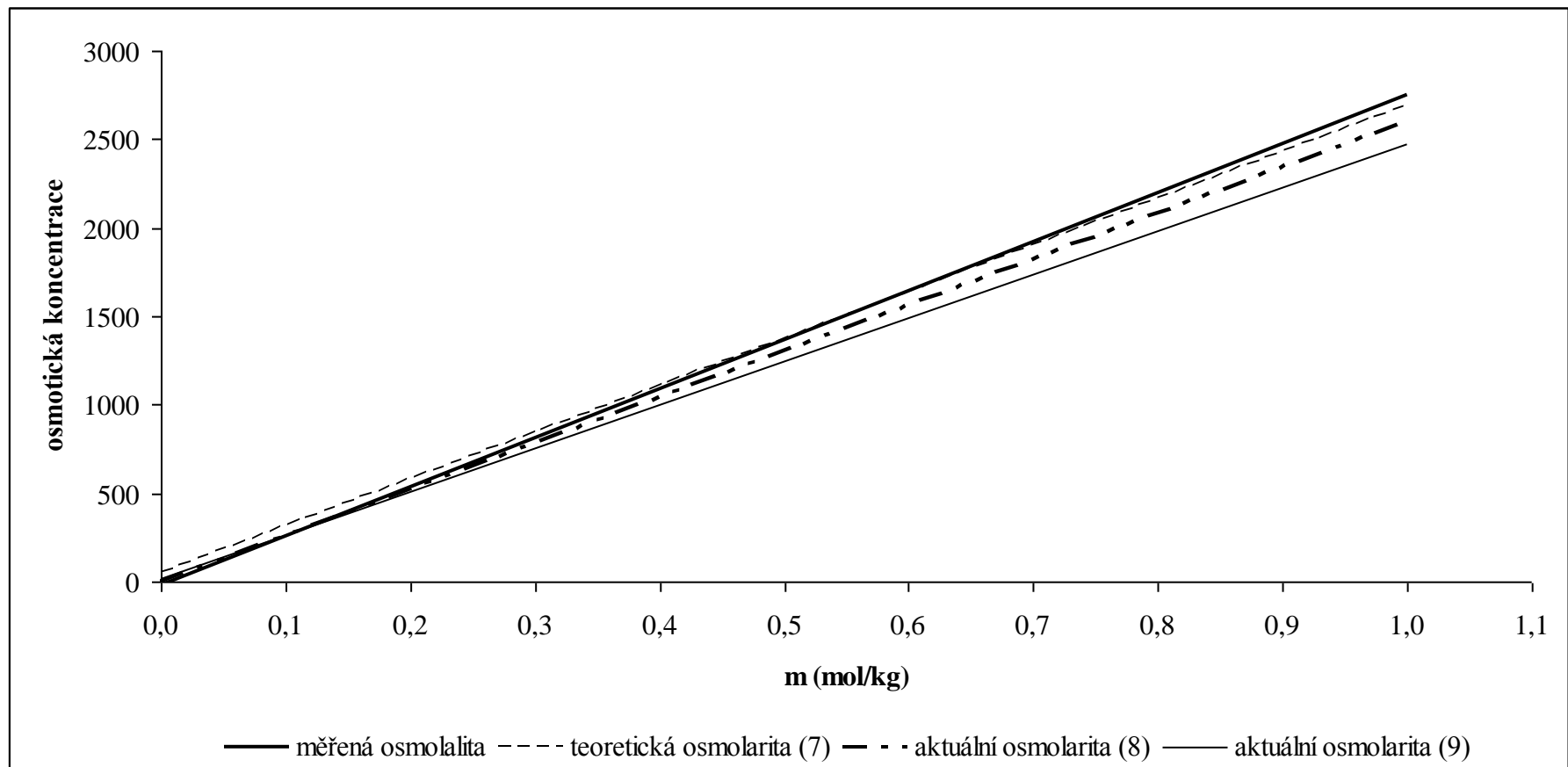
Obr. 5 - Závislost parciálního měrného objemu močoviny na molalitě vodného roztoku



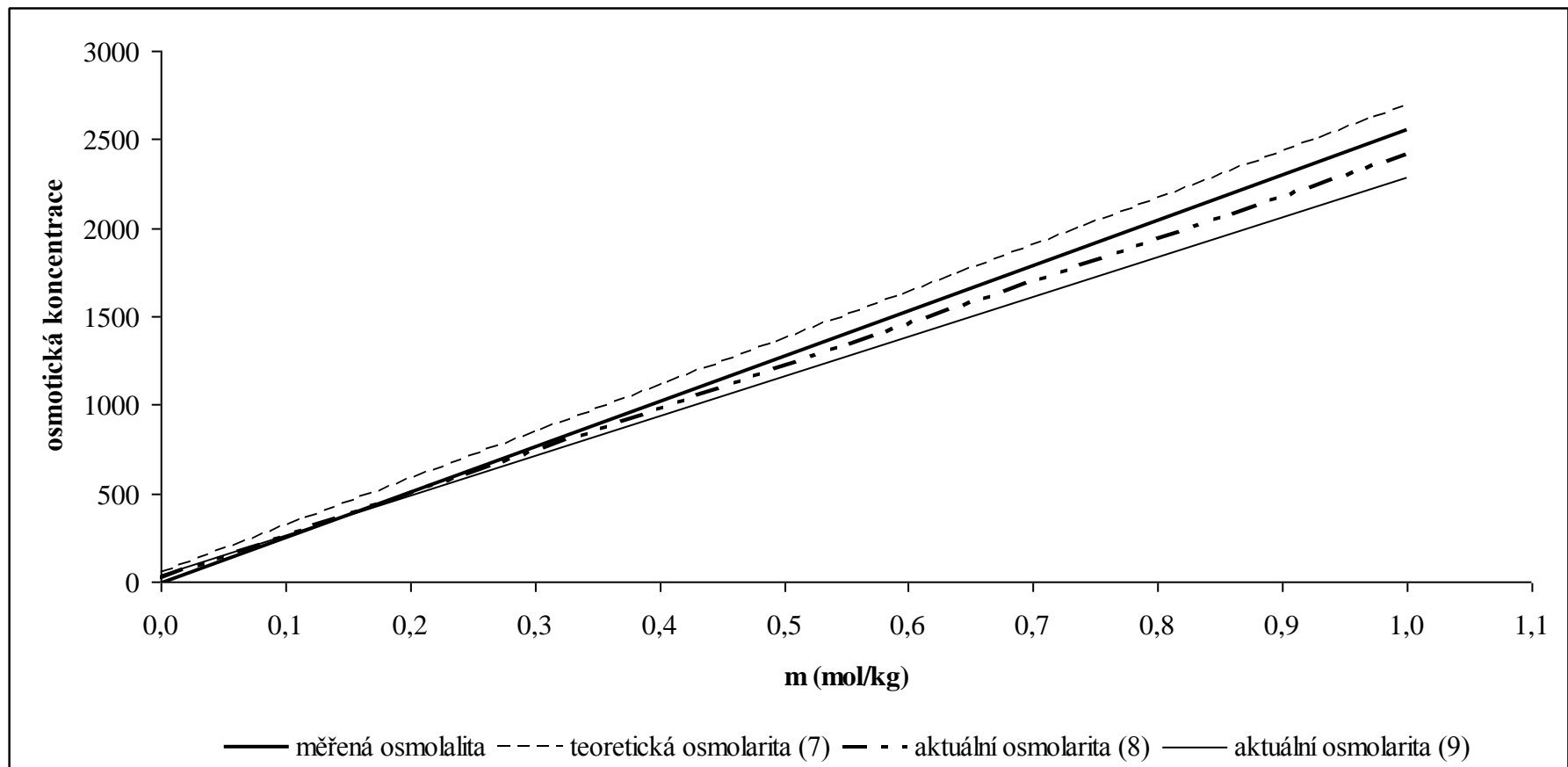
Obr. 6 - Porovnání odhadu osmolarity z měřené osmolality roztoků chloridu draselného



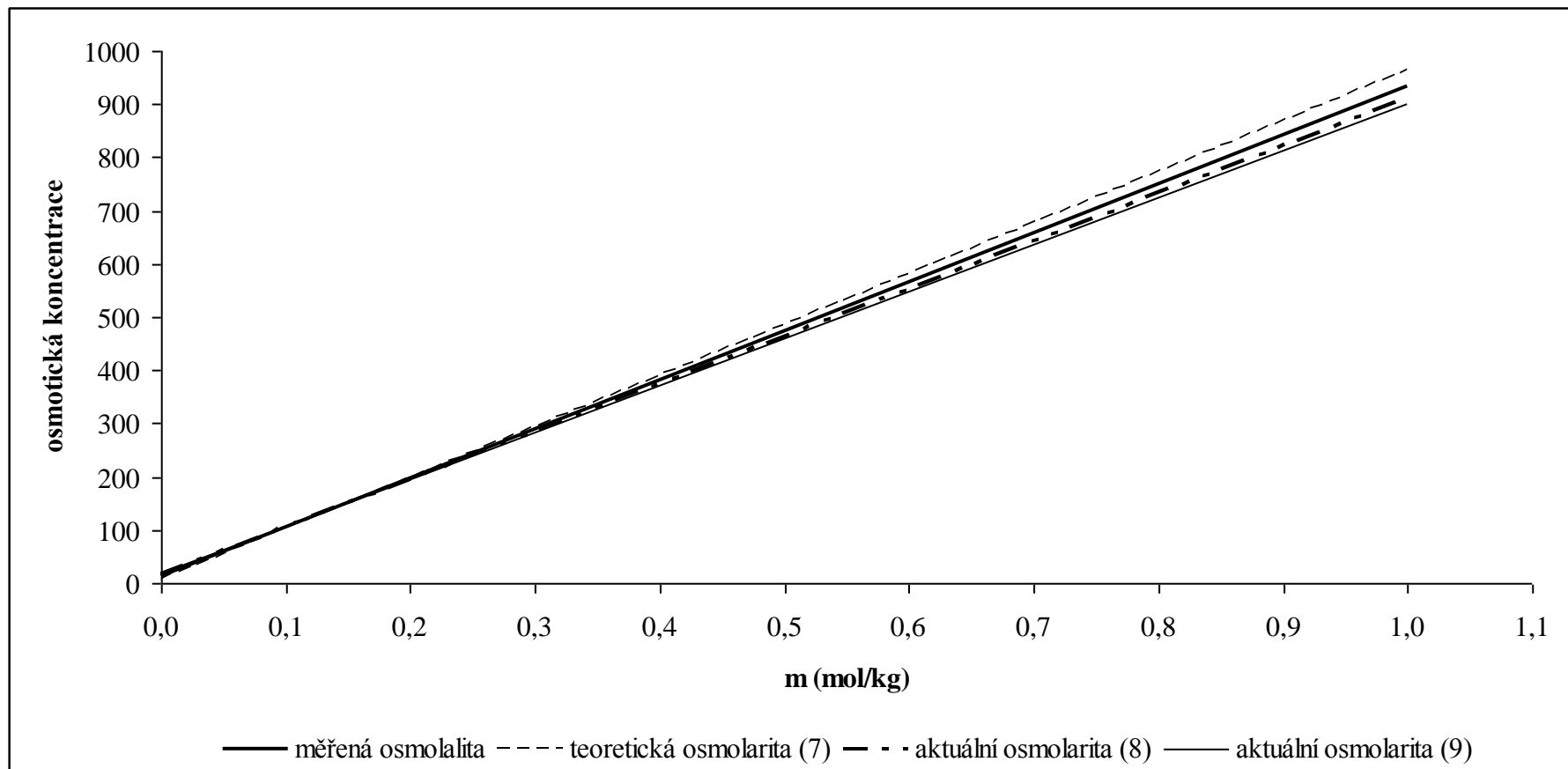
Obr. 7 - Porovnání odhadu osmolarity z měřené osmolality roztoků chloridu sodného



Obr. 8 - Porovnání odhadu osmolarity z měřené osmolality roztoků hexahydrátu chloridu hořečnatého



Obr. 9 - Porovnání odhadu osmolarity z měřené osmolality roztoků hexahydrátu chloridu vápenatého



Obr. 10 - Porovnání odhadu osmolarity z měřené osmolality roztoků močoviny

5. Diskuse

Osmóza je fyziologický děj, který hraje klíčovou roli v udržování vodní rovnováhy v organismu. Vodní rovnováha mezi intracelulárními a extracelulárními kompartmenty, která je nezbytná pro elektrolytovou rovnováhu, může být upravena osmotickými změnami v těle.¹⁸ Rozpuštěné částice v parenterálních přípravcích vykazují osmotický účinek. Koncentrace osmotických částic je vyjadřována jako osmotická koncentrace, která může být vyjadřována jako osmolalita m_{osm} (osmol/kg) nebo jako osmolarita c_{osm} (osmol/l).³

Vzorky chloridu draselného, chloridu sodného a močoviny byly látky sušeny do konstantní hmotnosti v sušárně (při teplotě 115°C po dobu pěti hodin). Poté byly vzorky uchovávány za běžných podmínek v laboratoři, tzn. při teplotě 25±0,5°C a při relativní vzdušné vlhkosti 65±5% ke sledování změny v obsahu vlhkosti. Z důvodu nízké teploty tání hexahdrátů chloridu hořečnatého a vápenatého nebyly vzorky těchto látek sušeny v sušárně, ale v exsíkátoru. Hexahdráty chloridu hořečnatého a vápenatého mají výrazné hygroskopické vlastnosti. Během uchovávání za běžných laboratorních podmínek docházelo k jejich částečnému ztekucování. Hexahdráty při sušení v exsíkátoru vykazovaly maximální úbytek hmotnosti 1,47%. U ostatních látek kromě hexahdrátů byl maximální procentuální úbytek hmotnosti při sušení 0,05%. Maximální procentuální přírůstek hmotnosti při uchovávání za běžných laboratorních podmínek byl 0,08%. Výsledky sledování obsahu vlhkosti u použitých látek jsou shrnuty v tabulkách 7-9.

K přípravě roztoku byly použity elektrolyty (chlorid sodný, chlorid draselný, chlorid hořečnatý hexahdrát a chlorid vápenatý hexahdrát) i močovina lékopisné kvality. Vodné roztoky byly připraveny v odstupňované molální koncentraci 0,1-1,0 mol/kg. Příprava roztoků v molální koncentraci je výhodnější, neboť není ovlivněna změnami objemu, které mohou být zapříčiněny změnami teploty při rozpouštění látek. K odhadu molarity roztoku

je nutné znát hustotu roztoku h (kg/l). Pyknometricky byla stanovena relativní hustota roztoku h_r při teplotě $25 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Pomocí rovnice (14) byla z relativní hustoty roztoku pomocí hustoty vody při 25°C vypočtena reálná hustota h (kg/l) všech vodných roztoků použitých látek. Pro každý roztok byla hustota stanovena pětkrát a následně určena průměrná hodnota pro jednotlivé roztoky. Hmotnost roztoku M (kg) je podle rovnice (13) dána součtem hmotnosti vody a hmotnosti rozpuštěné látky. Z objemu roztoku V_r (l) určenému podle rovnice (15) lze následně odhadnout molaritu roztoku c (mol/l) pomocí rovnice (16). Vlastnosti připravených roztoků použitých látek jsou shrnuty v tabulkách 10-15.

Hodnoty molarity jsou vždy nižší než molality. Rozdíl mezi molalitou a molaritou se zvyšuje se stoupající koncentrací roztoku. Vztah mezi molalitou a molaritou jednotlivých látek je určen regresními rovnicemi (shrnutými v tabulce 16), které jsou charakterizovány koeficienty korelace v rozmezí 0,9986-0,9999.

Rozpuštěné částice v roztoku vykazují osmotickou aktivitu, která může být vyjádřena jako osmolalita m_{osm} (osmol/kg) nebo osmolarita c_{osm} (osmol/l).³ Protože osmolaritu nelze změřit, je nutné její hodnotu odhadnout z osmolality měřené pomocí osmometru v mosmol/kg na principu kryoskopie. Hodnoty osmolality jednotlivých roztoků použitých látek jsou uvedeny v tabulkách 18-22. Z důvodu omezeného měřicího rozsahu osmometru byly hodnoty osmolality roztoků hexahydrátů chloridu hořečnatého a vápenatého s molální koncentrací 0,9 a 1,0 mol/kg určeny z regresní rovnice vztahu mezi molalitou a osmolalitou. V tabulkách 13-14 a 20-21 je tato hodnota vyznačena hvězdičkou. Převod osmolality na osmolaritu je nejednotný, pro odhad osmolarity existují v literatuře různé postupy.³ Lékopisné postupy využívají rovnice pro odhad aktuální a teoretické osmolarity, nejjednodušším postupem je určení teoretické osmolarity podle rovnice (7)¹⁴. Odhad vychází z molality roztoku a počtu částic vzniklých při rozpouštění. U neelektrolytů je takto možné odhadnout teoretickou osmolaritu s odchylkou cca do 10%.²² Odhad osmolarity je

u elektrolytů komplikován v důsledku meziiontových atrakčních sil mezi kladně a záporně nabitými ionty, jejichž následkem nejsou ionty plně disociovány a nemohou uplatnit svůj plný osmoticky aktivní účinek.⁵ Toto snížení je vyjádřeno osmotickým koeficientem.

Jinou metodou pro odhad aktuální osmolarity je podle rovnice (8)¹⁴ pomocí parciálního měrného objemu V_{gram} (ml/g). Parciální měrný objem vyjadřuje navýšení objemu po rozpuštění 1 g látky. Tento objem lze v úzkém rozmezí koncentrací považovat za konstantní pro každou látku. Hodnoty parciálního měrného objemu pro jednotlivé roztoky jsou uvedeny v posledním sloupci v tabulkách 10-11 a 13-15. Průměrné hodnoty pro jednotlivé látky jsou shrnuty do tabulky 17. Na obrázcích 1-5 jsou zachyceny hodnoty parciálního měrného objemu v závislosti na molalitě s vyznačením linie odpovídající průměrné hodnotě V_{gram} pro danou látku. Pro roztoky s koncentrací pod 0,1 mol/kg lze odchylky od průměrného parciálního měrného objemu zdůvodnit nízkou koncentrací, při které je roztok natolik zředěn, že může být považován za nekonečně zředěný roztok. V nekonečně zředěném roztoku se ionty navzájem neovlivňují a stupeň disociace je roven jedné, bez ohledu na povahu elektrolytu.²³

Další možností odhadu aktuální osmolarity je rovnice (9), která vychází z předpokladu podobnosti vztahů mezi molalitou a osmolalitou a molaritou a osmolaritou.³

V této rigorózní práci byly porovnávány doporučené lékopisné postupy odhadu osmolarity. Výsledky pro jednotlivé látky jsou shrnuty v tabulkách 18-22 a zobrazeny na obrázcích 6-10. Byly vyjádřeny rovnice lineární regrese závislosti osmolarity na osmolalitě roztoků a charakterizovány pomocí koeficientů korelace v rozmezí 0,9988-0,9999 (viz tabulka 23). V tabulce 20 jsou shrnuty procentuální odchylky odhadů osmolarit od měřené osmolality pro jednotlivé látky.

Hodnoty odhadů osmolarity kolísají okolo experimentálně určené hodnoty osmolality v závislosti na použité metodě, přičemž, s výjimkou chloridu

hořečnatého, nejvýraznější odchylky byly pozorovány pro hodnoty teoretické osmolarity. Vyšší hodnoty odhadů teoretické osmolarity než naměřené hodnoty osmolality jsou v souladu s teorií, neboť rovnice (7) nebere v úvahu disociační a interiontové jevy v roztocích elektrolytů. Mírou snížení osmotických efektů v reálném roztoku oproti ideálnímu roztoku je molální osmotický koeficient⁶, jehož hodnota je závislá na chování elektrolytu a látkové koncentraci roztoku a musí být určen experimentálně.

Zkoumané látky lze podle jejich povahy rozdělit na silné elektrolyty (chlorid sodný a draselný), slabé elektrolyty (hexahydrát chloridu hořečnatého a vápenatého) a neelektrolyt (močovina). Silné elektrolyty jako chlorid draselný a sodný ve zředěném roztoku plně disociují. Důsledkem toho jsou u roztoků s nízkou koncentrací odchylky měřené osmolality od odhadů osmolarity nižší než u slabých elektrolytů. Se stoupající koncentrací roztoku se odchylky mezi hodnotami měřené osmolality a odhadů osmolarity zvyšovaly. Např. pro jednomolální roztok chloridu sodného je odchylka měřené osmolality od teoretické osmolarity 9,87%, odchylka od aktuální osmolarity podle rovnice (8) je 1,74% a podle rovnice (9) 2,08%.

Hodnoty měřené osmolality a odhadů osmolarity byly pro všechny zkoumané látky přibližně shodné do molální koncentrace 0,3 mol/kg, odchylky jsou výraznější se zvyšující se koncentrací. Protože většina infuzních přípravků se používá v izotonické koncentraci, která odpovídá přibližně molální koncentraci do 0,3 mol/kg (např. izotonická koncentrace pro chlorid sodný je 0,154 mol/kg), lze pro izotonické roztoky odchylky mezi experimentálně zjištěnou osmolalitou a odhady osmolarity považovat za klinicky zanedbatelné.¹ Pro přesný odhad aktuální osmolarity je však obdobně jako pro neelektrolyty²² možné doporučit rovnici (8) podle USP 31 využívající parciálního měrného objemu látky.

6. Závěr

V teoretické části této rigorózní práce byly shrnuty teoretické poznatky o parenterálních přípravcích se zaměřením na koligativní vlastnosti roztoků a osmotickou koncentraci.

U všech roztoků zkoumaných látek (chlorid draselný, chlorid sodný, hexahydrát chloridu hořečnatého a hexahydrát chloridu vápenatého a močovina) byla pyknometricky určena hustota vodných roztoků v odstupňované molální koncentraci 0,1-1,0 mol/kg a pomocí osmometru změřena osmolalita v mosmol/kg.

- K převodu molality roztoku na molaritu byly vyjádřeny rovnice lineární regrese.
- Byl určen parciální měrný objem látek ve vodném roztoku v závislosti na koncentraci.

Byly porovnány tři různé postupy pro odhad osmolarity z měřené osmolality.

Bylo zjištěno:

- Odchylka mezi naměřenými hodnotami osmolality a odhadů osmolarit byla zanedbatelná přibližně do molální koncentrace 0,3 mol/kg. Se stoupající koncentrací se odchylky mezi hodnotami zvyšovaly.
- Od experimentálně získaných hodnot osmolality se nejvíce odlišovaly hodnoty teoretické osmolarity podle rovnice (7), zatímco odhady aktuální osmolarity se od měřené osmolality lišily méně.
- Nejmenší odchylku vykazovaly odhady aktuální osmolarity získané postupem podle rovnice (8) z USP 31, který využívá parciální měrný objem.

Na základě této práce lze pro odhad aktuální osmolarity elektrolytů i neelektrolytů z měřené osmolality doporučit rovnici (8).

7. Souhrn

Byly připraveny roztoky chloridu draselného, chloridu sodného, hexahydrátu chloridu hořečnatého, hexahydrátu chloridu vápenatého a močoviny o molální koncentraci 0,1-1,0 mol/kg. Pyknometricky byla stanovena relativní hustota a následně převedena na reálnou hustotu při 25°C.

Pomocí hustoty byla odhadnuta molarita roztoků (mol/l) a vyjádřeny rovnice lineární regrese pro vztah mezi molalitou a molaritou.

Byla změřena osmolalita (mosmol/kg) vodných roztoků elektrolytů a močoviny pomocí osmometru.

Byly vyjádřeny změny objemu roztoku studovaných látek vyvolané rozpuštěním 1 g látky v 1 kg čištěné vody (tzv. parciální měrný objem).

Využitím tří lékopisných metod byly odhadnuty hodnoty aktuální a teoretické osmolarity roztoků. Byly určeny regresní rovnice pro odhad osmolarity z měřené osmolality. Pro odhad osmolarity z měřené osmolality byl doporučen postup podle USP 31 využívající parciálního měrného objemu látky.

Summary

In this work, the solutions of potassium chloride, sodium chloride, magnesium chloride hexahydrate, calcium chloride hexahydrate and urea of molal concentration 0,1-1,0 mol/kg were prepared. Next, the specific density was measured and subsequently converted into actual density at 25°C.

Based on the density, the molarity of solutions (mol/l) was determined and linear regression equations for the relationship between molality and molarity were expressed.

Furthermore, the osmolality (mosmol/kg) for chosen aqueous solutions of used electrolytes and urea was measured by osmometer.

The changes in volume of solution of investigated substances elicited by the dissolution of 1 g of the substance in 1 kg of pure water (so-called partial specific volume) were expressed.

Three different formula methods were applied in order to determine the values of the theoretical and actual osmolarity of the solutions. The regression equations for the determination of osmolarity from measured osmolality were expressed. In conclusion, the procedure according to USP 31 using partial specific volume was recommended for the estimation of osmolarity from the experimentally obtained osmolality.

8. Příloha

Příloha 1 - Složení infuzních elektrolytových roztoků Ardeaelytosol® (Ardeapharma)

Roztok	koncentrace iontů (mmol/l)							glukosa (g)	osmotický tlak (kPa)	energetická hodnota (kJ/l)
	Na ⁺	K ⁺	Ca ²⁺	Mg ²⁺	Cl ⁻	mléčnan	octan			
D 1/1	121,3	35,8			104,2	52,9			695	
D 2/3	80,9	23,9			69,5	92,5		16,67	685	286
D 1/2	60,7	17,9			52,1	138,8		25,00	681	429
D 1/3	40,4	11,9			34,7	185,0		33,33	680	572
D 1/5	24,3	7,1			20,8	222,0		40,00	675	686
EA 1/1	140	4,0	2,5	1,0	104,0		48,0		681	
EL 1/1	140	4,0	2,5	1,0	104,0	48,0			663	
EL 2/3	93,3	2,7	1,7	0,6	68,6	32,0		16,67	664	286
EL 1/2	70,0	2,0	1,3	0,5	51,5	24,0		25,00	666	429
EL 1/3	46,7	1,3	0,9	0,3	34,3	16,0		33,33	670	572
EL 1/5	28,0	0,8	0,5	0,2	20,6	9,6		40,00	670	686
ELG 5	140,0	4,0	2,5	1,0	104,0	48,0		50,00	1332	858

Roztok	koncentrace iontů (mmol/l)							glukosa (g)	osmotický tlak (kPa)	energetická hodnota (kJ/l)
	Na ⁺	K ⁺	Ca ²⁺	Mg ²⁺	Cl ⁻	mléčnan	octan			
ELK 1/1	140,0	15,0	2,5	1,0	144,0	48,0			708	
H 1/1	129,7	5,4	0,9	1,0	111,8	27,0			611	
H 2/3	86,4	3,6	0,6	0,6	74,5	18,0		16,67	625	286
H 1/2	64,8	2,7	0,5	0,5	55,9	13,5		25,00	636	429
H 1/3	43,2	1,8	0,3	0,3	37,2	9,0		33,33	645	572
R 1/1	147,1	4,0	2,3		155,6				676	
R 1/2	73,6	2,0	1,1		77,9			25,00	675	429
R 1/3	49,0	1,3	0,8		51,9			33,33	676	572
RL 1/1	130,2	4,0	1,8		110,2	27,6			606	

9. Literatura

- ¹ Cambell, I.: Osmolarity and partitioning of fluids. *Surgery (Oxford)*, 22, 2004, 48c-48e
- ² Český lékopis 2005, Grada, Praha, 2005, 3264 S
- ³ Reich, I., Poon, C. Y., Sugita, E. T.: Tonicity, Osmoticity, Osmolality and Osmolarity. In Gennaro, A. R. (Ed.): *Remington: The science and practice of pharmacy*, 20th Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 2000, 246-262
- ⁴ Bauer, K. H., Frömming, K. H., Führer, C.: *Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie*. 7. Aufl., Wissenschaftlichen Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 2002, s. 60
- ⁵ Gupta, P. K.: Solutions and phase equilibria. In Gennaro, A. R. (Ed.): *Remington: The science and practice of pharmacy*. 20th Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 2000, 208-226
- ⁶ Florence, A. T., Attwood, D.: *Physiochemical Principles of Pharmacy*. 4th Ed., Pharmaceutical Press, 2006, Graysland, 492 S
- ⁷ Moore, W. J.: *Physical chemistry*. 4th Ed., Prentice-Hall, New Jersey, 1972, 974 S
- ⁸ Allen, L. V., Popovich, N. G., Ansel, H. C.: *Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems*. 8th Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 453-457
- ⁹ http://www.natur.cuni.cz/~zuskova/Td2b5_sn.pdf, k 17.9. 2008
- ¹⁰ Kotlík, B. a kol: *Matematické, fyzikální a chemické tabulky*. Fragment, Praha, 2007, 164
- ¹¹ Lord, R. C. C.: Osmosis, osmometry and osmoregulation. *Postgrad. Med. J.*, 75, 1999, 67-73
- ¹² Shah, J. C.: Tonicity. In Swarbrick, J. (Ed): *Encyclopedia of pharmaceutical technology*. 3rd Ed., Informa Healthcare, New York, 2007, 3768-3781

-
- ¹³ Zatloukal, Z.: Odhad osmotického tlaku infuzních roztoků elektrolytů. Česk. Slov. Farmacie, 44 (1), 1995, 14-17
- ¹⁴ The US Pharmacopoeia 31, NF 25, US Pharmacopoeial Convention, Inc., Rockville, 2006
- ¹⁵ Streng, W. H., Huber, H. E., Carstensen, J. T.: Relationship between osmolality and osmolarity. J. Pharm. Sci., 67 (3), 1978, 384-386
- ¹⁶ Huber, H. E., Streng, W. H., Tan, H. G. H.: Osmolality of parenteral solutions. J. Pharm. Sci., 68 (8), 1979, 1028-1032
- ¹⁷ Murty, B. S. R., Kapoor, J. N., DeLuca, P. P.: Compliance with USP osmolarity labeling requirements. Am. J. Hosp. Pharm., 33, 1976, 546-551
- ¹⁸ Gatlin, L., Kulkarni P., Hussain, A., DeLuca, P. P.: Determining osmolarities: A practical approach for multicomponent intravenous and parenteral nutrient solutions. Am. J. Hosp. Pharm., 36, 1979, 1357-1361
- ¹⁹ AISLP
- ²⁰ Kumar, M. A.: Osmoregulation and osmoreceptors. J. Postgrad. Med., 26, 1980, 4-10
- ²¹ Československý lékopis 4, 4. vydání, Avicenum, 1987, Praha, 110-111
- ²² Křížová, L.: Osmolalita parenterálních přípravků s obsahem neelektrolytů. Diplomová práce. FaF UK, Hradec Králové, 2008, 59 S
- ²³ Malijevský, A., Novák, J. P., Labík, S., Malijevská, I.: Breviář fyzikální chemie (elektronická verze).
<http://www.vscht.cz/fch/cz/pomucky/BREVALL.pdf>, 383, k 30.8. 2008