

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

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Koncentrace parenterálních přípravků. Neelektrolyty
Concentration of parenteral preparations. Nonelectrolytes

2010

Anna Rohová

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

Na tomto místě bych chtěla poděkovat PharmDr. Zdeňce Šklubalové, Ph.D., za odborné vedení, trpělivost a pomoc při vypracování této diplomové práce.

Obsah

1	Úvod a pracovní úkoly.....	- 1 -
2	Přehled symbolů	- 2 -
3	Teoretická část	- 4 -
3.1	Vlastnosti roztoků	- 4 -
3.1.1	Hustota	- 4 -
3.1.2	Koligativní vlastnosti	- 10 -
3.1.3	Izotonizace vodných roztoků léčiv	- 12 -
3.2	Osmotická koncentrace parenterálních přípravků	- 15 -
3.2.1	Osmotické jevy	- 15 -
3.2.2	Vyjádření osmotické koncentrace.....	- 18 -
4	Experimentální část.....	- 24 -
4.1	Použité přístroje	- 24 -
4.2	Použité suroviny	- 24 -
4.3	Stanovení obsahu vlhkosti	- 24 -
4.4	Příprava roztoků.....	- 24 -
4.5	Měření hustoty	- 25 -
4.6	Vyhodnocení výsledků	- 25 -
5	Výsledky	- 27 -
6	Diskuse.....	- 50 -
7	Závěry	- 55 -
8	Souhrn	- 57 -
9	Summary.....	- 58 -
10	Použitá literatura	- 59 -

1 Úvod a pracovní úkoly

Vodný roztok patří mezi základní farmaceutické formy pro aplikaci léčivých přípravků. Vodné roztoky jsou nejčastější formou parenterální výživy, ale vyskytují se často i pro perorální, kožní, oční nebo nosní podání. Aby se mohl vodný roztok připravit, je potřeba znát jeho složení, tedy množství rozpouštěných léčivých látek, které udává koncentraci roztoku. Právě koncentrace udává výsledné vlastnosti roztoku a jeho terapeutické možnosti. Koncentraci můžeme vyjádřit buď jako molaritu v molech na jeden litr roztoku nebo jako molalitu v molech na jeden kilogram rozpouštědla. Ačkoli se jedná o vodné roztoky, tyto koncentrace se vzájemně nerovnej a nedají se volně zaměňovat. Pro přípravu roztoků je jednodušší molální koncentrace, protože hmotnost roztoku není závislá na teplotě. Molární roztoky se musí připravovat při teplotě 20°C, na kterou jsou kalibrovány odměrné baňky. V lékařské praxi je ale užitečnější molární koncentrace, protože parenterální výživa se podává v množství vyjádřeném v objemových jednotkách. Při přípravě vodných roztoků i při jejich aplikaci tedy musí být zřejmé, o kterou koncentraci se jedná a neměly by se vzájemně zaměňovat. Mezi těmito koncentracemi je možný přepočít na základě znalosti hustoty připravovaného roztoku.

Pracovním úkolem diplomové práce bylo zpracovat literární řešerši zaměřenou na vlastnosti a hustotu vodných roztoků s využitím pro roztoky léčivých látek. V experimentální části bylo úkolem změřit hustotu vodných roztoků tří parenterálních léčivých látek mannitolu, sorbitolu a močoviny připravených v molární a molální koncentraci v rozmezí 0,1 - 1,0 mol/l, respektive mol/kg v závislosti na teplotě v rozmezí 15 - 40°C. Cílem bylo zjištěné výsledky použít k vyjádření vlivu teploty na hustotu připravených roztoků a využít hustotu naměřenou při 20°C pro vzájemný převod mezi látkovými koncentracemi vodných roztoků studovaných léčiv.

2 Přehled symbolů

symbol	význam	jednotka
h_c^{20}	hustota molárních roztoků při 20°C	(g/cm ³)
h_m^{20}	hustota molálních roztoků při 20°C	(g/cm ³)
c	molarita	(mol/l)
c_{os}	osmolarita	(osmol/l)
E	ekvivalent chloridu sodného	(g)
E_k	kinetická energie	(J)
f	konverzní faktor	-
h	reálná hustota	(g/cm ³)
h_c	hustota molárních roztoků	(g/cm ³)
h_m	hustota molálních roztoků	(g/cm ³)
i	Van't Hoffův koeficient	-
K_b	molální ebulioskopická konstanta vody	(K kg mol ⁻¹)
K_k	molální kryoskopická konstanta vody	(K kg mol ⁻¹)
m	molalita	(mol/kg)
M	celková hmotnost roztoku	(g)
M_0	navážka látky	(g)
m_{os}	osmolalita	(osmol/kg)
M_w	molekulová hmotnost látky	(g/mol)
n	počet částic v roztoku	-
N_1	molální frakce	-
p_1	parciální tenze par	(Pa)
p_1^0	tlak samotné komponenty	(Pa)
R	molární plynová konstanta	J·K ⁻¹ ·mol ⁻¹)
R^2	koeficient determinace	-
SD	směrodatná odchylka	-

T	absolutní teplota	(K)
V	objem roztoku	(l)
v	rychlost	(m/s)
ΔT	změna teploty tuhnutí	(°C)
ΔT_b	změna teploty varu	(°C)
π	osmotický tlak	(Pa)
L_{iso}	konstanta	-
Φ	molální osmotický koeficient	-

3 Teoretická část

3.1 Vlastnosti roztoků

3.1.1 Hustota

Hustota homogenní látky je definována jako poměr její hmotnosti a objemu, který látka zaujímá. V mezinárodní soustavě jednotek je jednotkou hustoty kg/m^3 . Pro vyjádření hustoty se však často používá jednotky g/cm^3 , kde 1 g/cm^3 se rovná 10^{-3} kg/m^3 .¹

Rozlišujeme několik druhů hustot, z nichž každý je specifický a využitelný v jiných vědních oborech. Při porovnávání výsledků nebo jejich interpretaci je tedy nutné brát zřetel na to, o kterou hustotu se přesně jedná.

3.1.1.1 Druhy hustoty

Reálná hustota

Reálná hustota je poměr hmoty (M) k objemu (V), který hmota zaujímá:²

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

Pro měření reálné hustoty lze použít několik způsobů. Pomocí pyknometru můžeme měřit hustotu látek pevných, kapalných i plyných. Hydrostatické váhy jsou využitelné pouze pro pevné látky, hustoměr pro kapaliny a plyny¹⁵ a Mohr-Westphalovy vážky pro kapaliny.¹

Relativní hustota

Relativní hustota látky je poměr hmotnosti určitého objemu látky při teplotě T_1 k hmotnosti stejného objemu vody při teplotě T_2 . Nejčastěji se používá hustota měřené látky při 20°C a hustota vody při 4°C nebo 20°C .¹⁵ Relativní hustota je bezrozměrné číslo, nemá tedy jednotku.

U pevných látek je měření hustoty složitější a rozlišuje se více druhů hustoty. Rozlišujeme hustoty v závislosti na složení molekuly částice, kde se zahrnuje pouze pevná frakce materiálu (hustota krystalu), dále na postavení molekul mezi sebou, kde se berou v úvahu dutiny mezi molekulami (hustota částice) a na vzájemném postavení částic mezi sebou (celková hustota).¹⁵

Celková (sypná) hustota

Sypná hustota se týká pouze pevných látek, prášků. Sypná hustota prášku zahrnuje příspěvek volného objemu mezi částicemi. Závisí tedy na hustotě částice prášku a na prostorovém uspořádání částic ve vrstvě prášku. Sypná hustota se těžko měří, protože jakékoli porušení vrstvy změní měřené hodnoty. Sypná hustota se určuje měřením objemu prášku o známé hmotnosti, který byl prosát sítím do odměrného válce.¹⁵

Setřesná hustota

Setřesná hustota se týká také pouze pevných látek, prášků. Setřesná hustota se získá mechanickým sklepáváním odměrného válce obsahující práškový vzorek. Po zaznamenání původního objemu je prášek mechanicky sklepáván, dokud jsou pozorovatelné změny objemu.¹⁵

Zdánlivá hustota

Zdánlivá hustota je poměr objemů prášku před a po setřesení vzorku prášku.¹⁵

Hustota pevných látek závisí na jejich molekulovém uspořádání a proto se mění s krystalovou strukturou a stupněm krystalinity látky. Hustota plynů a kapalin závisí pouze na okolním tlaku a teplotě. Hustota je tedy veličina závislá na teplotě, proto je třeba ji měřit při přesně definované teplotě.¹⁵

U plynů je tlak rozhodujícím faktorem, jaký velký objem daný plyn zaujme. Ideální plyn je dokonale stlačitelný. Hustota plynů je tedy na rozdíl od kapalin a

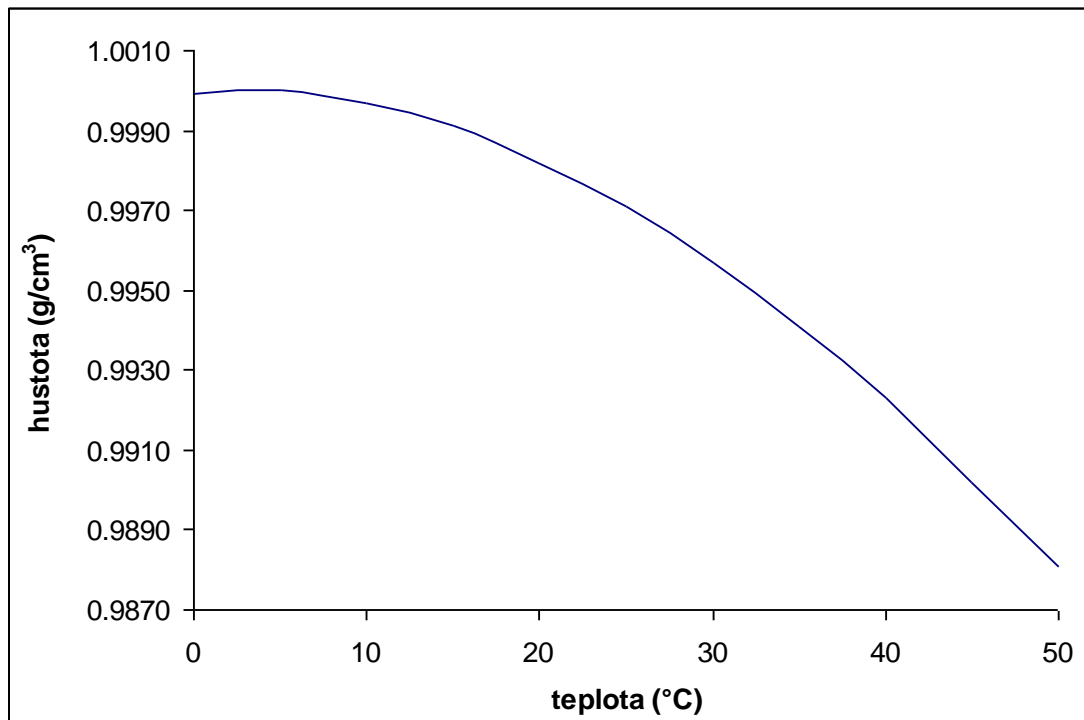
pevných látek ovlivněna tlakem mnohem více, protože stlačitelnost kapalin a pevných látek je mnohem menší.³

Hustota kapalin je teplotou a tlakem ovlivněna méně, než hustota plynů. Ideální kapaliny jsou nestlačitelné. Vlastnosti kapaliny se odvíjejí od její hustoty. Hustota ovlivňuje mísitelnost kapalin s jinými kapalinami, pevnými látkami nebo plyny a tím i stabilitu těchto soustav. Ve farmacii se často používají kapalně léčivé formy, jako například kapky, roztoky, emulze nebo suspenze. Pokud je to nutné, jsou kapaliny stabilizovány. Například do emulzí se přidávají emulgátory pro lepší mísitelnost kapalin opačných vlastností a pro větší stabilitu takové soustavy. U suspenzí dochází k sedimentaci pevných částic, proto je nutné suspenze před vlastní aplikací protřepat, aby vznikla homogenní kapalina (tekuté zasypy, visněvského balzám). Rychlost sedimentace pevné látky v kapalině je závislá na hustotě a viskozitě použité kapaliny.

Ve vodných roztocích je vždy rozpouštědlem voda. Hustota vodných roztoků tedy závisí na množství rozpouštěné látky ve vodě. Vodné roztoky jsou ve farmacii hojně využívány. Vyskytují se v mnoha léčivých formách. Vodné roztoky jsou například některé nosní, ušní, oční, perorální nebo parenterální přípravky. Vodné roztoky k perorální aplikaci mohou být perorální kapky, roztoky a sirupy.

Hustota vodných roztoků při stoupající teplotě klesá. Hmotnost je při měnící se teplotě konstantní, ale objem je na teplotě závislý. Se zvyšující se teplotou se objem zvětšuje, protože se molekuly pohybují rychleji a stále více se od sebe vzdalují a mají kolem sebe více prostoru. Jak se od sebe molekuly vzdalují, hustota klesá. Pokles hustoty v závislosti na teplotě není lineární.

Nelineární závislost hustoty na teplotě lze demonstrovat na destilované vodě. Voda má nejvyšší hustotu při 4°C, kdy dosahuje 0,999972 g/cm³.⁴



Obrázek 1: Závislost hustoty na teplotě u destilované vody⁵

3.1.1.2 Měření hustoty

Hustoměr (aerometr)

Hustoměr je zatavená skleněná trubice přizpůsobená stabilnímu plování ve svislé poloze. Podle Archimédova zákona se hustoměr ponoří tak hluboko, až tíha kapaliny tělesem vytlačené je rovna tíze hustoměru. Hloubka ponoření hustoměru tedy závisí na hustotě kapaliny. V kapalinách s menší hustotou se hustoměr ponoří hlouběji než v kapalinách s hustotou větší. Na hustoměru lze přímo označit hloubku ponoru odpovídající jisté hustotě a tak na něm vytvořit stupnici hustot. Při měření se odečítá, který dílek stupnice hustoměru leží v rovině ponoru, a tak přímo změří hustota kapaliny.¹

Přesnost měření je nižší než u jiných metod, nicméně naměřené hodnoty lze použít jako orientační nebo provést měření pomocí soustavy hustoměrů (např. při měření hustoty ethanolu).

Mohr-Westphalovy vážky

Mohr-Westphalovy vážky jsou pákové nerovnoramenné váhy, jimiž se měří vztlak, kterým kapalina působí na skleněné tělísko v jednotkách rovných vztlaku destilované vody při 4°C. Tělisko je zavěšeno tenkým drátkem na konci ramena vah, které jsou v rovnováze, pokud je tělísko ve vzduchu.² Delší rameno je rozděleno na deset rovných dílů jemnými zářezy, do nichž se zavěšují závaží ve tvaru jezdců a tím se dosáhne znovu rovnováhy po ponoření tělíška do kapaliny. Na zářezech bližších ose vážek je účinek jezdců menší a činí pouze tolik desetin z udané hodnoty jezdců na kolikátém zářezu je zavěšen. Největší jezdec na desátém zářezu odpovídá hustotě 1g/cm^3 , druhý má desetinu jeho hmotnosti a třetí setinu. Při kalibraci vážek se zavěsí ponorné tělísko na konec děleného ramena vah v místě desátého zářezu. Tělisko se ponoří do kapaliny o známé hustotě a jezdců se rozloží tak, aby jejich rozmístění v rýhách na delším rameni odpovídalo známé hustotě kapaliny. Stavěcím šroubem se nastaví nulová poloha vážek. Měří se tak, že se ponoří tělísko do kapaliny o neznámé hustotě a zavěšením jezdců postupně od nejtěžšího k nejlehčímu do vhodných zářezů se nastaví nulová poloha vah. Hustotu lze odečíst přímo z rozložení jezdců. Mohrovými vážkami lze měřit hustotu kapaliny s přesností až 10^{-3}g/cm^3 .¹

Pyknometr

Pyknometr je vhodný pro měření hustoty jak pevných látek, tak kapalin.¹⁵ Pyknometrická metoda spočívá v porovnávání hmotnosti stejného objemu měřené kapaliny a kapaliny o známé hustotě. Tento stejný objem je vymezen pyknometrem. Nejprve se zváží prázdný suchý pyknometr a potom se zváží naplněný kapalinou o známé hustotě. Po důkladném vymytí se naplní pyknometr kapalinou o hledané hustotě a opět se zváží. Protože poměr hmotností téhož objemu různých kapalin je stejný jako poměr jejich hustot, hustota měřené kapaliny se ze získaných hodnot vypočítá.¹

Hustoměr s vibračním převodníkem

Pokud se měří hustota na principu vážení, vztlak vzduchu se většinou zanedbává. U hustoměru s vibračním převodníkem vztlak vzduchu nemá vliv. Vibrační hustoměr se skládá z trubice ve tvaru U z borokřemičitého skla, do které se plní měřená kapalina. Magnetoelektrický nebo piezoelektrický excitační systém způsobuje v trubici vibrace o charakteristické frekvenci pro látku, která se nachází v trubici. Vibrační hustoměr je kalibrován na hustotu vzduchu a odplyněné vody při 20°C. Přesnost měření u vibračního hustoměru může ovlivnit kolísání teploty v různých částech měřicí cely nebo nerovnoměrné rozložení hustoty ve vzorku. Pokud má měřený roztok vyšší viskozitu než kalibrační roztok, naměřená hustota je zdánlivě vyšší než skutečná hodnota. Některé přístroje mají funkci pro automatickou korekci viskozity a opravu chyb vyplývajících z teplotních změn a nelinearity. Přístroje jsou schopny měřit s chybou od 10^{-3} do 10^{-5} .¹⁵

Měřit lze pouze reálnou hustou. Všechny uvedené metody se tedy týkají reálné hustoty, která je velice důležitá k přepočtům mezi veličinami vyjádřenými v hmotnostních jednotkách a veličinami vyjádřenými v objemových jednotkách. Její využití se nachází hlavně v převodu mezi látkovými koncentracemi, molaritou (mol/l) a molalitou (mol/kg) a následně mezi osmotickými koncentracemi osmolaritou (osmol/l) a osmolalitou (osmol/kg). Protože pro přípravu a úpravu roztoků je jednodušší používat molalitu (osmolalitu) a pro klinickou praxi je výhodnější používat molaritu (osmolaritu), vzájemný převod je pro dávkování vysokoobjemových parenterálních léčiv nezbytný.

Při měření hustot vodných roztoků tří parenterálních léčiv (mannitol, sorbitol a močovina) jsem používala hustoměr s vibračním převodníkem, který je založen na měření oscilací v U-trubici (měřicí cely). Pokud je měřicí cely prázdná, nachází se v ní pouze vzduch a vykazuje charakteristickou oscilaci o určité frekvenci. Jakmile se ale cely naplní měřeným roztokem, frekvence oscilace se změní. Změna oscilační frekvence je přímo úměrná hustotě měřeného roztoku. Kvůli závislosti hustoty na teplotě musí být cely přesně vytemperována na požadovanou teplotu.⁴

3.1.2 Koligativní vlastnosti

Koligativní vlastnosti jsou vlastnosti, které jsou striktně vázány na počet částic v roztoku. Nezáleží tedy na velikosti nebo molekulové hmotnosti částic rozpuštěné látky. Počet částic závisí na stupni disociace a na vzájemných interakcích mezi molekulami dané látky.

Mezi koligativní vlastnosti patří osmotický tlak, teplota tuhnutí, teplota varu roztoku a tenze par nad roztokem. Koligativní vlastnosti jsou stejné pro ekvimolární osmotické koncentrace látek v roztocích, tj. takové, které obsahují stejný počet osmolů dané látky v roztoku.⁶ Jeden mol jakékoli nedisociované látky obsahuje dle Avogadrovy konstanty $6,022 \cdot 10^{23}$ částic.⁷

3.1.2.1 Snížení tenze par

Za konstantní teploty jsou páry rozpouštědla s kapalným rozpouštědlem v rovnováze a vyvolávají tenzi par. Pokud přidáme do čistého rozpouštědla rozpouštěnou látku, tato látka změní tendenci molekul opustit základní roztok a tenze par se tak sníží. V ideálním nebo velice zředěném roztoku je parciální tenze par roztoku přímo úměrná molální frakci molekul látky v roztoku. Pak platí:

$$p_1 = N_1 \cdot p_1^0 \quad (2)$$

p_1 je parciální tenze par, N_1 molální frakce a p_1^0 tlak samotné komponenty.

Například počítáme-li parciální tenzi par vody v roztoku s určitým množstvím glukosy, tlak samotné komponenty p_1^0 je tenze par samotné vody. Molální frakce vody je počet molů vody, který je přítomen v roztoku ku celkovému počtu molů všech přítomných látek v roztoku. Výsledek P_1 bude nižší než tenze par samotného rozpouštědla. Vypočítáme tedy o kolik se snížila tenze par rozpouštědla přidáním glukosy.⁶

3.1.2.2 Zvýšení osmotického tlaku

Osmotický tlak je tlak, který musí být aplikován na roztok, aby se zabránilo průniku čistého rozpouštědla do koncentrovanějšího roztoku přes polopropustnou membránu.⁶ Přidáním rozpouštěné látky do roztoku zvýšíme i osmotický tlak, proto

se měří právě zvýšení osmotického tlaku, které je přímo úměrné počtu částic přítomných v roztoku, jako vliv počtu částic na tuto veličinu. O osmotickém tlaku pojednává samostatná kapitola (3.2.1.2).

3.1.2.3 Zvýšení bodu varu

Bod varu nastává při teplotě, kdy je tenze par rozpouštědla v rovnováze s atmosférickým tlakem. Tenzi par snížíme přidáním netěkavé látky do rozpouštědla. Roztok tedy musí dosáhnout vyšší teploty, aby dosáhl rovnováhy mezi tenzí par a atmosférickým tlakem. Přidáním rozpouštěné látky do rozpouštědla se tedy zvýší teplota varu vzniklého roztoku.⁶

$$\Delta T_b = K_b \cdot m \quad (3)$$

ΔT_b je změna teploty varu, K_b molální ebullioskopická konstanta vody ($K \cdot \text{kg} \cdot \text{mol}^{-1}$)

3.1.2.4 Snížení teploty tuhnutí

Teplota tuhnutí rozpouštědla je teplota, kdy je v rovnováze pevná a kapalná forma při tlaku jedné atmosféry. Přidáním rozpouštěné látky se teplota tuhnutí sníží. Míra snížení teploty tuhnutí je přímo úměrná koncentraci rozpouštěné látky v roztoku.⁶

$$\Delta T = m \cdot K_k \quad (4)$$

ΔT značí snížení teploty tuhnutí, m molalitu, K_k molální kryoskopickou konstantu ($K \cdot \text{kg} \cdot \text{mol}^{-1}$)

Tento vztah platí pouze pro roztoky neelektrolytů nebo pro roztoky nekonečně zředěné. K reálným roztokům se můžeme přiblížit použitím Vant Hoffova koeficientu (i), který počítá s disociací molekul elektrolytu.⁶

$$\Delta T = m \cdot K_k \cdot i \quad (5)$$

Pro ideální jednomolální vodný roztok je snížení teploty tuhnutí o $1,86^\circ\text{C}$, čehož se využívá při výpočtu osmolality (m_{os}):⁸

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

3.1.3 Izotonizace vodných roztoků léčiv

Vodné roztoky léčiv jsou někdy aplikovány do velice citlivých tkání těla, jako například do oka, na nosní sliznici, nebo parenterálně do svalů, krevního řečiště a dalších tkání. Tyto roztoky musí být připraveny tak, aby vykazovaly srovnatelný osmotický tlak s tělními tekutinami, protože právě isotonické roztoky nezpůsobují pohyb vody mezi buňkami, poškození tkáně a bolest při aplikaci roztoku.⁷

Přímý terapeutický efekt mají i hypertonické roztoky. Například mannitol podaný intravenózně působí diuretický. Využívá se ho hlavně při terapii edému mozku a končetin, kdy přebytečnou vodu strhává do krevního oběhu a odsud vylučuje pryč z organismu.¹¹ Podání roztoků abnormální osmotické koncentrace může způsobit řadu problémů. Podání velkého množství hypertonického roztoku vyvolá intracelulární dehydrataci a osmotickou diurézu a tím velké ztráty vody a elektrolytů a následnou dehydrataci celého organismu. Naopak podání velkého množství hypotonického roztoku vede k zvětšování červených krvinek, hemolýze a otokům celého těla. Podání příliš velkého množství roztoků může vést ke komplikacím, ikdyž jsou isotonické. Dochází totiž k zvětšení extracelulárního objemu tekutin a přetížení oběhového systému.¹¹

Izotonizovat lze pouze roztoky hypotonické přidáním izotonizační přísady. Hypertonické roztoky by se mohly izotonizovat jedině zředěním roztoku vodou, ale tímto zásahem by ztratily svou terapeutickou hodnotu.¹² Mezi nejčastěji používané izotonizační přísady do očních přípravků patří chlorid sodný nebo dusičnan draselný, pro izotonicko-euacidní úpravu pak borátové pufrů. U injekcí jsou nejčastějšími izotonizačními látkami chlorid sodný nebo glukosa. Na rozdíl od očních přípravků jsou u parenterálního podání draselné soli zakázané.

Pro izotonizaci se využívají různé metody.

3.1.3.1 Metoda snížení teploty tuhnutí (kryoskopická hodnota)

Teplota tuhnutí tělních tekutin je $-0,52^{\circ}\text{C}$.⁷ Aby byl připravovaný roztok izotonický s tělními tekutinami, musí mít stejnou teplotu tuhnutí, jak vyplývá z definice koligativních vlastností. Pro výpočet množství izotonizační přísady

musíme vědět, jaký osmotický tlak vykazuje samotné léčivo v roztoku, tedy jakou teplotu tuhnutí má takový roztok. Pro praktické využití této metody byly hodnoty teplot tuhnutí jednoprocenních roztoků různých léčivých látek změřeny a zaneseny do tabulek. Bod tuhnutí je aditivní vlastnost, lze tedy z teploty tuhnutí o koncentraci 1% vypočítat teplotu tuhnutí jakékoli jiné koncentrace.

Metoda vychází z procentuální koncentrace léčivé látky v roztoku, ze které si musíme vypočítat teplotu tuhnutí roztoku. Teplota tuhnutí roztoku se samotným léčivem se odečte od bodu tuhnutí tělních tekutin ($-0,520^{\circ}\text{C}$). Rozdíl hodnot udává teplotu tuhnutí izotonizační přísady v roztoku. Je nutné vybrat správnou izotonizační přísadu, která nereaguje s účinnou látkou a neovlivňuje její účinnost.⁷

3.1.3.2 metoda ekvivalentu chloridu sodného

Metoda ekvivalentu chloridu sodného byla zavedena pro zjednodušení výpočtu potřebného množství izotonizační přísady. Jako výchozí látka pro tuto metodu byl vybrán chlorid sodný, u kterého byl změřen bod tuhnutí a ten poté porovnáván s hodnotami různých léčivých látek. Ekvivalent chloridu sodného je hmotnost chloridu sodného, která vyvolá stejný osmotický tlak jako 1g zkoušené látky. Ekvivalenty pro nejpoužívanější látky jsou publikovány v tabulkách. Tento způsob výpočtu potřebného množství izotonizační přísady je založen na poznatku, že 0,9% roztok chloridu sodného je izotonický s tělními tekutinami.

Pro výpočet je nutné určit, kolik gramů léčivé látky je potřeba k přípravě roztoku, najít v tabulkách ekvivalent chloridu sodného pro 1g této látky a přepočítat ekvivalent na určené množství léčivé látky. Když víme, jaké je potřeba množství samotného chloridu sodného na přípravu izotonického roztoku, odečteme od této hodnoty přepočítaný ekvivalent. Po odečtení ekvivalentu zbyde množství chloridu sodného potřebného k izotonizaci.⁷

3.1.3.3 Objemová metoda (V-metoda)

Objemová metoda využívá skutečnosti, že koligativní vlastnosti mají aditivní charakter, tedy, že smísením dvou izotonických roztoků získáme opět izotonický roztok. Hodnota V udává objem rozpouštědla (vody), který je potřeba přidat

k vypočítanému množství léčivé látky, aby vznikl izotonický roztok.¹² Pro vznik výsledného roztoku o správné hmotnosti už stačí pouze doplnit izotonický roztok léčivé látky izotonickým roztokem vhodné izotonizační přísady. Objem vody (V), který je potřeba přidat k léčivé látce, aby vznikl izotonický roztok lze vypočítat:⁷

$$V = M_0 \cdot E \cdot 111,1 \quad (7)$$

Kde M_0 je množství léčivé látky a E je ekvivalent chloridu sodného. Hodnota 111,1 je objem, který zaujímá 1% roztok chloridu sodného (objem 100 ml obsahuje 0,9%).

$$V_{1\% \text{ NaCl}} = \frac{100 \cdot 1}{0,9} = 111,1 \text{ ml} \quad (8)$$

3.1.3.4 L_{iso} metoda

Tato metoda může být s výhodou použita pro vodné roztoky, u kterých nejsou doposud známy hodnoty pro snížení bodu tuhnutí nebo pro ekvivalent chloridu sodného. Vzhledem k tomu, že rozvoj farmaceuticky využitelných látek je rychlý, požívá se tato metoda v současnosti stále častěji. Pomocí této metody lze vypočítat snížení bodu tuhnutí. K výpočtu je třeba znát molaritu (c) roztoku, kterou získáme⁷:

$$c = \frac{M_0}{M_w \cdot V} \quad (9)$$

M_0 je navážka léčivé látky, M_w molekulová hmotnost léčivé látky a V objem roztoku. Z chemické struktury léčiva je třeba určit, jak se bude molekula ve vodě chovat, to je na kolik částí se bude disociovat. Dle vlastností molekuly lze odečíst z tabulek hodnoty L_{iso} . Hodnota L_{iso} je součinem molální kryoskopické konstanty (K_k) a Van't Hoffova koeficientu (i):⁷

$$L_{iso} = K_k \cdot i \quad (10)$$

Pomocí hodnoty L_{iso} lze přímo vypočítat snížení bodu tuhnutí vodného roztoku léčiva (ΔT):⁷

$$\Delta T = L_{iso} \cdot c \quad (11)$$

Vypočítaný bod tuhnutí se odečte od bodu tuhnutí tělních tekutin (-0,5°C). Z rozdílu lze vypočítat množství izotonizační látky stejně jako u metody snížení kryoskopické hodnoty.⁷

Př.: Jaké množství izotonizační přísady (chlorid sodný) je potřeba k přípravě 15g 2% roztoku síranu atropinia. Výsledky shrnuje tabulka 1.

Tabulka 1: Porovnání výsledků izotonizačních metod

Metoda	Potřebné množství NaCl k izotonizaci (g)
Kryoskopická hodnota	0,0963
Ekvivalent NaCl	0,0960
V-metoda	0,0963
L _{iso} metoda	0,1032

Z uvedených příkladů je zřejmé, že výsledky metod se od sebe znatelně neliší. Metoda L_{iso} se od ostatních mírně odchyľuje, ale umožňuje výpočet množství izotonizační přísady u méně známých látek. Při rozhodování se tedy lze řídit spíše dostupností informací o účinné látce, kterou používáme pro přípravu roztoku.

3.2 Osmotická koncentrace parenterálních přípravků

3.2.1 Osmotické jevy

3.2.1.1 Osmóza

Osmóza je difúze vody. Difúze je prolínání částic na základě koncentračního spádu způsobené smícháním dvou nebo více tekutin, které obsahují každá jinou rozpuštěnou sloučeninu. Částice se pohybují z místa o vyšší koncentraci dané sloučeniny do místa o nižší koncentraci této sloučeniny. Postupně dojde k ustálení koncentrací ve všech částech roztoku a vytvoření tak zvané dynamické rovnováhy. Difúze přes polopropustnou membránu jsou schopny pouze nenabitě částice. Na

tomto principu je založen elektrochemický gradient buněk celého těla. Ionty, například sodné nebo draselné, nemohou procházet samovolně buněčnou membránou.⁹

Difúze vody přes polopropustnou membránu se nazývá osmóza. Pokud máme dva vodné roztoky o rozdílné koncentraci částic oddělené polopropustnou membránou, bude voda procházet samovolně přes membránu z roztoku s nižší koncentrací částic do roztoku s vyšší koncentrací částic do vyrovnání osmotické koncentrace.⁹ Pohyb vody závisí na rozdílu koncentrací obou roztoků, na vlastnostech membrány a na počtu částic.¹⁰ Tlak, který by bylo nutné vynaložit k zastavení tohoto pohybu, se nazývá osmotický tlak. Osmóza a osmotický tlak pomáhají udržet adekvátní objem tělních tekutin a distribuci mezi jednotlivými kompartmenty a tvoří důležitou součást pro udržení vnitřního prostředí (homeostázy). K přechodu vody přes membránu se malou měrou podílí i koloidně osmotický tlak, nazývaný také onkotický tlak. Onkotický tlak je vyvolán velkými molekulami bílkovin a nabývá mnohem nižších hodnot než tlak osmotický, způsobený malými molekulami.¹⁰ Tělní tekutiny mají srovnatelný osmotický tlak jako 0,9% chlorid sodný.¹¹

3.2.1.2 Osmotický tlak

Osmotický tlak je daný pouze celkovým počtem částic v roztoku, bez ohledu na to, jak jsou velké a jak se chovají. Počet částic závisí na stupni disociace rozpuštěné látky. Například roztok sacharosy bude mít přibližně poloviční osmotický tlak, než roztok chloridu sodného o stejné molalitě, v němž dochází k disociaci.¹⁰ Disociace chloridu sodného však není úplná a navíc dochází ke kolizím mezi molekulami a částečně k zpětné asociaci molekul.⁸ Ve výpočtu osmotického tlaku se proto používá osmotický molální koeficient, který v sobě zahrnuje interakce molekul v roztoku. S narůstající koncentrací, hustotou a osmolalitou roztoku klesá počet interakcí mezi molekulami a klesá tedy i molální osmotický koeficient. Pro reálný roztok lze vypočítat osmotický tlak dle následujícího vztahu:

$$\pi = (h \cdot R \cdot T / 1000) \cdot n \cdot m \cdot \Phi \quad (12)$$

kde π je osmotický tlak, h hustota roztoku, T absolutní teplota, Φ molální osmotický koeficient, n počet částic, m molalita, R molární plynová konstanta ($R=8,314\ 472\ \text{J}\cdot\text{K}^{-1}\cdot\text{mol}^{-1}$)⁸

Osmotický tlak je spojen s osmolalitou, nikoli s osmolaritou. Rozdíly mezi výpočty a experimentálními výsledky měření osmotického tlaku jsou dány tím, že osmotický tlak reálného roztoku je nižší, než osmotický tlak roztoku ideálního kvůli interakcím mezi molekulami roztoku. Tyto interakce snižují osmotický tlak, tedy i experimentálně získanou hodnotu osmotického tlaku a osmolality. Tyto rozdíly dokládají, jak je důležité osmolalitu změřit a dát přednost změřeným hodnotám před hodnotami vypočítanými.⁸

Osmotický tlak vyvolává osmózu, která probíhá v opačném směru, než působí osmotický tlak.¹¹ Osmotický tlak nezávisí na molekulové hmotnosti rozpuštěné látky, což je dané tím, že každá částice bez ohledu na průměr má stejný podíl na tlaku proti membráně. Pokud mají některé částice vyšší energii než ostatní, vzájemnými srážkami si ji předávají a nepoměr se tím neustále vyrovnává. Totéž ovšem neplatí o rychlosti pohybu částic. Molekuly s menší hmotností se pohybují rychleji a molekuly s vyšší hmotností pomaleji. Podle vztahu pro kinetickou energii mají tedy energii všechny částice stejnou:

$$E_k = \frac{M \cdot v^2}{2} \quad (13)$$

E_k značí kinetickou energii, M hmotnost, v rychlost částic (m/s)

Rychlost rozpouštědla, které proniká přes membránu je daná koncentrací částic. Systém je dynamický a ustálení rovnováhy je velice rychlé, trvá pouze několik sekund.¹¹

Osmotický tlak vyvolává určitou osmotickou sílu. Osmotickou sílu lze využít v medicíně v několika odvětvích. Například k terapii edému (mozku, končetin) se používá intravenózně mannitol, který na základě osmotických principů stahuje vodu do krevního oběhu a působí diuretický. Na tomto principu působí i některá osmotická laxativa, která si stahují vodu, aby mohla nabobtnat a zlepšit tak střevní peristaltiku a vylučování.¹² K těmto laxativum je nutné přijímat dostatečné množství tekutin, aby

mohla správně působit. U terapie edému rohovky se aplikuje chlorid sodný v očních kapkách.¹¹

Hlavním účinkem osmotické síly je udržení homeostázy. To znamená vyvážené množství intracelulární a extracelulární tekutiny. Fyziologické mechanismy reagují na změny osmolality v séru, tedy na změnu osmotické síly v organismu a snaží se udržet hodnoty osmolality ve výkyvu kolem 1% od normálních hodnot.

Osmotická síla limituje podání hyperosmolární intravenózní výživy. Hypersmolární roztok lze podat pouze do velkých cév (podklíčková, jugulární céva), kde se proudem krve rychle zředí a nedochází k nerovnováze. Do malých cév se dá aplikovat pouze malé množství hyperosmolárního roztoku a velice krátce, aby nedošlo k místním poruchám v oblasti vpichu. Protože aplikace do velkých cév je mnohdy obtížná a spojená s řadou komplikací, upřednostňuje se jiné podání, tedy podání do cév menších. S podáním do menších cév je ale spojeno podání roztoku, který nebude hyperosmolární. Musí se tedy připravit roztoky přibližně isoosmotické ke krevnímu séru.¹³ Isoosmotický roztok je takový, který nevyvolá při kontaktu s buňkou příjem ani výdej vody ani jiné změny na stavu buňky. Tomuto roztoku zhruba odpovídá 0,9% chlorid sodný.¹¹ Pro výše zmíněné problémy je snaha pro výživu pacientů používat nasogastrickou sondu, kdy se aplikují speciálně upravené živiny přímo do žaludku sondou. Tyto živiny musí mít také určité hodnoty osmolality, aby nepůsobily osmoticky a docházelo k jejich vstřebávání a nepoškozovaly gastrointestinální trakt.¹²

3.2.2 Vyjádření osmotické koncentrace

3.2.2.1 Osmolalita

Osmolalita je definována jako hmotnost látky rozpuštěné v 1kg rozpouštědla, která vyvolá stejný osmotický tlak jako 1mol ideální neionizované látky rozpuštěné v 1kg rozpouštědla.¹⁴ Osmolalita udává osmotickou koncentraci vyjádřenou jako počet osmolů rozpuštěné látky v 1kg rozpouštědla.¹¹ Pokud máme roztok chloridu sodného s koncentrací 1mol/kg, měl by mít osmolalitu rovnou dvěma, protože se

molekula rozpadne na dvě částice. Protože však dochází k vzájemným kolizím iontů v roztoku, osmolalita bude vždy menší než dvě. U roztoku neelektrolytů k disociaci nedochází, osmolalita by se tedy měla rovnat molalitě.⁶ Osmolalita je termodynamicky stálá veličina, protože koncentrace iontů je vyjádřena v hmotnostních jednotkách, které nepodléhají objemovým změnám při změně teploty.¹⁰

Za normálních okolností se v lidském těle osmolalita pohybuje mezi 285-295 mOsmol/kg. Takto úzké rozpětí je tělo schopno udržet i přes neustálý příjem a výdej tekutin. U zdravého člověka nedovolí větší výkyv než 1% z normálních hodnot. Na zachování takto úzkého rozmezí se podílí více mechanismů, které jsou vzájemně propojené a udržují tak stálost vnitřního prostředí, homeostázu.¹¹

Osmolalita může stoupnout v důsledku nedostatku tekutin. Prvně dojde k pocitu žízně, poté k suchosti sliznic a slabosti a okolo hodnot 330 mOsmol/kg nastane desorientace, posturální hypotenze a koma. K hyperosmolalitě séra může dojít například v případě diabetes insipidus, hyperglykemie nebo diabetického kómatu.¹²

Pokud osmolarita poklesne v důsledky nadbytku vody nebo snížení extracelulárního sodíku v organismu, nastane bolest hlavy, slabost, desorientace, křeče a okolo hodnot 233 mOsmol/kg stupor a koma. Hypoosmotické sérum může vzniknout v případě léčby diuretiky, po operaci se ztrátami krve, kdy byly použity vodní náhrady, při dietě se sníženým obsahem kuchyňské soli nebo při onemocnění nadledvin (Addisonova choroba).¹²

Isoosmotický roztok s krevní plasmou je roztok, který má stejnou osmolalitu jako krevní plasma, tedy stejný počet částic. Hyperosmotický roztok ke krevní plasmě je takový, který vykazuje vyšší osmolalitu než krevní plasma, obsahuje tedy více osmoticky aktivních částic. Hypoosmotický roztok ke krevní plasmě je takový, který má nižší osmolalitu než krevní plasma a obsahuje méně osmoticky aktivních částic než plasma.

Osmolalitu můžeme změřit nebo vypočítat.

Měření osmolality osmometrem

Měření osmolality pomocí osmometru je založeno na kryoskopii, kdy se měří snížení bodu tuhnutí daného vodného roztoku.¹¹ Změna teploty tuhnutí přesně udává počet osmoticky aktivních částic ve vzorku roztoku, tedy jeho osmolalitu.

Výpočet osmolality

Osmolalita (m_{os}) se dá přibližně vypočítat dle rovnice:¹⁵

$$m_{os} = n \cdot m \cdot \Phi \quad (14)$$

kde n vyjadřuje počet částic, m molalitu a Φ molální osmotický koeficient

Molální osmotický koeficient udává počet interakcí mezi ionty opačného náboje. Hodnotu molálního osmotického koeficientu lze zjistit experimentálně měřením snížení teploty tuhnutí v různých molálních koncentracích roztoků. Se vzrůstající koncentrací se koeficient snižuje. Pro farmaceutické účely bývá většinou menší než jedna.⁸

3.2.2.2 Osmolarita

Osmolarita je osmotická koncentrace rozpuštěné látky vyjádřená v osmol na jeden litr roztoku. Osmolarita roztoku je teoretické množství rozpuštěné látky v osmol/l. Vzhledem k tomu, že je vztažena na 1 l celého roztoku, je vždycky vyšší než osmolalita, která je vztažena na 1kg čistého rozpouštědla. To znamená, že pokud 1 kg a 1 l je shodné množství rozpouštědla jako například u vody při 20°C, osmolalita a osmolarita nebudou nabývat stejných hodnot.¹¹ Výjimka je pouze u velmi zředěných roztoků, kdy se dají považovat obě veličiny za číselně totožné.¹⁶

Osmolarita je často používána v klinické praxi, protože vyjadřuje osmotickou koncentraci jako funkci objemu. Pro aplikaci injekčních forem je to informace velice důležitá vzhledem k praktickému použití roztoků a infusí. Osmolaritu není možné změřit, lze ji pouze teoreticky vypočítat z naměřených hodnot osmolality, z molarity a hustoty roztoku.¹⁷

Existuje několik přístupů k výpočtu osmolarity:

Teoretická osmolarita

Teoretická osmolarita se počítá z molární koncentrace, kterou vynásobíme počtem částic, na který se disociuje molekula rozpouštěné látky. Například chlorid sodný disociuje na dva ionty (Na^+ a Cl^-). Počet částic je tedy roven dvěma. U chloridu vápenatého již dochází k disociaci na tři částice. Osmolarita vypočítaná tímto způsobem není přesná, protože výpočet nebere v úvahu přitažlivé a odpudivé síly mezi ionty a jejich solvataci.

$$c_{os} = c \cdot n \quad (15)$$

c_{os} je osmolarita, c molarita, n počet částic

V tomto případě se nepočítá s osmolalitou. Hodnoty vypočítané tímto způsobem jsou proto méně přesné. Osmolalita a osmolarita se mění přímo úměrně se stoupající koncentrací rozpouštěné látky v rozpouštědle.⁸

Aktuální osmolarita

Tento výpočet osmolarity je přesnější, protože zahrnuje vlastnosti daného roztoku. Počítá se na základě experimentálně zjištěné osmolality (m_{os}).¹⁷

$$c_{os} = m_{os} \cdot (h - c) \quad (16)$$

h je hustota roztoku (g/cm^3), c je molarita (mol/l)

Pro validní výsledky je u uvedeného výpočtu potřeba přesně změřit hustotu roztoku, abychom mohli přepočítat molalitu na molaritu a osmolalitu na osmolaritu, která by se poté mohla využít v klinické praxi.

Při výpočtu osmolarity různými způsoby se výsledky často znatelně liší a to až o 20%.¹¹ Tyto rozdíly jsou zásadní při přípravě nebo úpravě parenterálních roztoků. Na obalech parenterálních přípravků jsou uvedeny hodnoty osmotické koncentrace, nicméně osmotické vlastnosti podávaného přípravku přesně neznáme, protože nevíme, jakým způsobem výrobce osmolaritu vypočítal.¹¹

3.2.2.3 Koncentrace parenterálních přípravků

Osmolarita i osmolalita jsou ve zředěných roztocích lineární funkcí koncentrace. Se zvyšující se koncentrací roztoku již osmolarita i osmolalita odpovídají koncentraci roztoku méně. To samé platí o rozdílech mezi výpočtem teoretické a aktuální osmolarity. U zředěných roztoků jsou rozdíly mezi výpočtem teoretické a aktuální osmolarity velice malé, ale se stoupající koncentrací roztoku se rozdíly prohlubují.¹⁰

Vztah mezi molaritou a osmolaritou je stejný jako mezi molalitou a osmolalitou. U obou veličin záleží na výsledném počtu molekul, které se nacházejí v roztoku.¹²

Využití hustoty pro parenterální přípravky spočívá v možnosti přepočtu mezi látkovými (molarita a molalita) a osmotickými (osmolarita, osmolalita) koncentracemi. K výpočtům a převodům se používá hustota roztoků při 20°C.

Pro výpočet molální koncentrace z molární koncentrace je potřeba z naměřené hustoty vypočítat převodní faktor. Pro převod se musí použít hustota molárního roztoku při 20°C (h_c^{20}). Převodní faktor f vyjadřuje vlastní množství vody v roztoku, protože se od naměřené hustoty odečítá navážka rozpouštěné látky.¹⁸

$$f = h_c^{20} - M_0 \quad (17)$$

kde h_c^{20} (g/cm^3) je hustota roztoku v molární koncentraci při 20°C a M_0 je navážka studované látky (g).

Pomocí vypočteného převodního faktoru lze vypočítat molální koncentraci z koncentrace molární pomocí rovnice:¹⁸

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

kde m je molalita (mol/kg), c znamená molaritu (mol/l) a f je konverzní faktor.

Pro převod molální koncentrace na molární koncentraci je potřeba použít hustotu molárního roztoku měřenou při 20°C. Nejprve se pomocí naměřené hustoty vypočítá objem (V), který roztok zaujímá.

$$V = \frac{M}{h_m^{20}} \quad (19)$$

kde M je hmotnost celého roztoku (g) a h_m^{20} je hustota molálního roztoku při 20°C. Následně se objem použije k výpočtu molarity roztoku.¹⁸

$$c = \frac{m}{V} \quad (20)$$

kde c je molarita (mol/l), m znamená molalitu (mol/kg) a V je objem (ml).

Protože vztah mezi molaritou a osmolaritou je stejný jako mezi molalitou a osmolalitou, lze na základě uvedených vztahů vypočítat i hodnoty osmolarity a osmolality.¹² Pro převodní faktor (f) totiž platí:

$$f = \frac{c}{m} = \frac{c_{os}}{m_{os}} \quad (21)$$

kde c_{os} je osmolarita a m_{os} je osmolalita.¹⁸

4 Experimentální část

4.1 Použité přístroje

Váhy Acculab Atilon ATL-4202-V, Germany (d=0,01g)

Analytické váhy KERN ABJ 120-4M, Fisher Scientific Pardubice (d = 0,1mg)

Analyzátor vlhkosti MA 30, Sartorius, Germany

Hustoměr DMA 4500, Anton Paar, USA

4.2 Použité suroviny

Mannitolum - Ph. Eur. 5.6, Kulich, Říčany

Sorbitolum - ČL 2009, Kulich, Říčany

Urea - ČL 2009, Kulich, Říčany

4.3 Stanovení obsahu vlhkosti

Pro zjištění obsahu vlhkosti v surovinách jsem používala analyzátor vlhkosti. Pro jednotlivé studované látky jsem zvolila teplotu sušení s ohledem na jejich teplotu tání. Před navážením vzorku jsem si vytáročovala hliníkovou misku určenou k sušení. Poté jsem navázila vlastní vzorek o hmotnosti přibližně 1 g s přesností na 1 mg, analyzátor zavřela a spustila sušení. Všechny vzorky jsem sušila do konstantní hmotnosti. Vzorky vyhovovaly obsahem vlhkosti požadavkům Českého lékopisu.

4.4 Příprava roztoků

Všechny vodné roztoky studovaných látek jsem připravila s látkovou koncentrací v rozsahu 0,1 – 1,0 mol/l (molární) a mol/kg (molální).

Roztoky v molární koncentraci jsem připravila rozpuštěním vypočítaného množství látky, naváženého s přesností 0,1mg na analytických vahách, v menším množství čištěné vody o teplotě 20°C. Vzniklý roztok jsem v odměrné baňce o objemu jeden litr doplnila čištěnou vodou o teplotě 20°C po rysku.

Roztoky v molální koncentraci jsem připravila rozpuštěním vypočítaného množství látky, naváženého s přesností 0,1 mg na analytických vahách, v 1,0 kg čištěné vody.

Roztoky jsem uchovávala v dobře uzavřené nádobě na tmavém místě po dobu maximálně 24 hodin.

4.5 Měření hustoty

Hustotu roztoků jsem měřila na hustoměru s vibračním převodníkem. Nejprve jsem na přístroji nastavila hustotu čištěné vody a hustotu vzduchu při 20°C a při aktuálním atmosférickém tlaku. Tato kontrola se provádí po každém zapnutí přístroje.

Vzorek jsem nasála do injekční stříkačky o objemu 5 ml a naplnila čistou a suchou měřicí celu hustoměru, kterou jsem nejprve vzorkem promyla. Cella má objem asi 1ml. Po nástřiku vzorku jsem nastavila na hustoměru teplotu měření. Vzorky jsem měřila při teplotách 15°C, 20°C, 25°C, 30°C, 35°C a 40°C. Při každé nastavené teplotě jsem roztok měřila vždy pětkrát. Pro větší přesnost výsledků jsem měření prováděla tak, že jsem opakovaně plnila roztokem celu a znovu temperovala nově nastříknutý roztok. Z naměřených hodnot jsem vypočítala průměrnou hustotu. Před měřením vzorku o jiné koncentraci jsem měřicí celu promyla destilovanou vodou. Po posledním měření jsem měřicí celu promyla destilovanou vodou a vysušila teplým vzduchem.

Pro jednotlivé studované látky a teploty měření jsou výsledky shrnuty v tabulkách, 2-13 pro mannitol, 16-27 pro sorbitol a 30-41 pro močovinu. Výsledky jsou doplněny průměrnou hustotou a směrodatnou odchylkou (*SD*).

4.6 Vyhodnocení výsledků

Pro jednotlivé roztoky v molární a/nebo molální koncentraci jsem výsledky měření zpracovala do tabulek a grafů závislosti hustoty na teplotě. Závislost mezi hustotou a teplotou popisují kvadratické regresní rovnice shrnuté pro mannitol

v tabulkách 14 a 15, pro sorbitol v tabulkách 28 a 29 a pro močovinu v tabulkách 42 a 43.

Hustotu roztoků při 20°C (h_c^{20}) jsem použila pro určení převodního faktoru f dle rovnice 17. Převodní faktor jsem využila pro převod molární koncentrace roztoku na molální koncentraci roztoku podle rovnice 18.

Pro převod molální koncentrace na molární při 20°C jsem nejprve pomocí hustoty určila objem roztoku V dle rovnice 19. Následně jsem objem roztoku použila pro výpočet molarity dle rovnice 20.

5 Výsledky

Tabulka 2: Hustota molárních roztoků mannitolu při teplotě 15°C

c (mol/l)	h_c (g/cm³)					průměr	SD · 10⁻⁵
0.1	1,0054	1,0054	1,0054	1,0054	1,0054	1,0054	-
0.2	1,0118	1,0118	1,0118	1,0118	1,0119	1,0118	2,2
0.3	1,0183	1,0183	1,0183	1,0183	1,0183	1,0183	-
0.4	1,0246	1,0246	1,0246	1,0246	1,0246	1,0246	-
0.5	1,0310	1,0310	1,0310	1,0310	1,0310	1,0310	-
0.6	1,0373	1,0373	1,0373	1,0373	1,0373	1,0373	-
0.7	1,0436	1,0436	1,0436	1,0436	1,0436	1,0436	0,4
0.8	1,0496	1,0499	1,0499	1,0500	1,0500	1,0499	18,6
0.9	1,0561	1,0562	1,0562	1,0563	1,0563	1,0562	7,9
1.0	1,0621	1,0622	1,0622	1,0622	1,0622	1,0622	2,2

Tabulka 3: Hustota molárních roztoků mannitolu při teplotě 20°C

c (mol/l)	h_c (g/cm³)					průměr	SD · 10⁻⁵
0.1	1,0045	1,0044	1,0044	1,0044	1,0044	1,0044	0,4
0.2	1,0109	1,0109	1,0108	1,0108	1,0109	1,0109	3,1
0.3	1,0172	1,0172	1,0172	1,0172	1,0172	1,0172	-
0.4	1,0235	1,0235	1,0235	1,0235	1,0235	1,0235	0,5
0.5	1,0298	1,0298	1,0298	1,0298	1,0298	1,0298	0,4
0.6	1,0361	1,0361	1,0361	1,0361	1,0361	1,0361	0,4
0.7	1,0423	1,0423	1,0423	1,0423	1,0423	1,0423	0,4
0.8	1,0487	1,0487	1,0487	1,0487	1,0488	1,0487	3,9
0.9	1,0549	1,0549	1,0549	1,0549	1,0549	1,0549	0,7
1.0	1,0608	1,0608	1,0608	1,0608	1,0608	1,0608	-

Tabulka 4: Hustota molárních roztoků mannitolu při teplotě 25°C

c (mol/l)	h_c (g/cm³)					průměr	SD · 10⁻⁵
0.1	1,0032	1,0032	1,0032	1,0032	1,0032	1,0032	-
0.2	1,0096	1,0096	1,0096	1,0096	1,0096	1,0096	0,4
0.3	1,0159	1,0159	1,0159	1,0159	1,0159	1,0159	-
0.4	1,0221	1,0221	1,0221	1,0221	1,0221	1,0221	0,4
0.5	1,0284	1,0284	1,0284	1,0284	1,0284	1,0284	0,4
0.6	1,0346	1,0346	1,0346	1,0346	1,0346	1,0346	-
0.7	1,0408	1,0408	1,0408	1,0408	1,0408	1,0408	0,4
0.8	1,0472	1,0472	1,0472	1,0472	1,0472	1,0472	0,5
0.9	1,0533	1,0533	1,0533	1,0533	1,0533	1,0533	0,5
1.0	1,0591	1,0591	1,0592	1,0592	1,0592	1,0592	5,3

Tabulka 5: Hustota molárních roztoků mannitolu při teplotě 30°C

c (mol/l)	h_c (g/cm³)					průměr	SD · 10⁻⁵
0.1	1,0018	1,0018	1,0018	1,0018	1,0018	1,0018	0,4
0.2	1,0082	1,0082	1,0082	1,0082	1,0082	1,0082	-
0.3	1,0144	1,0144	1,0144	1,0144	1,0144	1,0144	-
0.4	1,0206	1,0205	1,0205	1,0204	1,0204	1,0205	7,0
0.5	1,0268	1,0268	1,0268	1,0268	1,0268	1,0268	0,4
0.6	1,0330	1,0330	1,0330	1,0330	1,0330	1,0330	0,4
0.7	1,0391	1,0391	1,0391	1,0391	1,0391	1,0391	0,9
0.8	1,0455	1,0455	1,0455	1,0457	1,0457	1,0456	10,9
0.9	1,0516	1,0515	1,0516	1,0515	1,0516	1,0516	0,8
1.0	1,0574	1,0574	1,0574	1,0574	1,0574	1,0574	0,5

Tabulka 6: Hustota molárních roztoků mannitolu při teplotě 35°C

c (mol/l)	h_c (g/cm³)					průměr	SD · 10⁻⁵
0.1	1,0001	1,0001	1,0001	1,0001	1,0001	1,0001	1,3
0.2	1,0062	1,0062	1,0062	1,0062	1,0062	1,0062	0,8
0.3	1,0127	1,0126	1,0126	1,0126	1,0126	1,0126	0,8
0.4	1,0185	1,0185	1,0184	1,0184	1,0184	1,0184	1,6
0.5	1,0250	1,0250	1,0250	1,0250	1,0250	1,0250	0,5
0.6	1,0311	1,0311	1,0311	1,0311	1,0311	1,0311	0,4
0.7	1,0369	1,0364	1,0363	1,0363	1,0363	1,0364	23,5
0.8	1,0437	1,0435	1,0432	1,0435	1,0434	1,0434	18,4
0.9	1,0496	1,0496	1,0496	1,0496	1,0495	1,0496	3,6
1.0	1,0554	1,0554	1,0554	1,0554	1,0554	1,0554	-

Tabulka 7: Hustota molárních roztoků mannitolu při teplotě 40°C

c (mol/l)	h_c (g/cm³)					průměr	SD · 10⁻⁵
0.1	0,9979	0,9978	0,9978	0,9978	0,9978	0,9978	1,9
0.2	1,0046	1,0046	1,0045	1,0045	1,0045	1,0045	2,8
0.3	1,0107	1,0107	1,0107	1,0107	1,0107	1,0107	0,4
0.4	1,0169	1,0169	1,0169	1,0169	1,0169	1,0169	0,5
0.5	1,0230	1,0230	1,0230	1,0230	1,0230	1,0230	0,4
0.6	1,0291	1,0291	1,0291	1,0291	1,0291	1,0291	0,4
0.7	1,0341	1,0341	1,0341	1,0341	1,0341	1,0341	0,8
0.8	1,0413	1,0412	1,0411	1,0412	1,0413	1,0412	7,6
0.9	1,0472	1,0472	1,0472	1,0472	1,0472	1,0472	0,8
1.0	1,0532	1,0532	1,0532	1,0532	1,0532	1,0532	0,5

Tabulka 8: Hustota molálních roztoků mannitolu při teplotě 15°C

m (mol/kg)	h_m (g/cm³)					průměr	SD ·10-5
0.1	1,0054	1,0054	1,0054	1,0054	1,0054	1,0054	-
0.2	1,0114	1,0114	1,0115	1,0115	1,0115	1,0115	4,1
0.3	1,0174	1,0175	1,0176	1,0176	1,0176	1,0175	6,3
0.4	1,0234	1,0234	1,0234	1,0234	1,0234	1,0234	1,0
0.5	1,0290	1,0290	1,0290	1,0291	1,0291	1,0290	4,9
0.6	1,0345	1,0345	1,0345	1,0346	1,0346	1,0345	5,5
0.7	1,0398	1,0398	1,0399	1,0399	1,0399	1,0399	4,9
0.8	1,0449	1,0449	1,0449	1,0452	1,0452	1,0450	18,4
0.9	1,0501	1,0502	1,0502	1,0502	1,0502	1,0502	4,0
1.0	1,0551	1,0551	1,0551	1,0549	1,0550	1,0550	11,0

Tabulka 9: Hustota molálních roztoků mannitolu při teplotě 20°C

m (mol/kg)	h_m (g/cm³)					průměr	SD ·10-5
0.1	1,0045	1,0045	1,0045	1,0045	1,0045	1,0045	0,5
0.2	1,0105	1,0105	1,0105	1,0106	1,0106	1,0105	3,0
0.3	1,0165	1,0165	1,0165	1,0165	1,0165	1,0165	-
0.4	1,0223	1,0223	1,0223	1,0223	1,0223	1,0223	0,4
0.5	1,0280	1,0280	1,0280	1,0280	1,0280	1,0280	-
0.6	1,0334	1,0334	1,0334	1,0334	1,0334	1,0334	0,4
0.7	1,0387	1,0387	1,0389	1,0389	1,0389	1,0388	11,0
0.8	1,0442	1,0442	1,0442	1,0441	1,0441	1,0442	1,1
0.9	1,0493	1,0492	1,0492	1,0492	1,0492	1,0492	0,4
1.0	1,0543	1,0543	1,0543	1,0543	1,0543	1,0543	0,8

Tabulka 10: Hustota molálních roztoků mannitolu při teplotě 25°C

m (mol/kg)	h_m (g/cm³)					průměr	SD ·10-5
0.1	1,0033	1,0033	1,0033	1,0033	1,0033	1,0033	0,5
0.2	1,0093	1,0093	1,0093	1,0093	1,0093	1,0093	0,4
0.3	1,0153	1,0153	1,0153	1,0153	1,0153	1,0154	0,5
0.4	1,0210	1,0210	1,0210	1,0210	1,0210	1,0210	0,5
0.5	1,0267	1,0266	1,0266	1,0266	1,0266	1,0266	0,4
0.6	1,0320	1,0319	1,0319	1,0320	1,0320	1,0320	3,1
0.7	1,0374	1,0374	1,0374	1,0375	1,0375	1,0374	2,3
0.8	1,0426	1,0426	1,0426	1,0426	1,0426	1,0426	-
0.9	1,0477	1,0477	1,0477	1,0477	1,0477	1,0477	1,1
1.0	1,0527	1,0527	1,0527	1,0527	1,0527	1,0527	0,4

Tabulka 11: Hustota molálních roztoků mannitolu při teplotě 30°C

m (mol/kg)	$h_m(\text{g/cm}^3)$					průměr	SD ·10-5
0.1	1,0018	1,0018	1,0018	1,0018	1,0018	1,0018	1,5
0.2	1,0078	1,0078	1,0079	1,0079	1,0079	1,0079	5,1
0.3	1,0137	1,0137	1,0137	1,0137	1,0137	1,0137	0,5
0.4	1,0194	1,0194	1,0194	1,0194	1,0194	1,0194	0,4
0.5	1,0250	1,0250	1,0250	1,0250	1,0251	1,0250	4,8
0.6	1,0304	1,0304	1,0304	1,0304	1,0304	1,0304	0,4
0.7	1,0358	1,0358	1,0358	1,0358	1,0358	1,0358	-
0.8	1,0410	1,0409	1,0409	1,0410	1,0409	1,0410	2,6
0.9	1,0460	1,0460	1,0460	1,0459	1,0459	1,0460	0,8
1.0	1,0510	1,0510	1,0509	1,0509	1,0509	1,0510	0,9

Tabulka 12: Hustota molálních roztoků mannitolu při teplotě 35°C

m (mol/kg)	$h_m(\text{g/cm}^3)$					průměr	SD ·10-5
0.1	1,0002	1,0002	1,0002	1,0002	1,0001	1,0002	1,8
0.2	1,0062	1,0062	1,0061	1,0061	1,0061	1,0062	5,2
0.3	1,0119	1,0119	1,0119	1,0120	1,0120	1,0119	7,2
0.4	1,0177	1,0177	1,0177	1,0177	1,0177	1,0177	-
0.5	1,0231	1,0231	1,0231	1,0231	1,0231	1,0231	0,9
0.6	1,0285	1,0285	1,0285	1,0286	1,0286	1,0286	2,2
0.7	1,0339	1,0339	1,0340	1,0340	1,0340	1,0340	4,6
0.8	1,0390	1,0390	1,0389	1,0389	1,0389	1,0390	3,9
0.9	1,0440	1,0439	1,0439	1,0439	1,0439	1,0439	1,5
1.0	1,0490	1,0490	1,0490	1,0490	1,0490	1,0490	0,4

Tabulka 13: Hustota molálních roztoků mannitolu při teplotě 40°C

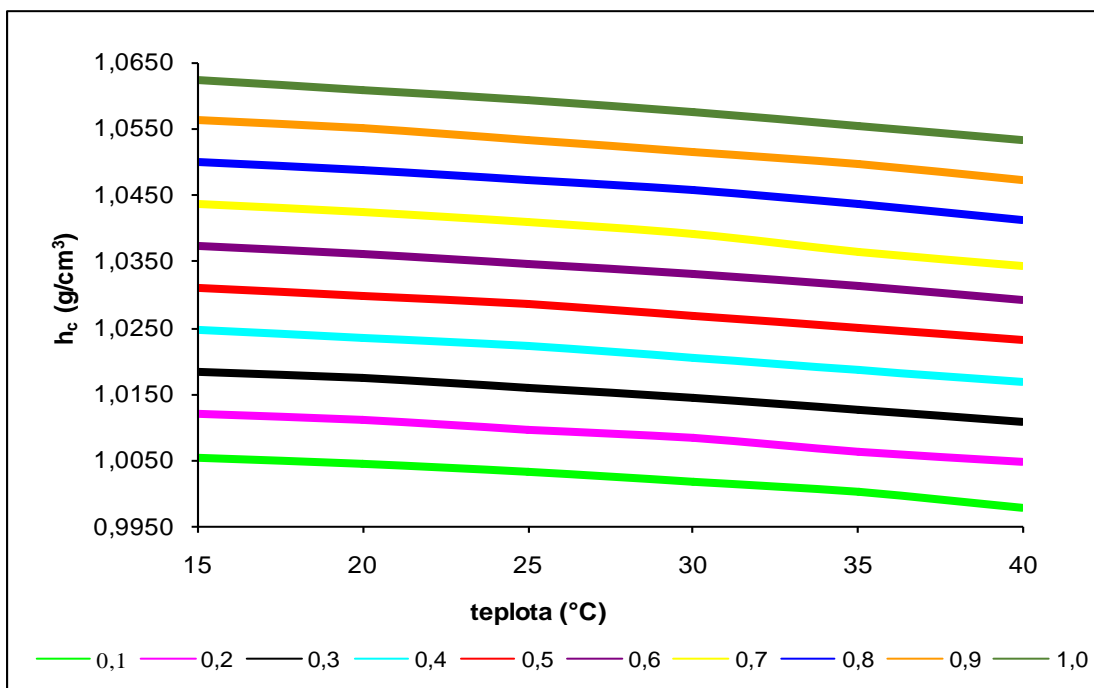
m (mol/kg)	$h_m(\text{g/cm}^3)$					průměr	SD ·10-5
0.1	0,9982	0,9982	0,9982	0,9978	0,9977	0,9980	24,4
0.2	1,0042	1,0042	1,0041	1,0040	1,0039	1,0041	13,5
0.3	1,0099	1,0099	1,0099	1,0101	1,0101	1,0100	13,1
0.4	1,0157	1,0157	1,0157	1,0157	1,0157	1,0157	0,4
0.5	1,0213	1,0213	1,0213	1,0213	1,0212	1,0213	1,1
0.6	1,0266	1,0266	1,0266	1,0266	1,0266	1,0266	0,5
0.7	1,0315	1,0315	1,0314	1,0314	1,0314	1,0315	4,4
0.8	1,0370	1,0370	1,0370	1,0370	1,0369	1,0370	2,4
0.9	1,0421	1,0421	1,0420	1,0420	1,0416	1,0420	21,4
1.0	1,0469	1,0469	1,0469	1,0469	1,0469	1,0469	0,8

Tabulka 14: Regresní rovnice závislosti hustoty (h_c) na teplotě (T) roztoků mannitolu v molární koncentraci (mol/l)

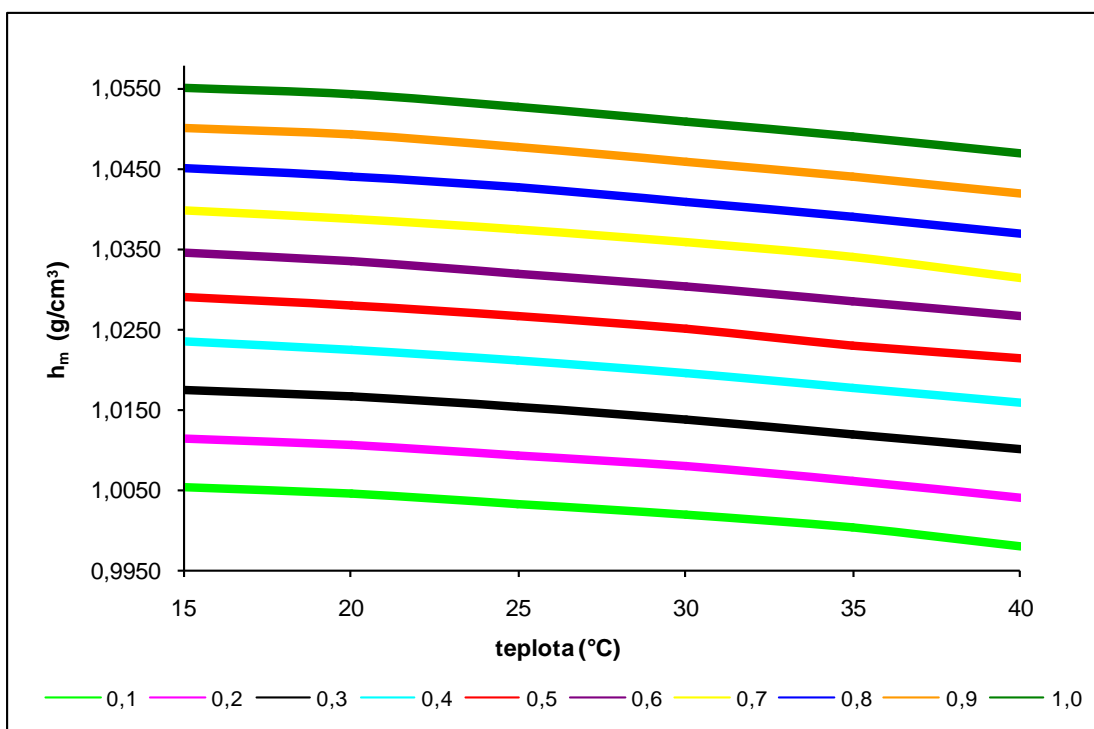
molarita c (mol/l)	rovnice	R²
0,1	$h_c = - 6,071429 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 + 3,484286 \cdot 10^{-5} \cdot T + 1,006203$	0,9996
0,2	$h_c = - 4,571429 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 4,571429 \cdot 10^{-5} \cdot T + 1,013574$	0,9985
0,3	$h_c = - 4,342857 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 6,394286 \cdot 10^{-5} \cdot T + 1,020208$	1,0000
0,4	$h_c = - 3,650000 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 1,163357 \cdot 10^{-4} \cdot T + 1,027227$	0,9979
0,5	$h_c = - 4,107143 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 9,410714 \cdot 10^{-5} \cdot T + 1,033307$	1,0000
0,6	$h_c = - 4,007143 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 1,082357 \cdot 10^{-4} \cdot T + 1,039834$	1,0000
0,7	$h_c = - 7,014286 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 + 4,585714 \cdot 10^{-6} \cdot T + 1,045062$	0,9988
0,8	$h_c = - 5,678571 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 3,579286 \cdot 10^{-5} \cdot T + 1,051693$	0,9999
0,9	$h_c = - 5,035714 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 8,257857 \cdot 10^{-5} \cdot T + 1,058566$	0,9999
1,0	$h_c = - 3,928571 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 1,419286 \cdot 10^{-4} \cdot T + 1,065182$	0,9999

Tabulka 15: Regresní rovnice závislosti hustoty (h_m) na teplotě (T) roztoků mannitolu v molální koncentraci (mol/kg)

molalita m(mol/kg)	rovnice	R²
0,1	$h_m = - 5,642857 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 + 1,704286 \cdot 10^{-5} \cdot T + 1,006392$	0,9997
0,2	$h_m = - 5,585714 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 + 1,298571 \cdot 10^{-5} \cdot T + 1,012513$	0,9999
0,3	$h_m = - 5,378571 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 8,464286 \cdot 10^{-6} \cdot T + 1,018858$	0,9997
0,4	$h_m = - 4,264286 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 7,460714 \cdot 10^{-5} \cdot T + 1,025508$	1,0000
0,5	$h_m = - 4,557143 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 6,524286 \cdot 10^{-5} \cdot T + 1,031076$	0,9990
0,6	$h_m = - 4,271429 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 8,370000 \cdot 10^{-5} \cdot T + 1,036730$	1,0000
0,7	$h_m = - 6,428571 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 + 2,048571 \cdot 10^{-5} \cdot T + 1,040982$	0,9994
0,8	$h_m = - 5,407143 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 3,152143 \cdot 10^{-5} \cdot T + 1,046797$	0,9999
0,9	$h_m = - 5,114286 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 5,494286 \cdot 10^{-5} \cdot T + 1,052245$	0,9989
1,0	$h_m = - 5,878557 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 8,850000 \cdot 10^{-6} \cdot T + 1,056609$	0,9985



Obrázek 2: Vliv teploty (°C) na hustotu (g/cm³) molárních (mol/l) roztoků mannitolu



Obrázek 3: Vliv teploty (°C) na hustotu (g/cm³) molárních (mol/kg) roztoků mannitolu

Tabulka 16: Hustota molárních roztoků sorbitolu při teplotě 15°C

c (mol/l)	h_c (g/cm³)					průměr	SD · 10⁻⁵
0.1	1,0055	1,0055	1,0055	1,0055	1,0055	1,0055	-
0.2	1,0119	1,0119	1,0119	1,0119	1,0119	1,0119	-
0.3	1,0183	1,0183	1,0183	1,0183	1,0183	1,0183	-
0.4	1,0248	1,0248	1,0248	1,0248	1,0248	1,0248	-
0.5	1,0311	1,0311	1,0311	1,0311	1,0311	1,0311	-
0.6	1,0372	1,0372	1,0372	1,0372	1,0372	1,0372	-
0.7	1,0437	1,0437	1,0437	1,0437	1,0437	1,0437	-
0.8	1,0501	1,0501	1,0501	1,0501	1,0501	1,0501	-
0.9	1,0562	1,0562	1,0562	1,0562	1,0562	1,0562	-
1.0	1,0629	1,0629	1,0629	1,0629	1,0629	1,0629	-

Tabulka 17: Hustota molárních roztoků sorbitolu při teplotě 20°C

c (mol/l)	h_c (g/cm³)					průměr	SD · 10⁻⁵
0.1	1,0046	1,0046	1,0046	1,0046	1,0046	1,0046	0,5
0.2	1,0110	1,0110	1,0110	1,0110	1,0109	1,0110	2,5
0.3	1,0173	1,0173	1,0173	1,0173	1,0173	1,0173	0,4
0.4	1,0237	1,0237	1,0237	1,0237	1,0237	1,0237	0,5
0.5	1,0300	1,0300	1,0300	1,0300	1,0300	1,0300	0,4
0.6	1,0365	1,0365	1,0365	1,0365	1,0365	1,0365	0,4
0.7	1,0426	1,0426	1,0426	1,0426	1,0426	1,0426	0,7
0.8	1,0489	1,0489	1,0489	1,0489	1,0489	1,0489	1,3
0.9	1,0552	1,0552	1,0552	1,0552	1,0552	1,0552	1,2
1.0	1,0615	1,0615	1,0615	1,0615	1,0615	1,0615	0,4

Tabulka 18: Hustota molárních roztoků sorbitolu při teplotě 25°C

c (mol/l)	h_c (g/cm³)					průměr	SD · 10⁻⁵
0.1	1,0034	1,0034	1,0034	1,0034	1,0034	1,0034	1,7
0.2	1,0097	1,0097	1,0097	1,0097	1,0097	1,0097	0,7
0.3	1,0160	1,0160	1,0160	1,0160	1,0160	1,0160	2,6
0.4	1,0223	1,0223	1,0223	1,0223	1,0223	1,0223	0,7
0.5	1,0286	1,0286	1,0286	1,0286	1,0286	1,0286	0,8
0.6	1,0350	1,0350	1,0350	1,0350	1,0350	1,0350	1,6
0.7	1,0411	1,0411	1,0411	1,0411	1,0411	1,0411	1,6
0.8	1,0473	1,0473	1,0473	1,0473	1,0473	1,0473	0,5
0.9	1,0536	1,0536	1,0536	1,0538	1,0538	1,0537	12,6
1.0	1,0598	1,0598	1,0598	1,0598	1,0598	1,0598	1,1

Tabulka 19: Hustota molárních roztoků sorbitolu při teplotě 30°C

c (mol/l)	h_c (g/cm³)					průměr	SD · 10⁻⁵
0.1	1,0020	1,0020	1,0020	1,0020	1,0020	1,0020	-
0.2	1,0082	1,0082	1,0082	1,0082	1,0082	1,0082	0,9
0.3	1,0144	1,0144	1,0144	1,0144	1,0144	1,0144	0,8
0.4	1,0207	1,0207	1,0207	1,0207	1,0207	1,0207	-
0.5	1,0269	1,0269	1,0269	1,0269	1,0269	1,0269	0,7
0.6	1,0333	1,0333	1,0333	1,0333	1,0333	1,0333	0,5
0.7	1,0393	1,0393	1,0395	1,0394	1,0394	1,0394	5,5
0.8	1,0455	1,0455	1,0455	1,0455	1,0455	1,0455	0,5
0.9	1,0520	1,0519	1,0519	1,0519	1,0519	1,0519	5,3
1.0	1,0580	1,0580	1,0579	1,0579	1,0579	1,0579	1,5

Tabulka 20: Hustota molárních roztoků sorbitolu při teplotě 35°C

c (mol/l)	h_c (g/cm³)					průměr	SD · 10⁻⁵
0.1	1,0003	1,0003	1,0003	1,0003	1,0003	1,0003	0,5
0.2	1,0065	1,0065	1,0065	1,0065	1,0065	1,0065	-
0.3	1,0126	1,0123	1,0123	1,0123	1,0123	1,0124	11,6
0.4	1,0189	1,0189	1,0189	1,0189	1,0189	1,0189	0,4
0.5	1,0250	1,0250	1,0250	1,0250	1,0250	1,0250	2,3
0.6	1,0314	1,0314	1,0313	1,0313	1,0313	1,0313	4,8
0.7	1,0374	1,0374	1,0374	1,0374	1,0374	1,0374	0,8
0.8	1,0434	1,0433	1,0433	1,0433	1,0433	1,0433	2,4
0.9	1,0495	1,0494	1,0494	1,0494	1,0494	1,0495	4,8
1.0	1,0557	1,0556	1,0552	1,0559	1,0559	1,0557	26,0

Tabulka 21: Hustota molárních roztoků sorbitolu při teplotě 40°C

c (mol/l)	h_c (g/cm³)					průměr	SD · 10⁻⁵
0.1	0,9984	0,9984	0,9984	0,9984	0,9986	0,9985	7,9
0.2	1,0046	1,0046	1,0046	1,0046	1,0046	1,0046	0,8
0.3	1,0102	1,0102	1,0102	1,0101	1,0101	1,0102	2,3
0.4	1,0169	1,0162	1,0162	1,0161	1,0161	1,0163	34,9
0.5	1,0231	1,0231	1,0231	1,0231	1,0230	1,0231	4,1
0.6	1,0293	1,0292	1,0292	1,0292	1,0292	1,0292	6,6
0.7	1,0344	1,0355	1,0355	1,0355	1,0355	1,0353	51,5
0.8	1,0413	1,0412	1,0412	1,0411	1,0411	1,0412	8,8
0.9	1,0476	1,0475	1,0475	1,0472	1,0475	1,0475	14,3
1.0	1,0537	1,0537	1,0536	1,0536	1,0536	1,0536	0,8

Tabulka 22: Hustota molálních roztoků sorbitolu při teplotě 15°C

m (mol/kg)	h_m (g/cm³)					průměr	SD ·10-5
0,1	1,0054	1,0054	1,0054	1,0054	1,0054	1,0054	1,6
0,2	1,0115	1,0115	1,0116	1,0116	1,0116	1,0116	3,3
0,3	1,0177	1,0177	1,0177	1,0177	1,0177	1,0177	-
0,4	1,0236	1,0236	1,0236	1,0236	1,0236	1,0236	0,4
0,5	1,0294	1,0294	1,0294	1,0294	1,0294	1,0294	0,5
0,6	1,0350	1,0350	1,0350	1,0350	1,0350	1,0350	0,5
0,7	1,0404	1,0404	1,0404	1,0404	1,0404	1,0404	0,4
0,8	1,0455	1,0455	1,0455	1,0455	1,0455	1,0455	0,8
0,9	1,0510	1,0510	1,0510	1,0510	1,0510	1,0510	-
1,0	1,0562	1,0562	1,0562	1,0562	1,0562	1,0562	0,4

Tabulka 23: Hustota molálních roztoků sorbitolu při teplotě 20°C

m (mol/kg)	h_m (g/cm³)					průměr	SD ·10-5
0,1	1,0045	1,0045	1,0044	1,0045	1,0045	1,0045	4,2
0,2	1,0107	1,0107	1,0107	1,0107	1,0107	1,0107	0,4
0,3	1,0167	1,0167	1,0166	1,0166	1,0166	1,0166	0,5
0,4	1,0226	1,0225	1,0226	1,0226	1,0226	1,0226	3,3
0,5	1,0282	1,0282	1,0282	1,0282	1,0282	1,0282	1,2
0,6	1,0337	1,0337	1,0337	1,0337	1,0337	1,0337	0,7
0,7	1,0392	1,0392	1,0392	1,0392	1,0392	1,0392	0,5
0,8	1,0445	1,0445	1,0444	1,0444	1,0444	1,0444	0,5
0,9	1,0496	1,0496	1,0496	1,0496	1,0496	1,0496	-
1,0	1,0548	1,0548	1,0547	1,0548	1,0548	1,0548	2,5

Tabulka 24: Hustota molálních roztoků sorbitolu při teplotě 25°C

m (mol/kg)	h_m (g/cm³)					průměr	SD ·10-5
0,1	1,0033	1,0033	1,0033	1,0033	1,0033	1,0033	0,5
0,2	1,0094	1,0094	1,0094	1,0094	1,0094	1,0094	-
0,3	1,0154	1,0154	1,0154	1,0154	1,0154	1,0154	0,4
0,4	1,0213	1,0213	1,0213	1,0213	1,0213	1,0213	0,5
0,5	1,0268	1,0268	1,0268	1,0268	1,0268	1,0268	0,4
0,6	1,0323	1,0324	1,0324	1,0324	1,0324	1,0324	6,5
0,7	1,0377	1,0377	1,0377	1,0377	1,0377	1,0377	-
0,8	1,0431	1,0431	1,0431	1,0431	1,0431	1,0431	-
0,9	1,0482	1,0482	1,0482	1,0482	1,0482	1,0482	0,4
1,0	1,0532	1,0532	1,0532	1,0532	1,0537	1,0533	23,9

Tabulka 25: Hustota molálních roztoků sorbitolu při teplotě 30°C

m (mol/kg)	h_m (g/cm³)					průměr	SD ·10-5
0,1	1,0018	1,0018	1,0018	1,0018	1,0017	1,0018	4,6
0,2	1,0079	1,0079	1,0079	1,0079	1,0079	1,0079	-
0,3	1,0139	1,0139	1,0139	1,0139	1,0139	1,0139	3,3
0,4	1,0197	1,0197	1,0197	1,0197	1,0197	1,0197	0,5
0,5	1,0252	1,0252	1,0252	1,0252	1,0252	1,0252	0,5
0,6	1,0307	1,0307	1,0307	1,0307	1,0306	1,0307	3,9
0,7	1,0360	1,0360	1,0360	1,0360	1,0360	1,0360	0,4
0,8	1,0413	1,0413	1,0413	1,0413	1,0413	1,0413	0,5
0,9	1,0464	1,0464	1,0464	1,0464	1,0464	1,0464	0,5
1,0	1,0519	1,0519	1,0519	1,0519	1,0519	1,0519	0,5

Tabulka 26: Hustota molálních roztoků sorbitolu při teplotě 35°C

m (mol/kg)	h_m (g/cm³)					průměr	SD ·10-5
0,1	1,0000	1,0000	0,9999	0,9999	0,9999	1,0000	4,5
0,2	1,0062	1,0062	1,0061	1,0061	1,0061	1,0062	3,7
0,3	1,0122	1,0122	1,0121	1,0122	1,0122	1,0122	5,9
0,4	1,0178	1,0178	1,0178	1,0178	1,0176	1,0178	9,0
0,5	1,0234	1,0234	1,0234	1,0237	1,0237	1,0235	16,8
0,6	1,0286	1,0286	1,0286	1,0286	1,0286	1,0286	1,9
0,7	1,0341	1,0341	1,0341	1,0341	1,0341	1,0341	0,8
0,8	1,0393	1,0392	1,0392	1,0392	1,0392	1,0392	2,3
0,9	1,0444	1,0444	1,0444	1,0444	1,0444	1,0444	0,7
1,0	1,0498	1,0498	1,0498	1,0498	1,0498	1,0498	0,9

Tabulka 27: Hustota molálních roztoků sorbitolu při teplotě 40°C

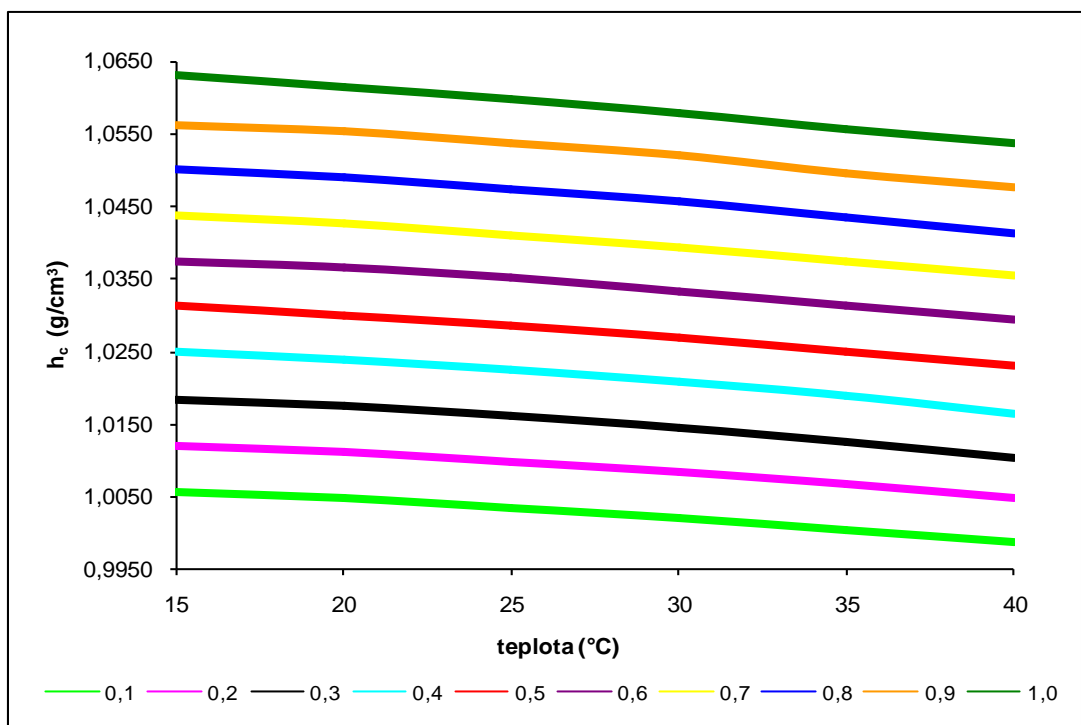
m (mol/kg)	h_m (g/cm³)					průměr	SD ·10-5
0,1	0,9983	0,9983	0,9983	0,9983	0,9983	0,9983	0,5
0,2	1,0041	1,0041	1,0041	1,0041	1,0040	1,0041	5,5
0,3	1,0103	1,0101	1,0099	1,0099	1,0099	1,0100	15,1
0,4	1,0153	1,0152	1,0152	1,0157	1,0157	1,0154	25,4
0,5	1,0214	1,0213	1,0217	1,0216	1,0216	1,0215	15,7
0,6	1,0268	1,0268	1,0268	1,0268	1,0268	1,0268	0,9
0,7	1,0321	1,0321	1,0321	1,0321	1,0321	1,0321	0,5
0,8	1,0373	1,0373	1,0373	1,0373	1,0373	1,0373	1,2
0,9	1,0422	1,0421	1,0421	1,0420	1,0414	1,0419	32,2
1,0	1,0472	1,0472	1,0472	1,0476	1,0476	1,0474	24,7

Tabulka 28: Regresní rovnice závislosti hustoty (h_c) na teplotě (T) roztoků sorbitolu v molární koncentraci (mol/l)

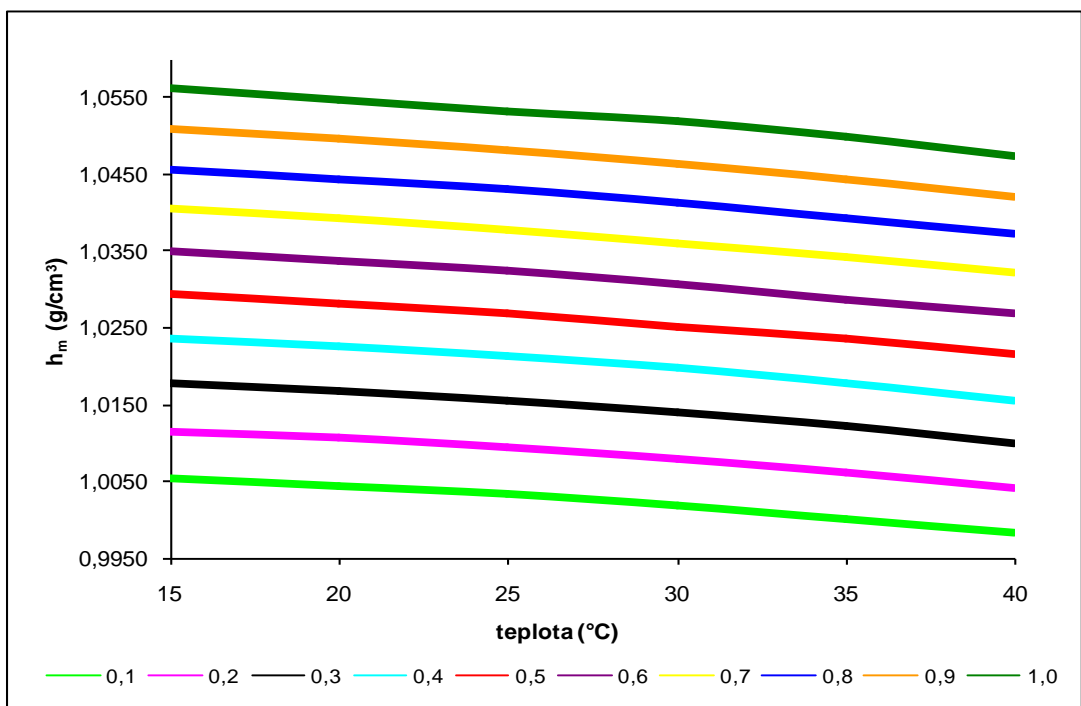
molarita c (mol/l)	rovnice	R²
0,1	$h_c = - 4,457143 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 3,834286 \cdot 10^{-5} \cdot T + 1,007115$	0,9999
0,2	$h_c = - 4,614286 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 3,935714 \cdot 10^{-5} \cdot T + 1,013575$	0,9999
0,3	$h_c = - 6,435714 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 + 2,836429 \cdot 10^{-5} \cdot T + 1,019313$	0,9999
0,4	$h_c = - 6,521429 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 + 2,530714 \cdot 10^{-5} \cdot T + 1,025838$	0,9987
0,5	$h_c = - 4,350000 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 8,572143 \cdot 10^{-5} \cdot T + 1,033409$	0,9997
0,6	$h_c = - 6,285714 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 + 1,954286 \cdot 10^{-5} \cdot T + 1,038421$	0,9990
0,7	$h_c = - 5,057143 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 6,042857 \cdot 10^{-5} \cdot T + 1,045740$	0,9997
0,8	$h_c = - 5,000000 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 8,637143 \cdot 10^{-5} \cdot T + 1,052588$	0,9996
0,9	$h_c = - 6,371429 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 6,885714 \cdot 10^{-6} \cdot T + 1,057784$	0,9977
1,0	$h_c = - 3,735714 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 1,705357 \cdot 10^{-4} \cdot T + 1,066364$	0,9994

Tabulka 29: Regresní rovnice závislosti hustoty (h_m) na teplotě (T) roztoků sorbitolu v molální koncentraci (mol/kg)

molarita m(mol/kg)	rovnice	R²
0,1	$h_m = - 4,478571 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 4,345000 \cdot 10^{-5} \cdot T + 1,007113$	0,9990
0,2	$h_m = - 5,764286 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 + 1,743571 \cdot 10^{-5} \cdot T + 1,012595$	1,0000
0,3	$h_m = - 5,142857 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 2,200000 \cdot 10^{-5} \cdot T + 1,019174$	0,9999
0,4	$h_m = - 6,364286 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 + 2,460414 \cdot 10^{-5} \cdot T + 1,024655$	0,9998
0,5	$h_m = - 3,621429 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 1,158500 \cdot 10^{-4} \cdot T + 1,031944$	0,9999
0,6	$h_m = - 4,264286 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 9,597857 \cdot 10^{-5} \cdot T + 1,037365$	0,9992
0,7	$h_m = - 4,142857 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 1,080857 \cdot 10^{-4} \cdot T + 1,043009$	0,9999
0,8	$h_m = - 5,314286 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 4,211429 \cdot 10^{-5} \cdot T + 1,047375$	0,9990
0,9	$h_m = - 5,714286 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 4,205714 \cdot 10^{-5} \cdot T + 1,052818$	0,9996
1,0	$h_m = - 5,207143 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 5,989286 \cdot 10^{-5} \cdot T + 1,058185$	0,9980



Obrázek 4: vliv teploty (°C) na hustotu (g/cm³) molálních (mol/l) roztoků sorbitolu



Obrázek 5: Vliv teploty (°C) na hustotu (g/cm³) molálních (mol/kg) roztoků sorbitolu

Tabulka 30: Hustota molárních roztoků močoviny při teplotě 15°C

c (mol/l)	h_c (g/cm³)					průměr	SD · 10⁻⁵
0.1	1,0008	1,0008	1,0008	1,0008	1,0008	1,0008	-
0.2	1,0024	1,0024	1,0024	1,0024	1,0024	1,0024	-
0.3	1,0041	1,0041	1,0041	1,0041	1,0041	1,0041	0,4
0.4	1,0058	1,0058	1,0058	1,0058	1,0058	1,0058	-
0.5	1,0074	1,0074	1,0074	1,0074	1,0074	1,0074	-
0.6	1,0091	1,0091	1,0091	1,0091	1,0091	1,0091	-
0.7	1,0108	1,0108	1,0108	1,0108	1,0108	1,0108	-
0.8	1,0123	1,0123	1,0123	1,0123	1,0123	1,0123	0,5
0.9	1,0138	1,0139	1,0140	1,0140	1,0140	1,0139	5,5
1.0	1,0156	1,0156	1,0156	1,0156	1,0156	1,0156	0,4

Tabulka 31: Hustota molárních roztoků močoviny při teplotě 20°C

c (mol/l)	h_c (g/cm³)					průměr	SD · 10⁻⁵
0.1	0,9998	0,9998	0,9998	0,9998	0,9998	0,9998	0,4
0.2	1,0015	1,0015	1,0015	1,0015	1,0015	1,0015	0,5
0.3	1,0031	1,0031	1,0031	1,0031	1,0031	1,0031	0,5
0.4	1,0047	1,0047	1,0047	1,0047	1,0047	1,0047	-
0.5	1,0063	1,0063	1,0063	1,0063	1,0063	1,0063	-
0.6	1,0080	1,0080	1,0080	1,0080	1,0080	1,0080	-
0.7	1,0096	1,0096	1,0096	1,0096	1,0096	1,0096	0,5
0.8	1,0112	1,0112	1,0112	1,0112	1,0112	1,0112	2,2
0.9	1,0128	1,0128	1,0128	1,0128	1,0128	1,0128	0,5
1.0	1,0145	1,0145	1,0144	1,0144	1,0144	1,0144	3,4

Tabulka 32: Hustota molárních roztoků močoviny při teplotě 25°C

c (mol/l)	h_c (g/cm³)					průměr	SD · 10⁻⁵
0.1	0,9987	0,9987	0,9986	0,9986	0,9986	0,9986	0,5
0.2	1,0003	1,0003	1,0003	1,0003	1,0003	1,0003	-
0.3	1,0019	1,0019	1,0019	1,0019	1,0019	1,0019	0,4
0.4	1,0034	1,0034	1,0034	1,0034	1,0034	1,0034	0,9
0.5	1,0050	1,0050	1,0050	1,0050	1,0050	1,0050	0,5
0.6	1,0066	1,0066	1,0066	1,0066	1,0066	1,0066	0,9
0.7	1,0082	1,0082	1,0082	1,0082	1,0082	1,0082	0,9
0.8	1,0098	1,0098	1,0098	1,0098	1,0098	1,0098	0,5
0.9	1,0113	1,0113	1,0113	1,0113	1,0113	1,0113	0,4
1.0	1,0130	1,0130	1,0130	1,0130	1,0130	1,0130	-

Tabulka 33: Hustota molárních roztoků močoviny při teplotě 30°C

c (mol/l)	h_c (g/cm³)					průměr	SD · 10⁻⁵
0.1	0,9972	0,9972	0,9972	0,9972	0,9972	0,9972	0,5
0.2	0,9988	0,9988	0,9988	0,9988	0,9988	0,9988	-
0.3	1,0004	1,0004	1,0004	1,0004	1,0004	1,0004	0,4
0.4	1,0019	1,0019	1,0019	1,0019	1,0019	1,0019	0,4
0.5	1,0035	1,0035	1,0035	1,0035	1,0035	1,0035	-
0.6	1,0050	1,0050	1,0050	1,0050	1,0050	1,0050	0,7
0.7	1,0066	1,0066	1,0066	1,0066	1,0066	1,0066	0,4
0.8	1,0082	1,0082	1,0082	1,0082	1,0082	1,0082	1,1
0.9	1,0097	1,0097	1,0097	1,0097	1,0097	1,0097	2,2
1.0	1,0113	1,0113	1,0113	1,0113	1,0113	1,0113	0,8

Tabulka 34: Hustota molárních roztoků močoviny při teplotě 35°C

c (mol/l)	h_c (g/cm³)					průměr	SD · 10⁻⁵
0.1	0,9956	0,9956	0,9956	0,9956	0,9956	0,9956	0,4
0.2	0,9971	0,9971	0,9971	0,9971	0,9971	0,9971	0,8
0.3	0,9987	0,9987	0,9987	0,9987	0,9987	0,9987	0,8
0.4	1,0002	1,0002	1,0002	1,0002	1,0002	1,0002	0,4
0.5	1,0018	1,0018	1,0018	1,0018	1,0018	1,0018	-
0.6	1,0033	1,0033	1,0033	1,0033	1,0033	1,0033	0,5
0.7	1,0048	1,0048	1,0048	1,0048	1,0048	1,0048	0,8
0.8	1,0063	1,0063	1,0062	1,0062	1,0062	1,0063	1,7
0.9	1,0079	1,0079	1,0078	1,0078	1,0078	1,0078	1,6
1.0	1,0094	1,0093	1,0093	1,0092	1,0094	1,0093	6,6

Tabulka 35: Hustota molárních roztoků močoviny při teplotě 40°C

c (mol/l)	h_c (g/cm³)					průměr	SD · 10⁻⁵
0.1	0,9938	0,9937	0,9937	0,9937	0,9937	0,9937	0,4
0.2	0,9952	0,9951	0,9951	0,9951	0,9951	0,9951	3,1
0.3	0,9968	0,9968	0,9968	0,9968	0,9968	0,9968	-
0.4	0,9983	0,9983	0,9983	0,9983	0,9983	0,9983	0,4
0.5	0,9998	0,9998	0,9998	0,9998	0,9998	0,9998	0,5
0.6	1,0012	1,0012	1,0012	1,0012	1,0012	1,0012	2,1
0.7	1,0029	1,0029	1,0029	1,0029	1,0029	1,0029	0,4
0.8	1,0039	1,0039	1,0039	1,0044	1,0044	1,0041	25,3
0.9	1,0058	1,0058	1,0058	1,0058	1,0058	1,0058	1,2
1.0	1,0073	1,0073	1,0073	1,0072	1,0072	1,0073	7,4

Tabulka 36: Hustota molálních roztoků močoviny při teplotě 15°C

m (mol/kg)	h_m (g/cm³)					průměr	SD ·10-5
0,1	1,0007	1,0007	1,0007	1,0007	1,0007	1,0007	0,5
0,2	1,0024	1,0024	1,0024	1,0024	1,0024	1,0024	-
0,3	1,0040	1,0040	1,0040	1,0040	1,0040	1,0040	0,4
0,4	1,0056	1,0056	1,0056	1,0056	1,0056	1,0056	-
0,5	1,0072	1,0072	1,0072	1,0072	1,0072	1,0072	-
0,6	1,0088	1,0088	1,0088	1,0088	1,0088	1,0088	-
0,7	1,0103	1,0103	1,0103	1,0103	1,0103	1,0103	0,4
0,8	1,0119	1,0119	1,0119	1,0119	1,0119	1,0119	0,9
0,9	1,0134	1,0134	1,0134	1,0134	1,0134	1,0134	-
1,0	1,0149	1,0149	1,0149	1,0149	1,0149	1,0149	-

Tabulka 37: Hustota molálních roztoků močoviny při teplotě 20°C

m (mol/kg)	h_m (g/cm³)					průměr	SD ·10-5
0,1	0,9998	0,9998	0,9997	0,9998	0,9998	0,9998	3,1
0,2	1,0014	1,0014	1,0014	1,0014	1,0014	1,0014	0,7
0,3	1,0030	1,0030	1,0030	1,0030	1,0030	1,0030	0,4
0,4	1,0046	1,0046	1,0046	1,0046	1,0046	1,0046	0,5
0,5	1,0062	1,0061	1,0061	1,0061	1,0062	1,0061	0,5
0,6	1,0077	1,0077	1,0077	1,0077	1,0077	1,0077	0,4
0,7	1,0092	1,0092	1,0092	1,0092	1,0092	1,0092	1,9
0,8	1,0107	1,0107	1,0107	1,0107	1,0107	1,0107	0,4
0,9	1,0122	1,0122	1,0122	1,0122	1,0122	1,0122	0,5
1,0	1,0137	1,0137	1,0137	1,0137	1,0137	1,0137	0,5

Tabulka 38: Hustota molálních roztoků močoviny při teplotě 25°C

m (mol/kg)	h_m (g/cm³)					průměr	SD ·10-5
0,1	0,9986	0,9986	0,9986	0,9986	0,9986	0,9986	0,4
0,2	1,0002	1,0002	1,0002	1,0002	1,0002	1,0002	-
0,3	1,0018	1,0018	1,0018	1,0018	1,0018	1,0018	0,9
0,4	1,0033	1,0033	1,0033	1,0034	1,0033	1,0033	4,5
0,5	1,0048	1,0049	1,0049	1,0049	1,0049	1,0049	1,5
0,6	1,0063	1,0063	1,0063	1,0063	1,0063	1,0063	0,8
0,7	1,0078	1,0078	1,0078	1,0078	1,0078	1,0078	0,4
0,8	1,0093	1,0093	1,0093	1,0093	1,0093	1,0093	0,8
0,9	1,0108	1,0108	1,0108	1,0108	1,0108	1,0108	0,5
1,0	1,0122	1,0122	1,0122	1,0122	1,0122	1,0122	0,4

Tabulka 39: Hustota molálních roztoků močoviny při teplotě 30°C

m (mol/kg)	h_m (g/cm³)					průměr	SD ·10-5
0,1	0,9972	0,9972	0,9972	0,9972	0,9972	0,9972	0,4
0,2	0,9988	0,9988	0,9988	0,9988	0,9988	0,9988	0,5
0,3	1,0003	1,0003	1,0003	1,0003	1,0003	1,0003	1,8
0,4	1,0018	1,0018	1,0018	1,0018	1,0018	1,0018	0,4
0,5	1,0033	1,0033	1,0033	1,0033	1,0033	1,0033	0,5
0,6	1,0044	1,0044	1,0043	1,0043	1,0043	1,0044	4,7
0,7	1,0063	1,0063	1,0063	1,0062	1,0062	1,0063	3,6
0,8	1,0077	1,0077	1,0077	1,0077	1,0077	1,0077	3,0
0,9	1,0091	1,0091	1,0091	1,0091	1,0091	1,0091	-
1,0	1,0106	1,0106	1,0106	1,0106	1,0106	1,0106	0,5

Tabulka 40: Hustota molálních roztoků močoviny při teplotě 35°C

m (mol/kg)	h_m (g/cm³)					průměr	SD ·10-5
0,1	0,9955	0,9955	0,9955	0,9953	0,9955	0,9955	9,1
0,2	0,9970	0,9969	0,9969	0,9969	0,9969	0,9969	4,2
0,3	0,9985	0,9984	0,9984	0,9984	0,9984	0,9984	2,3
0,4	1,0001	1,0001	1,0001	1,0001	1,0001	1,0001	0,9
0,5	1,0015	1,0015	1,0015	1,0015	1,0015	1,0015	1,5
0,6	1,0028	1,0028	1,0028	1,0025	1,0025	1,0027	17,1
0,7	1,0045	1,0044	1,0044	1,0044	1,0044	1,0044	0,9
0,8	1,0058	1,0057	1,0057	1,0057	1,0057	1,0057	5,0
0,9	1,0072	1,0071	1,0071	1,0071	1,0071	1,0071	2,1
1,0	1,0087	1,0087	1,0087	1,0087	1,0087	1,0087	-

Tabulka 41: Hustota molálních roztoků močoviny při teplotě 40°C

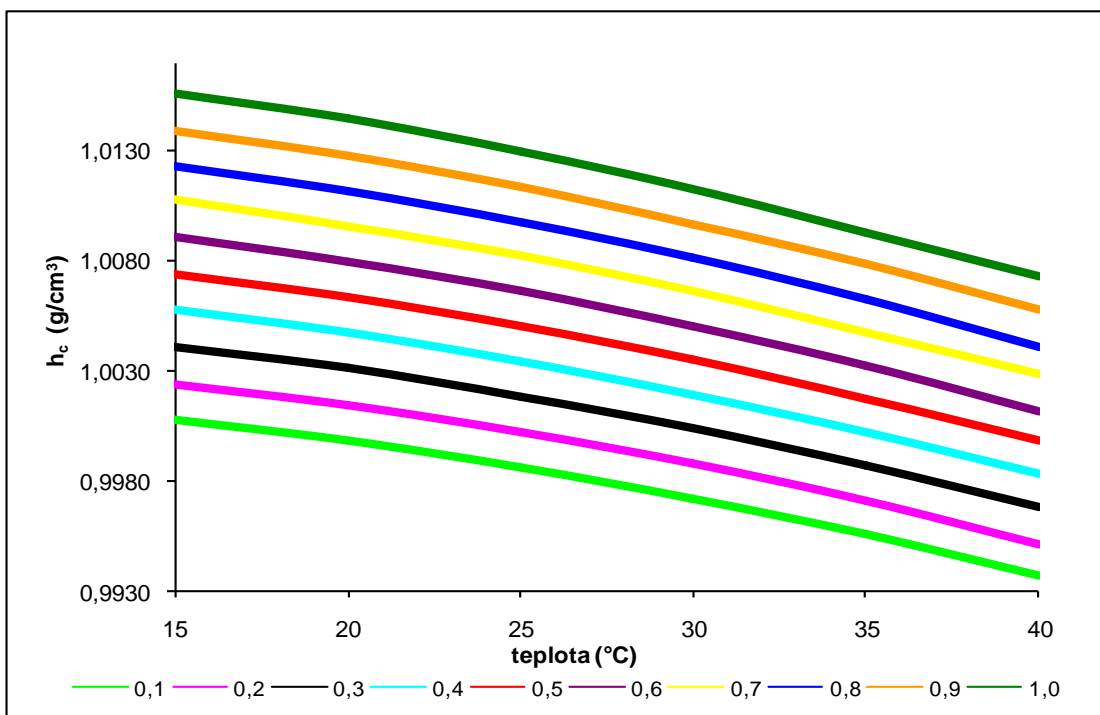
m (mol/kg)	h_m (g/cm³)					průměr	SD ·10-5
0,1	0,9935	0,9934	0,9934	0,9934	0,9933	0,9934	5,0
0,2	0,9947	0,9951	0,9952	0,9951	0,9951	0,9951	19,4
0,3	0,9966	0,9966	0,9966	0,9966	0,9966	0,9966	1,9
0,4	0,9980	0,9979	0,9979	0,9979	0,9979	0,9979	2,7
0,5	0,9995	0,9995	0,9996	0,9996	0,9996	0,9996	5,5
0,6	1,0007	1,0007	1,0007	1,0007	1,0007	1,0007	1,9
0,7	1,0024	1,0024	1,0025	1,0024	1,0024	1,0024	4,1
0,8	1,0038	1,0038	1,0038	1,0038	1,0038	1,0038	1,9
0,9	1,0053	1,0054	1,0053	1,0053	1,0053	1,0053	2,2
1,0	1,0067	1,0067	1,0067	1,0067	1,0067	1,0067	0,4

Tabulka 42: Regresní rovnice závislosti hustoty (h_c) na teplotě (T) roztoků močoviny v molární koncentraci (mol/l)

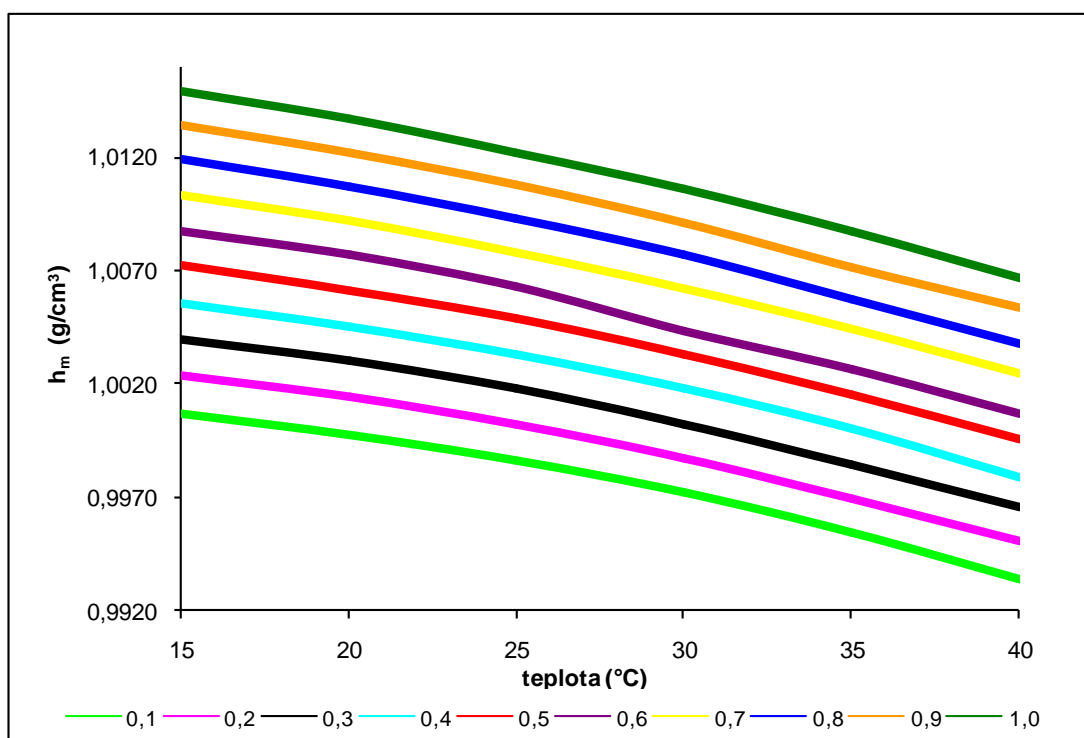
molarita c (mol/l)	rovnice	R²
0,1	$h_c = - 4,535714 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 3,207857 \cdot 10^{-5} \cdot T + 1,002271$	1,0000
0,2	$h_c = - 5,107143 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 1,122143 \cdot 10^{-5} \cdot T + 1,003740$	0,9999
0,3	$h_c = - 4,457143 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 4,760000 \cdot 10^{-5} \cdot T + 1,005830$	1,0000
0,4	$h_c = - 4,250000 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 6,533571 \cdot 10^{-5} \cdot T + 1,007707$	1,0000
0,5	$h_c = - 4,335714 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 6,616429 \cdot 10^{-5} \cdot T + 1,009386$	1,0000
0,6	$h_c = - 4,714286 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 5,505714 \cdot 10^{-5} \cdot T + 1,010938$	1,0000
0,7	$h_c = - 4,014286 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 9,710000 \cdot 10^{-5} \cdot T + 1,013130$	0,9999
0,8	$h_c = - 5,057143 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 5,082857 \cdot 10^{-5} \cdot T + 1,014226$	1,0000
0,9	$h_c = - 4,450000 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 8,170714 \cdot 10^{-5} \cdot T + 1,016155$	1,0000
1,0	$h_c = - 4,614286 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 8,181429 \cdot 10^{-5} \cdot T + 1,017898$	0,9998

Tabulka 43: Regresní rovnice závislosti hustoty (h_m) na teplotě (T) roztoků močoviny v molální koncentraci (mol/kg)

molalita m(mol/kg)	rovnice	R²
0,1	$h_m = - 5,721429 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 + 2,245000 \cdot 10^{-5} \cdot T + 1,001657$	0,9999
0,2	$h_m = - 5,035714 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 1,875000 \cdot 10^{-5} \cdot T + 1,003816$	0,9997
0,3	$h_m = - 4,650000 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 4,379286 \cdot 10^{-5} \cdot T + 1,005740$	0,9996
0,4	$h_m = - 5,421429 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 6,164286 \cdot 10^{-6} \cdot T + 1,006875$	0,9998
0,5	$h_m = - 4,642857 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 5,081429 \cdot 10^{-5} \cdot T + 1,009020$	0,9999
0,6	$h_m = - 3,828557 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 1,167429 \cdot 10^{-4} \cdot T + 1,011458$	0,9990
0,7	$h_m = - 4,392857 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 7,456429 \cdot 10^{-5} \cdot T + 1,012438$	1,0000
0,8	$h_m = - 4,492857 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 7,935000 \cdot 10^{-5} \cdot T + 1,014096$	0,9998
0,9	$h_m = - 3,621429 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 1,280786 \cdot 10^{-4} \cdot T + 1,016180$	0,9994
1,0	$h_m = - 4,114286 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 1,045143 \cdot 10^{-4} \cdot T + 1,017411$	1,0000



Obrázek 6: Vliv teploty (°C) na hustotu (g/cm³) molárních (mol/l) roztoků močoviny



Obrázek 7: Vliv teploty (°C) na hustotu (g/cm³) molárních (mol/kg) roztoků močoviny

Tabulka 44: Odhad molality z molární koncentrace mannitolu

c (mol/l)	M₀ (g)	h_c²⁰ (g/cm³)	f	m (mol/kg)
0,1	18,2170	1,0044	0,9862	0,1014
0,2	36,4340	1,0104	0,9740	0,2053
0,3	54,6510	1,0172	0,9626	0,3117
0,4	72,8680	1,0235	0,9506	0,4208
0,5	91,0850	1,0298	0,9387	0,5326
0,6	109,3020	1,0361	0,9268	0,6474
0,7	127,5190	1,0423	0,9148	0,7652
0,8	145,7360	1,0487	0,9030	0,8860
0,9	163,9530	1,0549	0,8910	1,0101
1,0	182,1700	1,0608	0,8786	1,1381

Tabulka 45: Odhad molality z molární koncentrace sorbitolu

c (mol/l)	M₀ (g)	h_c²⁰ (g/cm³)	f	m (mol/kg)
0,1	18,2170	1,0046	0,9864	0,1014
0,2	36,4340	1,0110	0,9745	0,2052
0,3	54,6510	1,0173	0,9626	0,3116
0,4	72,8680	1,0237	0,9508	0,4207
0,5	91,0850	1,0300	0,9389	0,5325
0,6	109,3020	1,0365	0,9271	0,6471
0,7	127,5190	1,0426	0,9151	0,7650
0,8	145,7360	1,0489	0,9032	0,8858
0,9	163,9530	1,0552	0,8913	1,0098
1,0	182,1700	1,0615	0,8793	1,1373

Tabulka 46: Odhad molality z molární koncentrace močoviny

c (mol/l)	M₀ (g)	h_c²⁰ (g/cm³)	f	m (mol/kg)
0,1	6,0060	0,9998	0,9938	0,1006
0,2	12,0120	1,0015	0,9895	0,2021
0,3	18,0180	1,0031	0,9851	0,3045
0,4	24,0240	1,0047	0,9807	0,4079
0,5	30,0300	1,0063	0,9763	0,5121
0,6	36,0360	1,0080	0,9719	0,6173
0,7	42,0420	1,0096	0,9676	0,7235
0,8	48,0480	1,0112	0,9631	0,8306
0,9	54,0540	1,0128	0,9587	0,9388
1,0	60,0600	1,0144	0,9544	1,0478

Tabulka 47: Data pro odhad molarity z molární koncentrace mannitolu

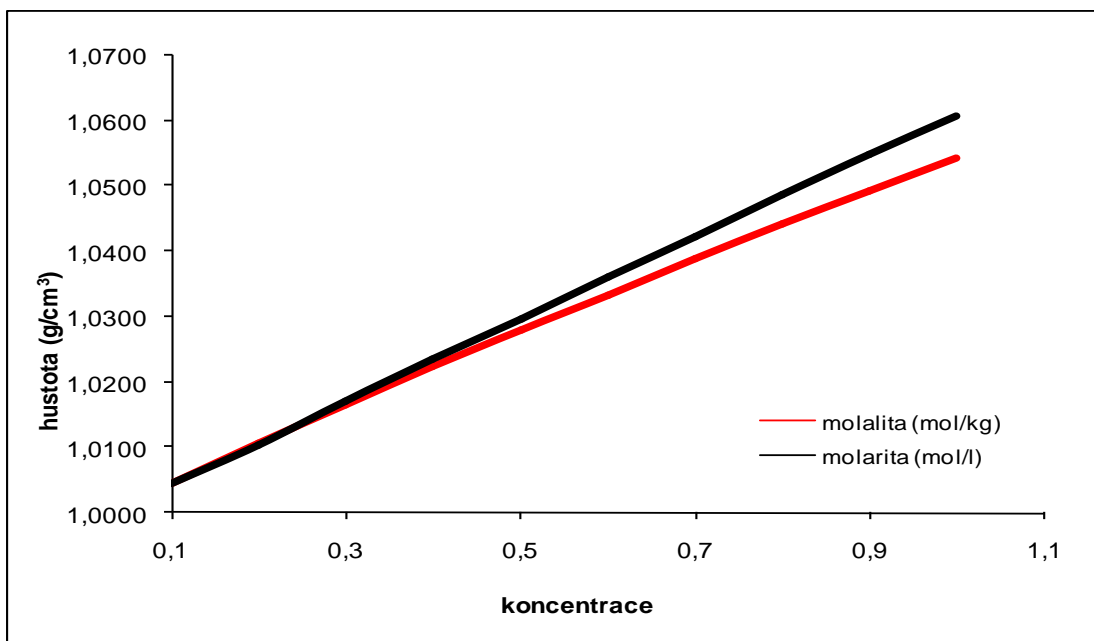
m (mol/kg)	M₀ (g)	M (g)	h_m²⁰ (g/cm³)	V (ml)	c (mol/l)
0,1	18,2170	1018,2170	1,0045	1013,6959	0,0986
0,2	36,4340	1036,4340	1,0105	1025,6442	0,1950
0,3	54,6510	1054,6510	1,0165	1037,5113	0,2892
0,4	72,8680	1072,8680	1,0223	1049,4444	0,3812
0,5	91,0850	1091,0850	1,0280	1061,3358	0,4711
0,6	109,3020	1109,3020	1,0334	1073,4800	0,5589
0,7	127,5190	1127,5190	1,0388	1085,4053	0,6449
0,8	145,7360	1145,7360	1,0442	1097,2906	0,7291
0,9	163,9530	1163,9530	1,0492	1109,3296	0,8113
1,0	182,1700	1182,1700	1,0543	1121,3055	0,8918

Tabulka 48: Data pro odhad molarity z molální koncentrace sorbitolu

m (mol/kg)	M_o (g)	M (g)	h_m²⁰ (g/cm³)	V (ml)	c (mol/l)
0,1	18,2170	1018,2170	1,0045	1013,6858	0,09865
0,2	36,4340	1036,4340	1,0107	1025,5021	0,19503
0,3	54,6510	1054,6510	1,0166	1037,3888	0,28919
0,4	72,8680	1072,8680	1,0226	1049,1878	0,38125
0,5	91,0850	1091,0850	1,0282	1061,1603	0,47118
0,6	109,3020	1109,3020	1,0337	1073,1165	0,55912
0,7	127,5190	1127,5190	1,0392	1084,9562	0,64519
0,8	145,7360	1145,7360	1,0444	1096,9859	0,72927
0,9	163,9530	1163,9530	1,0496	1108,9597	0,81157
1,0	182,1700	1182,1700	1,0548	1120,7740	0,89224

Tabulka 49: Data pro odhad molarity z molální koncentrace močoviny

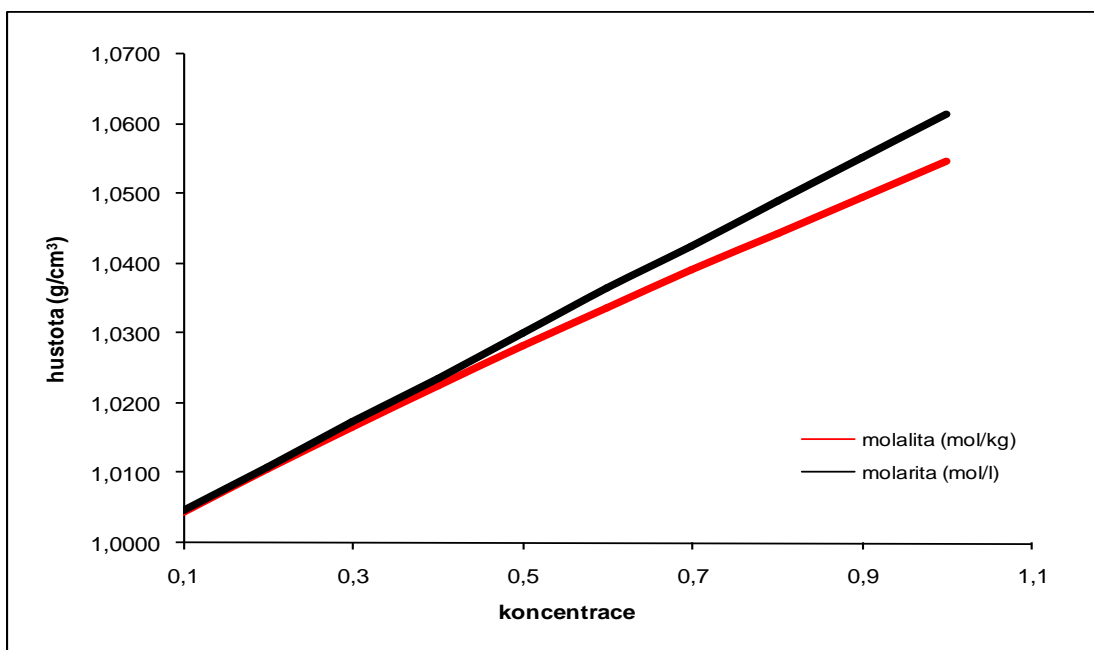
m (mol/kg)	M_o (g)	M (g)	h_m²⁰ (g/cm³)	V (ml)	c (mol/l)
0,1	6,0060	1006,0060	0,9998	1006,2274	0,0994
0,2	12,0120	1012,0120	1,0014	1010,5669	0,1979
0,3	18,0180	1018,0180	1,0030	1014,9427	0,2956
0,4	24,0240	1024,0240	1,0046	1019,3858	0,3924
0,5	30,0300	1030,0300	1,0061	1023,7442	0,4884
0,6	36,0360	1036,0360	1,0077	1028,1501	0,5836
0,7	42,0420	1042,0420	1,0092	1032,5528	0,6779
0,8	48,0480	1048,0480	1,0107	1036,9321	0,7715
0,9	54,0540	1054,0540	1,0122	1041,3495	0,8643
1,0	60,0600	1060,0600	1,0137	1045,7438	0,9563



Obrázek 8: Vliv molality (mol/kg) a molarity (mol/l) na hustotu vodných roztoků mannitolu při 20°C

$$h_c = 0,0628 \cdot c + 0,9983 \quad (r^2 = 0,9999) \quad (22)$$

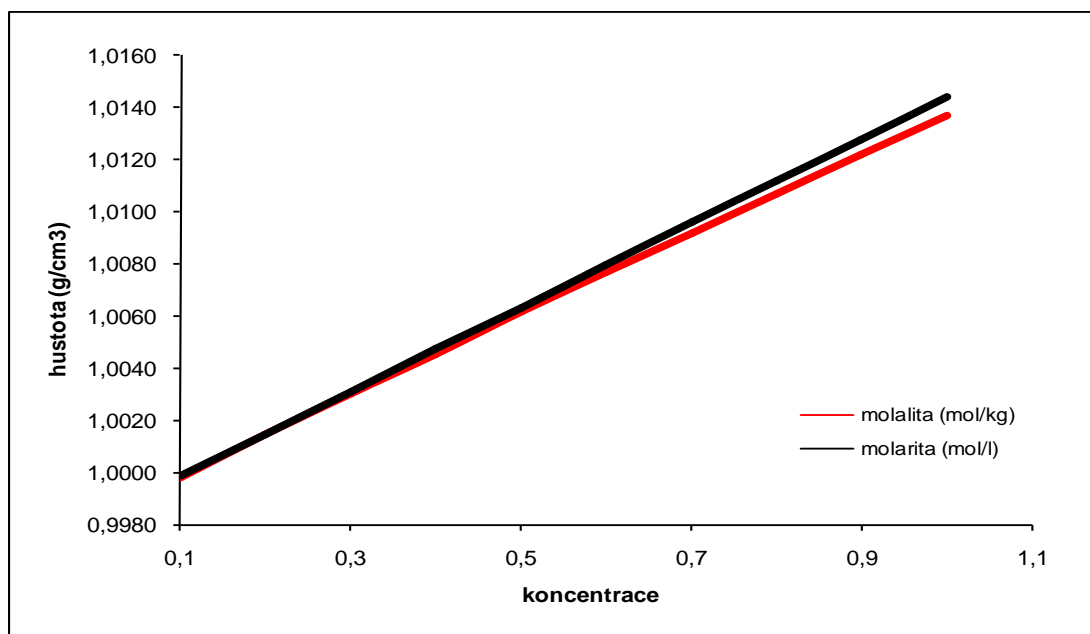
$$h_m = 0,0553 \cdot m + 0,9998 \quad (r^2 = 0,9991) \quad (23)$$



Obrázek 9: Vliv molality (mol/kg) a molarity (mol/l) na hustotu vodných roztoků sorbitolu při 20°C

$$h_c = 0,0632 \cdot c + 0,9984 \quad (r^2 = 0,9999) \quad (24)$$

$$h_m = 0,0557 \cdot m + 0,9998 \quad (r^2 = 0,9990) \quad (25)$$



Obrázek 10: Vliv molality (mol/kg) a molarity (mol/l) na hustotu vodných roztoků močoviny při 20°C

$$h_c = 0,0162 \cdot c + 0,9982 \quad (r^2 = 0,9999) \quad (26)$$

$$h_m = 0,0154 \cdot m + 0,9984 \quad (r^2 = 0,9998) \quad (27)$$

6 Diskuse

Osmotické jevy jsou pro podání léčivých přípravků velice důležité. Ovlivňují jak účinek léčiva v místě aplikace, tak celkovou dráždivost léčivého přípravku. Pro podání menších objemů vodných roztoků léčiv, která přicházejí do kontaktu s tkání, je nejdůležitější osmotický tlak. Osmotický tlak vyvolává určitou sílu na buněčnou membránu, která může způsobovat bolest a změny ve vnitřním prostředí buňky.

Úprava osmotického tlaku je aktuální především pro oční, nosní a parenterální přípravky, kde jde především injekce. Při aplikaci hypotonických roztoků by docházelo ke vstřebávání vody do tkáně, či sliznice. Podání hypotonického roztoku do oka je nepřipustné, protože je oční bulva těsně obemknuta očními a nemá se kam rozpínat a hrozily by tedy otlaky oka v očníci.¹⁹ Využití hypertonických roztoků v oční terapii je na rozdíl od hypotonických možné. Hypertonický roztok lze použít například při otoku rohovky a k dosažení rychlejšího účinku léčiv. U nosních přípravků je podání hypotonického roztoku terapeuticky využíváno například u dlouhodobých nebo alergických rým, kdy je nosní sliznice vysušená. Tyto přípravky vyvolají zvlhčení sliznice a její lepší dohojení. U nosních přípravků může být s výhodou i podání hypertonického roztoku, který se využívá pro zmírnění otoku nosní sliznice při rýmě. Vhodný osmotický tlak je důležitý i pro parenterální mimožilní podání, (i.m., s.c., i.d.), kdy je přípravek v přímém kontaktu s buňkami příslušné tkáně. Při intravenózní aplikaci hypotonického roztoku dochází k nabobtnání a popraskání červených krvinek, zatímco podání hypertonického roztoku způsobí výdej tekutin z červených krvinek a ztrátu jejich objemu a taktéž eliminuje jejich funkci. Podání hypertonického roztoku do velkých žil je na druhé straně v zásadě možné, neboť přípravek je rychle odveden z místa vpichu a zředěn krví. Nepříznivý efekt osmotického tlaku je tedy jen krátkodobý. Může však dojít k poškození tkáně v okolí vpichu.

Ve většině případů je však žádoucí roztok izotonický a je tedy nutné roztoky izotonizovat vhodnou izotonizační přísadou, aby nedocházelo k poškození tkáně v místě aplikace a blízkém okolí.

Intravenózní aplikace velkých objemů vodných roztoků léčiv (infuze) vyžaduje vyjádření osmotické koncentrace rozpuštěných látek. Osmotická koncentrace může být uvedena jako osmolarita (mosmol/l) nebo osmolalita (mosmol/kg). Osmotická koncentrace je závislá na obsahu rozpuštěné látky a na stupni její disociace.⁹ Na rozdíl od injekcí mají infuze závazné složení, které se neupravuje přidávkem isotonizační přísady. Osmolarita krevní plasmy je přibližně 300 mosmol/l.¹² Isotonické roztoky jsou vhodné k doplnění tekutin a iontů, které přímo ovlivňují vnitřní prostředí organismu.²⁰ Roztoky s vyšší nebo s nižší osmolaritou než je fyziologická se využívají ke specifické terapii závažných poruch metabolismu.²¹ Přímý terapeutický efekt mají hypertonické roztoky v několika indikacích, například koncentrované roztoky sacharidů v parenterální výživě podané intravenózně působí jako osmotické diuretikum.¹¹

Koncentrace látek rozpuštěných v parenterálních přípravcích se obvykle vyjadřuje jako molarita, která udává počet molů látky na jeden litr roztoku. Toto vyjádření koncentrace je v Českém lékopise a na obalu léčivého přípravku preferováno, protože úzce souvisí s objemovým podáním parenterálních přípravků. V lékařské praxi je tedy zapotřebí uvést molaritu, protože se infuze nebo jiná parenterální výživa podávají v objemových jednotkách. Přepočtem z molární hmotnosti na molární koncentraci se bude nově zabývat i Český lékopis v doplňku 2010, tabulka 13.

Molarita je závislá na teplotě, protože je funkcí objemu, který se mění přímo úměrně s teplotou. Pro fyzikální měření a výpočty se proto používá molální vyjádření koncentrace, která vyjadřuje počet molů v roztoku na jeden kilogram čistého rozpouštědla a která není závislá na teplotě. Obě koncentrace se často zaměňují a používají nesprávně. Ke vzájemnému převodu mezi koncentracemi je potřeba znát hustotu roztoku. Hustota roztoku je závislá na teplotě.

V předložené diplomové práci byla měřena hustota vodných roztoků tří parenterálních látek, mannitolu, sorbitolu a močoviny při teplotách 15°C, 20°C, 25°C, 30°C, 35°C a 40°C. Výsledky měření, průměrné hodnoty a směrodatné odchylky jsou uvedeny v tabulkách pro roztoky připravené v molární koncentraci

jako h_c (g/cm^3) nebo pro roztoky připravené v molární koncentraci jako h_m (g/cm^3). Závislost mezi hustotou (h_c nebo h_m) a teplotou ve sledovaném rozmezí 15-40°C je zachycena pro studované látky na obrázcích 2-7. Ve všech případech byla pozorována nelineární závislost, což je v souladu s teoretickými poznatky (obrázek 1). Vztah mezi hustotou vodných roztoků a teplotou byl popsán kvadratickými rovnicemi, jejichž přehled je uveden pro mannitol v tabulkách 14 a 15, pro sorbitol v tabulkách 28 a 29 a pro močovinu v tabulkách 42 a 43. Údaje jsou doplněny koeficientem determinace R^2 v rozmezí 0,9977-1,0000.

Porovnáním obr. 6 a 7 pro močovinu a obr. 2 a 3 pro mannitol, případně 4 a 5 pro sorbitol, lze ve sledovaném rozmezí koncentrací 0,1-1,0 mol/l nebo mol/kg pozorovat pro hustotu užší rozsah hodnot. Tento jev souvisí s nižší molekulovou hmotností močoviny ($M_w = 60,06$ g/mol) oproti mannitolu či sorbitolu ($M_w = 182,17$ g/mol). Při 20°C je hustota přímo úměrná koncentraci roztoku. Závislost hustoty na koncentraci lze pozorovat na obrázcích 8-10. Vztah popisují rovnice lineární regrese uvedené pod čísly 22 a 23 pro mannitol, 24 a 25 pro sorbitol a 26 a 27 pro močovinu.

Koncentrace látek v infuzích je vyjádřena jako molarita (mol/l), ze které je možné určit osmotickou koncentraci (osmolaritu) v mosmol/l.⁸ Skutečná (naměřená) osmolalita (mosmol/kg) roztoku však závisí na molalitě roztoku (mol/kg). Pro vzájemný převod mezi koncentracemi je nutné znát hustotu roztoku.

Roztoky v molární koncentraci byly připraveny při teplotě 20°C rozpuštěním potřebného množství látky v čišťené vodě a doplněním objemu na 1,0 litr. Pro studované roztoky tří parenterálních látek jsou údaje potřebné k převodu molarity na molalitu shrnuty v závěrečných tabulkách 44-46. S využitím průměrné hustoty pro 20°C byly podle rovnice (17) vyčísleny konverzní faktory f jako rozdíl mezi hustotou h_c (g/cm^3) a navázkou látky M_0 (g). Faktor konverze tedy vyjadřuje obsah vody v roztoku.¹⁷ Zjištěné faktory konverze jsou uvedeny v tabulkách 44-46. Je zřejmé, že hodnoty převodního faktoru závisí na koncentraci roztoku. Pomocí faktoru konverze je možné určit molalitu roztoků jako podíl molarity a faktoru konverze podle rovnice (18). Odhady molality pro roztoky připravené v molární koncentraci jsou uvedeny

v posledním sloupci tabulek 44-46. Závislosti mezi molaritou a molalitou pro jednotlivé studované parenterální látky jsou popsány rovnicemi lineární regrese (28-29) s koeficienty determinace v rozmezí 0,9987-0,9999.

K odhadu molality mannitolu z molární koncentrace při 20°C lze využít rovnici lineární regrese s koeficientem determinace $R^2=0,9987$:

$$m = 1,1365 \cdot c - 0,0211 \quad (28)$$

K odhadu molality sorbitolu z molární koncentrace při 20°C lze využít rovnici lineární regrese s koeficientem determinace $R^2=0,9987$:

$$m = 1,135894 \cdot c - 0,0210 \quad (29)$$

K odhadu molality močoviny z molární koncentrace při 20°C lze využít rovnici lineární regrese s koeficientem determinace $R^2=0,9998$:

$$m = 1,0477 \cdot c - 0,0070 \quad (30)$$

Při přípravě roztoků v molární koncentraci byly navážky látky rozpuštěny v 1,0 kg čištěné vody. Celková hmotnost roztoku M (g) je součtem hmotnosti rozpuštěné látky a hmotnosti rozpouštědla. Údaje pro sledované látky jsou prezentovány v tabulkách 47-49. Objem roztoku V (ml) lze vypočítat jako podíl hmotnosti roztoku a jeho hustoty. Pro výpočet byly využity průměrné hodnoty pro hustotu h_m při 20°C. V posledním sloupci tabulek 47-49 jsou uvedeny odhady molarity z molality roztoku vypočítané podle rovnice (20) jako podíl molality m (mol/kg) a objemu roztoku V (ml). Závislosti mezi molalitou a molaritou pro jednotlivé studované parenterální látky jsou popsány rovnicemi lineární regrese (31-33) s koeficienty determinace v rozmezí 0,9990-0,9999.

Pro odhad molarity roztoku mannitolu z molární koncentrace při 20°C lze využít rovnice lineární regrese s koeficientem determinace $R^2=0,9990$:

$$c = 0,8910 \cdot m + 0,0155 \quad (31)$$

Pro odhad molarity roztoku sorbitolu z molární koncentrace při 20°C lze využít rovnice lineární regrese s koeficientem determinace $R^2=0,9990$:

$$c = 0,8914 \cdot m + 0,0155 \quad (32)$$

Pro odhad molarity roztoku močoviny z molální koncentrace při 20°C lze využít rovnice lineární regrese s koeficientem determinace $R^2=0,9999$:

$$c = 0,9561 \cdot m + 0,0062 \quad (33)$$

Příprava roztoků v molální koncentraci je snazší a přesnější, neboť hmotnost roztoku není ovlivněna teplotou ani teplotními změnami v průběhu rozpouštění látek.

7 Závěry

1) Závislost hustoty (h) vodných roztoků mannitolu, sorbitolu a močoviny v koncentračním rozmezí 0,1-1,0 mol/l na teplotě (T) v rozmezí 15-40°C lze popsat kvadratickou regresní rovnicí v obecném tvaru:

$$h_c = k_c + k_1 \cdot T^2 + k_2 \cdot T \quad (34)$$

kde k_c , k_1 , a k_2 jsou parametry rovnice. Koeficienty determinace se pro jednotlivé studované roztoky pohybovaly v rozmezí 0,9977-1,0000.

2) Závislost hustoty vodných roztoků mannitolu, sorbitolu a močoviny v koncentračním rozmezí 0,1 -1,0 mol/kg na teplotě v rozmezí 15-40°C lze popsat kvadratickou regresní rovnicí v obecném tvaru:

$$h_m = k_m + k_3 \cdot T^2 + k_4 \cdot T \quad (35)$$

kde k_m , k_3 , a k_4 jsou parametry rovnice. Pro jednotlivé roztoky studovaných látek byly zjištěny koeficienty determinace v rozmezí 0,9980-1,0000.

3) Při 20°C je hustota (h_c a/nebo h_m) přímo úměrná koncentraci vodného roztoku mannitolu, sorbitolu a/nebo močoviny.

4) K převodu molarity na molalitu je nutné vyjádřit faktor konverze f jako rozdíl hustoty roztoku a hmotnosti rozpuštěné látky.

K odhadu molality mannitolu z molární koncentrace při 20°C lze využít rovnici lineární regrese (28) s koeficientem determinace $R^2=0,9987$.

K odhadu molality sorbitolu z molární koncentrace při 20°C lze využít rovnici lineární regrese (29) s koeficientem determinace $R^2=0,9987$.

K odhadu molality močoviny z molární koncentrace při 20°C lze využít rovnici lineární regrese (30) s koeficientem determinace $R^2=0,9998$.

5) K převodu molality roztoku na molaritu je nutné určit objem roztoku V . Molarita je vyjádřena podílem molality a objemu roztoku.

Pro odhad molarity roztoku mannitolu z molární koncentrace při 20°C lze využít rovnici lineární regrese (31) s koeficientem determinace $R^2=0,9990$.

Pro odhad molarity roztoku sorbitolu z molární koncentrace při 20°C lze využít rovnici lineární regrese (32) s koeficientem determinace $R^2=0,9990$.

Pro odhad molarity roztoku sorbitolu z molální koncentrace při 20°C lze využít rovnici lineární regrese (33) s koeficientem determinace $R^2=0,9999$.

8 Souhrn

Obsah látek ve velkoobjemových parenterálních je obvykle vyjádřen jako molární koncentrace (mol/l). Při aplikaci infusí je však nutné vyjádřit také osmotickou koncentraci roztoku jako osmolaritu (osmol/l). Fyzikální měření osmotické koncentrace poskytuje osmolalitu (osmol/kg), která závisí na molalitě roztoku (mol/kg) a proto jsou vzájemné převody mezi těmito koncentracemi nezbytné. K převodu molarity na molalitu je nutný faktor konverze určený jako rozdíl mezi hustotou roztoku a hmotností rozpuštěné látky. Pro převod molality na molaritu je nutné vyjádření objemu roztoku. Oba převody vyžadují znalost hustoty roztoku. V této diplomové práci byl studován vliv teploty v rozmezí 15-40°C na hustotu vodných roztoků mannitolu, sorbitolu a močoviny v koncentračním rozmezí 0,1-1,0 mol/l (molarita) nebo 0,1-1,0 mol/kg (molalita). Závislost mezi hustotou a teplotou byla popsána kvadratickými rovnicemi. Při teplotě 20°C je hustota přímo úměrná koncentraci. K vzájemnému převodu mezi molaritou a molalitou a naopak byla použita průměrná hustota roztoku při 20°C. Byly odvozeny rovnice lineární regrese s koeficienty determinace v rozmezí 0,9977-1,0000, pomocí nichž lze odhadnout molaritu a/nebo molalitu.

9 Summary

A content of a solute in large-volume parenterals is usually expressed in a molarity way (mol/l). From the application point of view, it is also necessary to express an osmotic concentration of infusions in osmolarity (osmol/l). However, the physical measurement of osmotic concentration provides an osmolality (osmol/kg), which depends on molality of the solution (mol/kg). This is why the mutual conversion between these concentrations is necessary. For the conversion of molarity to molality, the conversion factor is needed which is obtained as a difference between density of the solution and the weight of a dissolved solute. The conversion of the molality to the molarity necessitates to express the volume of the solution. In both conversions, the knowledge of the solution density is unavoidable. In my diploma thesis I focused on the study of influence of temperature in range of 15-40°C to the density of the aqueous solutions of mannitol, sorbitol, and urea in the concentrations range of 0,1 - 1,0 mol/l (molarity) or 0,1 - 1,0 mol/kg (molality). The relationship between a density and temperature was described by quadratic equations. At temperature of 20°C, the density was directly proportional to the solution concentration. The average density of the solution at 20°C was used for the mutual conversion between molarity and molality. To calculate molarity and/or molality, the equations of the linear regression with coefficients of determination in range of 0,9977 to 1,0000 were derived.

10 Použitá literatura

-
- ¹ BROŽ, J.: *Základy fyzikálních měření (I)*, Státní pedagogické nakladatelství, n. p., Praha, 1983, 672 s.
- ² HORÁK, Z.: *Praktická fyzika*, Státní nakladatelství technické literatury, n. p., Praha, 1958, 624 s.
- ³ Wikipedia, <http://en.wikipedia.org/wiki/Density>, 25.3.2010, cit.: 29.3.2010
- ⁴ Návod k Hustoměru DMA 4500, Anton Paar, USA
- ⁵ KOTLÍK, B., LANG, V., RŮŽIČKOVÁ, K., VONDRA, M., VOŠICKÝ, M.: *Matematické, fyzikální a chemické tabulky*, Fragment, 2003, 287 s., ISBN:978-80-7200-521-5
- ⁶ ALLEN, L. V., POPOVICH, N. G., ANSEL, H. C.: *Ansel's pharmaceutical dosage Forms and drug delivery system 2005*, 8. vydání, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 2005, 738 s., ISBN:0-7817-4612-4, *Sterile dosage forms and delivery systems*, s. 443-505
- ⁷ THOMPSON, J. E.: *A practical guide to contemporary pharmacy practice*. 3th edition, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 2009, 738 s., ISBN-13: 978-0-7817-8396-5, *Chapter 11 Isotonicity Calculations*, s.131-138
- ⁸ UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION: *United States Pharmacopoeia - national formulary 27*, 32th, Rockville, 2008, 3901 s., ISBN: 1-889788-69-2, *Physical test and determination <785>, Osmolality and osmolarity*, s. 305-307
- ⁹ CAMPBELL, I.: Osmolarity and partitioning of fluids. *Surgery*. 2004; 22, s. 48c-48e
- ¹⁰ LORD, R. C. C.: Osmosis, osmometry, and osmoregulation. *Postgrad. Med. J.*, 1999, 75, s. 67-73
- ¹¹ DEARDORFF, D. L.: Osmotic strength, osmolality, and osmolarity. *Am. J. Hosp. Pharm.* 1980, 37, s. 504-509

-
- ¹² TROY, D. B. (Ed.): *Remington: The science and practice of pharmacy*. 21th Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 2005, ISBN 0-7817-4673-6, 2393 s., POON, C. Y.: *Tonicity, Osmoticity, Osmolality and Osmolarity*. s. 250-265
- ¹³ JABOR, A.: *Vnitřní prostředí*. 2008, Grada Publ., Praha, 560 str., ISBN: 978-80-247-1221-5, JABOR, A.: 1. kapitola. S.1-155
- ¹⁴ HUBER, H. E., STRENG, W. H., TAN, H. G. H.: Osmolality of parenteral solutions. *J Pharm Sci*. 1979; 68, s. 1028-1032
- ¹⁵ MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR: *Český lékopis 2009*. 2009, Grada Publ., Praha, 3968 s., ISBN: 978-80-247-2994-7
- ¹⁶ MURTY, B. S. R., KAPOOR, J. N., DELUCA, P. P.: Compliance with USP osmolarity labeling requirements. *Am J Hosp Pharm*. 1976; 33, 546-551
- ¹⁷ GATLIN, L., KULKARNI, P., HUSSAIN, A., DELUCA, P. P.: Determining osmolarities: A practical approach for multicomponent intravenous and parenteral nutrient solutions. *Am. J. Hosp. Pharm*. 1979, 36, 1357-1361.
- ¹⁸ ŠKLUBALOVÁ, Z., ZATLOUKAL, Z.: Conversion between osmolality and osmolarity of infusion solutions. *Sci. Pharm*. 2009, 77, s. 817-826
- ¹⁹ GANONG, W. F.: *Přehled lékařské fyziologie*. H&H, Jinočany, 1997, dotisk 1999, ISBN 80-85787-36-9, 681 s.
- ²⁰ SCHÜCK, O.: *Poruchy metabolismu vody a elektrolytů v klinické praxi*. Grada Publ., Praha, 2000, ISBN 80-247-9020-3, 222s
- ²¹ ZADÁK, Z.: *Výživa v intenzivní péči*. 2. vyd., Grada Publ., Praha, 2008, ISBN 978-80-247-2844-5, 542 s., s. 109-140