

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

Diplomová práce

Osmolalita parenterálních přípravků. Chlorid sodný.
Osmolality of parenteral preparations. Sodium chloride.

Prohlášení

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

.....

podpis

Poděkování

Děkuji Doc. PharmDr. Zdeňce Šklubalové, Ph.D. za čas, ochotu a věcné připomínky při vedení této diplomové práce.

Obsah

1	Abstrakt.....	6
2	Abstract.....	7
3	Zadání	8
4	Seznam symbolů a zkratek.....	9
5	Úvod	10
6	Teoretická část.....	11
6.1	Infuze.....	11
6.2	Injekce	12
6.3	Ostatní přípravky.....	13
6.4	Požadavky na kvalitu parenterálií	13
6.5	Pomocné látky.....	13
6.5.1	Rozpouštědla	14
6.5.2	Ostatní pomocné látky	14
6.6	Obaly	15
6.7	Zkoušení parenterálních přípravků.....	15
6.8	Osmotický tlak a osmóza	17
6.8.1	Osmotické efekty	17
6.8.2	Osmolalita	18
6.8.3	Tonicita	20
6.8.4	Osmolarita	20
6.9	Poruchy metabolismu vody.....	22
6.10	Poruchy metabolismu sodíku	22
7	Experimentální část.....	24
7.1	Použité suroviny	24
7.2	Použitá zařízení	24
7.3	Příprava roztoků	24
7.3.1	Příprava molálních roztoků.....	24
7.3.2	Příprava molárních roztoků.....	24

7.4	Měření hustoty.....	25
7.5	Měření osmolality	25
7.6	Zpracování výsledků	26
7.6.1	Převody koncentrací.....	26
7.6.2	Odhad osmolarity	26
7.6.3	Odhad molárního osmotického koeficientu	27
8	Výsledky	28
9	Diskuze.....	41
10	Závěry	46
11	Použitá literatura	47

1 Abstrakt

Cílem této diplomové práce bylo studium závislosti mezi látkovou koncentrací vodných roztoků chloridu sodného a jejich hustotou a osmolalitou. Byly připraveny molální a molární roztoky chloridu sodného v koncentracích 0,01-0,2 mol/kg resp. mol/l a pomocí hustoměru měřena jejich hustota v teplotním rozmezí 15-40°C. Závislost hustoty na teplotě byla popsána rovnicemi kvadratické regrese s koeficientem determinace v rozmezí 0,9998-1,0000. Při konstantní teplotě byla zjištěna lineární závislost hustoty na koncentraci. Průměrná hustota roztoků při 20°C byla využita ke vzájemným převodům mezi molalitou a molaritou. Osmolalita molálních i molárních roztoků chloridu sodného byla přímo úměrná koncentraci. Pomocí lékopisných metod (USP) byla vyjádřena osmolarita molárních roztoků chloridu sodného. Ve studovaném koncentračním rozmezí 0,01-0,2 mol/l nebyly zjištěny rozdíly v přesnosti hodnocených metod odhadu osmolarity. Závěrem byl vyjádřen molální osmotický koeficient, jehož hodnota se při stoupající molální koncentraci snižuje.

2 Abstract

The objective of this diploma theses was to study the relationship between the concentration of aqueous solutions of sodium chloride and the solution density and osmolality. Solutions of sodium chloride were prepared in molality and/or molarity in range of 0.01 to 0.2 mol/kg and/or mol/l, respectively. The solution densities were measured using a densimeter in temperature range of between 15 and 40°C. The dependence of the solution density on temperature was described by the quadratic regressions with the coefficient of determination ranging from 0.9998 to 1.0000. At constant temperature, the direct proportion between density and the solution concentration was observed. The average density of solutions at 20 °C was used for mutual conversion between molality and molarity. Osmolality of the molal and/or molar solutions of sodium chloride was directly proportional to the concentration. Using the methods listed in USP, osmolarity of the sodium chloride molar solutions was expressed. No differences in the accuracy of the investigated methods of osmolarity estimations were detected in the studied concentration range of 0.01 - 0.2 mol/l. Finally, the molal osmotic coefficient was expressed the value of which decreases as the molal concentration increases.

3 Zadání

Cílem teoretické části diplomové práce bylo vypracovat literární rešerši zaměřenou na parenterální přípravky, jejich osmotický tlak a osmotickou koncentraci.

Cílem experimentální části bylo:

- 1) připravit roztoky chloridu sodného v molální a molární koncentraci v rozsahu 0,01-0,20 mol/kg resp. mol/l
- 2) změřit hustotu připravených roztoků v teplotním rozsahu 15-40°C a vyjádřit závislost hustoty na teplotě
- 3) využít průměrnou hustotu při 20°C k vzájemným převodům látkových koncentrací
- 4) změřit osmolalitu připravených roztoků chloridu sodného a vyjádřit její závislost na látkové koncentraci
- 5) s využitím lékopisných postupů (USP 32) odhadnout osmolaritu roztoků chloridu sodného a porovnat zjištěnou hodnotu s experimentálně měřenou osmolalitou
- 6) vyjádřit molální osmotický koeficient chloridu sodného

4 Seznam symbolů a zkratek

m	molalita	(mol/kg)
c	molarita	(mol/l)
m _{os}	osmolalita	(mOsm/kg)
c _{os}	osmolarita	(mOsm/l)
f	faktor konverze	
Φ	molální osmotický koeficient	
V _g	měrný specifický objem látky	(ml/g)
h _m	hustota molálního roztoku	(g/ml)
h _c	hustota molárního roztoku	(g/ml)
h _v	hustota vody	(g/ml)
T	teplota	(°C)
V	objem	(ml)
V _r	objem roztoku	(ml)
V _v	objem vody	(ml)
M ₀	hmotnost navážky	(g)
M _r	hmotnost roztoku	(g)
n	počet částic vzniklých disociací	
SD	směrodatná odchylka	
ΔT	snížení teploty tuhnutí	(°C)
π	osmotický tlak	(Pa)
R	univerzální plynová konstanta	(J*mo ⁻¹ *K ⁻¹)
C	koncentrace	g/ml
R ²	koeficient determinace	

5 Úvod

Parenterální přípravky se liší od ostatních lékových forem, protože jsou aplikovány injekcí přímo do tělní tkáně. Přípravky musí být naprosto čisté, bez fyzikálních, chemických a biologických kontaminant, a zároveň splňovat požadavek izotonicity. Požadavek na izotonicitu platí především pro intravenózně podávaná velkoobjemová parenterália, tedy infuze. Intravenózní přípravky musí být formulovány způsobem, aby se jejich osmotický tlak co nejvíce přibližoval tlaku, který vytvářejí biologické tekutiny. Pokud by tomu tak nebylo, mohlo by dojít ke vzniku závažných nežádoucích účinků, až k rozvratu vnitřního prostředí organismu.

Osmotická koncentrace je mírou osmotického tlaku a může být vyjádřena dvěma způsoby, buď jako osmolarita nebo jako osmolalita. Tyto dva termíny bývají často a nesprávně zaměňovány. Jednotkou osmolarity je mOsm/l , kdežto osmolalita je vyjádřena jako mOsm/kg . Pro označování parenterálních přípravků se častěji využívá osmolarita, což je praktičtější vzhledem k objemovému dávkování tekuté lékové formy. Osmolalita je ovšem termodynamicky přesnější vyjádření, protože koncentrace roztoku vztahená na hmotnost rozpouštědla je nezávislá na teplotě, oproti osmolaritě, kdy se musí brát v úvahu teplotní roztažnost roztoku. Osmolalitu je možné změřit, naopak osmolaritu lze pouze vypočítat. K odhadu osmolarity je možné využít několika postupů. V této práci jsem porovnávala tři metody, které uvádí USP. Český lékopis tuto problematiku prozatím neřeší. Zároveň jsem se zabývala vztahem mezi látkovou koncentrací vodných roztoků chloridu sodného, jejich hustotou a osmolalitou a odhadem molárního osmotického koeficientu.

6 Teoretická část

Parenterálie jsou sterilní přípravky určené k podání do lidského nebo zvířecího těla injekcí, infuzí nebo implantací.¹ Parenterální přípravky jsou injikovány přímo do tělní tkáně přes primární protektivní systém lidského těla, tj. kůži a mukózní membrány. Látky proto musí být naprosto čisté, bez fyzikálních, chemických a biologických kontaminantů. Tyto požadavky kladou vysoké nároky na farmaceutický průmysl, především co se týče dodržování zásad správné výrobní praxe. Některé farmaceutické látky, především peptidy a proteiny, mohou být podány pouze parenterálně, protože jinak by byly inaktivovány v gastrointestinálním traktu. Parenterálně podávaná léčiva jsou často látky nestabilní a silně účinné, proto je požadována striktní kontrola v jejich podávání pacientovi.²

Parenterálie se dělí na velkoobjemová, tedy infuze, a maloobjemová, injekce. Mezi parenterální přípravky dále patří koncentráty pro injekce nebo infuze, prášky pro injekce nebo infuze, gely pro injekce a implantáty.

6.1 Infuze

Infuze jsou sterilní vodné roztoky nebo emulze s vodou jako kontinuální fází, obvykle izotonické s krví. Tyto roztoky, popřípadě emulze, jsou podávány nitrožilně, především k doplnění tělních tekutin, elektrolytů nebo k poskytnutí výživy, případně k podání léčiv, nejčastěji v objemech 100-1000 ml nebo i více za den pomalou nitrožilní infuzí s nebo bez kontrolované rychlosti uvolňování. Kvůli velkému objemu tyto roztoky nesmí obsahovat protimikrobní látky ani jiná farmaceutická aditiva. Produkty jsou baleny v jednodávkových obalech.³ Jestliže je spolupodáno více látek, musí být zajištěna jejich kompatibilita.

Nejčastěji jsou infuze používány k udržovací a substituční terapii. Udržovací léčba slouží k rekonvalescenci pacienta po operaci nebo je použita v případě, že pacient je v bezvědomí a je tedy neschopný přijímat tekutiny, elektrolyty a výživu orálně. Substituční terapii podstoupí pacienti, kteří ztratili mnoho tekutin například kvůli

silnému průjmu a zvracení. Pacienti s Crohnovou chorobou, AIDS, popáleninami jsou také kandidáty pro substituční léčbu.⁴

6.2 Injekce

Injekce jsou sterilní, bezpyrogenní preparáty určené k parenterálnímu podání, především u pacientů, kteří nejsou schopni spolupracovat, a není možné podat léčivo perorálně. Používají se v případě, kdy je nutné vyvolat rychlý účinek nebo látka nemůže být podána jinou cestou. S výjimkou insulinových injekcí, které jsou aplikovány pacientem, většinu injekcí podává zdravotník. Léčiva mohou být touto cestou vpravena do různých částí těla podle požadovaného účinku, nejčastěji však intravenózně, intramuskulárně, subkutánně a intradermálně. Speciálními cestami podání jsou aplikace intraartikulární, intrasynoviální, intraspinální, intratekální, intraarteriální, intrakardiální. Injekce obsahují protimikrobní látky. Mezi maloobjemová parenterália se řadí i podkožní implantáty.³

Intravenózní podání je charakteristické svým rychlým účinkem, není zde striktní požadavek na tonicitu a pH. Nitrožilně je možné podat injekci, infuzi i krevní transfuzi. Z technologického hlediska je přípustný vodný roztok a emulze typu olej ve vodě, suspenze se nesmí podat. Mezi hlavní rizika patří nebezpečí vzniku infekce a trombů.

Při intramuskulární injekci účinek nastupuje pomaleji, ale trvá déle. Je možné použít vodné i olejové roztoky, suspenze, emulze. Přípravky musí být izotonické a izoacidní, to znamená, že se musí co nejvíce blížit fyziologickým hodnotám. Hlavním místem aplikace u dospělých je hýžděový sval. Maximální jednorázová dávka nesmí překročit 5 ml. U dětí se injekce podává do deltového svalu v množství nepřesahujícím 2 ml. Hlavním rizikem je nebezpečí zasažení nervu nebo cévy.

Subkutánní dávky nepřesahují objem 1,5 ml. Místa vpichu jsou stehna, horní končetiny a abdominální oblast. Podkožně se aplikuje například insulin. Hodnoty tonicity a pH se opět musí co nejvíce blížit fyziologickým hladinám. Rizikem při aplikaci dráždivé látky je bolestivost, vznik otoku, abscesu až odlupování kůže.

Intradermálně se injekce podává do šikry a to především pro diagnostické účely v alergologii, dále ke znečitlivění a imunizaci. Místem pro aplikaci je nejčastěji předloktí. Maximální podané množství by nemělo přesáhnout 0,1 ml.³

6.3 Ostatní přípravky

Mezi parenterální přípravky dále patří sterilní gely s viskozitou zajišťující řízené uvolňování léčivých látek v místě podání, případně implantáty, což jsou sterilní pevné přípravky velikosti a tvaru vhodného pro parenterální implantaci umožňující dlouhodobé uvolňování léčivé látky (léčivých látek). Jsou dodávány výhradně jednotlivě ve sterilních obalech.¹

6.4 Požadavky na kvalitu parenterálií

Na kvalitu parenterálních přípravků jsou kladeny vysoké nároky. Produkty musí být sterilní, bezpyrogenní (v určitých limitech závislých na objemu parenterálie), nesmí obsahovat viditelné částice, měly by být izotonické, zároveň musí být zajištěna stabilita přípravku a to jak fyzikální, chemická i mikrobiologická. Pokud přípravek obsahuje více chemických látek, jednotlivé složky musí být spolu kompatibilní. Další požadavky jsou kladeny na čistotu rozpouštědel (vehikul). U parenterálií je nutno použít speciálně hermeticky uzavřené obaly, nádoby vysoké kvality, které zajistí sterilní podmínky. Příprava musí probíhat ve vhodném prostředí, které definují striktní sanitární požadavky.²

6.5 Pomocné látky

Pomocnými látkami rozumíme látky, které jsou v použitém množství bez vlastního léčebného účinku, usnadňují výrobu, přípravu, uchování nebo aplikaci léčivého přípravku, příznivě ovlivňují farmakokinetické vlastnosti léčivých látek v léčivých přípravcích, zajišťují stabilitu přípravku, jsou neškodné pro organizmus, neovlivňují účinnost léčiva a jsou s ostatními látkami kompatibilní. Mezi nejčastěji používané pomocné látky, obsažené v parenterálních přípravcích, patří rozpouštědla.

6.5.1 Rozpouštědla

Rozpouštědla se dělí podle polariry na vodná a nevodná.

Voda pro injekci se připravuje destilací nebo reverzní osmózou, Český lékopis stanovuje limity na pyrogeny. Sterilní voda pro injekci neobsahuje protimikrobní látky. Konzervační voda obsahuje jednu nebo více protimikrobních látek, je proto určena jen k podání malých objemů. Injekce chloridu sodného je izotonickým sterilním roztokem, neobsahujícím protimikrobní látky. Ringerův infuzní roztok obsahuje NaCl, KCl a CaCl₂ ve vodě pro injekci. Stejně složení má i laktátový Ringerův roztok, který je navíc obohacen o mléčnan sodný a používá se jako systémový alkalizér. Dalším významným rozpouštědlem je ethanol, který slouží jako kosolvent.

Nevodná rozpouštědla musí být netoxická, tepelně sterilizovaná, fyzikálně a chemicky stabilní při různých hodnotách pH. Musí mít vhodnou viskozitu a být mísitelná s tělními tekutinami. Významné jsou především rostlinné oleje (kukuřičný, sojový, bavlníkový, sezamový, podzemnicový, ricinový, olivový ad.). Český lékopis stanovuje číslo kyselosti, tedy limit na obsah vyšších mastných kyselin, které způsobují dráždivost. Mezi významná nevodná vehikula patří i polyethylenglykol, propylenglykol (obě látky využívané pro přípravu intramuskulárních preparátů), některé vyšší alkoholy, ethyloleát, isopropylmyristát ad.³

6.5.2 Ostatní pomocné látky

Dalšími pomocnými látkami jsou například pufrý (citráty, acetáty, fosfáty), antioxidanty (disiřičitan sodný, vitamin C a E, EDTA, butylhydroxytoluen, butylhydroxyanisol, inertní plyn ad.), protimikrobní látky (benzylalkohol, fenol, fenoxýethanol, chlorbutanol, m-kresol, methylparaben, propylparaben a thimerosal)⁵, u kterých jsou předepsány limity na objem a koncentraci v injekci. V infuzích jsou tyto látky nepřipustné. Dalšími pomocnými látkami mohou být solubilizátory, látky na úpravu tonicity (elektrolyty, monosacharidy), lyoprotektanty a kryoprotektanty (sacharosa, glycin, polyethylenglykol, dextran, sorbitol). Jakákoliv barviva jsou striktně zakázána.

6.6 Obaly

Obaly pro parenterální přípravky jsou vyrobeny, pokud možno, z materiálů dostatečně transparentních, aby byla možná vizuální kontrola obsahu, s výjimkou obalů pro implantáty a v jiných zdůvodněných a schválených případech. Parenterální přípravky se dodávají ve skleněných obalech nebo jiných obalech, např. plastových, a v předplněných injekčních stříkačkách. Uzávěry jsou těsné, zabraňující kontaminaci mikroorganismy nebo jiným znečištěním a dovolující obvykle odebrání části nebo celého obsahu bez odstranění uzávěru. Těsnost obalů se zajišťuje vhodným způsobem.¹

6.7 Zkoušení parenterálních přípravků

Parenterálie musí vyhovovat zkouškám jakosti, které stanovuje aktuální vydání Českého lékopisu. U parenterálií se provádí zkouška na sterilitu a hodnotí se případná kontaminace částicemi pod hranicí viditelnosti. Zkoušku na sterilitu je nutno provádět za aseptických podmínek. Vyhovující výsledek však pouze udává, že ve zkoušeném vzorku nebyl nalezen v podmínkách zkoušky žádný kontaminující mikroorganismus. Živné půdy pro tuto zkoušku je možné připravit nebo použít komerčně vyráběné. Jako vhodné živné půdy pro zkoušku na sterilitu byly shledány půdy thioglykolátové a půdy z hydrolyzátů sóji a kaseinu. Přitom thioglykolátová půda je především určena pro kultivaci anaerobních bakterií, půda z hydrolyzátů sóji a kaseinu je především určena pro kultivaci hub a aerobních bakterií. Části živné půdy se inkubují 14 dnů, pokud není pozorován růst mikroorganismů, zkouška na sterilitu je označena za vyhovující.

U hodnocení kontaminace částicemi pod hranicí viditelnosti se hodnotí případná kontaminace injekcí a infuzí tvořená přítomnými cizorodými pohyblivými a nerozpuštěnými částicemi, jinými než plynové bubliny v roztocích. K hodnocení částic menších, než jsou viditelné částice, se používají dvě metody. První z nich je metoda hodnocení počtu částic cloněním světla, druhou metodou je mikroskopické hodnocení počtu částic.¹ Obě metody, jejich postup a hodnocení, definuje Český lékopis.

U injekcí se navíc zkouší stejnoměrnost dávkových jednotek, obsahová stejnoměrnost a přítomnost bakteriálních endotoxinů- pyrogenních látek. Pojem „stejnoměrnost dávkových jednotek“ je definován jako míra stejnoměrnosti množství léčivé látky mezi dávkovými jednotkami. Zkouška na obsahovou stejnoměrnost jednodávkových lékových forem je založena na stanovení jednotlivých obsahů léčivých látek v předepsaném počtu jednotek zkoušeného přípravku a určení, zda jednotlivé obsahy jsou v povolených mezích vzhledem k průměrné hodnotě obsahu. Zkouška na bakteriální endotoxiny se používá k detekci nebo kvantitativnímu stanovení endotoxinů pocházejících z gramnegativních bakterií za použití lyzátu z amebocytů ostrorepa (*Limulus polyphemus* nebo *Tachypleus tridentatus*). Ke zkoušce se používají tři metody: gelová, která je založená na tvorbě gelu, turbidimetrická, založená na vývoji zákalu po vazbě endogenního substrátu, a chromogenní, založená na vývoji zbarvení po vazbě se syntetickým peptidochromogenním komplexem. Zkouška na pyrogenní látky spočívá v měření vzestupu tělesné teploty vyvolaného u králíků intravenózní injekcí sterilního roztoku zkoušené látky.¹

Test na neporušenost obalu ampulek se provádí dvěma způsoby. První možností je ponoření ampulky do barevného roztoku, nejčastěji 1% roztoku methylenové modři, kdy vlivem změny tlaku dojde k nasátí kapaliny dovnitř ampulky a tudíž k obarvení. Praktičtější metodou je měření vodivosti ampulek. Ampulky s porušeným obalem vedou elektrický proud, kdežto neporušené ampulky jsou nevodivé.²

6.8 Osmotický tlak a osmóza

Osmotický tlak hraje zásadní úlohu ve všech biologických procesech, které zahrnují difuzi rozpuštěných látek nebo transport tekutin přes membrány. Závisí na počtu částic v roztoku a je označován jako koligativní vlastnost. Částicí může být molekula, iont nebo shloučené útvary (př: dimer), které mohou samostatně existovat v roztoku. Závisí pouze na jejich počtu, ne na molekulové hmotnosti. Roztok vykazuje ideální chování, jestliže neprobíhají žádné interakce mezi rozpuštěnými látkami a rozpouštědlem, vyjímaje vazby vodíkové a koordinačně kovalentní. Jestliže roztok obsahuje nedisociované částice, osmotický tlak je úměrný molalitě:⁶

$$\pi = (h \cdot R \cdot T / 1000) \cdot m \quad (1)$$

Kde h je hustota rozpouštědla při teplotě T (absolutní teplota), R je univerzální plynová konstanta a m vyjadřuje molalitu roztoku, která udává počet molů rozpuštěné látky na kilogram rozpouštědla. Pro reálné roztoky obsahující více jak jednu rozpuštěnou látku, je osmotický tlak dán rovnicí:

$$\pi = (h \cdot R \cdot T / 1000) \sum n \cdot m \cdot \phi \quad (2)$$

Kde n udává počet částic vzniklých disociací jedné molekuly, u nedisociovaných látek je roven jedné, m je molalita, ϕ značí molální osmotický koeficient, který vyjadřuje odchylku od chování ideálního roztoku. Jeho hodnotu je možno stanovit experimentálně. V rámci farmacie je jeho hodnota menší než jedna. Molální osmotický koeficient se snižuje se vzrůstající koncentrací rozpuštěné látky.⁶ Osmotický tlak čištěné vody je roven nule.⁷

Osmóza zahrnuje děj, kdy samotné rozpouštědlo přechází přes polopropustnou membránu z místa o nižší koncentraci na místo s vyšší koncentrací rozpuštěných látek za účelem vytvoření rovnováhy. Je typem difuze.

6.8.1 Osmotické efekty

Buněčné membrány jsou volně prostupné pro vodu, takže osmotický tlak v intracelulárním a extracelulárním prostoru je za normálních podmínek stejný. Jestliže se v extracelulárním prostoru zvyšuje obsah solutů, voda vystupuje z buňky

a buňka zmenšuje svůj objem, naopak při poklesu počtu částic v extracelulární tekutině, kterou reprezentuje z nejvyšší části koncentrace sodíku, dochází k úniku vody do intracelulárního prostoru a buňka zvětšuje svůj objem. Vzhledem k velmi pevné vazbě vody na sodíkový iont obsažený v roztoku (10 molekul vody na jeden iont sodíku) nevede nikdy změna obsahu sodíku v daném kompartmentu při dostatku vody ke změně jeho koncentrace, ale vždy ke změně v objemu.⁴

Biologické systémy jsou kompatibilní s roztoky, které mají stejný osmotický tlak, tedy ekvivalentní počet rozpuštěných částic. Je všeobecně přijímán fakt, že hlavní podíl na udržování homeostázy mají osmotické efekty. Červené krvinky, krevní plasma a 0,9% roztok chloridu sodného obsahují přibližně stejný počet rozpuštěných částic na jednotku objemu a jsou nazývány iso-osmotické a isotonické. V případě, že roztoky obsahují více (hypertonické) nebo méně (hypotonické) rozpuštěných částic, je nutné změnit složení roztoku tak, aby dosáhlo požadovaných norem. Osmotický tlak krevní plasmy se pohybuje v rozmezí 0,73-0,81 MPa.³

Při intravenózní infuzi může nadbytečný příjem hypertonického roztoku vést k řadě komplikací. V případě hypertonického roztoku dextrosy vzniká hyperglykémie, glykosurie a intracelulární dehydratace, následuje osmotická diuréza, ztráta vody a elektrolytů, celková dehydratace až kóma. Další komplikace mohou zahrnovat tromboflebitidu, srdeční zástavu a cerebrální krvácení. Naopak přílišné množství hypotonické infuze způsobuje bobtnání červenýchrvinek, hemolýzu a celkové zahlcení buněk vodou. Jestliže množství vody přesáhne objem, který tělo už netoleruje, vznikají edémy a křeče. Problémy nastanou i po podání velkého množství izotonického roztoku. Zvýší se objem extracelulární tekutiny, což způsobí přeplnění oběhového systému a jeho zatížení.⁸

6.8.2 Osmolalita

Koncentrace osmoticky aktivních látek neboli osmotická koncentrace se nazývá osmolalita. Jednotkou osmolality je osmol na kilogram (Osm/kg), ale obvykle se používá odvozená jednotka miliosmol na kilogram (mOsm/kg). Fyziologická hodnota osmolality séra se pohybuje okolo 285 mOsm/kg. Rozmezí hodnot 275-300 mOsm/kg je přípustné. Dodržení těchto požadavků minimalizuje riziko nežádoucích

účinků při aplikaci. Lidský organismus toleruje změny do 1%. Pokud se osmolalita séra začne zvyšovat, vzniká vodní deficit a objevují se tyto symptomy: při hodnotách 294-298 žízeň, 299-313 suchost sliznic, 314-329 celková slabost, pokud hodnoty přesáhnou 330, vzniká dezorientace, posturální hypotenze, mdloby, změny CNS až kóma. V případě přebytečného množství vody v těle osmolalita naopak klesá. Při hodnotách 275-261 se objevuje bolest hlavy, 260-251 ospalost, slabost, 250-233 dezorientace, křeče. Pokud hodnoty klesnou pod 233 mOsm/kg, objevují se záchvaty až kóma.⁸

Teoretická osmolalita roztoku je vyjádřena jako:⁶

$$m_{os} = \sum n \cdot m \cdot \phi \quad (3)$$

Osmolalitou se stanovují prakticky všechny rozpuštěné látky, které se podílejí na osmotickém tlaku roztoku. Je tedy mírou osmotického tlaku vyjádřenou reálným roztokem na polopropustnou membránu. Definuje se jako počet osmolů rozpuštěných částic na kilogram rozpouštědla. Osmolalita se nemění s teplotou. Ostatní koligativní vlastnosti roztoku jako je zvýšení teploty varu, snížení tenze par a snížení teploty tuhnutí přímo souvisejí s osmolalitou. Koligativní vlastnosti se mění v závislosti na počtu částic v roztoku. Mezi osmolalitou a snížením teploty tuhnutí ΔT platí následující vztah:

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

Hodnota 1,86 je míra kryoskopické konstanty pro vodu. 1 osmol rozpuštěných částic dodaných do 1 kg vody sníží teplotu tuhnutí o 1,860°.

Osmolalita roztoku se běžně stanovuje měřením snížení teploty tuhnutí roztoku pomocí přístroje zvaného osmometr. Osmometr se skládá ze zařízení pro chlazení nádoby pro měření; systému pro měření teploty, obsahujícího elektrický odpor citlivý na teplotu (termistor) a přístroje pro běžné měření proudu nebo měření rozdílu potenciálů, který má stupnici pro snížení teploty nebo přímo pro osmolalitu a zařízení na míchání vzorku. Osmometry měřící snížení tenze par se používají méně často.¹

Rozdíl mezi měřenou a vypočítanou osmolalitou se označuje jako osmolální okno neboli osmolal gap. Používá se pro zjištění přítomnosti patologicky se vyskytujících látek, zejména těkavých (alkohol, ethylenglykol ad.) Základním předpokladem je použití osmometru pracujícího na základě snížení bodu tuhnutí. Je-li rozdíl mezi měřenou a odhadovanou osmolalitou větší než 10 mOsm/kg, je přítomnost patologicky se vyskytujících látek pravděpodobná. Jeden gram ethanolu v litru plazmy (tedy 1 promile alkoholu) zvyšuje osmolalitu přibližně o 23 mOsm/kg.⁷

6.8.3 Tonicita

Přestože termíny tonicita a osmolalita jsou často zaměňovány, je mezi nimi značný rozdíl. Osmolalita je fyzikální vlastnost závislá na celkovém počtu rozpuštěných částic v roztoku, kdežto tonicita je fyziologický proces závislý především na vlastnostech polopropustné membrány. Například močovina nebo ethanol procházejí membránou volně, a proto nemají žádný vliv na tonicitu, budou ale zvyšovat hodnotu osmolality.⁹

6.8.4 Osmolarita

Vyjadřuje osmotickou koncentraci částic v jednom litru roztoku. Osmolarita se častěji využívá v klinické praxi, nedá se ale změřit. Někdy se osmolarita počítá teoreticky z molární koncentrace:

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

Kde c je molární koncentrace rozpuštěných částic v roztoku.

Rozpor mezi teoretickou osmolaritou a experimentálně zjištěnou osmolalitou spočívá ve skutečnosti, že osmotický tlak je vztažen na osmolalitu a ne na osmolaritu. Dále se musí brát v úvahu také fakt, že experimentální výsledky a teoretické výpočty se budou lišit v důsledku rozdílného osmotického tlaku, který je způsoben odlišným chováním ideálního a reálného roztoku. V případě reálného roztoku je nutné nezanedbat interakce mezi rozpuštěnými částicemi nebo mezi částicemi a rozpouštědlem v roztoku. Mnohé interakce oslabují tlak působený částicemi na polopropustnou membránu, což snižuje hodnoty experimentálně zjištěné osmolality

oproti teoretickým hodnotám. Tyto odchylky koriguje, jak už bylo řečeno, molální osmotický koeficient Φ . Osmolarita je ovšem ovlivněna i teplotou, která způsobuje změny objemu roztoku.

Vztah mezi molaritou roztoku a jeho osmolaritou závisí na počtu částic, které vzniknou disociací jedné molekuly látky.¹⁰

Osmolaritu je možné vypočítat z experimentálně zjištěné hodnoty osmolality:⁶

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

Kde M_0 je navážka v g, V_g je měrný specifický objem vyjádřený v ml na g rozpuštěných částic. Měrný specifický objem bere v úvahu změnu objemu roztoku po přidání 1 g látky. Tento objem může být zjištěn měřením hustot roztoku před a po přidání látky. Měrné specifické objemy solí jsou obecně velmi malé, okolo 0,1 ml/g, v případě aminokyselin se hodnoty pohybují okolo 0,6-0,9 ml/g.

Osmolarita může být také zjištěna z experimentální hodnoty osmolality a z naměřené hodnoty hustoty u molárních roztoků:⁶

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

Kde h_c vyjadřuje hustotu roztoku v g/ml a C navážku v g/ml.

Číselně bude hodnota osmolarity vyšší než osmolality, protože molární roztok je koncentrovanější.

6.9 Poruchy metabolismu vody

Celkový tělový objem vody v organismu dospělého zdravého jedince se pohybuje okolo 60% tělesné hmotnosti. Podrobnější studie ukazují, že celkový tělesný objem vody závisí též na pohlaví a věku. Změny objemu vody v organismu se projevují vychýlením sérové koncentrace Na^+ od normy.

Úbytek vody se projeví zvýšením sérové koncentrace Na^+ a naopak zvětšení objemu celkové tělesné vody je spojeno s hyponatremií. Hypernatremie je nejčastěji podmíněna vodní deplecí. V těchto stavech jsou obvykle klinicky prokazatelné známky dehydratace. Hypernatremie při normálním (nebo lehce zvětšeném) objemu vody jsou vzácné a obvykle iatrogeně podmíněné.

Naopak hyponatremie může být podmíněna nejen dilucí Na^+ , ale i sodíkovou deplecí nebo poruchou distribuce Na^+ mezi extracelulární a intracelulární tekutinou. Hyponatremie spojená s klinickými známkami dehydratace značí sodíkovou depleci. Hyponatremie při prokazatelných známkách zvětšení extracelulární tekutiny (otoky, ascites, hydrothorax) je známkou retence Na^+ spojené se současnou dilucí Na^+ (při nepřiměřeně velkém příjmu vody nebo při nepřiměřeně velké sekreci antidiuretického hormonu) nebo zvýšeným průnikem Na^+ z extracelulární do intracelulární tekutiny (respektive nedostatečnou aktivitou sodíkové pumpy).

Změny metabolismu vody jsou klinicky závažné, protože jsou spojeny s narušením normálního objemu buněk, což je zvláště nebezpečné z hlediska regulace objemu buněk centrálního nervového systému. Hyponatremie je spojena s nebezpečím rozvoje edému mozku. Hypernatremie je spojena s poruchou centrálního nervového systému v důsledku srašťování gangliových buněk.¹¹

6.10 Poruchy metabolismu sodíku

Sodík je hlavním extracelulárním kationtem, avšak významná část (okolo 40%) se nachází mimo extracelulární tekutinu, z toho asi polovina v kostech. Koncentrace Na^+ v extracelulární tekutině se pohybuje okolo 140 mmol/l (135-145 mmol/l). Intracelulární koncentrace Na^+ není ve všech tkáních stejná, ale vždy je významně nižší než v extracelulární tekutině, pohybuje se v rozmezí 3-35 mmol/l. Mezi

extracelulární a intracelulární tekutinou existuje tedy velký sodíkový koncentrační gradient. Tento sodíkový koncentrační gradient je udržován aktivní metabolickou činností buněk. Pohyb Na^+ z extracelulární tekutiny do buňky a opačným směrem je umožněn aktivitou řady membránových kanálů a přenašečů.

Z hlediska udržování natriového gradientu hraje významnou roli Na^+ , K^+ ATPáza, která je též označována jako sodíková pumpa. Příjem sodíku potravou je individuálně různý a většinou se pohybuje v rozmezí 100-250 mmol/24 hod, což odpovídá přibližně příjmu 6-15 g chloridu sodného. Sodík je z největší části z organismu vylučován ledvinami. K významným extrarenálním ztrátám Na^+ může docházet při nadměrném pocení.¹¹

Při léčbě hyponatremie je nutné zaměřit se především na léčbu základního onemocnění, samostatně jen vzácně se vyžaduje léčba symptomatická. Omezuje se příjem vody, při zachovalé renální funkci se podává furosemid. Jestliže je příčinou renální insuficience, je metodou volby dialýza. Terapie hypernatremie se má opět zaměřit na léčbu základního onemocnění, při hodnotách větších než 160 mmol/l je možné natremii snížit přívodem bezsolutové vody. Podání hypotonického roztoku (0,40% NaCl) nebo 5% glukózy, musí být velmi obezřetné pro riziko centrálního poškození a edému mozku. Jestliže je hypernatremie způsobena hypertonickou hyperhydratací (velmi často iatrogenní při nadměrných infuzích roztoků NaCl nebo bikarbonátu sodného), reviduje se infuzní léčba, omezí se příjem soli a podá se v případě potřeby i saluretika za pečlivé kontroly osmolality a iontoqramu. V těžkých případech je indikována dialýza.¹²

7 Experimentální část

7.1 Použité suroviny

chlorid sodný (Natrii chloridum), Ph. Eur. 5.0 (ČL 2005), šarže: 261108, atest: 0053/0209/538

ultračistá voda, Farmaceutická fakulta UK, Elix 15, MILLIPORE, Francie

7.2 Použitá zařízení

Automatický hustoměr Anton Paar, DMA 4100 M, Rakousko

Automatický semi-mikro osmometr Knauer, Německo

Ultrazvuková lázeň Bandelin Sonorex, RK 106, Německo

Analytické váhy Kern, ABJ 120-4M, d = 0,1 mg

Váhy Acculab, Sartorius Group, Acculab Atilon, d = 0,01 g

Mikropipeta Eppendorf Research 200, 20-200 μ l

7.3 Příprava roztoků

Připravila jsem vodné roztoky NaCl v koncentraci 0,01 - 0,20 mol/ kg, resp. mol/l. Roztoky je nutné připravovat v čas potřeby. Připravené roztoky jsem uchovávala v dobře uzavřené skleněné láhvi maximálně po dobu 24 hodin. Roztoky jsem použila pro měření hustoty a osmolality.

7.3.1 Příprava molálních roztoků

Nejdříve jsem si vypočítala navážky pro jednotlivé koncentrace, které jsem postupně navažovala na analytických vahách s přesností na 0,1 mg. Poté jsem pro každý roztok navážila 1000,0 g ultračisté vody a navážku látky jsem rozpustila a kvantitativně převedla do odměrné baňky. Roztok jsem důkladně promísila.

7.3.2 Příprava molálních roztoků

Předem vypočítané navážky jsem navažovala na analytických vahách s přesností na 0,1 mg. Navážku látky jsem rozpustila a kvantitativně převedla do odměrné baňky

o objemu 1000,0 ml, doplnila ultračistou vodou o teplotě 20°C do požadovaného objemu a roztok důkladně promísila.

7.4 Měření hustoty

Hustotu jsem měřila na automatickém hustoměru DMA 4100 M.

Po zapnutí je nutné nechat přístroj 15 minut stabilizovat a následně zkontrolovat nastavení pomocí kontroly hustoty vzduchu a vody při daném atmosférickém tlaku.

Před vlastním měřením jsem měřící celu promyla vzorkem roztoku pomocí injekční stříkačky. Měřící celu je nutné vždy naplnit bez bublin. Poté jsem nastavila teplotu měření, stiskla tlačítko "Start" a pojmenovala jednotlivé vzorky. Po změření vzorku jsem naplnila celu dalším cca 1 ml vzorku a měření opakovala.

Po ukončení měření jsem měřící celu propláchla čistou vodou a následně vysušila.

Hustotu jsem měřila při teplotách 15, 20, 25, 30, 35 a 40°C. Každý vzorek jsem měřila pětkrát při každé z teplot. Výsledky měření jsou uvedeny v tab. 1 a 2 včetně průměrné hustoty a směrodatné odchylky (SD). Hustota s rostoucí teplotou klesala, to dokládají obr. 1 a 2. Hodnoty naměřené hustoty jsem shrnula v tab. 1 a 2, kde je zároveň uvedena hodnota průměrná a hodnota směrodatné odchylky. Průměrnou hustotu při 20°C jsem dále využila pro převod molality na molaritu, molarity na molalitu a pro odhad osmolarity. Hustotu je možné vypočítat podle rovnice kvadratické regrese, která je uvedena zvlášť pro molální a molární roztoky chloridu sodného v tab. 3 a 4.

7.5 Měření osmolality

Osmolalitu jsem měřila na automatickém osmometru Knauer.

Před měřením jsem vždy prováděla kalibraci přístroje, a to tak, že jsem nastavila hodnotu 0 mOsm/kg pomocí ultračisté vody a hodnotu 400 mOsm/kg pomocí roztoku chloridu sodného. Tento roztok je možné připravit rozpuštěním 12,687 g čistého chloridu sodného v 1,0 kg ultračisté vody.

Pomocí mikropipety jsem dávkovala vzorky o objemu 150 μ l do měřící zkumavky, kterou jsem nasadila na měřící hlavu, následně vložila do termistoru a změřila osmolalitu m_{os} (mOsm/kg). Všechny připravené roztoky jsem proměřila pětkrát.

V tab. 5 a 6 jsou uvedeny průměrné hodnoty osmolality pro molální a molární roztoky chloridu sodného.

7.6 Zpracování výsledků

7.6.1 Převody koncentrací

Molární koncentraci c (mol/l) lze vyjádřit jako podíl molální koncentrace m (mol/kg) a objemu roztoku V_r (l), přičemž objem molálního roztoku je nutné vypočítat z hmotnosti roztoku M_r (g), jako součet navážky látky M_0 (g) a hmotnosti rozpouštědla M_v (g), a naměřené hustoty h_m (g/ml). V případě molálních roztoků je M_v vždy rovna 1,0 kg vody. Data potřebná k převodu molality na molaritu jsou shrnuta v tab. 5

K přepočtu molární koncentrace c na koncentraci molální m je zapotřebí znát faktor konverze f . Ten je vyjádřen jako rozdíl hustoty roztoku h_c a navážky látky M_0 .

$$f = h_c - M_0 \quad (8)$$

Následně se molalita vypočítá jako podíl molarity a faktoru konverze (c/f).¹³ Potřebná data jsou uvedena v tab. 6.

7.6.2 Odhad osmolarity

Hodnotu osmolarity c_{os} (mOsm/l) lze získat několika postupy. V této práci jsem studovala odhady pomocí metod doporučených v USP 32.⁶

Tzv. teoretickou osmolaritu, lze získat jako násobek molární koncentrace c (mol/l) a počtu částic n , vznikajících disociací podle rovnice (5). Výsledky jsou shrnuty v tab. 7.

Jiným postupem odhadu osmolarity je výpočet, využívající naměřenou osmolalitu a koncentraci vody, podle rovnice (7).

Třetím způsobem je odhad tzv. aktuální osmolarity. Do vztahu (6) je nutné dosadit naměřenou osmolalitu m_{os} (mOsm/kg) molárního roztoku, hustotu molárního roztoku h_c , navážku chloridu sodného M_0 a měrný specifický objem V_g (ml/g) chloridu sodného a lze ho určit z rozdílu objemu roztoku V_r , objemu vody v roztoku V_v a navážky látky. V_g vyjadřuje změnu objemu roztoku po přidání 1 g látky.

$$V_{os} = \frac{(V_r - V_v)}{M_0} \quad (9)$$

Měrný specifický objem jsem vypočítala zvlášť pro molální a molární roztoky. U molálních roztoků se nejdříve zjistí objem vody V_v podílem hmotnosti vody M_v , vždy 1,0 kg, a průměrné hustoty vody h_v při 25°C ($h_v = 0,9971$ g/ml).¹⁴

$$V_v = \frac{M_v}{h_v} \quad (10)$$

Objem vody V_v u molálního roztoku se nemění a pro všechny roztoky byl roven 1002,9 ml. Měrný specifický objem V_g se vypočítá podle rovnice (9). Data potřebná k převodu a zjištěné hodnoty V_g jsou shrnuty v tab. 5.

U molárních roztoků je nutné vyjít z aditivity objemu a hmotnosti složek roztoku. Objem vody V_v se vypočítá podle rovnice (11).

$$V_v = \frac{M_r - M_0}{h_v} \quad (11)$$

Do vztahu jsem dosadila průměrnou hustoty vody h_v při 20°C ($h_v = 0,9982$ g/ml)¹⁴. Měrný specifický objem se vypočítá podle rovnice (9). Data potřebná k převodu a vypočítané hodnoty V_g jsou shrnuty v tab. 6.

7.6.3 Odhad molálního osmotického koeficientu

Molální osmotický koeficient Φ lze vyjádřit z rovnice (12)⁶, kde m_{os} (mOsm/kg) představuje naměřenou osmolalitu, m (mol/kg) molalitu roztoku, n počet částic vzniklých disociací molekuly chloridu sodného.

$$m_{os} = m \cdot n \cdot \phi \quad (12)$$

Výsledky jsou shrnuty v tab. 8 a ilustrovány na obr. 6.

8 Výsledky

Tab. 1: Vliv teploty a molální koncentrace na hustotu h_m (g/ml) roztoků chloridu sodného

m (mol/kg)	T = 15°C						
	1	2	3	4	5	průměr	SD*10 ⁻⁵
0,01	0,9996	0,9996	0,9996	0,9996	0,9996	0,9996	0,0
0,02	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	0,0
0,03	1,0004	1,0004	1,0005	1,0004	1,0004	1,0004	4,0
0,04	1,0008	1,0008	1,0008	1,0008	1,0008	1,0008	0,0
0,05	1,0013	1,0013	1,0013	1,0013	1,0013	1,0013	0,0
0,06	1,0017	1,0017	1,0017	1,0017	1,0017	1,0017	0,0
0,07	1,0021	1,0021	1,0021	1,0021	1,0021	1,0021	0,0
0,08	1,0025	1,0025	1,0025	1,0025	1,0025	1,0025	0,0
0,09	1,0029	1,0029	1,0029	1,0029	1,0029	1,0029	0,0
0,10	1,0034	1,0034	1,0034	1,0034	1,0034	1,0034	0,0
0,15	1,0054	1,0054	1,0054	1,0054	1,0054	1,0054	0,0
0,20	1,0075	1,0075	1,0075	1,0075	1,0075	1,0075	0,0
m (mol/kg)	T = 20°C						
	1	2	3	4	5	průměr	SD*10 ⁻⁵
0,01	0,9987	0,9987	0,9987	0,9987	0,9987	0,9987	0,0
0,02	0,9991	0,9991	0,9991	0,9991	0,9991	0,9991	0,0
0,03	0,9995	0,9995	0,9995	0,9995	0,9995	0,9995	0,0
0,04	0,9999	0,9999	0,9999	0,9999	0,9999	0,9999	0,0
0,05	1,0003	1,0003	1,0003	1,0003	1,0003	1,0003	0,0
0,06	1,0008	1,0008	1,0008	1,0008	1,0008	1,0008	0,0
0,07	1,0012	1,0012	1,0012	1,0012	1,0012	1,0012	0,0
0,08	1,0016	1,0016	1,0016	1,0016	1,0016	1,0016	0,0
0,09	1,0020	1,0020	1,0020	1,0020	1,0020	1,0020	0,0
0,10	1,0024	1,0024	1,0024	1,0024	1,0024	1,0024	0,0
0,15	1,0045	1,0044	1,0044	1,0044	1,0044	1,0044	4,0
0,20	1,0065	1,0065	1,0065	1,0065	1,0065	1,0065	0,0

m (mol/kg)	T = 25°C						
	1	2	3	4	5	průměr	SD*10 ⁻⁵
0,01	0,9975	0,9975	0,9975	0,9975	0,9975	0,9975	0,0
0,02	0,9979	0,9979	0,9979	0,9980	0,9979	0,9979	4,0
0,03	0,9984	0,9984	0,9984	0,9983	0,9983	0,9984	5,0
0,04	0,9987	0,9987	0,9987	0,9987	0,9987	0,9987	0,0
0,05	0,9992	0,9991	0,9992	0,9992	0,9992	0,9992	4,0
0,06	0,9996	0,9996	0,9996	0,9996	0,9996	0,9996	0,0
0,07	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	0,0
0,08	1,0004	1,0004	1,0004	1,0004	1,0004	1,0004	0,0
0,09	1,0008	1,0008	1,0008	1,0008	1,0008	1,0008	0,0
0,10	1,0012	1,0012	1,0012	1,0012	1,0012	1,0012	0,0
0,15	1,0032	1,0032	1,0032	1,0032	1,0032	1,0032	0,0
0,20	1,0052	1,0052	1,0052	1,0052	1,0052	1,0052	0,0
m (mol/kg)	T = 30°C						
	1	2	3	4	5	průměr	SD*10 ⁻⁵
0,01	0,9961	0,9961	0,9961	0,9961	0,9961	0,9961	0,0
0,02	0,9965	0,9965	0,9965	0,9965	0,9965	0,9965	0,0
0,03	0,9969	0,9969	0,9969	0,9969	0,9969	0,9969	0,0
0,04	0,9973	0,9973	0,9973	0,9973	0,9973	0,9973	0,0
0,05	0,9977	0,9977	0,9977	0,9977	0,9977	0,9977	0,0
0,06	0,9981	0,9981	0,9981	0,9981	0,9981	0,9981	0,0
0,07	0,9986	0,9986	0,9986	0,9986	0,9986	0,9986	0,0
0,08	0,9989	0,9990	0,9990	0,9990	0,9990	0,99898	4,0
0,09	0,9994	0,9994	0,9994	0,9994	0,9994	0,9994	0,0
0,10	0,9997	0,9998	0,9998	0,9998	0,9998	0,99978	4,0
0,15	1,0018	1,0018	1,0018	1,0018	1,0018	1,0018	0,0
0,20	1,0038	1,0038	1,0038	1,0038	1,0038	1,0038	0,0

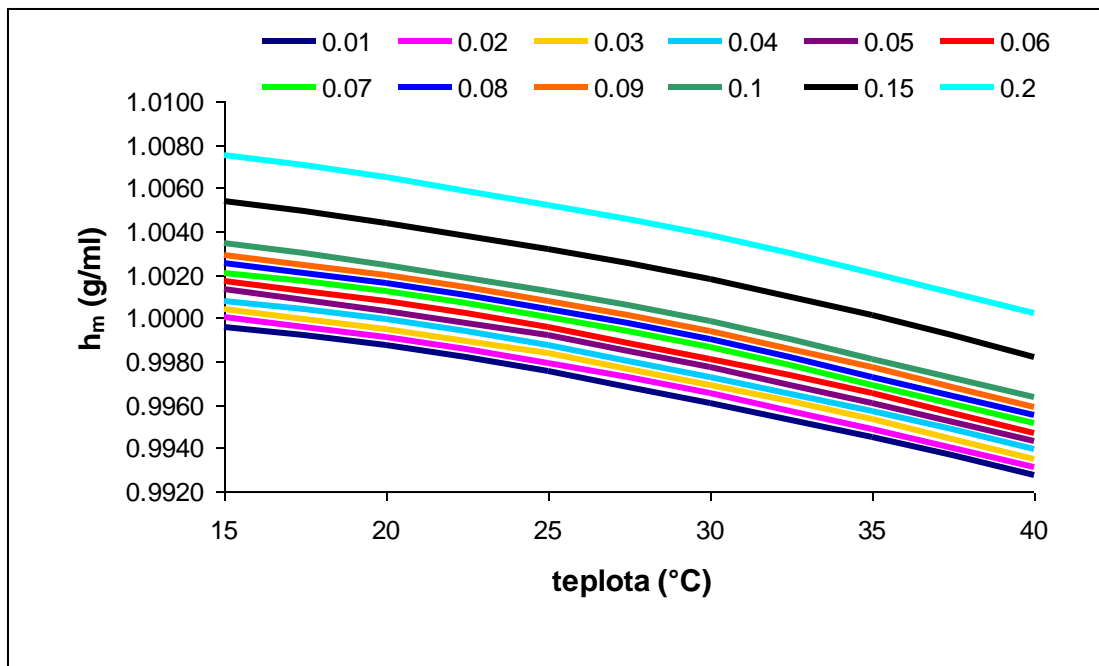
m (mol/kg)	T = 35°C						
	1	2	3	4	5	průměr	SD*10 ⁻⁵
0,01	0,9945	0,9945	0,9945	0,9945	0,9945	0,9945	0,0
0,02	0,9949	0,9949	0,9949	0,9949	0,9949	0,9949	0,0
0,03	0,9953	0,9953	0,9953	0,9953	0,9953	0,9953	0,0
0,04	0,9957	0,9957	0,9957	0,9957	0,9957	0,9957	0,0
0,05	0,9961	0,9961	0,9961	0,9961	0,9961	0,9961	0,0
0,06	0,9965	0,9965	0,9965	0,9965	0,9965	0,9965	0,0
0,07	0,9969	0,9969	0,9969	0,9969	0,9969	0,9969	0,0
0,08	0,9973	0,9973	0,9973	0,9973	0,9973	0,9973	0,0
0,09	0,9977	0,9977	0,9977	0,9977	0,9977	0,9977	0,0
0,10	0,9981	0,9981	0,9981	0,9981	0,9981	0,9981	0,0
0,15	1,0001	1,0001	1,0001	1,0001	1,0001	1,0001	0,0
0,20	1,0021	1,0021	1,0021	1,0021	1,0021	1,0021	0,0
m (mol/kg)	T = 40°C						
	1	2	3	4	5	průměr	SD*10 ⁻⁵
0,01	0,9927	0,9927	0,9927	0,9927	0,9927	0,9927	0,0
0,02	0,9931	0,9931	0,9931	0,9931	0,9931	0,9931	0,0
0,03	0,9935	0,9935	0,9935	0,9935	0,9935	0,9935	0,0
0,04	0,9939	0,9939	0,9939	0,9939	0,9939	0,9939	0,0
0,05	0,9943	0,9943	0,9943	0,9943	0,9943	0,9943	0,0
0,06	0,9946	0,9947	0,9947	0,9947	0,9947	0,9947	4,0
0,07	0,9951	0,9951	0,9951	0,9951	0,9951	0,9951	0,0
0,08	0,9955	0,9955	0,9955	0,9955	0,9955	0,9955	0,0
0,09	0,9959	0,9959	0,9959	0,9959	0,9959	0,9959	0,0
0,10	0,9963	0,9963	0,9963	0,9963	0,9963	0,9963	0,0
0,15	0,9982	0,9982	0,9982	0,9982	0,9982	0,9982	0,0
0,20	1,0002	1,0002	1,0002	1,0002	1,0002	1,0002	0,0

Tab. 2: Vliv teploty a molární koncentrace na hustotu h_c (g/ml) roztoků chloridu sodného

c (mol/l)	T = 15°C						
	1	2	3	4	5	průměr	SD*10 ⁻⁵
0,01	0,9996	0,9996	0,9996	0,9996	0,9996	0,9996	0,0
0,02	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	0,0
0,03	1,0004	1,0005	1,0005	1,0005	1,0005	1,0005	4,0
0,04	1,0009	1,0009	1,0009	1,0009	1,0009	1,0009	0,0
0,05	1,0013	1,0013	1,0013	1,0013	1,0013	1,0013	0,0
0,06	1,0017	1,0017	1,0017	1,0017	1,0017	1,0017	0,0
0,07	1,0021	1,0021	1,0021	1,0021	1,0021	1,0021	0,0
0,08	1,0025	1,0025	1,0026	1,0026	1,0026	1,0026	5,0
0,09	1,0030	1,0030	1,0030	1,0030	1,0030	1,0030	0,0
0,10	1,0034	1,0034	1,0034	1,0034	1,0034	1,0034	0,0
0,15	1,0055	1,0055	1,0055	1,0055	1,0055	1,0055	0,0
0,20	1,0076	1,0076	1,0076	1,0076	1,0076	1,0076	0,0
c (mol/l)	T = 20°C						
	1	2	3	4	5	průměr	SD*10 ⁻⁵
0,01	0,9987	0,9987	0,9987	0,9987	0,9987	0,9987	0,0
0,02	0,9991	0,9991	0,9991	0,9991	0,9991	0,9991	0,0
0,03	0,9995	0,9995	0,9995	0,9995	0,9995	0,9995	0,0
0,04	0,9999	0,9999	0,9999	0,9999	0,9999	0,9999	0,0
0,05	1,0004	1,0004	1,0004	1,0004	1,0004	1,0004	0,0
0,06	1,0008	1,0008	1,0008	1,0008	1,0008	1,0008	0,0
0,07	1,0012	1,0012	1,0012	1,0012	1,0012	1,0012	0,0
0,08	1,0016	1,0016	1,0016	1,0016	1,0016	1,0016	0,0
0,09	1,0020	1,0020	1,0020	1,0020	1,0020	1,0020	0,0
0,10	1,0024	1,0024	1,0024	1,0024	1,0024	1,0024	0,0
0,15	1,0045	1,0045	1,0045	1,0045	1,0045	1,0045	0,0
0,20	1,0065	1,0065	1,0065	1,0065	1,0065	1,0065	0,0

c (mol/l)	T = 25°C						
	1	2	3	4	5	průměr	SD*10 ⁻⁵
0,01	0,9975	0,9975	0,9975	0,9975	0,9975	0,9975	0,0
0,02	0,9979	0,9979	0,9979	0,9979	0,9979	0,9979	0,0
0,03	0,9983	0,9984	0,9983	0,9983	0,9983	0,9983	4,0
0,04	0,9988	0,9988	0,9988	0,9988	0,9988	0,9988	0,0
0,05	0,9992	0,9992	0,9992	0,9992	0,9992	0,9992	0,0
0,06	0,9996	0,9996	0,9996	0,9996	0,9996	0,9996	0,0
0,07	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	0,0
0,08	1,0004	1,0003	1,0004	1,0004	1,0004	1,0004	4,0
0,09	1,0008	1,0008	1,0008	1,0008	1,0008	1,0008	0,0
0,10	1,0012	1,0012	1,0012	1,0012	1,0012	1,0012	0,0
0,15	1,0033	1,0033	1,0033	1,0033	1,0033	1,0033	0,0
0,20	1,0053	1,0053	1,0053	1,0053	1,0053	1,0053	0,0
c (mol/l)	T = 30°C						
	1	2	3	4	5	průměr	SD*10 ⁻⁵
0,01	0,9961	0,9961	0,9961	0,9961	0,9961	0,9961	0,0
0,02	0,9965	0,9965	0,9965	0,9965	0,9965	0,9965	0,0
0,03	0,9969	0,9969	0,9969	0,9969	0,9969	0,9969	0,0
0,04	0,9973	0,9973	0,9974	0,9974	0,9974	0,9974	5,0
0,05	0,9978	0,9978	0,9978	0,9978	0,9977	0,9978	4,0
0,06	0,9981	0,9982	0,9982	0,9982	0,9982	0,9982	4,0
0,07	0,9986	0,9986	0,9986	0,9986	0,9986	0,9986	0,0
0,08	0,9990	0,9990	0,9990	0,9990	0,9990	0,9990	0,0
0,09	0,9994	0,9994	0,9994	0,9994	0,9994	0,9994	0,0
0,10	0,9998	0,9998	0,9998	0,9998	0,9998	0,9998	0,0
0,15	1,0018	1,0018	1,0018	1,0018	1,0018	1,0018	0,0
0,20	1,0038	1,0038	1,0038	1,0038	1,0038	1,0038	0,0

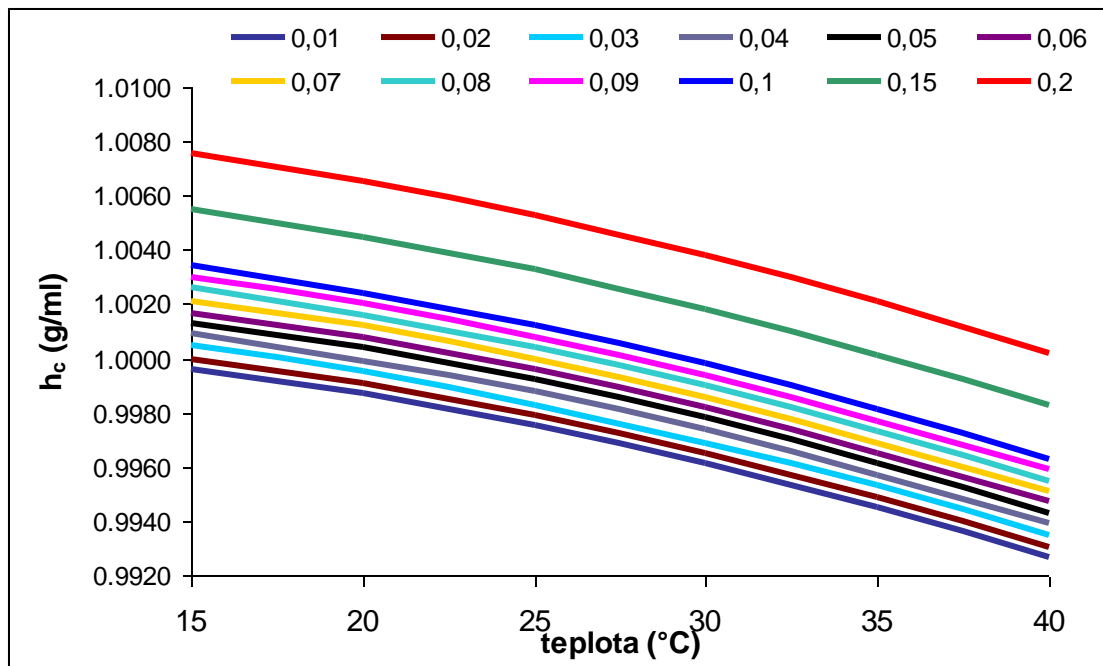
c (mol/l)	T = 35°C						
	1	2	3	4	5	průměr	SD*10 ⁻⁵
0,01	0,9945	0,9945	0,9945	0,9945	0,9945	0,9945	0,0
0,02	0,9949	0,9949	0,9949	0,9949	0,9949	0,9949	0,0
0,03	0,9953	0,9953	0,9953	0,9952	0,9953	0,9953	4,0
0,04	0,9957	0,9957	0,9957	0,9957	0,9957	0,9957	0,0
0,05	0,9961	0,9961	0,9961	0,9961	0,9961	0,9961	0,0
0,06	0,9965	0,9965	0,9965	0,9965	0,9965	0,9965	0,0
0,07	0,9969	0,9969	0,9969	0,9969	0,9969	0,9969	0,0
0,08	0,9973	0,9973	0,9973	0,9973	0,9973	0,9973	0,0
0,09	0,9977	0,9977	0,9977	0,9977	0,9977	0,9977	0,0
0,10	0,9981	0,9981	0,9981	0,9981	0,9981	0,9981	0,0
0,15	1,0001	1,0001	1,0001	1,0001	1,0001	1,0001	0,0
0,20	1,0021	1,0021	1,0021	1,0021	1,0021	1,0021	0,0
c (mol/l)	T = 40°C						
	1	2	3	4	5	průměr	SD*10 ⁻⁵
0,01	0,9927	0,9927	0,9927	0,9927	0,9927	0,9927	0,0
0,02	0,9930	0,9931	0,9931	0,9930	0,9930	0,9930	5,0
0,03	0,9935	0,9934	0,9935	0,9935	0,9935	0,9935	4,0
0,04	0,9939	0,9939	0,9939	0,9939	0,9939	0,9939	0,0
0,05	0,9942	0,9943	0,9943	0,9943	0,9943	0,9943	4,0
0,06	0,9947	0,9947	0,9947	0,9947	0,9947	0,9947	0,0
0,07	0,9951	0,9951	0,9951	0,9951	0,9951	0,9951	0,0
0,08	0,9954	0,9955	0,9955	0,9955	0,9955	0,9955	4,0
0,09	0,9959	0,9959	0,9959	0,9959	0,9959	0,9959	0,0
0,10	0,9963	0,9963	0,9963	0,9963	0,9963	0,9963	0,0
0,15	0,9983	0,9983	0,9983	0,9983	0,9983	0,9983	0,0
0,20	1,0001	1,0002	1,0002	1,0002	1,0002	1,0002	4,0



Obr. 1: Vliv teploty na hustotu molálních roztoků chloridu sodného

Tab. 3: Parametry rovnic pro závislost hustoty molálních roztoků chloridu sodného na teplotě

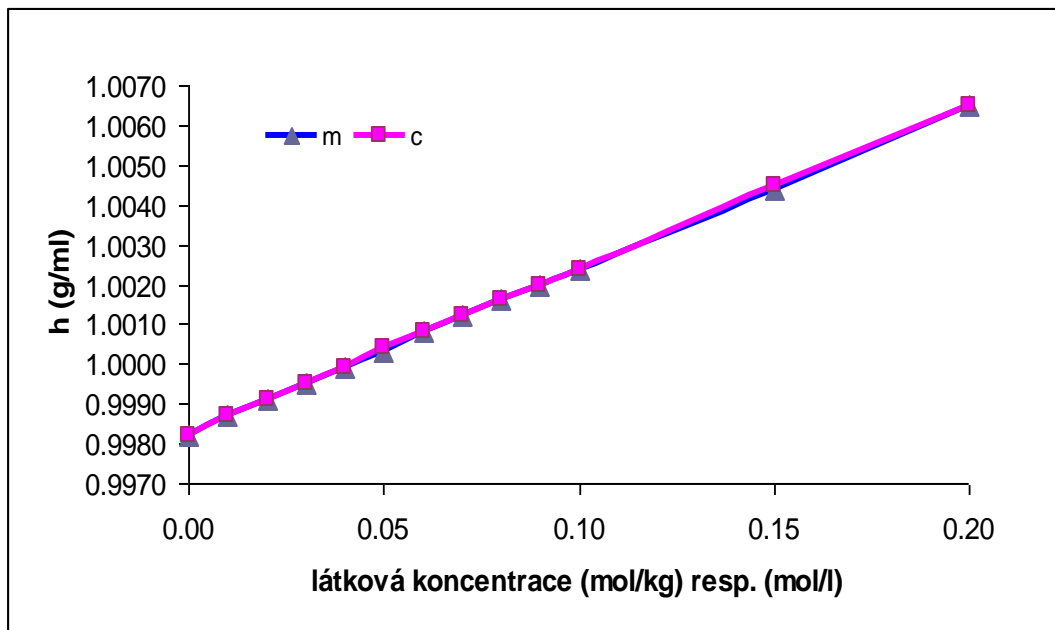
m (mol/kg)	$h_m = a * T^2 + b * T + c$			
	$a * 10^{-6}$	$b * 10^{-5}$	c	R^2
0,01	- 4,357143	- 3,750000	1,001161	0,9999
0,02	- 4,357143	- 3,750000	1,001561	0,9999
0,03	- 4,357143	- 3,750000	1,001561	0,9999
0,04	- 4,357143	- 3,750000	1,002361	0,9999
0,05	- 4,285714	- 4,485714	1,002937	0,9998
0,06	- 4,357143	- 4,264286	1,003352	0,9998
0,07	- 4,642857	- 2,635714	1,003558	0,9999
0,08	- 4,642857	- 2,635714	1,003958	0,9999
0,09	- 4,642857	- 2,635714	1,004358	0,9999
0,10	- 4,285714	- 4,885714	1,005097	0,9999
0,15	- 4,642857	- 3,207143	1,006915	1,0000
0,20	- 4,357143	- 5,235714	1,009269	0,9999



Obr. 2: Vliv teploty na hustotu molárních roztoků chloridu sodného

Tab. 4: Parametry rovnic pro závislost hustoty molárních roztoků chloridu sodného na teplotě

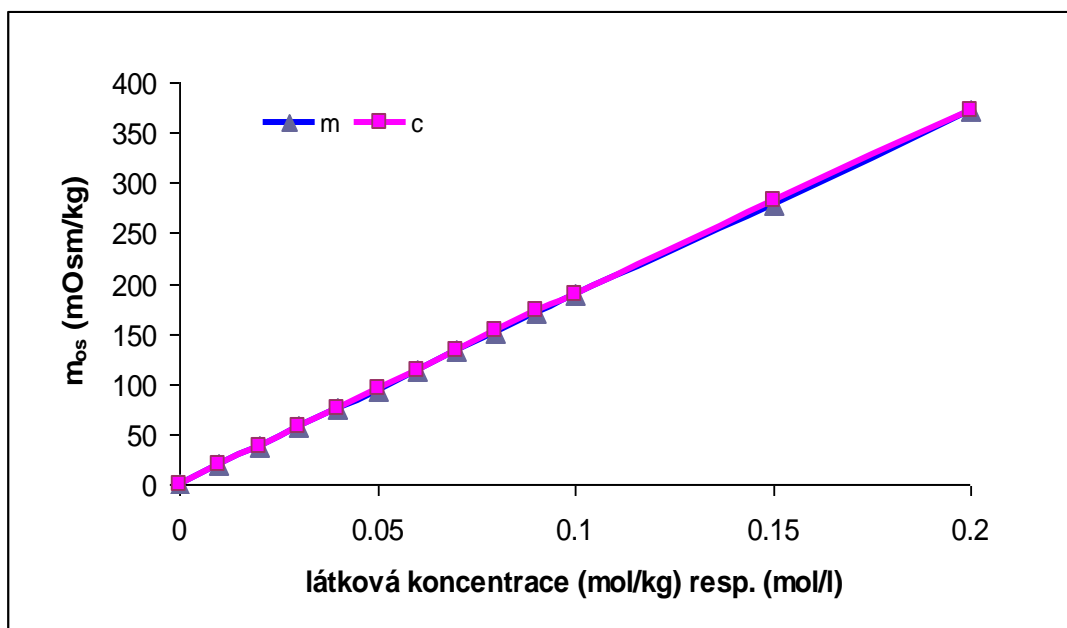
c (mol/l)	$h_c = a * T^2 + b * T + c$			
	$a * 10^{-6}$	$b * 10^{-5}$	c	R^2
0,01	- 4,357143	- 3,750000	1,001161	0,9999
0,02	- 4,714286	- 2,071429	1,001379	1,0000
0,03	- 4,000000	- 6,000000	1,002300	1,0000
0,04	- 4,571429	- 2,857143	1,002343	0,9998
0,05	- 4,642857	- 2,635714	1,002758	0,9999
0,06	- 4,642857	- 2,635714	1,003158	0,9999
0,07	- 4,642857	- 2,635714	1,003558	0,9999
0,08	- 4,285714	- 4,885714	1,004297	0,9999
0,09	- 4,285714	- 4,885714	1,004697	0,9999
0,10	- 4,285714	- 4,885714	1,005097	0,9999
0,15	- 4,285714	- 5,400000	1,007289	0,9999
0,20	- 4,285714	- 5,971429	1,009446	0,9999



Obr. 3: Vliv látkové koncentrace na hustotu roztoků chloridu sodného při 20°C

$$h_m = 0,041203 * m + 0,998271 \quad R^2 = 0,9998 \quad (13)$$

$$h_c = 0,041362 * c + 0,998275 \quad R^2 = 0,9998 \quad (14)$$



Obr. 4: Vliv látkové koncentrace na osmolalitu roztoků chloridu sodného

$$m_{os} = 1860,616302 * m + 1,341948 \quad R^2 = 0,9998 \quad (15)$$

$$m_{os} = 1872,067594 * c + 1,856859 \quad R^2 = 0,9997 \quad (16)$$

Tab. 5: Vlastnosti molálních roztoků chloridu sodného

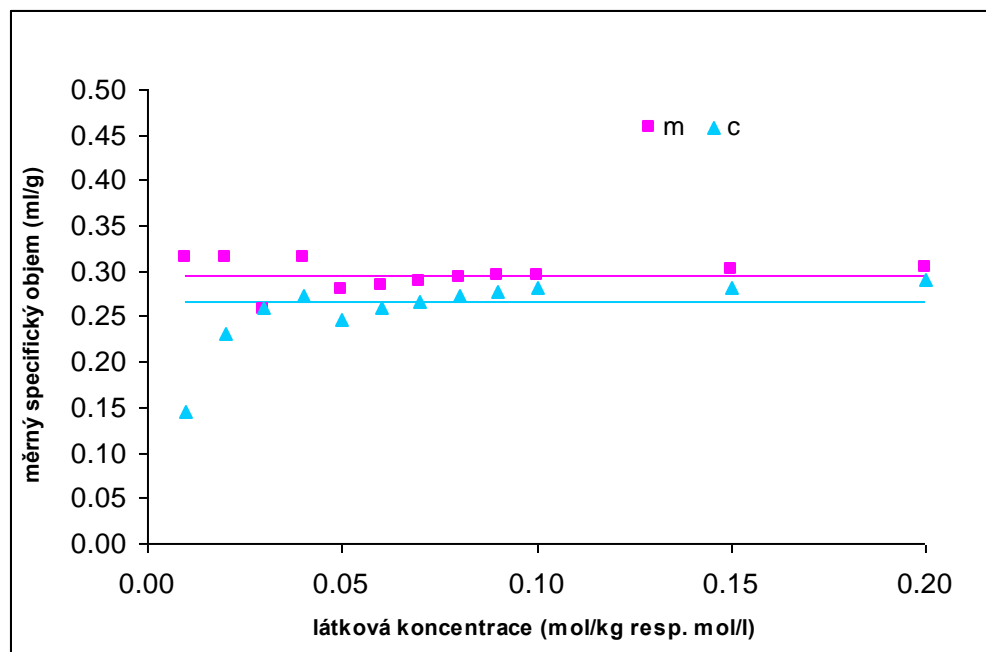
m (mol/kg)	M_o (g)	h_m (g/ml)	M_r (g)	V_r (ml)	c (mol/l)	V_g (ml/g)	m_{os} (mOs m/kg)
0,01	0,5844	0,9987	1000,5844	1001.8869	0.010	0.31	19
0,02	1,1688	0,9991	1001,1688	1002.0707	0.020	0.31	38
0,03	1,7532	0,9995	1001,7532	1002.2543	0.030	0.26	57
0,04	2,3376	0,9999	1002,3376	1002.4378	0.040	0.31	76
0,05	2,9220	1,0003	1002,9220	1002.6212	0.050	0.28	94
0,06	3,5064	1,0008	1003,5064	1002.7042	0.060	0.29	113
0,07	4,0908	1,0012	1004,0908	1002.8873	0.070	0.29	132
0,08	4,6752	1,0016	1004,6752	1003.0703	0.080	0.29	151
0,09	5,2596	1,0020	1005,2596	1003.2531	0.090	0.29	172
0,10	5,8440	1,0024	1005,8440	1003.4358	0.100	0.30	189
0,15	8,7660	1,0044	1008,7660	1004.3469	0.149	0.30	279
0,20	11,6880	1,0065	1011,6880	1005.1545	0.199	0.30	372

Tab. 6: Vlastnosti molárních roztoků chloridu sodného

c (mol/l)	M₀ (g)	h_c (g/ml)	M_r (g)	V_v (ml)	f	m (mol/kg)	V_g (ml/g)	m_{os} (mOs m/kg)
0,01	0,5844	0,9987	998,7	999.9154	0,9981	0.010	0.14	19
0,02	1,1688	0,9991	999,1	999.7307	0,9979	0.020	0.23	39
0,03	1,7532	0,9995	999,5	999.5460	0,9977	0.030	0.26	58
0,04	2,3376	0,9999	999,9	999.3613	0,9976	0.040	0.27	76
0,05	2,9220	1,0004	1000,4	999.2767	0,9975	0.050	0.25	95
0,06	3,5064	1,0008	1000,8	999.0920	0,9973	0.060	0.26	114
0,07	4,0908	1,0012	1001,2	998.9072	0,9971	0.070	0.27	134
0,08	4,6752	1,0016	1001,6	998.7225	0,9969	0.080	0.27	154
0,09	5,2596	1,0020	1002,0	998.5378	0,9967	0.090	0.28	174
0,10	5,8440	1,0024	1002,4	998.3530	0,9966	0.100	0.28	190
0,15	8,7660	1,0045	1004,5	997.5296	0,9957	0.151	0.28	283
0,20	11,6880	1,0065	1006,5	996.6059	0,9948	0.201	0.29	373

Tab. 7: Odhad osmolarity c_{os} (mOsm/l) roztoků chloridu sodného

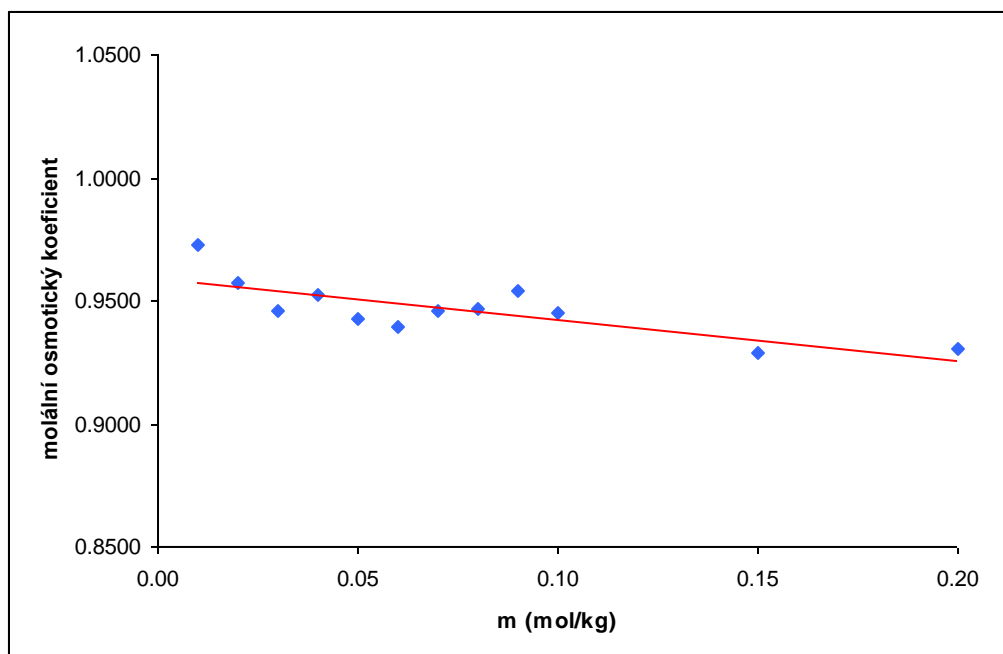
c (mol/l)	m_{os} (mOsm/kg)	c_{os} (mOsm/l)		
		rovnice (5)	rovnice (6)	rovnice (7)
0,01	19	20	19	19
0,02	39	40	39	39
0,03	58	60	58	58
0,04	76	80	76	76
0,05	95	100	95	95
0,06	114	120	114	113
0,07	134	140	134	134
0,08	154	160	154	153
0,09	174	180	174	173
0,10	190	200	190	189
0,15	283	300	284	282
0,20	373	400	374	371



Obr. 5: Vliv látkové koncentrace molálních a molárních roztoků chloridu sodného na měrný specifický objem chloridu sodného

Tab. 8: Závislost molálního osmotického koeficientu na molalitě m (mol/kg) roztoků chloridu sodného

m (mol/kg)	m_{os} (mOsm/kg)	Φ
0.01	19	0,9724
0.02	38	0,9576
0.03	57	0,9459
0.04	76	0,9527
0.05	94	0,9426
0.06	113	0,9393
0.07	132	0,9456
0.08	151	0,9465
0.09	172	0,9540
0.10	189	0,9447
0.15	279	0,9286
0.20	372	0,9301



Obr. 6: Vliv molality roztoků chloridu sodného na molální osmotický koeficient

9 Diskuze

Osmotický tlak hraje důležitou roli v udržování stálosti vnitřního prostředí. Vytvářejí ho všechny částice obsažené v roztoku, které nemohou samovolně přecházet přes polopropustnou membránu. Osmóza vyvolává růst tlaku v prostoru s vyšší koncentrací osmoticky aktivních látek. Tlakový gradient působí proti osmóze. Při jisté velikosti tlaku se osmóza zastaví (tlakový a koncentrační gradient jsou v rovnováze).¹⁵ Osmotický tlak je vyrovnáván přestupem vody přes buněčné membrány, tudíž za fyziologických podmínek je osmotický tlak v intracelulárním i extracelulárním prostoru stejný. Proto je důležité zajistit u parenterálního přípravku takové vlastnosti, aby po podání do organismu nedošlo k negativnímu ovlivnění homeostázy.

Mírou osmotického tlaku je osmotická koncentrace, která může být vyjádřena dvěma způsoby, buď jako osmolalita (mOsm/kg) nebo osmolarita (mOsm/l). Tyto termíny bývají často zaměňovány, a proto je třeba přesně definovat vztah mezi nimi. Osmolalita je termodynamicky přesnější vyjádření, protože koncentrace roztoku vztahená na hmotnost rozpouštědla je nezávislá na teplotě, oproti osmolaritě, kdy se musí brát v úvahu teplotní roztažnost roztoku.

V klinické praxi se více uplatňuje označování parenterálního přípravku pomocí osmolarity, což je praktičtější z hlediska dávkování tekuté lékové formy. Osmolaritu ale nelze změřit, lze ji pouze vypočítat. To je realizovatelné několika možnými postupy.⁵ Český lékopis tuto problematiku zatím neřeší. Obecně se předpokládá, že hodnoty osmolality a osmolarity se od sebe výrazně neliší. Ovšem to platí pouze u zředěných roztoků. Pokud je roztok koncentrovaný, pak se tyto hodnoty mohou rozcházet o 20% nebo i více.¹⁶

Převod mezi molální a molární koncentrací, stejně tak i mezi osmolalitou a osmolaritou, není možné provést bez znalosti hodnoty hustoty roztoku. V této experimentální práci jsem měřila hustotu a osmolalitu molálních a molárních roztoků chloridu sodného v koncentračním rozmezí 0,01-0,20 mol/kg resp. mol/l. Studovala jsem vliv teploty v rozmezí 15-40°C na hustotu roztoku. Průměrné hodnoty hustoty

a směrodatné odchylky (SD) jsou zaznamenány v tab. 1 a 2, průměrné hodnoty osmolality jsou zaznamenány v tab. 5 a 6. Průměrnou hustotu roztoků jsem použila k převodu molální koncentrace na molární a naopak a k výpočtu osmolarity.

Molální roztoky jsem připravila smísením navážky chloridu sodného a 1,0 kg vody. U roztoků molárních jsem navážku kvantitativně převedla do odměrné baňky a doplnila vodou do 1,0 litru při teplotě 20°C. Příprava molálních roztoků je tedy experimentálně snazší, neboť nevyžaduje temperaci. Molální roztok zvětšoval svůj objem se zvyšující se navážkou, kdežto objem molárního roztoku zůstal stejný. Proto je molární roztok koncentrovanější. To se odráží na hustotách roztoků. Jak ilustruje obr. 3, za konstantní teploty se hustota lineárně zvyšovala s rostoucí koncentrací. Závislost popisují rovnice lineární regrese (13) pro molální a (14) pro molární roztoky. Ve studovaném koncentračním rozmezí 0,01-0,2 mol/kg resp. mol/l se naměřené hustoty molálních i molárních roztoků od sebe výrazně nelišily, protože koncentrace roztoků byly velmi nízké. Hustota molálních i molárních roztoků se snižovala s rostoucí teplotou, což dokládá obr. 1 a 2. Závislost hustoty roztoků na teplotě popisují rovnice kvadratické regrese, jejichž parametry jsou vyznačeny v tab. 3 a 4. Jsou doplněny hodnotami koeficientů determinace R^2 v rozmezí 0,9998-1,0000.

Pro převod molality na molaritu je nutné znát objem roztoku. Molaritu c (mol/l) jsem vypočítala jako podíl molality m (mol/kg) a objemu roztoku V_r (l). Objem roztoku jsem určila jako podíl hmotnosti roztoku a průměrné hustoty roztoku při teplotě 20°C. Výsledné hodnoty molarity jsou zaznamenány v tab. 5. Závislost mezi molalitou a molaritou popisuje rovnice lineární regrese (17) s koeficientem determinace $R^2 = 1,0000$, ze které je možný odhad molarity.

$$c = 0,99497 \cdot m + 1,189055 \cdot 10^{-4} \quad (17)$$

K převodu molarity na molalitu bylo nutné vypočítat faktor konverze f podle rovnice (8). Molalitu m (mol/kg) jsem vypočítala jako podíl molarity c (mol/l) a faktoru konverze (c/f) .¹⁷ Hodnota faktoru f klesá s rostoucí látkovou koncentrací, jak je zřejmé z tab. 6. Molalitu lze vypočítat ze známé molarity roztoku pomocí rovnice lineární regrese (18) s koeficientem determinace $R^2 = 1,0000$.

$$m = 1,00503 \cdot c - 1,189055 \cdot 10^{-4} \quad (18)$$

Ve studovaném rozmezí koncentrací 0,01-0,2 mol/kg resp. mol/l byly rozdíly mezi molalitou a molaritou nepatrné a zanedbatelné. Pro látkovou koncentraci 0,154 mol/kg, která odpovídá izotonické koncentraci roztoku chloridu sodného 0,9%, byla z rovnice (17) odhadnuta molarita 0,153 mol/l. Naopak pro roztok 0,154 mol/l je z rovnice (18) možné určit molalitu 0,154 mol/kg. Rozdíly jsou zanedbatelné.

Výsledky měření osmolality shrnují tab. 5 a 6. Osmolalita se přímo úměrně zvyšovala s rostoucí koncentrací, což je ilustrováno na obr. 4. Osmolalita molálních a molárních roztoků se výrazně nelišila, protože koncentrace, s kterými jsem pracovala, byly velmi nízké. Z rovnic lineární regrese (15) a (16) lze odhadnout hodnoty osmolality pro molální resp. molární roztoky chloridu sodného. Pro izotonický roztok chloridu sodného připravený jako molální, tj. 0,154 mol/kg, byla z rovnice (15) určena osmolalita 288 mOsm/kg; analogicky pro molární roztok 0,154 mol/l z rovnice (16) osmolalita 290 mOsm/kg. Obvykle uváděná fyziologická hodnota osmolality séra je 290 mOsm/kg.¹⁸

Osmolalita je fyzikálně přesnější vyjádření osmotické koncentrace, v klinické praxi se ale uplatňuje osmolarita, což je výhodnější z hlediska aplikace, a také proto, že v praxi se parenterální přípravky obvykle připravují jako molární, tedy vztažené na objem.

Osmolaritu je možné vypočítat několika různými způsoby.⁶ Prvním postupem je výpočet tzv. teoretické osmolarity podle rovnice (5), kdy vynásobíme molaritu počtem částic vzniklých disociací molekuly chloridu sodného. Tato metoda je rychlá a jednoduchá. Předpokládá ideální chování roztoku, tedy nebere v úvahu žádné interakce vznikající v roztoku, ať už mezi rozpuštěnými částicemi a molekulami rozpouštědla anebo mezi částicemi solutu navzájem. To je problém především u roztoků silných elektrolytů ve vyšších koncentracích, kdy se určené hodnoty teoretické osmolarity od skutečné osmolality výrazně liší.¹⁹ Pro zředěné roztoky, např. elektrolytů však jsou odchylky zanedbatelné.²⁰

Jiným způsobem odhadu osmolarity je výpočet pomocí naměřené osmolality a koncentrace vody, podle rovnice (7). Protože USP neuvádí, zda se při výpočtu

vychází z molálního nebo molárního roztoku, využila jsem hodnoty pro molární roztoky při teplotě 20°C.

Třetí možností je výpočet tzv. aktuální osmolarity podle rovnice (6). Vyžaduje znalost naměřené osmolality roztoku, hustoty roztoku a měrného specifického objemu rozpuštěné látky. Ten vyjadřuje změnu objemu roztoku po přidání 1 g látky. Protože USP neuvádí, zda se při výpočtu aktuální osmolarity vychází z molálního nebo molárního roztoku, využila jsem hodnoty m_{os} , h_c a V_g molárních roztoků chloridu sodného.

Hodnotu měrného specifického objemu V_g chloridu sodného jsem vypočítala z rovnice (9) zvaš' pro molální a molární roztoky. Vypočítané hodnoty měrného specifického objemu jsou zaznamenány v tab. 5 a 6.

Vliv látkové koncentrace na měrný specifický objem dokládá obr. 5. S rostoucí koncentrací se jeho hodnota nepatrně zvyšuje. Zjištěné hodnoty V_g se pro molální a molární roztoky lišily. Vyšší hodnotu V_g mají roztoky molální.

Zatímco u molálních roztoků lze V_g určit přímo z rozdílu hmotnostně určeného objemu roztoku a vody, v případě roztoků molárních jsem vycházela z předpokladu aditivity hmotností a objemů složek roztoku, tj. že celkový objem roztoku je roven součtu objemů vody a chloridu sodného. Ze zjištěných rozdílů hodnot V_g pro molalitu a molaritu lze usuzovat, že předpoklad aditivity u silných elektrolytů neplatí a při rozpouštění dochází k určité objemové kontrakci. Ta se projevila v rozdílné hodnotě měrného specifického objemu chloridu sodného. Protože u molálních roztoků, které se připravují hmotnostně, se objemové změny přímo neprojevují, je možné považovat zjištěný V_g za správnější. Proto je pro odhady osmolarity možné doporučit průměrnou hodnotu měrného specifického objemu určeného z molality, chloridu sodného 0,29 ml/g.

Výsledky odhadu osmolarity jsem shrnula v tab. 7. V koncentračním rozmezí 0,01-0,2 mol/kg resp. mol/l nebyly mezi těmito metodami odhadu zjištěny žádné rozdíly.

Určení molálního osmotického koeficientu je možné z rovnice (12) pro výpočet teoretické osmolality. Molální osmotický koeficient vyjadřuje odchylku od chování ideálního roztoku. Více je o něm pojednáno v kapitole 6. 8. K výpočtu jsem využila

naměřenou osmolalitu pro molální roztoky, molalitu a počet částic vzniklých disociací molekuly chloridu sodného. Vypočítané hodnoty jsem shrnula v tab. 8. Vliv molality roztoků chloridu sodného na molální osmotický koeficient prezentuje obr. 6. Molální osmotický koeficient se s rostoucí koncentrací snižuje. Hodnoty zjištěné pro roztoky 0,1 a 0,2 mol/kg byly v souladu s literárními údaji.⁶

10 Závěry

Z výsledků této experimentální diplomové práce vyplynuly následující závěry:

- 1) Při konstantní teplotě se hustota molálních i molárních roztoků lineárně zvyšuje se stoupající látkovou koncentrací v rozsahu 0,01-0,2 mol/kg resp. mol/l.
- 2) Hustota molálních i molárních roztoků se snižuje s rostoucí teplotou. Závislost popisují rovnice kvadratické regrese s koeficientem determinace v rozsahu 0,9998-1,0000.
- 3) Hustota molárních roztoků je vyšší než odpovídajících molálních roztoků. Ve studovaném koncentračním rozmezí jsou rozdíly zanedbatelné.
- 4) K převodu molality na molaritu je nutné znát objem roztoku. Převod molarity na molalitu vyžaduje výpočet faktoru konverze, jako rozdílu mezi hustotou roztoku a hmotností rozpuštěné látky. Faktor konverze se snižuje s rostoucí koncentrací.
- 5) Osmolalita lineárně stoupá s rostoucí koncentrací. Hodnota osmolality molárních roztoků je vyšší než odpovídajících roztoků molálních, ve studovaném rozmezí koncentrací však byly odchylky zanedbatelné.
- 6) Molální osmotický koeficient, vyjádřený z rovnice pro výpočet teoretické osmolality, se snižuje s rostoucí koncentrací.

11 Použitá literatura

1. MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR: *Český lékopis 2009*. 2009, Grada Publ., Praha, 3968 s., ISBN: 978-80-247-2994-7.
2. AKERS, M. J.: *Sterile Drug Products: Formulation, Packaging, Manufacturing and Quality*. Informa Healthcare, New York, London, 2010, 500 s., ISBN 978-0-8493-3993-6.
3. ALLEN, L. V., POPOVICH, N. G., ANSEL, H. C.: *Ansel's pharmaceutical dosage Forms and drug delivery system 2005*, 8th Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 2005, 738 s., ISBN: 0-7817-4612-4, *Sterile dosage forms and delivery systems*, s. 443-505.
4. ZADÁK, Z.: *Výživa v intenzivní péči*. 2. vyd., Grada Publ., Praha 2008, 542 s., ISBN 978-80-247-2844-5, s. 109-140.
5. MEYER, B. K., NI, A., HU, B., SHI, L.: Antimicrobial preservatives use in parenteral products: past and present. *J. Pharm. Sci.*, 2007, 96 (12), s. 3155-3165.
6. UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION: *United States Pharmacopoeia- national formulary 27*, 32th Ed., Rockville, 2008, 3901 s., ISBN: 1-889788-69-2, <785>, *Osmolality and osmolarity*, s. 305-307.
7. JABOR, A. (Ed.): *Vnitřní prostředí*. 2008, Grada, Praha, 530 s., ISBN 978-80-247-1221-5.
8. DEARDORFF, D. L.: Osmotic strenght, osmolality and osmolarity. *Am. J. Hosp. Pharm.*, 1980, 37, s. 504-509.
9. LORD, R. C. C.: Osmosis, osmometry, and osmoregulation. *Postgrad. Med. J.*, 1999, 75, s. 67-73.
10. CAMPBELL, I.: Osmolarity and partitioning of fluids. *Surgery*, 2004, 22, 48c-48e.
11. SCHÜCK, O.: *Poruchy metabolismu vody a elektrolytů v klinické praxi*. Grada Publ., Praha, 2000, 222 s., ISBN 80-247-9020-3.
12. ZADÁK, Z.: Novinky v infúzní terapii z hlediska klinické praxe. In: ZADÁK, Z.: *Iontové a vodní prostředí- kousek moře v našem organismu a jak jej udržet*

v rovnováze, Sborník konference, Třeboň 24.-25.4.2008, Ardeapharma a.s., Ševětín, 71 s., 2008, ISBN 978-80-254-0268-9, s. 8-21.

13. SKLUBALOVA, Z., ZATLOUKAL, Z.: The relationship between osmolarity and osmolality of infusion solutions of monosaccharides. *J. Pharm. Sci & Res.*, Vol. 2 (9), 2010, ISSN:0975-1459.

14. KOTLÍK, B., LANK, V., RŮŽIČKOVÁ, K., VONDRA, M., VOŠICKÝ, Z., (Eds): *Matematické, fyzikální, chemické tabulky pro SŠ a nižší ročníky víceletých gymnázií*, 2007, Fragment, Praha, 287 s., ISBN 978-80-7200-521-5.

15. ĎOUBAL, S.: *Vybrané kapitoly z biofyziky*. Katedra biofyziky a fyzikální chemie, Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, 2006. 159 s.

16. MURTY, B. S. R., KAPOOR, J. N., DELUCA, P. P.: Compliance with USP osmolarity labeling requirements. *Am. J. Hosp. Pharm.*, 1976, 33, s. 546-551.

17. ŠKLUBALOVÁ, Z., ZATLOUKAL, Z.: Conversion between osmolality and osmolarity of infusion solution. *Sci Pharm.* 2009, 77, s. 817-826.

18. SILBERNAGL, S., DESPOPOULOS, A. et al.: *Atlas fyziologie člověka*. Grada publ., Praha, 3. vydání, 2004, 435 s. ISBN 80-247-0630-X.

19. KRÍŽOVÁ, L.: *Osmolalita parenterálních přípravků s obsahem elektrolytů*. Rigórní práce. 2008, Farmaceutická fakulta, Hradec Králové, 60 s.

20. ŠKLUBALOVÁ, Z.: Osmotická koncentrace infuzí - osmolarita vs. osmolalita. In: ZADÁK, Z. (Ed.): *Minerály- pilíře metabolismu a regulace objemu*, Sborník konference, Třeboň 29.-30.4.2010. Ardeapharma a.s., Ševětín, 2011, 271 s., ISBN 978-80-254-4690-4, s. 263-267.