

Odhad osmolarity infuzních roztoků pomocí metod USP

Zdeňka Šklubalová

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta, Katedra farmaceutické technologie, Hradec Králové

Koncentrace látek v parenterálních infuzích musí být chápána v osmotických souvislostech. Proto je požadavkem na infuzní přípravky jejich označení osmolaritou (mosmol/l). Osmolaritu však nelze změřit. Osmometry poskytují osmolalitu (mosmol/kg). Experimentální výsledky měření hustoty a osmolality vodných roztoků parenterálních látek jsou v této práci využity k odhadu osmolarity postupy uvedenými v USP 34.

Klíčová slova: osmolarita, osmolalita, parenterální infuze, měrný specifický objem.

Estimation of osmolarity of infusion solutions using the USP methods

Concentration of the solutes in large-volume parenterals must be considered in osmotic relationships. The label of large-volume parenteral solutions, therefore, is required to state the osmolarity (mosmol/l). Indeed, osmolarity cannot be measured. Osmometers give osmolality (mosmol/kg). In this work, the results of the experimental measurement of density and osmolality of the aqueous solutions of the parenteral solutes are employed in the methods of the estimation of osmolarity shown in USP 34.

Key words: osmolarity, osmolality, parenteral infusions, partial specific volume.

Prakt. lékáren. 2012; 8(4): 175–176

Úvod

Koncentrace rozpuštěných látek v parenterálních roztocích se obvykle uvádí v **molaritě**, tj. počtu molů (příp. milimolů) látky v litru roztoku (mol/l). Pro pochopení účinku parenterálií však musí být koncentrace chápána také v osmotických souvislostech. Pokud vodné roztoky přicházejí do kontaktu s tělesnými tkáněmi, vyvolávají v nich přítomné částice osmotické děje. Osmotický tlak parenterálních přípravků tak přímo ovlivňuje rovnováhu tělesných tekutin v extracelulárním a intracelulárním prostoru. Tento vliv je tím významnější, čím je koncentrace přípravku vyšší (1).

Osmotický tlak závisí na celkovém počtu částic přítomných v roztoku, bez ohledu na jejich chemickou povahu. Kromě koncentrace látky je proto pro osmotický efekt roztoku podstatná také disociace látky a na rozdíl od neelektrolytů je osmotická koncentrace elektrolytů vždy vyšší než látková koncentrace. Osmotická koncentrace se proto vyjadřuje v osmolech. Koncentraci 1 **osmol** má takový roztok, který obsahuje jeden osmoticky aktivní mol rozpuštěné látky (2).

Protože tekuté přípravky jsou dávkovány objemově, je pochopitelné, že parenterální roztoky by měly být označeny **osmolaritou**, tj. počtem osmolů v litru roztoku (osmol/l). Osmotický tlak je ovšem závislý na počtu částic v kilogramu rozpouštědla, tj. na **molalitě** roztoku (mol/kg). Každý osmol látky přidáný k 1 kg vody přispívá k osmotickému tlaku roztoku a snižuje teplotu tuhnutí o 1,86 °C. Tato fyzikální změna je snadno měřitelná. Osmometry proto neposkytují osmolaritu, ale **osmolalitu** (osmol/kg) (3). I když je rozdíl

mezi osmolalitou a osmolaritou považován za fyziologicky akceptovatelný (4), je tento předpoklad odůvodněný pouze u velmi zředěných roztoků. Pokud se koncentrace zvyšuje, je nutná konverze osmolality na osmolaritu.

Cílem této práce je shrnout normativní poznatky o převodech koncentrací parenterálních infuzí. S využitím metod USP 34 (5) jsou na základě experimentálních dat prezentovány postupy odhadu osmolarity.

Experimentální část

Příprava roztoků

K přípravě modelových vodných roztoků byly využity parenterální látky lékopisné kvality: bezvodá glukosa, fruktosa, mannitol, sorbitol, chlorid sodný, chlorid draselný, chlorid vápenatý hexahydrát, chlorid hořečnatý hexahydrát a mléčnan sodný (50% roztok). Roztoky byly připraveny v koncentračním rozmezí 0,1–1,0 mol/kg tak, že potřebné množství látky bylo naváženo na analytických vahách (Sartorius, Germany, $d = 0,1$ mg) a rozpuštěno v 1,0 kg vody na injekci při $25 \pm 0,5$ °C.

V experimentu byl rovněž použit komerční Ringer-laktátový (RL1) roztok Ardeapharma (<http://www.ardeapharma.cz/index.php?navi=4&Prod=7>).

Použité metody

Měření hustoty

Hustota roztoků h (g/ml) byla měřena na automatickém hustoměru (DMA 4 100 M,

Anton Paar, Austria) při $25 \pm 0,01$ °C. Pro odhady byly využity průměrné hodnoty 5 měření, jejichž relativní směrodatná odchylka (RSD) byla nižší než 1 %.

Průměrná hustota komerčního RL1 Ardeapharma byla 1,0032 kg/l.

Měření osmolality

Osmolalita roztoků m_{os} (mosmol/kg) byla měřena na automatickém semi-mikroosmometru DL (Knauer, Germany), kalibrovaném v souladu s lékopisnými požadavky (ČL 2009-Doplňek 2011, 2.2.35) (6). Pro odhady je využita průměrná hodnota 5 měření, jejichž RSD byla nižší než 2 %. Osmolalita komerčního RL1 Ardeapharma byla 254 mosmol/kg.

Výsledky a diskuze

Současné lékopisy doporučují označení parenterálních přípravků osmolaritou. Jak již bylo zmíněno, osmolaritu nelze změřit. Obecně se předpokládá, že numerické hodnoty osmolarity se od hodnot osmolality, měřené pomocí osmometru, významně neliší. To však platí pouze pro zředěné roztoky (3). V reálných roztocích je nutný převod osmolality na osmolaritu.

Český lékopis 2009-Doplňek 2011 (6) obsahuje článek „Osmolalita“ (2.2.35), ve kterém je uveden postup výpočtu teoretické osmolality (mosmol/kg). Výpočet předpokládá znalost počtu částic, vznikajících při rozpouštění látky (molekul, iontů), molální koncentrace (mol/kg) a molálního osmotického koeficientu. Prvním problémem výpočtu osmolality je určení molality, protože při přípravě

parenterálních infuzí se tradičně postupuje objemově a koncentrace rozpuštěných látek se vyjadřuje jako *molarita* (mol/l). Převod molarity na molalitu vyžaduje měření hustoty roztoku a vyjádření tzv. převodního faktoru *f* (7). Druhým problémem je určení molálního osmotického koeficientu, který je mírou interakcí mezi částicemi rozpuštěných látek. Jeho hodnota závisí na koncentraci roztoku; se vzrůstající koncentrací klesá. Musí se tedy určit experimentálně. Článek „Osmolalita“ rovněž uvádí postup měření osmolality a návod na kalibraci osmometru pomocí roztoků chloridu sodného v rozmezí 100–700 mosmol/kg.

Přestože v článku „Parenterální“ je uveden požadavek označení infuzí osmolaritou (osmol/l) (6), není postup výpočtu osmolarity v lékopise zmíněn. V této práci jsou proto k odhadu osmolarity využity metody, uváděné v USP 34, který prezentuje článek „Osmolalita a Osmolarita“ (5).

Teoretickou osmolaritu c_{os} (osmol/l) je možné vypočítat při znalosti počtu částic (*n*), vzniklých během rozpouštění látky, a molarity roztoku *c* (mol/l): $c_{os} = \sum n_i \cdot c_i$ [1].

Teoretická osmolarita RL1 roztoku je 274 mosmol/l (6). Hodnotu lze odvodit ze složení Ringer-laktátového roztoku, který v 1 litru roztoku obsahuje 6,0 g chloridu sodného (102,67 mmol), 0,3 g chloridu draselného (4,02 mmol), 0,395 g hexahydrátu chloridu vápenatého (1,80 mmol) a 6,18 g 50% roztoku mléčnanu sodného (odpovídá 3,09 g mléčnanu sodného, tj. 27,6 mmol), $c_{os} = 102,67 \cdot 2 + 4,02 \cdot 2 + 1,80 \cdot 3 + 27,6 \cdot 2 = 273,98$ mosmol/l [2], nebo prostým součtem deklarovaného obsahu elektrolytů v mmol/l. V tomto případě tedy součtem 130,2 mmol/l Na⁺, 4,0 mmol/l K⁺, 1,8 mmol/l Ca²⁺, 110,2 mmol/l Cl⁻ a 27,6 mmol/l laktátu, což po zaokrouhlení poskytne opět hodnotu 274 mosmol/l.

Teoretická osmolarita vypočítaná z rovnice [1] však nebere do úvahy vzájemné interakce vznikající mezi částicemi rozpuštěné látky, případně mezi ionty a molekulami rozpouštědla. Tyto interakce oslabují osmotické efekty a jsou příčinou rozdílů ve vypočítaných hodnotách teoretické osmolarity a skutečně měřené osmolality (3). I když rozdíly nejsou pro izotonické roztoky velké, se zvyšující se koncentrací stoupají. Protože organizmus je na odchylky v osmolalitě velmi citlivý (2), je vhodné, aby lékař byl před použitím parenterální infuze informován o její přesné osmolaritě. Pro zpřesnění odhadu osmolarity jsou v USP uvedeny dvě metody.

$$c_{os} = \frac{1\,000 \cdot m_{os}}{(1\,000/h + \sum M \cdot V_m)}$$

Tabulka 1. Měrný specifický objem parenterálních látek

Látka	MH (kg/mol)	V _m (l/kg)
Glukosa	0,18016	0,60
Fruktosa	0,18016	0,60
Mannitol	0,18217	0,63
Sorbitol	0,18217	0,62
Chlorid vápenatý · 6H ₂ O	0,21908	0,57
Chlorid hořečnatý · 6H ₂ O	0,20331	0,60
Chlorid sodný	0,05844	0,30
Chlorid draselný	0,07455	0,38
Mléčnan sodný	0,11206	0,70

Rovnice [3] využívá měrný specifický objem látky (5):

kde m_{os} je měřená osmolalita (mosmol/kg), *h* (kg/l) je hustota roztoku, *M* je navážka látky (kg/l) a V_m je měrný specifický objem látky (l/kg). Měrný specifický objem látky vyjadřuje objem jednoho gramu rozpuštěné látky a dá se určit z rozdílu hustoty roztoku před a po přidání 1 gramu látky. Výpočet je možný také z objemu molálního roztoku a navážky látky po vyjádření objemu vody (7).

Měrný specifický objem látky je závislý na koncentraci roztoku; při stoupající koncentraci se mírně zvyšuje. Rozdíly jsou ale malé a pro účely odhadu osmolarity v praxi zanedbatelné. Proto je možné k odhadu doporučit průměrné hodnoty, shrnuté pro parenterální látky, experimentálně sledované v této práci, v tabulce 1.

Využití průměrné hodnoty měrného specifického objemu pro odhad osmolarity infuzního roztoku ilustruje opět příklad pro Ringer-laktátový (RL1) roztok, jehož složení již bylo uvedeno výše: $c_{os} = (1\,000 \cdot 254) / (1\,000/1,0032 + 0,004302) = 254,8$ mosmol/l [4].

Teoretická osmolarita RL1 roztoku je 274 mosmol/l, zatímco měřením na osmometru byla zjištěna osmolalita 254 mosmol/kg. Výsledek odhadu pomocí měrného specifického objemu z rovnice [4] ukazuje shodu s experimentální hodnotou.

Druhá metoda odhadu osmolarity, uvedená v USP 34 využívá postup odhadu z koncentrace vody v roztoku [5]: $c_{os} = m_{os} \cdot (h - C)$ [5], kde význam symbolů c_{os} , m_{os} a *h* již byl zmíněn dříve a *C* je koncentrace rozpuštěné látky. Hustota roztoku i koncentrace rozpuštěné látky musí být dosaženy ve stejných jednotkách, tj. g/ml nebo kg/l.

Využití rovnice [5] pro odhad osmolarity RL1 roztoku dokumentuje opět příklad:

$$c_{os} = 254 \cdot (1,0032 - (0,006 + 0,0003 + 0,000395 + 0,00309)) = 252,3 \text{ mosmol/l [6].}$$

Je zřejmé, že metoda vycházející z koncentrace vody (rovnice 5) je ve srovnání s předchozí

metodou (rovnice 3) méně přesná, neboť neuvažuje měrný specifický objem rozpuštěných látek. Obě metody umožňují však významně přesnější odhad osmolarity než vypočítaná teoretická osmolarita (rovnice 1).

Závěr

Přesné vyjádření osmotické koncentrace vyžaduje vzájemné převody mezi molalitou a molaritou a/nebo osmolalitou a osmolaritou. Pro snadný a přesný odhad osmolarity lze doporučit postupy USP 34. K jejich využití je nutné znát hustotu infuzního roztoku a jeho měřenou osmolalitu.

Literatura

1. Kazda A. Klinická biochemie vnitřního prostředí. <http://www1.lf1.cuni.cz/~kocna/biochem/text2.htm> ke dni 13. 4. 2012.
2. LORD RCC. Osmosis, osmometry, and osmoregulation. *Postgrad Med J* 1999; 75: 67–73.
3. Troy DB (Ed.). Remington: The science and practice of pharmacy. 21th Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 2005, 2393 s., POON, C. Y.: Tonicity, Osmoticity, Osmolality and Osmolarity. s. 250–265.
4. Campbell I. Osmolarity and partitioning of fluids. *Surgery* 2004; 22: 48c–48e.
5. United states pharmacopeial convention: United States Pharmacopoeia – national formulary 29, 34th Ed., Rockville <785>, Osmolality and osmolarity, 2011: 321.
6. Český lékopis 2009, Doplněk 2011, 2011, Grada, Praha, CD ROM.
7. Šklubalová Z, Zatloukal Z. Conversion between osmolality and osmolarity of infusion solutions. *Sci Pharm* 2009; 77: 817–826.

Článek přijat redakcí 18. 11. 2011

Článek přijat k publikaci 10. 4. 2012

doc. PharmDr. Zdeňka Šklubalová, Ph.D.

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta
Katedra farmaceutické technologie
Heyrovského 1 203, 500 05 Hradec Králové
zdenka.sklubalova@faf.cuni.cz