

Isotonización de inyectables

TEMA 11

Calvo B, Esquisabel A, Hernández R, Igartua M

Tecnología Farmacéutica: Formas Farmacéuticas. OCW-2015

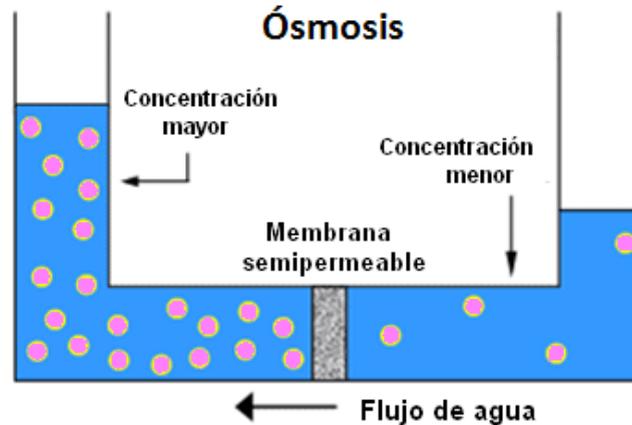
- **Definiciones**
- **Isotonicidad**
- **Efectos de la no isotonicidad**
- **Determinación de la presión osmótica**
- **Métodos de isotonización**
 - Métodos físico-químicos
 - Métodos gráficos
- **Control de la isotonicidad**

Propiedades coligativas de las disoluciones:

Dependen del número de partículas (moles) de soluto (concentración) y no de su estructura química

- Descenso crioscópico
- Aumento del punto de ebullición
- Presión osmótica:

Presión que se debe aplicar a una solución para detener el flujo neto de disolvente a través de una membrana semipermeable



■ Ósmosis:

Proceso de **difusión del solvente** a través de una **membrana semipermeable** que separa dos disoluciones de diferente concentración

(Conc menor → Conc mayor → Equilibrio)

■ Membrana semipermeable :

permeable al solvente; impermeable al soluto

- **Osmol:**

Número de moles de un compuesto químico que contribuye a la presión osmótica de la disolución

Peso en gramos de un soluto que existe en disolución como moléculas (y/o iones, macromoléculas o agregados), que es osmóticamente equivalente a un mol de una sustancia no electrolito

Partículas osmóticamente activas (moléculas, iones, agregados)

- **No electrolitos:** $\text{osmol} = \text{mol}$

- **Electrolitos:**

$$\text{osmol} = \text{moles} \times \text{factor } i$$

i (factor de Van't Hoff): está relacionado con el grado de disociación

Ej.: 1 mol NaCl \approx 2 osmoles de NaCl ($i = 1,85$) (Cl^- y Na^+)

- **Osmolalidad:** número de osmoles/kg solvente (**osmol/kg**)
- **Osmolaridad:** número de osmoles/L de solución (**osmoles/L**)

- **Soluciones diluídas:**

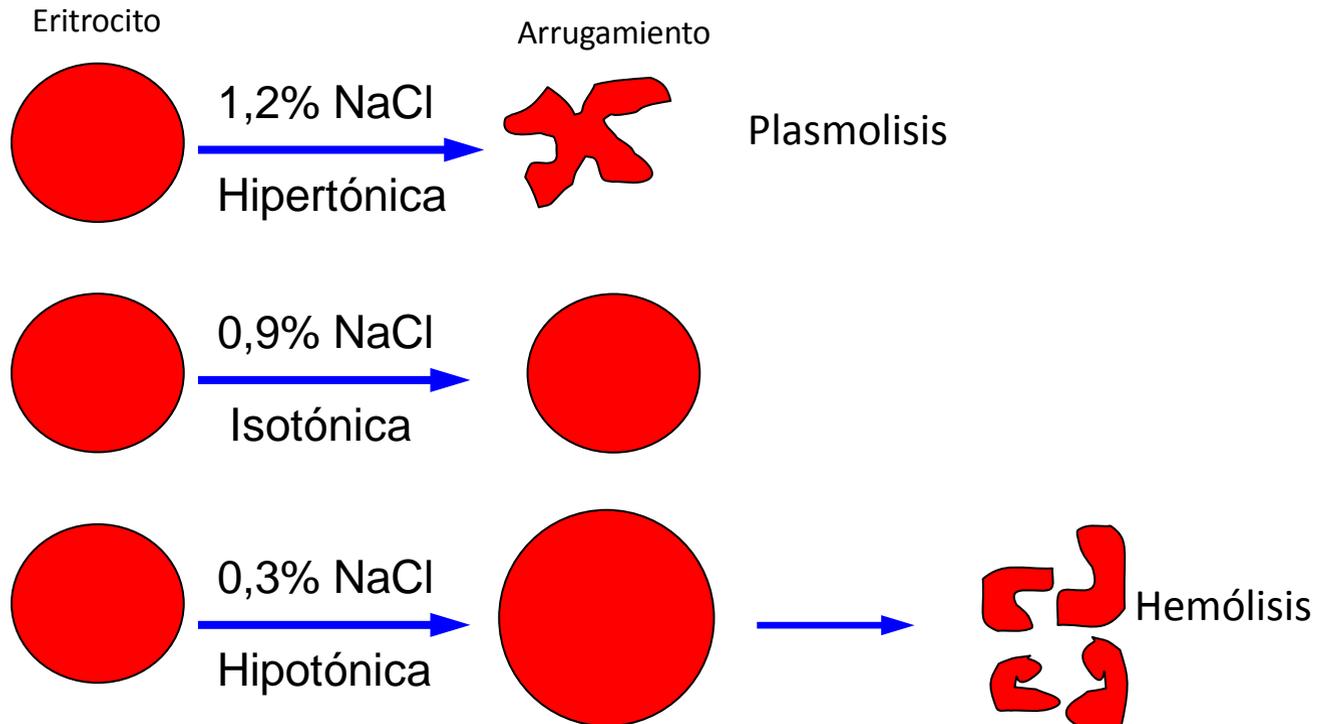
Osmolalidad = Osmolaridad

- **Soluciones reales:** interacciones iónicas, solvatación, etc.
(determinar la osmolaridad de forma experimental)

Osmolaridad del Suero

285 mOsmol/kg ~ 275 - 300 mOsmolar

Importancia clínica de la osmolaridad



Hinchamiento o rotura de los eritrocitos

Isosmótico ≠ Isotónico

- **Presión osmótica**
 - Está relacionada con los solutos que hay en la disolución
 - No está relacionada con la permeabilidad al soluto de las membranas de las células implicadas
- **Compatibilidad fisiológica**
 - Si dos soluciones están separadas por una membrana biológica y se alcanza el equilibrio osmótico: la célula no gana ni pierde agua (se mantiene el aspecto)
 - Glóbulos rojos: **permeables** al agua, urea, alcohol, ácido bórico

Ejemplo: una solución de urea que es isosmótica con respecto al citoplasma del eritrocito no es necesariamente isotónica.

Isosmótico ≠ Isotónico

- **Disolución isoosmótica**
 - Una disolución isoosmótica respecto a una célula es aquella que posee la misma presión osmótica que el contenido de la célula (se trata de un concepto físico-químico).
- **Disolución isotónica**
 - Una disolución isotónica respecto a una célula es aquella que al ponerla en contacto con la célula, ésta no aumenta ni disminuye su tamaño (es un concepto fisiológico).
- En los casos en que la membrana de una célula es impermeable a un determinado soluto pero es permeable al disolvente, **una disolución isoosmótica de dicho soluto también será isotónica respecto al contenido de la célula.**

Isosmótico ≠ Isotónico

EJEMPLO:

Solución de NaCl 0,9% :

ISOSMÓTICA e ISOTÓNICA con las lágrimas y la sangre

Solución de ácido bórico 1,9% :

ISOSMÓTICA con las lágrimas y la sangre

ISOTÓNICA con las lágrimas

NO ISOTÓNICA con la sangre (hemólisis)

Efectos de la no isotonía

Vía IV:

- **Sol. Hipotónica.:** gran vol. (> 100mL): hemólisis (efectos irreversibles)
- **Sol. Hipertónica.:** deshidratación celular, pérdida de electrolitos y agua, alteraciones cerebrales (efectos reversibles)
- Osmolaridad del plasma : 285 mOsmol/kg (275-300 mOsmol/L)
- Margen aceptable:
 - ej., solución de dextrosa 5% para infusión: 252 mOsmoles/L
 - solución de dextrosa en Ringer lactato sol. para infusión: 552 mOsmoles/L
 - > 700-800 mOsmoles/L (no utilizar)

Efectos de la no isotonía

Otras vías parenterales :

- Dolor, irritación
- **Intradérmica**: resultados erróneos en pruebas de alergia
- **IM**: las soluciones ligeramente hipotónicas pueden aumentar la absorción del fármaco, al aumentar su disolución
- **Intraespinal e intratecal** : (hemorragias cerebrales): **siempre** deben ser isotónicas

Determinación de la Presión osmótica

- Presión Osmótica :

$$P = M * i * R * T$$

R = cte de los gases; T = T^a absoluta (K); i = factor de Van't Hoff; M = molaridad

- Es difícil medir con precisión la P osmótica por métodos directos
- Métodos indirectos (propiedades coligativas)
- Método habitual: Osmometría (basado en la determinación del descenso crioscópico (ΔT_f))

ΔT_f : depende del número de moléculas en solución

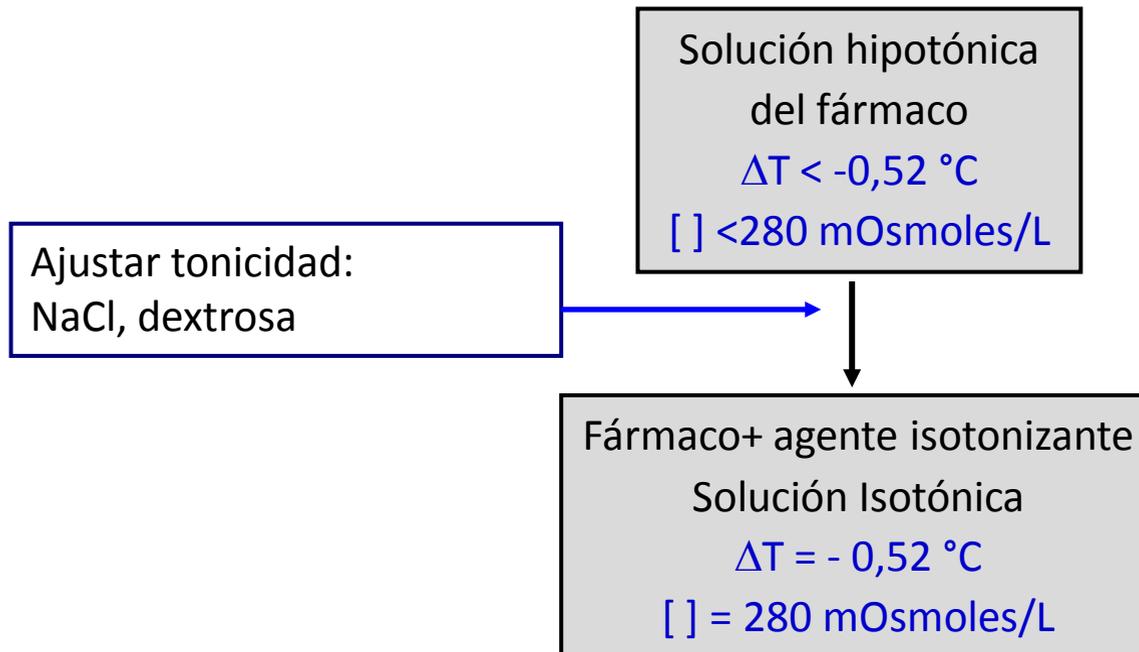
$$\Delta T_f \text{ sangre} = -0,52^\circ\text{C}$$

Métodos de isotonización

- Métodos físico-químicos
- Métodos gráficos

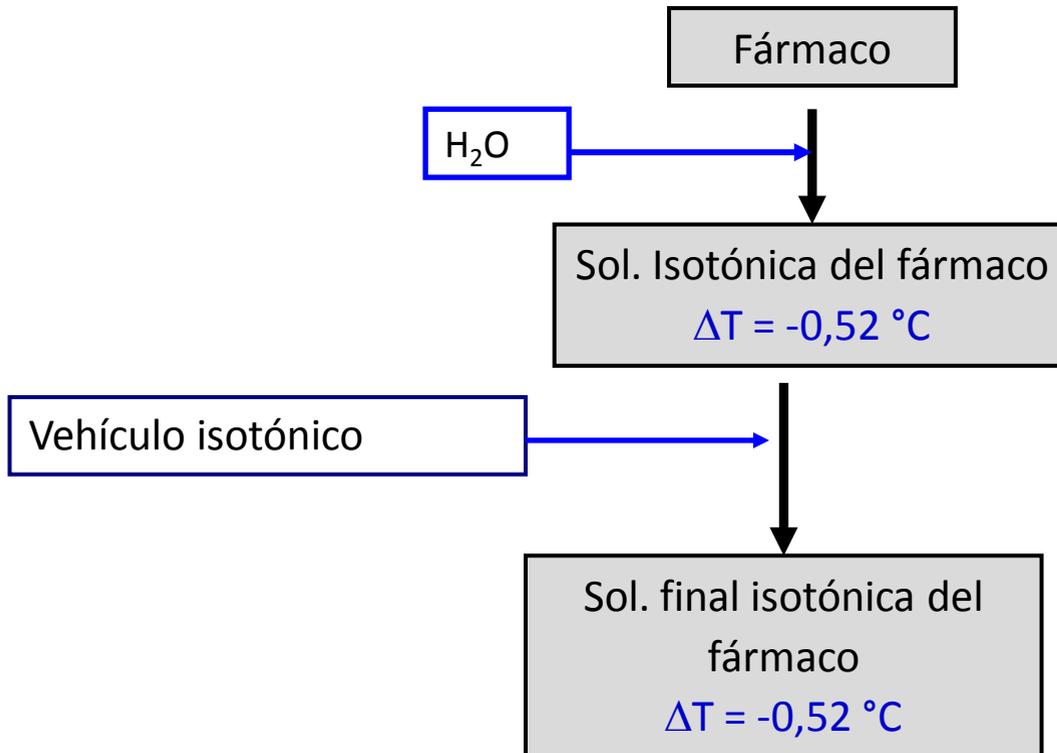
Métodos físico-químicos

1. Método del descenso crioscópico (ΔT)
2. Método del equivalente en NaCl (EI)
3. Método basado en la concentración molecular



Métodos físico-químicos

4. Método de dilución de una solución isotónica



1. Método del descenso crioscópico

Fluidos biológicos, sangre y lágrimas $\Delta T = -0,52 \text{ } ^\circ\text{C}$

Ley de Raoult:

$$\Delta T = -K_f * C$$



No electrolitos

$$\Delta T = -K_f * i * C = L * C$$



Electrolitos

K = constante crioscópica (características del solvente)

$K = 1,86$ (agua). Un osmol de cualquier soluto que disminuye su punto de congelación $1,86 \text{ } ^\circ\text{C}$ ($^\circ\text{C mol/kg}$)

C = osmolaridad = molaridad (non-electrolitos) (moles/kg)

i = factor de Van't Hoff

$$L = i K_f$$

1. Método del descenso crioscópico

Calcular el ΔT de una solución isotónica de NaCl 0,9% :

$$i(\text{NaCl})=1,85 \quad K(\text{H}_2\text{O}) = 1,86^\circ\text{C mol/kg}$$

$$P_m \text{ del NaCl} = 58,5$$

$$\Delta T = - K * i * C$$

$$\Delta T = -1,86 * 1,85 * 9/58,5 = -0,52^\circ\text{C}$$

1. Método del descenso crioscópico

1. Asumir una disolución isotónica de referencia ($\Delta T = -0,52 \text{ }^\circ\text{C}$)
2. Determinar el ΔT que produce el fármaco: $\Delta T_{\text{fármaco}}$
3. $0,52 - \Delta T_{\text{fármaco}} \rightarrow$ Descenso crioscópico que debe producir el agente isotonizante
4. Calcular la cantidad de isotonizante necesaria

Tablas:

- $\Delta T_{\text{valores del fármaco}}$: soluciones de 1% de fármaco: $\Delta T_{1\%}$
- Valores de L_{iso}

Ejercicio (I)

Calcular la cantidad de NaCl necesaria para preparar una solución isotónica al 2% de salicilato de fisostigmina

salicilato de fisostigmina $\Delta T_{1\%} = -0,09^\circ \text{C}$

Resolución

0,9% NaCl $\Delta T = -0,52^\circ \text{C}$

ΔT 2% salicilato de fisostigmina = $2 * 0,09^\circ \text{C} = 0,18^\circ \text{C}$

$$0,52^\circ \text{C} - 0,18^\circ \text{C} = 0,34^\circ \text{C}$$

0,52°C ----- 0,9 % NaCl

0,34°C ----- X $\Rightarrow 0,59 \text{ g/100 mL}$

Ejercicio (II)

Isotonizar 500 mL de una solución de clorhidrato de etilmorfina al 3% con NaCl:

Etilmorfina HCl Pm, 386 i:1,80

NaCl Pm, 58,5 i:1,85

$K (H_2O) = 1,86^\circ C \text{ mol/kg}$

Resolución

$$\Delta T = K * i * C$$

$$\Delta T = 1,86 * 1,80 * (30/386) = 0,26^\circ C$$

$$0,52 - 0,26 = 0,26^\circ C$$

$$0,52^\circ C \text{ ----- } 0,9\% \text{ NaCl}$$

$$0,26^\circ C \text{ ----- } X \quad \Rightarrow \underline{0,45\% \text{ NaCl}}$$

$$0,45g \text{ --- } 100ml$$

$$x g \text{ --- } 500ml \quad \Rightarrow \underline{2,25 g \text{ NaCl}}$$

Ejercicio (II)

Para preparar 500 mL de una solución de clorhidrato de etilmorfina al 3% :

Resolución

etilmorfina 3% + NaCl 0,45% + agua c.s.p. 500 ml

15g etilmorfina + 2,25g NaCl + agua c.s.p. 500 ml

2. Método del equivalente en NaCl (EI)

EI: Cantidad de NaCl que ejerce el mismo efecto osmótico ($= \Delta T$) que 1 g de la sustancia

(produce el mismo descenso crioscópico que 1g del fármaco)

- Valores tabulados: EI

- Si no figura en tablas, puede calcularse:

$$EI = 17 \cdot L_{iso}/Pm$$

Valores L_{iso}

L_{iso}	Tipo de fármaco	Ejemplo
1,9	No electrolitos	Dextrosa
2,0	Electrolitos débiles	Ácido bórico, ácido cítrico, fenobarbital, procaína
2,0	Bi-bivalentes	Sulfato magnésico
3,4	Uni-univalentes	NaCl, fenobarbital sódico, clorhidratos,
4,3	Uni-poli (2-, 3-)	Carbonato sódico, sulfato de atropina, sulfato sódico, fosfato sódico
4,8	Poli-uni	Cloruro Ca, cloruro Zn
5,2	Uni-poli	Citrato sódico
6,0	Tri-mono	Cloruro de aluminio
7,8	Tetraborato	Tetraborato

Ejercicio (III)

Isotonizar con NaCl 30 mL de una solución de 0,1% dexametasona fosfato sódico.

dexametasona EI = 0,18 g NaCl/g

Resolución

Solución de referencia: NaCl 0,9%

Para isotonizar 30 mL: **100 mL ----- 0,9 g NaCl**

30 mL ----- X \Rightarrow 0,27g NaCl

Efecto de la dexametasona en la tonicidad: (cant equivalente a NaCl)

0,18 g NaCl/1 g dexam * 0,1 g/100 mL * 30 mL = 0,0054 g NaCl

cantidad de NaCl necesaria : 0,270 g – 0,0054 g NaCl = 0,265g NaCl

3. Método basado en la concentración molecular

Osmolaridad del plasma ($\Delta T = -0,52^\circ\text{C}$):

$$\Delta T = -K * C$$



No electrolitos

$$\Delta T = -K * i * C = \text{Liso} * C$$



Electrolitos

$$\text{Osmolaridad del plasma : } C = 0,52/1,86 = 0,280 \text{ osmoles/kg}$$

Solución isotónica.:

$$m = 0,280 \text{ osmoles/kg}$$

No electrolitos: $m = g/Pm$

Electrolitos: $m = i * g/Pm$

Ejercicio (IV)

Isotonizar con NaCl 500 mL de una solución de clorhidrato de etilmorfina al 2%

Etilmorfina HCl *Pm: 386* *i:1.80*

NaCl *Pm: 58.5* *i:1.85*

Resolución

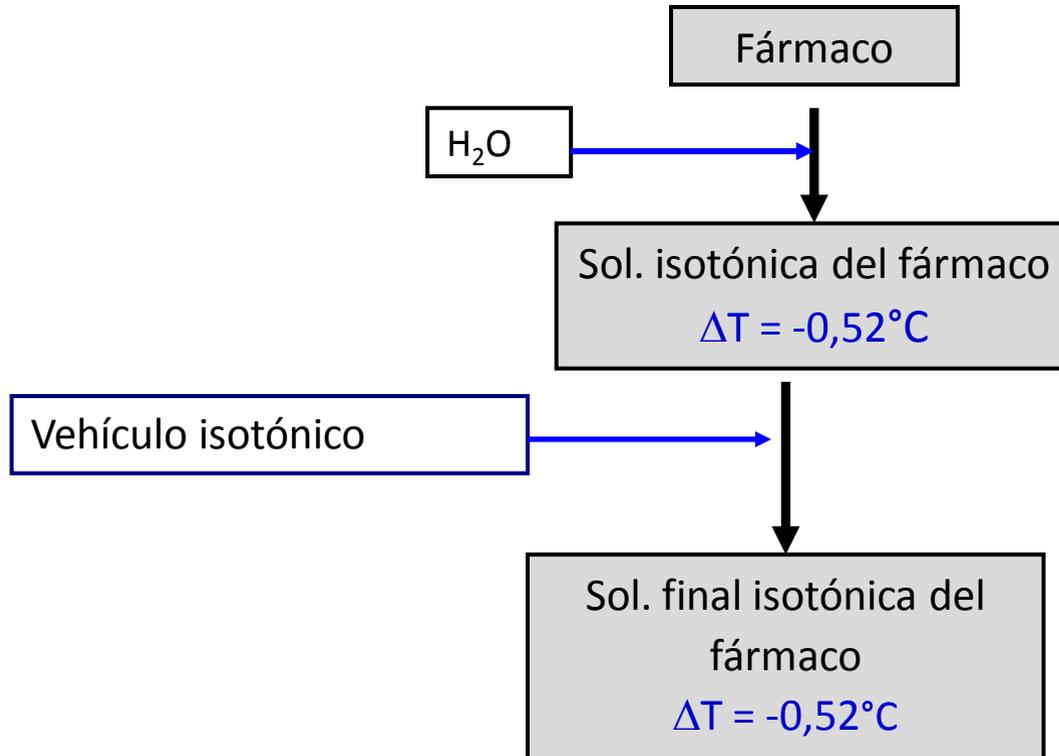
$$0,280 \text{ osmoles/kg} = (g/Pm) * i + (g'/Pm') * i'$$

$$0,280 \text{ osmoles/kg} = 20/386 * 1,80 + g \text{ NaCl}/58,5 * 1,85$$

$$g \text{ NaCl} = 5,90g$$

$$5,90 \text{ g/L} \rightarrow \text{Para } 500 \text{ mL} = 5,90/2 = \underline{2,95 \text{ g NaCl}}$$

4. Método de la dilución



Ejercicio (V)

Preparar una disolución isotónica con la siguiente composición:

Nafazolina HCl	0,02%	($EI = 0,27 \text{ g NaCl/g}$)
Sulfato de zinc	0,25%	($EI = 0,15 \text{ g NaCl/g}$)
Agua	c.s.p.	30 mL

Resolución

- Equivalencia en NaCl de los componentes:

$$0,27 \text{ g NaCl/1 g nafaz} * 0,02 \text{ g/100 ml} * 30 \text{ mL} +$$

$$0,15 \text{ g NaCl/1 g sulfato} * 0,25 \text{ g/100 ml} * 30 \text{ mL} = \text{equivalen a } 0,013 \text{ g de NaCl}$$

- Cantidad de agua necesaria para isotonizar la disolución:

$$0,9 \text{ g NaCl} \text{-----} 100 \text{ mL}$$

$$0,013 \text{ g} \text{ -----} X \Rightarrow 1,43 \text{ mL}$$

Ejercicio (V) cont.

Preparación de la disolución:

0,006 g nafazolina

0,075 g ZnSO₄

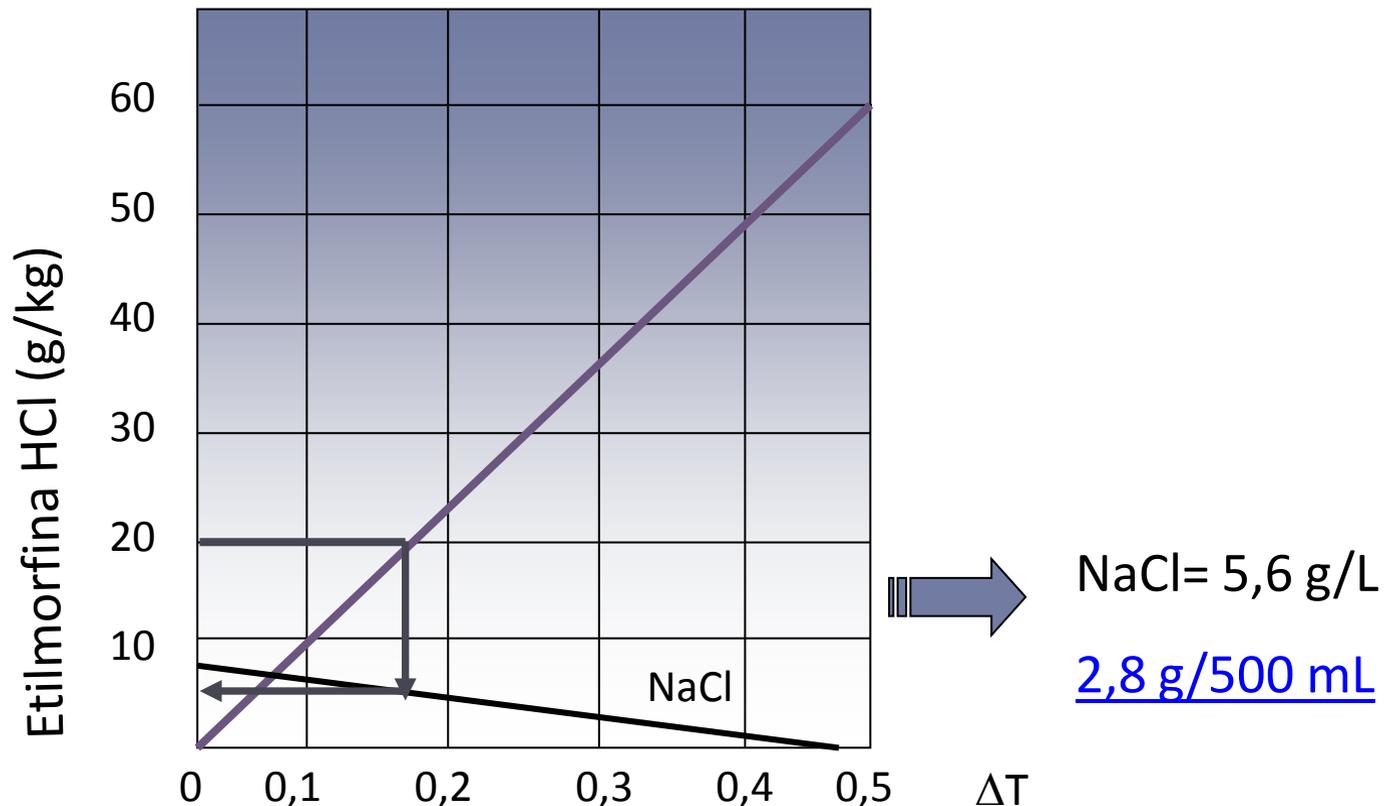


Disolver en **1,43 mL de agua**

y añadir c.s.p. 30 mL **de una solución isotónica** (NaCl 0,9% , dextrosa 5,5 %, ...)

Métodos gráficos

Ej. Para isotonizar 500 mL de una solución de 2% clorhidrato de etilmorfina con NaCl.



1. Determinación de la osmolaridad

- por osmometría basada en el descenso crioscópico (ΔT)

Osmómetro

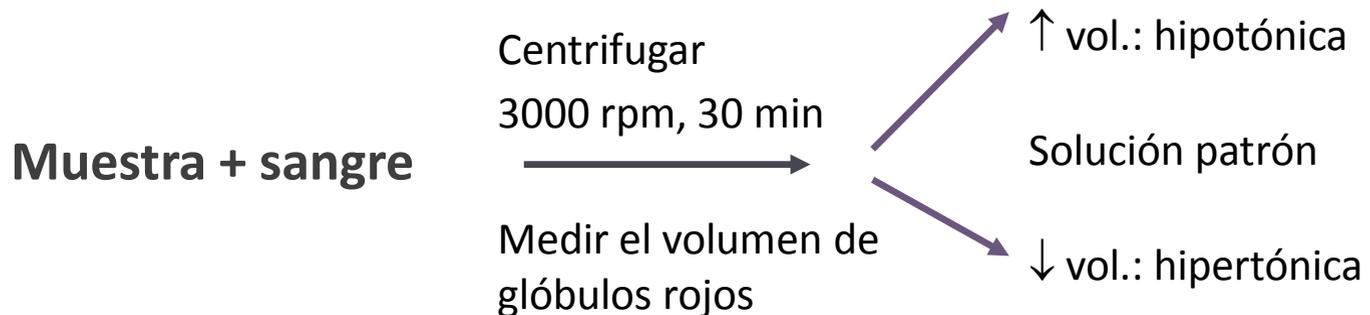


Calvo Hernández, B. Laboratorio de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, UPV/EHU.

2. Método hemolítico

- **Muestra + sangre** → Oxihemoglobina
Grado de hemólisis (colorimetría)
3,2% y 5,2% NaCl solución patrón

3. Método del hematocrito



Ejercicio (VI)

Calcular la cantidad (en mg) de cada uno de los componentes de la siguiente disolución:

Penicilina G	300.000 U.I.
Citrato sódico	c.s.p. isotonizar
Agua	c.s.p. 5 mL

Teniendo en cuenta que: 1 U.I. de penicilina G = 0,6 μ g; $\Delta T_{1\%} = 0,10^{\circ}\text{C}$

Citrato sódico $\Delta T_{1\%} = 0,17^{\circ}\text{C}$

Ejercicio (VI) cont.

Resolución

Cantidad de penicilina G:

$$300.000 \text{ U.I.} \times 0,6 \cdot 10^{-6} = 0,18 \text{ g penicilina}$$

Conc. de Penicilina G (%):

$$C = (0,18 \text{ g}/5 \text{ mL}) \times 100 \text{ mL} = \mathbf{3,6\% (p/v)}$$

Cantidad de citrato sódico para isotonizar 100 mL :

$$\Delta T (3,6\% \text{ penicilina}) = 0,36^\circ\text{C}; \quad 0,52 - 0,36 = 0,16^\circ\text{C}$$

$$1 \text{ g citrato} \text{-----} 0,17^\circ\text{C}$$

$$x \text{-----} 0,16^\circ\text{C} \quad x = 0,94\% \text{ Na citrato (g/100 mL)}$$

$$\text{Para 5 mL: } (0,94/100) \times 5 \text{ mL} = \mathbf{0,047 \text{ g citrato sódico}}$$

Ejercicio (VII)

Calcular el volumen de agua que se debe añadir para preparar una solución isotónica con la siguiente composición :

Clorhidrato de tetraciclina 175 mg (E = 0,14 g NaCl/g)

MgCl₂ 24,5 mg (E = 0,48 g NaCl/g)

Ácido ascórbico 44 mg (E = 0,18 g NaCl/g)

Resolución

$(0,14 \text{ g NaCl/g tetrac} * 0,175 \text{ g}) + (0,48 \text{ g NaCl/g MgCl}_2 * 0,0245 \text{ g}) + (0,18 \text{ g NaCl/g ascorb} * 0,044 \text{ g}) = 0,044 \text{ Eq. NaCl}$

Cantidad de agua a añadir para isotonizar:

0,9g NaCl----- 100 ml

0,044g ----- X \Rightarrow 4,9 mL