



# OSMOLARIDAD: Productos farmacéuticos



## Los Osmómetros son excelentes instrumentos para comprobar la tonicidad de las formulaciones farmacéuticas.

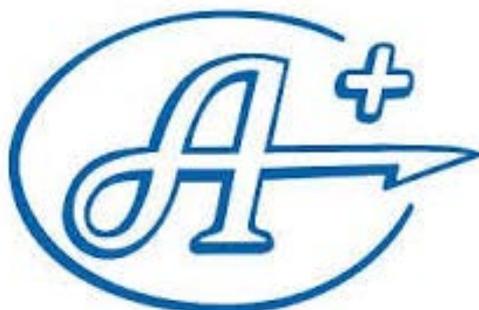
La osmolalidad se encuentra dentro de la lista de parámetros a considerar durante el desarrollo y la definición de especificaciones de producto terminado en formulaciones farmacéuticas en forma de soluciones acuosas.

Las vías para la administración de fármacos que atraviesan tejidos y con ellos barreras naturales del organismo como pueden ser la oftálmica, ótica, nasal, inhaladas o inyectables pueden entrañar riesgos en su empleo si, entre otros factores, no se tiene en cuenta su tonicidad .

Asimismo, los estudios de caducidad y estabilidad pueden incluir la comprobación de la osmolalidad ya que ésta es susceptible de cambiar durante el almacenamiento.

Por último, la osmolalidad también tiene utilidad para demostrar la bioequivalencia durante la presentación de solicitudes de nuevos preparados y así evitar costosos estudios in vivo

### Soluciones completas para todas las necesidades



Laboratorios de más de 90 países usan diariamente osmómetros fabricados por **Advanced Instruments**, desde farmacias hasta grandes laboratorios farmacéuticos. Advanced Instruments es líder mundial en osmometría, gracias a la calidad técnica y la innovación constante de sus productos



Fabricación y distribución bajo normativa europea para IVD, así como normas de calidad ISO9001 e ISO13485

Fabricante :

Advanced Instruments .

Two Technology way,  
Norwood.

MA02062. USA

[www.aicompanies.com](http://www.aicompanies.com)

Distribuidor

autorizado para España:  
Técnicas Científicas para  
Laboratorio,S.A

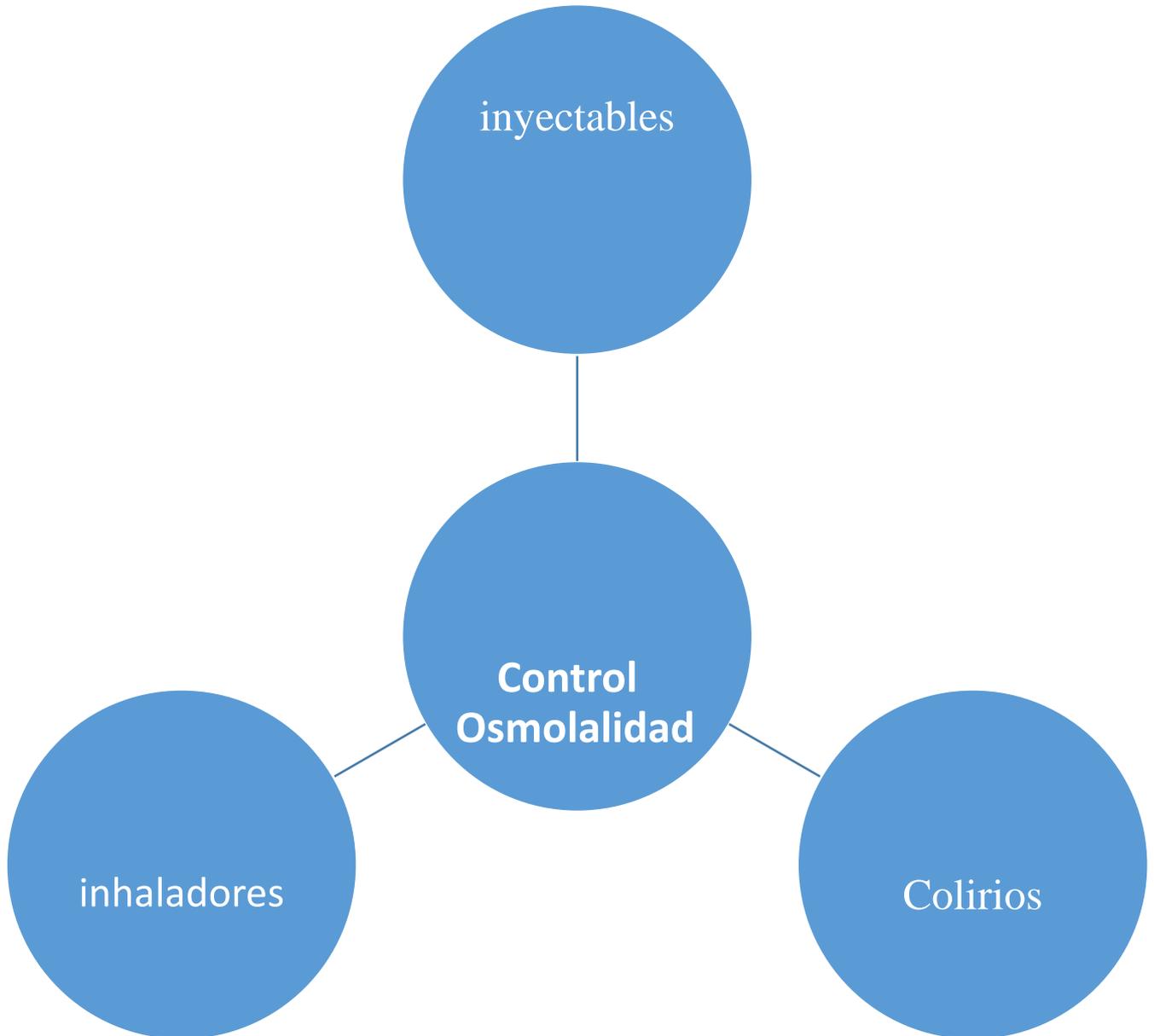
c/Lope de Vega, 99-

101.08005Barcelona

Telf.902 995746

Fax933084871

[www.tecil.com](http://www.tecil.com)



*FDA: Para formulaciones que contienen un agente para controlar la tonicidad, o para productos que tienen una demanda de la etiqueta con respecto a la tonicidad, la **osmolalidad** de la formulación debe ser probada y controlada en la liberación con un procedimiento adecuado y criterio de aceptación.*

## Tonicidad de las formulaciones farmacéuticas

Preparado	Osmolalidad en mOsm/kg
Nutrición parenteral	600-900
Colirios	150-407
Inyectables Intramusculares /Subcutáneos	<600
Inyectables interarticulares	<500 ( >100ml)
Inyectables Intravenosos	<1000 ( <100ml)
Soluciones orales	500-600
Bebidas rehidratantes infantiles	155-330
Bebidas isotónicas	74 - 654
Medios de contraste	290-2000
Soluciones enterales	135 - 11380
Espray nasales	100 - 700
Soluciones ópticas	

La osmolalidad tiene mucha importancia en la fabricación de inyecciones parenterales, y sus efectos dependen del grado de desviación de la tonicidad, la concentración, el sitio de la inyección, el volumen inyectado, la velocidad de la inyección, la rapidez de la dilución, difusión, etc.

Cuando se formulan productos parenterales, las soluciones que de otro modo serían hipotónicas, tienen una tonicidad ajustada por la adición

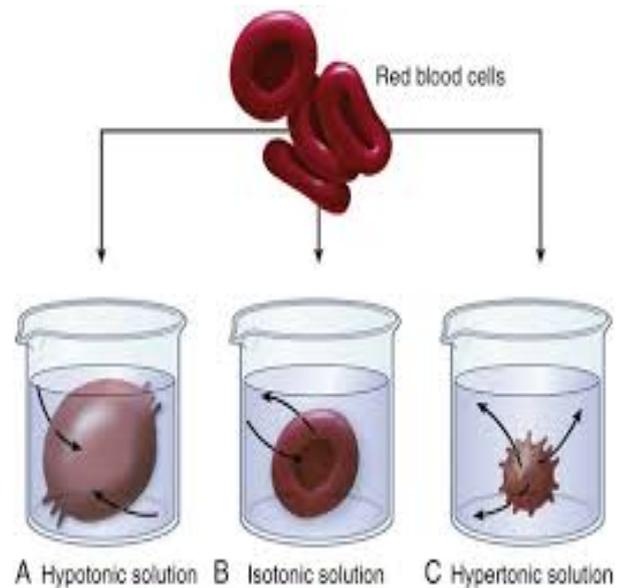
de dextrosa o cloruro de sodio. Las soluciones hipertónicas de drogas parenterales no pueden ser ajustadas.

En general, las soluciones hipotónicas e hipertónicas se administran lentamente en pequeños volúmenes o en una vena grande como la subclavia, donde la dilución y la distribución ocurren rápidamente. Según el grado de tonicidad las soluciones producirán mayor o menor irritación tisular, dolor al inyectar y desplazamientos electrolíticos.

La infusión excesiva de **líquidos hipotónicos** puede producir hinchazón de eritrocitos, hemólisis e invasión acuosa de las células del organismo, pudiendo llegar a producir convulsiones o edema.

La infusión excesiva de **líquidos isotónicos** puede causar un aumento del volumen del líquido extracelular, que puede producir una sobrecarga circulatoria.

La infusión excesiva de **líquidos hipertónicos** conduce a una amplia gama de complicaciones. Por ejemplo, hiperglucemia, glucosuria, deshidratación, diuresis osmótica, y coma.



### Determinación de la tonicidad

Los principios activos, los vehículos y las sustancias auxiliares que se usan en las formulaciones farmacéuticas contribuyen a la tonicidad de la solución. Por lo tanto, se necesitan métodos para verificar la tonicidad y ajustar la isotonicidad. La tonicidad puede ser calculada a partir de las propiedades coligativas de las soluciones. Esto es posible tanto para soluciones extemporáneas como las ya preparadas.

Con los cálculos apropiados a partir de las propiedades coligativas de las soluciones es fácil determinar la cantidad de agentes a añadir para conseguir la isotonicidad.

Una de estas propiedades coligativas es el punto de congelación. Por cada Osmol de soluto añadido a 1kg de agua disminuye el punto de congelación  $1.86^{\circ}\text{C}$ . Este cambio físico puede ser medido de forma más precisa que el punto de ebullición, ya que no depende de la presión barométrica y con ello se puede obtener valores de la concentración osmolal con mayor precisión.

En los **osmómetros que miden la depresión del punto de congelación**, se coloca un volumen medido de la solución en un cubilete desechable y este se sumerge en un baño a temperatura controlada. Luego, se introduce un termopar y un vibrador en la muestra y se baja la temperatura del baño hasta que la mezcla se superenfrie. Entonces, se activa el vibrador para inducir la cristalización del agua en la solución de prueba y el calor de fusión liberado eleva la temperatura de la mezcla hasta su punto de congelación. Por medio de un puente de Wheatstone, el punto de congelación registrado se convierte a una medida en términos de miliosmolalidad.



## Ajuste de la tonicidad de las formulaciones farmacéuticas

En la actualidad, es raro que una solución acuosa simple del agente terapéutico para inyectar por vía parenteral tenga un punto de congelación igual al de la sangre, por lo que para obtener este punto de congelación ( $-0,52^{\circ}\text{C}$ ) es necesario agregar algún soluto terapéuticamente inactivo si la solución es hipotónica o diluir la solución si es hipertónica. La práctica habitual es agregar cloruro sódico o dextrosa para ajustar las soluciones parenterales hipotónicas a la isotonicidad. Algunos solutos, como cloruro de amonio, ácido bórico, urea, glicerina y propilenglicol, producen hemólisis aún cuando estén presentes en una concentración isoosmótica y por esta razón no son isotónicos.

De forma similar las soluciones para uso oftálmico pueden ser ajustadas para que tengan un punto de congelación idéntico al líquido lagrimal, a saber  $-0,52^{\circ}\text{C}$ . Las soluciones oftálmicas con puntos de congelación más altos pueden tornarse isotónicas por el agregado de ácido bórico o cloruro de sodio.

Según la situación clínica del paciente y el objetivo del tratamiento, los preparados farmacológicos pueden tener diferente osmolalidad. Se debe tener especial cuidado con las soluciones hipotónicas de tonicidad inferior a  $150\text{ mOsm/L}$ , ya que por vía intravenosa pueden causar hemólisis, y en células cerebrales edema.

**Soluciones hipotónicas:** En los laboratorios que cuentan con el equipo necesario, el método de elección para el ajuste de las soluciones hipotónicas es determinar la osmolalidad de los componentes de la fórmula dada, y luego agregar una cantidad de soluto inerte apropiado para obtener la osmolalidad deseada. Realizando una determinación final de la osmolalidad se verifica la exactitud del cálculo.

**Soluciones hipertónicas:** Si la solución es hipertónica, debe ser diluida para preparar una solución isotónica, pero debe recordarse que ciertas soluciones no pueden ser diluidas sin alterar su actividad terapéutica. Por ejemplo, las soluciones a utilizar en el tratamiento de varices requieren una concentración alta de componente activo para que la solución sea efectiva. En estos casos, no está indicada la dilución hasta concentración isotónica.

## Formulaciones que necesitan ajustar la tonicidad

- ✚ Inyecciones intravenosas: Pueden ser hipo, iso o hipertónicas. Las que no son isotónicas deben administrarse en venas de gran calibre.
  - De mantenimiento y rehidratación, a base de carbohidratos y electrolitos
  - correctores del equilibrio ácido base
  - coloidales
  - Seroalbúmina
- ✚ soluciones para nutrición parenteral
- ✚ inyecciones intramusculares: las soluciones ligeramente hipotónicas pueden aumentar la absorción del fármaco al aumentar su dilución.
- ✚ inyecciones subcutáneas: vacunas, insulina, escopolamina, perinefrina, etc
- ✚ intradérmicas: medios de contraste para diagnóstico, estudios de alergicidad (deben ser isotónicas para evitar falsos positivos), vacunas, sueros antiofídicos, etc.
- ✚ intraarterial para contraste radioopaco
- ✚ intraarticulares para acción local
- ✚ inyecciones intrapleurales
- ✚ intracardiaca, para tratamiento ataques cardiacos o en operaciones a corazón abierto.
- ✚ intratecales para medios diagnósticos o tratamiento meningitis: siempre deben ser isotónicas.
- ✚ intravítrea o intraocular: tratamiento retinitis
- ✚ peridurales para anestesia
- ✚ soluciones para irrigación :
  - quirúrgica: cloruro de sodio 0,9% para lavado de tejidos y heridas
  - por vía vaginal o uretral
  - urológica: glicina 1,5% o cloruro de sodio 0,9% en intervenciones quirúrgicas urológicas
  - rectal,
- ✚ lociones para heridas abiertas,
- ✚ Soluciones para conservación órganos.
- ✚ soluciones para diálisis :
  - hemodiálisis
  - glucosa y electrolitos intraperitoneales (favorecen el pasaje de sustancias a través de membranas semipermeables)
- ✚ implantes de liberación lenta.
  - Syncro-Mate para control del estro y ovulación del ganado
  - Norplant Uso: anticonceptivo larga duración.
- ✚ hemoderivados
- ✚ colirios.
- ✚ gotas nasales

Tabla 1. Composición, osmolalidad y propiedades formulaciones farmacéuticas.

Producto	Concentración	Indicación
Cloruro de Sodio 0,9%	<b>Osmolalidad:</b> 287 mOsm/L <b>Tonicidad:</b> 287 mOsm/L (Isotónica)	- Volumen intravascular disminuido con normotermia. - Diarreas profusas de alta tasa. - Reposición aguda de fluidos. - Restauración de volumen extracelular y déficit de cloruro y sodio.
Cloruro Sodio 3%	<b>Osmolalidad:</b> 1026 mOsm/L <b>Tonicidad:</b> 1026 mOsm/L (Hipertónica)	- Contraer volumen del LIC en situaciones como edema celular secundario. - Corrección de hiponatremia
Cloruro de Sodio 0,45%	<b>Osmolalidad:</b> 154 mOsm/L <b>Tonicidad:</b> 154 mOsm/L (Hipotónica)	- Deshidratación por pérdidas cutáneas insensibles. - Útil para establecer función renal. - No para terapia de reposición
Dextrosa 5%	<b>Osmolalidad:</b> 278 mOsm/L <b>Tonicidad:</b> 0 mOsm/L (Hipotónica)	- Hipernatremia con pérdida importante de líquidos. - Diabetes insípida nefrógena o central. - Rehidratación. - Provee calorías. - Mejora la función hepática. - Previene el uso innecesario de proteínas. - Previene la cetosis
Glucosa 30%	<b>Hipertónica</b>	- Eliminación electrolitos por vía renal en pre y postoperatorio inmediato, hipoglucemia, desnutrición y déficit calórico.
Solución Mixta (NaCl 0,9%, Dextrosa 5%)	<b>Osmolalidad:</b> 565 mOsm/L <b>Tonicidad:</b> 287 mOsm/L (Isotónica)	- Terapia de mantenimiento para pacientes que no pueden utilizar vía oral. - Reposición de fluidos, sodio, cloruro y calorías
Lactato de Ringer	<b>Osmolalidad:</b> 273 mOsm/L <b>Tonicidad:</b> 273 mOsm/L (Isotónica)	- El lactato incrementa el pH y disminuye la acidosis. - Después de trauma o cirugía. - Reposición aguda de fluidos (intercambiable con NaCl 0,9%).
Solución Hartman	<b>Isotónica</b>	- Deshidratación con acidosis y depleción electrolítica, drenajes y fistulas biliares, pancreáticas y ileostómicas, quemaduras, nefritis, cetosis diarrea, deshidratación infantil, vómito, postoperatorio, acidosis y coma diabéticos.
Sol Ringer-Locker		- En pruebas biológicas.
Solución (Dextrosa, 5%, NaCl 0,3%, KCl 0,149%, Agua)	<b>Osmolalidad:</b> 420,3 mOsm/L <b>Tonicidad:</b> 122,56 mOsm/L	- Restaurador electrolítico Para experimentar con órganos aislados, principalmente intestino
Bicarbonato de sodio 7%, 1/6 o 1M	<b>Osmolalidad:</b> 1560 mosm/L	- Acidosis metabólica, insuficiencia renal crónica descompensada, diabetes mellitus, diarrea, shock, déficit sal, intoxicaciones con barbitúricos, insecticidas, etc., toxicosis, acidosis en pacientes con insuficiencia hepática, asma bronquial agudo refractario a la terapéutica clásica.
Solución DACA (Dextrosa 1%, NaCl 0,5%, KCl 0,1%, Acetato de Sodio 0,65%, agua)	<b>Osmolalidad:</b> 348,9 mOsm/L <b>Tonicidad:</b> 279, 8mO sm/ L (Isotónica)	- Deshidratación grave, hipovolemia o shock reversible. - Deshidratación hiponatremica sintomática para completar la hidratación en adultos

## Osmómetros Advanced Instruments



Osmometer	Osmo1 Unimuestra	OsmoPRO Multimuestra	A <sub>2</sub> O Automático	3250 Unimuestra	Fiske 210
Capacidad muestra	Una sola muestra	Multimuestra 20 Posiciones	Automatico 20 Posiciones	Una sola muestra	Una sola muestra
Tamaño muestra	20 µL	20 µL	100 µL	250 µL	20 µL
Introducción muestra	Punta de pipeta	Cubilete	Tubo primario	Cubilete	Sample Cup
Rango	0-2000 mOsm/kg H <sub>2</sub> O	0-2000 mOsm/kg H <sub>2</sub> O	0-4000 mOsm/kg H <sub>2</sub> O	0-4000 mOsm/kg H <sub>2</sub> O	0-2000 mOsm/kg H <sub>2</sub> O
Tiempo del test	90 segundos	120 segundos	180 segundos	120 segundos	90 segundos
Control temperatura	Enfriamiento seco	Enfriamiento seco	Enfriamiento seco	Baño con Líquido de enfriamiento	Enfriamiento seco
Comunicaciones	Ethernet, USB (3)	Ethernet, USB (4)	Ethernet, USB (4)	DTE RS-232, Puerto Código barras	DTE RS-232, Puerto de impresora en paralelo Puerto código de barras
Impresora	Integrada	Integrada	Integrada	Integrada	Externa (Opcional)
Lector Código de barras	Integrado	Integrado	Integrado	Opcional	Opcional
Multi idiomas	SI	SI	SI	SI	SI
Pantalla	Pantalla táctil	Pantalla táctil	Pantalla táctil		
Ref#	OSMO1	OSMOPRO	A2O	3250	210

2. Catálogo osmómetro unimuestra Osmo1
3. Catálogo osmómetro unimuestra amplio rango 3250
4. Catálogo osmómetro automático Osmopro
5. Catálogo osmómetro automático A20
6. Certificados ISO Tecil
7. [Video demostrativo osmometro Osmo1](#)
8. [Video demostrativo microosmometro automatico OsmoPro](#)

### **Documentación técnica para usuarios disponible BAJO PEDIDO**

1. Manual usuario Fiske 210
2. Manual usuario Osmo1
3. Manual usuario 3250
4. Manual usuario Osmopro
5. Manual usuario A20
6. Certificados análisis calibradores
7. Prospectos controles de calidad
8. Fichas técnicas del Control de calidad y calibradores
9. Hojas de seguridad de reactivos, calibradores y controles
10. Declaraciones de conformidad CE de Advanced Instruments
11. Certificados ISO de Advanced Instruments
12. Evaluaciones clínicas
13. Informes OQIQ de control de calidad en operación e instalación.

### **Bibliografía**

1. Yailian A-L, Serre C, Fayard J, Faucon M, Thomaré P, Filali S, et al. Production and stability study of a hospital parenteral nutrition solution for neonates. *Journal of Pharmaceutical Analysis*. 2018 2018/01/11/.
2. Gennaro AR. Remington farmacia: Ed. Médica Panamericana; 2003.
3. Culebras JM, Martin-Pena G, Garcia-de-Lorenzo A, Zarazaga A, Rodriguez-Montes JA. Practical aspects of peripheral parenteral nutrition. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2004;7(3):303-7.
4. Kuwahara T, Asanami S, Kubo S. Experimental infusion phlebitis: tolerance osmolality of peripheral venous endothelial cells. *Nutrition*. 1998;14(6):496-501.
5. Dutescu RM, Panfil C, Schrage N. Osmolarity of prevalent eye drops, side effects, and therapeutic approaches. *Cornea*. 2015;34(5):560-6.
6. Stahl U, Willcox M, Stapleton F. Osmolality and tear film dynamics. *Clinical and Experimental Optometry*. 2012;95(1):3-11.
7. Aragona P, Di Stefano G Fau - Ferreri F, Ferreri F Fau - Spinella R, Spinella R Fau - Stilo A, Stilo A. Sodium hyaluronate eye drops of different osmolarity for the treatment of dry eye in Sjogren's syndrome patients. 20020725 DCOM- 20020926(0007-1161 (Print)).
8. Tong L, Petznick A, Lee SY, Tan J. Assessment and management of dry eye patients for non-ophthalmic healthcare practitioners. *Proceedings of Singapore Healthcare*. 2012;21(1):15-22.
9. Wang W. Tolerability of hypertonic injectables. *International journal of pharmaceutics*. 2015;490(1-2):308-15.
10. Klang M, McLymont V, Ng N. Osmolality, pH, and compatibility of selected oral liquid medications with an enteral nutrition product. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2013;37(5):689-94.
11. Bucher AM, De Cecco CN, Schoepf UJ, Meinel FG, Krazinski AW, Spearman JV, et al. Is contrast medium osmolality a causal factor for contrast-induced nephropathy? *BioMed Research International*. 2014;2014.