

15/B

TOMO XLVI

1943

Núm. 2

W. Reyes

Anales

DE LA

ASOCIACION DE QUIMICA Y
FARMACIA DEL URUGUAY

(REVISTA)



DIRECCION Y ADMINISTRACION
Avda AGRACIADA 1464 (Piso 14)
MONTEVIDEO (Uruguay)

Editorial Médica J. GARCIA MORALES. — Dante 1978

Isotonia de las soluciones

Estudio de los métodos para prepararlas

por

ENRIQUE LANGDON y ALFONSO F. DAURIA

Químicos Farmacéuticos

Como es sabido, la introducción en el torrente circulatorio de cantidades masivas de líquidos no isotónicos con el suero, produce dolores y otros trastornos (hemolisis, etc.). El mismo fenómeno ocurre cuando la inyección se hace en un tejido, y está perfectamente comprobado que tales accidentes pueden evitarse mediante el uso de inyectables isotónicos con el suero sanguíneo, es decir, soluciones que posean idéntica presión osmótica que el líquido orgánico. Las mismas observaciones se han hecho con respecto a la secreción lagrimal, en el uso de colirios y baños oculares, por lo que este trabajo en realidad comprende dos partes: isotonía de la sangre e isotonía del fluido lagrimal.

No es indispensable sin embargo, que las soluciones sean perfectamente isotónicas, en realidad existe un margen dentro del cual los trastornos no aparecen, y este margen es pequeño hacia el lado de la hipotonía y bastante amplio hacia el lado de la hipertonía. De acuerdo con esto, en la Farmacia se trabaja dentro de ese límite en que puede variarse la tonicidad del líquido orgánico en cuestión, y por esa razón en muchas de las fórmulas que estudiaremos se tomarán valores que no son exactos sino aproximados, como haremos constar expresamente, pero que de cualquier manera darán, mediante su aplicación, soluciones que podrán utilizarse sin peligro. Como ha constatado Wokes, las soluciones isotónicas de uso corriente, pueden diluirse con la mitad de su volumen de agua destilada sin que haya hemolisis.

Para mayor claridad en la interpretación de los fenómenos osmóticos, veamos en el caso particular de la sangre, cuál es el mecanismo que se desequilibra al variar la isotonía. La sangre se trata de un medio líquido (plasma) teniendo en suspensión células. Estas células poseen un volumen determinado y su membrana de envoltura es una membrana semipermeable a través de la cual se efectúan fenómenos osmóticos. De esta manera la célula al estado normal está en equilibrio con el líquido que la baña, pero si por cualquier causa es roto ese equilibrio, se producen los fenómenos siguientes. Si por dilución, el líquido sanguíneo desciende su pre-

sión osmótica, se produce un pasaje de líquido a través de la membrana globular, en el sentido de la solución más diluida a la más concentrada, y el glóbulo se hincha y por fin estalla: hemolisis. En el caso contrario, hipertonia del suero, el glóbulo reduce su volumen por pasaje del líquido disolvente que encierra, hacia el exterior, pero este proceso no es tan peligroso como el contrario y frecuentemente se hace uso de soluciones hipertónicas sin accidentes.

En esencia nuestra labor consistirá en un estudio de cada una de las fórmulas propuestas mostrando como en sí son todas la misma presentada bajo distintos aspectos. En general los valores que se den, serán los referentes a isotonia sanguínea, indicándose solamente el valor a sustituir de manera de hacer extensible la fórmula a la isotonia de colirios.

Veamos primeramente cuál es el valor de la presión osmótica de la sangre. Debe tenerse en cuenta que las leyes que rigen a las soluciones son las mismas que las aplicadas al estado gaseoso y con el mismo carácter de "leyes límites" puesto que sólo son seguidas regularmente por soluciones diluidas de sustancias no ionizadas.

La expresión matemática de las leyes de la presión osmótica, se resume en la ecuación de Clapeyron para los gases perfectos:

$$PV = nRT$$

donde P presión
T temp. absoluta
V volumen
R constante para la molécula-gramo

y n es el valor que indica la fracción de molécula-gramo con que se trabaja.

En las soluciones, la cantidad de sustancia disuelta se expresa por la concentración c dada por la relación n/V y entonces la presión valdrá:

$$\pi = n/v. RT = cRT \quad (1)$$

c es por consiguiente la molaridad o sea el número de moléculas-gramo que existen en un volumen determinado (l litro).

Una solución que contenga una mol. por litro tendrá una presión de $\pi = 1 \times R \times 273$, esto a 0°C . y dando a R su valor (0,082 en litros-atmósferas) tendremos $\pi = 22,4$ atmósferas admitiendo que esta ley se cumpliera hasta presiones grandes.

De acuerdo a la ley de Avogadro, la molécula-gramo al estado gaseoso ocupa un volumen de 22,4 litros a 0°C . (273 absolutos) y a la presión de una atmósfera, pero ese concepto aplicado por Van't Hoff al estado disuelto, dice que disolviendo una molécula-gramo de una sustancia en 22,4 litros de agua, a 0°C ., su presión osmótica será de una atmósfera y de acuerdo a la ley de Boyle cuando el volumen sea 22,4 veces menor o sea que tengamos una mol.-gr. en 1 litro de agua a 0°C ., la presión osmótica será de 22,4 atmósferas, que es el valor obtenido en la aplicación de la fórmula (1).

La tensión de vapor tiene también una relación con el estado disuelto, por lo que es dable observar descenso en el punto de congelación y aumentos en el punto de ebullición dependiendo el valor de la variación del número de partículas presentes, y siendo independiente de la naturaleza de las mismas. El descenso del punto de congelación que presentan las soluciones molares (las que contienen el peso molecular-gramo en el litro) de sustancias que dan sólo solutoides moleculares, es llamado constante del punto de congelación o depresión molecular y se expresa con el signo E_c . Esta constante tiene un valor para cada disolvente, y para el caso del agua vale 1,86 lo que quiere decir que una solución acuosa que llene todas las condiciones antedichas, congela a $-1,86^\circ\text{C}$. Los electrolitos como poseen mayor número de partículas tienen descensos mayores. Por otra parte el descenso del punto de congelación de una solución es proporcional a la concentración (Ley de Raoult) y eso se expresa así: $\Delta = c \cdot E_c$ siendo delta el descenso crioscópico, c concentración molar y E_c depresión molecular. Despejando c

$$c = \frac{\Delta}{E_c} \quad (2)$$

Por otra parte la presión osmótica de una solución del cuerpo en cuestión debe cumplir también esa igualdad, pero en ella c será es decir que conociendo el descenso crioscópico de una solución, podemos calcular su concentración molecular y aplicar el valor así calculado a la fórmula de Clapeyron para hallar π o sea la presión osmótica.

El plasma sanguíneo está constituido por un 90 % de agua y 10 % de sustancia sólida. Esta sustancia sólida produce un descenso del punto de congelación de $0,56^\circ\text{C}$, de donde podemos calcular mediante la fórmula (2) la concentración molar:

$$\frac{X}{M} = \frac{\Delta}{E_c} = \frac{0,56}{1,86} = 0,3010$$

Lo que quiere decir que por litro de suero sanguíneo hay aproximadamente tres décimos de mol-gramo, o sea un número real de partículas de tres décimos del número de Avogadro (60×10^{22}). Por lo tanto con disolver en un litro de agua a 0°C , $3/10$ del PM gramos de cualquier sustancia no electrolito, tendremos una solución isotónica con el suero sanguíneo.

Aplicando el valor 0,3010 a la fórmula (1) tendremos:

$$\pi = 0,3010 \times R \times T \quad (3)$$

y dando valores: $0,3010 \times 0,082 \times 273 = 6,74$ atmósferas a 0° pero a la temperatura normal del cuerpo humano (37 grados) tendremos:

$$0,3010 \times 0,082 \times (273 + 37) = 7,65 \text{ atmósferas}$$

Esta presión aunque grande es inofensiva, porque actúa a la vez dentro y fuera de la célula, pero si se modifica, aparecen alteraciones en el contenido y volumen celular como ya vimos.

Los problemas que pueden presentarse son de dos clases:

- 1) Preparación directa de una solución isotónica:
 - a) con sustancia no electrolito;
 - b) con sustancia ionizable.
- 2) Compensar la hipotonía de una solución dada.

Por ejemplo:

- 1) — a) Preparar una solución isotónica de un medicamento no disociable.

Los solutos de este tipo se dispersan en el agua al estado de solutoídes moleculares y un sencillo cálculo nos da la concentración a la cual debemos ajustarnos. En efecto, de acuerdo con la fórmula (3) tenemos que la presión del suero sanguíneo es:

$$\pi = c \times R \times T = 0,3010 \times R \times T$$

Por otra parte la presión osmótica de una solución del cuerpo en cuestión debe cumplir también esa igualdad, pero en ella c será sustituida por el valor X/M donde X indica los gramos a disolver por litro y M es su peso molecular, con lo que x/m da su concentración molecular gramo por litro

$$\pi' = \frac{X}{M} R T$$

Si la solución es isotónica con el suero sanguíneo, entonces

$$\pi = \pi' \text{ o sea: } 0,3010 \times R \times T = \frac{X}{M} \times R \times T \quad 0,3010 = \frac{X}{M}$$

$X = 0,3010 \times M$ (4) fórmula que nos indica que multiplicando el PM gramo de cualquier sustancia no ionizable por el valor 0,3010 obtendremos el número de gramos que debemos disolver en el litro para tener una solución isotónica con el suero sanguíneo.

Por ejemplo, glucosa: $180 \times 0,3010 = 54,18$ por mil p/v.

- 1) — b) Preparar una solución isotónica de un medicamento ionizable.

Como la presión osmótica es debida al número total de moléc. del soluto (moléculas + iones) y no a su naturaleza, debemos conocer dos valores: el número de iones que da cada molécula y el grado de ionización (alfa). Con esos datos calculamos el coeficiente de ionización denominado "factor i de Van't Hoff" que representa la

relación entre la presión osmótica observada y la calculada, o entre el descenso del punto de congelación observado y el calculado:

$$i = 1 - \alpha + n \times \alpha$$

que quedan originados.
moléculas iones

En las soluciones ionizadas ya no es posible utilizar la fórmula $X = 0,3010 \times PM$. — Si tenemos dos cuerpos de igual peso molecular si uno no es electrolito y el otro ionizable, para tener una solución que contenga 0,3 mol., necesitaremos en el segundo caso una cantidad de gramos menor y suponiendo que $n = 2$ y $\alpha = 1$, es decir que el cuerpo esté completamente ionizado, el número total de partículas será doble, y a una concentración en gramos iguales que la no-electrolito, la presión osmótica, el descenso del PC. y el aumento del PE. será doble.

$$\begin{aligned} \pi' &= c' \times 2 \times R \times T \quad (\text{si da dos iones y } \alpha = 1) \\ \pi'' &= c'' \times 3 \times R \times T \quad (\text{si da tres iones y } \alpha = 1) \end{aligned}$$

en esos casos $i = n$, pero como las sustancias disueltas en el agua no se disocian por completo sino que lo hacen en un determinado valor, variable con concentración de la solución y naturaleza de la sustancia, entonces debemos hacer intervenir el coeficiente "i".

$\pi = c' \times i \times R \times T = X/M \times i \times R \times T$, y según el mismo razonamiento del caso anterior, cuando $\pi = \pi'$

$$0,3010 \times R \times T = \frac{X/M \times i \times R \times T}{0,3010} \text{ de donde}$$

$$X = \frac{0,3010}{i} M \quad (5)$$

fórmula que nos permite calcular la concentración por litro de la solución isotónica con el suero sanguíneo de un medicamento ionizable, conociendo su peso molecular y su coeficiente de ionización. Como en la práctica sólo se busca una isotonía aproximada, para simplificar los cálculos se generaliza el valor "i" de acuerdo a la siguiente escala: para los cuerpos que no se ionizan, $i = 1$; en los que se ionizan dando dos iones $i = 1,5$; los que dan tres iones $i = 2$ y para los que dan cuatro iones $i = 2,5$. En las sales de ácidos polibásicos que presentan una o más funciones ácidas, débiles y libres, no se tiene en cuenta al valorar "i" el coeficiente de ionización de los átomos libres de hidrógeno. Estos valores generalizados de i, no se aplican al $ClNa$, CO_3HNa y NO_3Na , sino que se usan sus valores exactos: 1,87; 1,80; y 1,82 respectivamente.

Ejemplo 1º) ¿Qué concentración en gramos por litro debe poseer la solución isotónica de cloruro de sodio?

$$\text{Aplicando la fórm. (5) tendremos: } x = \frac{0,3010}{1,87} \times 58,45 = 9,4 \text{ o/oo p/v}$$

(Veremos luego que este cálculo es el punto de partida en la fórmula de Zotier, sólo que en ese caso el valor conocido es el que aquí constituye la incógnita).

Ejemplo 2º) Compensar la hipotonicidad de un inyectable mediante la adición de una sustancia en cantidad α a averiguar.

Primeramente se calcula el valor molar de la solución que se posee. La fórmula (5) puede transformarse por una transposición de

miembros en $\frac{X}{M} \times i = 0,3010$; en ella el valor X representa "con-

centración en gramos por litro", cosa que precisamente conocemos en la solución problema, de la cual en cambio desconocemos la concentración molar que forzosamente debe de valer menos de 0,3010 puesto que es hipotónica. Para evitar confusiones usamos esta fórmula:

$$\frac{p}{M} \times i = \alpha \quad (6)$$

en la cual p = concentración en gramos por litro de la solución problema y α su valor molar. Como la sustancia α agregarse debe solamente compensar la diferencia entre 0,3010 y el valor α de la fórmula (6), tendremos, aplicando en la fórmula (5) los valores ne-

cesarios:

$$X = \frac{0,3010 - \alpha}{i'} \times M' \quad (7)$$

mediante la cual se puede calcular la cantidad de X de grs. a disolver en el litro de la solución problema transformándola de esa manera de hipotónica en isotónica. Los valores M' e i' representan peso molecular y coeficiente de ionización de la sustancia compensadora, y $(0,3010 - \alpha)$ suele denominarse "factor diferencial".

Ejemplo. — Supongamos que debemos preparar ampollas de clorhidrato de morfina al 1 %, isotonizando la solución con cloruro de sodio. De acuerdo a (6):

$$\alpha = \frac{10}{321,76} \times i = \text{concentración molar de morfina} = 0,0465$$

$$M = 321,76$$

$$M' = 58,45 \quad 0,3010 - 0,0465 = 0,2545 \text{ (factor diferencial)}$$

$$i = 1,5 \text{ (2 iones)}$$

$$i' = 1,87 \text{ (valor exacto del ClNa)} \quad \text{y aplicando (7):}$$

$$\frac{0,3010 - 0,0465}{1,87} \times 58,45 = X$$

Aclaración: Algunos libros traen la fórmula (5) para los solutos ionizables, pero consideran que a las diluciones corrientes, las sustancias con que se trabaja, por ser electrolitos fuertes están completamente ionizadas ($\alpha = 1$) y en ese caso $i = n$, por lo que dividen el P. M. por el número de iones dado por la molécula, y el resultado lo multiplican por 0,3010, que es la molaridad del suero sanguíneo.

En la práctica muchas veces hay que trabajar en la preparación de soluciones isotónicas de sustancias de concentración molar no calculable. Este problema se presenta generalmente en los líquidos orgánicos tales como los productos opoterápicos o mezclas complejas y en ese caso hay que determinar experimentalmente el descenso del punto de congelación, y con él calcular la concentración molar exacta de la solución del problema aplicando la fórmula (2), después de lo cual el dato hallado se coloca en la fórmula (7) en el sitio de "a".

Las determinaciones del descenso del punto de congelación deben hacerse en el aparato crioscópico de Beckmann.

Otro método interesante empleado para resolver problemas similares al anterior, y aplicable también a la compensación en general de soluciones hipotónicas, es el ideado por Chevrotier y Lumière:

mière: $X = \frac{0,56 - \alpha}{b}$, siendo **X** peso de sustancia a añadir por cada

100 c.c. de solución; α punto de congelación del agua, producido por una solución al 1 % del cuerpo isotonzante. Po rejemplo: isotonzar una solución de clorhidrato de cocaína al 1 %. Usamos como compensador el cloruro de sodio, y tenemos por las tablas el dato de que una solución de cloruro de sodio al 1 % congela $\alpha = -0,585^{\circ}\text{C}$. Determinamos experimental el descenso de la solución de cocaína y hallamos $0,12^{\circ}\text{C}$. Aplicando la fórmula tenemos:

$X = \frac{0,56 - 0,12}{0,585} = 0,725$. Para el caso de los colirios la fórmula es:

$$X = \frac{0,80 - \alpha}{b}$$

siendo el valor 0,80 (ó 0,86 para otros) el punto de congelación del fluido lagrimal.

TABLA DE PUNTOS DE CONGELACION PARA ALGUNAS SOLUCIONES ACUOSAS DE CIERTAS SUSTANCIAS QUIMICAS. — Estos valores han sido determinados utilizando los productos químicos de uso corriente en Farmacia, pero no los llamados químicamente puros, "pro analyse".

	% solución peso/vol.	Punto de Cong. °C. comparado con agua pura a 0°C.
Acido Bórico	1.0	—0.25
" "	2.2	—0.56
" "	3.1	—0.80
Alumbre	1.0	—0.10
Nitrato de Plata	0.1	—0.02
" " "	0.5	—0.10
" " "	1.0	—0.20
" " "	2.0	—0.39
" " "	2.9	—0.56
Proteinato de Plata	10.0	—0.18
Sulfato de Atropina	1.0	—0.074
Cloruro de Calc. Anh.	1.18	—0.56
Lactato de Calcio	4.32	—0.56
Cocaína HCl	1.0	—0.12
" "	3.0	—0.35
" "	6.0	—0.56
Sulfato de Cobre	0.5	—0.01
Sulfato de Cobre	0.5	—0.05
Dextrosa	1.0	—0.10
Dextrosa	5.0	—0.56
Emetina HCl	1.0	—0.08
" "	3.0	—0.24
" "	5.0	—0.34
Yod. y Yod. Pot.	0.3 y 0.5	—0.10
Lactosa	1.0	—0.07
"	9.4	—0.56
Epin. líquida HCl	0.1 base	—0.60
Sulf. de Magnesio	1.0	—0.08
" " "	6.6	—0.56
Succinimida de Mercurio	1.0	—0.035
" " "	2.0	—0.11
Morfina HCl	1.2	—0.096
" "	2.0	—0.185
" "	3.0	—0.273
Fenol	2.94	—0.56
Pilocarpina HCl	3.0	—0.42
Cloruro de Potasio	1.12	—0.56
Sulfato de Potasio	2.11	—0.56
Procaína HCl	1.0	—0.14

Procaína HCl	2.0	—0.25
" "	5.0	—0.56
Quinina urea HCl	5.0	—0.62
Sodio benzoato	1.0	—0.31
Sodio, bicarbonato	1.0	—0.40
" "	1.4	—0.56
" "	2.0	—0.80
" borato	1.0	—0.22
" "	2.89	—0.56
" cloruro	0.9	—0.56
" "	1.0	—0.585
" "	1.4	—0.80
" nitrato	1.0	—0.40
" "	1.4	—0.56
" "	2.0	—0.80
Acido fosf. sod.	2.64	—0.56
Fosf. soda crist.	4.53	—0.56
Sodio, sulfato 10H ₂ O	1.0	—0.15
Sodio, sulfato anh.	1.0	—0.32
Sodio, sulfato 10H ₂ O	4.07	—0.56
Sucrosa	1.0	—0.054
Sucrosa	10.0	—0.56
Sulfato de zinc	0.1	—0.015
Sulfato de zinc	0.5	—0.07
Permanganato potasio	0.1	—0.00

OTRO METODO, MUY SIMILAR EN CARACTER AL ANTERIOR, UTILIZA EL PUNTO DE CONGELACION DE —080° PARA EL FLUIDO LAGRIMAL.

Todos conocen el **procedimiento de Zotier**. Este autor parte de la base de que la presión osmótica es proporcional a la concentración y será por lo tanto: $\pi = c k$. La igualdad se cumple para los no electrolitos, pero para las sustancias ionizables es necesario efectuarla con el valor *i* (coeficiente de ionización). Todo el razonamiento que se hizo para llegar a la fórmula (5) es aquí válido. Tenemos: $\pi = k c i$, pero $k = 1$ usando el agua como disolvente, luego $\pi = c i$. Veamos como se llega al valor de "i":

$$\pi = c - \alpha c + \alpha cn$$

Nº moléculas
Nº de iones
que quedan
originados

En donde *n* = iones dados por cada molécula; *alfa* = grado de disociación; 100 *alfa* = tanto por ciento ionizado. $\pi_i = c + \alpha cn - \alpha c$
 $\pi_i = c [1 + (n - 1) \alpha]$ $\pi_i = c i$ siendo de este modo *i* la representación de lo encerrado en el paréntesis recto. El valor de *i* varía según el método que se haya empleado en su determinación (conductividad, presión osmótica, crioscopia, etc.), pero como ya se

dijo se toman los valores 1, 1,5; etc. según el número de iones originados.

Zotier, para determinar su fórmula, parte de una solución de cloruro de sodio al 9,5 por mil, solución que él considera isotónica porque tiene el mismo descenso que el suero y no hemoliza los glóbulos sanguíneos.

Determina la concentración molar de esta manera:

$$c = \frac{9,5}{58,45} = 0,1624 \text{ (molaridad)}$$

Como el cloruro de sodio se ioniza, el número real de partículas por litro será mayor, con lo que, haciendo intervenir i , llegaremos a la concentración molar isotónica (molaridad verdadera) y tenemos:

$$c_i = \frac{9,5}{58,45} \times 1,87 = 0,3038 \quad \text{pero para los que toman } i = 1,5,$$

entonces $c_i = 0,2436$. Tenemos pues que 0,3038 es la concentración molar de la suspensión isotónica de glóbulos que congela a $-0,56^\circ\text{C}$,

y la fórmula hallada se identifica con la (5) puesto que $c = \frac{X}{M}$

$$c_i = 0,3038 = \frac{X_{o/oo}}{M} \quad i; \quad X = \frac{0,3038 \times M}{i} = \text{(8) cantidad a disol-}$$

ver por litro. Si fuera no-electrolito, $i = 1$ y entonces $x = 0,30 \times PM$ fórmula que ya se vió con el número (4).

Puede presentarse el caso de que en lugar de una sustancia sean varias las utilizadas en una solución, y se desea que el total sea isotónico, por ej. en el caso de los sueros artificiales salinos. Llamamos para simplificar c a las concentraciones; i a los coeficientes y M a los pesos moleculares y tendremos:

$$\begin{array}{cccc} & X_1 & X_2 & X_3 & X_n \\ & c_1 & c_2 & c_3 & c_n \\ & i_1 & i_2 & i_3 & i_n \\ & M_1 & M_2 & M_3 & M_n \end{array}$$

$$\begin{array}{l} \text{(9)} \quad 0,3038 = \frac{C_1 i_1}{X_1} + \frac{C_2 i_2}{X_2} + \frac{C_3 i_3}{X_3} + \frac{C_n i_n}{X_n} \\ \text{(10)} \quad 0,3038 = \frac{C_1 i_1}{M_1} + \frac{C_2 i_2}{M_2} + \frac{C_3 i_3}{M_3} + \frac{C_n i_n}{M_n} \\ \text{(11)} \quad \frac{0,3038 - (C_1 i_1 + C_2 i_2 + C_3 i_3)}{i_n} \times M_n = X_n \end{array}$$

fórmula que se compara a la (7)

Veamos los distintos casos que pueden presentarse:

1) Compensar una solución no isotónica por adición de una sustancia isotonizante. Para verificar la hipotonicidad de la solución problema se aplica la fórmula (8) y el valor de X debe ser mayor que la concentración de la solución dada para que pueda compensarse. Luego aplicamos la fórmula (9). Convertimos cada una de las sustancias que intervienen en los valores respectivos según

$$(10) \text{ y llegamos a: } 0,3038 = \frac{X1}{M1} i1 + \frac{X2}{M2} i2$$

$$0,3038 \frac{X1}{M1} \times i1$$

y despejando X2 (incógnita) tendremos: $X2 = \frac{0,3038 \frac{X1}{M1} \times i1}{i2} \times M2$

2) Preparar una solución isotónica en que las sustancias disueltas puedan entrar en partes iguales en la isotonía de la solución. Se utiliza la fórmula (9) y la (10). Los pesos de las sustancias serán distintos, porque lo que se pide es que integren la solución molar con una fracción igual de molécula y no intervenga un peso igual a cada una. Si fueran n cuerpos entrarían 1/n de cada uno; si fueran tres:

$$\frac{0,3038}{3} = C1 i1 = C2 i2 = C3 i3 = \frac{X1}{M1} i1 = \frac{X2}{M2} i2 = \frac{X3}{M3} i3$$

Tenemos que determinar los valores de X1 , X2 y X3:

$$X1 = \frac{0,3038}{3} \times \frac{M1}{i1}; \quad X2 = \frac{0,3038}{3} \times \frac{M2}{i2}; \quad X3 = \frac{0,3038}{3} \times \frac{M3}{i3}$$

Disolviendo las cantidades halladas en 1 litro tendremos la solución isotónica.

3) Preparar una solución isotónica en que los pesos de sustancias sean iguales.

Se parte como siempre de la fórmula (9) o de la (10). Siendo los pesos iguales, $X1 = X2 = X3$

$$0,3038 = \frac{X_1}{M_1} i_1 + \frac{X_2}{M_2} i_2 + \frac{X_3}{M_3} i_3$$

sacando **X** por factor común tendremos:

$$0,3038 = X \left(\sum \frac{i}{M} \right) = X \frac{i_1}{M_1} + \frac{i_2}{M_2} + \frac{i_3}{M_3}$$

$$X = \frac{0,3038}{\frac{i_1}{M_1} + \frac{i_2}{M_2} + \frac{i_3}{M_3}}$$

4) Preparar una solución isotónica, en que las sustancias entren en cantidades equimoleculares, es decir que tengan la misma concentración molecular.

$$\text{Entonces } C_1 = C_2 = C_3 = C_n$$

Utilizamos la fórmula (9), en la sacamos **C** por factor común:

$$0,3038 = C (i_1 + i_2 + i_3 + \dots + i_n)$$

$$0,3038 = C \sum i \quad \text{indicando } \Sigma = \text{suma de } i$$

$$C = \frac{X}{M} \quad \text{de donde } 0,3038 = \frac{X}{M} \sum i \quad X = \frac{0,3038 \times M}{\sum i}$$

$$X_1 = \frac{0,3038 \times M_1}{i_1 + i_2 + i_3} \quad X_2 = \frac{0,3038 \times M_2}{i_1 + i_2 + i_3} \quad X_3 = \frac{0,3038 \times M_3}{i_1 + i_2 + i_3}$$

5) Preparar una solución isotónica en que los pesos de las sustancias entre en la relación $\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3, \dots, \alpha_n$ $X_1 = C$.

Utilizaremos la fórmula (9). Se debe establecer una serie de relaciones:

$$\frac{X_2}{X_1} = \frac{\alpha_2}{\alpha_1} \quad \text{de donde } X_2 = \frac{X_1 \alpha_2}{\alpha_1}$$

$$\frac{X_3}{X_1} = \frac{\alpha_3}{\alpha_1} \quad \text{de donde } X_3 = \frac{X_1 \alpha_3}{\alpha_1}$$

$$\frac{X_n}{X_1} = \frac{\alpha_n}{\alpha_1} \quad \text{de donde } X_n = \frac{X_1 \alpha_n}{\alpha_1}$$

$$\frac{X_1}{X_1} = \frac{\alpha_1}{\alpha_1} \quad \text{de donde } X_1 = \frac{X_1 \alpha_1}{\alpha_1}$$

$$0,3038 = C_1 i_1 + C_2 i_2 + C_3 i_3 + \dots + C_n i_n$$

$$\text{Sustituyendo: } 0,3038 = X_1 \frac{i_1}{M_1} + \frac{X_1 \alpha_2}{\alpha_1} \times \frac{i_2}{M_2} + \frac{X_1 \alpha_3}{\alpha_1} \times \frac{i_3}{M_3}$$

Multiplicando y dividiendo por α_1 el primer término y sacando entonces como factor común $\frac{X_1}{\alpha_1}$ tenemos:

$$0,3038 = X_1 \frac{i_1 \alpha_1}{M_1 \alpha_1} + \frac{X_1 \alpha_2 i_2}{\alpha_1 M_2} + \frac{X_1 \alpha_3 i_3}{\alpha_1 M_3}$$

$$0,3038 = \frac{X_1}{\alpha_1} \left(\frac{\alpha_1 i_1}{M_1} + \frac{\alpha_2 i_2}{M_2} + \frac{\alpha_3 i_3}{M_3} \right)$$

Haciendo la generalización de los términos del paréntesis, tendremos:

$$\sum \left(\frac{\alpha_i}{M} \right) \text{ o sea } 0,3038 = \frac{X}{\alpha} \left(\sum \frac{\alpha_i}{M} \right) \text{ fórmula general}$$

Los valores de X_1 , X_2 y X_3 son entonces deducidos con las siguientes fórmulas particulares:

$$X_1 = \frac{0,3038 \times \alpha_1}{\sum \frac{\alpha_i}{M}} \quad \parallel \quad X_2 = \frac{0,3038 \times \alpha_2}{\sum \frac{\alpha_i}{M}} \quad \parallel \quad X_3 = \frac{0,3038 \times \alpha_3}{\sum \frac{\alpha_i}{M}}$$

Otro método para preparar soluciones isotónicas es el siguiente: Si se disuelve en 1000 cc. de agua el peso molecular gramo de una sustancia que se dispersa dando sólo solutoídes moleculares, el punto de congelación descenderá a $-1,86^\circ\text{C}$. Una solución más fuerte o más débil hará descender el punto de congelación en relación directa con el número de partículas presentes, por lo tanto un electrolito ejercerá más efecto. Analizemos el caso de un electrolito, el caso de una sal de dos iones y que se disocia un 90%. Dará pues:

Cationes	90
Aniones	90
Part. no disoc.	10
Total de part.	190

Como se trata de un electrolito el descenso será evidentemente mayor que $1,86^\circ$, en condiciones iguales de concentración en gramos (una mol. por litro). El descenso será Δ (delta) que es igual a factor de la sal multiplicado por 1,86. El factor de la sal es igual al número total de partículas dividido por 100 valor que expresa "i" en otras fórmulas y que se calcula por la relación

$$i = [1 + (n - 1) \alpha]$$

Planteamos una proporción:

$$X = \frac{\text{PM} \times \text{grs.} \times 0,56}{\text{factor} \times 1,86} = \text{cantidad } \alpha \text{ disolver por litro}$$

Tabla de factores ionizantes:

	2 iones	3 iones	4 iones	5 iones
Carbonatos	—	80	—	—
Cloruros	93	86	78	—
Yoduros	96	—	—	—
Nitratos	91	84	83	—
Sulfatos	59	78	—	43

Si estudiamos la fórmula la podemos identificar con alguna de las ya vistas, por ej., podemos escribirla así:

$$X = \frac{\text{PM}}{i} \times \frac{0,56}{1,86}$$

pero el segundo miembro vale según fórmula (2), 0,3010, con lo que

$$\text{tenemos: } X = \frac{\text{PM}}{i} \times 0,3010 \text{ igual } \alpha \text{ (5)}$$

Vamos a ver un caso especial de isotonía que se presenta cuando la solución isotónica se prepara extemporáneamente, es lo que se denomina isotonía diferida. El caso se presenta comunmente cuando se trabaja con sustancias que se alteran fácilmente frente a los electrolitos, por ej. el caso de los coloides. En tales casos lo que se hace es preparar una solución concentrada de la sustancia compensadora y luego se mezcla con la sustancia problema. En general se acostumbra preparar una solución cuya concentración es 11 veces mayor que la correspondiente a la isotónica, vale decir que si usamos para isotonizar el cloruro de sodio, haremos una solución que contenga por litro $9,5 \times 11 = 104,5$ grs. Para utilizarla mezclamos un volumen de esta solución (que va en una ampolla separada) con 10 volúmenes de la solución medicamentosa y obtenemos de esa manera el líquido isotónico.

Hasta aquí se prescindió en general del caso de los colirios. Veamos rápidamente la conversión de las fórmulas estudiadas, en fórmulas que den isotonía de colirios. Debe tenerse en cuenta que el punto de congelación del fluido lagrimal es de $-0,80^{\circ}\text{C}$, por lo que todas las fórmulas que lleven el valor 0,56 lo cambian por este citado.

En las fórmulas que trabajan con concentraciones, se parte de que la isotonicidad con el fluido lagrimal es la correspondiente a la

de una solución de cloruro de sodio al 14 por mil (procedimiento de Zotier, razonamiento para la fórmula 8). La concentración molar deducida por medio de la fórmula (2) es 0,43, valor que sustituimos en la fórmula (4) y siguientes.

METODO GRAFICO

No podemos terminar este estudio sin dar cuenta de un método nuevo debido a Nixon, y que es de utilidad manifiesta. El autor utiliza dos gráficos: uno para las sustancias más corrientemente usadas en inyecciones, y otro que se refiere a las sustancias a emplear en lociones oftálmicas y colirios.

En estos gráficos la ordenada se ha dividido en grados que expresan el descenso del punto de congelación desde 0° hasta $-0,56^{\circ}$ para el caso de la gráfica de inyectables, y desde 0° hasta $-0,80^{\circ}$ para la gráfica de colirios. Las abcisas de ambos gráficos están divididas en unidades de peso desde el origen en adelante. Los valores representados en las abcisas se determinan mediante la relación $P/V = C$ (concentración) que produce para cada una de las sustancias de que se trate, un descenso en el punto de congelación de $-0,56$ o de $-0,80$ respectivamente. Los valores así encontrados se unen luego por una recta con el punto cero de depresión de cada gráfico.

Para confrontar una solución de concentración determinada con los valores de la gráfica, se parte del concepto de que el grado de depresión es directamente proporcional a la concentración dentro de los límites de dilución corrientes. Cuando deban hacerse correcciones para las diferentes concentraciones siempre debe recordarse que el grado de depresión no suele ser en todos los casos directamente proporcional a la concentración, sobre todo cuando esta última varía ampliamente.

Su principal ventaja radica en el hecho de que es posible mediante su aplicación conocer directamente el grado de depresión causado por concentraciones conocidas de una o más sustancias.

Veamos un caso práctico: Preparar una solución de clorh. de morfina al 2 %, e isotonizarla mediante el agregado de cloruro de sodio.

Observada la tabla adjunta al gráfico correspondiente a los equivalentes isotónicos con el suero sanguíneo, encontramos que una solución de morfina de la concentración indicada, por la tabla, es decir al 6,95 %, es la que provoca un descenso crioscópico de 0,56 grados centígrados. Se toma en la abcisa el valor 2 (concentración dada) y se levanta una perpendicular hasta encontrar la recta que une el valor 6,95 y el cero de depresión en la ordenada. A partir del punto de encuentro se traza una paralela a la abcisa hasta llegar a la ordenada, y allí se lee el valor que resulta, 0,16, lo que nos expresa que la solución de clorhidrato de morfina al 2 % tiene un punto de congelación de $-0,16$. Como la solución isotónica

debe congelar a $-0,56$, la diferencia, o sea $0,56 - 0,16 = 0,40$. A partir de este valor de la ordenada, se traza una paralela al eje de las abcidas hasta encontrar la recta que corresponde al cloruro de sodio, y al llegar a ella, en el punto de empalme se baja una perpendicular al eje de las abcidas. El valor leído en la abcisa, indica la cantidad de cloruro de sodio (0,65 grs.) que debe agregarse a cada 100 cc. de la solución problema.

Otro ejemplo: Isotonizar mediante el agregado de cloruro sódico la siguiente solución inyectable:

Clorhidrato cocaína	2 grs.
Fenol	0.50 "
Cloruro de sodio c. s.	
Agua destilada c. s .p.	100 cc.

Procediendo como en el caso anterior y observando el gráfico de soluciones inyectables, encontramos que el descenso debido al clorhidrato de cocaína es de 0,185 grados y el producido por el fenol es de 0,095. El descenso total vale 0,28 y deduciéndolo de 0,56 hallamos el valor 0,28 con el cual procedemos como en el ejemplo anterior y nos da una lectura en la abcisa de 0,45 grs. de cloruro de sodio para cada 100 cc. de solución.

En el caso de soluciones oftálmicas se sigue exactamente las mismas directivas, pero se trabaja en ese caso con el gráfico que se construyó con los valores de las concentraciones que producen el descenso crioscópico de 0,80.

Cuando la sustancia problema no se encuentra entre las de la gráfica, el autor calcula por medio de una fórmula su valor isotónico y traza la recta en la gráfica. La fórmula utilizada es la siguiente:

$$P = \frac{M V \Delta}{N K 1000} \quad (\alpha)$$

fórmula en la que P = peso de sal disuelta; Δ = 0,56 (o 0,80) y K = 1,86 para el agua; M = peso molecular de la sustancia; N = número de iones y V = volumen de la solución (si V se toma en peso, el resultado será la concentración P/P , y si se toma como 100 el resultado será el porcentaje requerido P/V).

Cuando son varias las sustancias que existen en el líquido problema y no figuran en el gráfico, se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$\Delta' = \frac{N K P \times 1000}{M V} \quad (b)$$

en ella delta prima es el descenso crioscópico debido a la sustancia disuelta separadamente. Sustrayendo la suma de los descen-

tos parciales al valor de delta en la fórmula (α) (0,56 ó 0,80) encontramos el valor P' a disolver en las condiciones ya conocidas.

Método hemolítico. — Está basado simplemente en la observación del efecto que se produce in vitro al mezclar sangre y la solución problema. Si los glóbulos sedimentan por reposo y el líquido sobrenadante queda incoloro, la solución posee una concentración tolerable; si por el contrario se tiñe en rosado, indica que esa concentración ya entra en el terreno de la no isotonicidad.

"TABLA DE EQUIVALENTES ISOTONICOS CON EL SUERO SANGUINEO"

% Conc. P/V	Nombre de la sustancia
3,30	Clorhidrato adrenalina
7,55	Sulfato neutro atropina
6,35	Cafeína
4,25	Lactato de calcio
5,35	Cloretona
6,00	Clorhidrato de cocaína
8,00	Clorhidrato de emetina
5,10	Glucosa
1,20	Cloruro de potasio
2,75	Yoduro de potasio
6,60	Sulfato de magnesia
6,95	Clorhidrato de morfina
1,80	Benzoato de sodio
2,90	Borato de sodio
1,35	Bicarbonato de sodio
0,90	Cloruro de sodio
2,50	Yoduro de sodio
1,40	Nitrato de sodio
4,50	Fosfato de sodio (bi-básico)
4,20	Sulfato de sodio
2,95	Fenol
4,90	Clorhidrato de pilocarpina
4,45	Clorhidrato novocaína
10,00	Sacarosa
9,50	Lactosa
1,80	Urea

**"TABLA DE EQUIVALENTES ISOTONICOS CON LA
SECRECION LAGRIMAL"**

% Conc. P/V	Nombre de la sustancia
2,75	Acido bórico
4,70	Adrenalina clorhidrato
8,65	Alumbre
1,15	Amonio cloruro
4,30	Plata nitrato
8,10	Antipirina
10,80	Atropina sulfato
9,40	Cadmio sulfato
7,65	Cloretona
8,00	Cocaína clorhidrato
8,00	Cobre sulfato
11,10	Dionina
5,80	Efedrina clorhidrato
17,80	Eserina salicilato
3,95	Glicerina
10,25	Homatropina Bromhidrato
10,85	Mercurio cloruro
3,85	Mercurio bicloruro
12,60	Hisciamina Bromhidrato
1,75	Cloruro potasio
2,60	Potasio nitrato
9,90	Morfina clorhidrato
4,10	Sodio borato
1,95	Sodio bicarbonato
1,40	Sodio cloruro
3,60	Sodio yoduro
2,05	Sodio nitrato
6,45	Sodio fosfato (bi-básico)
7,05	Pilocarpina nitrato
6,40	Novocaína clorhidrato
11,30	Zinc sulfato