**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Осмолярность** |  | **ОФС.1.2.1.0003** |
|  |  | **Взамен ОФС.1.2.1.0003.15** |

|  |
| --- |
|  |

Осмолярность – это характеристика растворов, выражающая их осмотическое давление через суммарную концентрацию кинетически активных частиц в единице объёма раствора (мОсм/л).

Существующие инструментальные методы позволяют определить не осмолярность, а осмоляльность – концентрацию кинетически активных частиц на килограмм растворителя (мОсм/кг). Осмолярность не может быть измерена, но её рассчитывают теоретически исходя из экспериментально найденных значений осмоляльности.

Кинетически активные частицы – это молекулы, ионы или ионные комплексы одного или нескольких растворённых веществ, свободно распределённые во всём объёме растворителя и обладающие способностью к хаотическому перемещению внутри раствора.

Осмолярность и осмоляльность характеризуют создаваемое растворами осмотическое давление.

Осмолярность является одной из важнейших характеристик инфузионных растворов. На этикетках растворов для инфузий должно быть указано теоретическое значение их осмолярности. В случае, когда теоретическая осмолярность не может быть рассчитана, указывают среднее значение экспериментально определённой осмоляльности для данного лекарственного средства.

Показатель «Осмолярность» является обязательным для глазных лекарственных форм и инфузионных препаратов. При этом для капель глазных и инфузионных препаратов, являющихся водными растворами, контроль проводят по показателю «Осмолярность», а для капель глазных суспензионного и эмульсионного типа вводят показатель «Осмоляльность», поскольку их плотность отличается от плотности воды. Данный показатель также используют при контроле качества эмульсий для инфузий.

Теоретическая осмолярность может быть рассчитана по формуле:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | $$C\_{осм.}= \frac{m}{M}·n·1000,$$ | (1) |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *C*осм | – | осмолярность раствора, миллиосмоль на литр (мОсм/л); |
|  | *m* | − | содержание вещества в растворе, г/л; |
|  | *M* | − | молярная масса вещества, г/моль; |
|  | *n* | − | суммарное число ионов, образующихся из одной молекулы растворённого вещества в результате диссоциации (n = 1 для недиссоциирующих веществ, n = 2, 3… для веществ, образующих при растворении соответствующее количество ионов). |

На практике количество частиц (n) несколько меньше теоретически рассчитанного и приближённо может быть описано формулой:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | $$n= n\_{0}·φ,$$ | (2) |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *n* | – | реальное количество частиц, образующихся при растворении данного вещества;  |
|  | $$n\_{0}$$ | − | теоретически рассчитанное количество частиц (n=1,2,3…); |
|  | *φ* | − | молярный осмотический коэффициент, учитывающий взаимодействие между частицами в растворе и зависящий только от количества растворённого вещества. |

Коэффициент φ определяется экспериментально.

Растворы, равные по осмолярности натрия хлорида раствору 0,9 %, называют изотоническими. Для изотонических растворов теоретически рассчитанные значения осмолярности находятся в пределах 239–376 мОсм/л.

Осмолярность растворов, состоящих из нескольких компонентов, может быть определена как сумма осмолярностей всех компонентов.

Концентрацию инфузионных растворов принято выражать как массо-объёмную (г/л), поэтому удобным представляется контролировать содержание кинетически активных частиц в *миллиосмолях на литр* (осмолярность), а не на *килограмм* (осмоляльность) раствора.

Различиями между значениями осмолярности и осмоляльности растворов с осмолярностью, близкой к осмолярности 0,7–1,1 % раствора натрия хлорида или ниже, можно пренебречь (теоретическое значение осмотического давления натрия хлорида раствора 0,9 % – 308 мОсм/л; экспериментальное значение – 286 мОсм/л); для более концентрированных растворов (например, натрия хлорида раствора 10 %) осмолярность может быть определена по формуле:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | *C(мОсм/л)*=*С (мОсм/кг)*·*ρ*,  | (3) |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *ρ* | – | плотность раствора, кг/л. |

Примечания

1. Расчёт теоретических границ осмолярности проводят следующим образом: *минимальное значение* – осмолярность раствора, содержащего минимально допустимые количества ингредиентов; *максимальное значение* – осмолярность раствора, содержащего максимально допустимые количества ингредиентов.

2. При наличии в растворе высокомолекулярного вещества за его молярную массу берут среднюю молекулярную массу фракции.

3. Гидрокарбонаты при расчёте осмолярности учитываются как соли одноосновной кислоты.

**Определение осмоляльности жидких лекарственных средств**

Для определения осмоляльности могут быть использованы следующие методы: криоскопический метод, мембранная и паровая осмометрия.

***Криоскопический метод***

Метод основан на понижении температуры замерзания растворов по сравнению с температурой замерзания чистого растворителя.

1 осмоль на килограмм воды понижает температуру замерзания на 1,86 °C. Измерение этих изменений лежит в основе криоскопического метода.

Данная зависимость может быть выражена следующей формулой:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | $C\_{осм.}= \frac{(T\_{2}-T\_{1})}{K}·1000,$ *(мОсм/кг H2O),* | (4) |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *C*осм | – | осмоляльность раствора, мОсм/кг; |
|  | *Т2* | − | температура замерзания чистого растворителя, °С; |
|  | *T1* | − | температура замерзания испытуемого раствора, °С; |
|  | *К* | − | криометрическая постоянная растворителя (для воды 1,86). |

В настоящее время определение осмоляльности растворов проводят с использованием автоматических криоскопических осмометров.

*Прибор.* Составными частями осмометра являются:

- приспособление для охлаждения сосуда с измерительной ячейкой;

- система для измерения температуры, состоящая из чувствительного к температуре сопротивления (термистора) с соответствующим устройством для измерения тока или разности потенциалов. Измерительное устройство может быть откалибровано в градусах понижения температуры или непосредственно в единицах осмоляльности;

- приспособление для перемешивания образца.

*Методика.* Готовят калибровочные растворы в соответствии с таблицей или используют готовые стандартные растворы от производителя для автоматического криоскопического осмометра. Устанавливают нулевое значение на шкале прибора, используя воду. Проводят калибровку прибора с помощью калибровочных растворов натрия хлорида, которые полностью включают определяемый диапазон осмолярности (табл. 1). Испытания проводят в соответствии с инструкцией к прибору.

Результаты определяют непосредственно по шкале прибора либо рассчитывают по измеренному понижению температуры замерзания.

Таблица 1 **–** Калибровочные растворы

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Масса натрия хлорида *Р*, г/кг H2O | Фактическая осмоляльность (мОсм/кг) | Теоретическая осмоляльность идеального раствора (мОсм/кг) | Моляльный осмотический коэффициент | Криоскопичес-кое понижение температуры (°С) |
| 3,087 | 100 | 105,67 | 0,9463 | 0,186 |
| 6,260 | 200 | 214,20 | 0,9337 | 0,372 |
| 9,463 | 300 | 323,83 | 0,9264 | 0,558 |
| 12,684 | 400 | 434,07 | 0,9215 | 0,744 |
| 15,916 | 500 | 544,66 | 0,9180 | 0,930 |
| 19,147 | 600 | 655,24 | 0,9157 | 1,116 |
| 22,380 | 700 | 756,86 | 0,9140 | 1,302 |

***Метод мембранной осмометрии***

Метод основан на использовании свойства полупроницаемых мембран избирательно пропускать молекулы веществ.

Движущей силой процесса является процесс осмоса. Растворитель проникает в испытуемый раствор до установления равновесия; возникающее при этом дополнительное гидростатическое давление приближённо равно осмотическому давлению и может быть рассчитано по формуле:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | *πосм ≈ Pгидр.* = *ρ·g·Δh*, | (5) |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *πосм* | – | осмотическое давление, Па; |
|  | *Pгидр.* | − | гидростатическое давление, Па; |
|  | *ρ* | − | плотность жидкости, кг/м3; |
|  | *g* | − | ускорение свободного падения, м/с2; |
|  | *Δh* | − | высота столба жидкости, м. |

Осмоляльность может быть рассчитана по формуле:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | *Cосм = πосм / R·T*, | (6) |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *R* | – | универсальная газовая постоянная (8,314 Дж/моль·К);  |
|  | *Т* | − | абсолютная температура, К. |

Определение осмоляльности испытуемого раствора проводят с помощью мембранного осмометра. Предварительную калибровку прибора и измерения проводят в соответствии с инструкцией к прибору.

Примечание–Данный метод применим только для растворов высокомолекулярных веществ (104–106 г/моль). При анализе растворов, содержащих электролиты и другие низкомолекулярные вещества, будет определяться только осмотическое давление, создаваемое высокомолекулярными компонентами раствора.

***Метод паровой осмометрии***

Один осмоль на килограмм воды понижает давление пара на 0,3 мм рт. ст. при температуре 25 °С. Измерение этих изменений лежит в основе метода паровой осмометрии.

Метод основан на измерении разности температур, которая возникает на термисторах, помещённых в измерительную ячейку, насыщенную парами растворителя в случае, если на один из них нанесена капля чистого растворителя, а на другой – испытуемого раствора. Разница температур возникает вследствие конденсации паров растворителя на капле раствора, так как давление пара растворителя над этой поверхностью меньше. При этом температура капли раствора повышается за счёт экзотермического процесса конденсации до тех пор, пока давление пара над каплей раствора и давление чистого растворителя в ячейке не сравняются. При нанесении на оба термистора капли растворителя разность температур равна нулю. Разность температур практически пропорциональна моляльной концентрации раствора.

Определение осмоляльности испытуемого раствора проводят с помощью парового осмометра. Предварительную калибровку прибора и измерения проводят в соответствии с инструкцией к прибору.