

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 0,1 mmol d'acétates.

Lactates : 95,0 pour cent à 105,0 pour cent de la teneur en lactates indiquée sur l'étiquette.

Prélevez un volume de préparation à examiner correspondant à environ 0,7 mmol de lactates et ajoutez 10,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M*. Ajoutez 50 mL d'*acétonitrile R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (2.2.20). Mesurez le volume d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisé entre les 2 points d'inflexion.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 0,1 mmol de lactates.

Bicarbonate de sodium : 95,0 pour cent à 105,0 pour cent de la teneur en bicarbonate de sodium indiquée sur l'étiquette.

Prélevez un volume de préparation à examiner correspondant à environ 0,1 g de bicarbonate de sodium. Titrez par l'*acide chlorhydrique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (2.2.20).

1 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M* correspond à 8,40 mg de NaHCO_3 .

Lactates et bicarbonates : 95,0 pour cent à 105,0 pour cent de la teneur en lactates et bicarbonates indiquée sur l'étiquette.

Chromatographie liquide (2.2.29).

Solution à examiner. La préparation à examiner.

Solutions de référence. Dans 100 mL d'*eau pour chromatographie R*, dissolvez des quantités exactement pesées de lactate et de bicarbonate de façon à obtenir des concentrations voisines de 90 pour cent, 100 pour cent et 110 pour cent des teneurs indiquées sur l'étiquette.

Colonne :

- *dimensions* : $l = 0,30$ m, $\varnothing = 7,8$ mm,
- *phase stationnaire* : résine échangeuse de cations R (9 μm),
- *température* : 60 °C.

Phase mobile : *acide sulfurique 0,005 M* préalablement dégazé à l'hélium R.

Débit : 0,6 mL/min.

Détecteur : réfractomètre différentiel.

Injection : 20 μL , 2 fois.

Ordre d'élution : lactates, bicarbonates.

Déterminez la teneur en lactates et en bicarbonates de la solution à examiner par interpolation de la surface du pic, pour les lactates, et de la hauteur du pic, pour les bicarbonates, à partir de la droite de régression linéaire établie avec les solutions de référence.

Sucres réducteurs (exprimés en glucose anhydre) : 95,0 pour cent à 105,0 pour cent de la teneur en glucose indiquée sur l'étiquette.

Dans une fiole conique de 250 mL à col rodé, introduisez un volume de préparation à examiner correspondant à 25 mg de glucose, puis 25,0 mL de *solution cupri-citrique R*. Ajoutez quelques fragments de pierre ponce. Fixez un réfrigérant à reflux. Portez à ébullition en 2 min et maintenez à ébullition pendant 10 min exactement. Refroidissez et ajoutez 3 g d'*iodure de potassium R* dissous dans 3 mL d'*eau R*, puis avec précaution et par petites quantités, 25 mL d'une solution d'*acide sulfurique R* à 25 pour cent m/m . Titrez par le *thiosulfate de sodium 0,1 M* en présence de *solution d'amidon R* ajoutée en fin de titrage. Effectuez un titrage à blanc en utilisant 25,0 mL d'*eau R*.

Calculez la teneur en sucres réducteurs exprimés en glucose anhydre ($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$) à l'aide du tableau 0862.-2.

Tableau 0862.-2.

Volume de <i>thiosulfate de sodium 0,1 M</i> en mL	Glucose anhydre en mg
8	19,8
9	22,4
10	25,0
11	27,6
12	30,3
13	33,0
14	35,7
15	38,5
16	41,3

CONSERVATION

Ne pas conserver à une température inférieure à 4 °C.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique :

- la formule de la solution pour dialyse péritonéale, exprimée en grammes par litre et en millimoles par litre,
- l'osmolarité calculée, exprimée en milliosmoles par litre,
- le volume nominal de la solution pour dialyse péritonéale dans le récipient,
- que la solution est exempte d'endotoxines bactériennes ou, dans les cas appropriés, qu'elle est apyrogène,
- les conditions de conservation,
- que la solution n'est pas à utiliser en perfusion intraveineuse,
- que les quantités non utilisées sont à jeter.

01/2011:0128

SOLUTIONS POUR HÉMODIALYSE

Solutiones ad haemodialysim

DÉFINITION

Solutions d'électrolytes à des concentrations voisines de celle du plasma. Le glucose peut entrer dans la formulation.

En raison des grands volumes utilisés, les solutions pour hémodialyse sont généralement préparées par dilution d'une solution concentrée avec de l'eau de qualité appropriée (voir *Eau pour dilution des solutions concentrées pour hémodialyse (1167)*), par exemple à l'aide d'un dispositif automatique de dosage.

Solutions concentrées pour hémodialyse

Les solutions concentrées pour hémodialyse sont préparées et conservées avec des matières premières et des techniques qui permettent d'obtenir des solutions dont l'éventuelle contamination microbienne est aussi faible que possible. Dans certaines circonstances, il peut s'avérer nécessaire d'utiliser des solutions stériles.

Au cours de la dilution et de l'emploi de ces solutions, des précautions sont prises pour éviter la contamination microbienne. Les solutions diluées sont utilisées immédiatement après leur préparation.

Les solutions concentrées pour hémodialyse sont conditionnées en :

- récipients en matière plastique, rigides, semi-rigides ou souples,
- récipients de verre.

3 types de solutions concentrées sont utilisées :

1. Solutions concentrées avec acétates ou lactates

Plusieurs formulations de solutions concentrées sont utilisées. Les concentrations des composants dans les solutions concentrées sont telles que, après dilution au volume indiqué, les concentrations des composants par litre se situent généralement dans les limites suivantes (voir tableau 0128.-1) :

Tableau 0128.-1.

	Concentration en mmol/L	Concentration en mEq/L
Sodium	130 - 145	130 - 145
Potassium	0 - 3,0	0 - 3,0
Calcium	0 - 2,0	0 - 4,0
Magnésium	0 - 1,2	0 - 2,4
Acétates ou lactates	32 - 45	32 - 45
Chlorures	90 - 120	90 - 120
Glucose	0 - 12,0	

Les solutions concentrées avec acétates ou lactates sont diluées avant l'emploi.

2. Solutions concentrées acides

Plusieurs formulations de solutions concentrées sont utilisées. Les concentrations des composants dans les solutions concentrées sont telles que, après dilution au volume indiqué et avant neutralisation par le bicarbonate de sodium, les concentrations des composants par litre se situent généralement dans les limites suivantes (voir tableau 0128.-2) :

Tableau 0128.-2.

	Concentration en mmol/L	Concentration en mEq/L
Sodium	80 - 110	80 - 110
Potassium	0 - 3,0	0 - 3,0
Calcium	0 - 2,0	0 - 4,0
Magnésium	0 - 1,2	0 - 2,4
Acide acétique	2,5 - 10	2,5 - 10
Chlorures	90 - 120	90 - 120
Glucose	0 - 12,0	

Du bicarbonate de sodium est ajouté immédiatement avant l'emploi, jusqu'à une concentration finale maximale de 45 mmol/L. La solution concentrée de bicarbonate de sodium est fournie dans un récipient séparé. Les solutions concentrées acides et les solutions concentrées de bicarbonate de sodium sont diluées et mélangées immédiatement avant l'emploi à l'aide d'un dispositif approprié. Il est également possible d'utiliser du bicarbonate de sodium solide pour préparer la solution.

3. Solutions concentrées sans tampon

Plusieurs formulations de solutions concentrées sans tampon sont utilisées. Les concentrations des composants dans les solutions concentrées sont telles que, après dilution au volume indiqué, les concentrations des composants par litre se situent généralement dans les limites suivantes (voir tableau 0128.-3) :

Tableau 0128.-3.

	Concentration en mmol/L	Concentration en mEq/L
Sodium	130 - 145	130 - 145
Potassium	0 - 3,0	0 - 3,0
Calcium	0 - 2,0	0 - 4,0
Magnésium	0 - 1,2	0 - 2,4
Chlorures	130 - 155	130 - 155
Glucose	0 - 12,0	

Les solutions concentrées sans tampon sont utilisées en conjonction avec l'administration parentérale de solutions de bicarbonate appropriées.

IDENTIFICATION

Selon sa composition, la préparation à examiner donne les réactions d'identité suivantes (2.3.1) :

- potassium : réaction (b) ;
- calcium : réaction (a) ;
- sodium : réaction (b) ;
- chlorures : réaction (a) ;
- lactates ;
- carbonates et bicarbonates ;
- acétates :
 - si la solution ne contient pas de glucose, utilisez la réaction (b) ;
 - si la solution contient du glucose, utilisez la méthode suivante : à 5 mL de préparation à examiner, ajoutez 1 mL d'acide chlorhydrique R dans un tube à essai muni d'un bouchon et d'un tube coudé ; recueillez par chauffage quelques millilitres de distillat. Sur le distillat, effectuez la réaction (b) des acétates ;
- magnésium : à 0,1 mL de solution de jaune titane R, ajoutez 10 mL d'eau R, 2 mL de préparation à examiner et 1 mL d'une solution d'hydroxyde de sodium R à 4,2 g/L ; il apparaît une coloration rose ;
- glucose : à 5 mL de préparation à examiner, ajoutez 2 mL de solution diluée d'hydroxyde de sodium R et 0,05 mL de solution de sulfate de cuivre R ; la solution est bleue et limpide. Chauffez à ébullition : il se forme un abondant précipité rouge.

ESSAI

Aspect de la solution. La préparation à examiner est limpide (2.2.1). Si elle ne contient pas de glucose, elle est incolore (2.2.2, Procédé I) ; si elle contient du glucose, elle n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J₇ (2.2.2, Procédé I).

Aluminium (2.4.17) : au maximum 0,1 mg/L.

Solution prescrite. Prélevez 20 mL de préparation à examiner, ajustez à pH 6,0 avec de l'acide chlorhydrique 0,1 M ou de l'hydroxyde de sodium 0,1 M et ajoutez 10 mL de solution tampon acétate pH 6,0 R.

Solution témoin. Mélangez 1 mL de solution à 2 ppm d'aluminium (Al) R, 10 mL de solution tampon acétate pH 6,0 R et 9 mL d'eau R.

Solution à blanc. Mélangez 10 mL de solution tampon acétate pH 6,0 R et 10 mL d'eau R.

Volume extractible (2.9.17). Le volume mesuré n'est pas inférieur au volume nominal indiqué sur l'étiquette.

Stérilité (2.6.1). Si l'étiquette indique que la solution concentrée pour hémodialyse est stérile, celle-ci satisfait également à l'essai de stérilité.

Endotoxines bactériennes (2.6.14) : moins de 0,5 UI/mL, dans la solution diluée pour l'emploi.

Pyrogènes (2.6.8). Les solutions pour lesquelles un essai validé des endotoxines bactériennes ne peut être effectué satisfont à l'essai des pyrogènes. Diluez la préparation à examiner avec de l'eau pour préparations injectables R jusqu'à la concentration prescrite pour l'emploi. Injectez à chaque lapin 10 mL de solution par kilogramme de masse corporelle.

DOSAGE

Déterminez la densité (2.2.5) de la solution concentrée et calculez les teneurs respectives en grammes par litre et en millimoles par litre.

Sodium : 97,5 pour cent à 102,5 pour cent de la teneur en sodium (Na) indiquée sur l'étiquette.

Spectrométrie d'émission atomique (2.2.22, Procédé I).

Solution à examiner. Diluez, si nécessaire, avec de l'eau R, la préparation à examiner afin d'obtenir une dilution adaptée à l'appareil utilisé.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la solution à 200 ppm de sodium (Na) R.

Longueurs d'onde : 589,0 nm ou 589,6 nm (le sodium émet sous la forme d'un doublet).

Potassium : 95,0 pour cent à 105,0 pour cent de la teneur en potassium (K) indiquée sur l'étiquette.

Spectrométrie d'absorption atomique (2.2.23, Procédé I).

Solution à examiner. Diluez avec de l'eau R une quantité exactement pesée de la préparation à examiner afin d'obtenir une dilution adaptée à l'appareil utilisé. A 100 mL de cette solution, ajoutez 10 mL d'une solution de chlorure de sodium R à 22 g/L.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la solution à 100 ppm de potassium (K) R. A 100 mL de chaque solution de référence, ajoutez 10 mL d'une solution de chlorure de sodium R à 22 g/L.

Source : lampe à cathode creuse au potassium.

Longueur d'onde : 766,5 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène.

Calcium : 95,0 pour cent à 105,0 pour cent de la teneur en calcium (Ca) indiquée sur l'étiquette.

Spectrométrie d'absorption atomique (2.2.23, Procédé I).

Solution à examiner. Prélevez 5,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec de l'eau R. A 3,0 mL de cette solution, ajoutez 5 mL de solution de chlorure de lanthane R et complétez à 50,0 mL avec de l'eau R.

Solutions de référence. Dans 4 fioles jaugées identiques contenant chacune 5 mL de solution de chlorure de lanthane R, introduisez respectivement 2,5 mL, 5,0 mL, 7,0 mL et 10,0 mL de solution à 10 ppm de calcium (Ca) R et complétez à 50,0 mL avec de l'eau R.

Source : lampe à cathode creuse au calcium.

Longueur d'onde : 422,7 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène.

Magnésium : 95,0 pour cent à 105,0 pour cent de la teneur en magnésium (Mg) indiquée sur l'étiquette.

Spectrométrie d'absorption atomique (2.2.23, Procédé I).

Solution à examiner. Prélevez 5,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec de l'eau R. A 2,0 mL de cette solution, ajoutez 5 mL de solution de chlorure de lanthane R et complétez à 50,0 mL avec de l'eau R.

Solutions de référence. Dans 4 fioles jaugées identiques contenant chacune 5 mL de solution de chlorure de lanthane R, introduisez respectivement 1,0 mL, 2,0 mL, 3,0 mL et 4,0 mL de solution à 10 ppm de magnésium (Mg) R et complétez à 50,0 mL avec de l'eau R.

Source : lampe à cathode creuse au magnésium.

Longueur d'onde : 285,2 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène.

Chlorures totaux : 95,0 pour cent à 105,0 pour cent de la teneur en chlorures (Cl) indiquée sur l'étiquette.

Prélevez un volume exactement mesuré de préparation à examiner correspondant à environ 60 mg de chlorures et complétez à 50 mL avec de l'eau R. Ajoutez 5 mL d'acide nitrique dilué R, 25,0 mL de nitrate d'argent 0,1 M et 2 mL de phtalate de dibutyle R, puis agitez. Titrez par le thiocyanate d'ammonium 0,1 M en présence de 2 mL de solution de sulfate ferrique et d'ammonium R2 jusqu'à coloration jaune-rouge.

1 mL de nitrate d'argent 0,1 M correspond à 3,545 mg de Cl.

Acétates : 95,0 pour cent à 105,0 pour cent de la teneur en acétates indiquée sur l'étiquette.

Prélevez un volume de préparation à examiner correspondant à environ 0,7 mmol d'acétates et ajoutez 10,0 mL d'acide chlorhydrique 0,1 M. Titrez par l'hydroxyde de sodium 0,1 M et tracez la courbe potentiométrique (2.2.20). Mesurez le volume d'hydroxyde de sodium 0,1 M utilisé entre les 2 points d'inflexion.

1 mL d'hydroxyde de sodium 0,1 M correspond à 0,1 mmol d'acétates.

Lactates : 95,0 pour cent à 105,0 pour cent de la teneur en lactates indiquée sur l'étiquette.

Prélevez un volume de préparation à examiner correspondant à environ 0,7 mmol de lactates et ajoutez 10,0 mL d'acide chlorhydrique 0,1 M. Puis ajoutez 50 mL d'acétonitrile R. Titrez par l'hydroxyde de sodium 0,1 M et tracez la courbe potentiométrique (2.2.20). Mesurez le volume d'hydroxyde de sodium 0,1 M utilisé entre les 2 points d'inflexion.

1 mL d'hydroxyde de sodium 0,1 M correspond à 0,1 mmol de lactates.

Bicarbonate de sodium : 95,0 pour cent à 105,0 pour cent de la teneur en bicarbonate de sodium indiquée sur l'étiquette.

Prélevez un volume de préparation à examiner correspondant à environ 0,1 g de bicarbonate de sodium. Titrez par l'acide chlorhydrique 0,1 M. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (2.2.20).

1 mL d'acide chlorhydrique 0,1 M correspond à 8,40 mg de NaHCO₃.

Sucres réducteurs (exprimés en glucose anhydre) : 95,0 pour cent à 105,0 pour cent de la teneur en glucose indiquée sur l'étiquette.

Dans une fiole conique de 250 mL à col rodé, introduisez un volume de préparation à examiner correspondant à 25 mg de glucose, puis ajoutez 25,0 mL de solution cupri-citrique R. Ajoutez quelques grains de pierre ponce. Fixez un réfrigérant à reflux. Portez à ébullition en 2 min et maintenez à ébullition pendant 10 min exactement. Refroidissez et ajoutez 3 g d'iodure de potassium R dissous dans 3 mL d'eau R puis, avec précaution et par petites quantités, 25 mL d'une solution d'acide sulfurique R à 25 pour cent m/m. Titrez par le thiosulfate de sodium 0,1 M en présence de solution d'amidon R ajoutée en fin de titrage. Effectuez un titrage à blanc en utilisant 25,0 mL d'eau R.

Calculez la teneur en sucres réducteurs exprimée en glucose anhydre (C₆H₁₂O₆) à l'aide du tableau 0128-4.

Tableau 0128-4.

Volume de thiosulfate de sodium 0,1 M en mL	Glucose anhydre en mg
8	19,8
9	22,4
10	25,0
11	27,6
12	30,3
13	33,0
14	35,7
15	38,5
16	41,3

CONSERVATION

Ne pas conserver à une température inférieure à 4 °C.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique :

- la formule de la solution concentrée pour hémodialyse, exprimée en grammes par litre et en millimoles par litre,
- le volume nominal de la solution dans le récipient,
- dans les cas appropriés, que la solution concentrée est stérile,
- les conditions de conservation,
- que la solution concentrée est à diluer au moment de l'emploi,
- le taux de dilution à pratiquer,
- que le volume à utiliser est à mesurer exactement,
- la formule ionique de la solution diluée prête à l'emploi, en millimoles par litre,
- que les quantités non utilisées sont à jeter,
- dans les cas appropriés, que du bicarbonate de sodium est à ajouter avant l'emploi.

01/2011:0861

SOLUTIONS POUR HÉMOFILTRATION ET POUR HÉMODIAFILTRATION

Solutiones ad haemocolaturam haemodiacolaturamque

DÉFINITION

Préparations pour administration parentérale contenant des électrolytes à des concentrations voisines de celle du plasma. Le glucose peut entrer dans la formulation.

Les solutions pour hémofiltration et pour hémodiafiltration sont conditionnées en :

- récipients en matière plastique, rigides ou semi-rigides,
- récipients en matière plastique souples, contenus dans des enveloppes protectrices fermées,
- récipients en verre.

Les récipients et fermetures satisfont aux exigences des récipients pour administration parentérale (3.2).

En hémofiltration et hémodiafiltration, les formulations suivantes sont utilisées. Les concentrations des composants par litre de solution se situent généralement dans les limites suivantes (voir tableau 0861-1) :

Tableau 0861-1.

	Concentration en mmol/L	Concentration en mEq/L
Sodium	125 - 150	125 - 150
Potassium	0 - 4,5	0 - 4,5
Calcium	1,0 - 2,5	2,0 - 5,0
Magnésium	0,25 - 1,5	0,50 - 3,0
Acétates et/ou lactates et/ou bicarbonates	30 - 60	30 - 60
Chlorures	90 - 120	90 - 120
Glucose	0 - 25	

Lorsque la formulation comprend du bicarbonate, la solution de bicarbonate de sodium est contenue dans un récipient ou compartiment séparé et mélangée à la solution électrolytique juste avant l'emploi.

En hémofiltration et hémodiafiltration, les formulations suivantes peuvent également être utilisées (voir tableau 0861-2).

Tableau 0861-2.

	Concentration en mmol/L	Concentration en mEq/L
Sodium	130 - 167	130 - 167
Potassium	0 - 4,0	0 - 4,0
Bicarbonates	20 - 167	20 - 167
Chlorures	0 - 147	0 - 147

Aucun antioxydant n'est ajouté aux solutions.

IDENTIFICATION

Selon sa composition, la préparation à examiner donne les réactions d'identité suivantes (2.3.1) :

- potassium : réaction (b) ;
- calcium : réaction (a) ;
- sodium : réaction (b) ;
- chlorures : réaction (a) ;
- acétates :
 - si la solution ne contient pas de glucose, utilisez la réaction (b) ;
 - si la solution contient du glucose, utilisez la méthode suivante : à 5 mL de préparation à examiner, ajoutez 1 mL d'*acide chlorhydrique R* dans un tube à essai muni d'un bouchon et d'un tube coudé ; recueillez par chauffage quelques millilitres de distillat ; sur le distillat, effectuez la réaction (b) des acétates ;
- lactates ;
- carbonates et bicarbonates ;
- magnésium : à 0,1 mL de *solution de jaune titane R*, ajoutez 10 mL d'*eau R*, 2 mL de préparation à examiner et 1 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M*. Il apparaît une coloration rose ;
- glucose : à 5 mL de préparation à examiner, ajoutez 2 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et 0,05 mL de *solution de sulfate de cuivre R*. La solution est bleue et limpide. Chauffez à ébullition ; il se forme un abondant précipité rouge.

ESSAI

Aspect de la solution. La préparation à examiner est limpide (2.2.1). Si elle ne contient pas de glucose, elle est incolore (2.2.2, *Procédé I*) ; si elle contient du glucose, elle n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J₇ (2.2.2, *Procédé I*).

pH (2.2.3) : 5,0 à 7,5. Si la solution contient du glucose, le pH est de 4,5 à 6,5. Si la solution contient du bicarbonate, le pH est de 7,0 à 8,5.

Hydroxyméthylfurfural. Effectuez l'essai si du glucose est ajouté à la préparation. Prélevez un volume de préparation à examiner équivalent à 25 mg de glucose, ajoutez 5,0 mL d'une solution de *p-toluidine R* à 100 g/L dans le *2-propanol R* contenant 10 pour cent V/V d'*acide acétique glacial R*, puis 1,0 mL d'une solution d'*acide barbiturique R* à 5 g/L. L'absorbance (2.2.25) de la solution, déterminée à 550 nm après un repos de 2-3 min, n'est pas supérieure à celle d'un témoin préparé simultanément dans les mêmes conditions avec une solution contenant 10 µg d'*hydroxyméthylfurfural R* dans le même volume que celui de la solution à examiner (400 ppm, exprimé par rapport à la concentration en glucose). Si la solution contient du bicarbonate, utilisez comme témoin une solution contenant 20 µg d'*hydroxyméthylfurfural R* (800 ppm, exprimé par rapport à la concentration en glucose).

Aluminium (2.4.17) : au maximum 10 µg/L.

Solution prescrite. Prélevez 200 mL de préparation à examiner, ajoutez à pH 6,0 avec de l'*acide chlorhydrique 0,1 M* ou de l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et ajoutez 10 mL de *solution tampon acétate pH 6,0 R*.

Solution témoin. Mélangez 1 mL de *solution à 2 ppm d'aluminium (Al) R*, 10 mL de *solution tampon acétate pH 6,0 R* et 9 mL d'*eau R*.