

## РОЗРОБКА МЕТОДИК КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ КОНЦЕНТРАТІВ ДЛЯ ГЕМОДІАЛІЗУ

Львівський національний медичний університет  
імені Данила Галицького, м. Львів

**Вступ.** Для процедури гемодіалізу (ГД) використовуються багатокомпонентні розчини, склад яких близький до складу плазми крові людини. Оскільки розчини для ГД використовуються у значних кількостях, їх виробництво здійснюється у формі концентратів. У зв'язку з наявністю на фармацевтичному ринку концентратів переважно закордонного виробництва, актуальними є опрацювання складу, технології та розробка методик контролю якості вітчизняних концентратів для ГД.

**Мета.** Розробка алгоритму контролю якості для лабораторних серій концентрованих розчинів для ГД, методики визначення рН, густини, кількісного вмісту компонентів, осмоляльності.

**Матеріали і методи.** Об'єкт досліджень – концентрований розчин для гідрокарбонатного ГД. У роботі використовувались наступні методи досліджень: аргентометричний (визначення хлорид-іонів), комплексометричний (визначення суми кальцію та магнію), кріометричний (визначення осмоляльності), потенціометричний методи, а також методи статистичної обробки даних.

**Результати.** Розроблені альтернативні методики кількісного визначення хлоридів; методики комплексометричного визначення сумійонів кальцію та магнію, які є підґрунтям для кількісного визначення іонів натрію та магнію розрахунковим методом за умови кількісного визначення іонів калію та кальцію. Розроблена методика визначення фактичної осмоляльності, встановлена залежність між фактичною та теоретичною осмоляльністю, встановлено межі прийнятності для осмоляльності (осмолярності) кислотного концентрату для ГД, розведеного у 33,3 рази.

**Ключові слова:** концентрати для гемодіалізу, контроль якості, осмоляльність.

**Вступ.** Гемодіаліз (ГД) є однією з різновидностей замісної ниркової терапії, яка використовується для лікування IV-V стадій хронічної хвороби нирок. Для ГД використовуються багатокомпонентні розчини, склад яких близький до складу плазми крові людини. Оскільки розчини для ГД використовуються у значних кількостях, їх виробництво здійснюється у формі концентратів, які безпосередньо перед процедурою ГД розводяться водою спеціальної очистки з подальшим додаванням 8,4 % розчину натрію гідрокарбонату [1]. У зв'язку з наявністю на фармацевтичному ринку концентратів переважно закордонного виробництва, актуальними є опрацювання складу, технології та розробка методик контролю якості вітчизняних концентратів для ГД.

**Мета.** Розробити алгоритм контролю якості для лабораторних серій концентрованих розчинів для гемодіалізу, методики визначення рН, густини, кількісного вмісту компонентів, осмоляльності.

**Матеріали і методи.** Об'єктом досліджень був кислотний концентрований розчин для гідрокарбонатного ГД (вміст іонів в ммоль/л:  $\text{Na}^+$  - 3605,  $\text{K}^+$  - 70,  $\text{Ca}^{2+}$  - 52,5,  $\text{Mg}^{2+}$  - 17,5,  $\text{CH}_3\text{COO}^-$  - 105,  $\text{Cl}^-$  - 3815). У роботі використовувались наступні методи досліджень: аргентометричний (визначення хлорид-іонів), комплексометричний (визначення суми кальцію та

магнію), кріометричний (визначення осмоляльності), потенціометричний методи, а також методи статистичної обробки даних. Прилади, використані у дослідженні: титратор автоматичний «907 Titrando» («Metrohm», Швейцарія), рН-метри «рН-150 М» (Білорусія) та «SartoriusAG» (Німеччина), осмометр «Osmomat 030» («GonotecGmbH», Німеччина), пікнометр.

**Результати та їх обговорення.** Монографія на розчини для ГД відсутня у Державній Фармакопеї України (ДФУ), проте наявна у Європейській фармакопеї. Хлорид-іони, які є складовою частиною натрію хлориду, становлять 94,5 % від загальної кількості хлоридів у концентраті. Після кількісного визначення хлорид-іонів, йонів калію, суми магнію та кальцію можна розрахувати кількісний вміст основного компоненту – натрію хлориду. Європейська фармакопея для кількісного визначення хлорид-іонів у розчинах для ГД пропонує метод Фольгарда, який передбачає використання двох титрованих розчинів і розчинника дибутилфталату [1]. У результаті проведених аналітичних досліджень для рутинного контролю та валідації нами запропоновано дві методики прямого арентометричного методу для швидкого кількісного визначення хлоридів у концентрованих розчинах для ГД [2, 3]:

Методом Мора: 10 мл концентрату поміщають у мірну колбу місткістю 100 мл, доводять об'єм розчину водою очищеною до мітки та перемішують (випробовуваний розчин). 5 мл випробовуваного розчину переносять у конічну колбу місткістю 50 мл, додають 5 мл води очищеної, 0,8 мл розчину калію хромату (індикатора) і титрують 0,1 М розчином срібла нітрату до оранжево-жовтого забарвлення.

Потенціометричним методом (на титраторі автоматичному): 10 мл концентрату поміщають у мірну колбу місткістю 100 мл, доводять об'єм розчину водою очищеною до мітки та перемішують (випробовуваний розчин). 5 мл випробовуваного розчину переносять у конічну колбу місткістю 50 мл, додають 75 мл води очищеної і титрують 0,1 М розчином срібла нітрату до кількості, яка на 15-25 % перевищує передбачуваний еквівалентний об'єм титранта. Точка кінця титрування розраховується програмним забезпеченням потенціометра.

1 мл 0,1 М розчину срібла нітрату відповідає 3,545 мг Cl<sup>-</sup> (хлорид-іонів), яких в 1 мл концентрату повинно бути від 95 до 105 % від заявленого вмісту.

Вміст хлорид-іонів (X) в ммоль у 1 л концентрату для вищенаведених методик розраховують за наступною формулою:

$$X_1 = \frac{V_1 \cdot K \cdot 3,545 \cdot 100 \cdot 1000}{5 \cdot 5 \cdot 35,45} = V_1 \cdot K \cdot 400,$$

де:  $V_1$  – об'єм 0,1 М розчину срібла нітрату, витраченого на титрування випробовуваного розчину, мл;

K – коефіцієнт поправки до молярності 0,1 М розчину срібла нітрату;

5 – об'єм випробовуваного розчину для титрування, мл.

При визначенні хлоридів методом Мора було виявлено 98,23 % хлоридів від номінального вмісту 3815 ммоль/л, потенціометричним методом – 96,85 %. Як свідчать дані таблиці різниця середніх результатів є статистично значущою, проте не перевищує повної невизначеності аналізу ( $\Delta_{AS} \leq 1,6 \%$ ).

Результати кількісного визначення хлоридів в кислотному концентрованому розчині (серія 10814)

№ випробування	Вміст хлорид-іонів, %		$\Delta_{As} \leq 1,6 \%$
	метод Мора	з потенціометричною фіксацією точки еквівалентності	
1	97,26	96,77	-
2	98,02	96,71	-
3	98,65	97,07	-
4	98,97	-	-
Середній результат	$\bar{X}_1=98,23$	$\bar{X}_2=96,85$	1,38

Сума йонів кальцію та магнію визначалася за допомогою титрування проби розчину 0,05 М динатрію едетатом у присутності еріохром чорного. Після кількісного визначення йонів кальцію методом атомно-емісійної або атомно-абсорбційної спектроскопії можна розрахувати вміст йонів магнію або навпаки.

У результаті проведених аналітичних досліджень для рутинного контролю та валідації запропонована методика кількісного визначення суми йонів кальцію та магнію у наступній редакції: 10 мл концентрату поміщають у конічну колбу місткістю 100 мл, додають 65 мл води очищеної, 25 мл аміачного буферного розчину (рН=10), 50 мг індикаторної суміші протравного чорного (індикатора) і титрують 0,05 М розчином срібла нітрату до оранжево-жовтого забарвлення. Одночасно проводиться контрольний дослід. На титрування повинно витрачатися від 13,3 до 14,7 мл титранту при вмісті йонів кальцію і магнію в концентраті 52,5 ммоль/л  $\pm 5 \%$  і 17,5 ммоль/л  $\pm 5 \%$ , відповідно. На титрування 10 мл концентрату витрачено 14,17 мл титранту.

Вміст хлорид-іонів від натрію та калію хлориду ( $X_2$ ) в ммоль в 1 л концентрату розраховують за наступною формулою:

$$X_2 = \frac{(40V_1 - V_2) \cdot K \cdot 3,545 \cdot 1000}{10 \cdot 35,45} = (40V_1 - V_2) \cdot K \cdot 10,$$

де:  $V_1$  – об'єм 0,1 М розчину срібла нітрату, витраченого на титрування випробуваного розчину за методиками визначення кількісного вмісту хлоридів, мл;

$V_2$  – об'єм 0,05 М розчину динатрію едетату, витраченого на титрування концентрату за методикою визначення кількісного вмісту суми йонів кальцію та магнію, мл;

$K$  – коефіцієнт поправки до молярності 0,1 М розчину срібла нітрату;

10 – об'єм концентрату для титрування за методикою кількісного визначення суми йонів кальцію та магнію, мл.

Потенціометричне визначення рН проводили за ДФУ (доп. 2, 2.2.3.) шляхом вимірювання різниці потенціалів між двома відповідними електродами,

зануреними у випробовуваний розчин: один з електродів чутливий до іонів водню (скляний електрод), другий – електрод порівняння (насичений каломельний електрод). Значення рН двох серій досліджуваного концентрату знаходилось в межах 2,0-3,2 при температурі випробувань в інтервалі від 20 °С до 25 °С в різних часових проміжках протягом зберігання.

Відносну густину концентрату, розведеного у 33,3 рази водою очищеною, визначали згідно з методикою ДФУ (доп.1.3, 2.2.5) за допомогою пікнометра. Середнє значення 3 вимірювань – 1,006 кг/л.

Показник «Осмоляльність» розглядається як показник якості і безпеки, пов'язаний з концентрацією розчинених речовин в розчині. Національна частина монографії 2.2.35 ДФУ («Осмоляльність») рекомендує вказувати значення осмоляльності на етикетках інфузійних розчинів. Осмоляльність розчинів в певних межах є некритичною для організму. Однак, осмоляльність розчину визначає шлях і спосіб його введення. Сучасне діалізне обладнання дозволяє точно контролювати проведення ультрафільтрацію (виведення рідини з організму в діалізат). Осмолярність діалізуючого розчину доводиться брати до уваги, якщо на ГД використовується застаріле діалізне обладнання, на якому контроль ультрафільтрації на процедурі здійснюється за допомогою розрахункової формули, яка враховує коефіцієнт ультрафільтрації діалізаторів, трансмембранний тиск і осмолярність діалізуючого розчину [5]. У той же час національна частина монографії 2.2.35 Державної Фармакопеї України (осмоляльність) не рекомендує проводити теоретичний розрахунок осмоляльності для розчинів речовин з великою молекулярною вагою і висококонцентрованих розчинів. У таких випадках необхідно вимірювати осмоляльність експериментальним шляхом за зниженням температури розчину або зниженням тиску пари над розчином.

Виробники концентратів для ГД зазначають на етикетці теоретичну осмолярність готового діалізного розчину, яка залежно від складу становить 287-298 мосмоль/л.

У Настанові з якості [6] для лікарських засобів для парентерального застосування вказано, якщо на етикетці лікарського препарату зазначена його тонічність, то слід проводити відповідний контроль осмолярності. Щоб обґрунтувати проведення цього випробування в процесі виробництва, проведення вибіркового (періодичних) випробувань серій або визначення цього показника шляхом розрахунку, може бути достатньо даних, отриманих у ході розробки лікарського засобу та при валідації.

Ми розробили методику визначення фактичної осмоляльності концентрату для ГД встановили та критерії прийнятності для цього показника. Нами було розраховано теоретичну осмоляльність кислотного концентрату – 766 мосмоль/л та готового діалізного розчину, який отримують шляхом розведення у 35 разів (1 л концентрату: 32,775 л води очищеної: 1,225 л 1 М розчину натрію гідрокарбонату) – 286 мосмоль/л. Нашим завданням було визначити фактичну осмолярність досліджуваного концентрату та встановити критерії прийнятності для показника «Осмолярність». Відповідно до ДФУ (1.0, 2.2.35) наближений розрахунок осмоляльності  $\xi_m$  здійснюється за формулою:  $\xi_m = u \cdot m \cdot \Phi$ , де  $u$  – сумарне число іонів, які утворюються з однієї молекули розчиненої речовини в результаті дисоціації;  $m$  – молярність розчину;  $\Phi$  – молярний осмотичний коефіцієнт, який враховує взаємодію між іонами

## ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКІВ І ОРГАНІЗАЦІЯ ФАРМСПРАВИ

протиіжного знака у розчині й залежить від величини т. У міру ускладнення складу розчину ускладнюється і визначення величини Ф[4]. Нами встановлено залежність ізотонічного коефіцієнту і від u та Ф:  $i = u \cdot \Phi$ . Оскільки значення і є відомим для слабких бінарних, сильних бінарних та тринарних електролітів і становить відповідно 1,1; 1,86 та 2,5, врахувавши розведення концентрату у 33,3 рази за об'ємом (3 мл до 100 мл), одержуємо формулу для розрахунку осмолярності  $\xi$ :

$$\xi = \frac{m \cdot i}{33,3}$$

Для встановлення номінального значення фактичної осмолярності і осмоляльності розведеного розчину досліджуваного концентрату проводили наступні розрахунки:

$$\xi = \frac{[m_{\text{NaCl}} + m_{\text{KCl}}] \cdot 1.86 + [(m_{\text{CaCl}_2} + m_{\text{MgCl}_2}) \cdot 2.5] + [m_{\text{CH}_3\text{COOH}} \cdot 1.1]}{33,3}$$
$$\xi = \frac{[(3605 + 70) \cdot 1.86] + [(52,5 + 17,5) \cdot 2.5] + [105 \cdot 1.1]}{33,3} = 214 \text{ мосмоль/л}$$

Відповідно номінальне значення осмолярності розраховується за формулою:

$$\xi_m = \frac{\xi}{\rho}$$

де  $\rho$  – густина розведеного у 33,3 рази концентрату, кг/л.

Оскільки осмолярність пов'язана з кількісним вмістом розчинених часток, згідно з Настановою з якості [6] необхідно встановити допустиме відхилення для показника «Осмолярність» («Осмоляльність») в межах  $\pm 5\%$ , які є прийнятними без подальшого обґрунтування, як і для вмісту діючих речовин. Відповідно допустимі межі осмолярності – 203-225 мосмоль/л, осмоляльності 202- 223 мосмоль/кг.

Визначення фактичної осмоляльності проби, проводилося на приладі «Osmomat», попередньо прокаліброваного за допомогою води та стандартного розчину зі значенням осмоляльності 300 мосмоль/кг. Середній результат вимірювання фактичної осмоляльності за допомогою приладу становив 204 мосмоль/кг (2 проби розведеного концентрату, 4 виміри для кожної). При кількісному вмісті хлорид-іонів 97-98 % розраховане фактичне значення осмоляльності повинно знаходитися в межах 207-209 мосмоль/кг. Таким чином, різниця між очікуваним і фактичним значеннями знаходиться в межах 3-5 мосмоль/кг і майже є такою самою, як різниця між мінімальним і максимальним одиничними вимірюваннями проб (204, 206, 206, 203, 204, 202, 204, 205).

**Висновки.** Розроблені альтернативні методики кількісного визначення хлоридів; методики комплексонометричного визначення суми іонів кальцію та магнію, які є підґрунтям для кількісного визначення іонів натрію та магнію розрахунковим методом за умови кількісного визначення іонів калію та кальцію. Розроблена методика визначення фактичної осмоляльності, встановлена залежність між фактичною та теоретичною осмоляльністю, встановлено межі прийнятності для осмоляльності (осмолярності) кислотного концентрату для ГД, розведеного у 33,3 рази.

**Література**

1. European Pharmacopoeia 7.0, Council of Europe. European Directorate for the Quality of Medicines and Health Care (EDQM), 2011.
2. Гудзь Н.И. Особенности разработки технологи лабораторних серий глюкозолактатных растворов для перитонеального диализа / Н.И. Гудзь, Р.С. Коритнюк // Рецепт. – 2016.–№1. – С. 14-25
3. Гудзь Н.И. Розробка методик контролю для лабораторної технології глюкозовмісних перитонеальних діалізних розчинів / Н.І.Гудзь // Фармацевтичний часопис. – 2015. – №2. – С. 49-54.
4. Державна Фармакопея України. – Х.: PIPEГ, 2001. – 556 с.; Доповнення 2, 2008. – 617 с.; Доповнення 3, 2009. – 280 с.
5. Ледебо И. Ацетатный и бикарбонатный гемодиализ: пер. с англ. / И. Ледебо. – М.: Веселые картинки, 1999. – 220 с.
6. Настанова «Лікарські засоби. Настанова з якості. Специфікація і контрольні випробування готової продукції. 42-3.2:2004» - 42 с.

***А.М. Филипская, Н.И. Гудзь***

**Разработка методик контроля качества концентратов для гемодиализа**

**Львовский национальный медицинский университет  
имени Данила Галицкого, г. Львов**

**Введение.** Для процедуры гемодиализа (ГД) используются многокомпонентные растворы, состав которых близок к составу плазмы крови человека. Поскольку растворы для ГД используются в больших количествах, их производство осуществляется в форме концентратов. В связи с наличием на фармацевтическом рынке концентратов преимущественно зарубежного производства, актуальна разработка состава, технологии и методик контроля качества отечественных концентратов для ГД.

**Цель.** Разработка алгоритма контроля качества для лабораторных серий концентрированных растворов для ГД, методики определения рН, плотности, количественного содержания компонентов, осмоляльности.

**Материалы и методы.** Объект исследований – концентрированный раствор для гидрокарбонатного ГД. В работе использовались следующие методы исследований: аргентометрический (определение хлорид-ионов), комплексонометрический (определение суммы кальция и магния), криометрический (определение осмоляльности), потенциометрический методы, методы статистической обработки данных.

**Результаты.** Разработаны альтернативные методики количественного определения хлоридов; методики комплексонометрического определения суммы ионов кальция и магния, которые являются основой для количественного определения ионов натрия и магния расчетным методом при экспериментальном количественном определении ионов калия и кальция. Разработана методика определения фактической осмоляльности, установлена зависимость между фактической и теоретической осмоляльностью, установлены границы приемлемости для осмоляльности (осмолярности) кислотного концентрата для ГД, разведенного в 33,3 раза.

**Ключевые слова:** концентраты для гемодиализа, контроль качества, осмоляльность.

## **Development of the analytical procedures of quality control of hemodialysis concentrates**

**Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv**

**Introduction.** Multicomponent solutions are used for hemodialysis (HD) the composition of which is close to the human plasma. As HD solutions are used in large amounts their manufacture is conducted in the form of concentrates. The development of their composition, technology and analytical procedures of quality control is topical as concentrates present in the pharmaceutical market are mainly of foreign manufacture.

**Aim.** Development of the algorithm of quality control for laboratory batches of concentrated solutions for hemodialysis, analytical procedures for determination of pH, density, quantitative content of components, and osmolality.

**Materials and methods.** The object of research is a concentrated solution for hydrocarbonate HD. The following research methods were used: argentometric (determination of chloride ions), complexometric (determination of the amount of sum of calcium and magnesium), cryometric (determination of osmolality), potentiometric methods, and methods of statistical data processing.

**Results.** Alternative analytical procedures of quantitative determination of chlorides and sum of calcium and magnesium ions are developed. They are the basis for the quantitative determination of sodium and magnesium by calculation method provided quantitative determination of potassium and calcium ions. The procedure of determination of the actual osmolality, the dependence between the actual and theoretical osmolality, the limits of acceptability for osmolality (osmolarity) of acid concentrate for DG diluted to 33.3 times.

**Key words:** concentrates for hemodialysis, quality control, osmolality.

***Відомості про авторів:***

***Філіпська Анна Михайлівна*** – асистент кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.

***Гудзь Наталія Іванівна*** – к. фарм. н., доцент кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького. Адреса: 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 75, тел.: (032) 276-85-84.