МЕЖГОСУДАРСТВЕННЫЙ СОВЕТ ПО СТАНДАРТИЗАЦИИ, МЕТРОЛОГИИ И СЕРТИФИКАЦИИ
(МГС)

INTERSTATE COUNCIL FOR STANDARDIZATION, METROLOGY AND CERTIFICATION
(ISC)

МЕЖГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ

ГОСТ 27785— 2012

СРЕДСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЛИОФИЛИЗИРОВАННЫЕ ДЛЯ ВЕТЕРИНАРНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Метод определения кислорода во флаконах

Издание официальное

Москва
Стандартинформ
2014

gost.e-ecolog.ru

Предисловие

Цели, основные принципы и основной порядок проведения работ по межгосударственной стандартизации установлены ГОСТ 1.0 – 92 «Межгосударственная система стандартизации. Основные положения» и ГОСТ 1.2–2009 «Межгосударственная система стандартизации. Стандарты межгосударственные, правила и рекомендации по межгосударственной стандартизации. Правила разработки, принятия, применения, обновления и отмены»

Сведения о стандарте

1 РАЗРАБОТАН Федеральным государственным бюджетным учреждением «Всероссийский государственный Центр качества и стандартизации лекарственных средств для животных и кормов» (ФГБУ «ВГНКИ»)

2 ВНЕСЕН Федеральным агентством по техническому регулированию и метрологии Российской Федерации

3 ПРИНЯТ Межгосударственным советом по стандартизации, метрологии и сертификации (протокол № 54-П от 3 декабря 2012 г.)

За принятие проголосовали:

Краткое наименование страны по МК (ИСО 3166) 004–97	Код страны по МК (ИСО 3166) 004–97	Сокращенное наименование национального органа по стандартизации
Армения	AM	Минэкономики Республики Армения
Беларусь	BY	Госстандарт Республики Беларусь
Киргизия	KG	Кыргызстандарт
Молдова	MD	Молдова-Стандарт
Россия	RU	Росстандарт
Таджикистан	TJ	Таджикстандарт
Узбекистан	UZ	Узстандарт

4 Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 28 июня 2013 г. № 318-ст введен в действие в качестве национального стандарта Российской Федерации с 1 июля 2014 года.

5 ВЗАМЕН ГОСТ 27785–88

Информация об изменениях к настоящему стандарту публикуется в ежегодном информационном указателе «Национальные стандарты», а текст изменений и поправок – в ежемесячном информационном указателе «Национальные стандарты». В случае пересмотра (замены) или отмены настоящего стандарта соответствующее уведомление будет опубликовано в ежемесячном информационном указателе «Национальные стандарты». Соответствующая информация, уведомление и тексты размещаются также в информационной системе общего пользования – на официальном сайте Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии в сети Интернет

© Стандартинформ, 2014

В Российской Федерации настоящий стандарт не может быть полностью или частично воспроизведен, тиражирован и распространен в качестве официального издания без разрешения Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии

М Е Ж Г О С У Д А Р С Т В Е Н Н Ы Й С Т А Н Д А Р Т

СРЕДСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЛИОФИЛИЗИРОВАННЫЕ ДЛЯ ВЕТЕРИНАРНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Метод определения кислорода во флаконах

Medicine remedies biological lyophilized for veterinary use.

Method for determination of oxygen in bottles

Дата введения – 2014 – 07 – 01

1 Область применения

Настоящий стандарт распространяется на лиофилизированные биологические лекарственные средства для ветеринарного применения (далее – препараты) и устанавливает хроматографический метод определения объемной доли кислорода во флаконах с препаратом, заполненных азотом и герметично закрытых в диапазоне измерений от 0,10 % до 1,00 %.

2 Нормативные ссылки

В настоящем стандарте приведены нормативные ссылки на следующие стандарты:

ГОСТ 12.1.019—79 Система стандартов безопасности труда. Электробезопасность. Общие требования и номенклатура видов защиты

ГОСТ 6613—86 Сетки проволочные тканые с квадратными ячейками. Технические условия

ГОСТ 6709—72 Вода дистиллированная. Технические условия.

ГОСТ 9147—80 Посуда и оборудование лабораторные фарфоровые. Технические условия.

ГОСТ 9293 —74 (ИСО 2435-73) Азот газообразный и жидкий. Технические условия

ГОСТ 22967—90 Шприцы медицинские инъекционные многократного применения. Общие технические требования и методы испытаний

ГОСТ 25336—82 Посуда и оборудование стеклянные. Типы, основные параметры и размеры

ГОСТ 25377—82 Иглы инъекционные многократного применения. Технические условия

ГОСТ 29251—91 (ИСО 385-1—84) Посуда лабораторная стеклянная. Бюретки. Часть 1. Общие требования

Примечание – При пользовании настоящим стандартом целесообразно проверить действие ссылочных стандартов в информационной системе общего пользования — на официальном сайте Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии в сети Интернет или по ежегодному информационному указателю «Национальные стандарты», который опубликован по состоянию на 1 января текущего года, и по выпускам ежемесячного информационного указателя «Национальные стандарты» за текущий год. Если ссылочный стандарт заменен (изменен), то при пользовании настоящим стандартом следует руководствоваться заменяющим (измененным) стандартом. Если ссылочный стандарт отменен без замены, то положение, в котором дана ссылка на него, применяется в части, не затрагивающей эту ссылку

3 Сущность метода

Сущность метода заключается в исследовании газовой среды во флаконе с препаратом методом газовой хроматографии и получении на хроматограмме двух разделенных пиков кислорода и азота.

4 Условия выполнения измерений и требования безопасности

4.1 При определении объемной доли кислорода во флаконах с препаратом должны быть соблюдены следующие условия:

Издание официальное

- температура окружающего воздуха.....от 20 °С до 25 °С;
- атмосферное давление..... от 84 до 106 кПа;
- напряжение в электросети .....(220 ± 20) В;
- частота тока в электросети .....от 49 до 51 Гц;
- относительная влажность воздуха .....от 40 % до 80 %.

4.2 Хроматографические измерения проводят в соответствии с руководством по эксплуатации прибора.

4.3 Помещения, в которых проводят анализ и подготовку проб, должны быть оборудованы приточно-вытяжной вентиляцией.

4.4 При выполнении измерений на газовом хроматографе соблюдают правила электробезопасности в соответствии с ГОСТ 12.1.019 и руководством по эксплуатации прибора.

4.5 К выполнению измерений методом газовой хроматографии допускаются лица, владеющие техникой газовой хроматографии и изучившие руководство по эксплуатации прибора.

5 Определение объемной доли кислорода во флаконах

5.1 Метод отбора проб

5.1.1 Для проведения испытания из серии готового препарата методом случайного отбора из разных мест отбирают три флакона.

5.1.2 Флаконы проверяют на целостность и герметичность, тщательно осматривая поверхности флаконов с целью выявления трещин, а также проверяя плотность прилегания закатанного колпачка и резиновой пробки. Флаконы с трещинами или дефектами укупоривания для испытания не используют.

5.2 Средства измерений, аппаратура, материалы, реактивы

При проведении испытаний используют:

- хроматограф газовый, оснащенный с детектором по теплопроводности с пределом детектирования 0,05 % .

- газохроматографической колонкой диаметром 3,0 мм и длиной 1000 мм из стекла или металла, не изменяющие состав газа;

- компьютером с установленным программным обеспечением для управления хроматографом и обработки результатов измерений;

- сита молекулярные — цеолит синтетический марки СаА зернением 0,3 – 0,5 мм;

- печь муфельную с температурой нагрева до 1000 °С;

- измеритель расхода газа с бюреткой класса II с ценой деления 0,1 $см^3$ и пределом погрешности ± 0,05 $см^3$ по ГОСТ 29251;

- шприц медицинский вместимостью 1–5 $см^3$ по ГОСТ 22967;

- иглы инъекционные многократного применения по ГОСТ 25377 или микрошприц марки МШМЛ 62.793.014 к хроматографу;

- сетки проволочные тканые с ячейками 0,3 — 0,5 мм по ГОСТ 6613;

- эксикатор диаметром 250 мм по ГОСТ 25336;

- ступку фарфоровую по ГОСТ 9147;

- трубку резиновую медицинскую внутренним диаметром 4,2 × 2 мм, длиной 10 м;

- бутыль стеклянную вместимостью 3000 $см^3$;

- пробки резиновые;

- масло силиконовое

- гелий;

- азот газообразный особой чистоты по ГОСТ 9293;

- воду дистиллированную по ГОСТ 6709.

5.3 Подготовка к испытанию

5.3.1 Подготовка газохроматографической колонки

5.3.1.1 Очищенные от загрязнений газохроматографические колонки промывают растворителем, высушивают в токе чистого сухого воздуха или инертного газа.

Синтетический цеолит измельчают в фарфоровой ступке, отсеивают на ситах порошок дисперсностью 0,3 — 0,5 мм, промывают его дистиллированной водой для удаления пыли, высушивают и прокаливают в муфельной печи в течение 2 — 4 ч при температуре от 400 °С до 500 °С, затем охлаждают в эксикаторе на сетках до комнатной температуры.

Хроматографическую колонку устанавливают вертикально и засыпают синтетическим цеолитом, уплотняя его легким постукиванием снизу. Колонку не досыпают на 1 см и закупоривают сеткой. Заполненную колонку устанавливают в термостате хроматографа и не присоединяя к детектору, пропускают через нее поток гелия или азота особой чистоты (30 – 40 см3/мин) в течение 3 ч при температуре от 160 °С до180 °С. Затем колонку присоединяют к детектору и продолжают пропускать через нее гелий или азот, пока не прекратится дрейф нулевой линии при максимальной чувствительности детектора.

5.3.2 Подготовка хроматографа

Подготовку хроматографа к работе и включение выполняют в соответствии с руководством по эксплуатации. Режим работы хроматографа осуществляется при следующих параметрах:

- температура колонки.....40 °С;
- температура детектора.....60 °С;
- скорость газа-носителя гелия в измерительной колонке....60 $см^3$/мин;
- скорость газа-носителя гелия в колонке сравнения.....30 $см^3$/мин;

Объем пробы, подаваемой в испаритель:

- для медицинского шприца .....от 150 до 250 $мм^3$;
- микрошприца МШМЛ62.793.014.....60 $мм^3$.

Готовность хроматографа к анализу и его работоспособность проверяют, используя в качестве газовой пробы атмосферный воздух.

5.3.3 Подготовка флакона с препаратом к испытанию

5.3.3.1 Для отбора пробы газа из флакона с препаратом выравнивают давление газа во флаконе с атмосферным давлением. Выравнивание давлений проводят азотом, который подается из баллона через редуктор под давлением 10 КПа (0,1 $кгс/см^2$) по резиновому шлангу в ресивер-бутыль вместимостью не менее 3000 $см^3$, а из него по резиновому шлангу в медицинскую иглу, которой прокалывают резиновую пробку испытуемого флакона.

5.3.3.2 Перед прокалыванием иглой пробки флакона азот пропускают через систему хроматографа в течение 30 мин с целью удаления остатков воздуха в ней и проверяют чистоту выходящего азота на содержание в нем кислорода на хроматографе. Затем перекрывают подачу азота в ресивер и спустя 15 с прокалывают иглой пробку флакона, выравнивая давление в нем с атмосферным. Через 2 -- 3 с иглу из пробки извлекают.

5.3.4 Подготовка медицинского шприца

5.3.4.1 Предварительно устанавливают на штоке шприца металлическую трубку диаметром 4 мм, длиной 30 мм для ограничения хода поршня с целью достижения объема под поршнем 150 – 250 $мм^3$ и проверяют шприц на герметичность. Для этого шприц с плотно надетой иглой вкалывают в резиновую пробку, погружают всю иглу с канюлей и наконечником шприца в воду и при легком надавливании на поршень следят за появлением пузырьков воздуха. Если пузырьки воздуха не выходят в месте соединения канюли иглы со шприцом и поршень не подается при нажатии на него, шприц следует считать герметичным для анализа. В целях уплотнения и легкости хода поршня перед его использованием слегка смазывают внутреннюю поверхность цилиндра шприца в нижней его части тонким слоем силиконового масла.

5.3.4.2 Подготовленным к отбору газа медицинским шприцем с иглой прокалывают резиновую трубку, по которой выходит гелий из колонки сравнения хроматографа, и дважды медленно шприцем

набирают и выпускают гелий. В третий раз, набрав гелий в шприц и расположив его иглой вниз, отбирают пробы газа из флакона с препаратом.

5.4 Проведение испытаний

5.4.1 Из каждого флакона отбирают две пробы газа и последовательно одну за другой, с интервалом 3 – 4 мин, вводят в испаритель хроматографа. Для этого прокалывают резиновую пробку флакона, выдавливают гелий из шприца во флакон и спустя 1 – 2 с набирают под поршень шприца пробу газа. Шприц извлекают из пробки флакона и быстро переносят к испарителю хроматографа в вертикальном положении. Точно по центру канала прокалывают иглой шприца прокладку испарителя и вводят в испаритель хроматографа.

5.4.2 Пробу в испаритель вводят плавным нажатием пальца на шток с таким расчетом, чтобы поршень двигался плавно с одинаковой скоростью для всех видимых проб. Извлекают иглу шприца из испарителя также плавно, удерживая шприц в вертикальном положении.

5.4.3 Через 110 – 120 с после ввода пробы на хроматограмме появляется пик кислорода, затем пик азота. Через 20 – 25 проколов следует заменить резиновую прокладку испарителя.

5.5 Обработка результатов

5.5.1 По рассчитанным программой площадям пиков кислорода и азота рассчитывают объемную долю кислорода.

5.5.2 Объемную долю кислорода X, %, в каждой пробе газа вычисляют по формуле

$$X = \frac{S_{O2}}{S_{O2} + S_{N2}} \cdot 100 , \qquad (1)$$

где S_{O2}, S_{N2} – площади пиков кислорода и азота, мв/с.

Вычисление проводят до третьего десятичного знака.

5.5.3 Вычисляют среднеарифметическое двух определений из каждого флакона (считая это за одно измерение), при этом результат каждого определения не должен отличаться от среднеарифметического более чем на 5 %.

6 Требования к точности измерений

6.1 За окончательный результат принимают среднеарифметическое значение трех измерений, выполненных в условиях повторяемости, если диапазон результатов $(X_{max} - X_{min})$ не превышает критический диапазон:

$$\frac{(X_{max} - X_{min})}{\overline{X}} \cdot 100 \le CR_{0,95} , \qquad (2)$$

где X_{max} и X_{min} – значения максимального и минимального результата из трех измерений, выполненных в условиях повторяемости, %

$CR_{0,95}(3)$ – критический диапазон для трех измерений, равный 10 %;

$\overline{X}$ – среднеарифметическое значение трех измерений, выполненных в условиях повторяемости, %.

6.2 Результаты измерений, полученные в условиях воспроизводимости, признаются удовлетворительными, если выполняется условие приемлемости:

$$\frac{|X_1 - X_2|}{\overline{X}} \cdot 100 \le CD_{0,95} , \qquad (3)$$

где X_1 и X_2 – окончательные результаты измерений, полученные в двух лабораториях в точном соответствии с методикой, %;

$\overline{X}$ – среднеарифметическое значение двух окончательных результатов измерений, выполненных в условиях воспроизводимости, %;

$CD_{0,95}$ – критическая разность, равная 15 %.

6.3 Границы относительной погрешности определения объемной доли кислорода во флаконах составляют ± 10 %.

7 Оформление результатов измерений

Результат анализа в документах, предусматривающих его использование, представляют в виде:

$$\overline{X} \pm \Delta, \text{ при } P = 0{,}95, \quad (4)$$

где $\overline{X}$ – среднее арифметическое значение трех измерений, выполненных в условиях повторяемости и признанных приемлемыми по 6.1, %;

$\pm\Delta$ – значение границ абсолютной погрешности результата, %, определяемое по формуле

$$\pm\Delta = \overline{X} \cdot \delta\, 0{,}01, \quad (5)$$

где δ – границы относительной погрешности результата анализа при $P = 0{,}95$ по 6.3, %.

Наименьшие разряды числовых значений результата измерений и численных значений показателей точности должны быть одинаковы, при этом значащих цифр численных показателей точности измерений должно быть не более двух.

УДК 615.37. 619.006 : 006.354 МКС 11.220

Ключевые слова: лекарственные биологические лиофилизированные средства для ветеринарного применения, хроматографические методы, объемная доля кислорода, проба газа, среднеарифметическое значение, относительная погрешность

Подписано в печать 01.04.2014. Формат 60x84 1/8.

Усл. печ. л. 0,93. Тираж 35 экз. Зак. 704.

Подготовлено на основе электронной версии, предоставленной разработчиком стандарта

ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ»,

123995 Москва, Гранатный пер., 4.

gost.e-ecolog.ru gost.e-ecolog.ru

gost.e-ecolog.ru