ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО

ПО ТЕХНИЧЕСКОМУ РЕГУЛИРОВАНИЮ И МЕТРОЛОГИИ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ГОСТ Р ИСО 8871-1— 2010

ЭЛАСТОМЕРНЫЕ СОСТАВЛЯЮЩИЕ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ СИСТЕМ И ИЗДЕЛИЙ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ЦЕЛЕЙ

Часть 1

Вещества, экстрагируемые при автоклавировании

ISO 8871-1:2003
Elastomeric parts for parenterals and for devices for pharmaceutical use — Part 1: Extractables in aqueous autoclavates
(IDT)

Издание официальное

Москва
Стандартинформ
2011

gost.e-ecolog.ru

Предисловие

Цели и принципы стандартизации в Российской Федерации установлены Федеральным законом от 27 декабря 2002 г. № 184-ФЗ «О техническом регулировании», а правила применения национальных стандартов Российской Федерации — ГОСТ Р 1.0—2004 «Стандартизация в Российской Федерации. Основные положения»

Сведения о стандарте

1 ПОДГОТОВЛЕН Автономной некоммерческой организацией «Институт медико-биологических исследований и технологий» (АНО «ИМБИИТ») на основе собственного аутентичного перевода на русский язык стандарта, указанного в пункте 4

2 ВНЕСЕН Техническим комитетом по стандартизации ТК 422 «Оценка биологического действия медицинских изделий»

3 УТВЕРЖДЕН И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 6 сентября 2010 г. № 216—ст

4 Настоящий стандарт идентичен международному стандарту ИСО 8871-1 «Элементы эластомерные для устройств, используемых для парентерального введения препаратов, и фармацевтического назначения. Часть 1. Содержание экстрагируемых веществ в водных препаратах автоклавов» (ISO 8871-1:2003 «Elastomeric parts for parenterals and for devices for pharmaceutical use — Part 1: Extractables in aqueous autoclavates»).

Наименование настоящего стандарта изменено относительно наименования указанного международного стандарта для приведения в соответствие с ГОСТ Р 1.5—2004 (пункт 3.5).

При применении настоящего стандарта рекомендуется использовать вместо ссылочных международных стандартов соответствующие им национальные стандарты Российской Федерации, сведения о которых приведены в дополнительном приложении ДА

5 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

Информация об изменениях к настоящему стандарту публикуется в ежегодно издаваемом информационном указателе «Национальные стандарты», а текст изменений и поправок — в ежемесячно издаваемых информационных указателях «Национальные стандарты». В случае пересмотра (замены) или отмены настоящего стандарта соответствующее уведомление будет опубликовано в ежемесячно издаваемом 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, 2011

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

Содержание

1 Область применения . . . 1
2 Нормативные ссылки . . . 1
3 Классификация . . . 2
4 Требования . . . 2
5 Приготовление проб . . . 2
6 Приборы и реагенты . . . 3
7 Приготовление исследуемых растворов . . . 3
Приложение A (обязательное) Вид раствора . . . 5
Приложение B (обязательное) Кислотность или щелочность . . . 8
Приложение C (обязательное) УФ-спектры поглощения . . . 9
Приложение D (обязательное) Восстановители (окисляемые вещества) . . . 10
Приложение E (обязательное) Экстрагируемые тяжелые металлы . . . 11
Приложение F (обязательное) Экстрагируемый цинк . . . 12
Приложение G (обязательное) Экстрагируемый аммиак . . . 13
Приложение H (обязательное) Осадок после выпаривания . . . 14
Приложение I (обязательное) Летучие сульфиды . . . 15
Приложение J (справочное) Проводимость . . . 16
Приложение ДА (справочное) Сведения о соответствии ссылочных международных стандартов национальным стандартам Российской Федерации . . . 17
Библиография . . . 18

Введение

ИСО (Международная Организация Стандартизации) является всемирной федерацией органов национальных стандартов (организации — члены ИСО). Работа по подготовке международных стандартов обычно проводится посредством Технических комитетов ИСО. Каждая организация-член, заинтересованная в предмете, для которого создавался технический комитет, имеет право быть представленной в этом комитете. Международные организации, как государственные, так и негосударственные, также принимают участие в работе во взаимодействии с ИСО. ИСО тесно сотрудничает с Международной Электротехнической Комиссией (МЭК) по всем вопросам электротехнической стандартизации.

Международные стандарты разрабатываются в соответствии с правилами, приведенными в Директивах ИСО/МЭК, часть 2.

Основной задачей Технических комитетов является подготовка международных стандартов. Проекты международных стандартов, принятые Техническими комитетами, распространяются организациям-членам для голосования. Публикация в качестве международного стандарта требует одобрения, по меньшей мере, 75 % организаций-членов с правом голоса.

Необходимо обратить внимание на возможность того, что некоторые элементы данного документа могут подвергаться патентным правам. ИСО снимает с себя ответственность за обозначение каких-либо патентных прав.

ИСО 8871-1 был подготовлен Техническим комитетом ИСО/ТС 76 «Оборудование для трансфузий, инфузий и инъекций медицинского и фармацевтического применения».

Вместе с другими частями (указанными ниже), данная часть ИСО 8871 отменяет и заменяет ИСО 8871:1990, который был пересмотрен в техническом отношении.

ИСО 8871 состоит из следующих частей под общим наименованием «Элементы эластомерные для устройств, используемых для парентерального введения препаратов, и фармацевтического назначения»:

- Часть 1. Содержание экстрагируемых веществ в водных препаратах автоклавов;
- Часть 2. Идентификация и описание;
- Часть 3. Определение числа отделившихся частиц;
- Часть 4. Биологические требования и методы исследований;
- Часть 5. Функциональные требования и испытания.

Эластомерные составляющие изделий парентерального и фармацевтического применения (далее — эластомерные составляющие), упоминающиеся в различных частях данного международного стандарта, изготовляют из материала, обычно называемого «резиной». Тем не менее, резина не является единственным представителем эластомеров, так как состав резиновых материалов может значительно различаться. Состав базового эластомера и тип вулканизации значительно влияют на основные характеристики конкретной эластомерной составляющей, равно как и добавки, такие как наполнители, пластификаторы и пигменты, существенно влияющие на свойства материала в целом. Если используемая эластомерная составляющая не была должным образом выбрана и исследована, то технологии ее производства, хранения и применения могут отрицательно влиять на эффективность, чистоту, стабильность и безопасность использования лекарственных средств.

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ЭЛАСТОМЕРНЫЕ СОСТАВЛЯЮЩИЕ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ СИСТЕМ И ИЗДЕЛИЙ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ЦЕЛЕЙ

Часть 1

Вещества, экстрагируемые при автоклавировании

Elastomeric parts for parenterals and for devices for pharmaceutical use.
Part 1. Extractables in aqueous autoclavates

Дата введения — 2011—11—01

1 Область применения

1.1 Настоящий стандарт определяет процедуры для классификации эластомерных составляющих основных упаковок и медицинских изделий, используемых в прямом контакте с препаратами парентерального применения, включая как водные, так и сухие препараты, нуждающиеся в растворении перед использованием.

Стандарт устанавливает серии сравнительных методов исследования для химической оценки путем определения веществ, экстрагируемых при автоклавировании эластомерных составляющих (см. раздел 4), и описывает различные области их применения. Параметры и функциональные качества устанавливаются соответствующими международными стандартами. Необходимые свойства, обозначенные в настоящем стандарте, рассматриваются как минимальные требования.

1.2 Настоящий стандарт применим для категорий эластомерных составляющих, перечисленных в разделе 3, конкретные требования выдвинуты в соответствующих международных стандартах по изделиям или устройствам, перечисленным в разделе 3.

Эластомерные составляющие пустых шприцев одноразового использования исключаются из сферы действия настоящего стандарта, так как они не находятся в контакте с инъецируемым препаратом в течение значительного периода времени.

1.3 Необходимо провести исследования совместимости с предполагаемым препаратом перед получением утверждения на конечное использование эластомерных составляющих; тем не менее, настоящий стандарт не определяет процедур проведения исследований совместимости.

2 Нормативные ссылки

Следующие справочные документы являются необходимыми для применения настоящего стандарта. При датированной ссылке применимо только указанное издание. При ссылке без даты применимо последнее издание указанного документа, включая все поправки.

ИСО 8362-2:2008 Емкости для инъекционных растворов и вспомогательные устройства. Часть 2. Укупорочные средства для инъекционных флаконов

ИСО 8362-5:1995* Емкости для инъекционных растворов и вспомогательные устройства. Часть 5. Укупорочные средства для лиофильной сушки для инъекционных флаконов

ИСО 8536-2:2001 Аппараты медицинские для вливания. Часть 2. Крышки под флаконы для вливания

ИСО 8536-6:1995 Аппараты медицинские для вливания. Часть 6. Колпачки для лиофильной сушки под флаконы для вливания

* Заменен на ИСО 8362-5:2008.

Издание официальное

ИСО 11040-2:1994 Шприцы, предварительно заполненные. Часть 2. Штоки и диски стоматологических картриджей с лекарством для местной анестезии

ИСО 11040-5:2001 Шприцы, предварительно заполненные. Часть 5. Поршни для инъекцируемых растворов

3 Классификация

Эластомерные составляющие бывают различных конфигураций и размеров в зависимости от предназначенного конечного использования. Эти составляющие служат различным целям в зависимости от изделия или устройства, в состав которого они включены. Таким образом, эластомерные составляющие распределяют по следующим категориям:

- эластомерные составляющие для инъекционных ампул (см. ИСО 8362-2);
- эластомерные составляющие для инфузионных систем (см. ИСО 8536-2);
- эластомерные составляющие для заранее наполненных шприцев (см. ИСО 11040-2 и ИСО 11040-5);
- эластомерные составляющие для медицинских изделий фармацевтического использования (кроме перчаток и зондов);
- эластомерные составляющие для лиофилизированных изделий (см. ИСО 8362-5 и ИСО 8536-6).

4 Требования

4.1 Устойчивость при стерилизации паром

Эластомерные составляющие не должны терять своих обязательных биологических, химических и физических характеристик после двойной стерилизации насыщенным паром по 30 мин при температуре (121 ± 2) °С.

4.2 Химические требования

Эластомерные составляющие должны соответствовать химическим требованиям, приведенным в таблице 1.

Эластомеры разделяют на следующие типы:

- тип I: отвечает самым строгим требованиям и является предпочтительным;
- тип II: не отвечает данным строгим требованиям по стабильности химического состава, необходимого для сохранения механических свойств, требуемых для специальных применений (например, многократное прокалывание).

Методы, применяемые для определения химических характеристик эластомерных составляющих, приведены в приложениях А—J.

5 Приготовление проб

Берут произвольную, типичную для каждой партии, пробу эластомерных составляющих в их первоначальном виде. Число выбранных эластомерных частей должно быть таким, как обозначено в соответствующих международных стандартах (см. раздел 3).

Таблица 1 — Химические требования к веществам, экстрагируемым при автоклавировании

Характеристика	Требования	Исследовать как описано в пункте/ приложении
Мутность	Тип I: Не более мутный, чем контрольная взвесь II	А.1
	Тип II: Не более мутный, чем контрольная взвесь III	
Цвет	Типы I и II: Не более интенсивного цвета, чем контрольный раствор GY_5	А.2
Кислотность/ щелочность	Типы I и II: ≤ 0,3 мл раствора гидроксида натрия, *c* (NaOH) = 0,01 моль/л или ≤ 0,8 мл соляной кислоты, *c* (HCl) = 0,01 моль/л	В

Окончание таблицы 1

Характеристика	Требования	Исследовать как описано в пункте/ приложении
УФ-спектр поглощения	Тип I: ≤ 0,2 AU по всему диапазону от 220 до 360 нм	C
	Тип II: ≤ 4,0 AU по всему диапазону от 220 до 360 нм	
Содержание восстановителей (окисляемых веществ)	Тип I: ≤ 3,0 мл раствора тиосульфата натрия, c ($Na_2S_2O_3$) = 0,01 моль/л	D
	Тип II: ≤ 7,0 мл раствора тиосульфата натрия, c ($Na_2S_2O_3$) = 0,01 моль/л	
Экстрагируемые тяжелые металлы	Типы I и II: ≤ 2,0 мг/л	E
Экстрагируемый цинк	Типы I и II: ≤ 5,0 мг/л	F
Экстрагируемый аммиак	Типы I и II: ≤ 2,0 мг/л	G
Осадок при выпаривании	Тип I: ≤ 2,0 мг/50 мл	H
	Тип II: ≤ 4,0 мг/50 мл	
Летучие сульфиды	Типы I и II: Черное пятно на ацетатной бумаге не должно быть больше или темнее, чем контроль (0,154 мг Na_2S на каждые 20 $см^2$ площади поверхности пробки)	I
Проводимость	Тип I: ≤ 15 мкСм/см	G
	Тип II: ≤ 30 мкСм/см	
Примечание — Для контроля системы можно приготовить бланковую пробу, где применимо, но коррекция результата с использованием бланкового результата разрешена, только если таковая упоминается в соответствующем приложении.		

6 Приборы и реагенты

6.1 Используют только промышленно выпускаемые химически чистые реагенты. Следует обратиться к приложению А для приготовления стандартных растворов.

6.2 Используют очищенную воду, приготовленную дистилляцией или любым другим подходящим методом. Ее проводимость должна быть менее 3,0 мкСм/см.

Примечание — Очищенная вода согласно различным национальным фармакопеям соответствует воде класса 1 и класса 2 согласно ИСО 3696.

6.3 Стеклопосуда должна быть изготовлена из боросиликатного стекла.

7 Приготовление исследуемых растворов

7.1 Эластомерные составляющие должны обрабатываться в их исходном виде.

7.2 Помещают определенное число целых эластомерных составляющих в колбу с широким горлом и добавляют 300 мл очищенной воды на каждые 150 $см^2$ площади поверхности эластомерных составляющих. Накрывают горлышко колбы, например, алюминиевой фольгой или перевернутой мензуркой из боросиликатного стекла. Взвешивают колбу с содержимым. Нагревают в автоклаве так, чтобы температура (121 ± 2) °С достигалась через 20—30 мин, и поддерживают при этой температуре 30 мин. Остужают до комнатной температуры в течение примерно 30 мин. При необходимости восстанавливают первоначальную массу очищенной водой (если не использовались плотно закрытые емкости).

Встряхивают этот раствор (раствор S_1) и немедленно отделяют его от эластомерных составляющих. Раствор S_1 встряхивают перед каждым исследованием.

7.3 Готовят бланковый («холостой») раствор (раствор S_0) таким же образом, как и раствор S_1, за исключением того, что 300 мл очищенной воды используют без эластомерных составляющих.

7.4 Используют полученные согласно описанию растворы S_1 и S_0 для проведения химических исследований.

Приложение А
(обязательное)

Вид раствора

А.1 Мутность раствора S_1

А.1.1 Общая часть

Определение может проводиться инструментально, с использованием нефелометра, или визуальным сравнением.

А.1.2 Визуальное сравнение со стандартами

А.1.2.1 Реагенты

А.1.2.1.1 Раствор сульфата гидразина

Растворяют 1,0 г сульфата гидразина в воде и разводят водой до 100 мл. Оставляют на 4—6 ч.

А.1.2.1.2 Раствор гексаметилентетрамина

Растворяют 2,5 г гексаметилентетрамина в 25,0 мл воды в 100-миллилитровой колбе со стеклянной пробкой.

А.1.2.1.3 Основная взвесь

К раствору гексаметилентетрамина в колбе добавляют 25,0 мл раствора сульфата гидразина. Смешивают и оставляют на 24 ч. Эта взвесь остается стабильной 2 мес при хранении в стеклянной емкости без дефектов поверхности. От взвеси, прилипающей к стеклу, следует избавиться. Хорошо перемешивают перед использованием.

А.1.2.1.4 Стандартная взвесь

Разводят 15,0 мл основной взвеси водой до 1000 мл. Эта взвесь должна быть свежеприготовленной и не должна храниться более 24 ч.

А.1.2.1.5 Контрольные взвеси

Готовят стандартные взвеси в соответствии с таблицей А.1. Хорошо перемешивают перед использованием.

Таблица А.1

В миллилитрах

Состав	I	II	III
Контрольная взвесь	5,0	10,0	30,0
Вода	95,0	90,0	70,0

А.1.2.2 Процедура

Используют одинаковые пробирки из бесцветного, прозрачного, нейтрального стекла, с плоским основанием и внутренним диаметром от 15 до 25 мм. Наполняют одну пробирку на 40 мм раствором S_1, а три другие настолько же контрольными взвесями (см. таблицу А.1). Сравнивают растворы при рассеянном дневном свете, через 5 мин после приготовления контрольных взвесей, вертикально, на черном фоне. Условия освещения должны быть такими, чтобы контрольная взвесь I могла быть легко отличена от воды, а контрольная взвесь II могла быть легко отличена от контрольной взвеси I.

А.1.3 Инструментальное определение нефелометром

Контрольные взвеси, приготовленные по А.1.2.1.5, представляют следующие пределы:

Контрольная взвесь II: 6 FTU[1)] (эластомеры типа I);

Контрольная взвесь III 18 FTU (эластомеры типа II).

Регулярно проверяют прибор, чтобы убедиться, что он правильно определяет эти пределы.

А.1.4 Выражение результатов

Записывают результат как «соответствующий»/«несоответствующий» требованиям типа I или типа II (см. таблицу 1).

А.2 Окраска раствора S_1

А.2.1 Реагенты

А.2.1.1 Основной желтый раствор

Растворяют 46 г хлорида железа примерно в 900 мл смеси [из 25 мл концентрированной соляной кислоты (~36 %) и 975 мл воды] и дополняют до 1000 мл той же смесью. Титруют (см. А.2.1.2) и доводят концентрацию раствора до 45,0 мг $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ на миллилитр путем добавления той же смеси. Следует защищать раствор от воздействия света.

[1)] Единицы мутности по формазину (ЕМФ).

А.2.1.2 Титрование

В 250-миллилитровую коническую колбу, оснащенную притертой стеклянной пробкой, помещают 10,0 мл основного раствора, 15 мл воды, 5 мл концентрированной соляной кислоты и 4 г йодида калия. Закрывают колбу, ставят в темное место на 15 мин и затем добавляют 100 мл воды. Титруют освобожденный йод с 0,1 моль/л тиосульфата натрия, используя 0,5 мл раствора крахмала (А.2.1.8), добавленного в конце титрования, в качестве индикатора.

1 мл 0,1 моль/л тиосульфата натрия эквивалентен 27,03 мг $FeCl_3 \cdot 6H_2O$.

А.2.1.3 Основной красный раствор

Разводят 60 г хлористого кобальта примерно в 900 мл смеси (25 мл концентрированной соляной кислоты и 975 мл воды) и дополняют до 1000 мл той же смесью. Титруют (см. А.2.1.4) и доводят концентрацию раствора до 59,5 мг $CoCl_2 \cdot 6H_2O$ на миллилитр путем добавления той же смеси.

А.2.1.4 Титрование

В 250-миллилитровую коническую колбу, оснащенную притертой стеклянной пробкой, помещают 5,0 мл основного раствора, 5 мл разбавленного раствора перекиси водорода и 10 мл 300 г/л раствора гидроксида натрия. Осторожно кипятят 10 мин, остужают и добавляют 60 мл разведенной серной кислоты (А.2.1.7) и 2 г йодида калия. Закрывают колбу и растворяют осадок легким взбалтыванием. Титруют освобожденный йод с 0,1 моль/л тиосульфата натрия, используя 0,5 мл раствора крахмала (А.2.1.8), добавленного в конце титрования, в качестве индикатора. Конечная точка достигнута, когда раствор станет розовым.

1 мл 0,1 моль/л тиосульфата натрия эквивалентен 23,79 мг $CoCl_2 \cdot 6H_2O$.

А.2.1.5 Основной синий раствор

Разводят 63 г медного купороса примерно в 900 мл смеси (25 мл концентрата соляной кислоты и 975 мл воды) и дополняют до 1000 мл той же смесью. Титруют (см. А.2.1.6) и доводят концентрацию раствора до 62,4 мг $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ на миллилитр путем добавления той же смеси.

А.2.1.6 Титрование

В 250-миллилитровую коническую колбу, оснащенную притертой стеклянной пробкой, помещают 10,0 мл основного раствора, 50 мл воды, 12 мл разбавленной уксусной кислоты (~12 %) и 3 г йодида калия. Титруют освобожденный йод с 0,1 моль/л тиосульфата натрия, используя 0,5 мл раствора крахмала (А.2.1.8), добавленного в конце титрования, в качестве индикатора. Конечная точка достигнута, когда раствор приобретет легкий бледно-коричневый оттенок.

1 мл 0,1 моль/л тиосульфата натрия эквивалентен 24,97 мг $CuSO_4 \cdot 5H_2O$.

А.2.1.7 Серная кислота, разбавленная

Готовят раствор, содержащий 98 г серной кислоты на литр воды.

А.2.1.8 Раствор крахмала

Растирают 1,0 г растворимого крахмала с 5 мл воды и, помешивая, выливают смесь в 100 мл кипящей воды, содержащей 10 мг йодида ртути.

А.2.1.9 Стандартный раствор

Из трех основных растворов готовят стандартный раствор, как указано в таблице А.2.

Таблица А.2 — Стандартный раствор GY

В миллилитрах

Стандартный раствор	Основной желтый раствор	Основной красный раствор	Основной синий раствор
GY (зеленовато-желтый)	9,6	0,2	0,2

А.2.1.10 Контрольный раствор

Из стандартного раствора готовят контрольный раствор, как указано в таблице А. 3. Контрольный раствор готовят непосредственно перед использованием.

Таблица А. 3 — Контрольный раствор GY_5

В миллилитрах

Контрольный раствор	Стандартный раствор GY	Соляная кислота (10 г/л HCl)
GY_5	3,0	97,0

А.2.2 Процедура

Используют одинаковые пробирки из бесцветного, прозрачного, нейтрального стекла, с плоским основанием и внутренним диаметром от 15 до 25 мм. Наполняют одну пробирку на 40 мм раствором S_1, а другую на столько же

контрольным раствором (см. таблицу А.3). Сравнивают растворы при рассеянном дневном свете, вертикально, на белом фоне.

Используя одинаковые пробирки из бесцветного, прозрачного, нейтрального стекла, с плоским основанием и внешним диаметром от 15 до 25 мм, сравнивают исследуемую жидкость с контрольным раствором (см. таблицу А.3). Глубина слоя должна составлять 40 мм. Сравнивают цвета при рассеянном дневном свете, вертикально, на белом фоне.

А.2.3 Выражение результатов

Записывают результат как «соответствующий»/«несоответствующий» требованию (см. таблицу 1).

Приложение В
(обязательное)

Кислотность или щелочность

В.1 Общая часть

В зависимости от состава некоторые виды химических соединений в эластомерных составляющих содержат ингредиенты, способные действовать как кислоты или щелочи. При экстракции кислотного или щелочного материала могут произойти изменения кислотности, которые могут негативно повлиять на стабильность фармацевтического продукта. Такие изменения показателя кислотности могут быть определены потенциометрическим измерением водного экстракта с помощью электрода для измерения pH. Тем не менее, потенциометрическое определение может привести к ложным результатам, если измерения проводят в небуферных системах около pH 7. Таким образом, для определения кислотности или щелочности рекомендуется использовать метод титрования.

В.2 Реагенты

В.2.1 Раствор бромотимольного синего

Растворяют 50 мг бромотимольного синего в смеси 4 мл 0,02 моль/л гидроксида натрия и 20 мл этилового спирта (~96 %) и разводят водой до 100 мл.

В.2.2 Перемена цвета

От pH 5,8 (желтый) до pH 7,4 (синий) или наоборот.

В.2.3 Исследование на чувствительность

К 0,3 мл раствора бромотимольного синего добавляют 100 мл негазированной воды. Раствор будет желтым. Потребуется не более чем 0,1 мл 0,02 моль/л гидроксида натрия, чтобы раствор изменил цвет на синий.

В.3 Процедура

Добавляют 0,1 мл раствора бромотимольного синего к 20 мл тестового раствора S_1. Титруют, используя 0,01 моль/л гидроксида натрия или 0,01 моль/л соляной кислоты.

Выражают результат как число миллилитров гидроксида натрия или соляной кислоты, поглощенное 20 мл тестового раствора S_1 (до одной десятой). Потребуется не более чем 0,3 мл 0,01 моль/л гидроксида натрия или 0,8 мл 0,01 моль/л соляной кислоты для получения синего или желтого цвета соответственно.

В.4 Выражение результатов

Записывают результат как «соответствующий»/«несоответствующий» требованию (см. таблицу 1).

Приложение С
(обязательное)

УФ-спектры поглощения

С.1 Общая часть

Ультрафиолетовый (UV) спектр поглощения для экстрактов эластомерных материалов зависит, в основном, от вида окислителя или антиоксиданта, присутствующего в исследуемом эластомерном материале. Данный тип исследования применим ко всем продуктам из вулканизированной резины и обычно проводится с использованием водного экстракта.

С.2 Процедура

Исследования проводят в течение 5 ч после приготовления раствора S_1. Фильтруют тестовый раствор S_1 через мембранный фильтр (размер пор примерно 0,45 мкм), если необходимо отфильтровать частицы, способные послужить препятствием рассеянному свету. Помещают раствор в кварцевую клетку размером 1 $см^2$ в сканирующем UV-спектрометре, с бланковым раствором S_0 в контрольной клетке для получения спектра диапазона волн от 220 до 360 нм.

Если необходимо разбавление, отмечают фактор разведения.

Используют этот фактор при определении соответствия.

С.3 Выражение результатов

Записывают результат как отмеченный график, показывающий соотношение абсорбции (коэффициента затухания) и длины волны, а также как «соответствующий»/«несоответствующий» требованиям типа I или типа II (см. таблицу 1).

Приложение D
(обязательное)

Восстановители (окисляемые вещества)

D.1 Общая часть

Подвергаясь процессам экстракции в водной среде, исследуемый эластомерный материал в зависимости от своего состава может выделять окисляемые вещества. Наиболее распространенными вероятными экстрагируемыми веществами из эластомерных составляющих являются вулканизирующие добавки, ускорители и продукты их реакций. Эта категория материалов может включать в себя один или несколько следующих компонентов: сера, тиурамы, сульфенамиды, тиазолы, дитиокарбаматы, сложные органические амины, фенольные смолы и органические пероксиды.

Экстракцию восстановителей (окисляемых веществ) проводят в условиях, моделирующих те, которым эластомерные составляющие обычно подвергаются при стерилизации в паровом автоклаве.

D.2 Реагенты

D.2.1 Серная кислота, разбавленная

Готовят раствор, содержащий 98 г серной кислоты на литр воды.

D.2.2 Раствор крахмала

Растирают 1,0 г растворимого крахмала с 5 мл воды и, помешивая, выливают смесь в 100 мл кипящей воды, содержащей 10 мг йодида ртути.

D.3 Процедура

Проводят исследование в течение 4 ч после приготовления раствора S_1. К 20,0 мл раствора S_1 добавляют 1 мл разбавленной серной кислоты и 20,0 мл с 0,002 моль/л перманганата калия. Кипятят 3 мин. Остужают. Добавляют 1 г йодида калия или 2 мл 10 %-ного раствора йодида калия в воде и титруют немедленно с 0,01 моль/л тиосульфата натрия, используя 0,25 мл раствора крахмала в качестве индикатора. Также проводят титрование, используя 20,0 мл бланкового раствора S_0.

Выражают результат в виде разницы, в миллилитрах, между объемами титрирующего раствора, требуемого для раствора S_1 и раствора S_0 (до одной десятой).

D.4 Выражение результатов

Записывают результат как «соответствующий»/«несоответствующий» требованиям типа I или типа II (см. таблицу 1).

Приложение Е
(обязательное)

Экстрагируемые тяжелые металлы

Е.1 Общая часть

Экстракция ионов металлов достаточно распространена из-за присутствия минеральных наполнителей и определенных окисей металлов, используемых для улучшения вулканизации. Уровни этих металлов могут контролироваться изготовителем резины путем осторожного выбора материала и тщательной инспекции поставок.

Экстракцию тяжелых металлов проводят в условиях, моделирующих те, которым эластомерные составляющие обычно подвергаются при стерилизации в паровом автоклаве.

Е.2 Реагенты

Е.2.1 Стандартный электролит для свинцевания

Готовят водный раствор, содержащий 2,0 мг/л Pb, из нитрата свинца [$Pb(NO_3)_2$].

Е.2.2 Тиоацетамидовый реагент

К 0,2 мл 40 г/л раствора тиоацетамида в воде добавляют 1 мл смеси из 5 мл воды, 15 мл 1 моль/л гидроксида натрия и 20 мл глицерола (85 %). Нагревают на водяной бане 20 с. Реагент готовят непосредственно перед использованием.

Е.2.3 Буферный раствор pH 3,5

Растворяют 25,0 г ацетата аммония в 25 мл воды и добавляют 38,0 мл соляной кислоты (Е.2.4). При необходимости регулируют разбавленной соляной кислотой (Е.2.5) или разбавленным аммиаком (Е.2.6). Разводят до 100 мл водой.

Е.2.4 Соляная кислота

Разводят 70 г концентрированной соляной кислоты [от 35,0 % до 37,0 % (по массе) HCl] водой до 100 мл.

Е.2.5 Соляная кислота, разбавленная

Разводят 20 г концентрированной соляной кислоты [от 35,0 % до 37,0 % (по массе) HCl] водой до 100 мл.

Е.2.6 Аммиак, разбавленный

Разводят 41 г концентрированного аммиака [от 25,0 % до 30,0 % (по массе) аммиака] водой до 100 мл.

Е.3 Процедура

К 12 мл раствора S_1 добавляют 2 мл буферного раствора pH 3,5 (Е.2.3). Перемешивают и добавляют к 1,2 мл тиоацетамидового реагента (Е.2.2). Немедленно перемешивают. Таким же образом готовят контрольный раствор, смешивая 10 мл электролита для свинцевания (Е.2.1), как предписано, и 2 мл раствора S_1.

Через 2 мин какой-либо оттенок коричневого цвета в тестовом растворе не должен быть более интенсивным, чем в контрольном растворе, что соответствует концентрации тяжелых металлов в 2 мг/л.

Е.4 Выражение результатов

Записывают результат как «соответствующий»/«несоответствующий» требованию (см. таблицу 1).

Приложение F
(обязательное)

Экстрагируемый цинк

F.1 Процедура

Большинство соединений резины нуждаются в небольшой порции оксида цинка для поддержки процесса вулканизации и улучшения определенных физических характеристик. Как следствие, ионы цинка могут экстрагироваться водными жидкостями.

F.2 Процедура

F.2.1 Добавляют 1 мл 0,01 моль/л соляной кислоты к 20 мл раствора S_1.

F.2.2 Готовят, по меньшей мере, три калибровочных раствора из стандартного цинксодержащего (1 г/л Zn) электролита путем разведения 0,1 моль/л соляной кислоты и воды для получения концентрации кислоты, сходной с концентрацией в тестовом растворе. Готовят калибровочные растворы с концентрациями, включающими ожидаемую концентрацию цинка в исследуемом растворе.

F.2.3 Измеряют значение поглощения исследуемого раствора и калибровочных растворов при 213,9 нм, используя атомно-абсорбционный спектрометр с соответствующей лампой для определения содержания цинка.

Если необходимо разбавление исследуемого раствора, записывают кратность разведения, которую необходимо учитывать при вычислении результатов.

Выражают результат в виде мг/л Zn в растворе S_1 (до одной десятой).

F.3 Выражение результатов

Записывают результат как «соответствующий»/«несоответствующий» требованию (см. таблицу 1).

Приложение G
(обязательное)

Экстрагируемый аммиак

G.1 Общая часть

Вымывание следов аммиака в основном наблюдается в стандартных соединениях природных эластомеров. Обычно это вызвано присутствием белкового материала или аминов в природном полимере изопрен.

Экстракцию аммиака проводят в условиях, моделирующих те, которым эластомерные составляющие обычно подвергаются при стерилизации в паровом автоклаве.

G.2 Реагенты

G.2.1 Гидроксид натрия

Готовят разведенный раствор гидроксида натрия (8,5 г NaOH на 100 мл).

G.2.2 Щелочной тетрайодомеркурат калия

Растворяют 11 г йодида калия и 15 г йодида ртути в воде и дополняют водой до 100 мл.

Непосредственно перед использованием смешивают один объем этого раствора с равным объемом 250 г/л раствора гидроксида натрия.

G.3 Процедура

Готовят 5 мл щелочного раствора S_1, если необходимо, путем добавки отмеренного объема разбавленного раствора гидроксида натрия и разводят водой до 15 мл. К раствору добавляют 0,3 мл раствора щелочного тетрайодомеркурата калия. Готовят контрольный раствор, добавив к 10 мл стандартного раствора аммиака (содержащего 1 мг/л NH_3) такой же объем разбавленного раствора гидроксида натрия, как для раствора S_1, разводя до 15 мл водой и добавляя 0,3 мл раствора щелочного тетрайодомеркурата калия. Помещают растворы в пробирки и закупоривают их.

Через 30 с какой-либо оттенок желтого цвета в тестовом растворе не должен быть более интенсивным, чем в контрольном растворе, что соответствует 2 мг/л NH_3 в растворе S_1.

G.4 Выражение результатов

Записывают результат как «соответствующий»/«несоответствующий» требованию (см. таблицу 1).

Приложение Н
(обязательное)

Осадок после выпаривания

Н.1 Общая часть

В зависимости от состава резиновые соединения могут выделять различные количества нелетучих твердых тел при экстракции.

Экстракцию нелетучих твердых тел проводят в условиях, моделирующих те, которым эластомерные составляющие обычно подвергаются при стерилизации в паровом автоклаве.

Условия определяют по массе, остающейся после выпаривания до высушивания.

Н.2 Процедура

Высушивают выпарную чашку при температуре не более 105 °С, остужают в десикаторе и взвешивают. Добавляют известный объем (по меньшей мере, 50,0 мл) раствора S_1 и выпаривают до высушивания при температуре не более 105 °С. Остужают в десикаторе и взвешивают еще раз.

Выражают результат как число миллиграммов осадка на 50 мл раствора S_1 (до одной десятой).

Н.3 Выражение результатов

Записывают результат как «соответствующий»/«несоответствующий» требованиям типа I или типа II (см. таблицу 1).

Приложение I
(обязательное)

Летучие сульфиды

I.1 Общая часть

Обычные системы вулканизации используют серные или серосодержащие соединения в целях поперечного связывания. Резиновые материалы, вулканизированные с использованием таких соединений, могут образовывать летучие сульфиды под воздействием водной экстрагирующей среды, особенно при кислотных значениях pH. Выделяемые сульфиды могут быть обнаружены визуально по реакции со свинцовой бумагой.

I.2 Реагенты

I.2.1 Лимонная кислота

Готовят 20 г/л водный раствор.

I.2.2 Свинцовая бумага

Погружают фильтровальную бумагу массой около 80 г на квадратный метр в смесь одного объема разбавленной уксусной кислоты [(120 ± 5) г/л] и 10 объемов раствора ацетата свинца (содержащего 95 г/л ацетата свинца). После сушки обрезают бумагу соответственно размеру горлышка используемой колбы.

I.2.3 Сульфид натрия ($Na_2S \cdot 9H_2O$)

I.2.4 Раствор ацетата свинца

Готовят 95 г/л раствора в негазированной воде.

I.2.5 Уксусная кислота, разбавленная

Разводят 12 г ледяной уксусной кислоты водой до 100 мл.

Раствор содержит не менее чем 115 г/л и не более чем 125 г/л $C_2H_4O_2$ (молекулярная масса 60,1).

I.3 Процедура

Помещают резину, по необходимости разрезанную на части, общей площадью поверхности (20 ± 2) $см^2$ в 250-миллилитровую коническую колбу и добавляют 50 мл 20 г/л раствора лимонной кислоты. Кладут лист свинцовой бумаги на горлышко колбы и закрепляют его перевернутой стеклянной мензуркой. Нагревают в автоклаве при температуре (121 ± 2) °С в течение 30 мин. Ни одно из черных пятен на бумаге не должно быть более ярким, чем произведенное контролем, приготовленным в то же время и тем же методом, с использованием 0,154 мг сульфида натрия ($Na_2S \cdot 9H_2O$) и 50 мл 20 г/л раствора лимонной кислоты.

Крайне гигроскопический характер сульфида натрия требует особого внимания во избежание ошибок.

I.4 Выражение результатов

Записывают результат как «соответствующий«/«несоответствующий» требованию (см. таблицу 1).

Приложение J
(справочное)

Проводимость

J.1 Общая часть

Под воздействием водной экстрагирующей среды эластомерные составляющие могут выделять вещества, повышающие проводимость экстрагирующей среды.

J.2 Процедура

J.2.1 Следующее исследование проводят в течение 4 ч после приготовления тестового раствора S_1.

J.2.2 Используют только емкости из боросиликатного стекла, которые были специально отведены для определения проводимости.

J.2.3 Промывают замеряющие электроды (платиновые электроды или электоды, покрытые губчатой платиной) несколько раз очищенной водой, а затем дважды бланковым раствором S_0.

J.2.4 Измеряют проводимость бланкового раствора S_0. Она должна быть менее 3,0 мкСм /см при температуре (20 ± 1) °С.

J.2.5 Промывают замеряющие электроды, по меньшей мере, дважды тестовым раствором S_1 и затем замеряют проводимость раствора S_1.

J.2.6 Если измерения проводят при температуре, отличной от (20 ± 1) °С, то необходимо провести коррекцию температуры.

J.3 Выражение результатов

Отмечают проводимость растворов S_1 и S_0 в микросименсах на сантиметр (мкСм/см).

Приложение ДА
(справочное)

Сведения о соответствии ссылочных международных стандартов национальным стандартам Российской Федерации

Таблица ДА.1

Обозначение ссылочного международного стандарта	Степень соответствия	Обозначение и наименование соответствующего национального стандарта
ИСО 8362-2:2008	—	*
ИСО 8362-5:1995	—	*
ИСО 8536-2:2001	—	*
ИСО 8536-6:1995	—	*
ИСО 11040-2:1994	—	*
ИСО 11040-5:2001	—	*

* Соответствующий национальный стандарт отсутствует. До его утверждения рекомендуется использовать перевод на русский язык данного международного стандарта. Перевод данного международного стандарта находится в Федеральном информационном фонде технических регламентов и стандартов.

Библиография

[1] ИСО 48:1994 Каучук вулканизированный или термопластичный. Определение твердости (10 до 100 IRHD)
[2] ИСО 247:1990 Каучук. Определения содержания золы
[3] ИСО 2781:1988 Резина вулканическая или термопластичная. Определение плотности
[4] ИСО 3696:1987 Вода для лабораторного анализа. Технические требования и методы испытаний
[5] ИСО 7886-1:1993 Шприцы стерильные для подкожных инъекций одноразового применения. Часть 1. Шприцы для ручного использования
[6] ИСО 8871-2:2003 Элементы эластомерные для устройств, используемых для парентерального введения препаратов, и фармацевтического назначения. Часть 2. Идентификация и описание
[7] ИСО 8871-3:2003 Элементы эластомерные для устройств, используемых для парентерального введения препаратов, и фармацевтического назначения. Часть 3. Определение числа отделившихся частиц

УДК 615.014.423.87:006.354 ОКС 11.120 Р19 ОКП 93 9000

Ключевые слова: эластомерные составляющие, парентеральные системы, фармацевтика

Редактор *О.А. Стояновская*
Технический редактор *В.Н. Прусакова*
Корректор *В.Е. Нестерова*
Компьютерная верстка *В.И. Грищенко*

Сдано в набор 17.05.2011. Подписано в печать 01.06.2011. Формат 60x84 1/8. Бумага офсетная. Гарнитура Ариал.
Печать офсетная. Усл. печ. л. 2,79. Уч.-изд. л. 1,65. Тираж 94 экз. Зак. 438.

ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ», 123995 Москва, Гранатный пер., 4.
gost.e-ecolog.ru gost.e-ecolog.ru
Набрано во ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ» на ПЭВМ.
Отпечатано в филиале ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ» — тип. «Московский печатник», 105062 Москва, Лялин пер., 6.

gost.e-ecolog.ru