

### 3.3. КОНТЕЙНЕРИ ДЛЯ КРОВІ ЛЮДИНИ ТА КОМПОНЕНТІВ КРОВІ, МАТЕРІАЛИ, ЩО ВИКОРИСТОВУЮТЬ ДЛЯ ЇХ ВИРОБНИЦТВА; КОМПЛЕКТИ ДЛЯ ПЕРЕЛИВАННЯ КРОВІ, МАТЕРІАЛИ, ЩО ВИКОРИСТОВУЮТЬ ДЛЯ ЇХ ВИРОБНИЦТВА; ШПРИЦИ

#### ▼3.3.1.▲. МАТЕРІАЛИ ДЛЯ КОНТЕЙНЕРІВ ДЛЯ КРОВІ ЛЮДИНИ ТА КОМПОНЕНТІВ КРОВІ

▼ Наведена нижче загальна стаття має інформаційний характер.▲

ПРИМІТКА: для матеріалів на основі пластифікованого полівінілхлориду для контейнерів для водних розчинів для внутрішньовенного введення — див. 3.1.14.

Пластмасові контейнери для забору, зберігання, переробки й уведення крові і її компонентів можуть бути виготовлені з одного або декількох полімерів із додаванням певних добавок, якщо потрібно.

Якщо весь контейнер або частина контейнера складається з матеріалу, описаного в статті Фармакопеї, якість матеріалу контролюють методами, зазначеними в цьому розділі (див. ▼3.2.2.▲. «Матеріали на основі пластифікованого полівінілхлориду для контейнерів для крові людини та компонентів крові»).

За звичайних умов використання матеріали і контейнери, виготовлені з таких матеріалів, не виділяють мономерів або інших речовин у кількостях, які могли б бути шкідливими, і не призводять до аномальних змін крові або компонентів крові.

#### ▼3.3.2.▲. МАТЕРІАЛИ НА ОСНОВІ ПЛАСТИФІКОВАНОГО ПОЛІВІНІЛХЛОРИДУ ДЛЯ КОНТЕЙНЕРІВ ДЛЯ КРОВІ ЛЮДИНИ ТА КОМПОНЕНТІВ КРОВІ

▼ Наведена нижче загальна стаття має інформаційний характер.▲

#### ВИЗНАЧЕННЯ

Матеріали на основі пластифікованого полівінілхлориду, одержаного полімеризацією вінілхлориду, що містять не менше 55 % полівінілхлориду і різні добавки.

Матеріали на основі пластифікованого полівінілхлориду для контейнерів для крові людини та компонентів крові характеризуються природою і співвідношенням речовин, що використовуються для їх виробництва.

#### ВИРОБНИЦТВО

Матеріали на основі пластифікованого полівінілхлориду одержують методами полімеризації, що гарантують залишковий вміст вінілхлориду менше 0.0001 % (1 ppm).

■ **Вінілхлорид.** Парофазна газова хроматографія (2.2.28).

*Розчин внутрішнього стандарту.* 10 мкл ефіру Р уводять у 20.0 мл диметилацетаміду Р за допомогою мікрошприца, занурюючи кінчик голки в розчинник. Безпосередньо перед використанням одержаний розчин розводять диметилацетамідом Р у 1000 разів.

*Випробовуваний розчин.* 1.000 г випробовуваного матеріалу поміщають флакон місткістю 50 мл і додають 10.0 мл розчину внутрішнього стандарту. Флакон герметично закривають пробкою. Струшують, уникаючи контакту між пробкою і рідиною. Флакон поміщають на водяну баню за температури  $(60 \pm 1)^\circ\text{C}$  і витримують протягом 2 год.

*Основний розчин вінілхлориду.* Готують у витяжній шафі. 50.0 мл диметилацетаміду Р поміщають у флакон місткістю 50 мл, герметично закривають пробкою і зважують з точністю до 0.1 мг. Наповнюють поліетиленовий або поліпропіленовий шприц місткістю 50 мл газоподібним вінілхлоридом Р, залишають газ у контакті зі шприцом приблизно 3 хв, спорожняють шприц і знову наповнюють 50 мл газоподібного вінілхлориду Р. Приєднують до шприца гіподермальну голку й знижують об'єм газу в шприці від 50 мл до 25 мл. Повільно вводять 25 мл вінілхлориду, що залишились у флаконі, обережно струшуючи й уникаючи контакту між рідиною і голкою. Знову зважують флакон; збільшення маси має становити приблизно 60 мг (1 мкл одержаного розчину містить приблизно 1.2 мкг вінілхлориду). Залишають на 2 год. Основний розчин зберігають у холодильнику.

*Еталонний розчин вінілхлориду.* До 1 об'єму основного розчину вінілхлориду додають 3 об'єми диметилацетаміду Р.

**Розчини порівняння.** 10.0 мл розчину внутрішнього стандарту поміщають у кожний з шести флаконів місткістю 50 мл, флакони герметично закривають пробками. У п'ять флаконів вводять за допомогою мікрошприца 1 мкл, 2 мкл, 3 мкл, 5 мкл і 10 мкл еталонного розчину вінілхлориду відповідно. Одержані в такий спосіб шість розчинів містять відповідно 0 мкг, приблизно 0.3 мкг, 0.6 мкг, 0.9 мкг, 1.5 мкг і 3 мкг вінілхлориду. Флакони струшують, уникаючи контакту між пробкою і рідиною. Флакони поміщають на водяну баню за температури  $(60 \pm 1)^\circ\text{C}$  і витримують протягом 2 год.

**Колонка:**

- **матеріал:** нержавіюча сталь;
- **розмір:** 3 м × 3 мм;
- **нерухома фаза:** діатоміт для газової хроматографії силанізований Р із нанесеними 5 % (м/м) диметилстеариламіду Р і 5 % (м/м) макроголу 400 Р.

**Газ-носіє:** азот для хроматографії Р.

**Лінійна швидкість газу-носія:** 30 мл/хв.

**Температура:**

- **колонка:**  $45^\circ\text{C}$ ;
- **блок вводу проб:**  $100^\circ\text{C}$ ;
- **детектор:**  $150^\circ\text{C}$ .

**Детектор:** полуменево-іонізаційний.

**Інжекція:** ▽ 1 мл ▴.

**Нормування:**

- **вінілхлорид:** не більше 0.0001 % (1 ppm).

#### Добавки

Залежно від передбачуваного використання полімерів вони містять добавки для оптимізації технологічного процесу або хімічних, фізичних і механічних властивостей полімерів. ▽ Якщо не обґрунтовано та не дозволено інше ▴, добавки вибирають з наведеного нижче переліку, в якому для кожної добавки зазначено граничний допустимий вміст:

- ди(2-етилгексил)фталат (добавка 01 до пластмаси) (не більше 40 %);
- цинку октаноат (цинку 2-етилгексаноат) (добавка 02 до пластмаси) (не більше 1 %);
- кальцію стеарат, або цинку стеарат, або суміш цих компонентів (не більше 1 %);
- *N,N'*-діацилетилендіамін (добавка 03 до пластмаси) (не більше 1 %);
- не більше 10 % однієї з таких епоксидованих олій або 10 % суміші обох компонентів:
  - епоксидована соєва олія (добавка 04 до пластмаси), з вмістом кисню в епоксидній групі від 6 % до 8 % і йодним числом не більше 6;
  - епоксидована льняна олія (добавка 05 до пластмаси), з вмістом кисню в епоксидній групі не більше 10 % і йодним числом не більше 7;

- циклогексан 1,2-дикарбонової кислоти діізононіловий ефір (добавка 24 до пластмаси) (не більше 45 %);

- бутирил три-*n*-гексил цитрат (добавка 25 до пластмаси) (не більше 45 %);
- трис(2-етилгексил) тримелітат (добавка 26 до пластмаси) (не більше 45 %);
- біс(2-етилгексил) терефталат (добавка 27 до пластмаси) (не більше 45 %). ▴

Постачальник матеріалу має бути здатним довести, що кількісний і якісний склад типового зразка є відповідним для кожної виробничої серії.

▽ Кров і компоненти крові мають різні вимоги, наприклад, щодо газового обміну, температури зберігання та механічних властивостей контейнерів. Крім того, на стабільність і якість крові або компонентів крові, що зберігаються в контейнерах, можуть впливати пластифікатори/добавки, наявні в матеріалах, що використовувались у складі контейнерів. Для забезпечення стабільності крові та компонентів крові під час їх виготовлення та зберігання матеріали, що використовуються для виробництва контейнерів, мають бути ретельно підібраними відповідно до передбачуваного застосування. ▴

#### ВЛАСТИВОСТІ

Майже безбарвний або блідо-жовтого кольору порошок, або кульки, або гранули, або після трансформування напівпрозорі пластинки різної товщини зі слабким запахом. Під час спалювання виділяють густий чорний дим.

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

*Зразки випробовуваного матеріалу, якщо потрібно, розрізають на частини з розміром сторони не більше 1 см.*

До 2.0 г випробовуваного матеріалу додають 200 мл ефіру, вільного від пероксидів, Р і нагрівають зі зворотним холодильником протягом 8 год. Розділяють залишок В і розчин А фільтруванням.

Розчин А упарюють насухо за умов зниженого тиску на водяній бані за температури  $30^\circ\text{C}$ . Одержаний залишок розчиняють у 10 мл толуолу Р (розчин А1). Залишок В розчиняють у 60 мл етиленхлориду Р, нагріваючи на водяній бані зі зворотним холодильником, і фільтрують. Одержаний розчин додають по краплях й інтенсивно струшуючи до 600 мл гептану Р, нагрітого майже до кипіння. Коагулят В1 і органічний розчин розділяють гарячим фільтруванням. Останній охолоджують; відділяють осад В2, що утворюється, і фільтрують через скляний фільтр (40) (2.1.2).

А. Абсорбційна спектрофотометрія в інфрачервоному діапазоні (2.2.24).

*Підготування зразка.* Коагулят В1 розчиняють у 30 мл тетрагідрофурану Р і додають 40 мл етанолу Р невеликими порціями, струшуючи. Осад В3 відділяють

фільтруванням і сушать у вакуумі за температури не більше 50 °С над фосфору(V) оксидом Р. Декілька міліграмів осаду В3 розчиняють у 1 мл тетрагідрофурану Р, поміщають декілька крапель одержаного розчину на диск натрію хлориду й упарюють насухо у сушильній шафі за температури від 100 °С до 105 °С.

*Відповідність:* спектру ФСЗ полівінілхлориду.

**В.** ▽Добавки 01, 24, 25, 26 і 27 до пластмаси (див. «Випробування»)▲.

## ВИПРОБУВАННЯ

*Зразки випробовуваного матеріалу, якщо потрібно, розрізають на частини з розміром сторони не більше 1 см.*

**Розчин S1.** 5.0 г випробовуваного матеріалу поміщають у колбу для спалювання, додають 30 мл сірчаної кислоти Р і нагрівають до одержання чорної сироподібної маси. Охолоджують і обережно додають 10 мл водню пероксиду розчину концентрованого Р. Обережно нагрівають. Охолоджують і додають 1 мл водню пероксиду розчину концентрованого Р; повторюють почергово випарювання і додавання водню пероксиду розчину до одержання безбарвної рідини. Зменшують об'єм приблизно до 10 мл, охолоджують і доводять об'єм водою Р до 50.0 мл.

**Розчин S2.** 25 г випробовуваного матеріалу поміщають у колбу з боросилікатного скла, додають 500 мл води Р і закривають шийку колби лабораторною склянкою з боросилікатного скла. Нагрівають в автоклаві за температури (121 ± 2) °С протягом 20 хв. Охолоджують і декантують розчин. Доводять об'єм розчину водою Р до 500 мл.

**Прозорість розчину S2 (2.2.1).** Розчин S2 має бути прозорим.

**Кольоровість розчину S2 (2.2.2, метод II).** Розчин S2 має бути безбарвним.

**Кислотність або лужність.** До 100 мл розчину S2 додають 0.15 мл ВРР-індикатора розчину Р; забарвлення розчину має змінитися на синє в разі додавання не більше 1.5 мл 0.01 М розчину натрію гідроксиду. До 100 мл розчину S2 додають 0.2 мл метилового оранжевого розчину Р; забарвлення розчину має змінитися від жовтого до оранжевого в разі додавання не більше 1.0 мл 0.01 М розчину хлористоводневої кислоти.

**Оптична густина (2.2.25).** 100.0 мл розчину S2 упарюють насухо. Залишок розчиняють у 5.0 мл гексану Р. Оптична густина одержаного розчину в діапазоні від 250 нм до 310 нм не має перевищувати 0.25.

**Відновні речовини.** Випробування проводять протягом 4 год після приготування розчину S2.

До 20.0 мл розчину S2 додають 1 мл сірчаної кислоти розведеної Р і 20.0 мл 0.002 М розчину калію перманганату. Кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 3 хв і відразу охолоджують. Додають 1 г калію йодиду Р і відразу титрують 0.01 М розчином натрію тіосульфату, використовуючи як індикатор 0.25 мл крохмалю розчину Р. Паралельно проводять контрольний дослід, використовуючи 20 мл води Р. Різниця між двома об'ємами титранту не має перевищувати 2.0 мл.

**Аміни ароматичні первинні.** Не більше 0.002 % (20 ppm).

До 2.5 мл розчину А1, одержаного під час випробування «Ідентифікація», додають 6 мл води Р і 4 мл 0.1 М розчину хлористоводневої кислоти. Інтенсивно струшують і видаляють верхній шар. До нижнього шару додають 0.4 мл свіжоприготованого розчину 10 г/л натрію нітриту Р. Перемішують і залишають на 1 хв. Додають 0.8 мл розчину 25 г/л амонію сульфату Р, залишають на 1 хв і додають 2 мл розчину 5 г/л нафтилетилендіаміну дигідрохлориду Р. Через 30 хв будь-яке забарвлення одержаного розчину має бути не інтенсивнішим за забарвлення еталона, приготованого паралельно до випробовуваного розчину із використанням суміші 1 мл розчину 0.01 г/л нафтиламіну Р у 0.1 М розчині хлористоводневої кислоти, 5 мл води Р і 4 мл 0.1 М розчину хлористоводневої кислоти замість водного шару.

▽Добавки 01, 24, 25 26 і 27 до пластмаси. Газова хроматографія (2.2.28) у поєднанні з мас-спектрометрією (2.2.43).

*Розчин внутрішнього стандарту S3:* розчин 1 мг/мл ди-*n*-октилфталату Р у тетрагідрофурані для хроматографії Р.

*Розчин внутрішнього стандарту S4:* розчин 5 мкг/мл ди-*n*-октилфталату Р у етанолі Р.

*Випробовуваний розчин.* 0.2 г випробовуваного матеріалу розрізають на частини розміром приблизно 0.5 см. Частини розчиняють у 12.5 мл розчину внутрішнього стандарту S3, використовуючи магнітний змішувач зі стрижнем, покритим політетрафторетиленом. Повне розчинення випробовуваного матеріалу досягається після перемішування впродовж приблизно 20–30 хв. Полівінілхлорид осаджується у вигляді білого порошку додаванням по краплях 37.5 мл етанолу Р. Центрифугують, надалі 1.0 мл надосадової рідини (супернатанта) доводять етанолом Р до об'єму 50 мл. Кінцева концентрація внутрішнього стандарту у випробовуваному розчині має становити 5 мкг/мл.

Вихідні розчини зберігаються за температури 4 °С до 2 тижнів.

**Вихідний розчин (а).** 20.0 мг ФСЗ добавки 01 до пластмаси розчиняють у розчині внутрішнього стандарту S4 і доводять розчином внутрішнього стандарту S4 до об'єму 20.0 мл.

**Вихідний розчин (b).** 20.0 мг ФСЗ добавки 24 до пластмаси розчиняють у розчині внутрішнього стандарту S4 і доводять розчином внутрішнього стандарту S4 до об'єму 20.0 мл.

**Вихідний розчин (c).** 20.0 мг ФСЗ добавки 25 до пластмаси розчиняють у розчині внутрішнього стандарту S4 і доводять розчином внутрішнього стандарту S4 до об'єму 20.0 мл.

**Вихідний розчин (d).** 20.0 мг ФСЗ добавки 26 до пластмаси розчиняють у розчині внутрішнього стандарту S4 і доводять розчином внутрішнього стандарту S4 до об'єму 20.0 мл.

**Вихідний розчин (e).** 20.0 мг ФСЗ добавки 27 до пластмаси розчиняють у розчині внутрішнього стандарту S4 і доводять розчином внутрішнього стандарту S4 до об'єму 20.0 мл.

**Розчини порівняння (a1)-(a5).** Готують 5 розчинів порівняння з концентрацією 10-40 мкг/мл ФСЗ добавки 01 до пластмаси, розбавленням вихідного розчину (а) розчином внутрішнього стандарту S4.

**Розчини порівняння (b1)-(b5).** Готують 5 розчинів порівняння з концентрацією 10-40 мкг/мл ФСЗ добавки 24 до пластмаси, розбавленням вихідного розчину (b) розчином внутрішнього стандарту S4.

**Розчини порівняння (c1)-(c5).** Готують 5 розчинів порівняння з концентрацією 10-40 мкг/мл ФСЗ добавки 25 до пластмаси, розбавленням вихідного розчину (c) розчином внутрішнього стандарту S4.

**Розчини порівняння (d1)-(d5).** Готують 5 розчинів порівняння з концентрацією 10-40 мкг/мл ФСЗ добавки 26 до пластмаси, розбавленням вихідного розчину (d) розчином внутрішнього стандарту S4.

**Розчини порівняння (e1)-(e5).** Готують 5 розчинів порівняння з концентрацією 10-40 мкг/мл ФСЗ добавки 27 до пластмаси, розбавленням вихідного розчину (e) розчином внутрішнього стандарту S4.

**Колонка:**

- матеріал: кварц;
- розмір: 30 м × 0.25 мм;
- нерухома фаза: феніл(5)(метил)(95)полісилоксан Р (товщина шару – 0.25 мкм).

**Газ-носії: гелій для хроматографії Р.**

**Лінійна швидкість газу-носія:** 1 мл/хв.

**Поділ потоку:** 1:20.

**Температура:**

	Час (хв)	Температура (°C)
Колонка	0–3.3	100 → 200
	3.3–20	200 → 250
	20–22.5	250

	22.5–23	250 → 270
	23–25	270
	25–25.6	270 → 320
	25.6–30.6	320
Блок вводу проб		300

**Детектор:** мас-спектрометр, як зазначено нижче; параметри детектора встановлюють відповідно до критеріїв придатності системи:

- квадрупольний мас-спектрометр з іонізацією електронним ударом (70 eV);
- температура джерела випромінювання іона: 230 °C;
- система реєстрації: режим повного сканування ( $m/z = 40 - 350$ ) і режим реєстрації індивідуальних іонів (англ. — single-ion monitoring, SIM);
- час затримки виходу розчинника: 2.5 хв;
- параметри мас-спектрометра встановлюють за фрагментометричним режимом (SIM), як зазначено нижче:

Речовина	Іон 1 [m/z]	Іон 2 [m/z]	Іон 3 [m/z]
Добавка 01 до пластмаси	149	167	279
Добавка 24 до пластмаси	155	127	299
Добавка 25 до пластмаси	71	213	315
Добавка 26 до пластмаси	305	193	323
Добавка 27 до пластмаси	261	149	167
ДпОР (ди-н-октилфталат) (внутрішній стандарт)	149	279	167

**Інжекція:** 1 мкл.

**Відносне утримування** до ди-н-октилфталату (час утримування ди-н-октилфталату — приблизно 22 хв): добавки 01 до пластмаси — приблизно 0.80; добавки 24 до пластмаси — приблизно 0.95–1.09; добавки 27 до пластмаси — приблизно 1.02; добавки 25 до пластмаси — приблизно 1.14; добавки 26 до пластмаси — приблизно 1.34.

Специфічність детектування перевіряється контролем трьох різних іонів для кожної речовини з використанням мас-спектрометра в режимі SIM. Коефіцієнти (відношення) іонів визначаються з площ піків після інжекції стандартного розчину. Коефіцієнти (К), що зазначені нижче в таблиці, наведені для інформації.

Речовина	Іон 1 [m/z]	Іон 2 [m/z]	Іон 3 [m/z]	К іонів 2/1, (%)	К іонів 3/1, (%)
Добавка 01 до пластмаси	149	167	279	50	30
Добавка 24 до пластмаси	155	127	299	30	13
Добавка 25 до пластмаси	71	213	315	45	20
Добавка 26 до пластмаси	305	193	323	55	20
Добавка 27 до пластмаси	261	149	167	130	85

ДпОР (внутрішній стандарт)	149	279	167	/	/
----------------------------------	-----	-----	-----	---	---

Придатність системи:

- *ступінь розділення*: не менше 1.5 між піками добавки 27 до пластмаси й внутрішнього стандарту для випробовуваної добавки 27 до пластмаси;
- *збіжність*: відносне стандартне відхилення для часу утримування піка добавки до пластмаси, визначене після 6 інжекцій розчину порівняння для кожної добавки до пластмаси, що лежить у середині діапазону калібрування (наприклад, 20 мкг/мл), має становити не більше 1.0 %; відносне стандартне відхилення, розраховане для відношення площі піка добавки до пластмаси до площі піка внутрішнього стандарту, після 6 інжекцій розчину порівняння для кожної добавки до пластмаси, що лежить у середині діапазону калібрування (наприклад, 20 мкг/мл), має становити не більше 3.0 %.

Відсотковий вміст добавок до пластмаси у випробовуваному матеріалі визначають за допомогою калібрувальної кривої, що отримана з розчинами порівняння.

*Нормування*:

- *добавка 01 до пластмаси*: не більше 40 %;
- *добавка 24 до пластмаси*: не більше 45 %;
- *добавка 25 до пластмаси*: не більше 45 %;
- *добавка 26 до пластмаси*: не більше 45 %;
- *добавка 27 до пластмаси*: не більше 45 %.

**Добавка 03 до пластмаси.** Осад В2, одержаний під час випробування «Ідентифікація» і що міститься на скляному фільтрі (40) (2.1.2), промивають *етанолом Р*. Фільтр висушують до постійної маси над *фосфору(V) оксидом Р* і зважують. Маса залишку не має перевищувати 20 мг.

Абсорбційна спектрофотометрія в інфрачервоному діапазоні (2.2.24).

*Підготування зразка*: одержаний залишок. Якщо кількість залишку є недостатньою для приготування диска, записують спектр залишку, розташованого між двома пластинами, прозорими для інфрачервоного випромінювання, або випробовують у режимі ослабленого повного відбиття (англ. – attenuated total reflectance, ATR).

*Відповідність*: спектру ФСЗ добавки 03 до пластмаси.

**Добавки ▼04 і 05▲ до пластмаси.** Тонкошарова хроматографія (2.2.27).

*Розчини порівняння.* Готують розчини 10 мг/мл ▼ФСЗ добавки 04 до пластмаси й ФСЗ добавки 05 до пластмаси▲ відповідно в *толуолі Р*.

*Пластинка*: ТШХ-пластинка із шаром силікагелю  $F_{254} Р$ .

*Рухома фаза*: *толуол Р*.

*Нанесення*: 0.5 мл розчину А1, що одержаний під час випробування «Ідентифікація», у вигляді смуги розміром 30 мм × 3 мм і по 5 мкл кожного з розчинів порівняння

*Відстань, що має пройти рухома фаза*: 2/3 довжини пластинки.

*Висушування*: на повітрі.

▼*Виявлення*▲: пластинку витримують у парі йоду протягом 5 хв.

Хроматограму проглядають і визначають положення зони, що відповідає добавкам 04 і 05 до пластмаси ( $R_F = 0$ ). Збирають ділянку силікагелю, що відповідає цій зоні. В аналогічний спосіб збирають відповідну ділянку силікагелю як контрольний зразок. Збовтують окремо обидва зразки з 40 мл *метанолу Р* протягом 15 хв. Одержану суміш фільтрують, промивають двома порціями *метанолу Р* по 10 мл кожна, додають їх до фільтрату і упарюють насухо. Різниця мас обох залишків не має перевищувати 10 мг.

**Барій.** Не більше 0.0005 % (5 ppm).

Атомно-емісійна спектрометрія з індуктивно зв'язаною плазмою (2.2.57).

*Випробовуваний розчин.* 1.0 г випробовуваного матеріалу спалюють у кварцовому тиглі. Залишок розчиняють у 10 мл *хлористоводневої кислоти Р* і упарюють насухо на водяній бані. Залишок розчиняють у 20 мл 0.1 М розчину *хлористоводневої кислоти*.

*Розчин порівняння.* Розчин, що містить 0.25 ppm барію, готують розведенням *барію еталонного розчину (50 ppm Ва) Р 0.1 М розчином хлористоводневої кислоти*.

*Довжина хвилі*: вимірюють інтенсивність емісії за довжини хвилі 455.40 нм, проводячи корегування спектрального фону за довжини хвилі 455.30 нм.

Перевіряють відсутність барію у *хлористоводневій кислоті*, що використовують.

**Кадмій.** Не більше 0.00006 % (0.6 ppm).

Атомно-абсорбційна спектрометрія (2.2.23, метод І).

*Випробовуваний розчин.* 10.0 мл розчину S1 упарюють насухо. Залишок розчиняють у 5 мл 1% розчину (об/об) *хлористоводневої кислоти Р*, фільтрують і доводять об'єм фільтрату тим самим розчинником до 10.0 мл.

*Розчини порівняння.* Готують розведенням *кадмію еталонного розчину (0.1 % Cd) Р 1 % розчином (об/об) хлористоводневої кислоти Р*.

*Джерело випромінювання*: лампа з порожнистим кадмієвим катодом.

*Довжина хвилі*: 228.8 нм.

*Генератор атомної пари:* повітряно-ацетиленове полум'я.

Перевіряють відсутність кадмію у хлористоводневій кислоті, що використовують.

**Кальцій.** Не більше 0.07 %.

Атомно-емісійна спектрометрія з індуктивно зв'язаною плазмою (2.2.57).

*Випробовуваний розчин.* Використовують випробовуваний розчин, приготований для визначення барію.

*Розчин порівняння.* Розчин, що містить 50.0 ppm кальцію, готують розведенням кальцію еталонного розчину (400 ppm Ca)  $P$  0.1  $M$  розчином хлористоводневої кислоти.

*Довжина хвилі:* вимірюють інтенсивність емісії за довжини хвилі 315.89 нм, проводячи корегування спектрального фону за довжини хвилі 315.60 нм.

Перевіряють відсутність кальцію у хлористоводневій кислоті, що використовують.

**Олово.** Не більше 0.002 % (20 ppm).

Атомно-емісійна спектрометрія з індуктивно зв'язаною плазмою (2.2.57).

*Випробовуваний розчин.* Розчин S1 розводять водою  $P$  у 10 разів безпосередньо перед використанням.

*Розчин порівняння.* 2 мл олова еталонного розчину (5 ppm Sn)  $P$  поміщають у колбу місткістю 50 мл, що містить 5 мл 20% розчину (об/об) сірчаної кислоти  $P$ , і доводять водою  $P$  до об'єму 50 мл безпосередньо перед використанням.

*Довжина хвилі:* вимірюють інтенсивність емісії за довжини хвилі 189.99 нм, проводячи корегування спектрального фону за довжини хвилі 190.10 нм.

Перевіряють відсутність олова у сірчаній кислоті, що використовують.

**Цинк.** Не більше 0.2 %.

Атомно-абсорбційна спектрометрія (2.2.23, метод I).

*Випробовуваний розчин.* Розчин S1 розводять 0.1  $M$  розчином хлористоводневої кислоти в 100 разів.

*Розчини порівняння.* Готують розведенням цинку еталонного розчину (100 ppm Zn)  $P$  0.1  $M$  розчином хлористоводневої кислоти.

*Джерело випромінювання:* лампа із порожнистим цинковим катодом.

*Довжина хвилі:* 213.9 нм.

*Генератор атомної пари:* повітряно-ацетиленове полум'я.

Перевіряють відсутність цинку у хлористоводневій кислоті, що використовують.

**Важкі метали (2.4.8).** Не більше 0.005 % (50 ppm).

До 10 мл розчину S1 додають 0.5 мл фенолфталеїну розчину  $P$ , потім натрію гідроксиду розчин концентрований  $P$  до появи блідо-рожевого забарвлення і доводять водою  $P$  до об'єму 25 мл. 12 мл одержаного розчину мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням свинцю еталонного розчину (2 ppm Pb)  $P$ .

**Речовини, що екстрагуються водою.** Не більше 0.3 %.

50.0 мл розчину S2 упарюють насухо на водяній бані й сушать у сушильній шафі за температурі від 100 °C до 105 °C до постійної маси. Паралельно проводять контрольний дослід, використовуючи 50.0 мл води  $P$ . Маса сухого залишку не має перевищувати 7.5 мг з урахуванням контрольного дослід.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

Випробування проводять методом спалювання в колбі з киснем (2.5.10), використовуючи 50.0 мг випробовуваного матеріалу. Продукти спалювання збирають у 20 мл 1  $M$  розчину натрію гідроксиду. До одержаного розчину додають 2.5 мл азотної кислоти  $P$  і титрують 0.1  $M$  розчином срібла нітрату потенціометрично (2.2.20). Паралельно проводять контрольний дослід.

1 мл 0.1  $M$  розчину срібла нітрату відповідає 6.25 мг полівінілхлориду.

*Додаткові випробування для стерильних пластикових контейнерів для крові людини та компонентів крові наведені в розділі ▼ 3.3. «Контейнери для крові людини та компонентів крові, матеріали, що використовують для їх виробництва; комплекти для переливання крові, матеріали, що використовують для їх виробництва; шприци» ▲ й у відповідних підрозділах (статтях).*

*Додаткове випробування оптичної густини розчину антикоагулянту надано в ▼ загальній статті 3.3.6. ▲ «Стерильні контейнери з пластифікованого полівінілхлориду для крові людини, що містять розчин антикоагулянту».*

### ▼ 3.3.3. ▲ МАТЕРІАЛИ НА ОСНОВІ ПЛАСТИФІКОВАНОГО ПОЛІВІНІЛХЛОРИДУ ДЛЯ ТРУБОК, ЩО ВИКОРИСТОВУЮТЬ У КОМПЛЕКТАХ ДЛЯ ПЕРЕЛИВАННЯ КРОВІ ТА КОМПОНЕНТІВ КРОВІ

▼ Наведена нижче загальна стаття має інформаційний характер. ▲

## ВИЗНАЧЕННЯ

▼ Матеріали на основі пластифікованого полівінілхлориду, одержаного полімеризацією вінілхлориду, що містять не менше 55 % полівінілхлориду і різні добавки.

Матеріали на основі пластифікованого полівінілхлориду для трубок, що використовують у комплектах, для переливання крові та компонентів крові, характеризуються природою і співвідношенням речовин, що застосовуються для їх виробництва.

Пристрої для з'єднання трубок (connecting ports) також мають розглядатись як трубки. ▲

■

## ВИРОБНИЦТВО

Матеріали на основі пластифікованого полівінілхлориду одержують методами полімеризації, що гарантують залишковий вміст вінілхлориду менше 0.0001 % (1 ppm). ■

**Вінілхлорид.** Парофазна газова хроматографія (2.2.28).

*Розчин внутрішнього стандарту.* 10 мкл ефіру Р вводять у 20.0 мл диметилацетаміду Р за допомогою мікрошприца, занурюючи кінчик голки в розчинник. Безпосередньо перед використанням одержаний розчин розводять диметилацетамідом Р у 1000 разів.

*Випробовуваний розчин.* 1.000 г випробовуваного матеріалу поміщають у флакон місткістю 50 мл і додають 10.0 мл розчину внутрішнього стандарту. Флакон герметично закривають пробкою. Струшують, уникаючи контакту між пробкою і рідиною. Флакон поміщають на водяну баню за температури  $(60 \pm 1)^\circ\text{C}$  і витримують протягом 2 год.

*Основний розчин вінілхлориду.* Готують у витяжній шафі. 50.0 мл диметилацетаміду Р поміщають у флакон місткістю 50 мл, герметично закривають пробкою і зважують із точністю до 0.1 мг. Наповнюють поліетиленовий або поліпропіленовий шприц місткістю 50 мл газоподібним вінілхлоридом Р, залишають газ у контакті зі шприцом приблизно на 3 хв, спорожняють шприц і знову наповнюють 50 мл газоподібного вінілхлориду Р. Приєднують до шприца гіподермальну голку й знижують об'єм газу в шприці від 50 мл до 25 мл. Повільно вводять 25 мл вінілхлориду, що залишились, у флакон, обережно струшуючи й уникаючи контакту між рідиною і голкою. Знову зважують флакон; збільшення маси має становити приблизно 60 мг (1 мкл одержаного розчину містить приблизно 1.2 мкг вінілхлориду). Залишають на 2 год. Основний розчин зберігають у холодильнику.

*Еталонний розчин вінілхлориду.* До 1 об'єму основного розчину вінілхлориду додають 3 об'єми диметилацетаміду Р.

*Розчини порівняння.* 10.0 мл розчину внутрішнього стандарту поміщають у кожний із шести флаконів місткістю 50 мл, флакони герметично закривають пробками. У п'ять флаконів вводять за допомогою мікрошприца 1 мкл, 2 мкл, 3 мкл, 5 мкл і 10 мкл еталонного розчину вінілхлориду відповідно. Одержані в такий спосіб шість розчинів містять відповідно 0 мкг, приблизно 0.3 мкг, 0.6 мкг, 0.9 мкг, 1.5 мкг і 3 мкг вінілхлориду. Флакони струшують, уникаючи контакту між пробкою і рідиною. Флакони поміщають на водяну баню за температури  $(60 \pm 1)^\circ\text{C}$  і витримують упродовж 2 год.

*Колонка:*

— матеріал: нержавіюча сталь;

— розмір: 3 м × 3 мм;

— нерухома фаза: діатоміт для газової хроматографії силанізований Р із нанесеними 5 % (м/м) диметилстеариламідом Р і 5 % (м/м) макрогону 400 Р.

*Газ-носіє:* азот для хроматографії Р.

*Лінійна швидкість газу-носія:* 30 мл/хв.

*Температура:*

— колонка:  $45^\circ\text{C}$ ;

— блок вводу проб:  $100^\circ\text{C}$ ;

— детектор:  $150^\circ\text{C}$ .

*Детектор:* полуменево-іонізаційний.

*Інжекція:* ▼ 1 мкл ▲.

*Нормування:*

— вінілхлорид: не більше 0.0001 % (1 ppm).

## Добавки

▼ Залежно від передбачуваного використання полімерів вони можуть містити добавки для оптимізації технологічного процесу або хімічних, фізичних і механічних властивостей полімерів. Якщо не обґрунтовано й не дозволено інше, добавки вибирають із наведеного нижче переліку, в якому для кожної добавки зазначено граничний допустимий вміст:

— ди(2-етилгексил)фталат (добавка 01 до пластмаси) (не більше 40 %);

— циклогексан 1,2-дикарбонової кислоти діізонаміловий ефір (добавка 24 до пластмаси): не більше 45 %;

— бутирил три-*n*-гексил цитрат (добавка 25 до пластмаси) (не більше 45 %);

— трис(2-етилгексил) тримелітат (добавка 26 до пластмаси) (не більше 45 %);

— біс(2-етилгексил) терефталат (добавка 27 до пластмаси) (не більше 45 %).

Постачальник матеріалу має бути здатен довести, що кількісний і якісний склад типового зразка є відповідним для кожної виробничої серії.

Кров і компоненти крові мають різні вимоги, наприклад, щодо газового обміну, температури зберігання та механічних властивостей контейнерів. Крім того, на стабільність і якість крові або компонентів крові під час переливання можуть впливати пластифікатори/добавки, наявні в матеріалах, що використовувались у складі трубок. Для забезпечення стабільності крові та компонентів крові під час їх переливання матеріали, що використовуються для виробництва трубок, мають бути ретельно підібраними відповідно до передбачуваного застосування. ▲

## ВЛАСТИВОСТІ

Порошок, або кульки, або гранули безбарвні або блідо-жовтого кольору, або після трансформування трубки зі слабким запахом. Під час спалювання виділяють густий чорний дим.

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

*Зразки випробовуваного матеріалу, якщо потрібно, розрізають на частини з розміром сторони не більше 1 см.*

**A.** ▼ Абсорбційна спектрофотометрія в інфрачервоному діапазоні (2.2.24) ▲.

*Підготування зразка.* До 0.5 г випробовуваного матеріалу додають 30 мл *тетрагідрофурану Р*. Нагрівають, перемішуючи, на водяній бані у витяжній шафі протягом 10 хв. Матеріал повністю розчиняється. Додають *етанол Р* краплями, перемішуючи. Утворюється гранульований осад. Осад фільтрують і сушать за температури 60 °С. Осад випробовують методом абсорбційної спектрофотометрії в інфрачервоному діапазоні (2.2.24). 50 мг розчиняють у 2 мл *тетрагідрофурану Р* і наносять на предметне скло. Сушать у сушильній шафі за температури 80 °С. Одержану плівку фіксують на підхожій основі. Випробовують методом абсорбційної спектрофотометрії в інфрачервоному діапазоні (2.2.24).

*Відповідність:* спектру *ФСЗ полівінілхлориду*.

**B.** ▼ Добавки до пластмаси 01, 24, 25, 26 і 27 (див. «Випробування») ▲.

## ВИПРОБУВАННЯ

*Зразки випробовуваного матеріалу, якщо потрібно, розрізають на частини з розміром сторони не більше 1 см.*

**Розчин S1.** 5.0 г випробовуваного матеріалу поміщають у колбу для спалювання, додають 30 мл *сірчаної кислоти Р* і нагрівають до одержання чорної сиропоподібної маси. Охолоджують й обережно додають 10 мл *водню пероксиду розчину концентрованого Р*.

Обережно нагрівають. Охолоджують і додають 1 мл *водню пероксиду розчину концентрованого Р*; повторюють почергово випарювання і додавання водню пероксиду розчину до одержання безбарвної рідини. Зменшують об'єм приблизно до 10 мл, охолоджують і доводять об'єм *водною Р* до 50.0 мл.

**Розчин S2.** 25 г випробовуваного матеріалу поміщають у колбу з боросилікатного скла, додають 500 мл *води Р* і закривають шийку колби лабораторною склянкою з боросилікатного скла. Нагрівають в автоклаві за температури  $(121 \pm 2)$  °С протягом 20 хв. Охолоджують і декантують розчин. Доводять об'єм розчину *водною Р* до 500 мл.

**Прозорість розчину S2 (2.2.1).** Розчин S2 має бути прозорим.

**Кольоровість розчину S2 (2.2.2, метод II).** Розчин S2 має бути безбарвним.

▼ **Добавки 01, 24, 25, 26 і 27 до пластмаси.** Газова хроматографія (2.2.28) у поєднанні з мас-спектрометрією (2.2.43).

*Розчин внутрішнього стандарту S3:* розчин 1 мг/мл *ди-н-октилфталату Р* у *тетрагідрофурані* для *хроматографії Р*.

*Розчин внутрішнього стандарту S4:* розчин 5 мкг/мл *ди-н-октилфталату Р* у *етанолі Р*.

*Випробовуваний розчин.* 0.2 г випробовуваного матеріалу розрізають на частини розміром приблизно 0.5 см. Частини розчиняють у 12.5 мл розчину внутрішнього стандарту S3, використовуючи магнітний змішувач зі стрижнем, покритим політетрафторетиленом. Повне розчинення випробовуваного матеріалу досягається після перемішування впродовж приблизно 20–30 хв. Полівінілхлорид осаджується у вигляді білого порошку додаванням по краплях 37.5 мл *етанолу Р*. Центрифугують, надалі 1.0 мл надосадової рідини (супернатанта) доводять *етанолом Р* до об'єму 50 мл. Кінцева концентрація внутрішнього стандарту у випробовуваному розчині має становити 5 мкг/мл.

Вихідні розчини зберігаються за температури 4° С до 2 тижнів.

*Вихідний розчин (a).* 20.0 мг *ФСЗ добавки 01* до *пластмаси* розчиняють у розчині внутрішнього стандарту S4 і доводять розчином внутрішнього стандарту S4 до об'єму 20.0 мл.

*Вихідний розчин (b).* 20.0 мг *ФСЗ добавки 24* до *пластмаси* розчиняють у розчині внутрішнього стандарту S4 і доводять розчином внутрішнього стандарту S4 до об'єму 20.0 мл.

*Вихідний розчин (c).* 20.0 мг *ФСЗ добавки 25* до *пластмаси* розчиняють у розчині внутрішнього стандарту S4 і доводять розчином внутрішнього стандарту S4 до об'єму 20.0 мл.



**Вихідний розчин (d).** 20.0 мг **ФСЗ** дошки 26 до пластмаси розчиняють у розчині внутрішнього стандарту S4 і доводять розчином внутрішнього стандарту S4 до об'єму 20.0 мл.

**Вихідний розчин (e).** 20.0 мг **ФСЗ** дошки 27 до пластмаси розчиняють у розчині внутрішнього стандарту S4 і доводять розчином внутрішнього стандарту S4 до об'єму 20.0 мл.

**Розчини порівняння (a1)-(a5).** Готують 5 розчинів порівняння з концентрацією 10-40 мкг/мл **ФСЗ** дошки 01 до пластмаси розбавленням вихідного розчину (a) розчином внутрішнього стандарту S4.

**Розчини порівняння (b1)-(b5).** Готують 5 розчинів порівняння з концентрацією 10-40 мкг/мл **ФСЗ** дошки 24 до пластмаси розбавленням вихідного розчину (b) розчином внутрішнього стандарту S4.

**Розчини порівняння (c1)-(c5).** Готують 5 розчинів порівняння з концентрацією 10-40 мкг/мл **ФСЗ** дошки 25 до пластмаси розбавленням вихідного розчину (c) розчином внутрішнього стандарту S4.

**Розчини порівняння (d1)-(d5).** Готують 5 розчинів порівняння з концентрацією 10-40 мкг/мл **ФСЗ** дошки 26 до пластмаси розбавленням вихідного розчину (d) розчином внутрішнього стандарту S4.

**Розчини порівняння (e1)-(e5).** Готують 5 розчинів порівняння з концентрацією 10-40 мкг/мл **ФСЗ** дошки 27 до пластмаси розбавленням вихідного розчину (e) розчином внутрішнього стандарту S4.

**Колонка:**

- **матеріал:** кварц;
- **розмір:** 30 м × 0.25 мм;
- **нерухома фаза:** феніл(5)(метил)(95)полісілоксан Р (товщина шару — 0.25 мкм).

**Газ-носії:** гелій для хроматографії Р.

**Лінійна швидкість газу-носія:** 1 мл/хв.

**Поділ потоку:** 1:20.

**Температура:**

	Час (хв)	Температура (°C)
Колонка	0–3.3	100 → 200
	3.3–20	200 → 250
	20–22.5	250
	22.5–23	250 → 270
	23–25	270
	25–25.6	270 → 320
	25.6–30.6	320
Блок вводу проб		300

**Детектор:** мас-спектрометр, як зазначено нижче; параметри детектора встановлюють відповідно до критеріїв придатності системи:

- квадрупольний мас-спектрометр з іонізацією електронним ударом (70 eV);
- **температура джерела випромінювання іона:** 230 °C;

- **система реєстрації:** режим повного сканування ( $m/z = 40 - 350$ ) і режим реєстрації індивідуальних іонів (англ. — single-ion monitoring, SIM);
- **час затримки виходу розчинника:** 2.5 хв;
- параметри мас-спектрометра встановлюють за фрагментометричним режимом (SIM), як зазначено нижче:

Речовина	Іон 1 [m/z]	Іон 2 [m/z]	Іон 3 [m/z]
Добавка 01 до пластмаси	149	167	279
Добавка 24 до пластмаси	155	127	299
Добавка 25 до пластмаси	71	213	315
Добавка 26 до пластмаси	305	193	323
Добавка 27 до пластмаси	261	149	167
ДпОР (ди-н-октилфталат) (внутрішній стандарт)	149	279	167

**Інжекція:** 1 мл.

**Відносне утримування до ди-н-октилфталату** (час утримування ди-н-октилфталату — приблизно 22 хв): добавки 01 до пластмаси — приблизно 0.80; добавки 24 до пластмаси — приблизно 0.95–1.09; добавки 27 до пластмаси — приблизно 1.02; добавки 25 до пластмаси — приблизно 1.14; добавки 26 до пластмаси — приблизно 1.34.

Специфічність детектування перевіряється контролем трьох різних іонів для кожної речовини з використанням мас-спектрометра в режимі SIM. Коефіцієнти (відношення) іонів визначаються з площ піків після інжекції стандартного розчину. Коефіцієнти (К), що зазначені нижче в таблиці, наведені для інформації.

Речовина	Іон 1 [m/z]	Іон 2 [m/z]	Іон 3 [m/z]	К іонів 2/1, (%)	К іонів 3/1, (%)
Добавка 01 до пластмаси	149	167	279	50	30
Добавка 24 до пластмаси	155	127	299	30	13
Добавка 25 до пластмаси	71	213	315	45	20
Добавка 26 до пластмаси	305	193	323	55	20
Добавка 27 до пластмаси	261	149	167	130	85
ДпОР (внутрішній стандарт)	149	279	167	/	/

**Придатність системи:**

- **ступінь розділення:** не менше 1.5 між піками дошки 27 до пластмаси й внутрішнього стандарту для випробовуваної дошки 27 до пластмаси;
- **збіжність:** відносне стандартне відхилення для часу утримування піка дошки до пластмаси, визначене після 6 інжекцій розчину порівняння для кожної дошки до пластмаси, що лежить у середині діапазону калібрування (наприклад, 20 мкг/мл), має становити не більше 1.0 %; відносне стандартне відхилення, розраховане для відношення площі піка дошки до пластмаси до

площі піка внутрішнього стандарту, після 6 інжекцій розчину порівняння для кожної добавки до пластмаси, що лежить у середині діапазону калібрування (наприклад, 20 мкг/мл), має становити не більше 3.0 %.

Відсотковий вміст добавок до пластмаси у випробовуваному матеріалі визначають за допомогою калібрувальної кривої, що отримана з розчинами порівняння.

*Нормування:*

- *добавка 01 до пластмаси:* не більше 40 %;
- *добавка 24 до пластмаси:* не більше 45 %;
- *добавка 25 до пластмаси:* не більше 45 %;
- *добавка 26 до пластмаси:* не більше 45 %;
- *добавка 27 до пластмаси:* не більше 45 %.

**Барій.** Не більше 0.0005 % (5 ppm).

Атомно-емісійна спектрометрія з індуктивно зв'язаною плазмою (2.2.57).

*Випробовуваний розчин.* 1.0 г випробовуваного матеріалу спалюють у кварцовому тиглі. Залишок розчиняють у 10 мл *хлористоводневої кислоти Р* і упарюють насухо на водяній бані. Залишок розчиняють у 20 мл 0.1 М розчину *хлористоводневої кислоти*.

*Розчин порівняння.* Розчин, що містить 0.25 ppm барію, готують розведенням *барію еталонного розчину (50 ppm Ba) Р* 0.1 М розчином *хлористоводневої кислоти*.

*Довжина хвилі:* вимірюють інтенсивність емісії за довжини хвилі 455.40 нм, проводячи корегування спектрального фону за довжини хвилі 455.30 нм.

Перевіряють відсутність барію у *хлористоводневій кислоті*, що використовують.

**Кадмій.** Не більше 0.00006 % (0.6 ppm).

Атомно-абсорбційна спектрометрія (2.2.23, метод І).

*Випробовуваний розчин.* 10.0 мл розчину S1 упарюють насухо. Залишок розчиняють у 5 мл 1% розчину (об/об) *хлористоводневої кислоти Р*, фільтрують і доводять об'єм фільтрату тим самим розчинником до 10.0 мл.

*Розчини порівняння.* Готують розведенням *кадмію еталонного розчину (0.1 % Cd) Р* 1% розчином (об/об) *хлористоводневої кислоти Р*.

*Джерело випромінювання:* лампа з порожнистим кадмієвим катодом.

*Довжина хвилі:* 228.8 нм.

*Генератор атомної пари:* повітряно-ацетиленове полум'я.

Перевіряють відсутність кадмію у *хлористоводневій кислоті*, що використовують.

**Олово.** Не більше 0.002 % (20 ppm).

Атомно-емісійна спектрометрія з індуктивно зв'язаною плазмою (2.2.57).

*Випробовуваний розчин.* Розчин S1 розводять *водою Р* у 10 разів безпосередньо перед використанням.

*Розчин порівняння.* 2 мл *олова еталонного розчину (5 ppm Sn) Р* поміщають у колбу місткістю 50 мл, що містить 5 мл 20% розчину (об/об) *сірчаної кислоти Р*, і доводять *водою Р* до об'єму 50 мл безпосередньо перед використанням.

*Довжина хвилі:* вимірюють інтенсивність емісії за довжини хвилі 189.99 нм, проводячи корегування спектрального фону за довжини хвилі 190.10 нм.

Перевіряють відсутність олова у *сірчаній кислоті*, що використовують.

**Важкі метали (2.4.8, метод А).** Не більше 0.005 % (50 ppm).

До 10 мл розчину S1 додають 0.5 мл *фенолфталеїну розчину Р*, потім *натрію гідроксиду розчин концентрований Р* до появи блідо-рожевого забарвлення і доводять *водою Р* до об'єму 25 мл. 12 мл одержаного розчину мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням *свинцю еталонного розчину (2 ppm Pb) Р*.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

До 0.500 г випробовуваного матеріалу додають 30 мл *тетрагідрофурану Р* і нагрівають, перемішуючи, на водяній бані у витяжній шафі протягом 10 хв. Матеріал повністю розчиняється. Додають 60 мл *метанолу Р* краплями, перемішуючи. Утворюється гранульований осад полівінілхлориду. Залишають його на декілька хвилин. Продовжують додавання *метанолу Р* до припинення утворення осаду. Осад кількісно переносять на скляний фільтр (40) (2.1.2), використовуючи три невеликих порції *метанолу Р* для перенесення і промивання осаду. Висушують фільтр і осад за температури 60 °С до постійної маси і зважують.

*Додаткові випробування для стерильних комплектів наведені в загальній статті 3.3.7. «Комплекти для переливання крові та компонентів крові».*

### ▼ 3.3.4. ▲ СТЕРИЛЬНІ ПЛАСТМАСОВІ КОНТЕЙНЕРИ ДЛЯ КРОВІ ЛЮДИНИ ТА КОМПОНЕНТІВ КРОВІ

Пластмасові контейнери для забору, зберігання, переробки і введення крові та її компонентів виробляють з одного або кількох полімерів, якщо потрібно, використовуючи добавки. Склад матеріалу й умови виробництва контейнерів реєструються уповноваженими органами згідно з відповідним національним законодавством і міжнародними угодами.

Якщо склад матеріалів різних частин контейнерів відповідає конкретним специфікаціям, якість цих матеріалів контролюється методами, наведеними в цих специфікаціях (див. 3.1. «Матеріали, що використовують для виробництва контейнерів» і підрозділи ▼ й 3.3. «Контейнери для крові людини та компонентів крові, матеріали, що використовують для їх виробництва; комплекти для переливання крові та компонентів крові, матеріали, що використовують для їх виробництва; шприци» і підрозділи ▲).

Матеріали, відмінні від описаних у Фармакопеї, можуть бути використані за умови, що їх склад затверджений уповноваженим органом і що вироблені з них контейнери відповідають вимогам, ▼ наведеним у цій загальній статті ▲.

За звичайних умов використання матеріали не мають виділяти мономери або інші речовини у кількості, що могла б бути шкідливою або викликати аномальні зміни крові.

Контейнери можуть містити розчини антикоагулянтів, залежно від їх передбачуваного використання, і постачаються стерильними.

Кожний контейнер забезпечується пристроями, відповідними для передбачуваного застосування. Контейнер може бути виконаний у формі єдиного пристрою, або контейнер для забору крові може приєднуватися за допомогою однієї або декількох трубок до одного або декількох вторинних контейнерів, що забезпечує можливість розділення компонентів крові в замкнутій системі.

Вихідні отвори повинні мати форму і розміри, що забезпечують можливість відповідного з'єднання контейнера з пристроєм, який подає кров. Захисні покриття на голках для взяття крові та на додаткових елементах мають забезпечувати збереження стерильності. Вони мають легко зніматися і мати контроль ▼ першого розкриття ▲.

Місткість контейнерів пов'язана з номінальним об'ємом, встановленим національними органами, і з відповідним об'ємом розчину антикоагулянту. Номінальний об'єм — об'єм крові, яку належить зібрати в контейнер. Контейнери повинні мати таку форму, щоб після їх наповнення забезпечувалася можливість центрифугування.

Контейнери мають бути забезпечені відповідним пристроєм для підвішування або фіксації, який не перешкоджає забору, зберіганню, переробці або введенню крові.

Контейнери мають бути упаковані в герметичні захисні оболонки.

## ВЛАСТИВОСТІ

Контейнер має бути достатньо прозорим для візуального дослідження вмісту до і після взяття крові й достатньо еластичним для того, щоб забезпечити

мінімальний опір у процесі наповнення і звільнення від вмісту за нормальних умов застосування. Заповнений контейнер має містити не більше 5 мл повітря.

## ВИПРОБУВАННЯ

**Розчин S<sub>1</sub>.** 100 мл стерильного, вільного від пірогенів розчину 9 г/л натрію хлориду *P* поміщають у контейнер, закупорюють його і нагрівають в автоклаві так, щоб температура рідини утримувалася на рівні 110 °C протягом 30 хв.

Якщо випробовуваний контейнер містить розчин антикоагулянту, його спочатку звільняють від вмісту, промивають 250 мл води для ін'єкцій *P* із температурою (20 ± 1) °C і зливають промивні води.

**Розчин S<sub>2</sub>.** Контейнер заповнюють водою для ін'єкцій *P* до об'єму, що відповідає передбачуваному об'єму розчину антикоагулянту. Закупорюють контейнер і нагрівають в автоклаві так, щоб температура рідини утримувалася на рівні 110 °C протягом 30 хв. Після охолодження додають воду для ін'єкцій *P* до номінального об'єму контейнера.

Якщо аналізований контейнер містить розчин антикоагулянту, його спочатку звільняють від вмісту, потім промивають, як зазначено вище.

**Стійкість до центрифугування.** Контейнер наповнюють до номінального об'єму водою *P*, підкисленою 1 мл хлористоводневої кислоти розведеної *P*. Загортають контейнер в абсорбувальний папір, просочений розведеним у співвідношенні 1:5 бромфенолового синього розчином *P1* або іншим підходящим розчином індикатора й висушений. Центрифугують із прискоренням 5000 g протягом 10 хв. Не має спостерігатися деформації та протікання, помітного на індикаторному папері.

**Стійкість до розтягнення.** Контейнер наповнюють до номінального об'єму водою *P*, підкисленою 1 мл хлористоводневої кислоти розведеної *P*. Підвішують контейнер за допомогою пристрою для підвішування, розташованого на стороні контейнера, протилежній трубці для взяття крові, і докладають уздовж осі цієї трубки безпосереднє зусилля в 20 Н (2.05 кгс). Підтримують зусилля розтягнення протягом 5 с. Повторюють випробування, докладаючи зусилля до кожного з елементів для наповнення і звільнення від вмісту. Не має спостерігатися розривів і пошкоджень.

**Герметичність.** Контейнер, що пройшов випробування на стійкість до розтягнення, поміщають між двома пластинами, покритими абсорбувальним папером, просоченим розведеним у співвідношенні 1:5 бромфенолового синього розчином *P1* або іншим підходящим розчином індикатора й висушеним. Поступово докладають до пластин зусилля для стиснення

контейнера так, щоб його внутрішній тиск (тобто різниця між докладеним тиском і атмосферним тиском) протягом 1 хв досягав 67 кПа. Підтримують цей тиск протягом 10 хв. На індикаторному папері або в будь-якій точці приєднання (спаювання, з'єднання тощо) не має спостерігатися ознак просочування.

**Паропроникність.** Якщо контейнер містить розчин антикоагулянту, його наповнюють таким об'ємом розчину 9 г/л *натрію хлориду P*, що дорівнює об'єму крові, для якого призначений контейнер.

Якщо контейнер порожній, його наповнюють такою самою сумішшю розчину антикоагулянту й розчину натрію хлориду. Закупорюють контейнер, зважують і зберігають за температури  $(5 \pm 1) ^\circ\text{C}$  в атмосфері з відносною вологістю  $(50 \pm 5) \%$  протягом 21 доби. У кінці цього періоду втрата в масі не має перевищувати 1 %.

**Звільнення від вмісту під тиском.** Контейнер наповнюють до номінального об'єму *водою P* із температурою  $(5 \pm 1) ^\circ\text{C}$ . Приєднують пристрій для переливання крові без внутрішньовенної канюлі до однієї зі з'єднувальних ланок. Стискають контейнер так, щоб підтримувати в разі звільнення від вмісту внутрішній тиск (тобто різницю між докладеним тиском і атмосферним тиском) 40 кПа. Контейнер має звільнитися від вмісту протягом менше 2 хв.

**Швидкість наповнення.** Контейнер приєднують за допомогою трубки для відбору крові (сполученої з голкою) до резервуара, що містить відповідний розчин, в'язкість якого відповідає в'язкості крові, наприклад розчин 335 г/л *сахарози P* з температурою  $37 ^\circ\text{C}$ . Підтримують внутрішній тиск у резервуарі (тобто різницю між докладеним тиском і атмосферним тиском) на рівні 9.3 кПа; водночас основа резервуара й верхня частина контейнера розміщуються на одному рівні. Об'єм рідини, що надійшла в контейнер протягом 8 хв, має бути не менше номінального об'єму контейнера.

**Стійкість до коливань температури.** Контейнер поміщають у камеру з початковою температурою від  $20 ^\circ\text{C}$  до  $23 ^\circ\text{C}$ . Швидко охолоджують її глибоким заморожуванням до температури  $-80 ^\circ\text{C}$  і витримують за цієї температури протягом 24 год. Підвищують температуру до  $50 ^\circ\text{C}$  і витримують протягом 12 год. Охолоджують до кімнатної температури. Контейнер має витримувати випробування на стійкість до центрифугування, стійкість до розтягнення, герметичність, паропроникність, звільнення від вмісту під тиском і швидкість наповнення, зазначені вище.

**Прозорість.** Контейнер наповнюють до номінального об'єму вихідною суспензією (2.2.1), розведеною так, щоб оптична густина (2.2.25) за довжини хвилі 640 нм становила від 0.37 до 0.43 (фактор розведення — приблизно 1:16). Каламутність суспензії має

бути помітна порівнюючи з контейнером, заповненим *водою P*.

**Речовини, що екстрагуються.** Випробування проводять методами, розробленими так, щоб якомога ближче відтворювати умови контакту між контейнером і його вмістом, що виникають у реальних умовах застосування контейнера.

Умови контакту і випробування, які слід виконати для елюатів, визначені, відповідно до природи компонентів матеріалу, за конкретними вимогами для кожного типу контейнера.

#### Гемолітичні ефекти в буферних системах

*Основний буферний розчин.* 90.0 г *натрію хлориду P*, 34.6 г *динатрію гідрофосфату P* і 2.43 г *натрію дигідрофосфату P* розчиняють у *воді P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 1000 мл.

*Буферний розчин A<sub>0</sub>.* До 30.0 мл основного буферного розчину додають 10.0 мл *води P*.

*Буферний розчин B<sub>0</sub>.* До 30.0 мл основного буферного розчину додають 20.0 мл *води P*.

*Буферний розчин C<sub>0</sub>.* До 15.0 мл основного буферного розчину додають 85.0 мл *води P*.

1.4 мл розчину S<sub>2</sub> поміщають у кожну з трьох пробірок центрифуги. У пробірку I додають 0.1 мл буферного розчину A<sub>0</sub>, у пробірку II — 0.1 мл буферного розчину B<sub>0</sub> і в пробірку III — 0.1 мл буферного розчину C<sub>0</sub>. У кожну пробірку додають 0.02 мл свіжої гепаринізованої крові людини, ретельно перемішують і нагрівають на водяній бані за температури  $(30 \pm 1) ^\circ\text{C}$  протягом 40 хв. Використовують кров, зібрану заздалегідь менше як за 3 год, або кров, зібрану заздалегідь у розчин антикоагулянту — розчин цитрат-фосфат-декстрази (ЦФД) — менше як за 24 год до проведення випробування.

Готують три розчини, що містять відповідно:

3.0 мл буферного розчину A<sub>0</sub> і 12.0 мл *води P* (розчин A<sub>1</sub>),

4.0 мл буферного розчину B<sub>0</sub> і 11.0 мл *води P* (розчин B<sub>1</sub>),

4.75 мл буферного розчину B<sub>0</sub> і 10.25 мл *води P* (розчин C<sub>1</sub>).

До пробірок I, II і III відповідно додають 1.5 мл розчину A<sub>1</sub>, 1.5 мл розчину B<sub>1</sub> і 1.5 мл розчину C<sub>1</sub>. Паралельно готують три інші пробірки, замінюючи розчин S<sub>2</sub> *водою P*. Одночасно центрифугують пробірки з випробовуваними і контрольними розчинами точно за 2500 г в тій самій горизонтальній центрифугі протягом 5 хв. Після центрифугування вимірюють оптичну густина (2.2.25) надосадової рідини за довжини хвилі 540 нм, використовуючи як компенсаційну рідину основний буферний розчин. Гемолітичне число, у відсотках, обчислюють за формулою:

$$\frac{A_{\text{exp}}}{A_{100}} \times 100$$

де:

$A_{100}$  — оптична густина розчину в пробірці ІІІ;

$A_{\text{exp}}$  — оптична густина розчину в пробірці І або ІІ або для відповідних контрольних розчинів.

Гемолітичне число розчину в пробірці І має бути не більше 10 %, а гемолітичні числа розчинів у пробірці ІІ і у відповідній контрольній пробірці не мають відрізнятися більше як на 10 %.

**Стерильність (2.6.1).** Контейнери мають витримувати випробування на стерильність. За асептичних умов поміщають у контейнер 100 мл стерильного розчину 9 г/л натрію хлориду й струшують контейнер для забезпечення повного змочування внутрішньої поверхні. Фільтрують вміст контейнера через мембранний фільтр і поміщають мембрану у відповідне живильне середовище, відповідно до методу випробування на стерильність.

**Пірогени (2.6.8).** Розчин  $S_1$  має витримувати випробування на пірогени. Уводять на 1 кг маси кроля 10 мл розчину.

■

## ПАКУВАННЯ

Контейнери пакують у захисні оболонки.

У контейнері в разі витягання із захисної оболонки не має виявлятися просочування і наявності росту мікроорганізмів. Захисна оболонка має бути досить міцною для того, щоб витримувати обіг за звичайних умов.

Захисна оболонка має бути виконана так, щоб її не можна було розкрити й повторно герметизувати без видимих ознак порушення герметизації.

## МАРКУВАННЯ

Маркування контейнерів має відповідати національному законодавству і міжнародним угодам. На етикетці зазначають:

- назву й адресу виробника;
- номер серії, який дозволяє простежити історію контейнера і полімерного матеріалу, з якого він виготовлений.

Частина етикетки залишають незаповненою для:

- зазначення групи крові, номера посилання й іншої потрібної інформації згідно з національним законодавством і міжнародними угодами, а також забезпечення вільної площі для додаткового маркування.

На етикетці захисної оболонки або етикетці контейнера, видимій крізь оболонку, зазначають:

- дату закінчення терміну придатності;
- що витягнений із захисної оболонки контейнер слід використати протягом 10 діб.

Фарби або інші речовини, що використовуються для друкування або написання на етикетках, не мають дифундувати в пластичний матеріал контейнера і мають бути чітко помітні до моменту використання контейнера.

### ▼ 3.3.5▲. ПОРОЖНІ СТЕРИЛЬНІ КОНТЕЙНЕРИ З ПЛАСТИФІКОВАНОГО ПОЛІВІНІЛХЛОРИДУ ДЛЯ КРОВІ ЛЮДИНИ ТА КОМПОНЕНТІВ КРОВІ

▼ Наведена нижче загальна стаття має інформаційний характер.▲

## ВИЗНАЧЕННЯ

Якщо немає інших зазначень, відповідно до статті ▼ 3.3.4▲ «Стерильні пластмасові контейнери для крові людини та компонентів крові» природа і склад матеріалів, з яких виготовляють контейнери, мають відповідати вимогам статті ▼ 3.3.2▲ «Матеріали на основі пластифікованого полівінілхлориду для контейнерів для крові людини та компонентів крові».

## ВИПРОБУВАННЯ

Контейнери мають витримувати випробування, зазначені в статті ▼ 3.3.4▲ «Стерильні пластмасові контейнери для крові людини та компонентів крові» а також такі випробування для виявлення речовин, що екстрагуються.

**Розчин порівняння.** ▼ Воду  $P$ ▲ нагрівають у колбі з боросилікатного скла в автоклаві за температури 110 °С протягом 30 хв.

**Кислотність або лужність.** До об'єму розчину  $S_2$  (див. ▼ 3.3.4▲), що відповідає 4 % номінального об'єму контейнера, додають 0.1 мл фенолфталеїну розчину  $P$ . Розчин має залишатися безбарвним. Забарвлення розчину має змінитися до рожевого в разі додавання 0.4 мл 0.01  $M$  розчину натрію гідроксиду. Додають 0.8 мл 0.01  $M$  розчину хлористоводневої кислоти і 0.1 мл метилового червоного розчину  $P$ . Забарвлення розчину має змінитися до оранжево-червоного або червоного.

**Оптична густина (2.2.25).** Вимірюють оптичну густина розчину  $S_2$  в діапазоні від 230 нм до 360 нм, використовуючи розчин порівняння як компенсаційну рідину. Оптична густина в діапазоні від 230 нм до 250 нм

не має перевищувати 0.30 і в діапазоні від 251 нм до 360 нм не має перевищувати 0.10 (▼ див. 3.3.4▲).

**Відновні речовини.** Свіжоприготований розчин S<sub>2</sub> (див. ▼ 3.3.4▲) поміщають у колбу з боросилікатного скла в кількості, що відповідає 8 % від номінального об'єму контейнера. Одночасно з випробовуванням розчином в іншій колбі з боросилікатного скла готують холостий розчин, використовуючи такий самий об'єм свіжоприготованого розчину порівняння. До кожного розчину додають 20.0 мл 0.002 М розчину калію перманганату і 1 мл сірчаної кислоти розведеної Р. Витримують у захищеному від світла місці протягом 15 хв. До кожного розчину додають 0.1 г калію йодиду Р. Витримують у захищеному від світла місці протягом 5 хв і відразу титрують 0.01 М розчином натрію тіосульфату, використовуючи як індикатор 0.25 мл крохмалю розчину Р. Різниця між об'ємами титранту не має перевищувати 2.0 мл.

▼ **Добавки 01, 24, 25 26 і 27 до пластмаси.** Газова хроматографія (2.2.28) у поєднанні з мас-спектрометрією (2.2.43).

*Розчин внутрішнього стандарту S3:* розчин 1 мг/мл ди-*n*-октилфталату Р у тетрагідрофурані для хроматографії Р.

*Розчин внутрішнього стандарту S4:* розчин 5 мкг/мл ди-*n*-октилфталату Р в етанолі Р.

*Випробовуваний розчин.* 0.2 г випробовуваного матеріалу розрізають на частини розміром приблизно 0.5 см. Частини розчиняють у 12.5 мл розчину внутрішнього стандарту S3, використовуючи магнітний змішувач зі стрижнем, покритим політетрафторетиленом. Повне розчинення випробовуваного матеріалу досягається після перемішування впродовж приблизно 20-30 хв. Полівінілхлорид осаджується у вигляді білого порошку додаванням по краплях 37.5 мл етанолу Р. Центрифугують, надалі 1.0 мл надосадової рідини (супернатанта) доводять етанолом Р до об'єму 50 мл. Кінцева концентрація внутрішнього стандарту у випробовуваному розчині має становити 5 мкг/мл.

Вихідні розчини зберігаються за температури 4° С до 2 тижнів.

*Вихідний розчин (а).* 20.0 мг ФСЗ добавки 01 до пластмаси розчиняють у розчині внутрішнього стандарту S4 і доводять розчином внутрішнього стандарту S4 до об'єму 20.0 мл.

*Вихідний розчин (б).* 20.0 мг ФСЗ добавки 24 до пластмаси розчиняють у розчині внутрішнього стандарту S4 і доводять розчином внутрішнього стандарту S4 до об'єму 20.0 мл.

*Вихідний розчин (с).* 20.0 мг ФСЗ добавки 25 до пластмаси розчиняють у розчині внутрішнього стандарту S4 і доводять розчином внутрішнього стандарту S4 до об'єму 20.0 мл.

*Вихідний розчин (д).* 20.0 мг ФСЗ добавки 26 до пластмаси розчиняють у розчині внутрішнього стандарту S4 і доводять розчином внутрішнього стандарту S4 до об'єму 20.0 мл.

*Вихідний розчин (е).* 20.0 мг ФСЗ добавки 27 до пластмаси розчиняють у розчині внутрішнього стандарту S4 і доводять розчином внутрішнього стандарту S4 до об'єму 20.0 мл.

*Розчини порівняння (а1)-(а5).* Готують 5 розчинів порівняння з концентрацією 10–40 мкг/мл ФСЗ добавки 01 до пластмаси розбавленням вихідного розчину (а) розчином внутрішнього стандарту S4.

*Розчини порівняння (б1)-(б5).* Готують 5 розчинів порівняння з концентрацією 10–40 мкг/мл ФСЗ добавки 24 до пластмаси розбавленням вихідного розчину (б) розчином внутрішнього стандарту S4.

*Розчини порівняння (с1)-(с5).* Готують 5 розчинів порівняння з концентрацією 10–40 мкг/мл ФСЗ добавки 25 до пластмаси розбавленням вихідного розчину (с) розчином внутрішнього стандарту S4.

*Розчини порівняння (д1)-(д5).* Готують 5 розчинів порівняння з концентрацією 10–40 мкг/мл ФСЗ добавки 26 до пластмаси розбавленням вихідного розчину (д) розчином внутрішнього стандарту S4.

*Розчини порівняння (е1)-(е5).* Готують 5 розчинів порівняння з концентрацією 10–40 мкг/мл ФСЗ добавки 27 до пластмаси розбавленням вихідного розчину (е) розчином внутрішнього стандарту S4.

**Колонка:**

- *матеріал:* кварц;
- *розмір:* 30 м × 0.25 мм;
- *нерухома фаза:* феніл(5)(метил)(95)полісилоксан Р (товщина шару – 0.25 мкм).

*Газ-носії:* гелій для хроматографії Р.

*Лінійна швидкість газу-носія:* 1 мл/хв.

*Поділ потоку:* 1:20.

*Температура:*

	Час (хв)	Температура (°С)
Колонка	0–3.3	100 → 200
	3.3–20	200 → 250
	20–22.5	250
	22.5–23	250 → 270
	23–25	270
	25–25.6	270 → 320
	25.6–30.6	320
Блок вводу проб		300

*Детектор:* мас-спектрометр, як зазначено нижче; параметри детектора встановлюють відповідно до критеріїв придатності системи:

- квадрупольний мас-спектрометр з іонізацією електронним ударом (70 еВ);
- *температура джерела випромінювання іона:* 230 °С;

- система реєстрації: режим повного сканування ( $m/z = 40 - 350$ ) і режим реєстрації індивідуальних іонів (англ. — single-ion monitoring, SIM);
- час затримки виходу розчинника: 2.5 хв;
- параметри мас-спектрометра встановлюють за фрагментометричним режимом (SIM), як зазначено нижче:

Речовина	Іон 1 [ $m/z$ ]	Іон 2 [ $m/z$ ]	Іон 3 [ $m/z$ ]
Добавка 01 до пластмаси	149	167	279
Добавка 24 до пластмаси	155	127	299
Добавка 25 до пластмаси	71	213	315
Добавка 26 до пластмаси	305	193	323
Добавка 27 до пластмаси	261	149	167
ДпОР (ди- <i>n</i> -октилфталат) (внутрішній стандарт)	149	279	167

Інжекція: 1 мл.

Відносне утримування до ди-*n*-октилфталату (час утримування ди-*n*-октилфталату — приблизно 22 хв): добавки 01 до пластмаси — приблизно 0.80; добавки 24 до пластмаси — приблизно 0.95 – 1.09; добавки 27 до пластмаси — приблизно 1.02; добавки 25 до пластмаси — приблизно 1.14; добавки 26 до пластмаси — приблизно 1.34.

Специфічність детектування перевіряється контролем трьох різних іонів для кожної речовини з використанням мас-спектрометра в режимі SIM. Коефіцієнти (відношення) іонів визначаються з площ піків після інжекції стандартного розчину. Коефіцієнти (К), що зазначені нижче в таблиці, наведені для інформації.

Речовина	Іон 1 [ $m/z$ ]	Іон 2 [ $m/z$ ]	Іон 3 [ $m/z$ ]	К іонів 2/1, (%)	К іонів 3/1, (%)
Добавка 01 до пластмаси	149	167	279	50	30
Добавка 24 до пластмаси	155	127	299	30	13
Добавка 25 до пластмаси	71	213	315	45	20
Добавка 26 до пластмаси	305	193	323	55	20
Добавка 27 до пластмаси	261	149	167	130	85
ДпОР (внутрішній стандарт)	149	279	167	/	/

Придатність системи:

- ступінь розділення: не менше 1.5 між піками добавки 27 до пластмаси й внутрішнього стандарту для випробовуваної добавки 27 до пластмаси;
- збіжність: відносне стандартне відхилення для часу утримування піка добавки до пластмаси, визначене після 6 інжекцій розчину порівняння для кожної добавки до пластмаси, що лежить у сере-

дині діапазону калібрування (наприклад, 20 мкг/мл), має становити не більше 1.0 %; відносне стандартне відхилення, розраховане для відношення площі піка добавки до пластмаси до площі піка внутрішнього стандарту, після 6 інжекцій розчину порівняння для кожної добавки до пластмаси, що лежить у середині діапазону калібрування (наприклад, 20 мкг/мл), має становити не більше 3.0.

Відсотковий вміст добавок до пластмаси у випробовуваному матеріалі визначають за допомогою калібрувальної кривої, що отримана з розчинами порівняння.

Нормування:

- добавка 01 до пластмаси: не більше 40 %;
- добавка 24 до пластмаси: не більше 45 %;
- добавка 25 до пластмаси: не більше 45 %;
- добавка 26 до пластмаси: не більше 45 %;
- добавка 27 до пластмаси: не більше 45 %.

**Хлориди (2.4.4).** Не більше 0.00004 % (0.4 ppm). Визначення проводять із розчином S<sub>2</sub> (див. 3.3.4).

Еталон готують із використанням 1.2 мл хлориду еталонного розчину (5 ppm Cl) P і 13.8 мл води P.

**Залишок після випаровування.** 100 мл розчину S<sub>2</sub>, попередньо підігрітого до температури 105 °С, випарюють насухо в склянці з боросилікатного скла потрібної місткості. 100 мл розчину порівняння випарюють насухо за тих самих умов (контрольний дослід). Сушать до постійної маси за температури від 100 °С до 105 °С. Маса залишку розчину S<sub>2</sub> не має перевищувати 3 мг з урахуванням контрольного дослід.

## ПАКУВАННЯ

Як зазначено в статті ▼ 3.3.4.4. «Стерильні пластмасові контейнери для крові людини та компонентів крові».

## МАРКУВАННЯ

Як зазначено в статті ▼ 3.3.4.4. «Стерильні пластмасові контейнери для крові людини та компонентів крові».

### 3.3.6. СТЕРИЛЬНІ КОНТЕЙНЕРИ З ПЛАСТИФІКОВАНОГО ПОЛІВІНІЛХЛОРИДУ ДЛЯ КРОВІ ЛЮДИНИ, ЩО МІСТЯТЬ РОЗЧИН АНТИКОАГУЛЯНТУ

▼ Наведена нижче загальна стаття має інформаційний характер. ▲

## ▼ВИЗНАЧЕННЯ▲

Стерильні пластмасові контейнери, які містять розчин антикоагулянту, що відповідає вимогам монографії «Розчини антикоагулянтів і консервантів для крові людини», використовують для забору, зберігання і введення крові. Перед наповненням вони мають відповідати опису і характеристикам, наведеним у статті ▼3.3.5▲. «Порожні стерильні контейнери з пластифікованого полівінілхлориду для крові людини та компонентів крові».

Якщо немає інших зазначень, відповідно до статті ▼3.3.4▲. «Стерильні пластмасові контейнери для крові людини та компонентів крові» природа і склад матеріалів, з яких виготовляють контейнери, мають відповідати вимогам загальної статті ▼3.3.2▲. «Матеріали на основі пластифікованого полівінілхлориду для контейнерів для крові людини та компонентів крові».

## ВИПРОБУВАННЯ

Контейнери мають витримувати випробування, зазначені в статті ▼3.3.4▲. «Стерильні пластмасові контейнери для крові людини та компонентів крові», а також випробування, що наведені нижче.

**Об'єм розчину антикоагулянту.** Звільняють контейнер, збираючи розчин антикоагулянту в градуйований циліндр. Об'єм не має відрізнятися від зазначеного на етикетці більше як на  $\pm 10\%$ .

▼**Оптична густина**▲ (2.2.25). Вимірюють оптичну густина розчину антикоагулянту з контейнера в діапазоні довжин хвиль від 250 нм до 350 нм, використовуючи як компенсційну рідину розчин антикоагулянту того самого складу, який не був у контакті з пластичним матеріалом. Оптична густина в максимумі за довжини хвилі 280 нм не має перевищувати 0,5.

■

▼**Добавки 01, 24, 25, 26 і 27 до пластмаси.** Газова хроматографія (2.2.28) у поєднанні з мас-спектрометрією (2.2.43).

Розчин антикоагулянту обережно видаляють із контейнера за допомогою гнучкої з'єднувальної трубки. Використовуючи лійку, прикріплену до трубки, наповнюють контейнер водою Р і залишають у контакті протягом 1 хв, обережно стискаючи контейнер; потім повністю звільняють від вмісту. Повторюють промивання.

Контейнер, звільнений від вмісту й промитий у зазначений спосіб, має відповідати вимогам випробування на добавки 01, 24, 25, 26 і 27 до пластмаси, визначеним у загальній статті 3.3.5. «Порожні стерильні контейнери з пластифікованого полівінілхлориду для крові людини та компонентів крові».

## ПАКУВАННЯ ТА МАРКУВАННЯ

Як зазначено в статті 3.3.4. «Стерильні пластмасові контейнери для крові людини та компонентів крові».

## ▼3.3.7.▲ КОМПЛЕКТИ ДЛЯ ПЕРЕЛИВАННЯ КРОВІ ТА КОМПОНЕНТІВ КРОВІ

▼*Наведена нижче загальна стаття має інформаційний характер.*▲

## ВИЗНАЧЕННЯ

Комплекти для переливання крові та компонентів крові складаються переважно з пластмасової трубки, до якої приєднані деталі, потрібні для того, щоб комплект був придатний для переливання належним чином. Комплекти містять пристрій для проколювання пробки, фільтр для крові, крапельницю, регулятор потоку, з'єднувальний елемент Luer і, як правило, пристрій для ін'єкції під час переливання. Якщо комплекти передбачається використовувати разом із контейнерами, для яких потрібен повітряний фільтр, його можна вставити в пристрій для проколювання пробки або можна використати окремий пристрій для уведення повітря. Камера, що містить фільтр для крові, крапельниця і основна трубка мають бути прозорими. Матеріал і конструкцію комплекту вибираються так, щоб гарантувати відсутність гемолітичних ефектів. Комплекти мають відповідати діючим на сьогодні стандартам розмірів й експлуатаційних характеристик.

Усі частини комплекту, які можуть бути в контакті з кров'ю і компонентами крові, мають бути стерильними й вільними від пірогенів. Кожен комплект постачається в індивідуальній упаковці, яка зберігає стерильність вмісту. Комплекти не підлягають повторній стерилізації або повторному використанню.

Комплекти для переливання крові та компонентів крові мають бути вироблені ▼в межах відповідної системи якості й відповідно до національних регламентуючих документів▲.

## ВИПРОБУВАННЯ

Випробування проводять на стерильних комплектах.

**Розчин S.** Готують замкнену циркуляційну систему з трьох комплектів і посудини з боросилікатного скла місткістю 300 мл. До посудини приєднують термостат, що підтримує температуру рідини в посудині ( $37 \pm 1$ ) °С. Через систему пропускають 250 мл ▼води Р▲ у напрямку, що використовується для переливання, протягом 2 год зі швидкістю 1 л/



год (наприклад, використовуючи перистальтичний насос, приєднаний до настільки малого відрізка відповідної силіконової трубки, наскільки це можливо). Збирають увесь розчин й охолоджують.

**Прозорість розчину (2.2.1).** Розчин S має бути прозорим.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Розчин S має бути безбарвним.

**Кислотність або лужність.** До 25 мл розчину S додають 0.15 мл *BRP-індикатора розчину P*. Забарвлення розчину має змінитися до синього в разі додавання не більше 0.5 мл 0.01 M розчину натрію гідроксиду. До 25 мл розчину S додають 0.2 мл метилового оранжевого розчину P. Забарвлення розчину має змінитися в разі додавання не більше 0.5 мл 0.01 M розчину хлоридової кислоти.

**Оптична густина (2.2.25).** Оптична густина розчину S у діапазоні від 230 нм до 250 нм не має перевищувати 0.30, у діапазоні від 251 нм до 360 нм — 0.15.

**Відновні речовини.** Випробування проводять протягом 4 год після приготування розчину S. До 20.0 мл розчину S додають 1 мл сірчаної кислоти розведеної P і 20.0 мл 0.002 M розчину калію перманганату. Кип'ятять зворотним холодильником протягом 3 хв і відразу охолоджують. Додають 1 г калію йодиду P і відразу титрують 0.01 M розчином натрію тіосульфату, використовуючи як індикатор 0.25 мл крохмалю розчину P. Паралельно проводять контрольний дослід, використовуючи 20.0 мл води P. Різниця між двома об'ємами титранту не має перевищувати 2.0 мл.

**Етиленоксид.** Парофазна газова хроматографія (2.2.28) у поєднанні з мас-спектрометрією (2.2.43). Випробування проводять для кожної пластичної частини комплексу для переливання, розчини порівняння готують безпосередньо перед використанням.

**Випробовуваний зразок.** Для твердих пластичних матеріалів (наприклад, циклоолефінових полімерів і сополімерів) зразок подрібнюють на дрібні частинки. Для м'яких пластичних матеріалів (наприклад, силіконового або пластифікованого полівінілхлориду) зразок розрізають на частини з розміром не більше 0.5 см<sup>2</sup>. В обох випадках 0.10–3.00 г зразка (залежно від кількості залишку етиленоксиду, що очікується у випробовуваній пластичній частині) поміщають в інжекційну віалу об'ємом 20 мл і закривають віалу. Для пластичних матеріалів із низьким вмістом етиленоксиду (наприклад, циклоолефінових полімерів і сополімерів) перед першою інжекцією віалу нагрівають у сушильній шафі за температури 120 °C протягом принаймні 15 год (етап попередньої термічної екстракції).

**Розчин порівняння (a).** 1.0 мл етиленоксиду вихідного розчину P1 доводять етанолом P до об'єму 50 мл

(1000 мкг/мл етиленоксиду). Якщо розчин готується з використанням комерційного стандарту етиленоксиду з попередньо розкритої тари, має бути зазначено, що частина етиленоксиду може бути втрачена через його високу леткість.

**Розчини порівняння (b).** 10.0 мл розчину порівняння (a) доводять етанолом P до об'єму 20 мл (500 мкг/мл етиленоксиду).

**Розчин порівняння (c).** 8.0 мл розчину порівняння (a) доводять етанолом P до об'єму 20 мл (400 мкг/мл етиленоксиду). 20 мкл розчину порівняння (c) поміщають в інжекційну віалу й негайно закривають.

**Розчин порівняння (d).** 6.0 мл розчину порівняння (a) доводять етанолом P до об'єму 20 мл (300 мкг/мл етиленоксиду). 20 мкл розчину порівняння (d) поміщають в інжекційну віалу й негайно закривають.

**Розчин порівняння (e).** 4.0 мл розчину порівняння (a) доводять етанолом P до об'єму 20 мл (200 мкг/мл етиленоксиду). 20 мкл розчину порівняння (e) поміщають в інжекційну віалу й негайно закривають.

**Розчин порівняння (f).** 2.0 мл розчину порівняння (a) доводять етанолом P до об'єму 20 мл (100 мкг/мл етиленоксиду). 20 мкл розчину порівняння (f) поміщають в інжекційну віалу й негайно закривають.

**Розчин порівняння (g).** 1.0 мл розчину порівняння (a) доводять етанолом P до об'єму 20 мл (50 мкг/мл етиленоксиду). 20 мкл розчину порівняння (g) поміщають в інжекційну віалу й негайно закривають.

**Розчин порівняння (h).** 0.5 мл розчину порівняння (a) доводять етанолом P до об'єму 20 мл (25 мкг/мл етиленоксиду). 20 мкл розчину порівняння (h) поміщають в інжекційну віалу й негайно закривають.

**Розчин порівняння (i).** 100 мг ацетальдегіду P розчиняють у 100 мл етанолу P (1000 мкг/мл ацетальдегіду P).

**Розчин порівняння (j).** 10 мкл розчину порівняння (i) і 20 мкл розчину порівняння (b) переносять в інжекційну віалу, перемішують і негайно закривають.

**Колонка:**

- матеріал: кварц;
- розмір: 30 м × 0.32 мм;
- нерухома фаза: кремнію діоксид для хроматографії пористий P (товщина шару — 4 мкм).

Для запобігання пошкодженню детектора частинками, що відщеплюються з колонки, може бути використаний уловлювач частинок.

**Газ-носії:** гелій для хроматографії P.

**Лінійна швидкість газу-носія:** 1.0 мл/хв.

**Поділ потоку:** 1:50.

Для проведення статичного парофазного аналізу можуть бути використані такі умови:

- рівноважна температура: для пластифікованого полівінілхлориду — 80 °C; для циклоолефінових

- полімерів і сополімерів і поліуретану — 120 °С;  
для силікону — 160 °С;
- час досягнення рівноваги: 60 хв;
- температура лінії подавання газової проби: 120 °С;
- час перебування під тиском: 0.5 хв;
- час інжекції: 3 хв;
- режим перемішування: енергійне струшування.

Температура:

		Час (хв)	Температура (°С)
Колонка		0–2	100
		2–8.25	100 → 225
		8.25–13.25	225
Блок вводу проб			160
Детектор	лінія подавання газової проби		260
	джерело випромінювання		230
	аналізатор		150

Детектування: мас спектрометр; придатними було визнано такі параметри (установки):

- квадрупольний мас-спектрометр з іонізацією електронним ударом (70 еВ);
- система реєстрації: режим реєстрації індивідуальних іонів (англ. — single-ion monitoring, SIM) для кількісного визначення етиленоксиду; повний спектральний метод ( $m/z = 10 - 350$ ) для ідентифікації іона етиленоксиду;
- параметри мас-спектрометра за фрагментметричним режимом (SIM) встановлюють так:  $m/z = 44$  для кількісного визначення іона етиленоксиду;  $m/z = 29$  і  $m/z = 15$  для кваліфікації іонів етиленоксиду.

Інжекція: 1 мл випробовуваного зразка й розчинів порівняння (с), (d), (e), (f), (g), (h) і (j).

Після інжекції випробовуваного зразка у витяжній шафі знімають пробку з віали і обдувають віалу сухим азотом протягом 30 с. Віалу закривають кришкою з новою прокладкою (septum) і повторюють нагрівання та інжекції до виснаження. Виснаження досягається тоді, коли кількість етиленоксиду, що екстрагується, менша 10 % від першої екстракції або коли аналітично не виявлено вірогідного збільшення сукупності залишкових рівнів.

Придатність системи:

- ступінь розділення: не менше 1.5 для піків етиленоксиду й ацетальдегіду на хроматограмі розчину порівняння (j);
- відношення «сигнал/шум»: не менше 10 для піка етиленоксиду на хроматограмі розчину порівняння (h).

Перевіряють відсутність піків, що заважають визначенню етиленоксиду, використовуючи для випробування нестерилізований комплект.

**Розрахунок вмісту.** Будують калібрувальну криву, де по осі абсцис — маса етиленоксиду кожного розчину порівняння, по осі ординат — відповідні площі піків.

Сумарний вміст етиленоксиду в комплектах для переливання крові обчислюють за формулою:

$$EO = \frac{\sum (mi \times Ci)}{M}$$

- де EO — сумарний вміст етиленоксиду, у ppm;  
 $mi$  — маса кожної пластичної частини комплекту для переливання крові, у грамах;  
 $Ci$  — сукупна кількість етиленоксиду, визначеного у відповідній пластичній частині, у мікрограмах на грам;  
 $M$  — маса комплекту для переливання, у грамах.

**Нормування:** якщо на етикетці зазначено, що для стерилізації використаний етиленоксид:

- усього (сумарний вміст етиленоксиду, кількісно визначений для кожної пластичної частини комплекту для переливання): не більше 0.001 % (10 ppm).▲

**Сторонні частинки.** Комплект наповнюють через вхідний отвір розчином 0.1 г/л натрію лаурилсульфату Р, попередньо профільтованим крізь скляний фільтр (16) (2.1.2) і нагрітим до температури 37 °С. Збирають рідину через вихідний отвір. Під час дослідження за належних умов видимості рідина має бути прозорою і практично вільною від видимих частинок і волокон (передбачається, що частинки й волокна, що мають діаметр 50 мкм і більше, видимі неозброєним оком).

**Швидкість потоку.** Через повний комплект із повністю відкритим регулятором потоку пропускають 50 мл розчину в'язкістю 3 мПа·с (3 сП) (наприклад, розчин 33 г/л макроголу 4000 Р за температури 20 °С) за гідростатичного тиску, що дорівнює 1 м. Час, потрібний для протікання 50 мл розчину, не має перевищувати 90 с.

**Стійкість до тиску.** Герметизують кінці комплекту й будь-які пристрої для входу повітря. Приєднують комплект до вихідного отвору для зжатого повітря, забезпеченого регулятором тиску. Занурюють комплект у резервуар із водою за температури від 20 °С до 23 °С. Поступово прикладають надмірний тиск 100 кПа і витримують протягом 1 хв. З комплекту не мають виділятися бульбашки повітря.

**Прозорість.** Як еталонну суспензію використовують вихідну суспензію (2.2.1), ▼ розведену у 8 разів▲ — для комплектів, що мають трубки із зовнішнім діаметром менше 5 мм, і в ▼ 16 разів▲ — для комплектів, що мають трубки із зовнішнім діаметром 5 мм або більше. Пропускають еталонну суспензію через комплект і порівнюють із комплектом, заповненим

водою P, з тієї самої партії. Мають спостерігатися каламутність і наявність бульбашок.

**Залишок після випаровування.** 50.0 мл розчину S випарують насухо на водяній бані й сушать до постійної маси в сушильній шафі за температури від 100 °C до 105 °C. Паралельно проводять контрольний дослід, використовуючи 50.0 мл води P. Залишок, отриманий після випаровування розчину S, з урахуванням контрольного досліджу не має перевищувати 1.5 мг.

**Стерильність (2.6.1).** Комплекти мають витримувати випробування на стерильність. Якщо зазначено, що комплекти мають бути стерильними тільки всередині, пропускають через комплект 50 мл буферного розчину з натрію хлоридом і пептоном рН 7.0 (2.6.12) і використовують цей розчин для проведення випробування методом мембранної фільтрації.

Якщо зазначено, що комплекти мають бути стерильними як всередині, так і ззовні, розкривають упаковку з дотриманням потрібних застережних заходів щодо асептики й:

- у разі використання методу прямого висівання на середовища поміщають комплект або його компоненти у відповідний контейнер, що містить достатню кількість живильного середовища для забезпечення повного занурення;
- у разі використання методу мембранної фільтрації поміщають комплект або його компоненти у відповідний контейнер, що містить достатню кількість буферного розчину з натрію хлоридом і пептоном рН 7.0 (2.6.12), і залишають для загального промивання протягом 10 хв.

**Пірогени (2.6.8).** П'ять комплектів з'єднують разом і пропускають через одержану установку 250 мл стерильного, вільного від пірогенів розчину 9 г/л натрію хлориду P (швидкість потоку не має перевищувати 10 мл/хв). За асептичних умов збирають розчин у контейнер, вільний від пірогенів. Одержаний розчин має витримувати випробування на пірогени. Уводять на 1 кг маси кроля 10 мл розчину.

## МАРКУВАННЯ

У разі потреби на етикетці має бути зазначено, що комплект стерилізований із використанням етиленоксиду.

### 3.3.8. СТЕРИЛЬНІ ОДНОРАЗОВІ ПЛАСТМАСОВІ ШПРИЦІ

## ВИЗНАЧЕННЯ

Стерильні одноразові пластмасові шприци — медичні вироби, призначені для безпосереднього вве-

дення ін'єкційних лікарських засобів. Вони постачаються стерильними й вільними від бактеріальних ендотоксинів і не підлягають повторній стерилізації або повторному використанню. Вони складаються з циліндра й поршня, який може бути забезпечений еластомерним ущільнювальним кільцем; можуть бути укомплектовані голкою, яка може не зніматися. Кожен шприц має бути в індивідуальній упаковці, щоб зберегти стерильність.

Циліндр шприца має бути досить прозорим для того, щоб без ускладнень визначити дозування і помітити наявність повітряних бульбашок і сторонніх частинок.

Пластмасові й еластомерні матеріали, з яких виготовлені циліндр і поршень, мають відповідати певним специфікаціям або вимогам компетентного уповноваженого органу. Матеріали, що найчастіше застосовуються, — поліпропілен і поліетилен. Шприци мають відповідати діючим на сьогодні стандартам щодо розмірів і експлуатаційних характеристик.

На внутрішню стінку циліндра може бути нанесене силіконове масло (3.1.8) але не в надлишку, який міг би забруднити вміст під час використання.

Чорнила, клеї та адгезиви для маркування шприца або виконання написів на упаковці й, якщо потрібно, на комплекті шприц/упаковка не мають проникати крізь стінки шприца.

## ВИПРОБУВАННЯ

**Розчин S.** Розчин готують у такий спосіб, щоб запобігти забрудненню сторонніми частинками. Використовуючи достатню кількість шприців для одержання 50 мл розчину, наповнюють шприци до їх номінального об'єму водою P і витримують за температури 37 °C протягом 24 год. Об'єднують вміст шприців у контейнері з боросилікатного скла.

**Прозорість розчину (2.2.1).** Розчин S має бути прозорим і практично вільним від сторонніх твердих частинок.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Розчин S має бути безбарвним.

**Кислотність або лужність.** До 20 мл розчину S додають 0.1 мл бромтимолового синього розчину P1. Забарвлення розчину має змінитися в разі додавання не більше 0.3 мл 0.01 M розчину натрію гідроксиду або 0.01 M розчину хлористоводневої кислоти.

**Оптична густина (2.2.25).** Оптична густина розчину S у діапазоні від 220 нм до 360 нм не має перевищувати 0.40.

**Етиленоксид.** Парофазна газова хроматографія (2.2.28) у поєднанні з мас-спектрометрією (2.2.43).

Розчини порівняння готують безпосередньо перед використанням.

**Випробовуваний зразок.** Для твердих пластичних матеріалів (наприклад, циклоолефінових полімерів і сополімерів) зразок подрібнюють на дрібні частинки. Для м'яких пластичних матеріалів (наприклад, силіконового або пластифікованого полівінілхлориду) зразок розрізають на частини з розміром не більше 0.5 см<sup>2</sup>. В обох випадках 0.10–3.00 г зразка (залежно від кількості залишку етиленоксиду, що очікується у випробовуваній пластичній частині) поміщають у інжекційну віалу об'ємом 20 мл і закривають віалу. Для пластичних матеріалів із низьким вмістом етиленоксиду (наприклад, циклоолефінових полімерів і сополімерів) перед першою інжекцією віалу нагрівають у сушильній шафі за температури 120 °С протягом принаймні 15 год (етап попередньої термічної екстракції).

**Розчин порівняння (а).** 1.0 мл етиленоксиду вихідного розчину Р1 доводять етанолом Р до об'єму 50 мл (1000 мкг/мл етиленоксиду). Якщо розчин готується з використанням комерційного стандарту етиленоксиду з попередньо розкритої тари, має бути зазначено, що частина етиленоксиду може бути втрачена через його високу леткість.

**Розчини порівняння (б).** 10.0 мл розчину порівняння (а) доводять етанолом Р до об'єму 20 мл (500 мкг/мл етиленоксиду).

**Розчин порівняння (с).** 8.0 мл розчину порівняння (а) доводять етанолом Р до об'єму 20 мл (400 мкг/мл етиленоксиду). 20 мкл розчину порівняння (с) поміщають у інжекційну віалу й негайно закривають.

**Розчин порівняння (д).** 6.0 мл розчину порівняння (а) доводять етанолом Р до об'єму 20 мл (300 мкг/мл етиленоксиду). 20 мкл розчину порівняння (д) поміщають у інжекційну віалу й негайно закривають.

**Розчин порівняння (е).** 4.0 мл розчину порівняння (а) доводять етанолом Р до об'єму 20 мл (200 мкг/мл етиленоксиду). 20 мкл розчину порівняння (е) поміщають у інжекційну віалу й негайно закривають.

**Розчин порівняння (ф).** 2.0 мл розчину порівняння (а) доводять етанолом Р до об'єму 20 мл (100 мкг/мл етиленоксиду). 20 мкл розчину порівняння (ф) поміщають у інжекційну віалу й негайно закривають.

**Розчин порівняння (г).** 1.0 мл розчину порівняння (а) доводять етанолом Р до об'єму 20 мл (50 мкг/мл етиленоксиду). 20 мкл розчину порівняння (г) поміщають у інжекційну віалу й негайно закривають.

**Розчин порівняння (х).** 0.5 мл розчину порівняння (а) доводять етанолом Р до об'єму 20 мл (25 мкг/мл етиленоксиду). 20 мкл розчину порівняння (х) поміщають у інжекційну віалу й негайно закривають.

**Розчин порівняння (і).** 100 мг ацетальдегіду Р розчиняють у 100 мл етанолу Р (1000 мкг/мл ацетальдегіду Р).

**Розчин порівняння (j).** 10 мкл розчину порівняння (і) й 20 мкл розчину порівняння (б) переносять у інжекційну віалу, перемішують і негайно закривають.

**Колонка:**

- матеріал: кварц;
- розмір: 30 м × 0.32 мм;
- нерухома фаза: кремнію діоксид для хроматографії пористий Р (товщина шару — 4 мкм).

Для запобігання пошкодженню детектора частинками, що відщеплюються з колонки, може бути використаний уловлювач частинок.

**Газ-носії: гелій для хроматографії Р.**

**Лінійна швидкість газу-носія:** 1.0 мл/хв.

**Поділ потоку:** 1:50.

Для проведення статичного парофазного аналізу можуть бути використані такі умови:

- рівноважна температура: для пластифікованого полівінілхлориду — 80 °С; для циклоолефінових полімерів і сополімерів і поліуретану — 120 °С; для силікону — 160 °С;
- час досягнення рівноваги: 60 хв;
- температура лінії подавання газової проби: 120 °С;
- час перебування під тиском: 0.5 хв;
- час інжекції: 3 хв;
- режим перемішування: енергійне струшування.

**Температура:**

		Час (хв)	Температура (°С)
Колонка		0–2	100
		2–8.25	100 → 225
		8.25–13.25	225
Блок вводу проб			160
Детектор	лінія подавання газової проби		260
	джерело випромінювання		230
	аналізатор		150

**Детектування:** мас спектрометр; придатними було визнано такі параметри (установки):

- квадрупольний мас-спектрометр з іонізацією електронним ударом (70 еВ);
- система реєстрації: режим реєстрації індивідуальних іонів (англ. — single-ion monitoring, SIM) для кількісного визначення етиленоксиду; повний спектральний метод ( $m/z = 10 - 350$ ) для ідентифікації іона етиленоксиду;
- параметри мас-спектрометра за фрагментметричним режимом (SIM) встановлюють так:  $m/z = 44$  для кількісного визначення іона етиленоксиду;  $m/z = 29$  і  $m/z = 15$  для кваліфікації іонів етиленоксиду.

**Інжекція:** 1 мл випробовуваного зразка й розчинів порівняння (с), (д), (е), (ф), (г), (х) і (j).

Після інжекції випробовуваного зразка у витяжній шафі знімають пробку з віали і обдувають віалу сухим азотом протягом 30 с. Віалу закривають кришкою з новою прокладкою (septum) і повторюють нагрівання та інжекції до виснаження. Виснаження досягається тоді, коли кількість етиленоксиду, що екстрагується, менша 10 % від першої екстракції або коли аналітично не виявлено вірогідного збільшення сукупності залишкових рівнів.

**Придатність системи:**

— *ступінь розділення*: не менше 1.5 для піків етиленоксиду й ацетальдегіду на хроматограмі розчину порівняння (j);

— *відношення «сигнал/шум»*: не менше 10 для піка етиленоксиду на хроматограмі розчину порівняння (h).

Перевіряють відсутність піків, що заважають визначенню етиленоксиду, використовуючи для випробування нестерилізований комплект.

**Розрахунок вмісту.** Будують калібрувальну криву, де по осі абсцис маса етиленоксиду кожного розчину порівняння, по осі ординат — відповідні площі піків.

**Нормування:** якщо на етикетці зазначено, що для стерилізації використаний етиленоксид:

— *етиленоксид*: не більше 0.001 % (10 ppm).▲

**Силіконове масло.** Площу внутрішньої поверхні шприца, у квадратних сантиметрах, обчислюють за формулою:

$$2\sqrt{F \cdot \pi \cdot h},$$

де  $V$  — номінальний об'єм шприца, у кубічних сантиметрах;

$h$  — висота градування, у сантиметрах.

Беруть достатню кількість шприців для одержання площі внутрішньої поверхні від 100 см<sup>2</sup> до 200 см<sup>2</sup>. У кожний шприц уводять об'єм *метиленхлориду P*, що дорівнює половині номінального об'єму шприца, і доводять до номінального об'єму за допомогою повітря. Промивають розчинником внутрішню поверхню, відповідну номінальному об'єму, перевертанням шприца  $\blacktriangleright 10 \blacktriangleleft$  разів, закриваючи з'єднувальний елемент для голки пальцем, покритим пластмасовою плівкою, інертною до метиленхлориду. Зливають витяги у висушену до постійної маси зважену чашку й повторюють операцію. Об'єднані витяги упарюють досуха на водяній бані. Висушують за температури від 100 °C до 105 °C протягом 1 год. Маса залишку не має перевищувати 0.25 мг на 1 см<sup>2</sup> площі внутрішньої поверхні.

■

$\blacktriangleright$  Залишок випробовують методом абсорбційної спектрофотометрії в інфрачервоному діапазоні (2.2.24).

*Відповідність:* спектру ФСЗ силіконового масла.▲

**Відновні речовини.** До 20.0 мл розчину S додають  $\blacktriangleright 1 \blacktriangleleft$  мл  $\blacktriangleright$  сірчаної кислоти розведеної P▲ і 20.0 мл 0.002 M розчину калію перманганату. Кип'ятять  $\blacktriangleright$  зі зворотним холодильником▲ протягом 3 хв і відразу охолоджують. Додають 1 г калію йодиду P і відразу титрують 0.01 M розчином натрію тіосульфату, використовуючи як індикатор 0.25 мл крохмалю розчину P. Паралельно проводять контрольний дослід, використовуючи 20.0 мл  $\blacktriangleright$  води P▲. Різниця між  $\blacktriangleright$  двома▲ об'ємами титранту не має перевищувати 3.0 мл.

**Прозорість.** Шприц наповнюють водою P (контрольний зразок), інший шприц наповнюють вихідною суспензією (2.2.1), розведеною в 10 разів. Використовують вихідну суспензію, яку перед застосуванням витримують за температури (20 ± 2) °C протягом 24 год. Під час порівняння неозброєним оком у розсіяному світлі на темному фоні має бути помітна каламутність суспензії.

**Стерильність (2.6.1).** Шприци, заявлені як стерильні, мають витримувати випробування на стерильність, яке проводять так. За асептичних умов розкривають упаковку, виймають шприц, розбирають його на деталі й поміщають кожну деталь у контейнер, що містить достатню кількість живильного середовища для того, щоб деталь була повністю занурена. Використовують обидва рекомендовані середовища (2.6.1).

*Шприци, заявлені як стерильні тільки зсередини, мають відповідати вимогам випробування на стерильність, яке проводять так.* Для кожного випробовуваного шприца використовують 50 мл живильного середовища. В асептичних умовах знімають захисні пристрої голки й занурюють голку в живильне середовище. Промивають шприц п'ять разів за допомогою положення поршня, що забезпечує максимально можливе наповнення.

$\blacktriangleright$  **Бактеріальні ендотоксини (2.6.14):** менше 0.5 МО/мл. Для випробування на бактеріальні ендотоксини використовують 10 шприців, екстракційний об'єм яких заповнюють 40 мл води для БЕТ, якщо не обґрунтовано та не дозволено інше.▲

## МАРКУВАННЯ

$\blacktriangleright$  На етикетці має бути зазначено, де це можливо застосувати, що комплект стерилізований із використанням етиленоксиду.▲

---

ПРОЕКТ