

3.2 Obaly

Obal pro farmaceutické použití je výrobek určený k ochraně a uchovávání léčiv a zdravotnických prostředků, s kterými je nebo může být v přímém styku. Uzávěr je součástí obalu.

Obal, viz Obecné zásady (1.2), je proveden tak, aby jeho obsah mohl být odebrán způsobem vhodným pro určené použití. Zabezpečuje různý stupeň ochrany obsahu v závislosti na jeho charakteru a na vnějších podmínkách uchovávání a minimalizuje ztráty obsahu. Obal nesmí fyzikálně nebo chemicky působit na obsah tak, že by se změnila deklarovaná jakost obsahu.

Obal jednorázový. Obal pro jednorázové použití obsahuje takové množství přípravku, které je určeno pro celkové nebo částečné spotřebování při jednorázovém podání.

Obal vícedávkový. Vícedávkový obal obsahuje takové množství přípravku, které je určeno pro dvě nebo více podání.

Obal dobře uzavřený. Dobře uzavřený obal chrání obsah před znečištěním pevnými látkami a tekutinami z vnějšího prostředí a před ztrátou obsahu za podmínek obvyklých při zacházení, uchovávání a dopravě.

Obal vzduchotěsný. Vzduchotěsný obal je nepropustný pro pevné látky, kapaliny a plyny za podmínek obvyklých při zacházení, uchovávání a dopravě. Jestliže je obal určen pro opakovaný odběr, musí být proveden tak, aby se dal opakovaně vzduchotěsně uzavřít.

Obal zatavený. Zatavený obal je obal uzavřený zatavením materiálu obalu.

Obal zabezpečený. Zabezpečený obal je uzavřený obal se zařízením, které nevratně signalizuje, že obal byl otevřen.

3.2.1 Skleněné obaly pro farmaceutické použití

Jsou to skleněné výrobky určené pro přímý styk s léčivými přípravky.

Existuje několik typů skleněných obalů.

Ampule jsou obaly z tenkostěnného skla, které se po naplnění hermeticky uzavřou zatavením skla. Obsah lze vyjmout po porušení skla pouze jednorázově.

Láhve, lahvičky, stříkačky a karpule jsou silnostěnné obaly s uzávěry ze skla nebo jiných materiálů, například z plastických materiálů nebo elastomerů. Obsah lze odebírat jednorázově nebo opakovaně.

Obaly na lidskou krev a krevní složky jsou obaly válcového tvaru více nebo méně silnostěnné různého objemu z bezbarvého průhledného neutrálního skla.

Jakost skla

Bezbarvé sklo je sklo s vysokou propustností ve viditelné části spektra.

Barevné sklo je sklo získané přidávkem malých množství oxidů kovů volených podle požadované spektrální absorbance.

Neutrální sklo je borokřemičité sklo obsahující významná množství oxidu boritého, oxidu hliníku nebo oxidy alkalických zemin. Vzhledem ke svému složení je neutrální sklo vysoce odolné proti teplotním změnám a vysoce odolné proti vodě.

Sodnovápenatokřemičité sklo je křemičité sklo obsahující oxidy alkalických kovů, hlavně oxid sodný, a oxidy alkalických zemin, hlavně oxid vápenatý. Vzhledem ke svému složení je sodnovápenatokřemičité sklo pouze středně odolné proti vodě.

Chemická stálost skleněných obalů pro farmaceutické použití se vyjadřuje odolností proti vodě, tj. odolností proti uvolňování rozpustných minerálních látek působením vody za předepsaných podmínek styku s vnitřním povrchem obalu nebo skleněnou drtí. Odolnost proti vodě se stanoví titrací uvolněných alkálií.

Skleněné obaly se dělí podle odolnosti proti vodě takto:

- Skleněné obaly I. třídy. Tyto obaly jsou vyrobeny z neutrálního skla a mají vysokou odolnost proti vodě danou chemickým složením skla.
- Skleněné obaly II. třídy. Tyto obaly jsou obvykle ze sodnovápenatokřemičitého skla a jejich vysoká odolnost proti vodě je výsledkem vhodné úpravy vnitřního povrchu skla.
- Skleněné obaly III. třídy. Tyto obaly jsou obvykle ze sodnovápenatokřemičitého skla a mají pouze střední odolnost proti vodě.
- Skleněné obaly IV. třídy. Tyto obaly jsou obvykle ze sodnovápenatokřemičitého skla a mají nízkou odolnost proti vodě.

Následující doporučení vytištěná kurzívou uvádějí typy skleněných obalů, které mohou být použity pro různé druhy léčivých přípravků. Za zajištění vhodného obalu pro léčivé přípravky je zodpovědný jejich výrobce.

Skleněné obaly I. třídy jsou obecně vhodné pro všechny přípravky, ať jsou nebo nejsou určeny pro parenterální použití a pro lidskou krev a krevní složky.

Skleněné obaly II. třídy jsou obecně vhodné pro kyselé a neutrální vodné přípravky k parenterálnímu použití.

Skleněné obaly III. třídy jsou vhodné pro nevodné přípravky k parenterálnímu použití, pro prášky pro parenterální použití a pro přípravky, které nejsou určeny k parenterálnímu použití.

Skleněné obaly IV. třídy jsou obecně vhodné pro tuhé přípravky, které nejsou určeny k parenterálnímu použití, a pro některé tekuté nebo polotuhé přípravky, které nejsou určeny k parenterálnímu použití.

Obecně mohou být pro určitý typ přípravku použity skleněné obaly s třídou odolnosti proti vodě vyšší, než je doporučeno.

Pro přípravky jiné než k parenterálnímu použití může být použito bezbarvé i barevné sklo. Přípravky k parenterálnímu použití se obvykle uchovávají v obalech z bezbarvého skla; pokud je známo, že přípravek je citlivý na světlo, může se použít barevné sklo. Doporučuje se, aby všechny skleněné obaly pro tekuté přípravky a pro prášky pro parenterální použití umožňovaly vizuální kontrolu obsahu.

Vnitřní povrch skleněných obalů může být speciálně upraven pro zlepšení odolnosti proti vodě, získání vodoodpudivosti apod. Vnější povrch může být také upraven, např. pro snížení tření a pro zvýšení odolnosti proti oděru. Při vnější úpravě nemá docházet ke znečištění vnitřního povrchu obalu.

S výjimkou skleněných obalů I. třídy nesmí být skleněné obaly pro léčivé přípravky používány opakovaně. Obaly pro lidskou krev a krevní složky nesmějí být použity opakovaně.

Skleněné obaly pro léčivé přípravky vyhovují příslušným zkouškám odolnosti proti vodě. Jestliže skleněné obaly mají části z jiných než skleněných materiálů, tyto zkoušky se týkají pouze skleněné části obalu.

Zkoušky

Pro stanovení jakosti skleněných obalů v souladu s určeným použitím se provede jedna nebo více následujících zkoušek.

Odolnost proti vodě

Zařízení a zkoumadla:

- hmoždír s tloučkem, viz obrázek 3.2.1-1, a kladivo z kalené magnetické oceli,
- souprava tří sít se čtvercovými oky z nerezové oceli, upevněných v rámech ze stejného materiálu:
 - a) síto č. 710,
 - b) síto č. 425,
 - c) síto č. 250,
- stálý magnet,
- láhve a víčka z neutrálního skla, které již byly použity ke zkoušce, nebo láhve, které byly naplněny vodou R a zahřívány v autoklávu nejméně 1 h při 121 °C,
- fólie z inertního kovu (např. z hliníku),
- autokláv zajišťující udržení teploty (121 ± 1) °C vybavený teploměrem, tlakoměrem, odvzdušňovacím kohoutem, stojanem pro umístění vzorků a dostatečně velkým vnitřním prostorem, do něhož se umístí nad úroveň vody potřebný počet obalů k provedení zkoušky,
- horkovzdušná sušárna zajišťující udržení teploty (110 ± 5) °C,
- váhy s rozsahem do 500 g a přesností 0,005 g,
- voda prostá oxidu uhličitého R,
- červeň methylová RS,
- kyselina chlorovodíková 0,01 mol/l VS,
- aceton R,
- směs objemových dílů kyseliny fluorovodíkové R a kyseliny chlorovodíkové R (1 + 9).

Objem naplnění. Je to objem vody, kterou se plní obal pro provedení zkoušky. U lahviček a láhví je objemem naplnění 90 % objemu vody potřebné pro úplné naplnění obalu po okraj. U ampulí se rozumí objem do výšky ramene.

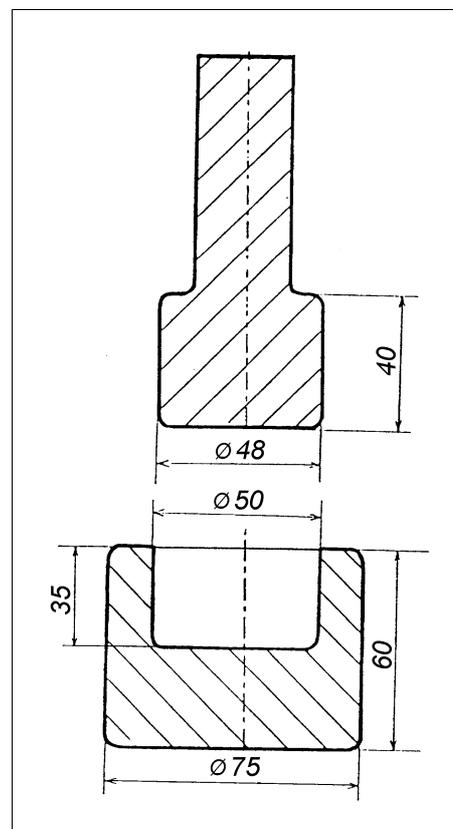
A. Zkouška odolnosti vnitřního povrchu proti vodě.

Stanovení se provádí na nepoužitých obalech. Počet obalů pro zkoušku a objemy výluhu potřebného pro konečné stanovení jsou uvedeny v tabulce 3.2.1-1.

Tab. 3.2.1-1 Počet obalů a objem výluhu

Objem naplnění v ml	Počet obalů	Objem výluhu k titraci v ml
do 3	nejméně 10	25,0
nad 3 až 30	nejméně 10	50,0
nad 30	nejméně 10	100,0

Postup. Těsně před zkouškou se vypláchnou všechny obaly pečlivě nejméně třikrát vodou R, nechají se odkapat a naplní se vodou R na objem naplnění. Lahvičky a láhve se přikryjí miskami z neutrálního skla nebo hliníkovou fólií předem opláchnutými vodou R. Ampule se zataví. Obaly



Obr. 3.2.1-1 Zařízení pro drcení skla
Rozměry v milimetrech

se umístí do stojanu na vzorky a stojan se vloží do autoklávu obsahujícího takové množství *vody R*, aby zkoušené obaly byly nad hladinou. Autokláv se uzavře a provedou se tyto kroky:

- autokláv se vyhřeje na 100 °C a otevřeným odvodušňovacím kohoutem se 10 min nechá unikat pára,
- teplota se během 20 min zvýší ze 100 °C na 121 °C,
- teplota se udržuje 60 min na (121 ± 1) °C,
- teplota se sníží během 40 min ze 121 °C na 100 °C při otevřeném odvodušňovacím kohoutu, aby se nevytvořil podtlak.

Obaly se při dodržení obvyklé opatrnosti vyjmou z autoklávu a ochladí se pod tekoucí vodou. Titrace se provede nejpozději do 1 h po vyjmutí obalů z autoklávu. Výluhy z obalů se spojí, promíchají se a do kuželové baňky se přenesse předepsaný objem tekutiny, viz tabulka 3.2.1-1. Do druhé kuželové baňky se přenesse stejným objemem *vody R* (kontrolní roztok) a do obou baněk se na každých 25 ml tekutiny přidá 0,05 ml *červeně methylové RS*. Kontrolní roztok se titruje *kyselinou chlorovodíkovou 0,01 mol/l VS* a zkoušený výluh se titruje stejnou kyselinou do stejného zabarvení indikátoru jako kontrolní roztok. Spotřeba zjištěná při titraci kontrolního roztoku se odečte od spotřeby zjištěné při titraci zkoušeného výluhu a výsledná spotřeba se vyjádří v mililitrech *kyseliny chlorovodíkové 0,01 mol/l VS* na 100 ml.

Hodnocení. Výsledky nejsou vyšší než hodnoty uvedené v tabulce 3.2.1-2.

Tab. 3.2.1-2 Limitní hodnoty zkoušky odolnosti vnitřního povrchu skleněných obalů proti vodě

Objem naplnění v ml	Spotřeba <i>kyseliny chlorovodíkové 0,01 mol/l VS</i> na 100 ml výluhu v ml	
	skleněné obaly	
	třída I a II	třída III
do 1	2,0	20,0
nad 1 do 2	1,8	17,6
nad 2 do 5	1,3	13,2
nad 5 do 10	1,0	10,2
nad 10 do 20	0,80	8,1
nad 20 do 50	0,60	6,1
nad 50 do 100	0,50	4,8
nad 100 do 200	0,40	3,8
nad 200 do 500	0,30	2,9
více než 500	0,20	2,2

B. Zkouška odolnosti skleněné drti proti vodě.

Postup. Zkoušené obaly se vypláchnou *vodou R* a vysuší se v horkovzdušné sušárně. Kladivem se nahrubo rozdrtí asi 100 g skla nejméně ze tří obalů. Největší střepy nemají být větší než 25 mm. Část vzorku se umístí do hmoždíře a vloží se tlouček, na který se jednou silně udeří kladivem. Obsah hmoždíře se vysype na nejhrubší síto (710) v sadě sít. Tento postup se opakuje, až se na síto umístí všechny střepy. Obsah se rychle přeseje a odstraní se část, která zůstala na sítích (710) a (425). Tato část se znovu popsáním způsobem drtí a celý postup se opakuje, až na síte (710) zůstane asi 20 g skla. Tato část a část, která prošla sítím (250), se odstraní. Síty se 5 min ručně nebo mechanicky třepe. Dále se zkouší ta část skleněné drtě, která prošla sítím (425) a zachytila se na síte (250). Pomocí magnetu, kterým se pohybuje nad rozprostřenou drtí, se z ní odstraní kovové částice. Asi 22 g drtě se převede do kuželové baňky s 60 ml *acetonu R*, protřepává se do vzniku suspenze, ta se potom nechá usadit a tekutina se sleje. Protřepávání s acetonem se opakuje pětkrát,

312 *Obalový materiál a obaly*

potom se drť rozprostře na odpařovací misce. Aceton se nechá odpařit, drť se 20 min suší v sušárně při 110 °C a nechá se vychladnout.

20 g sušené skleněné drtě se převede do 250ml kuželové baňky, přidá se 100 ml *vody R* a zváží se. Do druhé stejné baňky se převede 100 ml *vody R* a také se zváží (slepá zkouška). Skleněná drť se rozprostře rovnoměrně po dně baňky a obě baňky se přiklopí skleněnými miskami z neutrálního skla nebo hliníkovou fólií opláchnutou ve vodě. Baňky se v autoklávu zahřívají 30 min při 121 °C, přičemž se provede postup podobně, jak je popsán ve zkoušce A odolnosti vnitřního povrchu proti vodě. Po ochlazení se sejmou víčka, baňky se opatrně otřou a doplní se *vodou R* na původní hmotnost.

Titrace. 50,0 ml čirého výluhu (odpovídá 10,0 g skleněné drti) se převede do kuželové baňky. Současně se provede slepá zkouška s 50,0 ml *vody R* (kontrolní roztok). Do každé baňky se přidá 0,1 ml *červeně methylové RS* a titruje se *kyselinou chlorovodíkovou 0,01 mol/l VS*. Zkoušený výluh i kontrolní roztok se titrují stejnou kyselinou do stejného zbarvení. Spotřeba na kontrolní roztok se odečte od spotřeby na zkoušený výluh a výsledky se vyjádří v mililitrech *kyseliny chlorovodíkové 0,01 mol/l VS* na 10,0 g skla.

Hodnocení. Spotřeba *kyseliny chlorovodíkové 0,01 mol/l VS* na 10,0 g skla je u obalů:

- třídy I nejvýše 2,0 ml,
- třídy II a III nejvýše 17,0 ml,
- třídy IV nejvýše 30,0 ml.

C. Zkouška odolnosti proti vodě po leptání povrchu obalů.

Počet obalů pro zkoušku a požadovaný objem zkoušené kapaliny jsou uvedeny v tabulce 3.2.1-1.

Postup. Obaly se dvakrát vypláchnou *vodou R*, naplní se až po okraj směsí *kyseliny fluorovodíkové R* a *kyseliny chlorovodíkové R* a nechají se 10 min stát. Potom se obaly vyprázdní, pečlivě se pětkrát vypláchnou *vodou R* a ještě jednou se vypláchnou *vodou R* těsně před zkouškou. Takto připravené obaly se autoklávuují a titrují postupem popsaným ve zkoušce A odolnosti vnitřního povrchu proti vodě.

Rozlišení mezi skleněnými obaly třídy I a třídy II

Výsledky zkoušky C se porovnají s výsledky zkoušky A. Rozdíly jsou uvedeny v tabulce 3.2.1-3.

Tab. 3.2.1-3 Rozlišení mezi skleněnými obaly třídy I a třídy II

Třída I	Třída II
Hodnoty jsou blízké hodnotám zjištěným zkouškou A pro odolnost vnitřního povrchu proti vodě pro skleněné obaly třídy I.	Hodnoty výrazně převyšují hodnoty zjištěné zkouškou A pro odolnost vnitřního povrchu proti vodě pro skleněné obaly třídy I a jsou podobné, ale nepřevyšují hodnoty pro skleněné obaly třídy III.

Arsen

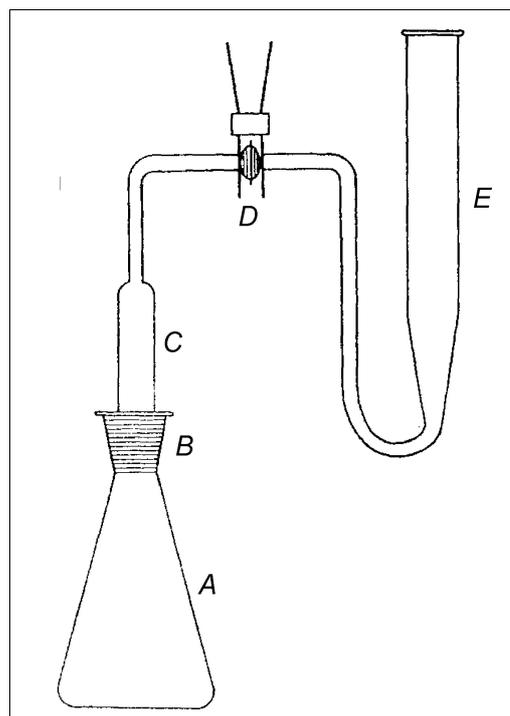
Zkouška se provádí u skleněných obalů určených pro vodné parenterální přípravky.

Zařízení. Zařízení, viz obrázek 3.1.2-2, sestává z vyvíječe arsenovodíku (A) připojeného přes čistič plynu (C) k absorpční trubici. Části jsou spojeny standardním kuželovým nebo kloubovým zábrusem (B a D). Lze použít jakékoli jiné uspořádání využívající shodného principu.

Zkoušený roztok. Do vyvíjecí baňky (A) se převede 35 ml výluhu připraveného ze skleněného obalu pro vodné parenterální přípravky postupem podle zkoušky A pro odolnost vnitřního povrchu proti vodě. U menších obalů se použije 35 ml výluhu získaného spojením výluhů z více obalů.

Porovnávací roztok. 3,5 ml základního roztoku arsenu ($1 \mu\text{g As/ml}$) se zředí vodou R na 35 ml a převede se do vyvíjecí baňky (A).

Postup. Zkoušený výluh a porovnávací roztok se zpracovávají za stejných podmínek tak, že se ve vyvíjecích baňkách smíchají s 20 ml roztoku kyseliny sírové R (350 g/l), 2 ml jodidu draselného RS, 0,5 ml chloridu cínatého RS a 1 ml 2-propanolu R a směs se nechá 30 min stát. Do čistice plynu (C) se vloží dva smotky vaty s octanem olovnatým R tak, aby mezi nimi byla mezera 2 mm. Zábrusy (B a D) se potřou vhodným mazivem a spojí se čistící (C) a absorpční jednotka (E). Do absorpční trubice (E) se převedou 3,0 ml roztoku diethyldithiokarbaminanu stříbrného R (5 g/l) v pyridinu bezvodém R. Do směsi ve vyvíjecí baňce (A) se přidají 3,0 g zinku R granulovaného (710) a baňka se ihned připojí k sestavené čistící a absorpční jednotce. Vyvíjecí baňka (A) se ponoří do vodní lázně termostované na $(25 \pm 3) \text{ } ^\circ\text{C}$. Vyvíjí se vodík a současně se roztok zbarvuje. Baňkou se v intervalech asi 10 min mírně zakrouží; po 45 min se absorpční trubice odpojí od vyvíječe a čistice a roztok se převede do zkumavky pro porovnávací zkoušky (2.1.5). Červené zbarvení zkoušeného roztoku není intenzivnější než zbarvení porovnávacího roztoku. Vyhodnocení lze také provést spektrofotometrem nebo kolorimetrem za použití roztoku diethyldithiokarbaminanu stříbrného jako kontrolního roztoku při 535 nm až 540 nm v 1 cm vrstvě. Zkoušený roztok obsahuje nejvýše 0,1 $\mu\text{g As/g}$.



Obr. 3.2.1-2 Zařízení k určení arsenu

Světelná propustnost barevných skleněných obalů chránících před světlem

Příprava vzorku. Skleněný obal se rozbije nebo rozřeže okružní pilou se smáčeným karborundovým nebo diamantovým brusným kotoučem. Vyberou se části s reprezentativní tloušťkou stěny a oříznou se na vhodný rozměr pro uchycení ve spektrometru. Jestliže je vzorek příliš malý a nezakryje otvor v držáku vzorku a je kratší než šterbina spektrometru, nezakrytá část se překryje neprůsvitným papírem nebo páskou. Před měřením se vzorek umyje, vysuší a otře optickým papírem. Vzorek se upevní v držáku pomocí vosku nebo jiným vhodným způsobem, přičemž je třeba se vyvarovat přítomnosti otisků prstů nebo jiného znečištění na zkoušeném vzorku.

Postup. Vzorek se umístí ve spektrometru tak, že jeho podélná osa je souběžná se šterbinou spektrometru a paprsek spektrometru dopadá na povrch vzorku kolmo, aby se snížily světelné reflexní ztráty na minimum. Propustnost vzorku se měří proti vzduchu v oblasti 290 nm až 450 nm vcelku nebo v intervalech 20 nm.

Hodnocení. Světelná propustnost barevného skla obalů pro přípravky, které nejsou určeny pro parenterální použití, je nejvýše 10 % v oblasti 290 nm až 450 nm bez ohledu na třídu a objem skleněného obalu. Světelná propustnost barevného skla obalů pro parenterální přípravky nepřevyšuje limitní hodnoty uvedené v tabulce 3.2.1-4.

Tab. 3.2.1-4 Limitní hodnoty světelné propustnosti barevných skleněných obalů třídy I, II a III

Jmenovitý objem v ml	Nejvyšší přípustná hodnota světelné propustnosti při 290 nm až 450 nm v %	
	zatavené obaly	obaly s uzávěrem
do 1	50	25
nad 1 do 2	45	20
nad 2 do 5	40	15
nad 5 do 10	35	13
nad 10 do 20	30	12
nad 20	15	10

Obaly na krev a krevní složky**Odolnost proti náhlé změně teploty.**

Obaly se nerozbijí, nepopraskají nebo nepuknou, jestliže jsou vystaveny následujícím podmínkám:

- prázdné obaly se umístí do autoklávu, teplota se během asi 30 min zvýší na 140 °C a při této teplotě se ponechají 30 min;
- prázdné obaly se umístí do sušárny, teplota se během asi 30 min zvýší na 250 °C a při této teplotě se ponechají 1 h;
- obaly se naplní do 70 % nejvyššího vyznačeného objemu roztokem *chloridu sodného R* (9 g/l) a postupně se na vzduchu ochladí na -20 °C a ponechají se při této teplotě 24 h. Po ohřátí na pokojovou teplotu vyhovují obaly zkoušce odolnosti při odstředování;
- obaly se naplní vodou a podrobí se rychlému poklesu teploty střídavým ponořením do dvou vodních lázní s teplotami lišícími se nejméně o 40 °C.

Odolnost proti odstředování.

Obal se úplně naplní *vodou R* až po nejvyšší vyznačený objem a vloží se do vhodné odstředivky. Odstředivka se vyváží a odstředí se tak, aby se nejdéle do 1 min dosáhlo zrychlení 2000 g_n. Obal odolá těmto podmínkám nejméně 30 min.

Označování

Obaly na krev a krevní složky se označují v souladu s příslušnými národními předpisy a mezinárodními dohodami.

3.2.2 Obaly a uzávěry z plastů

Jsou to výrobky pro farmaceutické použití určené k uchování a ochraně léčiv a jsou nebo mohou být v přímém styku s léčivem. Uzávěr je součástí obalu.

Materiály pro výrobu farmaceutických obalů obsahují jeden nebo více druhů polymerů, v nichž mohou být i určité přísady. Tyto materiály nesmějí obsahovat žádnou látku, která by se mohla do obsahu vyluhovat v množství ovlivňujícím účinnost nebo stabilitu přípravku nebo zvyšovat jeho toxicitu.

Nejčastěji používanými polymery jsou polyethylen, polypropylen, polyvinylchlorid, polyethylentereftalat a kopolymery ethylenu a vinylacetátu.

Druh a množství přísad se řídí druhem použitého polymeru, zpracovatelským postupem a účelem použití. Přísadami mohou být antioxidanty, stabilizátory, změkčovadla, maziva, barviva a látky zvyšující rázovou houževnatost. Antistatická činidla a separační přísady se smějí používat jediné u obalů na přípravky k perorálnímu a zevnímu použití, pro něž jsou povoleny. Vhodné přísady pro každý typ polymeru jsou uvedeny v lékopise. Jiné přísady se použijí jen tehdy, jsou-li pro jednotlivý případ schváleny oprávněnou autoritou.

Pro výběr vhodného plastového obalu je nutné znát úplné složení plastu, včetně všech materiálů přidávaných při výrobě obalu, aby mohla být stanovena potenciální rizika. Plastový obal zvolený pro určitý přípravek má tyto vlastnosti:

- složky přípravku se při styku s plastem významně neadsorbují na jeho povrch ani do něj významně nepronikají nebo jím neprostupují,
- složky plastu nepůsobí na přípravek v míře ovlivňující jeho stabilitu nebo nepředstavují toxické riziko.

Z vybraného materiálu nebo materiálů splňujících tyto požadavky se za přesně stanovených podmínek zhotoví určitý počet vzorků jednoho druhu obalu a podrobí se praktickým zkouškám za podmínek, jaké se vyskytují při určeném použití, včetně případné sterilizace. Aby se potvrdila snášenlivost obalu s obsahem a zajistilo se, že nebude ovlivněna kvalita přípravku, provedou se různé zkoušky, jako je ověření stability fyzikálních vlastností, stanovení změn hmotnosti v důsledku propustnosti obalu, zjištění změn hodnoty pH, zhodnocení změn způsobených vlivem světla a chemické a případně též biologické zkoušky.

Výrobní postup zajišťuje reprodukovatelnost hromadné výroby a výrobní podmínky jsou voleny tak, aby se vyloučila možnost znečištění jinými plasty nebo jejich složkami. Výrobce zajišťuje, že obaly ze sériové výroby odpovídají po všech stránkách zkoušeným vzorkům.

Pro zachování platnosti výsledků zkoušek typových vzorků je důležité:

- neprovádět žádné změny ve složení materiálu proti zkoušeným vzorkům;
- neprovádět žádné změny ve výrobním procesu proti přípravě vzorků. Zvláště je nutno vyloučit změny teplot při zpracování plastu, včetně následných operací, jako je sterilizace;
- nepoužívat odpadní materiál.

Přebytečný materiál z výroby, jehož druh a množství je přesně stanoven, smí být znovu použit až po odpovídajícím ověření.

Materiály popsané v lékopise se uznají za vhodné pro uvedené výše definované specifické účely tehdy, vyhoví-li zkouškám snášenlivosti pro každou kombinaci obalu a obsaženého přípravku.

3.2.3 Sterilní obaly z plastů na lidskou krev a krevní složky

Obaly z plastů pro sběr, uchovávání, zpracování a podávání krve a jejích složek, dále vaky, jsou vyráběny z jednoho nebo více polymerů, které v případě potřeby obsahují přísady. Složení a podmínky výroby vaků jsou schvalovány oprávněnou autoritou v souladu s národní legislativou a mezinárodními dohodami.

Složení materiálů různých částí vaků odpovídá příslušným specifikacím, jestliže je jejich kvalita kontrolována metodami popsanými v těchto specifikacích.

Jiné materiály než ty, které jsou popsány v lékopise, mohou být použity za podmínky, že jejich složení bylo schváleno oprávněnou autoritou a vaky z nich vyráběné odpovídají požadavkům předepsaným ve stati *Sterilní plastové obaly na lidskou krev a krevní složky*.

Za normálních podmínek používání tyto materiály neuvolňují monomery nebo jiné látky v množstvích vedoucích k poškození nebo abnormálním změnám krve.

316 *Obalový materiál a obaly*

Vaky mohou v závislosti na jejich použití obsahovat antikoagulační roztoky a jsou dodávány sterilní.

Každý vak je vybaven přípojkami vhodnými pro určené použití. Vak může být jednoduchý nebo ve formě sběrného vaku, který může sestávat z jednoho vaku propojeného jednou nebo více hadičkami s jedním nebo více sekundárními vaky tak, aby bylo možné provádět separaci krevních složek v uzavřeném systému.

Vývody vaku mají tvar a velikost umožňující odpovídající propojení vaku se zdrojem krve. Ochranné kryty jehly pro odběr krve a připojených částí musí zajišťovat udržení sterility. Musí být snadno odpojitelné a zabezpečené.

Kapacita vaků je vztažena ke jmenovité kapacitě předepsané oprávněnou autoritou a příslušnému objemu antikoagulačního roztoku. Jmenovitá kapacita je objem odebrané krve ve vaku. Vaky mají tvar dovolující odstředování v naplněném stavu.

Vaky jsou vybaveny vhodným zařízením pro zavěšení nebo upevnění, které nebrání odběru, skladování, zpracování nebo podávání krve.

Vaky jsou uzavřeny v hermeticky uzavřených ochranných obalech.

Vlastnosti

Vak je dostatečně průhledný, aby bylo možno prohlédnout obsah před a po odběru krve, a je dostatečně pružný, aby kladl minimální odpor v průběhu plnění a vyprazdňování za normálních podmínek použití. Vak obsahuje nejvýše 5 ml vzduchu.

Zkoušky

Roztok S1. Vak se naplní 100 ml sterilního roztoku *chloridu sodného R* (9 g/l) prostého pyrogenických látek. Vak se uzavře a zahřívá se 30 min v autoklávu při 110 °C.

Jestliže zkoušený vak obsahuje antikoagulační roztok, předem se vyprázdní a vypláchne 250 ml *vody na injekce R* při (20 ± 1) °C. Promývací tekutina se odstraní.

Roztok S2. Vak se naplní *vodou na injekce R* v množství odpovídajícím určenému objemu antikoagulačního roztoku. Vak se uzavře a zahřívá se 30 min v autoklávu při 110 °C. Po ochlazení se doplní objem *vody na injekce R* na jmenovitou kapacitu vaku.

Jestliže zkoušený vak obsahuje antikoagulační roztok, předem se vyprázdní a vypláchne stejně, jak je uvedeno výše.

Odolnost při odstředování. Vak se naplní na jmenovitou kapacitu *vodou R* okyselenou 1 ml *kyseliny chlorovodíkové zředěné RS*. Vak se obalí absorpčním papírem, který byl napuštěn *modří bromfenolovou RS1* nebo jiným vhodným indikátorem a vysušen. Obalený vak se odstředuje 10 min při 5000 g_n ; na papíru s indikátorem nejsou žádné známky prosakování a nedošlo k žádné trvalé deformaci vaku.

Odolnost proti roztažení. Vak se naplní na jmenovitou kapacitu *vodou R* okyselenou 1 ml *kyseliny chlorovodíkové zředěné RS*. Vak se zavěsí za závěs na straně proti hadičce přívodu krve a podél osy hadičky se působí 5 s okamžitou silou 20 N (2,05 kgf). Zkouška se opakuje tak, že se tažnou silou působí na každou část pro plnění a vyprazdňování. Nedochozí k roztržení ani poškození vaku.

Netěsnost. Vak po zkoušce odolnosti proti roztažení se vloží mezi dvě desky pokryté absorpčním papírem, který byl napuštěn *modří bromfenolovou RS1* nebo jiným vhodným indikátorem a vysušen. Postupně se zvyšuje síla na desku stlačující vak tak, že vnitřní tlak (tj. rozdíl mezi působícím tlakem a atmosférickým tlakem) dosáhne v průběhu 1 min hodnoty 67 kPa. Tlak se udržuje 10 min a po této době na indikátorovém papíru nejsou u žádného spoje žádné známky prosakování.

Propustnost pro páry. Vak s antikoagulačním roztokem se naplní roztokem *chloridu sodného R* (9 g/l) na objem odpovídající objemu krve, pro který je vak určen.

Prázdný vak se naplní stejnou směsí antikoagulačního roztoku a roztoku *chloridu sodného R* (9 g/l). Vak se uzavře, zváží a skladuje 21 dní při relativní vlhkosti atmosféry (50 ± 5) % a teplotě (5 ± 1) °C. Úbytek hmotnosti je nejvýše 1 %.

Vyprázdnění pod tlakem. Vak se naplní na jmenovitou kapacitu *vodou R* o teplotě (5 ± 1) °C. Transfuzní souprava bez intravenózní kanyly se připojí k jednomu vývodu. Vak se stlačí tak, aby v průběhu vytlačování byl udržen vnitřní tlak (tj. rozdíl mezi působícím tlakem a atmosférickým tlakem) 40 kPa. Vak se vyprázdní nejdéle za 2 min.

Rychlost plnění. Hadička přívodu krve s jehlou se připojí k zásobníku obsahujícímu vhodný roztok, který má viskozitu stejnou jako krev, např. roztok *sacharósy R* (335 g/l) při 37 °C. Vnitřní tlak zásobníku (tj. rozdíl mezi působícím tlakem a atmosférickým tlakem) se udržuje na 9,3 kPa, přičemž základna zásobníku a horní část vaku se nacházejí ve stejné výši. Vak se za 8 min naplní nejméně na jmenovitou kapacitu.

Odolnost proti teplotním rozdílům. Vak se na vhodném místě vytemperuje na 20 °C až 23 °C. V chladicím boxu se rychle ochladí na -80 °C a při této teplotě se udržuje 24 h. Teplota se zvýší na 50 °C a při této teplotě se udržuje 12 h. Nechá se ochladit na pokojovou teplotu. Vak vyhovuje zkouškám odolnosti při odstředování, odolnosti proti roztažení, netěsnosti, propustnosti pro páry, vyprázdnění pod tlakem a rychlosti plnění popsaným výše.

Průhlednost. Vak se naplní na jmenovitou kapacitu základní suspenzí pro opalescenci (2.2.1) zředěné tak, aby absorbance (2.2.25) při 640 nm byla 0,37 až 0,43 (asi šestnáctinásobné zředění). Zákal suspenze ve vaku musí být pozorovatelný při porovnání s vakem naplněným vodou.

Vyluhovatelné látky. Zkoušky se provádějí postupy navrženými k co nejvěrnějšímu napodobení podmínek styku vaku s jeho obsahem při skutečném použití.

Podmínky styku a zkoušky, které se mají provádět, jsou předepsány podle charakteru materiálu a zvláštních požadavků na každý typ vaku.

Hemolytické účinky v tlumivých roztocích.

Základní tlumivý roztok. 90,0 g *chloridu sodného R*, 34,6 g *hydrogenfosforečnanu sodného R* a 2,43 g *dihydrogenfosforečnanu sodného R* se rozpustí ve *vodě R* a zředí se jí na 1000 ml.

Tlumivý roztok A₀. Ke 30,0 ml základního tlumivého roztoku se přidá 10,0 ml *vody R*.

Tlumivý roztok B₀. Ke 30,0 ml základního tlumivého roztoku se přidá 20,0 ml *vody R*.

Tlumivý roztok C₀. Ke 30,0 ml základního tlumivého roztoku se přidá 85,0 ml *vody R*.

Do tří odstředovacích zkumavek se převede po 1,4 ml roztoku S2. Do zkumavky I se přidá 0,1 ml tlumivého roztoku A₀, do zkumavky II se přidá 0,1 ml tlumivého roztoku B₀ a do zkumavky III se přidá 0,1 ml tlumivého roztoku C₀. Do každé zkumavky se přidá po 0,02 ml čerstvé heparinované lidské krve, obsah se důkladně promíchá a zahřívá se 40 min ve vodní lázni při (30 ± 1) °C. Použije se krev odebraná nejdéle 3 h před zkouškou nebo krev odebraná do citrat-fosforečnan-dextrosového antikoagulačního roztoku (CPD) nejdéle 24 h před zkouškou.

Připraví se tři roztoky obsahující:

- roztok A₁: 3,0 ml tlumivého roztoku A₀ a 12,0 ml *vody R*,
- roztok B₁: 4,0 ml tlumivého roztoku B₀ a 11,0 ml *vody R*,
- roztok C₁: 4,75 ml tlumivého roztoku C₀ a 10,25 ml *vody R*.

Do zkumavky I se přidá 1,5 ml roztoku A₁, do zkumavky II se přidá 1,5 ml roztoku B₁ a do zkumavky III se přidá 1,5 ml roztoku C₁. Souběžně a stejným způsobem se připraví další tři zkumavky, v nichž je místo roztoku S2 *voda R*. Všechny zkumavky se současně odstředují 5 min

318 *Obalový materiál a obaly*

v horizontální odstředivce přesně při 2500 g_n . Po odstředění se změří absorbance (2.2.25) tekutin při 540 nm za použití základního tlumivého roztoku jako kontrolního roztoku.

Hemolytický index se vypočte jako procentuální zlomek podle výrazu:

$$\frac{A_{\text{exp}} \cdot 100}{A_{100}},$$

v němž značí:

A_{100} - absorbanci zkumavky III,

A_{exp} - absorbanci zkumavky I nebo II nebo odpovídajících kontrolních zkumavek.

Roztok ve zkumavce I dává hemolytický index nejvýše 10 % a hemolytický index roztoku ve zkumavce II se liší nejvýše o 10 % od odpovídající kontrolní zkumavky.

Sterilita (2.6.1). Vaky vyhovují zkoušce na sterilitu. Vak se asepticky naplní 100 ml sterilního roztoku *chloridu sodného R* (9 g/l) a protřepe se tak, aby se celý vnitřní povrch vaku smočil. Obsah vaku se přefiltruje přes membránový filtr a membrána se umístí do vhodné živné půdy, jak předepisuje zkouška na sterilitu.

Pyrogenní látka (2.6.8). Roztok S1 vyhovuje zkoušce na pyrogenní látky. Na 1 kg hmotnosti králíka se vstříkne 10 ml roztoku.

Neškodnost (2.6.9). Roztok S1 vyhovuje zkoušce na neškodnost. Každé myši se vstříkne 0,5 ml roztoku.

Balení

Vaky se balí do ochranných přebalů.

Po vyjmutí z ochranného přebalu vak nevykazuje žádné známky netěsnosti a růstu mikroorganismů.

Ochranný přebal je dostatečně pevný, aby vydržel bez poškození běžné zacházení.

Ochranný přebal je hermeticky uzavřen tak, že ho nelze otevřít a znovu uzavřít, aniž by bylo zjevně zřejmé, že již byl jednou otevřen.

Označování

Vyhovuje odpovídající národní legislativě a mezinárodním dohodám. V označení na obalu se uvede:

- jméno a adresa výrobce,
- číslo šarže, z něhož lze zjistit postup výroby vaku, a materiál, z něhož byl vyroben.

Na štítku je rezervováno místo k zapsání těchto údajů:

- krevní skupiny, referenčního čísla a všech dalších informací vyžadovaných národní legislativou a mezinárodními dohodami a k vložení dodatečného značení.

V označení ochranného přebalu nebo vaku viditelně přes obal jsou uvedeny tyto údaje:

- doba použitelnosti,
- upozornění, že vak, který byl vyjmut z ochranného přebalu, musí být použit nejpozději do 10 dní.

Inkoust, barva nebo jiné látky použité k označení nesmí difundovat do plastu, z něhož je vak vyroben, a popis musí zůstat čitelný po dobu použitelnosti vaku.

3.2.4 Prázdné sterilní obaly z měkčeného polyvinylchloridu na lidskou krev a krevní složky

Jak je uvedeno ve stati Sterilní obaly z plastů na lidskou krev a krevní složky (3.2.3), pokud není schváleno jinak, musí povaha a složení materiálů, ze kterých jsou obaly, dále vaky, vyrobeny, vyhovovat požadavkům uvedeným ve stati Materiály na bázi měkčeného polyvinylchloridu pro obaly na lidskou krev a krevní složky a pro obaly na vodné roztoky k intravenózní infuzi (3.1.1).

Zkoušky

Vaky vyhovují zkouškám předepsaným ve stati Sterilní obaly z plastů na lidskou krev a krevní složky (3.2.3) a dále popsaným zkouškám na vyluhovatelné látky.

Kontrolní roztok. Voda na injekci R se zahřívá 30 min v obalu z borokřemičitého skla v autoklávu při 110 °C.

Oxidovatelné látky. Roztok S2 podle stati 3.2.3 v množství odpovídajícím 8 % jmenovité kapacity vaku se ihned po přípravě roztoku převede do baňky z borokřemičitého skla. Současně se druhá baňka naplní stejným objemem čerstvě připraveného kontrolního roztoku. Ke každému roztoku se přidá 20,0 ml *manganistanu draselného* 0,002 mol/l VS a 1 ml *kyseliny sírové zředěné* RS. Nechá se stát 15 min ve tmě. Ke každému roztoku se přidá 0,1 g *jodidu draselného* R. Nechá se stát 5 min ve tmě a ihned se titruje *thiosíranem sodným* 0,01 mol/l VS za použití 0,25 ml *škrobu* RS jako indikátoru. Rozdíl mezi spotřebami odměrného roztoku je nejvýše 2,0 ml.

Kysele nebo zásaditě reagující látky. K množství roztoku S2 odpovídajícímu 4 % jmenovité kapacity vaku se přidá 0,1 ml *fenolftaleinu* RS; roztok zůstane bezbarvý. Přidá se 0,4 ml *hydroxidu sodného* 0,01 mol/l VS; roztok je růžový. Přidá se 0,8 ml *kyseliny chlorovodíkové* 0,01 mol/l VS a 0,1 ml *červeně methylové* RS; roztok je oranžovočervený nebo červený.

Chloridy (2.4.4). 15,0 ml roztoku S2 vyhovuje limitní zkoušce na chloridy (0,4 µg/ml). Porovnávací roztok se připraví za použití 1,2 ml základního roztoku *chloridů* (5 µg Cl/ml) a 13,8 ml *vody* R.

Amonium (2.4.1). 5,0 ml roztoku S2 se zředí *vodou* R na 14,0 ml. Roztok vyhovuje limitní zkoušce na amonium (2 µg/ml).

Zbytek po odpaření. 100 ml roztoku S2 se odpaří do sucha v kádince z borokřemičitého skla vhodné velikosti předem vyhřáté na 105 °C. Za stejných podmínek se odpaří kontrolní roztok (slepá zkouška). Suší se do konstantní hmotnosti při 100 °C až 105 °C. Zbytek po odpaření roztoku S2 váží nejvýše o 3 mg více, než je hmotnost odparku kontrolního roztoku.

Absorbance (2.2.25). Změří se absorbance roztoku S2 při 230 nm až 360 nm proti kontrolnímu roztoku. V oblasti 230 nm až 250 nm je absorbance nejvýše 0,30 a v oblasti 251 nm až 360 nm je nejvýše 0,10.

Vyluhovatelný bis(2-ethylhexyl)ftalat. Jako extrakční rozpouštědlo se použije *ethanol* R zředěný *vodou* R tak, aby směs měla relativní hustotu měřenou pyknometrem (2.2.5) 0,9389 až 0,9895.

Základní roztok. 0,100 g *bis(2-ethylhexyl)ftalatu* R se rozpustí v extrakčním rozpouštědle a zředí se jím na 100,0 ml.

Porovnávací roztoky:

- 20,0 ml základního roztoku se zředí extrakčním rozpouštědlem na 100,0 ml,
- 10,0 ml základního roztoku se zředí extrakčním rozpouštědlem na 100,0 ml,
- 5,0 ml základního roztoku se zředí extrakčním rozpouštědlem na 100,0 ml,

320 *Obalový materiál a obaly*

- d) 2,0 ml základního roztoku se zředí extrakčním rozpouštědlem na 100,0 ml,
e) 1,0 ml základního roztoku se zředí extrakčním rozpouštědlem na 100,0 ml.

Změří se absorbance (2.2.25) porovnávacích roztoků v absorpčním maximu při 272 nm za použití extrakčního rozpouštědla jako kontrolní tekutiny. Ze závislosti absorbance na koncentraci bis(2-ethylhexyl)ftalatu se sestrojí kalibrační křivka.

Postup extrakce. Prázdný vak se odběrovou hadičkou s jehlou nebo adaptérem naplní do poloviny jmenovité kapacity extrakčním rozpouštědlem předem ohřátým na 37 °C v dobře uzavřené baňce. Z vaku se zcela odstraní vzduch a hadička se uzavře. Naplněný vak se bez třepání ponoří ve vodorovné poloze na (60 ± 1) min do vodní lázně o teplotě (37 ± 1) °C. Vak se vyjme z vodní lázně, pozvolna se desetkrát převrátí a obsah se převede do skleněné baňky. Ihned se změří absorbance při maximu 270 nm proti extrakčnímu rozpouštědlu. Koncentrace bis(2-ethylhexyl)ftalatu v mg na 100 ml extrakčního roztoku se odečte z kalibrační křivky. Koncentrace nepřevyšuje:

- 10 mg/100 ml pro vaky se jmenovitým objemem nad 300 ml a do 500 ml;
- 13 mg/100 ml pro vaky se jmenovitým objemem nad 150 ml a do 300 ml;
- 14 mg/100 ml pro vaky se jmenovitým objemem do 150 ml.

Balení

Viz stať Sterilní obaly z plastů na lidskou krev a krevní složky (3.2.3).

Označování

Viz stať Sterilní obaly z plastů na lidskou krev a krevní složky (3.2.3).

3.2.5 Sterilní obaly z měkčeného polyvinylchloridu na lidskou krev obsahující antikoagulační roztok

Sterilní obaly, dále vaky, obsahující antikoagulační roztok, který vyhovuje požadavkům stati *Solutiones anticoagulantes et sanguinem humanum*, se používají ke sběru, skladování a podávání krve. Vyhovují popisu a mají vlastnosti uvedené ve stati Prázdné sterilní obaly z měkčeného polyvinylchloridu na lidskou krev a krevní složky (3.2.4).

Jak je uvedeno ve stati Sterilní obaly z plastů na lidskou krev a krevní složky (3.2.3), a pokud není schváleno jinak, musí povaha a složení materiálů, ze kterých jsou vaky vyrobeny, vyhovovat požadavkům uvedeným ve stati Materiály na bázi měkčeného polyvinylchloridu pro obaly na lidskou krev a krevní složky a pro obaly na vodné roztoky k intravenózní infuzi (3.1.1).

Zkoušky

Vaky vyhovují zkouškám předepsaným ve stati Sterilní obaly z plastů na lidskou krev a krevní složky (3.2.3) a dále popsáním zkouškám pro měření objemu antikoagulačního roztoku a zkouškám na vyluhovatelné látky.

Objem antikoagulačního roztoku. Vak obsahující antikoagulační roztok se vyprázdní do odměrného válce. Objem se liší od uváděného objemu nejvýše o ± 10 %.

Absorbance (2.2.5). Změří se absorbance antikoagulačního roztoku z vaku v oblasti 250 nm až 350 nm proti kontrolnímu roztoku, kterým je antikoagulační roztok stejného složení a nebyl ve styku s plastem. Absorbance v maximu při 280 nm je nejvýše 0,5.

Vyluhovatelný bis(2-ethylhexyl)ftalat. Antikoagulační roztok se z vaku opatrně vypustí ohebnou převodní hadičkou. Nálevkou nasazenou na hadičku se vak zcela naplní *vodou R*. Voda se ve vaku ponechá 1 min za mírného promačkávání vaku a poté se zcela vypustí. Vypláchnutí se zopakuje. Vak, který byl uvedeným způsobem vyprázdněn a vypláchnut, vyhovuje zkoušce na vyluhovatelný bis(2-ethylhexyl)ftalat předepsané ve statí Prázdné sterilní obaly z měkčeného polyvinylchloridu na lidskou krev a krevní složky (3.2.4).

Balení a značení

Viz stať Sterilní obaly z plastů na lidskou krev a krevní složky (3.2.3).

3.2.6 Soupravy pro transfuzi krve a krevních složek

Soupravy pro transfuzi krve a krevních složek sestávají z plastové hadičky a k ní připojených částí, které jsou nezbytné pro odpovídající použití soupravy k transfuzi. Soupravy obsahují zařízení k probodnutí uzávěru, krevní filtr, kapací komůrku, regulátor průtoku, připojovací koncovku typu Luer a obvykle též místo, které umožňuje v případě potřeby nástřik z injekce. Jestliže se soupravy mají použít spolu s vaky, které potřebují filtr vzduchu, může být tento filtr vestavěn do zařízení k probodnutí uzávěru, nebo se použije samostatný odvzdušňovač. Komůrka obsahující krevní filtr, kapací komůrka a hlavní hadička jsou průhledné. Výběr materiálů a vlastní provedení soupravy zajišťují, že nedojde k hemolýze. Svými rozměry a provedením soupravy odpovídají platným normám.

Všechny části soupravy, které přicházejí do styku s krví nebo jejími složkami, jsou sterilní a prosté pyrogenních látek. Každá souprava je balena jednotlivě v obalu, který zajišťuje sterilitu obsahu. Soupravy se nesmějí znovu sterilizovat a používat opakovaně. Soupravy pro transfuzi krve a krevních složek se vyrábějí v souladu se zásadami správné výrobní praxe pro prostředky zdravotnické techniky a souvisejícími národními předpisy.

Zkoušky

Zkoušky se provádějí na sterilizovaných soupravách.

Roztok S. Tři soupravy a baňka z borokřemičitého skla na 300 ml se vzájemně propojí do uzavřeného cirkulačního systému. V baňce se termostatem udržuje teplota kapaliny $(37 \pm 1) ^\circ\text{C}$. Systémem se 2 h rychlostí 1 l/h cirkuluje 250 ml *vody na injekci R* ve směru používaném při transfuzi (např. za použití peristaltické pumpy s co nejkratší vhodnou silikonovou hadičkou). Všechn roztok se shromáždí v baňce a nechá se zchladnout.

Vzhled roztoku S. Roztok S je čirý (2.2.1) a bezbarvý (2.2.2, *Metoda II*).

Kysele nebo zásaditě reagující látky. Ke 25 ml roztoku S se přidá 0,15 ml *indikátoru směsného BMF RS*. Ke změně zbarvení na modré se spotřebuje nejvýše 0,5 ml *hydroxidu sodného 0,01 mol/l VS*. K 25 ml roztoku S se přidá 0,2 ml *oranže methylové RS*. K dosažení počátku barevného přechodu se spotřebuje nejvýše 0,5 ml *kyseliny chlorovodíkové 0,01 mol/l VS*.

Absorbance (2.2.25). Absorbance roztoku S měřená při 230 nm až 250 nm je nejvýše 0,30 a při 251 nm až 360 nm je nejvýše 0,15.

Ethylenoxid. Obsah zbytkového ethylenoxidu po sterilizaci ethylenoxidem stanovený dále popsanou metodou je nejvýše 10 $\mu\text{g/g}$. Stanoví se plynovou chromatografií (2.2.28).

322 *Obalový materiál a obaly*

Chromatografický postup se obvykle provádí za použití:

- nerezové ocelové kolony délky 1,5 m a vnitřního průměru 6,4 mm naplněné *křemelinou silanizovanou pro plynovou chromatografii R*, impregnovanou *makrogolem 1500 R* (3 g/10 g),
- *helium pro chromatografii R* jako nosného plynu při průtokové rychlosti 20 ml/min,
- plamenoionizačního detektoru.

Teplota kolony se udržuje na 40 °C, teplota nástřikového prostoru na 100 °C, teplota detektoru na 150 °C.

Ověří se nepřítomnost interferujících píků, a to buď provedením zkoušky s nesterilizovanou soupravou, nebo za použití jiného chromatografického systému, např.:

- nerezové ocelové kolony délky 3 m a vnitřního průměru 3,2 mm naplněné *křemelinou silanizovanou pro plynovou chromatografii R*, impregnované *triskyanooethoxypropanem R* (2 g/10 g),
- *helium pro chromatografii R* jako nosného plynu při průtokové rychlosti 20 ml/min,
- plamenoionizačního detektoru.

Teplota kolony se udržuje na 60 °C, teplota nástřikového prostoru na 100 °C, teplota detektoru na 150 °C.

Roztok ethylenoxidu. Přípravuje se v digestoři. 50,0 ml *dimethylacetamidu R* se převede do lahvičky na opakovaný odběr na 50 ml. Lahvička se uzavře, zátka se zajistí a zváží se s přesností 0,1 mg. Injekční stříkačka na 50 ml z polyethylenu nebo polypropylenu se naplní plyným *ethylenoxidem R*, který se nechá ve stříkačce asi 3 min. Stříkačka se vyprázdní a znovu se naplní 50 ml plyného *ethylenoxidu R*. Nasadí se injekční jehla a objem plynu ve stříkačce se sníží z 50 ml na 25 ml. Těchto 25 ml ethylenoxidu se pomalu nastříkne do lahvičky za mírného třepání tak, aby nedošlo ke styku kapaliny s jehlou. Lahvička se opět zváží. Zvýšení hmotnosti je 45 mg až 60 mg a zjištěná hodnota se použije k výpočtu přesné koncentrace ethylenoxidu v roztoku (asi 1 g/l).

Postup. Souprava bez obalu se zváží. Nastříhá se na kousky o největším rozměru 1 cm, které se vloží do láhve na 250 ml až 500 ml obsahující 150 ml *dimethylacetamidu R*. Láhev se uzavře vhodným uzávěrem, který se zajistí, a zahřívá se 16 h v sušárně při (70 ± 1) °C. Z horké láhve se odebere 1 ml horkého plynu a nastříkne se na kolonu. Z kalibrační křivky a výšky získaného píku se vypočte množství ethylenoxidu v lahvičce.

Kalibrační křivka. Do sedmi lahviček stejného typu, jako je lahvička pro zkoušený roztok, se převede po 150 ml *dimethylacetamidu R* a do každé lahvičky se přidá jednotlivě 0 ml, 0,05 ml, 0,10 ml, 0,20 ml, 0,50 ml, 1,0 ml a 2,0 ml roztoku ethylenoxidu, tj. asi 0 µg, 50 µg, 100 µg, 200 µg, 500 µg, 1000 µg a 2000 µg ethylenoxidu. Lahvičky se uzavřou, zátka se zajistí a baňky se zahřívají 16 h v sušárně při (70 ± 1) °C. Z každé lahvičky se nastříkne 1 ml horkého plynu do kolony. Z výšky píků a z množství ethylenoxidu v každé lahvičce se sestrojí kalibrační křivka.

Redukující látky. *Zkouška se provede do 4 h od přípravy roztoku S.* Ke 20,0 ml roztoku S se přidá 1 ml *kyseliny sírové zředěné RS* a 20,0 ml *manganistanu draselného 0,002 mol/l VS*. Vaří se 3 min a ihned se zchladí. Přidá se 1 g *jodidu draselného R* a titruje se *thiosíranem sodným 0,01 mol/l VS* za použití 0,25 ml *škrobu RS* jako indikátoru. Provede se slepá titrace za použití 20,0 ml *vody na injekce R*. Rozdíl spotřeb odměrného roztoku je nejvýše 2,0 ml.

Cizí částice. Souprava se vstupním koncem naplní roztokem *laurylsíranu sodného R* (0,1 g/l) přefiltrovaným filtrem ze slinutého skla (16) a ohřátým na 37 °C. Roztok se vypustí výstupním koncem a za vhodných světelných podmínek se hodnotí čírost roztoku. Kapalina je čirá a bez viditelných částic a vláken. (Předpokládá se, že prostým okem jsou viditelné částice o průměru nejméně 50 µm.)

Průtoková rychlost. Soupravou se zcela otevřeným regulátorem průtoku se nechá protéci 50 ml roztoku o viskozitě 3 mPa.s (3 cP), např. roztok *makrogolu 4000 R* (33 g/l) při 20 °C. Při hydrostatické výšce 1 m je doba průtoku nejvýše 90 s.

Odolnost v tlaku. Oba konce soupravy a případně vestavěný odvzdušňovač se uzavrou. Výtoková část soupravy se přes regulátor tlaku připojí ke zdroji stlačeného vzduchu. Souprava se ponoří do vody teplé 20 °C až 23 °C. Přetlak se postupně zvyšuje až na 100 kPa a nechá se působit 1 min. Ze soupravy nevycházejí žádné bubliny.

Průhlednost. Jako porovnávací suspenze se použije základní suspenze pro opalescenci (2.2.1) zředěná 1 : 8 pro soupravy s hadičkou o vnějším průměru menším než 5 mm a zředěná 1 : 16 pro soupravy s hadičkou o průměru 5 mm nebo větším. Porovnává se souprava s obíhající suspenzí se soupravou stejné šarže, v níž obíhá *voda R*. Opalescence a přítomnost bublinek jsou rozeznatelné.

Zbytek po odpaření. 50,0 ml roztoku S se odpaří na vodní lázni do sucha a zbytek se vysuší v sušárně do konstantní hmotnosti při 100 °C až 105 °C. Jako porovnávací roztok se použije 50,0 ml *vody na injekci R*. Hmotnost zbytku je nejvýše o 1,5 mg vyšší než u porovnávacího roztoku.

Sterilita (2.6.1). Soupravy vyhovují zkoušce na sterilitu. Soupravou, která je označena jako sterilní pouze uvnitř, se nechá protéci 50 ml *tlumivého roztoku chloridu sodného s peptonem o pH 7,0 (2.6.12)* a zkouška se provede metodou membránové filtrace.

U souprav, které jsou označeny jako sterilní uvnitř i zevně, se za aseptických podmínek otevře balení:

- pro přímou inokulační metodu se souprava nebo její části převedou do vhodné nádoby obsahující dostatečné množství živné půdy tak, aby souprava nebo její části byly úplně ponořeny.
- pro metodu membránové filtrace se souprava nebo její části převedou do vhodné nádoby obsahující dostatečné množství *tlumivého roztoku chloridu sodného s peptonem o pH 7,0 (2.6.12)* a nechají se 10 min úplně ponořeny.

Pyrogenní látky (2.6.8). 5 souprav se vzájemně propojí a nechá se jimi protéci 250 ml sterilního roztoku *chloridu sodného R* (9 g/l) prostého pyrogenních látek rychlostí nejvýše 10 ml/min. Roztok asepticky zachycený do nádoby prosté pyrogenních látek vyhovuje zkoušce na pyrogení látky. Na 1 kg hmotnosti králíka se vstříkne 10 ml roztoku.

Označování

V označení na obalu se uvede, zda souprava byla sterilizována ethylenoxidem.

3.2.7 Obaly z plastů na vodné roztoky k intravenózní infuzi

Obaly z plastů na vodné roztoky k intravenózní infuzi jsou vyrobeny z jednoho nebo více polymerů, které v případě potřeby obsahují přísady. Obaly popsané v tomto článku nejsou vždy vhodné pro emulze. Z polymerů se nejčastěji používají polyethylen, polypropylen a polyvinylchlorid. Tuto specifikaci je třeba číst v souvislosti se statí 3.2.2 Obaly a uzávěry z plastů.

Obaly se vyrábějí ve formě vaků nebo láhví. Na obalu je místo vhodné pro připojení infuzní soupravy, které je provedeno tak, aby bylo zajištěno jejich bezpečné spojení. Obaly mají také umožňovat nástřik injekce v průběhu použití. Obvykle mají část umožňující zavěšení a odolávající tahu při jejich použití. Obaly musí snášet podmínky sterilizace. Provedení obalu a zvolená metoda sterilizace jsou takové, aby všechny části obalu, které přijdou do styku s infuzním roztokem, byly sterilizovatelné. Obal po uzavření je nepropustný pro mikroorganismy. Obal je odolný vůči poškození při náhlém zmrznutí, ke kterému může dojít nechtěně během dopravy konečného výrobku.

324 Obalový materiál a obaly

Obaly jsou dostatečně průhledné, aby bylo možné kdykoliv kontrolovat vzhled jejich obsahu, pokud není uvedeno a schváleno jinak.

Prázdné obaly nemají žádné známky poškození, které by mohly způsobovat netěsnosti a naplněné a uzavřené obaly nesmějí vykazovat žádný únik kapaliny.

Pro vyhovující uskladnění některých přípravků se vyžaduje, aby obal byl uzavřen v ochranném přebalu. Základní vyhodnocení vlivu uchovávání se provádí s obalem uzavřeným v přebalu.

Zkoušky

Roztok S. Obal se naplní na jmenovitou kapacitu *vodou R* a uzavře se obvyklým uzávěrem nebo fólií z čistého hliníku. Obal s vodou se ohřeje v autoklávu během 20 min až 30 min na teplotu $(121 \pm 2) ^\circ\text{C}$, při které se ponechá 30 min. Pokud tato teplota poškozuje obal, zahřívá se 2 h při $100 ^\circ\text{C}$. *Roztok se použije nejpozději 4 h po přípravě.*

Kontrolní roztok. Připraví se zahříváním *vody R* v borokřemičité baňce uzavřené fólií z čistého hliníku po stejnou dobu a při stejné teplotě jako roztok S.

Vzhled roztoku S. Roztok S je čirý (2.2.1) a bezbarvý (2.2.2, *Metoda II*).

Kyselý nebo zásaditě reagující látky. K množství roztoku S odpovídajícímu 4 % jmenovité kapacity obalu se přidá 0,1 ml *fenolftaleinu RS*; roztok je bezbarvý. Přidá se 0,4 ml *hydroxidu sodného 0,01 mol/l VS*; roztok je růžový. Přidá se 0,8 ml *kyseliny chlorovodíkové 0,01 mol/l VS* a 0,1 ml *červeně methylové RS*; roztok je oranžovočervený nebo červený.

Absorbance (2.2.25). Změří se absorbance roztoku S při 230 nm až 360 nm proti kontrolnímu roztoku (viz roztok S). Absorbance je nejvýše 0,20.

Oxidovatelné látky. Ke 20,0 ml roztoku S se přidá 1 ml *kyseliny sírové zředěné RS* a 20,0 ml *manganistanu draselného 0,002 mol/l VS*, vaří se 3 min a rychle se ochladí. Přidá se 1 g *jodidu draselného R* a ihned se titruje *thiosíranem sodným 0,01 mol/l VS* za použití 0,25 ml *škrobu RS*. Provede se slepá zkouška se 20,0 ml kontrolního roztoku. Rozdíl spotřeb odměrného roztoku je nejvýše 1,5 ml.

Průhlednost. Obal použitý k přípravě roztoku S se naplní na jmenovitou kapacitu zředěnou suspenzí pro opalescenci. Základní suspenze pro opalescenci (2.2.1) se zředí 1 : 200 pro obaly z polyethylenu nebo polypropylenu a 1 : 400 pro ostatní obaly. Zákal suspenze je zřetelný při pohledu přes obal a při srovnání s obalem naplněným *vodou R*.

Označování

V označení na obalu každé šarže prázdných obalů se uvede:

- jméno a adresa výrobce,
- číslo šarže, z něhož lze zjistit postup výroby obalu, včetně použitých materiálů.

3.2.8 Sterilní injekční stříkačky z plastů na jedno použití

Sterilní injekční stříkačky z plastů na jedno použití jsou prostředky zdravotnické techniky k okamžitému upotřebení pro podání injekčních přípravků. Jsou dodávány sterilní a prosté pyrogenických látek, nesmějí se znovu sterilizovat ani opakovaně používat. Sestávají z válcovitého pláště a pístu, který může mít těsnicí prstenec z elastomeru. Mohou být opatřeny injekční jehlou, která může být nesnímatelná. Každá injekční stříkačka má vlastní ochranný obal k zajištění sterility.

Válcovitý plášť injekční stříkačky je dostatečně průhledný, aby bez obtíží umožňoval odečítání dávek a rozeznání vzduchových bublin a cizích částic.

Plastické a elastomerní materiály, z nichž jsou zhotoveny plášť a píst, vyhovují příslušné specifikaci nebo požadavkům oprávněné autority. Nejpoužívanějšími materiály jsou polypropylen a polyethylen. Svými rozměry a provedením odpovídají injekční stříkačky platným normám.

Pro hladký pohyb pístu je možno potříť vnitřní stěnu válcovitého pláště silikonovým olejem (3.1.8), ve stříkačce však nesmí zůstat žádný přebytek, který by mohl znečistit obsah stříkačky v době použití.

Barvy a lepidla používaná ke značení stříkačky nebo obalu, a případně při sestavování stříkačky a jejího obalu, nesmějí pronikat stěnou stříkačky.

Zkoušky

Roztok S. Roztok se připravuje tak, aby nedošlo k jeho znečištění cizími částicemi. Použije se dostatečný počet injekčních stříkaček, aby bylo možno připravit 50 ml roztoku; jmenovitý objem stříkaček se naplní *vodou na injekci R* a ponechá se 24 h při 37 °C. Obsahy injekčních stříkaček se spojí ve vhodné nádobě z borokřemičitého skla.

Vzhled roztoku. Roztok S je čirý (2.2.1), bezbarvý (2.2.2, *Metoda II*) a prakticky bez cizích pevných částic.

Kyselie nebo zásaditě reagující látky. Ke 20,0 ml roztoku S se přidá 0,1 ml *modři bromthymolové RS1*. Ke změně zbarvení indikátoru se spotřebuje nejvýše 0,3 ml *hydroxidu sodného 0,01 mol/l VS* nebo *kyseliny chlorovodíkové 0,01 mol/l VS*.

Absorbance (2.2.25). Absorbance roztoku S měřená při 220 nm až 360 nm je nejvýše 0,40.

Ethylenoxid. Obsah zbytkového ethylenoxidu po sterilizaci ethylenoxidem stanovený dále popsanou metodou je nejvýše 10 µg/g. Stanoví se plynovou chromatografií (2.2.28).

Chromatografický postup se obvykle provádí za použití:

- nerezové ocelové kolony délky 1,5 m a vnitřního průměru 6,4 mm naplněné *křemelinou silanizovanou pro plynovou chromatografii R*, impregnovanou *makrogolem 1500 R* (3 g/10 g),
- *helia pro chromatografii R* jako nosného plynu při průtokové rychlosti 20 ml/min,
- plamenoionizačního detektoru.

Teplota kolony se udržuje na 40 °C, teplota nástřikového prostoru na 100 °C, teplota detektoru na 150 °C.

Ověří se nepřítomnost interferujících píků, a to buď provedením zkoušky s nesterilizovanou stříkačkou, nebo za použití jiného chromatografického systému, např.:

- nerezové ocelové kolony délky 3 m a vnitřního průměru 3,2 mm naplněné *křemelinou silanizovanou pro plynovou chromatografii R*, impregnovanou *triskyanoethoxypropanem R* (2 g/10 g),
- *helia pro chromatografii R* jako nosného plynu při průtokové rychlosti 20 ml/min,
- plamenoionizačního detektoru.

Teplota kolony se udržuje na 60 °C, teplota nástřikového prostoru na 100 °C, teplota detektoru na 150 °C.

Roztok ethylenoxidu. Přípravuje se v *digestoři*. 50,0 ml *dimethylacetamidu R* se převede do lahvičky na opakovaný odběr na 50 ml. Lahvička se uzavře, zátka se zajistí a zváží se s přesností 0,1 mg. Injekční stříkačka na 50 ml z polyethylenu nebo polypropylenu se naplní plynným *ethylenoxidem R*, který se nechá ve stříkačce asi 3 min. Stříkačka se vyprázdní a znovu se naplní 50 ml plynného *ethylenoxidu R*. Nasadí se injekční jehla a objem plynu ve stříkačce se sníží z 50 ml na 25 ml. Těchto 25 ml ethylenoxidu se pomalu nástříkne do lahvičky za mírného třepání tak, aby nedošlo

326 *Obalový materiál a obaly*

ke styku kapaliny s jehlou. Lahvička se opět zvaží. Zvýšení hmotnosti je 45 mg až 60 mg a zjištěná hodnota se použije k výpočtu přesné koncentrace ethylenoxidu v roztoku (asi 1 g/l).

Kalibrační křivka. Do sedmi lahviček stejného typu, jako je lahvička pro zkoušený roztok, se převede po 150 ml *dimethylacetamidu R* a do každé lahvičky se přidá jednotlivě 0 ml, 0,05 ml, 0,10 ml, 0,20 ml, 0,50 ml, 1,0 ml a 2,0 ml roztoku ethylenoxidu, tj. asi 0 µg, 50 µg, 100 µg, 200 µg, 500 µg, 1000 µg a 2000 µg ethylenoxidu. Lahvičky se uzavřou, zátky se zajistí a baňky se zahřívají 16 h v sušárně při $(70 \pm 1)^\circ\text{C}$. Z každé lahvičky se nastříkne 1 ml horkého plynu do kolony. Z výšky píků a z množství ethylenoxidu v každé lahvičce se sestrojí kalibrační křivka.

Postup. Stříkačka bez obalu se zvaží, rozřeže se na kousky o největším rozměru 1 cm, které se vloží do láhve na 250 ml až 500 ml obsahující 150 ml *dimethylacetamidu R*. Láhev se uzavře vhodným uzávěrem, který se zajistí, a zahřívá se 16 h v sušárně při $(70 \pm 1)^\circ\text{C}$. Z horké láhve se odebere 1 ml horkého plynu a nastříkne se na kolonu. Z kalibrační křivky a výšky získaného píku se vypočte množství ethylenoxidu v láhvi.

Silikonový olej. Vypočítá se plocha vnitřního povrchu injekční stříkačky (S) v cm^2 podle vztahu:

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

v němž značí:

V - jmenovitý objem injekční stříkačky v cm^3 ,

h - výšku stupnice v cm.

Vezme se takový počet injekčních stříkaček, aby jejich celkový vnitřní povrch byl 100 cm^2 až 200 cm^2 . Každá stříkačka se naplní na polovinu jmenovitého objemu *dichlormethanem R* a zbylý objem se doplní vzduchem. Otvor k nasazení jehly se uzavře prstem překrytým fólií z plastu inertního k dichlormethanu. Stříkačka se desetkrát obrátí tak, že se opláchne celý vnitřní povrch odpovídající jmenovitému objemu. Získané výluhy ze všech stříkaček se převedou do zvážené misky a celý postup se opakuje. Spojené výluhy se odpaří na vodní lázni do sucha a suší se 1 h při 100°C až 105°C . Zbytek po odpaření odpovídající 1 cm^2 plochy vnitřního povrchu váží nejvýše 0,25 mg.

Změří se infračervené absorpční spektrum (2.2.24) zbytku, které vykazuje charakteristické pásy silikonového oleje při 2960 cm^{-1} , 1260 cm^{-1} , 1095 cm^{-1} , 1020 cm^{-1} a 805 cm^{-1} .

Redukující látky. Ke 20,0 ml roztoku S se přidá 1 ml *kyseliny sírové zředěné RS* a 20,0 ml *manganistanu draselného 0,002 mol/l VS*, 3 min se vaří a ihned se ochladí. Přidá se 1 g *jodidu draselného R* a titruje se *thiosíranem sodným 0,01 mol/l VS* za použití 0,25 ml *škrobu RS* jako indikátoru. Provede se slepá zkouška za použití 20,0 ml *vody na injekci R*. Rozdíl spotřeb odměrného roztoku je nejvýše 3,0 ml.

Průhlednost. Injekční stříkačka se naplní základní suspenzí pro opalescenci (2.2.1) zředěnou 1 : 10. Základní suspenze se před použitím nechá stát 24 h při teplotě $(20 \pm 2)^\circ\text{C}$. Druhá stejná stříkačka se naplní *vodou R* a v rozptýleném světle se prostým okem porovnávají obě stříkačky proti tmavému pozadí. Opalescence suspenze je zřetelná při porovnání se stříkačkou naplněnou vodou.

Sterilita (2.6.1). *Injekční stříkačky označené jako sterilní vyhovují zkoušce na sterilitu provedené následovně.* Aseptickým postupem se otevře obal, stříkačka se vyjme a rozebere. Každá část se jednotlivě vloží do vhodné nádoby obsahující dostatek živné půdy k úplnému zaplavení vložené části. Použijí se obě doporučené živné půdy (2.6.1).

Injekční stříkačky označené jako sterilní pouze uvnitř vyhovují zkoušce na sterilitu provedené následovně. Asepticky se sejme kryt jehly a jehla se ponoří do 50 ml živné půdy. Stříkačka se pětkrát propláchne povytažením pístu až do jeho nejvyšší polohy.

Pyrogenní látky (2.6.8). Injekční stříkačky se jmenovitým objemem 15 ml nebo větším vyhovují zkoušce na pyrogenní látky. Nejméně tři injekční stříkačky se naplní na jmenovitý objem roztokem *chloridu sodného R* (9 g/l) prostého pyrogenních látek a udržují se 2 h při teplotě 37 °C. Roztoky se asepticky smíchají v nádobě prosté pyrogenních látek a ihned se provede zkouška na pyrogenní látky. Na 1 kg hmotnosti králíka se vstříkne 10 ml roztoku.

Označování

V označení na obalu se uvede:

- číslo šarže,
- označení injekční stříkačky,
- upozornění, že stříkačka je určena k jednorázovému použití.

V označení na vnějším obalu se uvede:

- způsob sterilizace,
- zda je stříkačka sterilní nebo zda je sterilní pouze její vnitřní povrch,
- jméno a adresa výrobce,
- upozornění, že stříkačka nesmí být použita, je-li obal poškozen nebo je-li uvolněn ochranný kryt zaručující sterilitu.

3.2.9 Pryžové uzávěry obalů na vodné přípravky k parenterálnímu použití

Vyrábějí se z materiálů získaných vulkanizací (příčným zesílením) makromolekulárních organických látek (elastomery), které obsahují příslušné přísady. Elastomery se vyrábějí z přírodních nebo syntetických látek polymerizací, polyadici nebo polykondenzací. Vlastnosti základních složek a různých přísad (např. vulkanizační látky, urychlovače, stabilizátory, pigmenty) závisí na požadovaných vlastnostech konečného výrobku.

Specifikace v tomto článku zahrnuje také uzávěry obalů na prášky a lyofilizované přípravky, které se rozpouštějí ve vodě těsně před použitím. Specifikace nezahrnuje uzávěry ze silikonových elastomerů (viz stat' 3.1.9 Silikonový elastomer pro uzávěry a hadičky) a vrstvené uzávěry nebo lakované uzávěry.

Pryžové uzávěry se člení do dvou skupin: typ I jsou uzávěry, které splňují nejpřísnější požadavky a jimž by měla být dávana přednost; typ II jsou uzávěry, které mají mechanické vlastnosti vhodné pro zvláštní použití (např. umožňují mnohonásobný vpich) a vzhledem ke svému chemickému složení nemusí vyhovovat přísným požadavkům pro první kategorii.

Uzavěry zvolené pro použití s určitým přípravkem splňují tyto požadavky:

- složky přípravku se při styku s uzávěrem neadsorbují na jeho povrch ani do něho nebo jím neprocházejí v množství, které by nepříznivě ovlivnilo přípravek,
- uzávěry neuvolňují do přípravku látky v množství ovlivňujícím jeho stabilitu nebo vyvolávajícím riziko toxicity.

Uzavěry jsou snášitelné s přípravky, pro něž jsou určeny, po celou dobu jejich použitelnosti.

Výrobce přípravku musí od dodavatele dostat záruku, že složení uzávěrů je neměnné a že je shodné se složením uzávěrů použitých při zkouškách snášitelnosti. Jestliže dodavatel informuje výrobce přípravku o změnách ve složení, musí se zkoušení snášitelnosti částečně nebo úplně zopakovat, v závislosti na povaze změn.

Uzavěry se před použitím omývají a mohou být sterilizovány.

Vlastnosti

Pryžové uzávěry jsou pružné, průsvitné nebo neprůhledné a nemají žádnou charakteristickou barvu, která závisí na použitých přísadách. Jsou prakticky nerozpustné v tetrahydrofuranu, který však může uzávěry značně, ale vratně bobtnat. Jsou homogenní a prakticky bez vad odlitku a náhodných příměsí (např. vláken, cizích částic, zbytků pryže).

Zjišťování typu pryže použité k výrobě uzávěru je mimo rámec tohoto článku. Dále uvedená zkouška totožnosti rozlišuje elastomerní a neelastomerní uzávěry, ale nerozlišuje různé druhy pryže. Další zkoušky totožnosti lze provést s cílem zjistit rozdíly mezi určitou šarží a uzávěry použitými k ověřování snášenlivosti. K těmto účelům je možné použít jednu nebo více analytických metod: stanovení relativní hustoty, stanovení síranového popela, stanovení obsahu síry, tenkovrstvou chromatografií extraktu, ultrafialovou absorpční spektrofotometrií extraktu a infračervenou absorpční spektrofotometrií pyrolyzátu.

Zkouška totožnosti

Pružnost. Proužek materiálu o průřezu 1 mm^2 až 5 mm^2 lze rukou protáhnout nejméně na dvojnásobek původní délky. Po 1 min natažení na dvojnásobek délky se proužek za 30 s od uvolnění smrští nejméně na 1,2násobek původní délky.

Zkoušky

Roztok S. Několik nerozřezaných uzávěrů o celkovém povrchu asi 100 cm^2 se vaří 5 min ve vodě R ve vhodné skleněné nádobě. Uzávěry se pětkrát promyjí chladnou vodou a převedou se do širokohrdlé baňky (sklo třídy I, 3.2.1), přidá se 200 ml vody R na 100 cm^2 povrchu uzávěrů a zvaží se. Hrdlo baňky se zakryje hliníkovou fólií nebo kádinkou z borokřemičitého skla. Baňka se umístí do autoklávu a teplota se během 20 min až 30 min zvedne na $(121 \pm 2)^\circ\text{C}$ a při této teplotě se zahřívá 30 min. Baňka se nechá pozvolna (asi 30 min) chladnout na pokojovou teplotu a doplní se vodou R na původní hmotnost. Obsah se protřepe a výluh se ihned sleje. Před každou zkouškou se roztok S znovu protřepe.

Kontrolní roztok. Připraví se stejným způsobem jako roztok S za použití 200 ml vody R, ale bez uzávěrů.

Vzhled roztoku S. Roztok S neopalizuje intenzivněji než porovnávací suspenze II pro uzávěry typu I a ne více než porovnávací suspenze III pro uzávěry typu II (2.2.1). Roztok S není zbarven intenzivněji než porovnávací barevný roztok ZŽ₅ (2.2.2, *Metoda II*).

Kysele nebo zásaditě reagující látky. Ke 20,0 ml roztoku S se přidá 0,1 ml modře bromthymolové RS1. Ke změně zbarvení na modré se spotřebuje nejvýše 0,3 ml hydroxidu sodného 0,01 mol/l VS a ke změně zbarvení na žluté se spotřebuje nejvýše 0,8 ml kyseliny chlorovodíkové 0,01 mol/l VS.

Absorbance. Zkouška se provede do 4 h od přípravy roztoku S. Roztok S se zfiltruje membránovým filtrem o velikosti pórů asi $0,5 \mu\text{m}$. První podíl filtrátu se odstraní. Změří se absorbance (2.2.25) filtrátu při 220 nm až 360 nm proti kontrolnímu roztoku. V uvedené oblasti je absorbance výluhu z uzávěrů typu I nejvýše 0,2 a z uzávěrů typu II nejvýše 4,0. V případě potřeby se filtrát před měřením zředí a naměřená hodnota se přepočítá na původní roztok.

Redukující látky. Zkouška se provede do 4 h od přípravy roztoku S. Ke 20,0 ml roztoku S se přidá 1 ml kyseliny sírové zředěné RS a 20,0 ml manganistanu draselného 0,002 mol/l VS. Vaří se 3 min a rychle se ochladí. Přidá se 1 g jodidu draselného R a ihned se titruje thiosíranem sodným 0,01 mol/l VS za použití 0,25 ml škrobu RS jako indikátoru. Provede se slepá zkouška s 20,0 ml kon-

trolního roztoku. Rozdíl spotřeb odměrného roztoku je nejvýše 3,0 ml pro uzávěry typu I a nejvýše 7,0 ml pro uzávěry typu II.

Těžké kovy (2.4.8). Roztok S vyhovuje limitní zkoušce A na těžké kovy (2 µg/ml). Porovnávací roztok se připraví za použití základního **roztoku olova** (2 µg Pb/ml).

Rozpustný zinek. Roztok S obsahuje nejvýše 5 µg Zn/ml; stanoví se atomovou absorpční spektrofotometrií (2.2.23, *Metoda I*; použije se jeden porovnávací roztok).

Zkoušený roztok. K 10,0 ml roztoku S se přidá 0,5 ml **kyseliny chlorovodíkové 0,1 mol/l RS** a zředí se **vodou R** na 100,0 ml.

Porovnávací roztok. 1,0 ml základního **roztoku zinku** (5 mg Zn/ml) se zředí **vodou R** na 1000,0 ml. K 10,0 ml tohoto roztoku se přidá 0,5 ml **kyseliny chlorovodíkové 0,1 mol/l RS** a zředí se **vodou R** na 100,0 ml. Změří se absorbance při 214 nm.

Amonium. 5,0 ml roztoku S se v případě potřeby zalkalizuje **hydroxidem sodným RS** a zředí se **vodou R** na 15,0 ml. Přidá se 0,3 ml **tetrajodortu/natanu draselného zásaditého RS**. Porovnávací roztok se připraví za použití 10,0 ml základního **roztoku amoniaku** (1 µg NH₄/ml), který se zalkalizuje stejně jako zkoušený roztok, zředí se **vodou R** na 15,0 ml a přidá se 0,3 ml **tetrajodortu/natanu draselného zásaditého RS**. Po 30 s je žluté zbarvení zkoušeného roztoku nejvýše stejně intenzivní jako zbarvení porovnávacího roztoku (2 µg/ml).

Zbytek po odpaření. 50,0 ml roztoku S se odpaří na vodní lázni do sucha a vysuší při 100 °C až 105 °C. Hmotnost zbytku je nejvýše 0,2 mg pro uzávěry typu I a nejvýše 4,0 mg pro uzávěry typu II.

Těkavé sulfidy. Uzávěry o celkovém povrchu (20 ± 1) cm², v případě potřeby rozřezané, se převedou do kuželové baňky na 100 ml, přidá se 50 ml roztoku **kyseliny citronové R** (20 g/l). Na ústí baňky se přiloží **papír s octanem olovnatým R** a upevní se přiložením obrácené váženky. Zahřívá se 30 min v autoklávu při (121 ± 1) °C. Černá skvrna na papíru je nejvýše stejně intenzivní jako skvrna porovnávacího roztoku, který byl připraven současně stejným způsobem za použití 0,154 mg **sulfidu sodného R** a 50 ml roztoku **kyseliny citronové R** (20 g/l).

Pro zkoušky prostupnosti, drobivosti a těsnosti po vpichu se uzávěry připraví tak, jak je popsáno při přípravě roztoku S, a nechají se uschnout.

Prostupnost. Tato zkouška se provede s uzávěry určenými k propíchnutí injekční jehlou. 10 vhodných lahviček se naplní na jmenovitý objem **vodou R** a uzavřou se zkoušenými uzávěry, které se zajistí běžným způsobem. Pro každý uzávěr se použije nová silikonovaná dlouze zkosená injekční jehla (úhel zkosení 10° až 14°, viz ISO 7864 Sterilní injekční jehly pro jednorázové použití) s vnějším průměrem 0,8 mm, kterou se uzávěr probodne kolmo k povrchu. Síla potřebná k probodnutí se stanoví s přesností ±0,25 N (25 gf), je u všech uzávěrů nejvýše 10 N (1 kgf).

Drobivost. Tato zkouška se provede s uzávěry určenými k propíchnutí injekční jehlou. Jsou-li uzávěry určeny pro vodné přípravky, naplní se dvanáct čistých lahviček **vodou R** 4 ml pod jmenovitý objem lahvičky. Lahvičky se uzavřou zkoušenými uzávěry, které se zajistí obvyklým způsobem, a nechají se stát 16 h. Jsou-li uzávěry určeny pro tuhé přípravky, uzavře se dvanáct čistých lahviček zkoušenými uzávěry. Silikonovaná dlouze zkosená injekční jehla (úhel zkosení 10° až 14°, viz ISO 7864 Sterilní injekční jehly pro jednorázové použití) s vnějším průměrem 0,8 mm se nasadí na čistou injekční stříkačku. Do lahvičky se vstříkne 1 ml **vody R** a odebere se 1 ml vzduchu; tento postup se opakuje čtyřikrát. Každý uzávěr se probodne čtyřikrát na jiném místě, pro každý uzávěr se použije nová jehla a dbá se na to, aby se jehla při zkoušce neotupila. Obsah lahvičky se zfiltruje filtrem o velikosti pórů asi 0,5 µm a úlomky pryže viditelné prostým okem se spočítají. Celkový počet úlomků je nejvýše pět. Tento limit vychází z předpokladu, že úlomky o průměru 50 µm

330 *Obalový materiál a obaly*

a větším jsou viditelné prostým okem. V případě pochybnosti nebo rozporu se úlomky pozorují mikroskopem k ověření jejich původu a velikosti.

Těsnost po vpichu. Tato zkouška se provede s uzávěry určenými pro opakovaný injekční odběr. Deset vhodných lahviček se naplní na jmenovitý objem *vodou* *R* a uzavřou se zkoušenými uzávěry, které se zajistí obvyklým způsobem. Pro každý uzávěr se použije nová injekční jehla s vnějším průměrem 0,8 mm, kterou se uzávěr desetkrát probodne pokaždé na jiném místě. Lahvičky se ponoří ve svislé poloze do roztoku *modři methylenové* *R* (1 g/l) a vnější tlak se sníží na 10 min o 27 kPa. Tlak se vyrovná a lahvičky se nechají ještě 30 min ponořeny. Lahvičky se vyjmou a povrch se opláchne. V žádné lahvičce nejsou stopy zbarvení obsahu.