



جمهوری اسلامی ایران
Islamic Republic of Iran

مؤسسه استاندارد و تحقیقات صنعتی ایران

Institute of Standards and Industrial Research of Iran



استاندارد ملی ایران

۱۰۲۵۰-۴

چاپ اول


ISIRI

10250-4


1 st. Edition


قطع‌ات الاستومر برای مصارف داروئی -
قسمت چهارم: ویژگی‌ها و روش‌های آزمون
بیولوژیکی


Elastomeric parts for pharmaceutical use-
Part 4: Biological requirement and test
methods

نشانی مؤسسه استاندارد و تحقیقات صنعتی ایران : کرج - شهر صنعتی، صندوق پستی ۱۶۳-۳۱۵۸۵ 

دفتر مرکزی: تهران - ضلع جنوبی میدان ونک، صندوق پستی ۶۱۳۹-۱۴۱۵۵


تلفن مؤسسه در کرج : ۰۲۶۱-۲۸۰۶۰۳۱-۸ 

تلفن مؤسسه در تهران : ۰۲۱-۸۸۷۹۴۶۱-۵ 

دورنگار : کرج ۰۲۶۱-۲۸۰۸۱۱۴ - تهران ۰۲۱-۸۸۸۷۰۸۰ - ۸۸۸۷۱۰۳ 

بخش فروش - تلفن : ۰۲۶۱-۲۸۰۷۰۴۵ - دورنگار: ۰۲۶۱-۲۸۰۷۰۴۵ 

پیام نگار: [Standard @ isiri.or.ir](mailto:Standard@isiri.or.ir) 

بهاء : ۱۱۲۵ ریال 

 **Headquarters:** Institute Of Standards And Industrial Research Of Iran
P.O.Box: 31585-163 Karaj-IRAN

 **Tel:** 0098 261 2806031-8

 **Fax:** 0098 261 2808114

Central Office: Southern corner of Vanak square, Tehran

P.O.Box: 14155-6139 Tehran-IRAN

 **Tel:** 009821 8879461-5

 **Fax:** 0098 21 8887080, 8887103

 **Email:** [Standard @ isiri.or.ir](mailto:Standard@isiri.or.ir)

 **Price:** 1125 RLS

«بسمه تعالی»

آشنایی با مؤسسه استاندارد و تحقیقات صنعتی ایران

موسسه استاندارد و تحقیقات صنعتی ایران به موجب بند یک ماده ۳ قانون اصلاح قوانین و مقررات موسسه استاندارد تحقیقات صنعتی ایران، مصوب بهمن ماه ۱۳۷۱ تنها مرجع رسمی کشور است که وظیفه تعیین، تدوین و نشر استانداردهای ملی (رسمی) ایران را به عهده دارد.

تدوین استاندارد در حوزه های مختلف در کمیسیون فنی مرکب از کارشناسان موسسه*، صاحب نظران مراکز و موسسات علمی، پژوهشی تولیدی و اقتصادی آگاه و مرتبط انجام می شود و کوششی همگام با مصالح ملی و با توجه به شرایط تولیدی، فناوری و تجاری است که از مشارکت آگاهانه و منصفانه صاحبان حق و نفع، شامل تولید کنندگان، مصرف کنندگان، صادر کنندگان و واردکنندگان، مراکز علمی و تخصصی، نهادها، سازمان-های دولتی و غیردولتی حاصل می شود. پیش نویس استانداردهای ملی ایران برای نظرخواهی به مراجع ذی نفع و اعضای کمیسیون های فنی مربوط ارسال می شود و پس از دریافت نظرها و پیشنهادهای در کمیته ملی مرتبط با آن رشته طرح و در صورت تصویب به عنوان استاندارد ملی (رسمی) ایران چاپ و منتشر می شود.

پیش نویس استانداردهایی که موسسات و سازمان های علاقه مند و ذی صلاح نیر با رعایت ضوابط تعیین شده تهیه می کنند در کمیته ملی طرح و بررسی و در صورت تصویب، به عنوان استاندارد ملی ایران چاپ و منتشر می شود. بدین ترتیب، استانداردهایی ملی تلقی می شود که بر اساس مفاد نوشته شده در استاندارد ملی ایران شماره ۵ تدوین و در کمیته ملی استاندارد مربوط که موسسه استاندارد تشکیل می دهد به تصویب رسیده باشد.

موسسه استاندارد و تحقیقات صنعتی ایران از اعضای اصلی سازمان بین المللی استاندارد (ISO)^۱، کمیسیون بین المللی الکترونیک (IEC)^۲ و سازمان بین المللی اندازه شناسی قانونی (OIML)^۳ است و به عنوان تنها رابط^۴ کمیسیون کدکس غذایی (CAC)^۵ در کشور فعالیت می کند. در تدوین استانداردهای ملی ایران ضمن توجه به شرایط کلی و نیازمندیهای خاص کشور، از آخرین پیشرفت های علمی، فنی و صنعتی جهان و استانداردهای بین المللی بهره گیری می شود.

موسسه استاندارد و تحقیقات صنعتی ایران می تواند با رعایت موازین پیش بینی شده در قانون، برای حمایت از مصرف کنندگان، حفظ سلامت و ایمنی فردی و عمومی، حصول اطمینان از کیفیت محصولات و ملاحظات زیست محیطی و اقتصادی، اجرای بعضی از استانداردهای ملی ایران را برای محصولات تولیدی داخل کشور و / یا اقلام وارداتی، با تصویب شورای عالی استاندارد، اجباری نماید. موسسه می تواند به منظور حفظ بازارهای بین المللی برای محصولات کشور، اجرای استاندارد کالاهای صادراتی و درجه بندی آن را اجباری نماید. همچنین برای اطمینان بخشیدن به استفاده کنندگان از خدمات سازمان ها و موسسات فعال در زمینه مشاوره، آموزش، بازرسی، ممیزی و صدور گواهی سیستم های مدیریت کیفیت و مدیریت زیست محیطی، آزمایشگاه ها و مراکز کالیبراسیون (واسنجی) وسایل سنجش، موسسه استاندارد این گونه سازمان ها و موسسات را بر اساس ضوابط نظام تایید صلاحیت ایران ارزیابی می کند و در صورت احراز شرایط لازم، گواهینامه تایید صلاحیت به آنها اعطا و بر عملکرد آنها نظارت می کند. ترویج دستگاه بین المللی یکاها، کالیبراسیون (واسنجی) وسایل سنجش، تعیین عیار فلزات گرانبها و انجام تحقیقات کاربردی برای ارتقای سطح استانداردهای ملی ایران از دیگر وظایف این موسسه است.

* موسسه استاندارد و تحقیقات صنعتی ایران

¹ - International Organization for Standardization

² - International Electrotechnical Commission

³ - International Organization for Legal Metrology (Organization Internationale de Metrologie Legal)

⁴ - Contact Point

⁵ - Codex Alimentarius Commission

کمیسیون فنی تدوین استاندارد
" قطعات الاستومر برای مصارف داروئی - قسمت چهارم :
ویژگی ها و روش های آزمون بیولوژیکی "

سمت و / یا نمایندگی

مدیر عامل شرکت دارو و درمان

رئیس:

رضوی - حسن
(لیسانس مهندسی شیمی)

دبیر:

رزق دوست - غلامحسین
(لیسانس بیولوژی ،
فوق لیسانس مدیریت اجرایی)

کارشناس ارشد گروه پژوهشی مهندسی پزشکی
موسسه استاندارد و تحقیقات صنعتی ایران

اعضا: (اسامی به ترتیب حروف الفبا)

کارشناس پژوهشگاه پلیمر و پترو شیمی ایران

اصل رحیمی - محسن
(فوق لیسانس شیمی پلیمر)

مدیر بازاریابی شرکت طب نوین

پاک سرشت - آرش
(دکتری عمومی)

مدیر کنترل کیفیت شرکت دارو سازی
شهید قاضی

غلامحسینی غلامرضا
(دکتری دارو سازی)

کارشناس گروه پژوهشی مهندسی پزشکی
موسسه استاندارد و تحقیقات صنعتی ایران

فرجی - رحیم
(لیسانس شیمی)

مدیر کنترل کیفیت شرکت فرآورده های
تزیقی و داروئی ایران

فیض بخش - ماندانا
(لیسانس بیولوژی)

فهرست

صفحه

ج	آشنایی با مؤسسه استاندارد
د	کمیسیون فنی تدوین استاندارد
ز	پیش گفتار
۱	هدف
۱	۲ مراجع الزامی
۲	۳ تعاریف و اصطلاحات
۲	۴ ویژگیهای بیولوژیک
۵	۵ پیوست الف (الزامی)
۷	۶ پیوست ب (الزامی)
۸	۷ پیوست پ (الزامی)
۹	۸ پیوست ت (الزامی)

پیش گفتار

استاندارد "قطع‌ات الاستومر برای مصارف داروئی - قسمت چهارم : ویژگی‌ها و روش‌های آزمون بیولوژیکی" که پیش‌نویس آن در کمیسیون‌های مربوط توسط مؤسسه استاندارد و تحقیقات صنعتی ایران تهیه و تدوین شده و در یکصد و هفتاد و یکمین اجلاس کمیته ملی استاندارد مهندسی پزشکی مورخ ۱۲/۲۷/۸۶ مورد تصویب قرار گرفته است ، اینک به استناد بند یک ماده ۳ قانون اصلاح قوانین و مقررات مؤسسه استاندارد و تحقیقات صنعتی ایران، مصوب بهمن ماه ۱۳۷۱ ، به عنوان استاندارد ملی ایران منتشر می‌شود . برای حفظ همگامی و هماهنگی با تحولات و پیشرفت‌های ملی و جهانی در زمینه صنایع، علوم و خدمات، استانداردهای ملی ایران در مواقع لزوم تجدید نظر خواهد شد و هر پیشنهادی که برای اصلاح و تکمیل این استانداردها ارائه شود، هنگام تجدید نظر در کمیسیون فنی مربوط مورد توجه قرار خواهد گرفت . بنابراین، باید همواره از آخرین تجدیدنظر استانداردهای ملی استفاده کرد.

منابع و مآخذی که برای تهیه این استاندارد مورد استفاده قرار گرفته به شرح زیر است:

ISO 8871-4 :2006
Elastomeric parts for parenterals and for devices for
pharmaceutical use –
Part4:
Biological requirements and test methods

استاندارد " قطعات الاستومر برای مصارف داروئی – قسمت چهارم : ویژگی ها و روش های آزمون بیولوژیکی "

۱- هدف

این استاندارد ویژگیهای بیولوژیک قطعات الاستومر مورد مصرف در ظروف و وسایل داروئی ، و همچنین روشهای آزمون، نظیر آن دسته که ارائه کننده روشهای عصاره گیری از قطعات الاستومری هستند ، را توضیح و به راهنمای آزمون های بیولوژیک مرتبط در فارماکوپه ها و استانداردها ارجاع داده است .

۲- مراجع الزامی

مدارک الزامی زیر حاوی مقرراتی است که در متن این استاندارد به آنها ارجاع داده شده است. بدین ترتیب آن مقررات جزئی از این استاندارد محسوب می شود. در مورد مراجع دارای تاریخ چاپ و / یا تجدید نظر، اصلاحیه ها و تجدید نظرهای بعدی این مدارک مورد نظر نیست. معهذا بهتر است کاربران ذینفع این استاندارد، امکان کاربرد آخرین اصلاحیه ها و تجدید نظرهای مدارک الزامی زیر را مورد بررسی قرار دهند. در مورد مراجع بدون تاریخ چاپ و / یا تجدید نظر، آخرین چاپ و / یا تجدید نظر آن مدارک الزامی ارجاع داده شده مد نظر است.

۱- فارماکوپه آمریکا

2- ISO 11737-1

Sterilization of medical devices -- Microbiological methods -- Part 1:
Determination of a population of microorganisms on products

3- ISO 10993-5

Biological evaluation of medical devices -- Part 5: Tests for in vitro
cytotoxicity

۳- تعاریف و اصطلاحات

در این استاندارد واژه های زیر با تعاریف مربوط کاربرد دارند

۱-۳ آندوتوکسین های باکتری

لیپو پلی ساکاریدهای باکتری های گرم منفی

۲-۳ بار زیستی (۱)

جمعیت میکروارگانیسیمهای زنده در محصول ، بسته بندی محصول یا روی محصول

۳-۳ سمیت سلولی (۲)

پاسخ سلولهای پستانداران کشت شده در خارج بدن موجودات زنده^(۳) به عصاره تهیه شده از قطعات الاستومری (به روش مناسب)

۴-۳ سمیت زیر جلدی (۴)

پاسخ ناحیه ای به عصاره قطعات الاستومری بعد از تزریق زیر جلدی به خرگوش

۵-۳ سمیت عمومی (۵)

پاسخ عمومی به عصاره قطعات الاستومری بعد از تزریق به موش

۴- ویژگیهای بیولوژیک

۱-۴ کلیات

قطعات الاستومری نباید از خود هیچ ماده ای آزاد نمایند که تاثیر منفی بر روی خواص درمانی محلولهای دارویی و یا ایمنی این محصولات (از جمله موادی که سبب مهاری سمیت یا تب زائی می شوند) داشته باشند .

انتخاب و تفسیر آزمونها در ارزیابی بیولوژیک باید با در نظر گرفتن ترکیبات شیمیائی و حالات تماس و همچنین طبیعت ، درجه ، تعداد دوره های تماس مواد انجام شود .

سمیت سلولی ، سمیت عمومی و سمیت زیر جلدی باید به عنوان آزمون نوعی برای خصوصیات مواد مورد توجه قرار گیرند . آندو توکسینها و بار زیستی باید به منظور اهداف مراقبتی مورد توجه قرار گیرند .

¹ - bioburden

2- cytotoxicity

3- in vitro

4- intracutaneous toxicity

5- systemic toxicity

۲-۴ آندوتوکسینهای قابل عصاره گیری

گستره تعریف شده از واحدهای آندوتوکسین در سانتیمتر مربع (EU/cm^2) از قطعه الاستومر یا واحدهای آندوتوکسین در میلی لیتر (EU/ml) آندوتوکسینهای قابل عصاره گیری، که باید بر اساس توافق بین تامین کننده و استفاده کننده تعیین شود. روش آزمون باید صحت گذاری شده باشد.

یاد آوری: پیوست الف یک مثال از روش آزمون آندوتوکسینهای قابل عصاره گیری را ارائه نموده که می تواند مورد استفاده قرار گیرد.

۳-۴ بار زیستی

گستره تعریف شده از واحدهای کولونی در سانتی متر مربع (cfu/cm^2) یا واحدهای کولونی در قطعه الاستومر، که باید بر اساس توافق بین تامین کننده و استفاده کننده تعیین شود. روش بار زیستی باید تأیید اعتبار شده باشد.

یادآوری: استاندارد ISO 11737-1 می تواند برای روش تأیید اعتبار روشهای آزمون مورد استفاده قرار گیرد.

۴-۴ سمیت زائی

۱-۴-۴ کلیات

موادی که بر اساس بند ۲-۴-۴ بصورت آزمون در خارج از بدن موجودات زنده آزمون می شوند و فاقد اثرات سمیت زائی باشند نیازی به انجام آزمونهای بیشتر ندارند. موادی که نتوانند ویژگیهای این آزمون را برآورده نمایند باید بصورت آزمون در بدن موجود زنده برای سمیت عمومی و زیر جلدی بر اساس بندهای ۳-۴-۴ و ۴-۴-۴ آزمون شوند.

۲-۴-۴ سمیت زائی

آزمون باید بر اساس پیوست ب انجام شود. برای اطلاعات بیشتر می توانید به ویژگیهای اشاره شده در بخش ۸۷ فارماکوپه آمریکا مراجعه نمائید.

۳-۴-۴ سمیت زیر جلدی

آزمون باید بر اساس پیوست پ انجام شود
برای اطلاعات بیشتر می توانید به ویژگیهای اشاره شده در بخش ۸۸ فارماکوپه آمریکا مراجعه نمائید

۴-۴-۴ سمیت عمومی

آزمون باید بر اساس پیوست ت انجام شود
برای اطلاعات بیشتر می توانید به ویژگیهای اشاره شده در بخش ۸۸ فارماکوپه آمریکا مراجعه نمائید .

پیوست الف (الزامی) روش آزمون آندوتوکسینهای قابل عصاره گیری

الف - ۱ کلیات

این پیوست یک روش قراردادی برای استخراج و عصاره گیری آندوتوکسینهای باکتری ها از سطح قطعات الاستومر را تشریح می کند . آندوتوکسین های قابل استخراج بر اساس روشهای مشروح در بخش ۸۵

فارماکوپه آمریکا (آزمون آندوتوکسینهای باکتری ها) یا بخش 2.6.14 فارماکوپه اروپا (آندوتوکسینهای باکتری ها) تعیین می شوند.

الف-۲ اصول

عصاره گیری بوسیله هم زدن قطعات الاستومری در آب فاقد آندوتوکسین انجام میشود. تعیین آندوتوکسین های قابل عصاره گیری بر اساس روشهای تشریح شده در فارماکوپه آمریکا یا اروپا انجام میشود. کیت LAL^(۱) برای این منظور استفاده میشود.

الف-۳ مواد و معرفها

الف ۱-۳ وسایل شیشه ای یا وسایل مقاوم به دمای زدایش از تب زائی^(۲) (مثل پنس ها)

الف ۲-۳ آب فاقد آندوتوکسین

الف ۳-۳ معرفهای آندوتوکسین (طبق فارماکوپه آمریکا یا اروپا)

الف ۴- آماده سازی وسایل شیشه ای و مقاوم به دما برای زدایش از تب زائی

الف ۱-۴ وسایل شیشه ای را در ظرفشویی آزمایشگاه تمیز کنید. مطمئن شوید که باقیمانده صابون کاملا برداشته شده است.

الف ۲-۴ ظروف شیشه ای را در ورقه آلومینیومی به شرح زیر بپیچید

- لوله های آزمایش: بطور کل

- ظروف حاوی نمونه: فقط قسمت گردن

- پنس ها: بطور کل

الف ۳-۴ قسمت های پوشیده شده را از عوامل تب زا بزدائید (به روش مناسب، مثلا ۳۰ دقیقه در ۲۵۰ درجه سلسیوس)

1-Limulus amebocyte lysate

2- Depyrogenated glassware/heat stable instruments

الف ۴-۴ بعد از زدایش ، ورقه های آلومینیومی را باز نکنید

الف - ۵ عصاره گیری از قطعات الاستومری

بدون ایجاد آلودگی و در شرایط آسپتیک تعدادی از قطعات الاستومر را که سطحی معادل 10 ± 100 سانتی متر مربع داشته باشند به یک ظرف که از عوامل تب زا زدوده شده است ، انتقال دهید . به دقت ۱۰۰ میلی لیتر آب فاقد آندوتوکسین اضافه کرده بوسیله ورقه فیلم پوشانده و در دمای اتاق به مدت ۵ دقیقه بصورت دورانی هم بزنید ، چنانچه سطح 10 ± 100 سانتیمتر مربع قابل دستیابی نبود برای هر سانتیمتر مربع $0/1 \pm 1$ میلی لیتر آب اضافه کنید .

در مواردیکه قطعات الاستومر واجد سطوح حفره ای شکل باشند، به عنوان مثال در پوششهای مخصوص ظروف خشک کردن در خلاء ، فلش بال ها ، پوششهای سوزنهای تزریق و غیره ، ممکن است لازم باشد که قطعات قبل از عصاره گیری به قطعات دیگری بریده شوند . در اینصورت سطح اولیه قطعات را در نظر بگیرید .

الف - ۶ بیان نتایج

نتایج را بر حسب واحد آندوتوکسین بر سانتیمتر مربع سطح الاستومر یا واحد آندوتوکسین بر میلی لیتر آندوتوکسین های قابل استخراج بیان کنید .

پیوست ب

(الزامی)

روش آزمون سمیت سلولی

ب-۱ اصول

روش آزمون زیر بر اساس تعیین پاسخ کشت سلولهای پستانداران که با عصاره قطعات الاستومر تماس یافته اند طراحی شده است .

برای جزئیات نحوه انجام آزمونهای بیولوژیک به فارماکوپه آمریکا بخش ۸۷ یا استاندارد ISO 10993-5 مراجعه کنید .

ب-۲ تهیه عصاره

عصاره را به روش تهیه عصاره طبق بخش ۸۷ فارماکوپه آمریکا یا استاندارد ISO 10993-5 تهیه کنید . از محیط کشت مکمل سرم پستانداران استفاده کنید . از یک نسبت ۲۵ سانتیمتر مربع نمونه به ۲۰ میلی لیتر محیط کشت به مدت ۲۴ ساعت در دمای 37 ± 1 درجه سلسیوس استفاده کنید .

ب-۳ روش کار

طبق روش تشریح شده در بخش ۸۷ فارماکوپه آمریکا یا استاندارد ISO 10993-5 عمل کنید .

ب-۴ بیان نتایج

ب-۴-۱ نتایج را به شرح زیر بیان کنید :

- سمیت زا

- غیر سمیت زا

ب-۴-۲ چنانچه شرایط زیر وجود داشته باشد نمونه به عنوان غیر سمیت زا شناسایی می شود :

- برابر یا بیشتر از ۵۰ درصد از سلولها کامل باشند و عاری از گرانولهای داخل سیتوپلاسمی باشند .

- لیز وسیع سلولی و فضاهای خالی بین سلولها وجود نداشته باشد .

پیوست پ

(الزامی)

روش آزمون سمیت زیر جلدی

پ-۱ اصول

روش آزمون زیر به منظور تشخیص پاسخهای ناحیه ای و تحریک پوستی به قطعات الاستومری حاصل از تزریق داخل جلدی به خرگوش طراحی شده است .

برای جزئیات بیشترین آزمونهای بیولوژیک، به بخش ۸۸ فارماکوپه اروپا مراجعه کنید

پ-۲ تهیه عصاره

عصاره را به روشی که در بخش ۸۸ فارماکوپه آمریکا آمده است ، با استفاده از محلول ۹ گرم در لیتر Na cl تهیه کنید .

پ-۳ روش کار

به روش شرح داده شده در بخش ۸۸ فارماکوپه آمریکا عمل نمائید .

پ-۴ بیان نتایج

پ-۴-۱ نتایج را به شرح زیر بیان کنید

- سمی

- غیر سمی

پ-۴-۲ برای اطلاعات بیشتر به بخش ۸۸ فارماکوپه آمریکا مراجعه کنید .

پیوست ت

(الزامی)

روش آزمون سمیت زائی عمومی

ت-۱ اصول

روش آزمون زیر به منظور تشخیص پاسخهای عمومی بدن به عصاره های قطعات الاستومری بوسیله تزریق داخل وریدی به موش طراحی شده است .
برای جزئیات بیشتر این آزمونهای بیولوژیک به بخش ۸۸ فارماکوپه آمریکا مراجعه کنید .

ت-۲ تهیه عصاره

عصاره را به روشی که در بخش ۸۸ فارماکوپه آمریکا شرح داده شده ، تهیه نمائید .

ت-۳ روش کار

طبق روش شرح داده شده در بخش ۸۸ فارماکوپه آمریکا عمل نمائید .

ت-۴ بیان نتایج

ت-۴-۱ نتایج را به شرح زیر بیان کنید

- سمی

- غیر سمی

ت-۴-۲ برای اطلاعات بیشتر به بخش ۸۸ فارماکوپه آمریکا مراجعه کنید .

ICS: 11.040.20

صفحة: ٩
