ISIRI

9356

1st. Revision

جمهوری اسلامی ایران
Islamic Republic of Iran
مؤسسه استاندارد وتحقیقات صنعتی ایران
Institute of Standards and Industrial Research of Iran

استاندارد ملی ایران

۹۳۵۶

تجدید نظر اول

ظروف پلاستیکی برای تزریقات داخل وریدی

Plastics containers for intravenous injection

ICS:11.040.20

به‌نام خدا

آشنایی با مؤسسهٔ استاندارد و تحقیقات صنعتی ایران

مؤسسهٔ استاندارد و تحقیقات صنعتی ایران به موجب بند یک مادهٔ۳ قانون اصلاح قوانین و مقررات مؤسسهٔ استاندارد و 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 های فنی مرکب از کارشناسان مؤسسه* صاحب نظران مراکز و مؤسسات علمی، پژوهشی، تولیدی و اقتصادی آگاه و مرتبط انجام می شود وکوششی همگام با مصالح ملی و با توجه به شرایط تولیدی، فناوری و تجاری است که از مشارکت آگاهانه و منصفانهٔ صاحبان حق و نفع، شامل تولیدکنندگان، مصرف‌کنندگان، صادرکنندگان و وارد کنندگان، مراکز علمی و تخصصی، نهادها، سازمان های دولتی و غیر دولتی حاصل می شود .پیش نویس استانداردهای ملی ایران برای نظرخواهی به مراجع ذی نفع و اعضای کمیسیون های فنی مربوط ارسال می‌شود و پس از دریافت نظرها و پیشنهادها در کمیتهٔ 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 مؤسسات و سازمان های علاقه مند و ذیصلاح نیز با رعایت ضوابط تعیین شده تهیه می کنند درکمیتهٔ ملی طرح و بررسی و درصورت 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 شمارهٔ ۵ تدوین و در کمیتهٔ ملی استاندارد مربوط که مؤسسه استاندارد تشکیل می‌دهد به تصویب رسیده باشد.

مؤسسهٔ استاندارد و تحقیقات صنعتی ایران از اعضای اصلی سازمان بین المللی استاندارد (ISO)[1] کمیسیون بین المللی الکتروتکنیک (IEC)[2] و سازمان بین المللی اندازه شناسی قانونی (OIML)[3] است و به عنوان تنها رابط[4] کمیسیون کدکس غذایی (CAC)[5] در کشور فعالیت می کند. در تدوین استانداردهای ملی ایران ضمن توجه به شرایط کلی و نیازمندی های خاص کشور، از آخرین پیشرفتهای علمی، فنی و صنعتی جهان و استانداردهای بینالمللی بهره‌گیری می‌شود.

مؤسسهٔ 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 کشو ر و / یا اقلام وارداتی، با تصویب شورای عالی استاندارد، اجباری نماید. مؤسسه می تواند به منظور حفظ بازارهای بین المللی برای محصولات کشور، اجرای استاندارد کالاهای صادراتی و درجه‌بندی آن را اجباری نماید. همچنین برای اطمینان بخشیدن به استفاده کنندگان از خدمات سا زمانها و مؤسسات فعال در زمینهٔ مشاوره، آموزش، بازرسی، ممیزی و صدورگواهی سیستم های مدیریت کیفیت و مدیریت زیست‌محیطی، آزمایشگاه ها و مراکز کالیبراسیون (واسنجی) وسایل سنجش ، مؤسسهٔ استاندارد این گونه سازمان ها و مؤسسات را بر اساس ضوابط نظام تأیید صلاحیت ایران ارزیابی می کند و در صورت احراز شرایط لازم، گواهینامهٔ تأیید صلاحیت به آن ها 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 مؤسسه است.

---

* موسسهٔ استاندارد و تحقیقات صنعتی ایران

1- International organization for Standardization
2 - International Electro technical Commission
3- International Organization for Legal Metrology (Organization International de Metrology Legal)
4 - Contact point
5 - Codex Alimentarius Commission

کمیسیون فنی تدوین استاندارد

« ظروف پلاستیکی برای تزریقات داخل وریدی»

(تجدید نظر اول)

رئیس:	سمت و/ یا نمایندگی
فروحی، محبوبه (دکترای داروسازی)	مسئول فنی دارو سازی جابربن حیان
دبیر:	
فرجی، رحیم (لیسانس شیمی کاربردی)	کارشناس گروه پژوهشی مهندسی پزشکی موسسه استاندارد و تحقیقات صنعتی ایران
اعضاء: (اسامی به ترتیب حروف الفبا)	
احمدی، رویا (دکترای شیمی)	عضو هیئت علمی دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهر ری
اکبری، غلامحسین (فوق لیسانس صنایع)	مدیر عامل شرکت رنگین طب
جزایری، فرشید مرکز تحقیقات واکسن و سرم سازی رازی (دکترای داروسازی)	مرکز تحقیقات واکسن و سرم سازی رازی
جلالی فراهانی، فریده (متخصص پاتولوژی)	سازمان انتقال خون ایران
درویش حیدری، سیما (لیسانس میکروبیولوژی)	شرکت سها
رزق دوست، غلامحسین (فوق لیسانس مدیریت)	گروه پژوهشی مهندسی پزشکی موسسه استاندارد و تحقیقات صنعتی ایران
ضیاپور، یونس (فوق لیسانس مهندسی پزشکی)	شرکت امین کیفیت بصیر
عادلی میلانی، مهدی (لیسانس مدیریت صنعتی)	شرکت امین کیفیت بصیر

عبداله پور، عاصم (دکترای شیمی تجزیه)	داروسازی جابربن حیان
فائقی، فرانک (فوق لیسانس فیزیک پزشکی)	گروه پژوهشی مهندسی پزشکی موسسه استاندارد و تحقیقات صنعتی ایران
مخنفی، محمد تقی (لیسانس مهندسی شیمی)	شرکت سوپا
معینیان، سید شهاب (فوق لیسانس شیمی)	گروه پژوهشی مهندسی پزشکی موسسه استاندارد و تحقیقات صنعتی ایران
میرزایی دوبخشری، مهدی (فوق لیسانس شیمی)	دانشگاه آزاد اسلامی ساوه
نقاش، رامین (لیسانس مهندسی پلیمر)	شرکت سها
نوروز زاده، جمال (کاردان پزشکی)	اداره کل تجهیزات پزشکی

فهرست مندرجات

عنوان	صفحه
آشنایی با مؤسسهٔ استاندارد	ب
کمیسیون فنی تدوین استاندارد	ج
پیش گفتار	ز
۱ هدف و دامنه کاربرد	۱
۲ مراجع الزامی	۱
۳ اصطلاحات و تعاریف	۱
۴ الزامات	۳
۴-۱ ویژگی های فیزیکی	۳
۴-۲ ویژگی های شیمیایی	۵
۴-۳ ویژگی های بیولوژیکی	۶
۵ برگه شناسایی	۷
۶ کاربرد آزمون ها	۷
پیوست الف (الزامی) آزمون های فیزیکی	۸
پیوست ب (الزامی) آزمون های شیمیایی	۱۲
پیوست پ (الزامی) آزمون های بیولوژیکی	۱۵
پیوست ت (اطلاعاتی) کتابنامه	۱۷

پیش‌گفتار

استاندارد« ظروف پلاستیکی برای تزریقات داخل وریدی» نخستین بار در سال ۱۳۸۶ تدوین شد. این استاندارد براساس پیشنهادهای رسیده و بررسی توسط موسسه استاندارد و تایید کمیسیون های مربوط برای اولین بار مورد تجدید نظر قرار گرفت و در دویست و نود و هشتمین اجلاسیه کمیته ملی استاندارد مهندسی پزشکی مورخ ۱۳۸۹/۱۲/۴ تصویب شد. اینک این استاندارد به استناد بند یک ماده ۳ قانون اصلاح قوانین و مقررات استاندارد و تحقیقات صنعتی ایران مصوب بهمن ماه۱۳۷۱، بعنوان استاندارد ملی ایران منتشر می شود.

برای حفظ همگامی و هماهنگی با تحولات و پیشرفت های ملی و جهانی در زمینه صنایع، علـوم و خـدمات، استانداردهای ملی ایران در مواقع لزوم تجدید نظر خواهد شد و هر گونه پیشنهادی که برای اصلاح یا تکمیل این استاندارد ارائه شود، هنگام تجدید نظر در کمیسیون فنی مربوط مورد توجه قرار خواهد گرفت. بنـابراین باید همواره از آخرین تجدید نظر استانداردهای ملی ایران استفاده کرد.

این استاندارد جایگزین استاندارد ملی ایران ۹۳۵۶ سال ۱۳۸۶ می شود.

منبع و مأخذی که برای تهیه این استاندارد به کار رفته به شرح زیر است:

ISO 15747:2010, Plastics containers for intravenous injection

ظروف پلاستیکی برای تزریقات داخل وریدی

۱ هدف و دامنه کاربرد

هدف از تدوین این استاندارد، تعیین الزامات مربوط به استفاده ایمن و آزمون فیزیکی، شیمیایی و بیولوژیکی ظروف پلاستیکی مربوط به تزریق[1] می باشد.

این استاندارد در مورد ظروف پلاستیکی تزریق با یک یا چند محفظه و ظرفیت اسمی کل در محدوده (۵۰ تا ۵۰۰۰) میلی لیتر، از قبیل کیسه های با لایه نازک[2] یا بطری های پلاستیکی با قالب دمنده، برای تزریق مستقیم محلول های تزریقی، کاربرد دارد.

۲ مراجع الزامی

مدارک الزامی زیر حاوی مقرراتی است که در متن این استاندارد ملی ایران به آنها ارجاع داده شده است.بدین ترتیب آن مقررات جزئی از این استاندارد ملی ایران محسوب می شود.

در صورتی که به مدرکی با ذکر تاریخ انتشار ارجاع داده شده باشد، اصلاحیه ها و تجدیدنظرهای بعدی آن موردنظر این استاندارد ملی ایران نیست .در مورد مدارکی که بدون ذکر تاریخ انتشار به آنها ارجاع داده شده است، همواره آخرین تجدیدنظر و اصلاحیه های بعدی آنها مورد نظر است.

استفاده از مراجع زیر برای این استاندارد الزامی است:

۲-۱ استاندارد ملی ایران شماره ۴-۸۳۵۷ سال ۱۳۸۷: وسایل تزریق برای مصارف پزشکی- قسمت چهارم- ست یکبار مصرف محلول تزریقی با سیستم جاذبه - ویژگیها و روشهای آزمون

2-2 ISO 2859-1, Sampling procedures for inspection by attributes — Part 1: Sampling schemes indexed by acceptance quality limit (AQL) for lot-by-lot inspection

2-3 ISO 10993 (all parts), Biological evaluation of medical devices

۳ اصطلاحات و تعاریف

در این استاندارد، اصطلاحات و تعاریف زیر کاربرد دارد.

۳-۱

بخش دسترسی

در صورت کاربرد ناحیه ای از ظرف تزریق است که شامل محل ورود ابزار تزریق و محل تزریق دارو به داخل آن می باشد.

1- Parenterals
2- Film bags

۲-۳

پوشش

قسمتی که بخش دسترسی را طی مراحل نگهداری حفاظت کرده و نیز در صورت دستکاری ظرف تزریق قابل مشاهده است.

یادآوری -پوشش می تواند کل ظرف را نیز در برگیرد (مانند کیسه خارجی).

۳-۳

ظرف خالی[1]

ظرف خام همراه با برگه شناسایی که برای پذیرش، نگهداری و استفاده محلول تزریقی مناسب می باشد.

۴-۳

آویز[2]

آن بخش از ظرف که برای آویزان کردن آن به کار می رود.

۵-۳

برگه شناسایی

برچسب کاغذی یا فویلی، نوشته چاپی یا چاپ برجسته

۶-۳

ظرف تزریق[3]

ظرف پر شده با داروی تزریق تا حد ظرفیت اسمی همراه با برگه شناسایی برای نگهداری و استفاده داروی تزریق داخل وریدی است.

۷-۳

محل تزریق دارو[4]

محلی برای تزریق مواد داروئی است.

یادآوری ۱- محل تزریق دارو و محل ورود می تواند یکی باشد.

یادآوری۲- برخی طروف دارای محل تزریق نیستند.

1- Empty container
2- Hanger
3- Infusion container
4- Injection point

۸-۳

محل ورود[1]

محلی که بخش ورودی ابزار تزریق وارد آن می شود.

۹-۳

ظرفیت اسمی[2]

حجم مورد نظر یا اعلام شده سیال در یک ظرف است.

۱۰-۳

ظرف خام[3]

ظرف خالی که هنوز استریل نشده و فاقد برگه شناسایی می باشد.

۱۱-۳

ورق[4]

فیلم پلاستیکی، فویل یا ورقی که به منظور تولید ظروف خالی استفاده می شود.

۴ الزامات

۴-۱ ویژگی های فیزیکی

۴-۱-۱ سازگاری فرآیند تولید

بعد از فرایند تولید (مانند استرلیزاسیون) ظرف تزریق باید کاملاً با الزامات مندرج در بندهای ۴-۱-۲ تا ۴-۱-۵ و ۴-۱-۷ تا ۴-۱-۱۰ باشد.

۴-۱-۲ مقاومت در برابر دما، فشار و نشت

ظرف تزریق باید در برابر تغییرات ناگهانی دما و فشار مقاوم بوده و هنگام آزمون همچنان که در بند الف-۳ تعیین شده است، نشتی نداشته باشد.

۴-۱-۳ مقاومت در برابر افتادن

ظرف تزریق پس از افتادن هنگام آزمون همچنان که در بند الف-۴ تعیین شده است باید بدون آسیب باقی بماند.

1- Insertion point
2- Nominal capacity
3- Raw container
4- Sheeting

۴-۱-۴ شفافیت[1]

ظرف تزریق باید به قدر کافی شفاف باشد به طوری که ذرات معلق، کدورت و تغییر رنگ هنگام آزمون همچنان که در بند الف-۵ تعیین شده است، تشخیص داده شوند. روش دیگری نیز ممکن مورد استفاده قرار گیرد.

یادآوری- اشعه ماوراء بنفش ممکن است بسته به محتویات ظرف در نظر گرفته شود.

۴-۱-۵ نفوذ پذیری نسبت به بخار آب

بسته ظرف تزریق نباید بیش از ۵ درصد از جرم خود طی زمان قابلیت مصرف در هنگام آزمون همچنان که در بند الف-۶ تعیین شده است از دست بدهد مگر اینکه تعریف و کاربردهای دیگری برای آن در نظر گرفته شده باشد.

یادآوری- نفوذپذیری نسبت به گازها (به عنوان مثال اکسیژن) بهتر است بسته به محتویات ظرف در نظر گرفته شود.

۴-۱-۶ آلودگی به ذرات

ظروف تزریق باید به گونه ای تولید شوند که از آلودگی به ذرات محفوظ بمانند.

هنگامی که ظروف تزریق خالی همچنان که در بند الف-۷ تعیین شده است آزمون می شوند، نباید بیش از ۲۵ ذره با قطر بزرگتر یا مساوی ۱۰ میکرومترو بیش از ۳ ذره با قطر بزرگتر یا مساوی ۲۵ میکرومتر در میلی لیتر ظرفیت اسمی آن مشاهده شود. محلول های تزریقی آماده در ظروف تزریق باید کاملاً با الزامات دارویی مربوط به ماهیت ویژه محصول نهایی مطابقت داشته باشد.

۴-۱-۷ پوشش

بخش دسترسی باید با یک پوشش حفاظت شود. سالم بودن آن با بازرسی چشمی مشخص می شود. برداشتن پوشش بدون استفاده از وسایل مکانیکی باید امکان پذیر باشد.

۴-۱-۸ بخش دسترسی

سوراخ کردن محل ورود باید با ورود قسمتی از یک ابزار تزریق مطابق با استاندارد ملی ایران شماره ۴-۸۳۵۷ امکان پذیر باشد. نیروی وارده نباید از ۲۰۰ نیوتن با سرعت ورود ۵۰۰ میلی متر بر دقیقه هنگام آزمون همچنان که در بند الف-۸ تعیین شده، تجاوز کند.

۴-۱-۹ مقاومت اتصال ابزار تزریق و عدم نفوذپذیری محل ورود

ماده و طرح بخش دسترسی باید برای دریافت بخش ورودی یک ابزار تزریق مطابق با استانداردملی ایران شماره ۴-۸۳۵۷ برای درزگیری محل ورود و محکم نگهداشتن بخش ورودی در برابر بار کششی مناسب باشد. هنگام آزمون همچنان که در بند الف-۹ تعیین شده هیچ گونه نشتی نباید مشاهده شود و بخش ورودی ابزار تزریق نباید از محل ورود خارج شود. نیروی برداشتن باید از ۱۵ نیوتن بیشتر باشد.

1- Transparency

۴-۱-۱۰ محل تزریق

اگر ظرف دارای محل تزریق است این قسمت بعد از سوراخ کردن و برداشتن کانولا[1]، هنگام آزمون طبق بند الف-۱۰ نباید نشتی داشته باشد.

۴-۱-۱۱ آویز

باید این امکان وجود داشته باشد که ظرف تزریق هنگام استفاده آویزان شود. آویز باید در مقابل بار کششی هنگام آزمون مطابق با بند الف-۱۱ مقاومت کند.

۴-۱-۱۲ برگه شناسایی

مطالب برگه شناسایی باید واضح و خوانا باشد و برچسب ها هنگام آزمون همچنان که در بند الف-۱۲ تعیین شده، نباید کنده شود.

۴-۲ ویژگی های شیمیایی

۴-۲-۱ الزامات برای ظرف خام یا ورق

ورق باید با الزامات مندرج در فارماکوپه ها مطابقت داشته باشد. یا این که می توان آن را طبق جدول-۱ آزمون کرد.

جدول ۱- الزامات ظرف خام یا ورق

الزامات	حداکثر مقدار قابل قبول	روش آزمون
باقیمانده احتراق		ب-۲
پلی اولفین ها	۵ میلی گرم برگرم	
پلی وینیل کلرید، حاوی نرم کننده	۱میلی گرم بر گرم	
فلزات:Ba, Cd, Cr, Cu, Pb, Sn	برای هر فلز ۳ میلی گرم برکیلوگرم	ب-۳

۴-۲-۲ الزامات برای مایع آزمون

مایع آزمون باید همچنان که در بند ب-۴ تعیین شده، آماده شود. رنگی شدن مایع آزمون قابل قبول نیست اما کدورت اندک مایع آزمون قابل قبول است. این مایع باید با شرایط مندرج در جدول-۲ مطابقت داشته باشد.

1- Cannula

جدول ۲- الزامات مایع آزمون

الزامات	حداکثر مقدار قابل قبول	روش آزمون
اسیدیته یا قلیاییت	۰/۴ میلی لیتر محلول سدیم هیدروکسید [c(NaOH) = 0.01 mol/l] ۰/۸ میلی لیتر محلول اسید کلریدریک [c(HCl) = 0.01 mol/l]	ب-۶
جذب UV	در فاصله ۲۳۰ تا ۳۶۰ نانومتر برای ظروف تزریق با ظرفیت اسمی کوچکتر یا مساوی ۱۰۰ میلی لیتر ،جذب باید کوچکتر یا مساوی ۲۵/ ۰ باشد . برای ظروف تزریق با ظرفیت اسمی بزرگتراز ۱۰۰ میلی لیتر جذب باید کوچکتر یا مساوی۰/۲ باشد .	ب-۷
باقیمانده تبخیر	۵ میلی گرم	ب-۸
ترکیبات اکسید کننده	۱/۵ میلی لیتر	ب-۹
آمونیاک	۰/۸ mg/l	ب-۱۰
فلزات:		ب-۱۱
Ba, Cr, Cu, Pb	برای هر فلز ۱ mg/l	
Sn, Cd	برای هر فلز ۰/۱ mg/l	
Al	۰/۰۵mg/l	
فلزات سنگین	۲mg/l	ب-۱۲

۴-۳ ویژگی های بیولوژیکی

۴-۳-۱ عدم نفوذپذیری در برابر میکروارگانیسم ها

هنگام آزمون ظرف تزریق باید در برابر میکروارگانیسم ها، همچنان که در بند پ-۲ تعیین شده غیر قابل نفوذ باشد.

۴-۳-۲ مهاجرت/ رواداری

در هنگام انجام آزمون هایی که در بند پ-۳ و پ-۴ و سری های استاندارد هایISO 10993 ، مشخص شده ، مواد استفاده شده برای ساخت ظروف تزریق (به عنوان مثال فیلم ها، کاغذهای بسته بندی، چسب ها، افزایش دهنده های اتصال، جوهرهای چاپ) نباید به داخل محلول تزریق آزاد شوند چون این مواد در هر مقدار دارای اثر پیروژنیک یا سمی می باشند

۵ برگه شناسایی

برگه شناسایی باید مطابق با قوانین و مشخصات مربوط باشد.

۶ کاربرد آزمون ها

بین نوع آزمون و گروه آزمون تمایز وجود دارد. کلیه آزمون های مندرج در پیوست الف تا پ متعلق به نوع آزمون می باشد. در صورتی که یک یا چند مورد از شرایط زیر به طور چشم گیری تغییر کنند به گونه ای که الزامات قید شده در بند ۴ نقض شود، لازم است آزمون ها تکرار شوند.

- طرح؛
- ترکیب لاستیک؛
- فرآیند ساخت ظرف تزریق؛
- فرآیند استریل کردن.

پیوست الف

(الزامی)

آزمون های فیزیکی

الف-۱ کلیات

آزمون فیزیکی باید با استفاده از یک ظرف تزریق که تا حد ظرفیت اسمی آن با محلول تزریق یا آب پر شده است انجام شود.

الف-۲ نمونه برداری

نمونه های لازم، برای آزمون های تعیین شده در بند الف-۳ تا الف-۱۲ را مطابق با الزامات کنترل کیفیت آماری برای نمونه برداری جهت نوع آزمون به عنوان مثال مطابق با استاندارد ISO 2859-1 تهیه کنید.

الف-۳ مقاومت در برابر پایداری دمایی، فشار و نشت

ظروف تزریق را به مدت ۲۴ ساعت در دمای (۵ ± ۲۵-) درجه سلسیوس نگه داشته و متعاقباً به مدت ۲۴ ساعت در دمای (۵ ± ۵۰) درجه سلسیوس و سپس آ نها را تحت فشار داخلی ۵۰ کیلوپاسکال بین دو صفحه موازی در (۲۰ تا ۳۰) درجه سلسیوس قرار دهید، این فشار را به مدت ۱۵ دقیقه ادامه دهید. از یک روش آزمون معادل می توان استفاده کرد که در آن، از یک ابزار فشار خارجی از قبیل دستبند فشار در کیسه استفاده می شود، تا یک فشار داخلی معادل تولید شود.

آزمون در صورتی موفق خواهد بود که هیچ نشتی با مشاهده چشمی دیده نشود .از این آزمون برای درزهای داخلی جداکننده محفظه های یک ظرف استفاده نمی شود.

برای ظروف تزریق با برچسب" از انجماد جلوگیری شود " نگهداری در ۲۵- درجه سلسیوس باید حذف گردد.

الف-۴ مقاومت در برابر افتادن

ظروف تزریق را بر یک سطح سخت، محکم و صاف در دمای (۲۰ تا ۳۰) درجه سلسیوس رها کنید. ارتفاع سقوط را مطابق با جدول الف-۱ و بسته به ظرفیت اسمی ظرف تزریق تعیین کنید.

آزمون وقتی موفق است که هیچکدام از ظروف شکسته نشود و هیچگونه نشتی با چشم دیده نشود.

جدول الف -۱ ارتفاع سقوط

ظرفیت اسمی ml	ارتفاع سقوط m
۵۰ تا ۷۴۹	۱٫۰۰
۷۵۰ تا ۱۴۹۹	۰٫۷۵
۱۵۰۰ تا ۲۴۹۹	۰٫۵۰
۲۵۰۰ به بالا	۰٫۲۵

الف-۵ شفافیت

یک سوسپانسیون طبق مراحل زیر آماده کنید:

الف- ۶ گرم سولفات هیدرازین را در ۴۰۰ میلی لیتر آب شفاف حل کنید.

ب- ۶۰ گرم هگزا متیلن تترامین را در ۴۰۰ میلی لیتر آب شفاف حل کنید.

پ- دو محلول فوق را به نوبت در یک بالن ژوژه یک لیتری ریخته و تا خط نشانه آن را با آب شفاف پر کنید.

ت- بگذارید محلول به مدت ۴۸ ساعت در دمای(۲۰ تا ۳۰) درجه سلسیوس باقی بماند تا یک سوسپانسیون فورمازین بدست آید.

یک ظرف تزریق خالی را تا ظرفیت اسمی آن با سوسپانسیون آماده شده مطابق مراحل فوق که به نسبت یک به ۱۰۰ رقیق شده، پر کنید و یک ظرف تزریق خالی دیگر را از آب شفاف پرکنید. در مواردی که ظروف تزریق باید استریل شوند، اجازه بدهید قبل از بازرسی به مدت۳ ساعت به همان حالت باقی بمانند.

آزمون وقتی موفق خواهد بود که با بازرسی چشمی در برابر یک زمینه تیره، کدورت سوسپانسیون فورمازین در شدت نور lx (۸۰۰۰ تا ۱۰۰۰۰) در مقایسه با آب به وضوح قابل تشخیص باشد. بازرسی را توسط یک منبع نوری مهتابی که مستقیماً در بالا و زیر ظرف قرار گرفته و آن را با زاویه تقریباً ۹۰ درجه با محور مشاهده روشن می کند، انجام دهید. منابع نور باید بطور مستقیم ظرف تزریق را روشن کنند، یعنی از چشم آزمون کننده دور باشد.

به جای سوسپانسیون فورمازین[1] ذکرشده در بالا یک روش و/یا استاندارد معادل می تواند مورد استفاده قرار گیرد.

الف-۶ نفوذ پذیری بخار آب

ظروف تزریق را در بسته بندی نهایی در دمای(۲۰ تا ۳۰) درجه سلسیوس با رطوبت نسبی (۵ ±۴۰) درصد و بدون تماس با نور مستقیم نگهداری کنید.

1- Formazine suspension

آزمون در صورتی موفق است که سرعت کاهش جرم برای هر ظرف تزریق طی زمان قابلیت استفاده از ۵ درصد بیشتر نشود مگر اینکه کاربردها و استفاد ه های دیگری برای آن مدنظر باشد. روش های مناسب برای کـاهش زمان آزمون مجاز است (به عنوان مثال آزمون های تسریع کننده تعیین شده در راهنمای ICH[1]).

الف-۷ آلودگی ذره ای

ظروف خالی را در شرایط اتاق تمیز تا ظرفیت اسمی آنها با آب قابل تزریق که قبلاً از یک فیلتر بـا انـدازه ۰٫۲ میکرومتر عبور داده شده، پر کنید. ظروف را مطابق با استفاده مورد نظر آن ها (پرشدن ، استریل شدن) عمل آوری کرده و به مدت حداقل ۱۲ ساعت نگه دارید.

مقدار ذرات در محتوی ظرف را با استفاده از یک ابزار ذره شمار که مطابق با روش توقف نـور عمـل مـی کنـد، تعیین کنید. به مقادیر نمونه شاهد توجه کنید.

الف-۸ قابلیت نفوذ

ظروف تزریق را در محل ورود با یک اسپایک آزمون مطابق با استاندارد ملـی ایـران شـماره ۴-۸۳۵۷ سـوراخ کنید.

الف-۹ مقاومت اتصال وسیله تزریق و نفوذ ناپذیری محل ورود

بعد از سوراخ کردن ظروف تزریق طبق روش شرح داده شده در بند الف-۸، هر اسپایک آزمون باید به مدت ۵ ساعت در محل ورود باقی بماند. آنگاه ظروف تزریق را بین دو صفحه موازی مسطح با بار فشـار داخلـی ۲۰ کیلوپاسکال به مدت ۱۵ ثانیه قراردهید و محل را از نظر نشتی بازرسی کنید. بعد از اتمام آزمون فشار، نیروی لازم برای برداشتن هر یک از اسپایک های آزمون از محل ورود را با سرعت ۱۰۰میلی متر بردقیقه اندازه گیری کنید.

اگر ظرف تزریق قرار است با یک دستبند فشار مورد استفاده قرارگیرد، آزمون را با فشار داخلی ۵۰ کیلوپاسکال به مدت ۱۵ دقیقه انجام دهید.

الف-۱۰ استحکام محل تزریق

محل تزریق ظرف را با یک کانولا با قطر خارجی ۰٫۶میلی متر یا گیج ۲۳ سوراخ کنید. کانولا را در محل خود به مدت ۱۵ ثانیه نگهدارید. بعد از برداشتن کانولا، محل تزریق را در آب تحت فشار ۲۰ کیلوپاسکال به مـدت ۱۵ ثانیه آزمون کنید. محل تزریق را از لحاظ نشتی بررسی کنید.

الف-۱۱ آویز

ظروف تزریق(به طوری که در بند ۳-۶ تعریف شده) را با استفاده از آویز (به طوری کـه در بنـد ۳-۴ تعریـف شده) آویزان کرده سپس آن را با نیروی کششی ۱۵ نیوتن به مدت ۶۰ دقیقه آزمون کنید.

1- International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use.

الف-۱۲ برگه شناسایی

ظروف تزریق را در حالی که کاملاً در آب قرار گرفته اند به مـدت ۲۴ سـاعت در دمـای (۲۰ تـا ۳۰) درجـه سلسیوس نگه دارید. مطالب مندرج برروی آن باید هنوز خوانا باشد .برچسب های کاغذی یا فویلی نباید جـدا شوند.

پیوست ب

(الزامی)

آزمون های شیمیایی

ب-۱ کلیات

آزمون های شیمیایی برای ظرف خالی یا ورق مربوطه کاربرد دارند.

برای کلیه آزمون های ویژه شیمیایی، می توان از روش هـای معـادل کـه در فارماکوپـه هـا شـرح داده شـده، استفاده کرد.

ب-۲ تعیین باقیمانده احتراق

۱٫۰۰ گرم تا ۲٫۰۰ گرم ماده ظرف (به صورت قطعه های کوچک) را در یـک بوتـه ذوب مناسـب بـا وزن ثابـت شده، بریزید. آن را بین (۱۰۰تا ۱۰۵) درجه سلسیوس به مدت ۱ ساعت حرارت دهید. سپس آن را در دمای (۲۵±۵۵۰) درجه سلسیوس بسوزانید. آن را در یک دسیکاتور سرد کرده و وزن کنید. احتراق را تا رسیدن به جرم ثابت تکرار کنید. جرم باقیمانده احتراق را برحسب گرم از ماده اولیه محاسبه کنید.

روشهای مشابه شرح داده شده در فارماکوپه نیز می تواند مورد استفاده قرار گیرد.

ب-۳ تعیین فلزات در پلاستیک

فلزات موجود را با آنالیز طیف سنجی اتمی باقیمانده احتراق از صافی گذرانده شـده توسـط اسـید کلریـدریک تعیین کنید.

روشهای مشابه شرح داده شده در فارماکوپه نیز می تواند مورد استفاده قرار گیرد.

ب-۴ آماده سازی مایع آزمون

ظرف خالی را دو بار تا ظرفیت اسمی آن با آب مخصوص تزریق پر کنید و بـه مـدت ۱ دقیقـه تکـان دهیـد و سپس خالی کنید. سپس آب حاصل از شستشو را بیرون بریزید، ظرف خالی را تـا ظرفیـت اسـمی آن بـا آب مخصوص تزریق پر کنید. آنگاه ظرف را به گونه ای فشار دهید که هوای باقیمانده از ظرف خارج شده و سپس آن را ببندید. برای بدست آوردن مایع استخراجی ظرف را به مدت حداقل ۳۰ دقیقـه تحـت فشـار، در بخـار اشباع و دمای(۲±۱۲۱) درجه سلسیوس قرار دهید. از ۲۵۰ میلی لیتر آب مخصوص تزریق بـه عنـوان یـک مایع مقایسه (نمونه شاهد) استفاده کنید. زمان حرارت دادن و سرد کردن جزو الزامات زمان چرخه ۳۰ دقیقه فوق نیست.

صورت لزوم، استخراج می تواند برروی قطعات ورق یا ظرف خام انجام گیرد. از قطعاتی با سطح کلی۱۵۰۰ سانتیمتر مربع استفاده کنید. این مواد را دو بار با ۱۰۰ میلی لیتر آب مخصوص تزریق شسته و سپس آب را دور بریزید. قطعات را خشک کرده و آن ها را با ۲۵۰ میلی لیتر آب مخصوص تزریق بپوشانید و برای بدست آوردن مایع استخراجی ظرف را حداقل ۳۰ دقیقه تحت فشار، در بخار اشباع و دمای(۲±۱۲۱) درجه سلسیوس قرار دهید به عنوان مایع مقایسه (نمونه شاهد) با آب مخصوص تزریق به همین شیوه عمل کنید.

اگر ظرف قرار نیست در دمای حداقل ۱۲۱ درجه سلسیوس استریل شود، استخراج را می توان در دمای (۲±۱۰۰) درجه سلسیوس به مدت ۲ ساعت یا در دمای (۲±۷۰) درجه سلسیوس به مدت (۲±۲۴) ساعت انجام داد، که در هر صورت دمای انتخابی بایستی از دمایی که ظرف تزریق در آن به کار می رود، کمتر نباشد.

در صورتی که محلول حاصل از استخراج یک ظرف واحد یا نمونه واحد از ورق، حجم کافی برای کل آزمون را نداشته باشد ، می توان محلو ل های دو یا چند عصاره گیری را ترکیب کرد تا یک محلول آزمون ترکیبی بدست آید. در مواردی که از روش های استریل دیگری به غیر از استریل گرمایی استفاده می شود، مثلاً از تابش γ ، اکسید اتیلن یا پرتوی e[1]، از ظرف استریل برای آماده سازی مایع آزمون استفاده کنید.

ب-۵ تعیین کدورت و رنگ

کدورت و رنگی بودن را با بازرسی چشمی تعیین کنید. می توان از روش های مناسب مطابق با فارماکوپه ها نیز استفاده کرد.

ب-۶ تعیین اسیدیته یا قلیائیت

بعد از افزودن ۲ قطره محلول فنل فتالئین به ۱۰ میلی لیتر مایع آزمون نباید رنگ قرمز نمایان شود. با افزودن کمتر از ۴ میلی لیترسود سوزآور(سود سوز آور ۰/۰۱ مول در لیتر) رنگ قرمز بوجود می آید. با افزودن ۰/۸ میلی لیتر اسید کلریدریک افزودن (اسید کلریدریک ۰/۰۱ مول در لیتر) این رنگ باید مجدداً ناپدید می شود، با افزودن ۵ قطره محلول قرمز متیل، محلول باید یک رنگ قرمز متمایل به نارنجی به خود بگیرد.

ب- ۷ تعیین جذب UV

بصورت فتومتریکی جذب UV مایع آزمون را در برابر مایع شاهد در یک کووت[2] ۱ سانتی متری تعیین کنید.

ب-۸ تعیین باقیمانده پس از تبخیر

۱۰۰ میلی لیتر مایع آزمون را در یک حمام آب تبخیر کنید و در دمای ۱۰۵ درجه سلسیوس به وزن ثابت برسانید.

ب-۹ تعیین ترکیبات اکسید کننده

۲۰ میلی لیتر مایع آزمون را در ۲۰ میلی لیتر محلول پرمنگنات پتاسیم (۰/۰۰۲ مول در لیتر) و ۱ میلی لیتر اسید سولفوریک (۱مول در لیتر) به مدت ۳ دقیقه بجوشانید. ۱گرم یدید پتاسیم اضافه کرده و محلول را با محلول تیوسولفات سدیم (۰/۰۱ مول در لیتر) تا ایجاد رنگ قهو ه ای روشن تیتر کنید. سپس ۵ قطره محلول نشاسته اضافه کنید و تیتراسیون را تا زمانی که محلول بی رنگ شود، ادامه دهید.

مقدار محلول مصرفی برای احیاء محلول پتاسیم پرمنگنات مول (۰/۰۱ مول در لیتر) را برای مایع آزمون و مایع شاهد محاسبه کنید. تفاوت بین این دو مقدار نباید از ۱/۵ میلی لیتر بیشتر شود.

1- e-beam
2- Cuvette

ب- ۱۰ تعیین آمونیاک

۱۰ میلی لیتر محلول قلیایی از مایع آزمون را با اضافه کردن ۲ میلی لیتر سودسوزآور ۱ مول در لیترتهیه کنید. و آن را با آب مقطر تا ۱۵ میلی لیتر رقیق کنید وسپس ۰٫۳ میلی لیتر معرف نسلر[1] اضافه کنید..

محلول شاهد را به طور همزمان با ساختن محلول قلیایی از ۸ میلی لیتر محلول استاندارد آمونیوم ۱ میلی گرم در لیتر به اضافه ۲ میلی لیتر سودسوزآور ۱ مول در لیتر تهیه کنید، و آن را با آب مقطر تا ۱۵ میلی لیتر رقیق نموده و سپس ۰٫۳ میلی لیتر معرف نسلر اضافه کنید.

بعد از ۳۰ ثانیه رنگ زرد محلول نباید پر رنگ تر از محلول شاهد باشد.

ب-۱۱ تعیین فلزات

فلزات Al, Sn, Pb, Cu, Cr, Cd, Ba به وسیله آنالیز طیف سنجی جذب اتمی مشخص می شوند. حدود شناسایی را می توان با غلیظ کردن مایع آزمون توسط تبخیر مطابق با بند ب-۴ افزایش داد که در این صورت ۲ میلی لیتر محلول اسیدکلریدریک ۱۰ گرم در لیتر به ۲۵۰ میلی لیتر مایع آزمون اضافه می شود.

ب-۱۲ آزمون فلزات سنگین

از تعیین شیمیایی کل فلزات سنگین می توان به جای تعیین طیف سنجی جذب اتمی فلزات در مایع آزمون مطابق با بند ب-۴ استفاده کرد.

۱٫۲میلی لیتر معرف تیواستامید را به ۱۲ میلی لیتر مایع آزمون و۲ میلی لیتر محلول بافر استات آمونیوم(pH=۳٫۵) اضافه کنید و بلافاصله مخلوط کنید.

محلول شاهد را به همین شیوه با استفاده از ۱۰ میلی لیتر محلول سرب ۲ میلی گرم در لیتر و افزودن ۲ میلی لیتر از مایع آزمون تهیه کنید. بعد از ۲ دقیقه رنگ قهوه ای محلول نباید تیره تر از نمونه شاهد باشد.

1- Nessler's Reagent

پیوست پ

(الزامی)

آزمون های بیولوژیکی

پ-۱ آماده سازی مایعات آزمون

پ-۱-۱ کلیات

برای آزمون های بیولوژیکی به قسمت های مشخص شده در استاندارد ISO 10993 مراجعه نمایید.

پ-۱-۲ مایع آزمون I(مایع استخراجی قطبی)

ظرف خالی را دو بار تا ظرفیت اسمی آن با آب مخصوص تزریق پر کنید و تقریباً یک دقیقه آن را تکان دهید و سپس خالی کنید. سپس آب حاصل از شستشو را بیرون بریزید، ظرف خالی را با مقدار کافی محلول استریل کلرید سدیم ۹ گرم در لیتر بدون آندوتوکسین پر کنید تا نسبت سطح داخلی ظرف خالی، که به سانتی متر مربع بیان می شود، به حجم کلرید سدیم که به میلی لیتر بیان می شود، حداقل ۶ به یک باشد. سپس ظرف را فشار دهید به گونه ای که هوای باقیمانده از ظرف خارج شود و آن را ببندید. برای بدست آوردن مایع استخراجی آن را به مدت (۱۲±۶۰) دقیقه تحت فشار، در بخار اشباع و دمای(۲±۱۲۱) درجه سلسیوس قرار دهید. عمل تهیه مایع استخراجی را برروی تعداد کافی از ظروف انجام دهید تا حداقل ۲۵۰ میلی لیتر مایع استخراجی بدست آید. مایع های استخراجی را بعد از سرد شدن با هم مخلوط کنید. از ۲۵۰ میلی لیتر محلول استریل کلرید سدیم ایزوتونیک بدون آندوتوکسین مصرف شده به عنوان مایع مقایسه (نمونه شاهد) استفاده کنید.

اگر ظروف برای سترونی در دمای حداقل ۱۲۱ درجه سلسیوس در نظر گرفته نشده اند ، بنابراین عمل تهیه مایع استخراجی می تواند در دمای (۲±۷۰) درجه سلسیوس به مدت (۲ ±۲۴) ساعت انجام شود.

پ-۱-۳ مایع آزمون II (مایع استخراجی غیر قطبی)

مایع آزمون II را مانند مایع آزمون I طبق بند پ-۱-۲ آماده کنید، اما باید به موارد زیر توجه داشت:

- ظروف خالی یا قطعات پلاستیکی را بعد از آبکشی با آب مخصوص تزریق تا وقتی که با بازرسی چشمی رطوبت مشاهده نشود، خشک کنید؛
- از روغن کنجد برای استفاده تزریقی یا روغن پنبه دانه به عنوان عامل استخراج استفاده کنید؛

یادآوری- در صورت امکان نمونه را از تاثیر نور ماوراء بنفش با فویل آلومینیومی محافظت نمایید.

- از روغن کنجد برای استفاده تزریقی یا روغن پنبه دانه به عنوان مایع مقایسه، بسته به عواملی که برای مایع استخراجی مصرف شده ، استفاده کنید.
- اگر روش آزمون بیولوژیکی خاصی، مایع آزمون متفاوتی را شرح داده باشد، آن جایگزین روش بالایی خواهد شد.

پ-۲ آزمون نفوذ ناپذیری در برابر میکروارگانیسمها

ظروف خالی را تا ظرفیت اسمی آن ها تحت شرایط استریل با یک محیط کشت مثلاً آب گوشت کازئین پپتون سوی بین فلور پپتون[1](CaSo) پر کرده و محکم ببندید. ظروف یا قسمت های مناسب آن را در یک سوسپانسیون (تعداد CFU/ml $۱۰^{۶}$) از ارگانیسم مهاجم (مثل باسیلوس سوبتیلیس، به فارماکوپه مراجعه کنید) به مدت حداقل ۳۰ دقیقه قرار دهید.کنترل های منفی نباید در این سوسپنسیون باکتریایی قرار گیرند . ظروف را از سوسپانسیون مهاجم در آورده و با آب استریل بشوئید. ظرف را حداقل به مدت ۷ روز در دمای مناسب برای ارگانیسم مهاجم (به عنوان مثال ۳۷ درجه سلسیوس برای باسیلوس سوبتیلیس) قرار دهید. یک ظرف را که به همین روش آماده شده است و محتوی آن با یک میلی لیتر از یک کشت ارگانیسم مهاجم آغشته شده است را به عنوان یک ماده کنترل مثبت به کار ببرید. یا این که، ماده کنترل مثبت را با یک واحد پر شده از محیط کشت توافق شده آماده کنید. این کار را می توان با سوراخ کردن ناحیه خاصی از ظرف انجام داد.

محتویات ظرف را از لحاظ رشد میکروبی بررسی کنید. کنترل های مثبت باید کدورت را نمایش دهند. مواد آزمون نباید کدر شوند.

پ-۳ آزمون آندوتوکسین های باکتریایی[2]

مطابق با فارماکوپه مربوطه آزمون های آندوتوکسین باکتریایی را انجام دهید.

پ-۴ آزمون سیتوتوکسیسیتی[3]

استاندارد ISO 10993-5 روشهای مختلفی را برای آزمون سیتوتوکسیسیتی شرح می دهد، آزمون مناسب بایستی با توجه به استفاده مورد نظر از ظرف، انتخاب شود. بجای مایع آزمون روغن II (به بند پ-۱-۳ مراجعه کنید) محیط کشت با سرم یا مایع مناسب دیگر استفاده نمایید.

1- Casein peptone-soybean flour peptone bouillon
2- Bacterial endotoxins
3- Cytotoxicity

پیوست ت

(اطلاعاتی)

کتابنامه

[1] ICH, Harmonized Tripartite Guideline, Stability Testing of New Drug Substances and Products, Recommended for Adoption on 8 November 2000 (www.ich.org)

[2] United States Pharmacopoeia (USP)

[3] European Pharmacopoeia

[4] Japanese Pharmacopeia