



جمهوری اسلامی ایران

موسسه استاندارد و تحقیقات صنعتی ایران

شماره استاندارد ایران

2471



ویژگیها و روشهای آزمون ظروف پلاستیکی محلولهای تزریقی

چاپ دوم

موسسه استاندارد و تحقیقات صنعتی ایران

موسسه استاندارد و تحقیقات صنعتی ایران تنها سازمانی است در ایران که بر طبق قانون میتواند استاندارد رسمی فرآوردهها را تعیین و تدوین و اجرای آنها را با کسب موافقت شورای عالی استاندارد اجباری اعلام نماید. وظایف و هدفهای موسسه عبارتست از:

(تعیین، تدوین و نشر استانداردهای ملی - انجام تحقیقات بمنظور تدوین استاندارد بالا بردن کیفیت کالاهای داخلی، کمک به بهبود روشهای تولید و افزایش کارائی صنایع در جهت خودکفائی کشور - ترویج استانداردهای ملی - نظارت بر اجرای استانداردهای اجباری - کنترل کیفی کالاهای صادراتی مشمول استانداردهای اجباری و جلوگیری از صدور کالاهای نامرغوب بمنظور فراهم نمودن امکانات رقابت با کالاهای مشابه خارجی

و حفظ بازارهای بین المللی کنترل کیفی کالاهای وارداتی مشمول استاندارد اجباری بمنظور حمایت از مصرف کنندگان و تولیدکنندگان داخلی و جلوگیری از ورود کالاهای نامرغوب خارجی راهنمایی علمی و فنی تولیدکنندگان، توزیع کنندگان و مصرف کنندگان - مطالعه و تحقیق درباره روشهای تولید، نگهداری، بسته بندی و ترابری کالاهای مختلف - ترویج سیستم متریک و کالیبراسیون وسایل سنجش - آزمایش و تطبیق نمونه کالاها با استانداردهای مربوط، اعلام مشخصات و اظهارنظر مقایسه ای و صدور گواهینامه های لازم).

موسسه استاندارد از اعضاء سازمان بین المللی استاندارد میباشد و لذا در اجرای وظایف خود هم از آخرین پیشرفتهای علمی و فنی و صنعتی جهان استفاده مینماید و هم شرایط کلی و نیازمندیهای خاص کشور را مورد توجه قرار میدهد. اجرای استانداردهای ملی ایران بنفع تمام مردم و اقتصاد کشور است و باعث افزایش صادرات و فروش داخلی و تأمین ایمنی و بهداشت مصرف کنندگان و صرفه جوئی در وقت و هزینهها و در نتیجه موجب افزایش درآمد ملی و رفاه عمومی و کاهش قیمتتها میشود.

تهیه کننده

کمیسیون استاندارد فرآوردههای تزریقی (ظروف و دستگاه تزریقی پلاستیکی)

رئیس

دکتر ملکالکتاب - مینا دکترای داروسازی اداره کل نظارت بر امور داروئی و تجهیزات پزشکی

اعضاء

باقرزاده - پرویز	مهندس شیمی	مسئول کنترل شرکت فرآوردههای تزریقی ایران
سپهر - شایسته	دکترای میکروشناسی	مسئول کنترل بیولوژیکی شرکت فرآوردههای تزریقی ایران
لطفی احمدی - کمال	دکترای داروسازی	شرکت سهامی داروپخش

دبیر

آریانت - عفت دکترای داروسازی کارشناس مؤسسه استاندارد و تحقیقات صنعتی ایران

فهرست مطالب

استاندارد ویژگیها و روشهای آزمون ظروف پلاستیکی محلولهای تزریقی

هدف و دامنه کاربرد

ویژگیها

مواد

درجه بندی

نمونه برداری

روشهای آزمون

بسته بندی، نگهداری در انبار

بازرسی محصول توسط سازنده

بازرسی خارجی

بسمه تعالی

پیشگفتار

استاندارد ویژگیها و روشهای آزمون ظروف پلاستیکی محلولهای تزریقی که بوسیله کمیسیون فنی فرآوردههای تزریقی تهیه و تدوین شده و در چهلمین کمیته ملی استاندارد صنایع شیمیایی مورخ 63/12/8 مورد تأیید قرار گرفته ، اینک باستناد ماده یک قانون مواد الحاقی به قانون تاسیس مؤسسه استاندارد و تحقیقات صنعتی ایران مصوب آذر ماه 1349 بعنوان استاندارد رسمی ایران منتشر میگردد .

برای حفظ همگامی و هماهنگی با پیشرفتهای ملی و جهانی در زمینه صنایع و علوم ، استانداردهای ایران در مواقع لزوم مورد تجدید نظر قرار گرفت و هرگونه پیشنهادی که برای اصلاح یا تکمیل این استاندارد برسد ، در تجدید نظر بعدی مورد توجه واقع خواهد شد .

بنابراین برای مراجعه به استانداردهای ایران باید همواره از آخرین چاپ و تجدیدنظر آنها استفاده نمود .

در تهیه و تدوین این استاندارد سعی شده است که ضمن توجه به شرایط موجود و نیازهای جامعه حتیالمقدور بین این استاندارد و استاندارد کشورهای صنعتی و پیشرفته هماهنگی ایجاد شود .

لذا با بررسی امکانات و مهارتهای موجود و اجرای آزمایشهای لازم این استاندارد با استفاده از منابع زیر تهیه گردیده است :

2- U.S.P XX 1980

3- B.P 1980

4- N.F 1970, 80

5- Pharmacopia Helvetica swiss 1971 VI edition volume 1

6- Plastic container for pharmaceuticals testing and control (Jack coopers)

7- تجربیات عملی و آزمایشگاهی کارشناسان داروئی و متخصصین فرآوردههای تزریقی ایران (دون باکستر سابق)

8- استفاده از مکاتبات و توصیههای سازمان بهداشت جهانی در خاور میانه (مصر ، اسکندریه) در ماه مه 1983

9- استفاده از روشهای آزمون کارخانجات مگا (MCGAW) و دون باکستر آمریکا

استاندارد ویژگیها و روشهای آزمون ظروف پلاستیکی محلولهای

تزریقی

1- هدف و دامنه کاربرد

این استاندارد ویژگیها و روشهای آزمون ظروف پلاستیکی محلولهای تزریقی که مصرف پزشکی داشته و فقط برای یکبار مصرف در نظر گرفته میشوند را دربرمیگیرد . این ویژگیها مربوط به اثرات متقابل ظروف و محلول تزریقی داخل آن نمیشد . این ظروف باید فقط از مواد پلاستیکی که با ویژگیهای این استاندارد مطابقت داشته باشند ساخته شوند . این استاندارد شامل ظروف ساخته شده از پلی وینیل کلراید یا کوپلیمر آن نمیشد .

2- ویژگیها

1-2- ویژگیهای فیزیکی

1-1-2- مجموعه ظروف پلاستیکی محلولهای تزریقی با حجم بالا (ظروف محلول و درپوش) باید بنحوی ساخته شده باشند که در ارتباط با دستگاه تزریقی همراه آن بسادگی قابل استفاده بوده و تزریق محلول را براحتی و بدون امکان نشت محلول یا آلودگی آن ممکن سازد .

2-1-2- ظروف پلاستیکی محلولهای تزریقی باید فاقد هرگونه ناخالصی باشند بطوریکه در موقع استفاده صحیح از آنها هیچگونه ضرری در اثر این ناخالصیها برای

بیمار بوجود نیاورد .

2-1-3- ظروف پلاستیکی محلولهای تزریقی باید بگونه‌های طراحی شوند که هیچ حجمی از محلول تزریقی در داخل آنها باقی نمانده و تمامی محلول براحتی از آن قابل خروج باشد .

2-1-4- ظروف پلاستیکی محلولهای تزریقی باید بگونه‌های طراحی شوند که حجم محلول قابل تزریق که به بیمار میرسد برابر حداکثر حجمی باشد که بر روی ظرف مشخص شده است ، بدین معنی که حجم داخلی آن باید به اندازه‌های باشد که بتوان معادل 102 یا 103% حجم مندرج روی برچسب را در آن پر نمود ، ضمناً جهت سهولت تزریق باید حدود 10 تا 20% حجم محلول تزریقی نیز هوای آزاد یا گاز بی‌اثر در بالای محلول وجود داشته باشد .

2-1-5- ظروف پلاستیکی محلولهای تزریقی باید بیرنگ ، بیبو ، غیرسمی ، غیرتیز و قابل انعطاف بوده و در سرما نشکند و آنقدر شفاف باشد که حتی حبابهای کوچک هوا با توان دید معمولی در فاصله 250 میلیمتری بخوبی قابل رویت باشند .

2-1-6- در ساخت درپوش ظروف پلاستیکی محلولهای تزریقی نباید از هیچگونه ماده شیمیائی که غیر از جنس خود بطری باشد استفاده شود .

2-1-7- حلقه‌هایی که ظروف پلاستیکی از آن قسمت آویزان میشوند باید براحتی قابل استفاده بوده و قدرت تحمل حداقل 4/5 کیلوگرم وزن را داشته باشد .

2-1-8- سطوح داخلی بجز بخش علائم ضروری باید صاف و صیقلی بوده و نباید دارای زوائد و ناهمواریهای قابل رؤیت (40-50 میکرون) باشند . سطوح و ابعاد خارجی باید یکنواخت و مناسب دستگاه پر کردن محلول تزریقی باشد بنحوی که اشکالی در تولید فرآورده ایجاد ننماید .

2-1-9- ظروف پلاستیکی محلولهای تزریقی باید بگونه‌های ساخته شده باشند که در اثر سترون کردن و در شرایط متعارف نگهداری و انبار کردن کاهش حجمی با وزنی محلول درون آن در حد مجاز باشد (بند 6-1-1)

2-1-10- ظروف پلاستیکی محلولهای تزریقی باید بنحوی ساخته شده باشند که در اثر سترون کردن ، در شرایط متعارف نگهداری و انبار کردن و حمل و نقل هیچگونه تغییری در سترونی محلول تزریق داخل ظرف یا نفوذپذیری آن نسبت به میکروارگانیسمها ایجاد نشود (بند 6-1-2-).

2-1-11- جنس پلاستیک ظروف محلولهای تزریقی باید بگونه‌های انتخاب شود که حرارت‌های 50 و 70 درجه سانتیگراد¹ را به مدت 24 تا 72 ساعت تحمل نماید ، ضمناً

در شرایط استاندارد سترون کردن² مقاوم بوده و هیچگونه تغییری در شکل و نفوذپذیری آن ایجاد نشود.

2-1-12- جنس پلاستیک ظروف محتوی محلولهای تزریقی باید مناسب برای چسباندن برچسب مشخصات باشد به نحوی که بعدا در حمل و نقل و یا در جای گرم از بطری جدا نشود.

2-2- ویژگیهای شیمیائی

این ویژگیها منحصرأ مربوط به ظروف پلاستیکی محلولهای تزریقی تمیز و آماده برای استفاده میباشد.

2-2-1- مایع آزمون تهیه شده (بند 6-2-1) باید با ویژگیهای بند الف مندرج در جدول شماره 1 مطابقت داشته باشد.

روش آزمون	ویژگیها	
بند (۶-۲-۷)	رنگ بی رنگ می بو	(الف) رنگ
بند (۶-۲-۷)	شخاف (اوپالسانس) ضعیف مجاز می باشد (وفاقت کدورت	کدورت
بند (۶-۲-۲)	برابریا کمتر از ۱ / ۰ (تفاوت شاهد و محلول آزمون)	اسید تبه و فلیماسیت (میلی اکی والان)
بند (۶-۲-۳)	برابریا کمتر از ۱ (تفاوت شاهد و محلول)	مواد استخراج شده بوسیله آب و غیرفرار بوسیله بخار (میلی گرم)
بند (۶-۲-۴)	برابریا کمتر از ۰	بقایای حاصل از سوخت یا خاکستر (میلی گرم)
بند (۶-۲-۵)	کمتر از ۰ / ۰۰۰۱	میزان فلزات سنگین (درصد $\frac{\text{وزن}}{\text{حجم}}$)
بند (۶-۲-۶)	بخش از ۳۰ میلی گرم برای یک لیتر (اختلاف وزن محلول و شاهد)	(ب) مواد محلول در اتیلر

1-Opalescence

۱- کدورت (شیری رنگ)

این آزمونها بمنظور سنجش خواص فیزیکوشیمیائی عصاره پلاستیکها در نظر گرفته شده و از این جهت لازم است که مقادیر معینی از مواد پلاستیکی برای تهیه عصاره یا

مایع آزمون مصرف شود. این مقدار غالباً با معیار سطح معینی از ورقه پلاستیک انتخاب میکنند.

2-2-2- ظروف پلاستیکی محلولهای تزریقی در مدت طول عمر مجاز محلولهای تزریقی نباید دارای اثرات متقابل غیرمجاز بر روی محلول تزریقی محتوی خود باشند و محلول باید در این مدت پایداری خود را حفظ نماید.

2-2-3- در صورت استفاده از رنگهای چاپی برای درجهبندی، علائم و غیره باید رنگهای چاپی در پلاستیک نفوذ نکرده و یا آن را به طور دائم نرم نکند و همچنین به خاصیت بی‌اثر بودن پلاستیکها زیان نرساند.

2-3- ویژگیهای بیولوژیکی

2-3-1- ظروف پلاستیکی محلولهای تزریقی باید پاکیزه بوده و نباید مواد سمی، تیزا،³ بازدارنده رشد میکروارگانیسم⁴، کشنده میکرب⁵، همولیز کننده و یا موادی با اثرات نامطلوب دیگر به محلول تزریقی پس دهد.

آزمونهای بیولوژیکی بند (3-6) جهت تعیین قابلیت مصرف پلاستیک مورد مصرف ظروف محلولهای تزریقی ضروری است.

اساس این آزمونهای سنجش اثر عصاره سترون شده پلاستیک روی حیوانات آزمایشگاهی از قبیل موش و خرگوش میباشد.

3- مواد

3-1- در انتخاب مواد بکار رفته باید دقت شود که تنها بررسی ظاهری کافی نبوده بلکه آزمونهای فیزیکی، شیمیایی و بیولوژیکی نیز باید در نظر گرفته شود.

3-2- بطور کلی مواد بکار رفته برای تهیه ظروف پلاستیکی عبارتند از پلیاتیلن، پلیپروپیلن، کوپلیمر اتیلن و پروپیلن و در ضمن پلاستیکهای دیگری در صنعت وجود دارند که برای ساخت ظروف در مصارف داروسازی از جمله استفاده در صنعت محلولهای تزریقی مورد بررسی میباشند.

2-3- علاوه بر اینکه مواد باید با ویژگیهای بند (2-6) مطابقت داشته باشند، شرایط زیر را باید دارا باشد:

2-3-1- در ساخت ظروف پلاستیکی محلولهای تزریقی باید فقط مواد بکر (قبلاً استفاده نشده) بکار برده شود.

3-3-2- مواد بازیافتی⁶ نباید در ساخت ظروف پلاستیکی محلولهای تزریقی مجدداً مورد استفاده قرار گیرد.

3-3-3- جنس ماده اولیه پلاستیکی باید قابل انعطاف بوده و در سرما شکنندگی پیدا نکند.

3-3-4- وزن مخصوص ماده پلاستیکی مورد مصرف نباید بیش از حد سنگین یا سبک بوده و باید دارای وزن مخصوص برابر $0/9 \pm 0/1$ باشد .

3-3-5- ماده اولیه پلاستیک مورد مصرف در ساخت ظروف باید در شرایط معمولی انبار 22 تا 30 درجه سلسیوس حداقل به مدت 2 سال بدون تغییر فیزیکی ، شیمیائی و بیولوژیکی (سمیت) باقی بماند .

3-3-6- خاکستر حاصل از سوزاندن ماده اولیه پلاستیکی باید از 0/001 مقدار پلاستیک مورد آزمون کمتر باشد .

3-3-7- رطوبت ماده اولیه پلاستیکی در خلاء نباید بیش از 0/2 درصد مقدار پلاستیک مورد آزمون باشد (بند 6-2-8)

3-3-8- در صورت استفاده از پلاستیک آلومر⁷ بوتیلات هیدروکسید تولوئن باید کمتر از 0/15 درصد باشد که این مقدار با استفاده از روش کروماتوگرافی مایع تعیین میگردد .

3-3-9- مواد اولیه مصرفی باید دارای گواهی بهداشتی از طرف وزارت بهداشتی کشور سازنده مواد اولیه بوده و علاوه بر آن با ویژگیهای تعیین شده در این استاندارد مطابقت داشته باشند .

4- درجه بندی

درجات روی ظروف پلاستیکی محتوی محلولهای تزریقی باید محو نشدنی بوده و از دو طرف قابل خواندن باشد . تقسیمبندی درجات معمولاً 100 یا 50 میلیلیتری است .

5- نمونه برداری

برای آزمونهای فیزیکی ، شیمیائی و بیولوژیکی فقط ظروف پلاستیکی محلولهای تزریقی که به طور تصادفی⁸ از تولید پیوسته نمونه برداری شده است مورد آزمون قرار میگیرد . حجم تعداد نمونهها⁹ باید کافی برای دوباره آزمونهای کامل بوده ، ضمناً تعدادی (حدود 50 عدد برای ظروف یک لیتری) بعنوان شاهد در بایگانی آزمون کننده باقی بماند . در جهت تامین کیفیت بهتر در نگهداری ظروف پلاستیکی در کنار کارخانه سازنده محلول تزریقی در یک مکان باشد و نمونه برداری توسط مؤسسات ذیصلاح از ظروف محلول تزریقی انجام گیرد . لازم به توضیح است که نمونه برداری باید به صورت مضاعف انجام گیرد و یکسری از نمونهها مشابه آنچه که در اختیار آزمون کننده قرار گرفته به صورت لاک و مهر شده بعنوان شاهد در انبار تولید کننده نگهداری شود .

6- روشهای آزمون

6-1- آزمونهای فیزیکی

6-1-1- آزمون قابلیت نفوذ آب - ده عدد ظرف پلاستیکی محلولهای تزریقی را انتخاب نمائید . و آنها را با حجم معینی از آب مقطر پر کنید , در نمونهها را بسته و مدت 30 دقیقه در درجه حرارت 110 درجه سانتیگراد نگهدارید , سپس آنها را به مدت 14 روز در حرارت 20 ± 2 درجه سانتیگراد و رطوبت 65 درصد نگهداری نموده , پس از این مدت حجم آب داخل بطری را به دقت اندازهگیری کنید (اندازهگیری حجمی و وزنی) , کاهش وزن یا حجم آب نباید در مدت 15 روز از 0/2 درصد تجاوز نماید که این مقدار معادل 5% برای 5 سال خواهد بود .

یادآوری - در صورت نبودن امکانات به منظور ایجاد رطوبت 65% میتوان از یک ظرف بزرگ شیشهای در دار (مخصوص کروماتوگرافی با کاغذ یا دسیکاتور خیلی بزرگ) استفاده نمود و داخل این ظرف یک لیتر اسید سولفوریک 34% اضافه شود سپس این ظرف را در اطاق 20 ± 2 درجه سانتیگراد قرار دهید , در قسمت بالای ظرف , بطری محتوی آب را بگونهای قرار دهید که با اسید در تماس نباشد . در ظرف را ببندید و هر چند یکبار غلظت اسید را کنترل کنید . بعد از 15 روز در این شرایط مقداری از بخار آب از پلاستیک عبور کرده و جذب اسید سولفوریک میشود که میتوان کاهش آب را در ظرف تزریقی اندازهگیری نمود .

6-1-2- قابلیت نفوذ میکروارگانیسرها در بطری

ظرف محلولهای تزریقی باید در شرایط عاری از میکرب در اتاق استریل تحت این آزمون قرار گیرد . در یک ظرف شیشهای بزرگ و دردار مقداری آبگوشت غذائی پپتون گلوکز بریزید , سپس حدود ده عدد ظرف پلاستیکی محتوی محلول تزریقی را که قبلاً کاملاً سترون شدهاند بداخل این ظرف بیاندازید . ظرف را در حرارت 33 تا 35 درجه سانتیگراد به مدت 8 روز قرار دهید و در طول این مدت روزانه یکبار ظرف را تکان دهید , پس از این مدت ظروف پلاستیکی محلولهای تزریقی سترون را خارج کرده و در شرایط سترون از محلول محتوی آنها نمونهبرداری کرده و نمونهها را کشت دهید . در این آزمون میکربی که در آبگوشت غذائی وجود دارد نباید بداخل ظروف پلاستیکی نفوذ کرده و آلودگی در محلول محتوی ظروف دیده شود . برای اطمینان میتوان از موش یک میکروارگانیسیم شناخته شده برای مثال سراتیامارسینیس¹⁰ به آبگوشت غذائی اضافه کرد .

6-2- آزمونهای شیمیائی

یادآوری مواد شیمیائی بکار رفته در آزمونها باید از نوع خالص شیمیائی برای تجریه باشد .

6-2-1- مایع آزمون

مایع آزمون برای آزمونهای شیمیائی که بر روی ظرف پلاستیکی محلولهای تزریقی ساخته شده از جنس پلیاتیلن و پلیپروپیلن و کوپلیمرایند و انجام میگردد ، بطریق زیر تهیه میشود : ابتدا نمونهها را به دو قسمت تقسیم نمائید ، یک قسمت از آنها را به صورت بستهبندی شده نگهداری کنید و از قسمت دیگر برای تهیه مایع آزمون استفاده نمائید .

محلولی که جهت تهیه مایع آزمون بکار میرود آب مقطر تزریقی میباشد .
وسایل کار مورد نیاز جهت تهیه مایع آزمون عبارتند از تعدادی ظروف شیشههای تمیز و یک گرمخانه با حرارت 50 تا 70 درجه سانتیگراد با رواداری ± 1 از آمپولها یا لولههای آزمون در پیچدار از جنس شیشه بروسیلیکات میتوان به این منظور استفاده نمود . در صورت استفاده از لولههای در پیچدار لاستیکی ، این لاستیک باید به وسیله یک ورقه از جنس رزین تترافلوتوراتیلن پوشیده شده باشد . کلیه وسایل شیشهائی مورد مصرف باید با محلول شستشوی حاوی اسید کرومیک یا در صورت لزوم اسید نیتریک گرم شسته شده و چندین بار با آب مقطر آبکشی شوند ، بقیه وسایل باید با استفاده از ماده پاک کننده مناسب و آبکشی زیاد و متعدد با آبمقطر شسته و تمیز شوند ، سپس کلیه وسایل مورد استفاده باید با دقت تمیز و خشک شوند . پس از آماده کردن وسایل نمونههای پلاستیک انتخاب شده تمیز را به قطعاتی بابعاد $5 \times 0/3$ سانتیمتر ببرید ، ورقههای پلاستیک باید همگن و یکنواخت باشند ، در صورتیکه قطر پلاستیک $0/5$ میلیمتر یا کمتر باشد بازای هر 20 میلیلیتر محلول 120 سانتیمترمربع پلاستیک (سطح دو طرفه) انتخاب نمائید و در صورتیکه قطر پلاستیک از $0/5$ میلیمتر بیشتر باشد بازای هر 20 میلیلیتر محلول 60 سانتیمترمربع (سطح دو طرفه) از ورقه پلاستیک برای تهیه آزمون انتخاب نمود و بکار برید . نوارهای لاستیکی بریده شده را به میزان مناسب و لازم در یک ظرف شیشههای ریخته و 150 میلیلیتر آبمقطر بر روی آن بیفزائید و سپس به مدت 30 ثانیه آن را تکان دهید ، آب را خالی کنید و این عمل شستشو را چندین بار تکرار کنید . سپس نمونههای شسته شده و تمیز را در یک ارلن شیشههای تمیز ریخته و مقدار کافی و مناسب از آبمقطر تزریقی (به نسبت مقدار پلاستیک مصرفی) بآن بیفزائید . ظرف را به مدت 24 ساعت در حرارت 70 درجه سانتیگراد قرار دهید و پس از این مدت محلول را خنک کنید ولی حرارت آن از 22 درجه نباید کمتر شود . مایع آزمون تهیه شده را فوراً در یک ظرف تمیز و مناسب ریخته ، درب آن را ببندید و برای آزمون استفاده کنید . بعنوان شاهد در آزمونهای شیمیائی از مقداری از همان آبمقطر تزریقی که برای تهیه مایع آزمون مصرف شده بود استفاده کنید . آزمونهای شیمیائی زیر را بر روی این مایع آزمون انجام دهید :

6-2-2- واکنش اسیدیته یا قلیائیت - 20 میلیلیتر از مایع آزمون تهیه شده طبق بند 6-1-1 را در یک ظرف مناسب بریزید و سپس با استفاده از اسید کلریدریک 0/01 نرمال یا سود 0/01 نرمال تا رسیدن به $PH = 7$ تیترا نمائید و مقدار اسید یا سود مصرفی را یادداشت کنید . با 20 میلیلیتر از محلول شاهد نیز به همین ترتیب عمل نمائید . در صورتیکه برای هر دو (نمونه و شاهد) اسید یا سود مصرف شده باشد ، تفاوت میان حجم محلول مصرفی برای این دو نباید از 10 میلیلیتر بیشتر باشد و در صورتیکه برای یکی اسید و برای دیگری سود استفاده شده باشد مجموع حجم اسید و سود مصرفی نباید بیشتر از 10 میلیلیتر باشد .

6-2-3- مواد استخراج شده به وسیله آب و غیرفرار در اثر بخار - تعداد 50 میلیلیتر از مایع آزمون و میلیلیتر از محلول شاهد را به طور جداگانه در دو کروزیلیکا که قبلاً وزن شده و با اسید شسته و تمیز شده باشند بریزید . بوسیله حمام بخار مواد فرار را از محلولها خارج کنید و سپس دو کروزه را به مدت یکساعت در حرارت 105 درجه سانتیگراد قرار دهید تا مایع آزمون تبخیر شده و خشک شود . رسوب باقی مانده در دو کروزه را بدقت وزن کنید ، اختلاف وزن بقایای موجود در دو کروزه نباید از 15 میلیگرم بیشتر باشد .

6-2-4- بقایای حاصل از سوخت یا خاکستر - این آزمون را بر روی بقایای غیر قرار حاصل از نمونه و شاهد آزمون بند 6-2-3 انجام دهید. ابتدا نمونه‌ها را بارامی بسوزانید و سپس آنها را سرد کنید و به هریک مقدار یک میلی لیتر اسید سولفوریک اضافه نمائید (در صورت لزوم میتوان از اسید اضافی استفاده کرد ولی باید توجه داشت که مقادیر مساوی اسید سولفوریک برای هر دو استفاده شود) و بارامی حرارت دهید تا دیگر بخار سفید رنگ متصاعد نشود، سپس نمونه‌ها را در حرارت 25 ± 800 درجه سانتیگراد قرار دهید تا کربن آنها کاملاً سوخته شود، نمونه‌ها را در دسیکاتور خنک کنید و بدقت توزین نمائید و درصد بقایا را محاسبه کنید، اختلاف موجود بین بقایای حاصل از سوختن نمونه و شاهد نباید از 5 میلی گرم بیشتر باشد.

6-2-5- میزان فلزات سنگین - دو لوله 50 میلیلیتری نسلر انتخاب نمائید ، در یکی از آنها 20 میلیلیتر از مایع آزمون (بند 6-2-1) را بریزید و بآن 2 میلیلیتر اسید استیک رقیق ده درصد اضافه کنید ، سپس حجم محلول را با آبمقطر به 25 میلیلیتر برسانید ، این محلول را با استفاده از روش سانتریفوژ با صافی صاف کنید . در لوله دوم 2 میلیلیتر اسیداستیک رقیق بریزید و بآن 20 میلیلیتر از محلول شاهد و یک حجم از محلول استاندارد سرب که حاوی سربی برابر با 0/0001 درصد فلزات سنگین باشد بیافزائید . سپس حجم محلول را با آبمقطر به 25 میلیلیتر برسانید . بهر یک از دو لوله 10 میلیلیتر محلول سولفید هیدروژن Ts اضافه کنید و آنها را خوب مخلوط کنید و

بگذارید به مدت 10 دقیقه بماند و سپس لوله‌ها را بطور واژگون روی یک صفحه سفید نگهداشته و کدورت آنها را مقایسه کنید. محلول نمونه نباید از محلول شاهد کدرتر باشد (0/0001 درصد)

یادآوری - پلاستیک مصرفی برای تهیه مایع آزمون را قبل از مصرف وزن نمائید زیرا ppm بر حسب میکروگرم فلز سنگین در نمونه پلاستیک است. بعبارت دیگر یک ppm معادل یک میکروگرم سرب در هر گرم از نمونه است.

6-2-6- آزمون مواد محلول در اتر - 2 لیتر محلول سرم فیزیولوژی و یا دکستروزده درصد یا محلول قندی نمکی تزریقی تهیه نمائید. یک لیتر از محلول را در ظرف پلاستیکی مورد نظر و یک لیتر را در شیشه و در اتوکلاو 121 درجه سانتیگراد به مدت نیم ساعت استریل نمائید سپس محلول هر یک از دو ظرف را در مجاورت 10 میلیلیتر اسید سولفوریک غلیظ با 500 میلیلیتر اتر استخراج نموده سپس محلول اتری را با آبمقطر شسته و خشک نمائید و روی حمام بخار در ظرف توزین شده تبخیر نمائید، اختلاف وزن دو محلول پلاستیکی و شیشه‌ای نباید بیش از 30 میلیگرم برای یک لیتر باشد.

6-2-7- آزمون کدورت و رنگ - در دو لوله شفاف 50 میلیلیتری با ضخامت یکسان (لوله نسلر) با حجم مساوی از مایع آزمون طبق بند (6-2-1) و آبمقطر استریل (محلول شاهد) بریزید و در یک محیط نوری یکسان مقابل کاغذ صفحه سفید مقایسه کنید. هیچگونه اختلاف رنگ یا کدورت نباید وجود داشته باشد در این آزمون کدورت (اویالسانس) ضعیف مجاز میباشد.

6-2-8- آزمون رطوبت در خلاء - حدود 10 گرم از ماده اولیه پلاستیک را در یک کروزه چینی توزین شده بریزید و در گرمخانه 200 درجه سانتیگراد که متصل به سیستم مکنده میباشد به مدت چهار ساعت حرارت دهید (حداقل فشار داخل گرمخانه باید 290 میلیمتر جیوه باشد) سپس کروزه را در دسیکاتور خنک کرده و توزین نمائید. کاهش وزن نباید بیش از 0/2 درصد وزن پلاستیک مورد آزمون باشد.

6-3- آزمونهای بیولوژیکی

6-3-1- روش تهیه مایع آزمون جهت آزمونهای بیولوژیکی - برای انجام هر آزمون بیولوژیکی مایع بخصوصی لازم است که میتوان آن را بر حسب جنس پلاستیک مطابق جدول شماره 3 و 4 انتخاب نمود.

جدول شماره ۳

اندازه نوار پلاستیک (سانتیمتر)	سطح تماس ^(۱) (سانتیمتر مربع)	خاصیت (میلی متر)	فرم پلاستیک
۵×۰/۳	۱۲۰ (سطح زبرورد)	کوچکتر از ۰/۵	فلم یا صفحه
۵×۰/۳	۶۰	۰/۵ تا یک	• • •
۵×۰/۳	۱۲۰	کوچکتر از ۰/۵	استوانه ای ^(۲)
۵×۰/۳	۶۰	بزرگتر از یک میلی متر	پودر - تکه

۱- این سطح پلاستیک برای هر ۲۰ میلی لیتر شماره می باشد .

2- Tubing

جدول شماره ۴

نوع حلال جهت شماره بیولوژیکی

نوع تزریق	مقدار تزریق	حیوان	حلال مایع آزمون
داخل ورید	۵۰ ml/kg	موش	محلول سرم فیزیولوژی (کلروسدیم - ۹ در هزار)
زیرجلد	۲ میلی لیتر در ۱ نقطه (هر نقطه ۰/۲ میلی لیتر)	خرگوش	محلول سرم فیزیولوژی (کلروسدیم - ۹ در هزار)
ورید	۵۰ ml/kg	موش	محلول ۵ درصد الکل در سرم فیزیولوژی
زیرجلد	۲ میلی لیتر در ۱ نقطه (هر نقطه ۰/۲ میلی لیتر)	خرگوش	محلول ۵ درصد الکل در سرم فیزیولوژی
داخل صفاق	۱۰ g/kg	موش	پلی اتیلن گلیکول (۰۰)
زیرجلد	۲۰ میلی لیتر در ۱ نقطه	خرگوش	پلی اتیلن گلیکول (۰۰)
داخل صفاق	۵۰ ml/kg	موش	روغن گیاهی (کنجد یا پنبه دانه)
زیرجلد	۲ میلی لیتر در ۱ نقطه	خرگوش	روغن گیاهی (کنجد یا پنبه دانه)

6-3-1-1- وسایل مورد نیاز - اتوکلاو مناسب به منظور ایجاد محیط استریل در دمای 121 ± 0.5 درجه سانتیگراد (اگر دارای سیستم خنک کننده باشد ارجحیت دارد) ظروف استخراج از قبیل آمپول دکانتاسیون یا لوله های آزمون در سمبادهای¹¹ از جنس بروسلیکات با ظرف شیشه های مناسب

6-3-1-2- آماده کردن ظروف شیشه های - کلیه ظروف شیشه های را با اسید سولفوریک و یا اسید نیتریک داغ شسته سپس چند بار با آب مقطر آبکشی و در هوای گرم خشک نمائید .

6-3-1-3-3- تهیه آزمونه - ابتدا قیچی و وسایل برش را باید با استون یا متیلن کلراید تمیز کرده و سپس آبکشی و در هوای گرم خشک نمائید . نمونههای پلاستیک را مطابق با جدول شماره 3 بقطعات کوچک با قیچی ببرید , لازم است که پلاستیکها را با 70 میلیلیتر آب مقطر تزریقی شستشو و خشک نمائید و سپس جهت تهیه مایع آزمون مصرف کنید .

6-3-1-3-4- تهیه مایع آزمون - در دو ظرف شیشهای با حجم مناسبی از حلال مایع آزمون مطابق نسبت مندرج در جدول شماره 4 بریزید , ظرف شیشهای حلال مایع آزمون مطابق نسبت مندرج در جدول شماره 4 بریزید , ظرف شیشهای شماره یک بعنوان شاهد و ظرف شیشهای شماره 2 جهت تهیه مایع آزمون بکار میرود , لذا به ظرف شیشهای شماره 2 نمونههای پلاستیک (بند 6-3-1-3) را اضافه نمائید , چند بار تکان داده , درب آن را با نوار محکم بسته در اتوکلاو 121 درجه سانتیگراد یکساعت سترون نمائید , چنانچه پلاستیک در این درجه حرارت مقاوم نباشد میتوان برای این منظور از اتوو 70 درجه به مدت 24 ساعت یا اتوو 50 درجه به مدت 72 ساعت استفاده نمود . پس از پایان این مدت نباید هیچگونه تغییر فیزیکی از قبیل ذوب و غیره در حلال یا پلاستیک مشاهده شود . در صورتیکه حرارت دادن در اتوکلاو 121 درجه سانتیگراد صورت گیرد نمونه پلاستیک را باید در شرایط غیرآلوده تا حرارت 22 درجه سانتیگراد سریع خنک نمود . مایع آزمون را میتوان در حرارت 220 تا 30 درجه سانتیگراد به مدت 24 ساعت نگهداری نمود و در این مدت زمان آزمونهای بیولوژیکی را با استفاده از این مایع آزمون انجام داد .

6-3-2- آزمون سمیت - برای هر آزمون 5-10 موش سفید آزمایشگاهی یکبار مصرف بوزن 17 تا 23 گرم که سالم بوده و با آب و غذای آزمایشگاهی تغذیه میشوند انتخاب نمائید , سپس مقداری از عصاره را مطابق با جدول شماره 4 بداخل ورید 5 موش تزریق نمائید , تزریق نباید با سرعت بیش از 0/1 میلیلیتر ثانیه انجام شود , سپس بلافاصله بعد از تزریق , بعد از 4, 24, 48 و 72 ساعت موشها را بررسی نمائید , هیچگونه علائم مسمومیت نباید مشاهده شود , در صورت بروز هرگونه علائم مسمومیت از قبیل گیجی , بیحرکتی , عدم تعادل و یا مرگ , آزمون را مجدداً بر روی 10 موش دیگر تکرار نمائید . بعد از پایان زمانهای ذکر شده در صورت بروز هرگونه علائم مسمومیت بر روی 10 موش ظرف پلاستیک مورد نظر مردود شناخته میشود .

یادآوری - در صورت استفاده از حلال پلیاتیلن گلیکول 400, چون تزریق داخل وریدی با این محلول ممکن نیست تزریق داخل صفاق برای موش طبق جدول شماره 4 انجام میشود . به منظور این تزریق باید این مایع را با 4/6 برابر سرم فیزیولوژی رقیق نمود بطوریکه هر میلیلیتر رقیق شده دارای 200 میلیگرم پلیاتیلن گلیکول 400 باشد .

6-3-3- آزمو ن حساسیت - برای انجام این آزمو ن دو خرگوش سفید آزمایشگاهی با پوست نازک انتخاب نمائید ، این خرگوشها نباید قبلا تحت هیچگونه آزمونی قرار گرفته باشند ، روز قبل موی پشت حیوان را قیچی نمائید و با ایجاد خلاء خفیف ذرات مو را تمیز نمائید پوست حیوان در موقع تراشیدن نباید هیچگونه خراش یا صدمهای ببینید ، در یک طرف ستون فقرات حیوان ده نقطه را جهت تزریق زیر جلد انتخاب نمائید بهر نقطه 0/2 میلیلیتر از مایع آزمو ن مطابق جدول شماره 3 زیر جلد تزریق نمائید ، در طرف دیگر حیوان در چند نقطه از محلول شاهد نیز تزریق شود . تزریق باید با آرامی صورت گیرد و محلهای تزریق باید بلافاصله و پس از چند ساعت مورد بررسی قرار گیرد . هیچگونه اختلافی از قبیل التهاب ، تورم ، قرمزی ، زخم و غیره نباید بین محلهای تزریق مایع آزمو ن و شاهد مشاهده شود .

یادآوری - در صورت استفاده از پلیاتیلن گلیکول 400، برای تزریق زیرجلدی باید این مایع را با 8/3 برابر سرم فیزیولوژی رقیق نمود .

6-3-4- آزمو ن فاقد بودن مواد تبزا (پیروژن) ¹² - این آزمو ن برای سنجش قدرت تبزائی محصول تولید شده انجام میشود . هر نمونه باید به سه خرگوش تزریق شود و افزایش درجه حرارت بدن خرگوشها مبنای سنجش قدرت تبزائی نمونه است . برای انجام این آزمو ن حجم معینی از محلول سرم فیزیولوژی را داخل ظرف پلاستیکی مورد نظر ریخته و پس از سترون کردن بطریق متعارفی مقداری متناسب با وزن خرگوش را از این محلول بداخل رگ گوش حیوان تزریق نمائید و تغییرات حرارتی را پس از 2,3 ساعت بسنجید .

6-3-4-1- آماده کردن وسایل لازم - سوزنها و وسایل شیشهای مصرفی را حداقل به مدت 30 دقیقه در 250 درجه سانتیگراد قرار دهید تا عاری از مواد تبزا شوند ، برای از بین بردن مواد تبزا میتوان از روشهای مناسب دیگر استفاده شود . محلول تزریقی را قبل از تزریق تا 37 درجه سانتیگراد گرم نمائید .

6-3-4-2- حیوانات آزمایشگاهی - برای انجام این آزمو ن باید از خرگوشهای سالم و بالغ که وزن آنها بیش از 1500 گرم باشد استفاده نمائید . حیوانات را در شرایط حرارت ثابت ± 3 درجه سانتیگراد و در محیط عاری از عوامل تحریک کننده نگهداری کنید . هرگز نباید از یک حیوان در دو بار متوالی بفاصله کمتر از 48 ساعت استفاده نمود ، در صورتیکه یک ماده تبزا به حیوان تزریق شده باشد حداقل تا 2 هفته نباید آن حیوان را مجددا برای آزمو ن مورد استفاده قرار داد . حیوان باید در هنگام انجام آزمو ن در شرایطی مشابه شرایط نگهداری خود قرار داده شود . در طول آزمو ن باید از دادن مواد غذائی به حیوان خودداری نمود ولی در صورت لزوم میتوان به حیوان مقداری آب داد .

محفظه‌های (قیدی) که برای نگهداشتن حیوان در طول آزمون مورد استفاده قرار می‌گیرد باید بگونه‌ای باشد که حیوان در آن احساس ناراحتی نکند .

6-3-4-3- کنترل درجه حرارت - برای اندازه‌گیری درجه حرارت بدن حیوان باید از میزانه‌الحراره‌های که به سرعت و دقت اینکار دهد استفاده نمود میزانه‌الحراره باید تا عمق 7/5 سانتیمتر در مقعد حیوان جای بگیرد و باید دقت شود که در طول آزمون از جای خود حرکت نکند .

6-3-4-4- روش آزمون - ابتدا درجه حرارت بدن حیوان را اندازه گرفته و ثبت نمائید . این درجه حرارت بعنوان مبداء برای سنجش تغییرات حرارتی بدن حیوان مورد لزوم است . برای هر نمونه باید از حیواناتی که درجه حرارت بدن آنها بیش از یک درجه با هم اختلاف نداشته باشد استفاده نمود و نیز از هیچ حیوانی که درجه حرارت بدن آن بیش از 39/8 درجه سانتیگراد است نباید استفاده شود . حداکثر پس از 40 دقیقه عصاره مورد آزمون را به حیوان تزریق نمائید . مقدار نمونه تزریقی باید بازای هر کیلوگرم وزن حیوان 10 میلیلیتر باشد . تزریق باید بآرامی در یکی از رگهای گوش حیوان انجام شود . درجه حرارت بدن حیوان را 1, 2, 3 ساعت پس از تزریق ثبت نمائید و با درجه حرارت بدن حیوان قبل از تزریق مقایسه کنید , در صورتیکه هیچیک از خرگوشها بیش از 0/6 درجه سانتیگراد افزایش درجه حرارت نشان ندهند و نیز مجموعه افزایش حرارت بدن سه خرگوش بیش از 1/4 درجه سلسیوس نباشد مورد آزمون عاری از مواد تبزا یا پیروژن است .

6-3-4-5- آزمون تائیدی - در صورتیکه در اولین آزمون افزایش درجه حرارت یکی از خرگوشها بیش از 0/6 باشد و یا مجموعه افزایش حرارت بدن سه خرگوش از 1/4 بیشتر باشد آزمون را بر روی 8 خرگوش دیگر تکرار نمائید . در این آزمون نیز افزایش درجه حرارت بدن هر حیوان نباید از 0/6 درجه سانتیگراد بیشتر باشد و مجموع افزایش حرارت بدن 8 خرگوش نباید بیش از 3/7 درجه سانتیگراد باشد . در غیر این صورت نمونه مورد نظر تبزا و غیرقابل مصرف شناخته میشود .

7- بستهبندی , نگهداری در انبار

در صورتیکه ظروف پلاستیکی بلافاصله پس از ساخته شدن از محلول پر شوند نیازی به انبار و بستهبندی آنها نیست ولی در این صورت از نگهداری آنها در فاصله تولید تا مصرف باید نکات زیر رعایت شود و در چنین مواقعی باید بطریها قبل از مصرف بدقت شسته شوند :

7-1- نحوه بستهبندی باید بنحوی باشد که از ورود ذرات خارجی به بطری جلوگیری شود . بهترین نحوه نگهداری استفاده از درپوش برای بطریها در طول نگهداری است .

- 7-2- دمای انبار باید بین 15 تا 25 درجه سانتیگراد باشد .
- 7-3- رطوبت نسبی انبار باید کمتر از 60% در دمای 20 درجه سانتیگراد باشد .
- 7-4- ظروف نباید در معرض نور مستقیم قرار گیرند .
- 7-5- زمان نگهداری و انبار کردن ظروف قبل از مصرف باید محدود بوده و به حداقل زمان ممکن تقلیل یابد .
- 7-6- ظروف محلولهای تزریقی باید در داخل کارتنهای ضخیم و محکم (مانند کارتنهای ظروف شکستنی) بستهبندی شوند بطوریکه در انبار و حمل و نقل هیچگونه ترک یا آسیب دیگری بجدار ظروف وارد نشود .

8- بازرسی محصول توسط سازنده

بازرسی توسط سازنده حداقل شامل آزمونهائی است که برای هر سری از تولید انجام میگردد . روش نمونهبرداری نوع آزمونهائی انجام شده و نتایج آزمون باید به طور مرتب در دفتر ثبت شده و در موقع درخواست ارائه داده شود .

8-1- آزمونهائی یکسری تولید

8-1-1- آزمونهائی یکسری تولید باید بر روی هر واحد تولیدی همگن که در تمام قسمتها خواص مشابه نشان میدهد، انجام شود .

یادآوری - در آزمون یکسری تولید باید اطمینان حاصل شود که کیفیت ظروف محلولهای تزریقی با ویژگیهای این استاندارد مطابقت دارد .

8-1-2- آزمونهائی یکسری تولید شامل آزمونهائی زیر میباشد .

آزمونهائی فیزیکی ، شیمیائی و بیولوژیکی باید با ویژگیهای فیزیکی ، شیمیائی و بیولوژیکی داده شده مطابقت نماید .

8-1-3- تعداد ظروف پلاستیکی محلولهای تزریقی مورد احتیاج برای آزمونهائی یکسری تولید (آزمونهائی فیزیکی ، شیمیائی و بیولوژیکی) باید حداقل یک در هزار هر سوی تولید باشد

9- بازرسی خارجی

بازرسی خارجی شامل آزمون پذیرش بند (9-1) و کنترل دفاتر بازرسی کارخانهائی طبق بند 8 میباشد . بازرسی خارجی باید حداقل هر سه ماه یکبار انجام شود .

9-1- آزمون پذیرش

9-1-1- درباره آزمون پذیرش باید گزارش از طرف سازمان مسئول تهیه شود که در آن نکات زیر باید تأیید شود .

الف - مطابقت داشتن ظروف پلاستیکی یکبار مصرف هنگامی که طبق بندهای 6-1)
آزمونهائی فیزیکی (6-2) (آزمونهائی شیمیائی) و 6-3) (آزمونهائی بیولوژیکی) مورد

- آزمون قرار میگیرند با ویژگیهای تعیین شده در بند 2 (ویژگیها).
- ب - مدارک انجام کنترل کارخانهای بصورتی که باید انجام شود .
- 9-1-2- در صورت تغییر پلاستیک مورد مصرف کارخانه سازنده موظف است کلیه تغییرات و اطلاعات لازم را از نظر آزمون پذیرش و بیولوژیکی با اطلاع سازمان مسئول برساند .
- 9-1-3- آزمونهای مورد احتیاج باید بدون اطلاع قبلی به وسیله اشخاص معرفی شده از طرف سازمان مسئول از انبار مواد اولیه , انبار محصول نهائی و سایر خطوط تولید نمونهبرداری شود .
- 9-1-4- نمونهبرداری باید بدون اطلاع قبلی به وسیله شخص معرفی شده از طرف سازمان مسئول از انبار قرنطینه پس از اتمام مدت قرنطینه نمونهبرداری شود .

-
- 1- درجه سلسیوس
- 2- فارما کوپههای معتبر جهان
- 3-Pyrogen
- 4-Bacteriostatic
- 5-Bactericide
- 6- مواد اولیه که یکبار زوب شده باشد . Regenerate
- 7- آلومریک کو پلیمر از اتیلن و پروپیلن میباشد
- 8- انتخاب تصادفی نمونه از استاندارد ملی روشهای نمونهگیری تصادفی و چگونگی استفاده از جداول اعداد تصادفی به شماره 2305 استفاده شود
- 9- حجم نمونهها بر طبق نظر مقامات ذیصلاح و یا توافق خریدار و فروشنده تعیین میشود .
- 10-Serratia marcesens
- 11- چنانچه لوله یا ظروف درب سمباده نباشد و از درب پلاستیکی استفاده شود باید از تماس پلاستیک درب با مایع آزمون جلوگیری شود بدین معنی که یک دیسک محافظ به ضخامت 5% تا 7% میلیمتر از جنس بیاتر مانند پلیتترافلوئوراتیلن استفاده شود
- 12-Pirogen



ISLAMIC REPUBLIC OF IRAN

Institute of Standards and Industrial Research of Iran

ISIRI NUMBER

2471



Specification for plastic containers for intravenous solution

2nd Edition