

РУКОВОДЯЩИЙ НОРМАТИВНЫЙ ДОКУМЕНТ

ИНСТРУКЦИЯ

**КОНТРОЛЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО
ПРИМЕНЕНИЯ НА МЕХАНИЧЕСКИЕ ВКЛЮЧЕНИЯ**

Издание официальное

Министерство здравоохранения Украины

Киев

Файл был найден на ресурсе:

<http://www.uapf.com.ua>

ПРЕДИСЛОВИЕ

1. РАЗРАБОТАН

Государственным научным центром лекарственных средств

2. ИСПОЛНИТЕЛИ:

В.П. Георгиевский, академик; В.Г. Доля; И.И.Юдина; В.Н. Сухинин, кандидат фарм. наук;
Ф.А. Конев, профессор.

3. УТВЕРЖДЕН И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ

приказом министерства здравоохранения Украины от 1993-12-23 N 253

4. ВЗАМЕН

И 42-3-85 Временной инструкции по контролю инъекционных растворов на механические включения

РДИ 42-1-89 Инструкции по контролю на механические включения сухих лекарственных средств «для инъекций», применяемых в виде растворов

5. СОГЛАСОВАН

Государственным комитетом Украины по медицинской и микробиологической промышленности

Фармакопейным комитетом министерства здравоохранения Украины

Государственной инспекцией по контролю за качеством лекарственных средств
Министерства здравоохранения Украины

РУКОВОДЯЩИЙ НОРМАТИВНЫЙ ДОКУМЕНТ**Инструкция. Контроль лекарственных средств «для парентерального применения» на механические включения**

Дата введения 1994-07-01

1. Область применения

Настоящая инструкция распространяется на инъекционные растворы, сухие лекарственные средства для инъекций, применяемые в виде растворов, препараты крови, кровезаменители и консерванты крови (далее по тексту - инъекционные препараты) в ампулах, флаконах, бутылках, шприц-тюбиках и других емкостях из прозрачных полимерных материалов и устанавливает единые требования и порядок контроля их на механические включения.

Инструкция обязательна для предприятий и организаций, выпускающих инъекционные препараты и контролирующих их качество.

2. Нормативные ссылки

В настоящем руководящем нормативном документе использованы ссылки на следующие стандарты:

- ГОСТ -12:2.032-78 ССБТ. Рабочее место для выполнения работ сидя. Общие эргонометрические требования;
- ГОСТ 8.002-86 ГСИ. Государственный надзор и ведомственный контроль за средствами измерения. Основные положения.

3. Определения

В настоящем руководящем нормативном документе применяют следующие термины и определения:

- механические включения - нерастворимые вещества, кроме пузырьков газа, присутствующие в инъекционных препаратах;
- выборка - число ампул, флаконов, бутылок и других емкостей, которые необходимо отобрать для контроля от серии готовой продукции;
- инъекционные препараты малого объема - препараты объемом менее 100 мл, инъекционные препараты большого объема - препараты объемом 100 мл и более, независимо от того, являются они растворами или получены растворением стерильного твердого вещества.

4. Требования к помещению и рабочему месту контролера

4.1. Помещение для визуального контроля инъекционных препаратов на механические включения должно быть защищено от прямого попадания солнечных лучей.

4.2. Рабочее место контролера должно быть оснащено столом по ГОСТ 12.2.032-78 и источником освещения.

4.3. Визуальный контроль инъекционных препаратов на механические включения должен проводиться контролером невооруженным глазом на черном и белом фонах. Зона контроля при просмотре должна быть освещена электрической

лампой накаливания соответствующей мощности в зависимости от окраски растворов (таблица 1). Освещенность зоны контроля должна составлять не менее 2000 лк.

Таблица 1. Мощность источника света при визуальном контроле

Окраска растворов	Электрическая лампа накаливания, Вт
Бесцветные	60
Окрашенные	100

Примечание 1. В группу "Окрашенные" включают бесцветные растворы в сосудах из светозащитного стекла и окрашенные растворы в сосудах из бесцветного стекла, а также растворы в емкостях из прозрачных полимерных материалов.

Примечание 2. При просмотре на установках типа KVLC-10 допускается использование лампы накаливания мощностью 40 Вт.

4.4. При контроле жидких инъекционных препаратов допускается механизированная подача ампул, флаконов, бутылок, шприц-тюбиков и других емкостей из прозрачных полимерных материалов в зону контроля с последующей их транспортировкой на дальнейшие стадии операции, а также использование различных типов специальных установок для просмотра, обеспечивающих качество контроля согласно данной инструкции.

4.5. Условия проведения визуального контроля сухих лекарственных средств «Для инъекций» и инструментального контроля препаратов большого и малого объема:

- подготовку образцов проводят в помещениях второго класса чистоты;
- вскрытие, растворение препаратов, визуальный контроль и все операции инструментального метода проводят на рабочем месте, соответствующем первому классу чистоты (в ламинарном потоке стерильного воздуха);
- контролер должен работать в халате, шапочке из безворсовой ткани арт. 821380 и резиновых перчатках, обработанных 0,1 % раствором силиконовой эмульсии КЭ-Ю-16 или др.;
- оборудование, химическую посуду и принадлежности для работы обрабатывают 0,1 % раствором моющего средства типа "Прогресс" или др., несколько раз промывают горячей водой и ополаскивают водой, не содержащей механических включений.

5. Подготовка образцов

5.1. Для проведения визуального контроля инъекционных препаратов большого и малого объемов, не требующих вскрытия и растворения, поверхность ампул, флаконов, бутылок, шприц-тюбиков и других емкостей из прозрачных полимерных материалов должна быть чистой и сухой.

5.2. Для визуального контроля сухих лекарственных средств для инъекций или проведения инструментального контроля препаратов большого и малого объема отобранные образцы перед вскрытием 3 раза промывают водой очищенной, не содержащей механических включений. При этом с флаконов предварительно удаляют этикетки и колпачки. Промытые образцы подсушивают в потоке стерильного воздуха ламинарбокса.

5.2.1. Для растворения препарата используют воду очищенную или другой растворитель, указанный в инструкции по применению препарата, предварительно

профильтрованный через мембрану с диаметром пор не более 1,2 мкм.

5.2.2. Визуальный контроль растворителя осуществляют по следующей методике: берут 10 тщательно отмытых флаконов вместимостью 10 мл и с помощью промытого медицинского шприца или фильтрующего приспособления типа "Пистолет" в каждый флакон вливают около 5 мл растворителя. Затем флаконы закрывают резиновыми пробками, свободными от механических включений, и просматривают, как указано в 6.2. Растворитель пригоден для испытания, если в 9 флаконах из 10 не обнаружено механических включений, видимых невооруженным глазом.

5.2.3. Перед началом инструментального контроля препаратов большого и малого объемов проводят тест контроля чистоты воздуха рабочей зоны, используемой химической посуды и растворителя. Отмеривают цилиндром 50-60 мл растворителя и переливают в стакан для отбора проб анализатора. Растворитель дегазируют ультразвуком в течении 30 с или дают отстояться в течении 2-3 мин. Анализируют четыре пробы объемом 10 мл каждая, результат первой пробы отбрасывают. Условия проведения инструментального контроля считаются удовлетворительными, если в каждой из трех проб содержится не более 2 частиц размером 25 мкм и более или не более 10 частиц размером 10 мкм и более. В противном случае условия проведения анализа считаются непригодными.

5.2.4. Вскрытие ампул производят следующим образом: на поверхности капилляра наносят насечку с помощью победитового ножа, затем к краю насечки прикасаются раскаленной докрасна молибденовой или вольфрамовой проволокой. После охлаждения капилляр осторожно снимают. Возможен любой другой способ вскрытия, исключающий попадание стекла в содержимое ампулы.

5.2.5. Введение растворителя во флаконы (ампулы) проводят через горловину с помощью фильтрующего приспособления типа "Пистолет" и других или с помощью предварительно промытого шприца; допускается введение растворителя через пробку с помощью шприца с иглой N 0840, предварительно промытой внутри и снаружи водой очищенной, не содержащей механических включений.

5.2.6. Растворитель вводят в количестве, достаточном для полного растворения препарата (около половины объема флакона или ампулы), или в объеме, указанном в инструкции по применению. Затем флаконы вновь закрывают пробками. Препарат должен быть полностью растворен при встряхивании.

Примечание 1. Легко гидролизующиеся препараты следует растворять непосредственно перед контролем.

Примечание 2. Для высокомолекулярных соединений (белки, полисахариды, гликопротеиды и др.) в нормативной документации на препарат должны быть указаны растворители, рН, время и условия растворения, а также другие факторы, влияющие на процесс растворения.

6. Техника и условия контроля

6.1. Для проведения визуального контроля инъекционных препаратов контролер должен иметь зрение единицу. При необходимости коррекция зрения производится очками. Состояние зрения контролера должно проверяться врачом окулистом не реже одного раза в 6 мес., о чем должна быть отметка в медицинской карточке (книжке).

С целью снятия усталости глаз при просмотре через каждые 1,5-2 ч работы устанавливается 10 минутный перерыв.

6.2. Расстояние от глаз контролера до объекта контроля должно быть в пределах 25-30 см. Угол между оптической осью просмотра и направлением лучей света должен соответствовать примерно 90°.

Глаза контролера должны быть ограждены от попадания света непосредственно от источника освещения, линия зрения должна быть направлена несколько книзу при вертикальном положении головы.

6.3. Для просмотра инъекционных препаратов необходимо взять в руки ампулы за капилляры, флаконы и бутылки - за горловины, шприц-тюбики - за колпачки, внести их в зону контроля в положении "вверх доньшками" и просмотреть на черном и белом фонах. Затем плавным движением, без встряхивания, перевести их в положение "вниз доньшками" и вторично просмотреть на черном и белом фонах. Для препаратов, требующих вскрытия и растворения, контроль в положении "вверх доньшками" можно исключить.

6.4. Для просмотра инъекционных препаратов, не требующих вскрытия и растворения, время контроля и количество одновременно взятых ампул, флаконов, бутылок и шприц-тюбиков должны соответствовать данным таблицы 2.

Таблица 2.

Количество емкостей, одновременно взятых для контроля						Время контроля одновременно взятых емкостей, с			Скорость контроля, шт. /ч		
Ампулы		Флаконы, бутылки		Шприц-тюбики		Ампул	Флаконов, бутылок	Шприц-тюбиков	Ампул	Флаконов, бутылок	Шприц-тюбиков
вместимость, мл	шт., не более	вместимость, мл	шт., не более	вместимость, мл	шт., не более						
1,0	15	5,0	5-6	1,0	7-8	15	8-10	15	До 2000	До 1700	До 870
2,0	13	30,0	2			15	8		До 1750	До 600	
3,0		50,0									
5,0	10	50,0	2			15	10		До 1600	До 400	
		100,0									
10,0	9	Свыше 100,0	1-2			15	До 20		До 1400	До 300	
20,0	8								До 1250		
30,0											

Примечание 1. Количество ампул, одновременно взятых для контроля, должно быть не более указанного в таблице, но не менее 50 %.

Примечание 2. В случае необходимости (обучение учеников) количество ампул, флаконов, бутылок, шприц-тюбиков, одновременно взятых в руки, может быть уменьшено в 2-3 раза.

Примечание 3. Время контроля определяется периодом, в течение которого

контролеры только просматривают инъекционные препараты в емкостях. Сюда не включается время вспомогательных операций, когда контролер берет емкости, вносит их в зону контроля, укладывает в тару. Время контроля составляет 40-60 % от общего времени, затраченного на просмотр с учетом вспомогательных операций, а при механизированной подаче емкостей в зону контроля - около 70 %. Время контроля инъекционных препаратов в сосудах из светозащитного стекла и прозрачных полимерных материалов, окрашенных растворов и неводных растворов увеличивается на 20 %, соответственно уменьшается и скорость контроля.

Примечание 4. В графе "Скорость контроля" учтено время на вспомогательные операции. Скорость контроля при механизированной подаче инъекционных препаратов в зону контроля может быть увеличена на 20-50 %.

6.4.1. В случае использования автоматических линий розлива, укупорки и упаковки допускается просмотр флаконов и бутылок с раствором без снятия их с транспортера.

6.4.2. Емкости с инъекционными препаратами, в которых обнаружены видимые механические включения, считают забракованными и укладывают в отдельную тару с отметкой "Брак".

6.5. Визуальный контроль инъекционных препаратов, полученных путем растворения стерильного твердого вещества в ампулах или флаконах, производят в соответствии с 6.3, при этом берут в руку один образец. Время просмотра каждого образца - от 10 до 15 с, для окрашенных растворов - 30 с.

6.6. Для инструментального контроля необходимо один раз в год производить калибровку порогов регистрации частиц прибора типа АОЗ-101 или ФС-151 по ГОСТ 8.002-86. Настройка чувствительности анализатора проводится каждый раз при включении, при переходе от одной анализируемой жидкости к другой и через каждые 4 ч непрерывной работы прибора.

7. Порядок проведения контроля на предприятиях

7.1. На предприятиях осуществляют трехкратный визуальный контроль на механические включения препаратов большого и малого объемов, за исключением препаратов, требующих вскрытия и растворения. Первичный: - внутрицеховой сплошной, вторичный - внутрицеховой выборочный и третий - выборочный контроль ОТК.

Контролю подвергают ампулы, флаконы, бутылки, шприц-тюбики и другие емкости из прозрачных полимерных материалов с инъекционными препаратами, прошедшие стадию стерилизации или приготовленные в асептических условиях, перед маркировкой и упаковкой.

7.2. Для визуального контроля инъекционных препаратов, не требующих вскрытия и растворения, первичный и вторичный контроль осуществляют контролеры цеха (участка). Контролер должен иметь свой номер. Номер вкладывают в упаковку или кассету с годной продукцией или штампуют на колпачке флакона.

Первичному контролю подлежат 100 % ампул, флаконов, бутылок, шприц-тюбиков и других емкостей из прозрачных полимерных материалов с инъекционными препаратами.

7.2.1. Для проведения вторичного контроля от каждой серии, прошедшей первичный контроль, производят выборку - 5 % от серии до 2 тыс. ампул, флаконов, бутылок, шприц-тюбиков и других емкостей из прозрачных полимерных материалов и 250 штук от всех других серий. При обнаружении в выборке более 2 % емкостей с механическими включениями всю серию возвращают для повторного первичного контроля.

Примечание. Требование вторичного выборочного контроля не распространяется на учреждения службы крови (станции переливания крови).

7.2.2. Третий выборочный контроль осуществляет контролер ОТК визуально или инструментально в соответствии с 7.5. Для визуального контроля производят выборку от каждой серии изготовленной продукции в соответствии с таблицей 3.

Таблица 3. Нормативы объемов выборок для контроля на механические включения продукции и параметры ее оценки.

Объем серии	Объем выборки для инструментального контроля, шт.	Ступени визуального контроля	Объем выборки для визуального контроля, шт.	Количество емкостей с инъекционными препаратами, имеющими механические включения	
				приемочное	браковочное
Препараты малого объема					
1201 – 3200	16	первая суммарно (по 2 ступеням)	80	2	5
			160	6	7
3200-10000	40	тоже	200	6	10
			400	15	16
свыше 10000	60	тоже	315	9	14
			630	23	24
Препараты большого объема					
151-280	2	первая суммарно (по 2 ступеням)	20	0	2
			40	1	2
281-500	3	тоже	32	0	2
			64	1	2
501-1200	5	тоже	50	0	2
			100	2	3
1201-3200	8	тоже	80	0	3
			160	3	4
свыше 3200	12	тоже	125	1	4
			250	5	6

Просмотр инъекционных препаратов осуществляют в соответствии с 6.2 - 6.4 настоящей инструкции.

Если на первой ступени контроля количество емкостей с инъекционными препаратами, содержащими механические включения, равно или превышает указанное в графе 6, то всю продукцию бракуют; если количество таких емкостей меньше указанного числа в графе 6, но больше, чем в графа 5, то проводят вторую ступень контроля на таком же количестве единиц готовой продукции.

Всю серию бракуют и возвращают в цех (участок), если количество единиц продукции, имеющих механические включения, превышает или равно числу, указанному в графе 6 для суммарного объема первой и второй выборок.

Примечание. На станциях переливания крови для просмотра инъекционных препаратов

ОТК производит выборку 10 % от серии, но не менее 10 бутылок. При обнаружении хотя бы одной бутылки с механическими включениями, всю серию возвращают для повторного первичного контроля.

7.3. Контроль инъекционных препаратов, требующих вскрытия и растворения, проводится контролером ОТК визуально в соответствии с 7.4. или инструментально в соответствии с 7.5.

7.4. При визуальном контроле сухих лекарственных средств для инъекций просматривают образцы выборки отобранные в соответствии с таблицей 4 и подсчитывают в каждом образце число механических включений. При обнаружении в одном флаконе (ампуле) свыше 5 механических включений дальнейший подсчет не производят. За результат просмотра в этом случае принимают цифру 7. Суммируют число механических включений, обнаруженных во всех образцах выборки.

Таблица 4.

Группа препаратов	Количество образцов в выборке от серии до 35000 шт.
1. Препараты, предназначенные для внутривенного введения, а также с указанием на этикетке «Для инъекций»:	
- до 1 г. включительно	8
- более 1 г. (до 5 г включительно)	5
2. Препараты, предназначенные для внутримышечного введения:	
- до 1 г. включительно	5
- более 1 г. (до 5 г. включительно)	3

Примечание 1. Для препаратов с дозировкой более 5 г количество образцов в выборке и норма содержания механических включений должны быть указаны в нормативной документации на препарат.

Примечание 2. На предприятиях, выпускающих сухие лекарственные средства для инъекций, в случае контроля серий объемом свыше 35 тыс., флаконов (ампул), серию предварительно делят на несколько частей (субсерий) таким образом, чтобы каждая субсерия содержала не более 35тыс. единиц продукции. После этого каждую субсерию контролируют отдельно, а результаты контроля субсерий усредняют.

7.4.1. При обнаружении на первой ступени контроля в препаратах, предназначенных для внутривенного введения, и с указанием на этикетке "Для инъекций":

- 15 механических включений и менее - серию принимают с первой сборки;
- 20 механических включений и более - серию бракуют с первой сборки;

- от 16 до 19 механических включений - производят вторую сборку (вторая ступень контроля) в количестве, предусмотренном в таблице 4, и просматривают по той же методике.

При обнаружении на первой ступени контроля в препаратах, предназначенных для внутримышечного введения:

- 23 механических включений и менее - серию принимают с первой выборки;
- 29 механических включений и более - серию бракуют с первой выборки;
- от 24 до 28 механических включений - производят вторую выборку (вторая ступень контроля) в количестве, предусмотренном в таблице 4, и просматривают по той же методике.

7.4.2. В случае проведения второй ступени контроля, результаты просмотра первой и второй выборок суммируют.

При обнаружении в препаратах, предназначенных для внутривенного введения и с указанием на этикетке "Для инъекций":

- 34 механических включений и менее - серию принимают;
- 35 механических включений и более - серию бракуют.

При обнаружении в препаратах, предназначенных для внутримышечного введения:

- 52 механических включений и менее - серию принимают;
- 53 механических включений и более - серию бракуют.

7.4.3. При обнаружении в выборке хотя бы одной частицы стекла производят дополнительную выборку.

Серию считают годной, если ни в одном из флаконов (ампул) дополнительной выборки не обнаружено ни одной частицы стекла.

7.5. Для проведения инструментального контроля препаратов большого и малого объемов образцы отбирают в соответствии с таблицей 3 или таблицей 4 и подготавливают в соответствии с 5.2.

7.5.1. При инструментальном контроле препаратов малого объема, образцы сливают в мерный цилиндр (растворы из ампул извлекают отмытым шприцем) и, в случае необходимости, общий объем исследуемого раствора доводят растворителем до 50-60 мл. После определения общего объема раствор переливают в стакан отбора проб анализатора, дают отстояться 2-3 мин для удаления воздуха, включают мешалку и производят 4-5 последовательных заборов проб по 10 мл каждая.

7.5.2. Обработку результатов инструментального контроля препаратов малого объема выполняют в следующей последовательности: результаты первой пробы не учитывают; для каждой последующей пробы фиксируют результат подсчета общего количества частиц размером 5 мкм и более, а также частиц размером 25 мкм более. Затем рассчитывают среднее арифметическое из результатов всех проб по обоим нормируемым размерным диапазонам частиц.

Количество частиц, приходящееся в среднем на одну ампулу или флакон препарата, одного из нормируемых размеров ($C_{емк}$), рассчитывают по формуле:

$$C_{емк} = \frac{C_{среднпробы} \cdot V_{р-ра}}{V_{пробы} \cdot N_{емк}}$$

где

$C_{\text{средн.пробы}}$ - среднее арифметическое количества частиц одного из нормируемых размеров, содержащихся в одной пробе;

$V_{\text{р-ра}}$ - общий объем анализируемого раствора в миллилитрах;

$V_{\text{пробы}}$ - объем одной контролируемой пробы в миллилитрах;

$N_{\text{емк}}$ - число ампул (флаконов), взятых для анализа.

7.5.3. При инструментальном контроле препаратов малого объема определяют количество частиц размером 5 мкм и более и 25 мкм и более, содержащихся в среднем в одной емкости.

Количество частиц размером 5 мкм и более не должно превышать 10000, в том числе размером 25 мкм и более - 1000 частиц. В противном случае повторный анализ не проводят и серию бракуют.