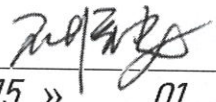


УТВЕРЖДАЮ:
Председатель правления
YINGCHENG HENG TIAN
PHARMACEUTICAL PACKAGING
CO., LTD. («ИНЧЭН ХЭНТЬЯН
ФАРМАСЬЮТИКАЛ ПАКЭДЖИНГ КО.,
ЛТД.»)


« 15 » 01 Shi Xiong'an
2019 г.



ИНСТРУКЦИЯ по применению

«Пробка резиновая медицинская
для укупорки лекарственных средств 28-B₁»

Документ № Q/НП 40003Е-2019
Версия № 001-2019

Пробка изготавливается по утверждённой технической документации № Q/HT 40003E-2019

Наименование изделия: Пробка резиновая медицинская для укупорки лекарственных средств 28-B₁

Исполнение:

- пробка резиновая медицинская под бутылки для вливаний;
(далее по тексту – «пробки», «пробка»).

Производитель

YINGCHENG HENGtian PHARMACEUTICAL PACKAGING CO., LTD. («ИНЧЭН ХЭНТЬЯН ФАРМАСЬЮТИКАЛ ПАКЭДЖИНГ КО., ЛТД.»)

Адрес (место нахождения) юридического лица: No. 2, Tiychang South Road, Yingcheng City, Hubei Province, P. R. China

Место производства медицинского изделия: YINGCHENG HENGtian PHARMACEUTICAL PACKAGING CO., LTD. No. 2, Tiychang South Road, Yingcheng City, Hubei Province, P. R. China

Почтовый индекс: 432400

Телефон: +86-712-3222046; +86-13801125241

Факс: +86-712-3230938

E-mail: zhang@wuhanmould.cn

Назначение изделия

Пробка резиновая медицинская для укупорки лекарственных средств предназначена для герметичной укупорки бутылки, с лекарственным средством, препаратом, с целью защиты от внешней среды.

Область применения пробки – фармацевтика. Пробка используется предприятиями, осуществляющими производство лекарственных средств, в процессе изготовления лекарственных форм.

Показания к применению

Пробка резиновая медицинская под бутылки для вливаний применяется при производстве лекарственных препаратов в процессе укупорки бутылок с инфузионными растворами, лекарственными препаратами парентерального применения.

Функциональные характеристики

Пробки изготавливаются из эластомерного материала – вулканизированной резины. Резиновые пробки эластичны, непрозрачны, имеют характерный окрас (серый или красный), который зависит от вида используемых добавок. Они гомогенны, не имеют заусенцев и посторонних включений (например: волокон, механических частиц, отдельных частиц резины). Поверхность пробки незначительно шероховатая или гладкая. Изделия цилиндрической конфигурации. Форма пробок представлена в пункте «Форма и размеры».

Пробка не содержит биологические материалы, вещества животного или человеческого происхождения. Пробка не содержит лекарственные препараты, фармацевтические субстанции.

Пробка предназначена для однократного применения. Пробка непосредственно соприкасается с лекарственным средством

Пробки успешно прошли оценку биологического действия согласно части 4, части 5, части 10, части 11 ИСО 10993 на цитотоксичность, сенсибилизирующее и раздражающее действие, острую токсичность, гемосовместимость, а также исследования на пирогенность, санитарно-химические исследования. Пробки нетоксичны, апиrogenны. Данные подтверждаются протоколами испытательных лабораторий.

Анализ полученных данных, позволяет сделать вывод, что пробка соответствует требованиям безопасного применения.

Пробки выпускаются нестерильными, для однократного применения. Пробки проходят предстерилизационную очистку. Предстерилизационная очистка пробки обеспечивает соответствие готовых пробок (изделий) требованиям стандартов ИСО 8871-3 и ИСО 8871-4.

В процессе производства поверхность пробки проходит предстерилизационную очистку от загрязнений. В процессе предстерилизационной очистки финишное ополаскивание пробок проводится водой очищенной или водой для инъекций, в соответствии с требованиями

ЕМА/СНМР/СVMP/QWP/4968733 от 13 ноября 2018. «Руководство по качеству воды для фармацевтического применения», раздел 5.

Пробки, прошедшие финишное ополаскивание водой для инъекций, подготовлены к стерилизации и упакованы в комбинированный пакет для стерилизации. Пробки, прошедшие финишное ополаскивание водой очищенной, упакованы в полиэтиленовый пакет. (смотри раздел УПАКОВКА).

Для снижения вероятности слипаемости пробок, в процессе очистки поверхность пробки может обрабатываться силиконовой эмульсией.

Модели пробки

Модель, марка резиновой смеси, цвет указаны в Таблице 1.

Для изготовления пробок применяются резиновые смеси следующей марки: FM410A2 (на основе бромбутилкаучука). Пробки из резины марки FM410A2 по требованию потребителя могут быть изготовлены серого или красного цвета, соответствующая информация представлена в Таблице 1.

Спецификация пробок

Таблица 1

№п/п	Вариант исполнения изделия	Модель	Марка резиновой смеси	Цвет пробки
1	2	3	4	5
	Closures for infusion bottles			
1	Пробка резиновая медицинская под бутылки для вливаний	28-B ₁	FM410A2	Серая или красная

Фотографические изображения пробок

Фотографические изображения пробок представлены в Приложении А к настоящей инструкции. (Рисунок 1)

Противопоказания

Противопоказания применения, предостережения:

- не допускается повторное применение пробок;
- не допускается использовать пробки не по назначению;
- не допускается использование изделий с истекшим сроком годности, указанным на упаковке;
- не допускается применение укупоренных лекарственных препаратов по истечении срока годности пробки;
- не допускается нарушение требований инструкции по применению изделия;
- не допускается использование пробки в производственном технологическом процессе при нарушенной целостности первичной упаковки, без проведения соответствующей очистки изделий;
- не выполнение указанных требований может привести к негативным последствиям для лекарственного препарата и пациента;
- запрещается укупоривание всеми моделями пробок этилового эфира, фенола, хлорэтила, хлороформа, четыреххлористого углерода.

Побочные действия

При правильном использовании, транспортировании и хранении – побочные действия отсутствуют.

Меры предосторожности

Применение пробки по назначению не требует мер предосторожности.

Применение пробки в комбинации с ёмкостями, контейнерами, фиксирующими колпачками не влияет на их функционирование и не требует мер предосторожности. Материал пробки безопасен для человека.

Риски применения:

- загрязнение лекарственного препарата продуктами химического распада;
- загрязнения лекарственного препарата механическими примесями вследствие нарушения целостности первичной упаковки;
- проявление различных химических процессов в лекарственном препарате вследствие химической реакционности (несовместимости);
- загрязнения лекарственного препарата механическими примесями вследствие ненадлежащей очистки пробки в процессе производства;

- загрязнение лекарственного препарата вспомогательным веществом, вследствие чрезмерного силиконирования поверхности пробки.

ТЕХНИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ

Форма и размеры

Форма пробок представлена на рисунке 1 и представляет собой единые коаксиально расположенные цилиндрические поверхности - ножку и шляпку. Ножка помещается в горловину емкости, герметизируя ее. Шляпка фиксирует пробку в определенном положении. На ножке могут быть выполнены прорезы, выступы, в зависимости от модели и назначения. Некоторые модели имеют не ярко выраженную ножку. Некоторые модели могут быть выполнены без шляпки. На верхней поверхности шляпки могут быть выполнены выступающие элементы – прокладки, в виде окружностей, полусфер, рисок. На верхней поверхности шляпки допускается выполнение маркировки. Внешняя и внутренняя поверхность пробки не должна иметь разрывов, трещин и других видимых повреждений, нарушений, при визуальном осмотре нормальным зрением с освещением от 300 до 700 люкс.

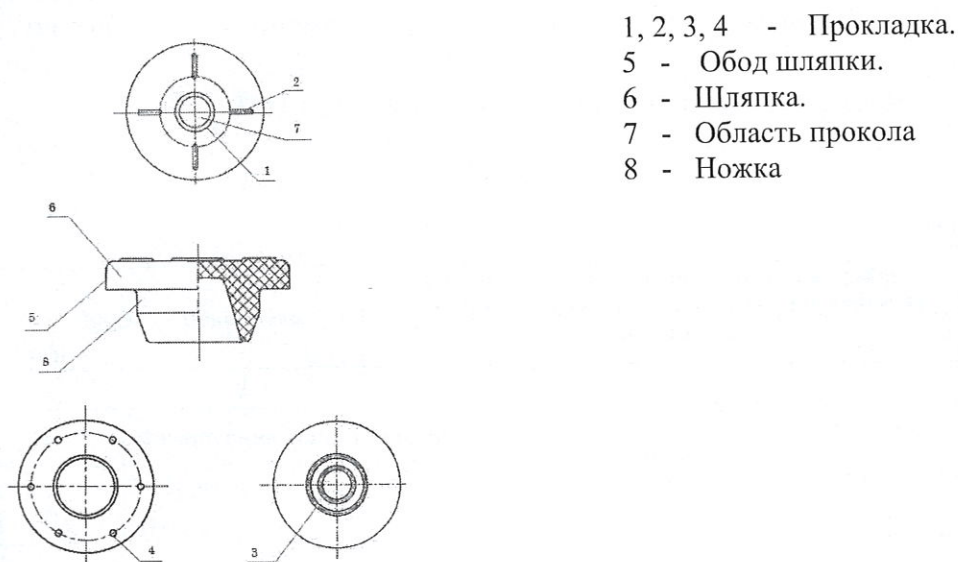


Рисунок 1 Конфигурация пробки

ПРИМЕЧАНИЕ: Рисунок 1 показан только в иллюстративных целях и не является частью требований данной документации.

Размерный ряд пробок позволяет подобрать оптимальную совместимость с размерами флаконов и колпачков, в том числе определённых в соответствующих частях ИСО 8536 и позволяет достигнуть надёжное герметичное соединение системы ёмкость-пробка.

Основные размеры приведены в Таблице 2.

Основные габаритные размеры пробок

Таблица 2 Размеры указаны в миллиметрах.

№п/п	Номинальный размер	Модель	Диаметр шляпки, мм	Диаметр ножки, мм	Общая высота, мм	Высота шляпки, мм	Номер рисунка
1	2	3	4	5	6	7	8
1	28	28-B ₁	26.6±0.25	18.0±0.2	11.8±0.4	3.8±0.25	A.1

Материал изделия

Материал опосредованно кратковременно контактирует (через лекарственные препараты) с организмом пациента. В указанных условиях, резиновые пробки химически инертны, не содержат соединений, которые могут при контакте с окружающей средой, лекарственными препаратами формировать токсичные вещества. Прямой контакт с кожей не вызывает раздражающего действия, не может нанести вред здоровью.

Состав резиновых смесей обеспечивает соблюдение требований к укупорочным средствам для ёмкостей, предназначенных для парентеральных препаратов.

Материал для пробки удовлетворяет требованиям, установленным ИСО 8536-2: материал должен выдерживать два цикла стерилизации при автоклавировании насыщенным паром при температуре 121 ± 2 °C в течении 30 минут, без превышения установленных пределов и ухудшения рабочих характеристик.

Санитарно-химические характеристики пробки резиновой медицинской под бутылки для вливаний

Физические характеристики: твёрдость, фрагментация, усилие прокола, герметичность и фиксация стержня, соответствуют требованиям ИСО 8536-2 раздел 6.2. и представлены в таблице 3.

Химические характеристики соответствуют требованиям ИСО 8536-2 раздел 6.3. и представлены в таблице 3.

Биологические характеристики по ИСО 8536-2 раздел 6.4., определяются в соответствии с требованиями ИСО 8871-4. Допустимый уровень экстрагируемых эндотоксинов и бионагрузка устанавливается в соответствии с разделами 4.2. и 4.3. ИСО 8871-4.

Характеристики загрязнения частицами определяются в соответствии ИСО 8871-3 раздел 3. Методы определения числа видимых и не видимых невооруженным глазом частиц, количественные пределы устанавливаются в соответствии с разделом 1 ИСО 8871-3.

Физические, химические показатели представлены в Таблице 3.

Физические, химические показатели пробки.

Таблица 3

№ п/п	Показатели	Нормируемое значение показателя для пробки резиновой медицинской под бутылки для вливаний
		Closures for infusion bottles
1	2	4
1	Физические характеристики	
2	Твёрдость: Hardness	
3	Для пробки из резиновой смеси марки FM410A2	50ед.±5 по шкале А Шора
4	Зола: Ash	
5	Для пробки из резиновой смеси марки FM410A2	Массовая доля золы 43% ±5
6	Проницаемость	Усилие прокола ≤ 80Н; Среднее значение усилия прокола <75Н
	Requirements	
7	Фрагментация	Количество фрагментов на 10 проколов ≤20шт
	Fragmentation	
8	Самогерметизация и герметичность укупорки ёмкости	Не нормируется
	Self-sealing and aqueous solution tightness	
9	Фиксация стержня/ герметичность	Утечка жидкости отсутствует. Количество сквозных проколов 10
	Spike retention/sealability	

10	Влагосодержание остаточное	Не нормируется
	Residual moisture	
11	Химические характеристики:	
12	Мутность	Не более мутный контрольной взвеси II
	Turbidity	
13	Цвет	Цвет не более интенсивный контрольного раствора GY ₅
	Colour	
14	Кислотность / щёлочность	≤ 0,3 мл (ml) раствора гидроксида натрия (NaOH=0,01моль/л)
	Acidity/alkalinity	
15	(UV)УФ-спектр поглощения	≤ 0,2 AU по диапазону 220-360нм
	Absorbance	
16	Содержание восстановителей (окисляемых веществ)	≤ 3,0 мл (ml) раствора тиосульфата натрия (Na ₂ S ₂ O ₃ =0,01моль/л)
	Reducing substances	
17	Экстрагируемые тяжёлые металлы	≤ 2,0 мг/л (mg/l)
	Extractable heavy metals	
18	Экстрагируемый цинк	≤ 5,0 мг/л (mg/l)
	Extractable zinc	
19	Экстрагируемый аммиак	≤ 2,0 мг/л (mg/l)
	Extractable ammonia	
20	Осадок после выпаривания	≤ 2,0 мг/50мл (mg/50ml)
	Residue on evaporation	
21	Летучие сульфиды	Размер и цвет пятен не темнее и не больше контрольных
	Volatile sulfides	
22	Проводимость	≤ 15мкСм/см (μS/cm)
	Conductivity	

Подготовка к применению

Перед применением изделия необходимо ознакомиться с инструкцией по применению.

Проверьте срок годности пробок, указанный на упаковке. Проверьте назначение пробок, сопоставив информацию на первичной и транспортной упаковке. Убедитесь, что изделие соответствует описанию. Перед выполнением производственного технологического процесса подготовки пробки необходимо убедиться в целостности первичной упаковки. Проверьте отсутствие индикации применения пробки. Индикация применения - значительные повреждения области прокола шляпки появляются после использования изделия.

Перед применением консультация медицинского работника не требуется.

Перед применением транспортная упаковка с укупорочными средствами перед вскрытием должна быть выдержана не менее 12 ч в производственном помещении при температуре от плюс 10 °С до плюс 35 °С.

Перед применением требуется стерилизация пробки.

Критерии непригодности пробки – несоответствие формы и размеров пробки, несоответствие санитарно-химических показателей установленным требованиям.

Подготовка к применению пробки в первичной упаковке должно проводиться в помещении класса чистоты С, непосредственное применение по назначению должно проводиться в помещениях класса чистоты не ниже В.

Потребитель при подготовке пробки к применению должен руководствоваться действующими «Фармакопейными статьями», «Руководством по качеству воды для фармацевтического применения».

Потребитель, выбирая способы и параметры обработки и стерилизации пробки, во избежание изменения характеристик, разрушения, материала пробки, упаковки должен руководствоваться:

- температурно-временными параметрами для материала пробки, установленными требованиями соответствующих разделов инструкции;
- предельно допустимыми режимами стерилизации для первичной упаковки, предназначенной для стерилизации.

Рекомендуется проводить стерилизацию пробки насыщенным паром при температуре $121 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 45 мин.

Пробки, упакованные в комбинированный пакет для стерилизации, рекомендуется стерилизовать насыщенным паром при температуре $121 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 30 мин.

Валидация стерилизации проводится методами в соответствии с ИСО 11737-1; ИСО 11737-2; ИСО 17665-1.

Потребитель при входном контроле проверяет соответствие обработки поверхности пробки силиконовой эмульсией требованиям внутренней соответствующей документации.

Для уменьшения липкости допускается обработка поверхности пробок силиконовой эмульсией марки 201-1000 или в аналогичных эмульсиях на основе полиметилсилоксановых жидкостей с массовой долей 0,01-0,5% при температуре не выше 60 °С и времени не более 30 мин.

Потребитель в соответствии с требованиями фармакопейной статьи проводит исследования стабильности и совместимости укупоренных пробкой готовых лекарственных форм по действующим методикам.

Указания по применению

Пробки обеспечивают герметичность систем ёмкость-пробка. Пробка вводится ножкой в горловину ёмкости, до соприкосновения со шляпкой и за счёт эластичных и воздухонепроницаемых свойств образует с поверхностью ёмкости герметичное соединение.

Пробки под флаконы для лиофильных препаратов (для сублимационной сушки), помещают в горлышко ёмкости после ее заполнения, оставляя достаточный объём каналов для процесса лиофилизации и создания вакуума. В конце сушки пробки полностью вставляются в ёмкость гидравлическими или механическими средствами.

Следует соблюдать установленные ограничения режимов обработки, подготовки пробки, условия хранения и транспортировки. Не допускается повторное применение пробок во избежание изменения характеристик материала пробок, появления липкости или повреждения, деформации поверхности пробок. Не допускается механических воздействий на сухие пробки, так как это может вызвать образование резиновой крошки.

Прокол шляпки пробки выполнять перпендикулярно шляпке, в пределах маркированной области прокола, только предназначенными инфузионными, инъекционными устройствами.

Номинальные значения климатических факторов среды эксплуатации - температура от плюс 10 °С до плюс 30 °С и относительная влажность 100% при 25 °С.

Упаковка

Упаковка состоит из транспортной и первичной (групповой).

Транспортная упаковка - коробка из двухслойного гофрированного картона, изготовленная в соответствии со стандартом GB/T 6543-2008.

Первичная упаковка выполняется двух видов:

вид А - двойной полиэтиленовый пакет, по требованиям YBB00072005-2015;

вид В - комбинированный пакет для стерилизации в полиэтиленовом пакете.

Комбинированный пакет для стерилизации из материала Тайвек (Tyvek) фирмы «Dupont» или фирмы «Pall» или другого соответствующего материала, по требованиям ISO; «Фармакопеи».

Полиэтиленовый пакет по требованиям YBB00072005-2015

Первичная упаковка герметично запаена (заклеена) так, чтобы она не могла быть вскрыта без нарушения целостности упаковки.

Вес одной транспортной упаковки не должен превышать 25 кг. Упаковка должна быть одноразовой.

После вскрытия упаковки, повторное использование не допускается.

МАРКИРОВКА

Маркировка первичной упаковки

Маркировка первичной (групповой) упаковки содержит информацию:

- изготовитель (и/или его товарный знак);
- страна изготовителя;
- номер регистрационного удостоверения; (по необходимости)
- исполнение изделия;
- модель;
- марка резиновой смеси;
- номер партии;
- номер технической документации;
- количество, шт;
- дата изготовления (день, месяц, год);
- дата упаковки (день, месяц, год);
- вид первичной упаковки;
- контроль качества (код контролера);
- цвет пробки;
- условия хранения;
- срок годности;
- изделие нестерильно;
- запрет на повторное применение;
- запрет использования при повреждении упаковки;
- цифровой код материала изделий;
- условия утилизации.

Маркировка транспортной упаковки

Маркировка транспортной упаковки содержит информацию:

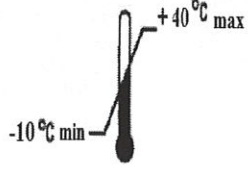
- изготовитель (и/или его товарный знак);
- страна изготовителя;
- номер регистрационного удостоверения; (по необходимости)
- исполнение изделия;
- модель;
- марка резиновой смеси;
- номер партии;
- номер технической документации;
- количество, шт;
- масса нетто (кг);
- масса брутто (кг);
- дата изготовления (день, месяц, год);
- цвет пробки;
- вид первичной упаковки;
- условия хранения и транспортировки;
- срок годности;
- адрес изготовителя;
- телефон (факс) изготовителя;

Расшифровка символов маркировки

В технической, эксплуатационной, сопроводительной документации применяются графические символы в соответствии с ИСО 7000. Описание символов представлено в таблице 4.

Символы, применяемые при маркировании изделий

Таблица 4

№ п/п	Обозначение	Расшифровка	Обозначение	Расшифровка
1	2	3	4	5
1		Беречь от влаги Необходимость защиты груза от воздействия влаги		Хрупкое, осторожно Хрупкость груза. Осторожное обращение с грузом
2		Беречь от солнечных лучей Груз следует защищать от солнечных лучей		Пределы температуры Диапазон температур, при которых следует хранить груз или манипулировать им
3		Предел по количеству ярусов в штабеле Максимальное количество одинаковых грузов, которые можно штабелировать один на другой, где 11 – предельное количество		Не использовать при повреждённой упаковке Не использовать изделия при повреждении первичной упаковки
4		Не стерильно Изделия в упаковке не стерильны		Цифровой код материала. Утилизация изделия. Пробки из полимерного материала не подлежат повторной переработке.
5		Повторно не использовать Изделие применяется по назначению однократно		Диапазон Влажности Указывает диапазон влажности, в пределах которого медицинское изделие надежно сохраняется.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И ТРАНСПОРТИРОВКИ

Пробки следует транспортировать и хранить при температуре от минус 10 °С до плюс 40 °С и относительной влажности не выше 80%, вдали от сильных кислот, щелочей и оксидов, а также на расстоянии не менее 1 м от теплоизлучающих приборов. Не допускается воздействие влаги и попадание прямых солнечных лучей. Максимально допустимое количество ярусов коробов при штабелировании один на другой – 11шт. Требуется осторожного обращения.

Помещение хранения - отапливаемое хранилище.

Пробки транспортируются всеми видами крытых транспортных средств в соответствии с требованиями и правилами перевозки грузов, действующими на соответствующем виде транспорта.

Вид отправки - почтовой посылкой, автотранспортом, контейнерами, железнодорожным транспортом.

Утилизация

Сбор, утилизация пробок производится в медицинских организациях в соответствии с установленными правилами. Меры предосторожности при утилизации использованных изделий устанавливаются соответствующими правилами, в зависимости от конкретного применения.

Изделия не подлежат переработке для вторичного использования.

Срок годности изделия

Срок годности составляет 5 лет при соблюдении указанных условий применения, транспортирования и хранения.

Обслуживание и ремонт

Изделия имеют полностью законченную конструкцию и не требуют в процессе эксплуатации каких-либо работ по техническому обслуживанию и ремонту. Пробки однократного применения не подлежат обслуживанию и ремонту.

Перечень применяемых производителем медицинского изделия национальных стандартов:

ИСО 15378; ИСО 9001; ИСО 14001; «Европейская Фармакопея»; Директива 93/42/ЕЕС; ИСО 8362-2; ИСО 8362-5; ИСО 8536-2; ИСО 8871-1; ИСО 8871-2; ИСО 8871-3; ИСО 8871-4; ИСО 8871-5; ИСО 3302-1; ИСО 3302-2; ИСО 2859-1; ИСО 11607-1; Фармакопея США/СНМР/СВМР/QWP/496873; ИСО 14971; СО 7619-1; ИСО 247; ИСО 7000; ИСО 11737-1/Изм.1; ИСО 11737-2; ИСО 17665-1; ИСО 10993-4; ИСО 10993-5; ИСО 10993-10; ИСО 10993-11; ИСО 14644-1; GMP; GB/T 6543-2008; YBB 00072005-2015; Q/HT0002-2016; GB/T 14563-2008; GB/T 3928-2012; Q/HT0007-2016; GB/T 1706-2006; Q/HT0015-2016; HG/T 3061-2009; Q/HT0031-2016; Q/HT0013-2011; Q/HT0005-2016; Q/HT0001-2016; HG 3928-2012; Q/HT0008-2017; Q/HT0019-2018; В/Т 1863-1989; «Китайская фармакопея» 2015 г.

ПРИЛОЖЕНИЕ А
(обязательное)

Документ Q/NI 40003E-20

Фотографическое изображение пробки (вид сбоку, вид сверху, вид снизу)



Рисунок 1 – Модель 28-B1



Всего прошито, пронумеровано

и скреплено печатью 11

(одинаковым)

листа (ов).

Подпись



МП

