

## INSTRUKCJA MINISTRA ZDROWIA

z dnia 13 sierpnia 1948 roku

**o wykonywaniu nadzoru i kontroli nad wyrobem i obrotem preparatów organoterapeutycznych i witaminowych.**

§ 1. Nadzór nad wyrobem, obrotem i dobrocią preparatów organoterapeutycznych i witaminowych wykonują inspektorzy farmaceutyczni, którzy przeprowadzają kontrolę zarówno w wytwórniach jak i miejscach sprzedaży tych preparatów.

§ 2. Celem wykonania nadzoru nad wyrobem preparatów organoterapeutycznych i witaminowych osoby do tego upoważnione (§ 1) powinny nie mniej, aniżeli dwa razy do roku w terminach dowolnie przez nie wybranych kontrolować wytwórnie tych preparatów.

§ 3. 1. Przy kontroli należy przede wszystkim zwrócić uwagę, czy wytwórnia posiada odpowiedni lokal i aparaturę odpowiadającą warunkom określonym w zezwoleniu.

2. Przy wydawaniu zezwolenia Ministerstwo Zdrowia jako podstawowe warunki będzie żądało, aby:

- 1) lokal był widny, suchy, skanalizowany z instalacją elektryczną i gazową, zaopatrzone w bieżącą wodę, nadającą się do picia, ściany były wyłożone kafelkami, a posadzka terakotą, lastryką lub gładkim betonem, nadającym się do każdorazowego zmywania, wentylatory były z napędem elektrycznym, umywalnie były z bieżącą ciepłą i zimną wodą oraz aby była oddzielna szatnia;
- 2) wytwórnia posiadała odpowiednią liczbę oddzielnych pomieszczeń potrzebnych dla prawidłowej produkcji;
- 3) aby wytwórnie posiadały odpowiednią aparaturę, niezbędną do należytego przygotowania i kontroli działa-

nia wytwarzanych preparatów organoterapeutycznych i witaminowych i prowadziła książki, na podstawie których można stwierdzić, że organy zwierzęce, przeznaczone do wyrobu, odpowiadają warunkom, zawartym w § 5 rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 6 września 1946 r. (Dz. U. R. P. Nr 54, poz. 307), następnie aby były one utrzymywane w należyтым porządku i czystości oraz aby personel zatrudniony przy wyrobie był odpowiednio ubrany i aby wytwórnia prowadziła książki, wymagane przepisami § 6 tego rozporządzenia.

§ 4. Celem wykonania nadzoru nad obrotem preparatów organoterapeutycznych i witaminowych, osoby do tego upoważnione (§ 1) powinny przy kontroli wytwórni tych preparatów, składów konsygnacyjnych zagranicznych wytwórni i hurtowych składów materiałów aptecznych badać, czy zakłady te prowadzone są zgodnie z obowiązującymi przepisami, a w szczególności: czy kierownicy tych zakładów posiadają wymagane kwalifikacje fachowe, czy preparaty organoterapeutyczne i witaminowe nie są sprzedawane osobom lub zakładom nie uprawnionym do ich sprzedaży lub utrzymywania, a następnie, czy wprowadzone do obiegu preparaty są zaopatrzone w etykiety, odpowiadające przepisom §§ 10, 11 i 12 rozporządzenia z dnia 6 września 1946 r. Ponadto przy kontroli należy zwracać uwagę, czy wprowadzone do obrotu preparaty, wyszczególnione w § 12 rozporządzenia, są zaopatrzone w opaskę, stwierdzającą, że były badane przez Państwowy Zakład Higieny oraz, czy są we właściwy sposób przechowywane.

W aptekach należy badać, czy preparaty organoterapeutyczne i witaminowe sprzedawane są wyłącznie za receptami lekarzy, czy preparaty te posiadają na swym opakowaniu opaski kontroli państwowej i czy data ich ważności nie jest przeterminowana.

§ 5. Celem wykonania nadzoru nad dobrocią preparatów organoterapeutycznych i witaminowych, osoby do tego upoważnione (§ 1) powinny w toku kontroli miejsc wyrobu, przechowywania lub sprzedaży pobierać w przypadkach uzasadnionych próby tych preparatów (2—3) celem odesłania ich do zbadania w Państwowym Zakładzie Higieny.

Próby preparatów wymienionych w § 12 rozporządzenia powinny być pobierane zwłaszcza gdy upłynęło 6 miesięcy od daty zbadania ich przez Państwowy Zakład Higieny, — celem stwierdzenia, że miano ich nie uległo zmianie.

§ 6. O pobraniu prób (§ 10) powinien być sporządzony protokół i podpisany przez rewidującego i kierownika zakładu, w którym pobrano próby. Drugie egzemplarze pobranych prób powinny być opieczątowane i pozostawione na miejscu o czym należy uczynić wzmiankę w protokole, a pobrane próby, zapakowane w paczkę i opieczątowane, niezwłocznie przesłać do państwowego Zakładu Higieny do zbadania.

§ 7. W razie stwierdzenia, czy to na zasadzie zapachu, czy zmętnienia lub pełni itp. cech, że preparat uległ rozkładowi, należy całą serię opieczątować, celem zabezpieczenia przed wprowadzeniem jej do obrotu, a próby opieczątowanej serii przesłać do Państwowego Zakładu Higieny do zbadania, czy podejrzany o rozkład preparat może być wprowadzony do obrotu.

W przypadku, gdyby kierownik zakładu uznał, że podejrzany o rozkład preparat istotnie nie nadaje się do użycia i wyraził zgodę na zniszczenie go, należy zniszczyć go, próby jednak tego preparatu należy pobrać i przesłać do Państwowego Zakładu Higieny do orzeczenia czy ze względu na nietrwałość jego nie należy cofnąć zezwolenia na wyrób tego preparatu.

§ 8. Próbkę preparatów organoterapeutycznych i witaminowych, nie objętych § 12 rozporządzenia, składane przez wytwórnice przy ubieganiu się o zezwolenie na wyrób ich, Państwowy Zakład Higieny bada w miarę możliwości, czy są przygotowane zgodnie z deklaracją, złożoną przy podaniu, czy nie zawierają szkodliwych domieszek i zarazków chorobotwórczych. Preparaty do wstrzykiwań ponadto powinny być badane na jałowość, a tabletki na szybkość rozpadania się w wodzie w temperaturze 37°C, posiadającej stopień alkalizacji jelit, ewentualnie kwasowości żołądka.

W ten sposób należy badać próby tych preparatów, pobrane przy kontroli wytwórni, hurtowni i aptek.

§ 9. Próby preparatów wymienionych w § 12 rozporządzenia, składane przez wytwórnice, przy ubieganiu się o zezwolenie na ich wyrób oraz próby nadsyłane do kontrolnej analizy należy badać w sposób następujący:

1) zawierających substancje rujotwórcze na kastrostrowanych myszach lub szczurkach przez porównanie z międzynarodowym wzorcem Światowej Org. Zdrowia. Miano ich należy określać w jedn. międzynarodowych.

2) Zawierających progesteron na niedojrzałych królicach metodą Clauberga, lub w modyfikacji Mc Phaila, albo metodą Cornera i Allena przez porównanie z międzynarodowym wzorcem S.O.Z. Miano ich należy określać w jedn. m.

3) Zawierających hormon męski (androsteron) na kąpielnach metodą Laquera, lub na kastrostrowanych szczurach według Burna przez porównanie z międzynarodowym wzorcem S.O.Z. Miano ich należy określać w jedn. m.

4) Z tylnego płata przysadki mózgowej:

a) na działanie oksytocytowe na wyosobnionej macicy dziewiczej świnki morskiej,

b) na działanie typu wazopressyny na ciśnienie krwi u dekapitowanych kotów,

c) na działanie antidiuretyczne na szczurach po doustnym podaniu wody.

W każdym przypadku badania należy wykonać przez porównanie z wzorcem międzynarodowym S.O.Z., a miano należy wyrażać w jednostkach międzynarodowych, przyjmując, że 0,5 mg wzorca zawiera 1 jedn. oksytocytową, 1 jedn. pressoryczną i 1 jedn. antidiuretyczną.

5) Zawierających gonadotropinę kosmówkową (gonadotropową substancję z moczu ciężarnych kobiet) przez obserwację bezpośredniego, lub pośredniego działania gonadotropowego, okazującego się w postaci morfologicznych zmian w gonadach, albo także przez obserwację wtórnych zmian w dodatkowych narządach rozrodczych zwierząt, niepozbawionych gonad. W przypadku ostatniego typu badania należy wykluczyć obecność substancji bezpośrednio powodujących takie zmiany w dodatkowych narządach rozrodczych przez kontrolę na zwierzętach pozbawionych gonad. Badań dokonuje się przez porównanie z wzorcem międzynarodowym, a miano wyraża się w jedn. m.

6) Zawierających gonadotropinę surowiczną (gonadotropową substancję z surowicy ciężarnych kłacz) podobnie jak

i zawierających gonadotropinę kosmówkową, t. zn. używając dwóch typów badań: obserwacji morfologicznych zmian w gonadach, albo obserwacji wtórnych zmian w dodatkowych narządach rozrodczych zwierząt niepozbawionych gonad Również i tutaj używając drugiego typu badania należy wykluczyć obecność substancji bezpośrednio powodujących takie zmiany w dodatkowych narządach rozrodczych przez kontrolę na zwierzętach pozbawionych gonad. Porównuje się z wzorcem międzynarodowym gonadotropiny surowicznej, a miano wyraża się w jedn. m.

7) Zawierających prolaktynę (galaktynę, mammotropinę) przez pomiar lub obserwację wzrostu wola gołębi. Porównuje się z wzorcem międzynarodowym i oznacza się w jedn. m.

8) Zawierających tyreotropinę na młodych świnkach morskich na podstawie zmian w tarczycy, porównując z wzorcem międzynarodowym. Miano należy oznaczać w jednostkach świnek morskich.

9) Tarczycowych na zawartość jodu tyroksynowego.

10) Przytarczycowych — na wzrost wydalania wapnia z moczem u szczurów metodą Dyera.

11) a) z rdzenia nadnercza (część chromochłonna) chemicznie na ilość zawartej w nich adrenaliny, lub fizjologicznie na podstawie działania adrenaliny na ciśnienie krwi, albo na naczynia (met. Pisemskiego wg. Nikolajewa),

b) z części korowej nadnercza na podstawie działania leczniczego u myszy pozbawionych nadnerczy przez porównanie z działaniem lecz. octanu dezoksykortykosteronu. Miano należy oznaczać w mg octanu dezoksykortykosteronu. Z chwilą ustalenia jednostki międzynarodowej obowiązywać będzie wyłącznie ta ostatnia. Preparaty z części korowej nie mogą zawierać adrenaliny.

12) Insuliny na królikach metodą Marksa wg. Burna na podstawie obniżenia zawartości cukru we krwi. Porównywać należy ze standartem międzynarodowym i miano oznaczać w jedn. m.

13) Heparyny przez pomiar przeciwdziałania krzepnięciu krwi porównując z wzorcem międzynarodowym i oznaczając w jednostkach międzynarodowych.

14) Zawierających wyciągi krwiotwórcze wątroby, żołądka, śledziony itp. na obraz krwi u ludzi.

15) Preparaty zawierające fermenty trawienne (z żołądka, trzustki itp.) zawierające trypsynę, lipazę i amylazę metodą Willstättera. Miano ich należy oznaczyć w jednostkach Willstättera

16) Wyciągi z tkanek zwierzęcych wprowadzone do obrotu jako środki działające na narząd krążenia, a w szczególności obniżające ciśnienie krwi mogą być jednostkowane na następujących zasadach:

a) w wyciągach, działanie których sprowadza się do wartości związków adenozynowych (adenozyny, kwasu adenilowego, kwasu adenozyno-trójfosforowego) zawartość substancji czynnej winna być oznaczona przez porównanie z wzorcem na sercu żaby, metodą dezaminacyjną Parnasa-Osterna.

b) Wyciągi, których działanie, obniżające ciśnienie krwi, polega wyłącznie na obecności czynnika Feliksa i Langego, winny być jednostkowane na podstawie obniżenia ciśnienia krwi u królika, uspiętego za pomocą uretanu i pozostającego pod działaniem atropiny.

c) wyciągi z tkanek, których działanie na narząd krążenia polega wyłącznie lub głównie na obecności histaminy, pochodnych choline, potasu, lub mleczanów nie mogą być wprowadzone do obrotu jako preparaty organoterapeutyczne.

17) Zawierających Witaminę A lub karoten metodą Carr-Price, przy użyciu fotometra lub metodą spektrofotometryczną. Miano należy określać w jednostkach międzynarodowych

18) Zawierających Witaminę B<sub>1</sub> metodą chemiczną tiochromową wg. Feunberga lub zmodyfikowaną metodą tiochromową, z zastosowaniem fluorometru, względnie metodą fermentacyjną lub biologiczną na młodych szczurach.

Miano należy określać w jednostkach międzynarodowych i mg.

19) Zawierających Witaminę B<sub>2</sub> (ryboflawinę) metodą mikrobiologiczną (wzrost bakterii *Lactobacillus casei*), lub metodą fluorometryczną. Miano należy określać w jednostkach międzynarodowych.

20) Zawierających kwas nikotynowy — metodą mikrobiologiczną (wzrost bakterii *Lactobacillus arabinosus*).

Miano należy określać w jednostkach międzynarodowych i mg.

21) Zawierających Witaminę C metodą z modyfikacji metody z 2,6 dwuchlorofenolindofenolem.

Miano należy określać w jednostkach międzynarodowych i mg.

22) Zawierających Witaminę D metodą biologiczną na młodych szczurach przez porównanie z wzorcem międzynarodowym Witaminy D.

Miano należy określać w jednostkach międzynarodowych. 23) Zawierających Witaminę E metodą biologiczną na szczurach.

Miano należy określać w jednostkach międzynarodowych. 24) Zawierających Witaminę K metodą biologiczną Almquist, na kurczątach.

25) Inne metody badań preparatów organoterapeutycznych i witaminowych mogą być dozwolone, o ile Państwowy Zakład Higieny uzna je za odpowiednie.

§ 10. Wytwórnia po wyprodukowaniu serii jednego z preparatów, wymienionych w § 12 rozporządzenia, na którego wyrób posiada zezwolenie i po rozdzieleniu go do opakowań, w jakich ma być dopuszczony do obrotu, zawiadamia o tym Urząd Wojewódzki (Zarząd Miejski: m. st. Warszawy, m. Łodzi).

W przeciągu 2 dni od daty otrzymania zawiadomienia, władze te delegują inspektora farmaceutycznego celem pobrania prób. Delegowany urzędnik pobiera protokółarnie po 3 próby każdego rodzaju opakowania i przesyła je natychmiast do Państwowego Zakładu Higieny do zbadania, załączając do przesyłki jeden egzemplarz protokołu pobrania prób (wzór zał. Nr. 1), a serię mającą być zbadaną opieczętuje.

Państwowy Zakład Higieny o wyniku badania zawiadamia właściwy Urząd Wojewódzki (Zarząd Miejski) i o ile badania seria została uznana za nadającą się do wpuszczenia do obrotu, dołącza tyle opasek kontrolnych według załączonego wzoru (zał. Nr. 2), ile opakowań opieczętowano przy pobieraniu próbek.

Urząd Wojewódzki (Zarząd Miejski) po otrzymaniu zawiadomienia Państwowego Zakładu Higieny o wyniku badania i opasek kontrolnych w przeciągu 2 dni deleguje inspektora farmaceutycznego do wytwórni.

Inspektor farmaceutyczny po sprawdzeniu całości pieczęci na opieczętowanej serii, liczby opieczętowanych opakowań, zgodności miana oznaczonego na opakowaniach z wynikami badań — zezwala na naklejenie opasek kontrolnych i na każdej naklejonej opasce umieszcza pieczęć urzędową.

W przypadkach, gdyby miano zadeklarowane przez wytwórnię nie zgadzało się z wynikami badań, Państwowy Zakład Higieny komunikuje Urzędowi Wojewódzkiemu (Zarządowi Miejskiemu), czy dany preparat może być wprowadzony do obrotu pod warunkiem, że na etykietach będzie oznaczone miano, ustalone przy badaniu lub też, czy preparat może być oddany wytwórni do przeróbki, wreszcie czy nie należy go zniszczyć, jako szkodliwy lub zupełnie bezwartościowy.

§ 11. O czynnościach przewidzianych w § 10 niniejszej instrukcji, inspektor farmaceutyczny sporządza protokół (wzór Nr. 3), w którym stwierdza, że wyszczególnione preparaty:

- 1) mogą być wprowadzone do obrotu,
- 2) że zwolniony spod pieczęci preparat nie może być wprowadzony do obiegu, ponieważ nie nadaje się do użytku jako bezwartościowy lub szkodliwy i jako taki musi być zniszczony,
- 3) że preparat nie może być wprowadzony w obieg, może natomiast być przez wytwórnię przerobiony,
- 4) że może być wprowadzony do obiegu po oznaczeniu na etykietce miana ustalonego przy badaniu.

§ 12. Czynności, związane z wykonaniem kontroli wyrobu, obrotu i dobroci preparatów organoterapeutycznych i witaminowych, mogą być przeprowadzone w zakładach produkujących i sprzedających je tylko w godzinach ich normalnego funkcjonowania.

§ 13. Instrukcja niniejsza wchodzi w życie z dniem ogłoszenia. Jednocześnie traci moc obowiązującą instrukcja Ministra Opieki Społecznej z dnia 20 września 1933 r. o sposobie wykonywania nadzoru nad wyrobem, obrotem i dobrocią preparatów organoterapeutycznych (Monitor Polski Nr. 223, poz. 248), zmieniona instrukcją z dnia 7 listopada 1935 r. (Mon. Pol. Nr. 266, poz. 333) i z dnia 16 stycznia 1939 r. (Mon. Pol. Nr. 24, poz. 40).

MINISTER w/z dr. med. B. Kożusznik  
Podsekretarz Stanu

Załącznik Nr. 1 do instrukcji o wykonywaniu nadzoru i kontroli nad wyrobem i obrotem preparatów organoterapeutycznych i witaminowych.

**PROTOKÓŁ**

pobrania prób do badania.

Na skutek zawiadomienia Firmy . . . . .  
w . . . . . o \*) wyprodukowaniu — \*) sprowadzeniu z zagranicy następujących preparatów organoterapeutycznych lub witaminowych . . . . .

(wyszczególnić

wyprodukowane czy też sprowadzone preparaty)

Inspektor farmaceutyczny . . . . . z Urzędu

imię i nazwisko

Wojewódzkiego (Zarządu Miejskiego . . .)

w obecności odpowiedzialnego Kierownika Wytwórni — przedstawiciela firmy magistra farmacji

imię i nazwisko

pobrał w dniu . . . . . 194 . . . r.

następujące ilości wyszczególnionych preparatów . . . . .

celem przesłania ich do Państwowego Zakładu Higieny w Warszawie do zbadania.

Pozostałe, po pobraniu próbek, preparaty w ilości . . . . .

zostały zapakowane do szafy (w jedną paczkę) którą opieczętowano pieczęcią lakową.

Opieczętowana paczka (szafa) pozostała w firmie i odpowiedzialność za przechowanie jej w całości i naruszenie pieczęci przyjął na siebie Ob.

imię nazwisko adres

odpowiedzialny kierownik wytwórni.

Inspektor Farmaceutyczny

dnia . . . . . 194 . . . r.

Kierownik Wytwórni

\*) Uwaga: Niepotrzebne skreślić.

Zał. Nr. 2 do instrukcji o wykonywaniu nadzoru i kontroli nad wyrobem i obrotem preparatów organoterapeutycznych i witaminowych (opaska koloru szarego, przezroczysta z papieru miękkiego, trwałego, o wymiarze: 15 cm X 1,2 cm).

Kontrola państwowa	Godło państwowe	Miejsce pieczęci urzędowej	Serja kontroli państwowej	Kontrola państwowa
Bez pieczęci urzędowej nieważne				

Bez pieczęci urzędowej nieważne

Załącznik Nr. 3 do instrukcji o wykonywaniu nadzoru i kontroli nad wyrobem i obrotem preparatów organoterapeutycznych i witaminowych.

**PROTOKÓŁ**

Z zawiadomienia Państwowego Zakładu Higieny z dnia . . . . . Nr. . . . . wynika, że wyprodukowany (a)

preparat (y) organoterapeutyczny (e) witaminowy (e) p. n.

. . . . . Ser. . . . . z której z dnia . . . . .

pobrano próbki odpowiada (ją) nie odpowiada (ją) wymaganiom ustalonym w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 6.IX. 1946 r. (Dz. U. R. P. Nr. 54, poz. 307).

W związku z tym, działając na zasadzie w/w rozporządzenia i przepisów § 10 i 11 instrukcji Ministra Zdrowia z dnia 13 sierpnia 1948 r. o sposobie wykonywania nadzoru i kontroli nad wyrobem i obrotem preparatów organoterapeutycznych i witaminowych z polecenia Ob. Wojewody (Prezydenta Miasta) z dnia . . . . .

zjąłem pieczęcie z szafy (paczki), w której pozostawiono badane serie po czym okazało się, że pieczęcie i zawartość szafy (paczki) były nie naruszone.

\*) Ponieważ opakowanie preparatów odpowiada przepisom przytoczonego wyżej rozporządzenia, w mojej obecności nakleiono na zewnętrznym opakowaniu preparatów opaski kontrolne z pieczęcią urzędową i bieżącym numerem kontroli

po dokonaniu powyższej czynności zawiadomiłem Kierownika Wytwórni Ob.

imię nazwisko adres

że wymieniony (e) preparat (y) może (ga) być wypuszczony (e) w obieg.

\*) Po zdjęciu pieczęci z szafy (paczki) zawiadomiłem kierownika firmy (właściciela) Ob.

(imię i nazwisko adres)

że preparat (y) ten, uznany (e) za nienadający (e) się do użytku leczniczego, nie może (ga) być wypuszczony (e) do obrotu, że natomiast może (ga) być użyty (e) do przeróbki (\*), że może zwrócić je zagranicę (\*), że jako szkodliwe (y) i bezwartościowe (y) powinien być zniszczony (e), \*)

czeniu na etykiecie miana ustalonego przy badaniu może  
być wprowadzony w obieg.

Powyższe przyjąłem do wiadomości.

Inspektor Farmaceutyczny  
Kierownik Wytwórni. (Właściciel)

..... dnia ..... 194... r.

\*) Uwaga: Niepotrzebne skreślić.