МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ

ОРГАНИЗАЦИЯ И КОНТРОЛЬ ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

СТЕРИЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

МУ 42-51-1-93 + МУ 42-51-26-93

Москва - 1993

gost.e-ecolog.ru

МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ

Испытание целостности мембранных фильтров

МУ 42-51-19-93

1. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

1.1. Методические указания устанавливают порядок подготовки и проведения испытания целостности мембранных фильтров дискового и патронного типов, предназначенных для стерилизующей фильтрации водных и органических растворов лекарственных веществ, воды, спиртов и органических растворителей, используемых в производстве инъекционных лекарственных средств.

1.2. Под мембранными фильтрами дискового типа (мембранами) подразумеваются пористые пленки с порами размером 0,22 мкм, изготовленные из полимерных материалов на основе производных целлюлозы, полиамида, политетрафторэтилена, поливинилидендифторида и др.

1.3. Под мембранными фильтрами патронного типа (фильтрэлементами) подразумевается конструкция цилиндрической формы, состоящая из мембраны складчатой конфигурации с порами размером 0,22 мкм и опорных подложек по обе стороны мембраны, помещенных между двумя перфорированными корпусами. Оба конца фильтрэлемента герметизируются торцевыми колпачками путем термосварки. Фильтрэлементы используются в основном при фильтрации больших объемов жидкостей (400 л и более).

1.4. Испытания мембранных фильтров проводят методом "точки пузырька". Метод является неразрушающим структуру испытуемой мембраны способом контроля целостности мембранного фильтра и герметичности собранной простерилизованной установки непосредственно перед и после фильтрации рабочего раствора.

В основе метода лежит явление капиллярности, в соответствии с которым высота подъема жидкости в капилляре обратно пропорциональна диаметру последнего, так что, чем меньше размер пор мембраны, тем выше давление, соответствующее "точке пузырька". Для испытания мембрану, закрепленную в фильтродержателе, смачивают жидкостью, удаляют избыток жидкости фильтрацией при невысоком давлении. Затем постепенно повышают давление, наблюдая за появлением пузырьков воздуха из помещенного в жидкость выходного штуцера фильтродержателя, и определяют давление "точки пузырька". В качестве смачивающей жидкости используют воду для гидрофильных мембран и низший спирт или водно-спиртовую смесь - для гидрофобных мембран.

В случае повреждения мембраны или негерметичности фильтрационной установки давление "точки пузырька" не достигается, пузырьки газа начинают появляться при значительно меньшем давлении в зависимости от природы и места расположения дефекта (трещины, повреждения).

1.5. Герметичность установок патронного типа и целостность фильтрэлементов может быть установлена по методу удерживания давления или по методу диффузионного потока с использованием автоматических приборов. Испытания по этим двум методам проводятся при давлении, равном соответственно 60% и 80% значения "точки пузырька". Газ, находясь под давлением и контактируя с поверхностью жидкости, растворяется и начинает диффундировать в направлении снижения его концентрации, пока не достигнет стороны мембраны с меньшим давлением, где он выделяется. Измерив величину падения давления в единицу времени или объем продиффундировавшего через мембранный фильтр газа, определяют готовность фильтрационной системы к работе.

1.6. Испытание должно проводиться в "чистом" помещении на рабочем месте, оборудованном установкой подачи ламинарного потока стерильного воздуха (1 класс чистоты).

1.7. Персонал, проводящий испытание, должен работать в стерильной технологической одежде из безворсовой ткани и в перчатках.

2. ПОДГОТОВКА К ПРОВЕДЕНИЮ ИСПЫТАНИЯ

2.1. Для испытания целостности мембранных фильтров и герметичности установок следует использовать следующее оборудование:

а) фильтрационная установка (фильтродержатель) дискового типа; стенд для проведения пузырькового теста, включающий сборник, работающий под давлением, проверяемую фильтрационную установку, стеклянную бутыль-приемник вместимостью 10-20 л (в горловине бутыли закреплены две трубки, конец одной из них опущен до дна), баллон со сжатым газом (воздухом или азотом, в зависимости от требований производства), соединительные трубопроводы или высоконапорные шланги, измерительные приборы (манометры); автоклав типа АВТ-5 или "Федегари".

б) фильтрационная установка патронного типа; автоматический прибор типа "Палltроник", "Сарточек" и др. для контроля целостности мембранных фильтров методом удерживания давления или методом диффузионного потока; сборник, работающий под давлением; баллон со сжатым газом; соединительные шланги.

2.2. Сборку фильтрационной установки дискового или патронного типа проводят на рабочем столе в "чистом" помещении. Перед сборкой все детали фильтрационной установки должны быть тщательно промыты и высушены.

2.2.1. Сборка фильтрационной установки дискового типа.

В пазы верхнего и нижнего диска корпуса фильтродержателя вдавить кольцевые прокладки. Установить в нижнем диске опорную сетку с тефлоновым покрытием. Мембрану в защитных прокладках осторожно вынуть из пакета и поместить на опорную сетку. Затем удалить защитные прокладки и осмотреть поверхность фильтра. При отсутствии внешних дефектов сверху на мембрану поместить предфильтр. Положение предфильтра должно быть центрировано. Затем установить верхний диск корпуса фильтродержателя и затянуть болты. На все штуцеры привязать колпачки из пергаментной бумаги. Собранная установка передается на стерилизацию.

2.2.2. Сборка фильтродержателя патронного типа.

Освободить частично (примерно на 1/4 часть) фильтрэлемент со стороны адаптера от упаковочного пакета, убедиться в том, что в пазах адаптера установлены уплотнительные кольца. В случае отсутствия уплотнительных колец или их замены адаптер укомплектовать соответствующими уплотнениями. Смочить уплотнительные кольца водой или другой рабочей жидкостью. С небольшим усилием вставить фильтрэлемент до упора в посадочное гнездо основания корпуса. Снять упаковочный пакет с фильтрэлемента. Визуально оценить фильтрэлемент; убедиться в отсутствии видимых дефектов. В паз основания корпуса фильтродержателя поместить уплотнение и соединить верхнюю часть корпуса с основанием. Фланцевое соединение затянуть хомутом. Собранную установку установить в линии.

2.3. Стерилизацию установок проводить в автоклаве типа АВТ-5 или "Федегари" по существующим методикам работы с автоклавами или проточным паром "в линии". Стерилизацию в автоклаве проводить при избыточном давлении 0,11 МПа (1,1 кгс/см^2) и температуре (120$\pm$1)^{0}С в течение 45 минут.

2.4. При стерилизации установок "в линии" закрыть вентили входа и выхода из материальной линии. Полностью открыть вентиль на линии сброса кон-

денсата, "воздушку" и пробоотборник на корпусе фильтродержателя. Открыть паровой вентиль. При появлении струи пара из "воздушки" закрыть ее. Создать давление на входе в фильтр 0,135 МПа (1,35 кгс/см^2) и, регулируя положение вентиля на линии сброса конденсата, установить перепад давления на фильтре 0,03 МПа (0,3 кгс/см^2), контролируя показания манометров на входе и выходе фильтрационной установки. По истечении 30 минут закрыть паровой вентиль, пробоотборник и вентиль сброса конденсата.

2.5. Охладить фильтрационную систему до комнатной температуры.

3. ПРОВЕДЕНИЕ ИСПЫТАНИЯ

3.1. С помощью предварительно простерилизованных соединительных трубопроводов (шлангов) фильтрационную установку присоединить через входной штуцер к сборнику воды, через выходной - к стеклянному приемнику, тоже простерилизованному.

3.2. При давлении в сборнике 0,06 МПа (0,6 кгс/см^2) пропустить небольшое количество воды или другой смачивающей жидкости через мембрану, вытесняя воздух через "воздушку".

3.3. Открыть выход из фильтродержателя и пропустить в бутыль воду в объеме, достаточном для погружения в нее кончика длинной трубки.

3.4. Прекратить подачу воды и соединить фильтродержатель с баллоном сжатого газа.

3.5. Медленно открыть вентиль подачи газа, постепенно повышая давление до 0,15 МПа (1,5 кгс/см^2) (для гидрофобных мембран - до 0,06 МПа (0,6 кгс/см^2)). Прекратить подачу газа и наблюдать за показаниями манометра не менее 20 минут. Давление не должно изменяться.

3.6. Продолжить постепенную подачу газа на фильтр до 0,26 МПа (2,6 кгс/см^2) (для гидрофобных мембран - до 0,08 МПа (0,8 кгс/см^2)). Прекратить повышение давления и наблюдать за появлением пузырьков газа из конца трубки. Установка считается герметичной, если пузырьки газа отсутствуют.

3.7. "Пузырьковый" тест по окончании фильтрации осуществляется автоматически. Когда весь объем жидкости отфильтрован, поток газа, используемого для передавливания, должен автоматически прекратиться, как только газ достигнет поверхности насыщенной жидкостью мембраны. При этом в стеклянном приемнике не должно наблюдаться появление пузырьков газа.

3.8. При проведении диффузионного теста после смачивания фильтрующего элемента соответствующей жидкостью к фильтрационной установке подключают автоматический прибор типа "Паллтроник". Устанавливают давление испытания 0,27 МПа (2,7 кгс/см^2) (при смачивании водой), а для гидрофобных фильтров 0,08 МПа (0,8 кгс/см^2) (при смачивании смесью изопропанол-вода в соотношении 60:40). Полученные результаты испытаний оценивают на основании прилагаемых к прибору градуировочных таблиц.

4. УЧЕТ РЕЗУЛЬТАТОВ

4.1. Установка герметична, если при проведении испытания в течение 20 минут давление не изменяется (п.3.5.).

4.2. Фильтр считается неповрежденным и пригодным к использованию в том случае, если при проведении "пузырькового" теста при достижении максимального давления через слой жидкости не проходят пузырьки газа (п.3.6.). Фильтрационная установка может быть пущена в работу.

gost.e-ecolog.ru