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 стерилизующей способности мембранных фильтров патронного типа МУ 42-51-18-93

1. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

1.1. Методические указания устанавливают порядок подготовки и проведения испытания стерилизующей способности мембранных фильтров патронного типа, 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 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 при фильтрации больших объемов жидкостей (400 л и более).

1.3. Под стерилизующей способностью подразумевается абсолютная способность фильтрэлементов задерживать микроорганизмы и частицы другой природы с размерами равными или более 0,22 мкм.

1.4. Основанием для оценки стерилизующей способности фильтрэлементов является способность тест-культуры Pseudomonas diminuta ATCC 19146 частично проходить через мембрану с порами размером 0,45 мкм и полностью задерживаться на мембране с порами размером 0,22 мкм.

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

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

2. ПОДГОТОВКА К ПРОВЕДЕНИЮ ИСПЫТАНИЯ

2.1. Испытания стерилизующей способности фильтрэлементов следует проводить с использованием лабораторной установки, схема которой представлена на рис.1, где:

1 - источник давления (баллон с азотом или компрессор);
2 - патронный фильтр для стерилизации воздуха (азота);
3 - сосуд для суспензии;
4 - фильтр с испытуемым фильтрэлементом;
5.1 - 5.3 - вентиляционный мембранный фильтр с гидрофобной мембраной диаметром 47 мм и порами размером 0,22 мкм;
6 - сборник фильтрата;
7.1 - 7.3 - контрольный мембранный фильтр с гидрофильной мембраной диаметром 90 мм и порами размером 0,22 мкм;
8 - приемник фильтрата;
М 1 - 8 - манометры;
К 1 - 13 - клапаны.

2.2. Перед началом испытаний собрать установку в соответствии со схемой (рис.1), начиная с поз.2 до поз.7 включительно.

2.3. Фильтры 7.1 - 7.3 экипировать гидрофильными, фильтры 5.1 - 5.3 - гидрофобными мембранами.

2.4. Установить испытуемый фильтрэлемент в посадочное гнездо фильтра 4,

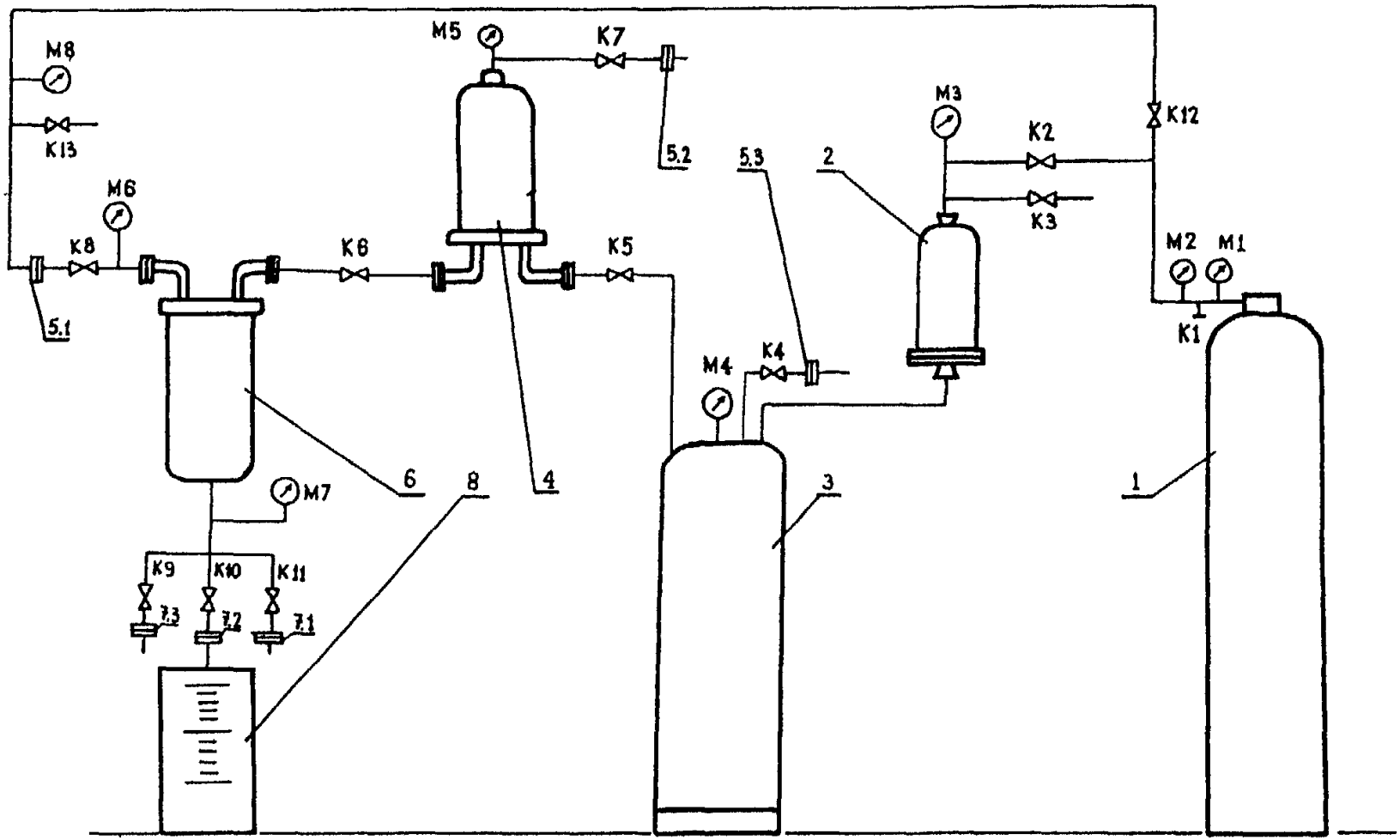


Рис. I. Схема лабораторной установки для оценки стерилизующей способности фильтрэлементов

2.5. Открыть клапаны К 2 - К 11.

2.6. Собранную установку простерилизовать острым паром в "линии" или насыщенным паром в автоклаве при избыточном давлении 0,11 МПа (1,1 кгс/см^2) и температуре (120±1)^{0}С в течение 45 минут. При стерилизации в автоклаве колокол фильтра 4 стерилизуется не в сборе с установкой.

2.7. После стерилизации установку охладить до комнатной температуры, закрепить колокол на корпусе фильтра 4 и присоединить установку к источнику давления 1.

2.8. Проверить герметичность установки и целостность фильтрэлемента методом "точки пузырька". Для этого в емкость залить 5 литров стерильной воды очищенной, закрыть клапаны К 3, К 4, К 8 - К 10, К 12, К 13 и при давлении 0,05 МПа (0,5 кгс/см^2) пропустить воду через фильтр 4.

2.9. По окончании истечения воды через фильтр 7.1 закрыть клапаны К 7, К 11, на выходной конец фильтра 5.1 надеть шланг и поместить в сосуд 8 с водой, открыть клапан К 8 и при постепенном повышении давления наблюдать за появлением пузырьков воздуха в сосуде 8.

2.10. В том случае, если значение "точки пузырька" ниже установленного изготовителем фильтрэлемента, следует смочить его повторно и провести пузырьковый тест в соответствии с п.п.2.8 - 2.9.

2.11. При повторном несоответствии требованиям, предъявляемым к фильтрэлементам по показателю "точки пузырька", данный фильтрэлемент испытанию стерилизующей способности не подвергается.

2.12. Убедившись в целостности фильтрэлемента и герметичности системы в целом, снять давление, для чего следует закрыть клапан К 1.

2.13. При наличии приборов типа "Сарточек", "Палltроник" или аналогичных можно проводить проверку герметичности установки и целостности фильтрэлементов с использованием этих приборов по соответствующей методике.

2.14. Для проведения испытания стерилизующей способности фильтрэлемента используют тест-культуру Pseudomonas diminuta ATCC 19146, представляющую собой мелкие кокковидные палочки размером (0,3-0,4) х (0,8-1,0) мкм преимущественно в виде одиночных клеток; грамотрицательна, не образует спор, характеризуется одиночными полярными жгутиками. На агаризованной питательной среде культура образует колонии светло-бежевого цвета, выпуклые, блестящие, с ровными краями. При росте в жидкой питательной среде часто образует пленку на поверхности среды.

2.15. Тест-культуру Pseudomonas diminuta ATCC 19146 выращивают при температуре 32^{0}С в течение 22-24 часов в солевом лактозном бульоне с целью получения суспензии культуры с концентрацией, равной 10^7 микроорганизмов в 1 мл среды.

2.16. Для проведения испытания от каждой партии фильтрэлементов отбирать не менее 1% от их общего количества.

3. ПРОВЕДЕНИЕ ИСПЫТАНИЯ

3.1. Залить в емкость 3 6000 мл суспензии культуры Pseudomonas diminuta ATCC 19146 с концентрацией 10^7 микроорганизмов в 1 мл.

3.2. Закрыть клапан К 8, а клапаны К 1, К 2, К 5 - К 7, К 10 открыть и проводить фильтрацию при давлении, не превышающем 0,1 МПа (1,0 кгс/см^2).

3.3. По окончании фильтрации суспензии через фильтр 4 закрыть клапаны К 2, К 5 - К 7, К 13, присоединить источник давления 1 с помощью быстросъемного фланцевого соединения к фильтру 5.1, открыть клапаны К 12, К 8 и отфильтровать фильтрат из сборника 6 через фильтр 7.2.

3.4. Закрыть клапан К 1, снять остаточное давление в системе, для чего открыть клапан К 13, и отсоединить источник давления 1 от фильтра 5.1.

3.5. Залить в емкость 3 не менее 5000 мл стерильной воды очищенной.

3.6. Закрыть клапаны К 8, К 10, К 12, К 13, а клапаны К 1, К 2, К 5 - К 7, К 9 открыть и проводить фильтрацию промывной воды при давлении 0,1 МПа (1.0 кгс/см^2).

3.7. По окончании фильтрации промывной воды через фильтр 4 проводить фильтрацию через фильтр 7.3, *аналогично п.п.*3.3 - 3.4.

3.8. Контрольные мембраны из фильтров 7.1 - 7.3 поместить в чашки Петри с питательным агаром.

3.9. Посевы инкубировать при температуре 32^{0}С в течение 2-3 суток.

3.10. По окончании испытания провести обеззараживание установки и передать ее в помещение мойки.

3.11. Установку разобрать, все узлы установки тщательно промыть и подготовить к следующему испытанию.

4. УЧЕТ РЕЗУЛЬТАТОВ

4.1. Оценку результатов испытания стерилизующей способности фильтрэлемента проводят по наличию или отсутствию роста колоний тест-культуры Pseudomonas diminuta ATCC 19146 на контрольных мембранных фильтрах.

4.2. При появлении колоний тест-культуры на контрольных мембранных фильтрах следует сосчитать их количество и провести идентификацию.

4.3. Наличие роста колоний тест-культуры и (или) посторонней микрофлоры на контрольном мембранном фильтре 7.1 свидетельствует о неудовлетворительной отмывке и стерилизации установки перед проведением испытания.

4.4. Фильтрэлемент обладает абсолютной стерилизующей способностью при условии отсутствия роста колоний тест-культуры Pseudomonas diminuta ATCC 19146 на контрольных мембранных фильтрах 7.2 и 7.3.

4.5. При наличии роста колоний тест-культуры хотя бы на одном из контрольных фильтров 7.2 или 7.3 и отсутствии роста на фильтре 7.1 испытуемый фильтрэлемент считают неудовлетворяющим требованиям по абсолютной стерилизующей способности. Испытание следует повторить.

4.6. При повторном обнаружении роста колоний тест-культуры на контрольных фильтрах партия фильтрэлементов бракуется.

gost.e-ecolog.ru