

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ОРГАНИЗАЦИЯ И КОНТРОЛЬ ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ
СРЕДСТВ СТЕРИЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА
МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ
МУ 42-51-1-93 + МУ 42-51-26-93**

(с изм., внесенными методическими указаниями МУ 64-09-001-2002,

утв. распоряжением Минпромнауки РФ от 15.04.2003 N P-14)

Утверждены начальником Управления по стандартизации и контролю качества лекарственных средств и изделий медицинской техники с инспекцией по качеству Министерства здравоохранения Российской Федерации 8 февраля 1993 года.

Сборник методических указаний "Организация и контроль производства лекарственных средств. Стерильные лекарственные средства" разработан в развитие "Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP)" (РД 64-125-91). Сборник существенно отличается по содержанию от ранее издававшегося сборника методических указаний "Организация и контроль производства лекарственных средств в асептических условиях" (МУ 64-3-74-83 + МУ 64-3-100-83).

Сборник содержит 26 методических указаний по различным вопросам подготовки, проведения и контроля процесса производства стерильных лекарственных средств. Кроме того, в сборнике представлена подробная классификация производственных помещений в соответствии с требованиями РД 64-125-91.

Методические указания рекомендуются для фармацевтических предприятий, выпускающих следующие готовые лекарственные средства:

- инъекционные жидкие и сухие лекарственные средства во флаконах и ампулах,
- инфузионные растворы и кровезаменители,
- вакцины и сыворотки,
- глазные капли и мази,
- стерильные лекарственные средства для местного применения (имплантаты, присыпки, мази, гели и др.).

МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ ПОДГОТОВКА И НОРМИРОВАНИЕ ЧИСТОТЫ ВЕНТИЛЯЦИОННОГО ВОЗДУХА ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ ПОМЕЩЕНИЙ МУ 42-51-1-93

1. Общие положения

1.1. Методические указания устанавливают порядок подготовки вентиляционного воздуха, поступающего в помещения 1-3 классов чистоты производства стерильных лекарственных средств ("чистые" помещения).

1.2. Под вентиляционным воздухом подразумевается воздух очищенный от механических частиц и микроорганизмов в системе подготовки двух или трехступенчатой фильтрации и поступающий в помещения производства стерильных лекарственных средств через фильтры тонкой очистки.

1.3. "Чистые" производственные помещения должны иметь эффективную систему приточной и вытяжной вентиляции с контролирующим воздушный поток оборудованием и приборами для измерения температуры влажности эффективности фильтрации и перепада давления на фильтрах.

1.4. В производственных помещениях и в зоне выполнения технологических операций устанавливаются четыре класса чистоты воздушной среды по содержанию механических частиц и микроорганизмов (таблица 1) и три состояния "чистых" помещений "построенное", "покоя" и "рабочее". Под "построенным" подразумевается "чистое" помещение, полностью построенное и готовое к использованию со всеми присоединенными и действующими коммуникациями, но без действующего производственного оборудования и без рабочего персонала. "Покоя" - это полностью построенное "чистое" помещение с установленным в нем производственным оборудованием готовым к эксплуатации. "Рабочее" - это "чистое" помещение со всеми действующими коммуникациями, оборудованием и с нормально функционирующим рабочим персоналом.

1.5. При проектировании помещений 4 класса чистоты следует руководствоваться государственными нормами в частности СНиП 2.04.05-86 "Отопление, вентиляция и кондиционирование", СНиП 2.09.04-87 "Административные и бытовые здания", ГОСТ 12.005-88 "Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны".

1.6. Системы подготовки стерильного вентиляционного воздуха для "чистых" помещений следует проектировать исходя из специальных технологических требований к операциям и помещениям производства стерильных лекарственных средств соответственно приведенной классификации (таблица 1), руководствуясь вышеуказанными документами, а также Правилами организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP) РД 64-125-91 и "Инструкцией по строительному проектированию предприятий медицинской и микробиологической промышленности" ВСН 64-064-88.

1.7. Проектирование взрыво- и пожароопасных помещений следует проводить с учетом дополнительных требований, изложенных в "Общих правилах взрывобезопасности" СНиП 2.01.02-85 СНиП 2.09.02-85.

Не является официальной версией, бесплатно предоставляется членам Ассоциации лесопользователей Приладожья, Поморья и Прионежья – www.alppp.ru. Постоянно действующий третейский суд.

2. Подготовка вентиляционного воздуха

2.1. Воздухозаборные устройства приточной вентиляции следует располагать на высоте не менее 2 м над крышей в местах с максимальной чистотой воздуха с учетом направлений господствующих ветров и архитектурно-планировочных решений.

2.2. Расчетную производительность систем вентиляции и кондиционирования воздуха следует определять из условий, необходимых для обеспечения требуемых параметров: скорости потока воздуха, чистоты воздуха, влажности и температуры в рабочей зоне с учетом принятой схемы организации воздухообмена. Кратность воздухообмена в помещениях пропорциональна удельному тепловыделению (количество тепла на единицу площади) и обратно пропорциональна высоте помещения.

2.3. Очистка приточного воздуха должна быть ступенчатой. Количество ступеней очистки обуславливается требуемой чистотой воздушной среды помещения.

2.4. В помещения 4 класса чистоты подают воздух, прошедший одну ступень очистки в ячейковых фильтрах типа ФЯВ или ФЯП.

2.5. Очистка воздуха, подаваемого в помещения 3 класса чистоты, должна быть двухступенчатой. На первой ступени могут быть использованы мешочные фильтры типа ФМ, ячейковые фильтры типа ФЯЛ или сухие рулонные фильтры типа ФРП, на второй - ячейковые фильтры типа ФЯЛ, ЛАИК, комбинированные фильтры типа 4Ф или более эффективные фильтры зарубежного производства типа НЕРА, снаряженные стекловолокнистыми фильтрующими материалами. Фильтры устанавливаются:

первая ступень - на входе в кондиционер или в приточную камеру, вторая ступень - непосредственно перед воздухораздаточными устройствами.

2.6. Очистка воздуха, подаваемого в помещения 1 и 2 классов чистоты, должна быть трехступенчатой. На первой ступени применяются ячейковые фильтры типа ФЯВ или ФЯП, на второй - сухие рулонные фильтры типа ФРП, на третьей - ячейковые фильтры типа ФЯЛ, ЛАИК, комбинированные фильтры типа 4 Ф или фильтры типа НЕРА, VERA или ULPA.

2.7. Зона 1 класса чистоты создается "чистыми" камерами ламинарного потока стерильного воздуха, который поступает в

-1

рабочую зону со скоростью (0,3-0,6) м/с. Камеры устанавливаются в помещениях 2 класса чистоты для защиты наиболее ответственных технологических операций.

Помещения 1 класса чистоты организуются с помощью специального оборудования, создающего горизонтальные или вертикальные ламинарные потоки стерильного воздуха во всем объеме помещений.

В настоящее время ОКБ ТБМ (г. Кириши) производит различные виды пылезащитного оборудования, в том числе "чистые камеры" с подачей вертикального ламинарного потока и "чистые

Не является официальной версией, бесплатно предоставляется членам Ассоциации лесопользователей Приладожья, Поморья и Прионежья – www.alppp.ru. Постоянно действующий третейский суд.

столы" с подачей вертикального или горизонтального ламинарного потока стерильного воздуха, а также двухзонные пылезащитные камеры и воздухоочистители передвижные типа "Фломастер".

2.8. В помещениях 1-3 классов чистоты создается многократный воздухообмен (таблица 1), что обеспечивает требуемую чистоту воздушной среды помещений.

2.9. В каждой ступени очистки следует предусмотреть штуцеры для отбора проб воздуха для определения концентраций механических частиц до и после фильтра.

2.10. Производительность системы вытяжной вентиляции должна составлять 80-90% от производительности системы приточной вентиляции для обеспечения подпора воздуха в "чистых" помещениях в соответствии с таблицей 1.

2.11. Комфортная температура в "чистых" помещениях поддерживается на уровне (21+/-2) град. С зимой и (23+/-2) град. С летом, относительная влажность воздуха - в пределах 30-50% с учетом технологических требований. В помещениях 4 класса чистоты относительная влажность воздуха составляет 40-60% (по ГОСТ 12.1.005-88).

3. Кондиционирование вентиляционного воздуха

3.1. Для кондиционирования воздуха т.е. достижения заданных параметров температуры и влажности применяются различные системы кондиционирования: центральные, однотрубные, с зональными доводками.

3.2. Система кондиционирования должна состоять из следующих элементов:

- воздушный клапан;
- фильтр грубой очистки;
- калорифер парового подогрева;
- приточный вентилятор;
- воздухоохладитель;
- увлажнительное устройство;
- калорифер вторичного подогрева;
- фильтр тонкой очистки;
- воздухораспределительное устройство;
- воздухозаборная решетка, вытяжной вентилятор.

3.3. Увлажнение воздуха следует проводить очищенным паром, полученным из стерильной дистиллированной воды. Он должен быть слегка перегретым либо в самой системе, либо в автономных парогенераторах или пароувлажнителях и не должен содержать механических включений.

3.4. Для охлаждения воздуха рекомендуются поверхностные воздухоохладители непосредственного испарения хладагента или водяные поверхностные воздухоохладители.

Не является официальной версией, бесплатно предоставляется членам Ассоциации лесопользователей Приладожья, Поморья и Прионежья – www.alppp.ru. Постоянно действующий третейский суд.

3.5. Нагрев воздуха в системах кондиционирования осуществляется в калориферах. Для дополнительного подогрева стабилизирующего заданные параметры воздуха рекомендуется в качестве теплоносителя вода с постоянными параметрами.

3.6. Для кондиционирования воздуха могут применяться система типа "Катабар" или другие аналогичные системы, в которых используются осушающие вещества в жидкой фазе, обладающие бактерицидным эффектом. Подобные системы позволяют достигнуть резкого снижения загрязнения воздуха механическими частицами и микроорганизмами.

3.7. Системы кондиционирования воздуха с одинаковыми параметрами для взаимозаменяемости следует блокировать между собой по приточным воздуховодам с учетом категории пожароопасности. В случае невозможности блокировки необходимо проектировать не менее двух кондиционеров, каждый с производительностью не менее 50% от общей.

3.8. Воздуховоды, клапаны и другие элементы системы кондиционирования воздуха изготавливаются:

- из стали от кондиционеров до фильтров второй ступени,
- из нержавеющей стали марки 08Х13, анодированного алюминия или титановых сплавов - от фильтров второй ступени до раздачи включая плафоны,
- из стали 3 или оцинкованной стали - при одноступенчатой схеме очистки воздуха.

3.9. Системы вентиляции и кондиционирования воздуха должны иметь автоматическое регулирование, контроль, блокировку и дистанционное управление со световой сигнализацией.

3.10. Системы вентиляции и кондиционирования воздуха с комплектом фильтров и пылезащитного оборудования после монтажных и наладочных работ сдаются в эксплуатацию с обязательной проверкой на эффективность по всем показателям, включая очистку воздуха от пыли. В этом случае состояние "чистых" помещений отвечает понятию "построенное", при котором предусматривается уменьшение норм максимально допустимого содержания частиц в воздухе.

4. Обработка системы подготовки воздуха

4.1. В помещениях 1 и 2 классов чистоты воздуховоды приточного воздуха должны отсутствовать, а фильтры тонкой очистки воздуха должны быть расположены непосредственно в месте подачи воздуха в помещение и тщательно загерметизированы по периметру корпуса фильтра с помощью фильтрующего материала или специального герметика.

4.2. После установки новых фильтров тонкой очистки воздуха их следует продуть в течение 4-6 часов, при этом в вентиляционную камеру для обработки всей системы устанавливают лотки из нержавеющей стали с раствором формалина (массовая доля 5%) слоем около 2 см. Персонал при этом не работает. В процессе эксплуатации фильтры тонкой очистки воздуха не подвергаются обработке и со временем подлежат замене на новые.

4.3. В помещениях 3 класса чистоты допускается наличие воздуховодов, поверхности которых должны выдерживать обработку дезинфицирующими растворами в соответствии с МУ 42-51-5-93 и МУ 42-51-6-93.

**НОРМИРОВАНИЕ ЧИСТОТЫ ВОЗДУШНОЙ СРЕДЫ ПОМЕЩЕНИЙ
ПРОИЗВОДСТВА СТЕРИЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

Класс чистоты помещений	Максимально допустимое количество частиц в 1 куб. м воздуха размером		Максимально допустимое количество жизнеспособных микроорганизмов в 1 куб. м воздуха	Условия воздухообмена в помещениях	
	$\geq 0,5$ мкм	≥ 5 мкм		Кратность обмена в час	Подпор. Мм вод.С т.
1	3500	0	Менее 1	Более 40	3,0-5,0
2	350000	2000	50	20-40	3,0-5,0
3	3500000	20000	100	Более 10	1,5-2,0
4	По ГОСТ 12.1.005-88				

Примечания:

1. Нормы, приведенные в таблице, должны достигаться в любой части помещения в состоянии "покоя" и в зоне, непосредственно окружающей открытый продукт, в состоянии "рабочее". В состоянии "построенное" предусматривается уменьшение норм на 10%.

2. Максимально - допустимое количество механических частиц в помещениях 1-3 классов чистоты соответствует нормам классов 100, 10000 и 100000 Федерального стандарта США 209 Д.

3. При необходимости производство может быть организовано в помещениях с более высокой степенью чистоты воздуха, которая достигается применением дополнительных ступеней очистки и специальных конструкций.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ
ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВОЗДУШНЫХ ФИЛЬТРОВ МУ 42-51-2-93**

1. Общие положения

1.1. Методические указания устанавливают порядок отбора проб и определения эффективности работы воздушных фильтров системы подготовки вентиляционного воздуха для помещений 1-3 классов чистоты производства стерильных лекарственных средств.

1.2. Под эффективностью работы воздушных фильтров подразумевается:

- для фильтров грубой и промежуточной очистки воздуха - разность между 100% и величиной коэффициента проскока, представляющего собой процентное отношение концентрации механических частиц размером (0,5 мкм в воздухе после фильтра (С2) к концентрации тех же частиц в воздухе до фильтра (С1);

- для фильтров тонкой очистки воздуха - концентрация механических частиц размером (0,5 мкм в воздухе после фильтра (С2).

1.3. Контроль эффективности воздушных фильтров рекомендуется осуществлять с помощью приборов, работа которых основана на фотоэлектрическом принципе детекции частиц (типа АЗ, ПКЗВ и др.).

1.4. Техническое обслуживание прибора должно осуществляться представителем службы КИП согласно инструкции по эксплуатации. Не реже 1 раза в год необходимо проводить проверку прибора.

1.5. Персонал, проводящий отбор проб воздуха непосредственно в "чистых" помещениях, должен работать в стерильной технологической одежде из безворсовой ткани и в перчатках.

2. Подготовка к проведению испытания

2.1. Персонал, осуществляющий контроль, должен быть ознакомлен с инструкцией по эксплуатации прибора и правилами техники безопасности.

2.2. В случае использования прибора типа АЗ (например АЗ-5, АЗ-6) перед началом работы необходимо провести калибровку прибора по указанному в паспорте размеру частиц и проверку собственного фона прибора согласно разделу "Подготовка к работе" инструкции по эксплуатации.

2.3. В случае использования прибора типа ПКЗВ (например ПКЗВ-905-1) перед началом работы необходимо провести проверку собственного фона прибора согласно разделу "Подготовка к работе" инструкции по эксплуатации.

2.4. Перед подачей прибора в "чистое" помещение его необходимо протереть салфеткой из безворсовой ткани с заделанными краями, смоченной спиртом этиловым (объемная доля 76%).

2.5. Передача прибора в производственные помещения 1 и 2 классов чистоты должна осуществляться через воздушный шлюз для материалов. Передачу прибора в производственные помещения 3 класса чистоты желательно также осуществлять через воздушный шлюз для материалов.

3. Проведение испытания

3.1. Отбор проб воздуха до или после фильтров грубой и промежуточной очистки необходимо проводить из специальных штуцеров, которые должны быть установлены в воздуховодах. Для измерения концентрации частиц в воздухе необходимо открыть вентиль на отборном штуцере и продуть воздух в течение 2-3 минут, затем соединить штуцер воздуховода с входным штуцером прибора с помощью подготовленного резинового шланга.

3.2. Отбор проб воздуха после фильтра тонкой очистки проводится в трех точках на расстоянии 1-2 см от его поверхности. Для измерения концентрации частиц в воздухе необходимо соединить один конец резинового шланга с входным штуцером прибора, а другой - с входящей в комплект принадлежностей воронкой для отбора проб, и поднести воронку к поверхности фильтра.

3.3. Измерение концентрации частиц в воздухе после фильтра тонкой очистки необходимо проводить, убедившись в герметичности фильтра, для чего воронкой для отбора проб трижды провести вдоль периметра корпуса фильтра. В случае герметичности показания прибора будут неизменными. В противном случае, при резких изменениях показаний прибора, необходимо провести работу по герметизации фильтра в соответствии с МУ 42-51-1-93.

3.4. В случае использования прибора типа АЗ анализ следует проводить в соответствии с разделом "Измерение высоких и низких концентраций аэрозолей" инструкции по эксплуатации. Включить насос, установить номинальный расход воздуха и пропустить через прибор воздух в течение 5 минут. Затем провести замеры концентрации механических частиц в воздухе сначала по каналу непрерывного измерения. Убедившись, что концентрация не превышает пределов измерения по дозированному каналу, не менее 3-х раз провести измерения по этому каналу.

3.5. В случае использования прибора типа ПКЗВ анализ следует проводить в соответствии с разделом "Порядок работы" инструкции по эксплуатации. Включить насос, установить номинальный расход воздуха и пропустить через прибор воздух в течение 5 минут. Затем не менее трех раз провести замеры концентрации механических частиц в воздухе по всем размерным диапазонам - 0,5-1 мкм, 1-2 мкм, 2-5 мкм, 5-10 мкм, 10-25 мкм, > 25 мкм.

4. Учет результатов

4.1. В случае использования прибора типа АЗ определить концентрацию механических частиц размером $\geq 0,5$ мкм до фильтров (С1) и после фильтров (С2) как среднее значение из трех измерений.

4.2. В случае использования прибора типа ПКЗВ определить концентрацию механических частиц размером $\geq 0,5$ мкм до фильтров (С1) и после фильтров (С2) как сумму средних значений из трех измерений по каждому размерному диапазону.

4.3. Рассчитать коэффициент проскока частиц через фильтры по формуле:

С2

$$K_{пр} = \frac{C_2}{C_1} \times 100\%$$

4.4. Рассчитать эффективность работы фильтров грубой и промежуточной очистки воздуха:

$$\Theta = 100\% - K_{гр}$$

4.5. Значения эффективности работы фильтров системы подготовки вентиляционного воздуха должны составлять:

- не менее 70% для фильтров грубой очистки,
- не менее 90% для фильтров промежуточной очистки.

Для фильтров тонкой очистки допускается не более 3500 частиц/куб. м.

4.6. В случае отклонений от предусмотренных норм следует провести работу по замене фильтров на новые.

МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ КОНТРОЛЬ ЧИСТОТЫ ВОЗДУХА И КЛАССИФИКАЦИЯ ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ ПОМЕЩЕНИЙ МУ 42-51-3-93

1. Общие положения

1.1. Методические указания устанавливают порядок отбора проб и проведения контроля чистоты воздуха помещений 1-3 классов чистоты производства стерильных лекарственных средств.

1.2. Под чистотой воздуха подразумевается содержание в нем определенного количества механических частиц полидисперсного состава.

1.3. В таблице 1 приведена классификация помещений производства стерильных лекарственных средств в зависимости от выполняемых в них технологических операций и необходимой для этого чистоты воздуха.

1.4. Контроль чистоты воздуха производственных помещений рекомендуется осуществлять с помощью приборов, работа которых основана на фотоэлектрическом принципе детекции частиц (типа АЗ ПКЗВ и др.).

Не является официальной версией, бесплатно предоставляется членам Ассоциации лесопользователей Приладожья, Поморья и Прионежья – www.alppp.ru. Постоянно действующий третейский суд.

1.5. Техническое обслуживание прибора должно проводиться представителем службы КИП согласно инструкции по эксплуатации. Не реже 1 раза в год необходимо проводить поверку прибора.

1.6. Персонал, осуществляющий контроль, должен работать в стерильной технологической одежде из безворсовой ткани и в перчатках.

2. Подготовка к проведению испытания

2.1. Персонал осуществляющий контроль, должен быть ознакомлен с инструкцией по эксплуатации прибора и правилами техники безопасности.

2.2. В случае использования прибора типа АЗ (например АЗ-5 АЗ-6) перед началом работы необходимо провести калибровку прибора по указанному в паспорте размеру частиц и проверку собственного фона прибора согласно разделу "Подготовка к работе" инструкции по эксплуатации.

2.3. В случае использования прибора типа ПКЗВ (например ПКЗВ-905-1) перед началом работы необходимо провести проверку собственного фона прибора согласно разделу "Подготовка к работе" инструкции по эксплуатации.

2.4. Перед передачей прибора в "чистое" помещение его необходимо протереть салфеткой из безворсовой ткани с заделанными краями смоченной спиртом этиловым (объемная доля 76%).

2.5. Передача прибора в производственные помещения 1 и 2 классов чистоты должна осуществляться через воздушный шлюз для материалов. Передачу прибора в производственные помещения 3 класса чистоты желательно также осуществлять через воздушный шлюз для материалов.

2.6. Контроль чистоты воздуха должен проводиться не реже 2 раз в неделю перед началом работы в каждой из рекомендованных ниже точек:

в помещении площадью до 15 кв. м - проба в точке 1 (рис. 1)

в помещении площадью (15-100) кв. м - пробы в точках 2, 4

в помещении площадью более 100 кв. м - пробы в точках 1,2,3,4,5.

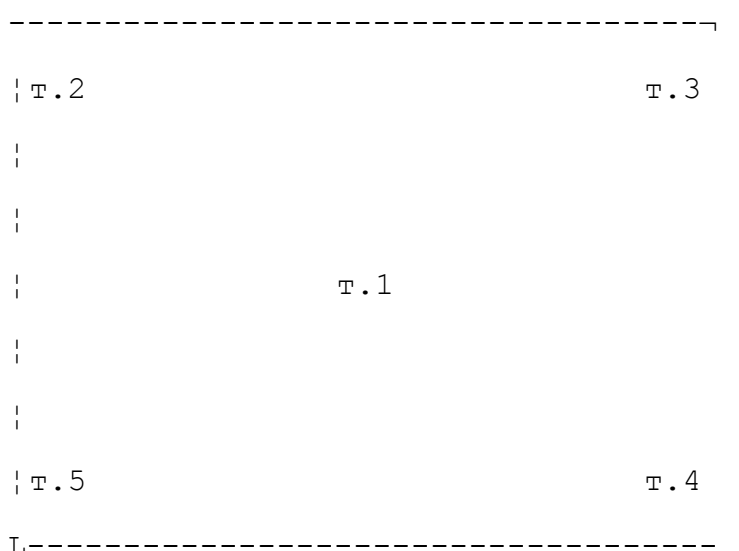


Рис.1

- в узких длинных помещениях (с отношением ширины к длине $\geq 1:5$) пробы в точках 1,2,3 и т.д. на расстоянии не более 5 м друг от друга (рис. 2)

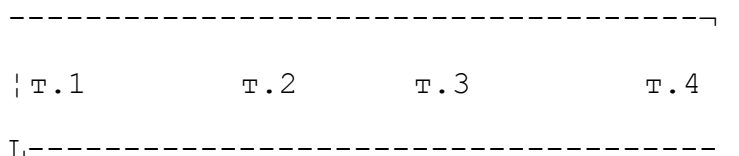


Рис.2

3. Проведение испытания

3.1. Измерение концентрации механических частиц рекомендуется начинать с самого "чистого" производственного помещения, чтобы предотвратить засорение камеры прибора.

3.2. В случае использования прибора типа АЗ анализ следует проводить в соответствии с разделом "Измерение высоких и низких концентраций аэрозолей" инструкции по эксплуатации. Включить насос, установить номинальный расход воздуха и пропустить через прибор воздух в течение 5 минут. Затем провести замеры концентрации механических частиц в воздухе сначала по каналу непрерывного измерения. Убедившись, что концентрация не превышает пределов измерения по дозированной каналу, не менее трех раз провести измерения по этому каналу.

3.3. В случае использования прибора типа ПКЗВ анализ следует проводить в соответствии с разделом "Порядок работы" <*> инструкции по эксплуатации. Включить насос, установить номинальный расход воздуха и пропустить через прибор воздух в течение 5 минут. Затем не менее трех раз провести замеры концентрации механических частиц в воздухе по всем размерным диапазонам:

0,5-1 мкм, 1-2 мкм, 2-5 мкм, 5-10 мкм, 10-25 мкм, >25 мкм.

4. Учет результатов

4.1. В случае использования прибора типа АЗ определить концентрацию механических частиц размером $\geq 0,5$ мкм и ≥ 5 мкм в каждой контролируемой точке как среднее значение из трех измерений. Затем определить чистоту воздуха контролируемого помещения как среднее значение

концентраций частиц указанного размера во всех точках отбора проб воздуха.

4.2. В случае использования прибора типа ПКЗВ:

- определить концентрацию механических частиц размером $\geq 0,5$ мкм в каждой контролируемой точке как сумму средних значений из трех измерений по каждому размерному диапазону:

- определить концентрацию механических частиц размером ≥ 5 мкм в каждой контролируемой точке как сумму средних значений из трех измерений по четвертому, пятому и шестому размерным диапазонам:

- определить чистоту воздуха контролируемого помещения как среднее значение концентраций частиц указанного размера во всех точках отбора проб воздуха.

4.3. Учет результатов рекомендуется проводить в соответствии с таблицами 2 и 3 в которых приведены примеры записи результатов измерений концентрации частиц с помощью приборов типа АЗ и ПКЗВ.

4.4. Класс чистоты помещения считается достигнутым, если полученные результаты не превышают значений указанных в таблице 1 "Классификация помещений производства стерильных лекарственных средств".

Таблица 1

КЛАССИФИКАЦИЯ ПОМЕЩЕНИЙ ПРОИЗВОДСТВА СТЕРИЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Класс чистоты помещений	Название помещений и технологических операций	Максимально допустимое количество в 1 куб. м воздуха		
		частиц размером ≥ 5 мкм	жизнеспособных микроорганизмов размером ≥ 5 мкм	жизнеспособных микроорганизмов размером ≥ 5 мкм
1	2	3	4	5
1	Локальные зоны или помещения для проведения следующих операций: - розлив растворов в ампулы, флаконы, бутылки или другие емкости для получения инъекционных инфузионных глазных и других стерильных лекарственных средств - фасовка стерильных порошков во флаконы, бидоны и другие емкости - запайка ампул предупорка и упорка флаконов, бутылок или	3500	0	менее 1

Не является официальной версией, бесплатно предоставляется членам Ассоциации лесопользователей Приладожья, Поморья и Прионежья – www.alppp.ru. Постоянно действующий третейский суд.

- других емкостей
- загрузка ампул, флаконов или других емкостей на лиофилизацию и их выгрузка
- сборка стерилизующих фильтров и съемных узлов оборудования перед стерилизацией
- выгрузка стерильных материалов первичной упаковки (в том числе бидонов) после стерилизации
- отбор проб стерильных продуктов, полупродуктов или материалов
- проведение контроля стерильности и содержания механических включений

2 а) Помещения, в которых организованы локальные зоны 1 класса чистоты 350000 2000 50

- б) Помещения для проведения следующих операций:
- стерилизующая фильтрация растворов
 - лиофильная сушка растворов
 - загрузка стерилизуемых в первичной упаковке растворов на стерилизацию
 - обкатка укупоренных флаконов колпачками
 - приготовление, фасовка и укупорка нестерилизуемых в первичной упаковке местных лекарственных средств
 - стерильная кристаллизация и сушка стерильных кристаллических порошков в полифункциональном оборудовании
 - хранение стерильных материалов первичной упаковки
 - отбор проб нестерильных продуктов, полупродуктов или материалов
 - сушка и упаковка технологической одежды для персонала производственных помещений 1-3 классов чистоты
 - выгрузка после стерилизации и хранение стерильной технологической одежды и перчаток для персонала производственных помещений 1 и 2 классов чистоты
 - 2-ое отделение помещения подготовки и 2-ая умывальная для пер-

	сонала производственных помещений 1 и 2 классов чистоты			
	- слесарная мастерская для производственных помещений 1 и 2 классов чистоты			
3	<p>Помещения для проведения следующих операций:</p> <ul style="list-style-type: none"> - приготовление и предварительная фильтрация растворов - приготовление, фасовка, укупорка и загрузка на стерилизацию стерилизуемых в первичной упаковке местных лекарственных средств - выгрузка лекарственных средств после стерилизации - мойка и загрузка на стерилизацию материалов первичной упаковки (в том числе бидонов) - разборка и мойка стерилизующих фильтров - хранение лекарственных веществ и вспомогательных материалов - стерилизующая фильтрация дезинфицирующих растворов - осмотр перед стиркой и стирка технологической одежды, подготовка перчаток, загрузка одежды и перчаток на стерилизацию - выгрузка и хранение стерильной технологической одежды для персонала производственных помещений 3 класса чистоты - 2-ое отделение помещения подготовки и 2-ая умывальная для персонала производственных помещений 3 класса чистоты - слесарная мастерская для производственных помещений 3 класса чистоты - отбор проб полупродуктов или материалов - лаборатория 	3500000	20000	100
4	<p>Помещения для проведения следующих операций:</p> <ul style="list-style-type: none"> - распылительная сушка растворов - просмотр, маркировка и упаковка готовой продукции - хранение готовой продукции - приготовление и предварительная фильтрация дезинфицирующих растворов 	По ГОСТ 12.1.005-88		

Не является официальной версией, бесплатно предоставляется членам Ассоциации лесопользователей Приладожья, Поморья и Прионежья – www.alppp.ru. Постоянно действующий третейский суд.

- 1-ое отделение помещения подготовки и 1-ая умывальная для персонала производственных помещений 1-3 классов чистоты
- слесарная мастерская для производственных помещений 4 класса чистоты
- бытовые помещения

Таблица 2

**ПРИМЕР ЗАПИСИ РЕЗУЛЬТАТОВ ИЗМЕРЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ
МЕХАНИЧЕСКИХ ЧАСТИЦ В ВОЗДУХЕ "ЧИСТЫХ" ПОМЕЩЕНИЙ
С ПОМОЩЬЮ ПРИБОРА ТИПА АЗ**

№ п/п	Размерный диапазон, мкм	Количество частиц в 1 л воздуха в контролируемой точке (показания прибора)					Расчетное количество частиц (среднее) в воздухе помещения	
		т.1	т.2	т.3	т.4	т.5	в 1 л	в 1 куб. м
1.	25.06.91	Помещение фасовки стерильных порошков во флаконы						
	≥0,5	404	210	403	388	380		
		398	185	426	359	360		
		398	130	410	401	310		
	среднее	400,0	175,0	413,0	382,0	350,0	344,14 344140	

>=5	0	1	2	2	2			
	1	1	1	0	0			
	0	0	2	1	0			
среднее	0,3	0,7	1,7	1,0	0,7	0,88	880	

Таблица 3

**ПРИМЕР ЗАПИСИ РЕЗУЛЬТАТОВ ИЗМЕРЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ
МЕХАНИЧЕСКИХ ЧАСТИЦ В ВОЗДУХЕ "ЧИСТЫХ" ПОМЕЩЕНИЙ
С ПОМОЩЬЮ ПРИБОРА ТИПА ПКЗВ**

N п/п	Размер- ный диапа- зон, мкм	Количество частиц в 1 л воздуха в контролируемой точке (показания прибора)					Расчетное количество частиц (среднее) в воздухе помещения		
		т.1	т.2	т.3	т.4	т.5	в 1 л	в 1 куб. м	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	
1	25.06.91	Помещение мойки и загрузки на стерилизацию материалов первичной упаковки							
	0,5-1	3243	3062	2998	2974	3192			
		3119	3140	3200	3053	3039			

	3301	2987	3165	3142	3168		
среднее	3221,0	3063,0	3454,3	3056,3	3133,0	3185,52	3185520
+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+							
1-2	175	183	190	187	208		
	184	202	165	180	215		
	163	199	178	192	197		
среднее	174,0	194,7	177,7	186,3	206,7	187,88	187880
+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+							
2-5	28	30	21	25	24		
	31	33	25	27	22		
	26	29	23	30	28		
среднее	31,7	30,7	23,0	27,3	24,7	27,48	27480
+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+							
5-10	7	9	7	5	6		
8	6	11	12	8			
10	11	13	8	8			
среднее	8,3	8,7	10,3	8,3	7,3	8,58	8580
+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+							
10-25	1	0	1	2	0		
	2	0	1	1	1		
	1	1	1	2	0		
среднее	1,3	0,3	1,0	1,7	0,3	0,92	920
+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+							
>25	0	0	0	0	0		
	0	0	0	0	0		
	0	0	0	0	0		
среднее	0	0	0	0	0		
+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+							
Суммар-							
ный ре-							
зультат							
>= 0,5							3410380

МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ КОНТРОЛЬ МИКРОБНОЙ КОНТАМИНАЦИИ ВОЗДУХА ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ ПОМЕЩЕНИЙ МУ 42-51-4-93

1. Общие положения

1.1. Методические указания устанавливают порядок отбора проб и проведения контроля микробной контаминации воздуха помещений 1-3 классов чистоты производства стерильных лекарственных средств.

1.2. Под микробной контаминацией воздуха подразумевается количество микроорганизмов содержащихся в 1 куб. м воздуха помещений.

1.3. Контроль микробной контаминации воздуха в производственных помещениях рекомендуется осуществлять с помощью прибора для бактериологического анализа воздуха, например аппарата Кротова. Возможно использование каскадных импакторов типа БП-50/100/200 или универсального воздухозаборника Хафизовых - УВХ модель 4а.

1.4. Техническое обслуживание прибора должно проводиться представителем службы КИП согласно инструкции по эксплуатации.

1.5. Микробиолог, осуществляющий контроль, должен работать в стерильной технологической одежде из безворсовой ткани и в перчатках.

2. Подготовка к проведению испытания

2.1. Персонал, осуществляющий контроль, должен быть ознакомлен с инструкцией по эксплуатации прибора и правилами техники безопасности.

2.2. Перед передачей прибора в "чистое" помещение его необходимо протереть салфеткой из безворсовой ткани с заделанными краями, смоченной спиртом этиловым (объемная доля 76%).

2.3. Передача прибора в производственные помещения 1-2 классов чистоты должна

осуществляться через воздушный шлюз для материалов. Передачу прибора в производственные помещения 3 класса чистоты желательно также осуществлять через воздушный шлюз для материалов.

2.4. Контроль микробной контаминации воздуха производственных помещений должен проводиться не реже 2 раз в неделю перед началом работы в каждой из рекомендованных ниже точек:

- в помещении площадью до 15 кв. м - проба в точке 1 (рис. 1)
- в помещении площадью (15-100) кв. м - пробы в точках 2,4
- в помещении площадью более 100 кв. м - пробы в точках 1,2,3,4,5.

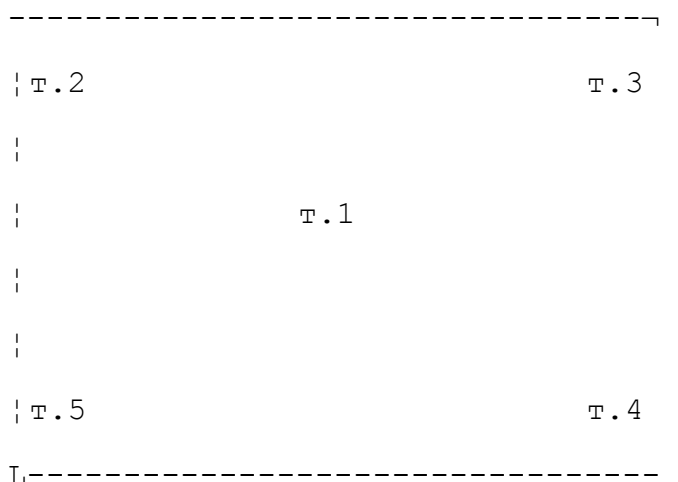


Рис . 1

- в узких длинных помещениях (с отношением ширины к длине (1:5) - пробы в точках 1,2,3 и т.д. на расстоянии не более 5 м друг от друга (рис 2).

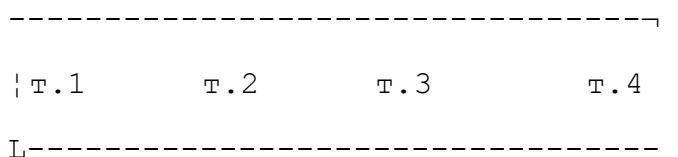


Рис . 2

2.5. В лаборатории в чашки Петри разливают не более чем по 15 мл 2% агаризованной питательной среды и выдерживают их при температуре (30-35) град. С в течение 24 часов. Проросшие чашки бракуют.

2.6. Для выявления роста микроорганизмов рекомендуется использовать мясо-пептонный агар (среда М-1 по ГФ XI изд.), питательные среды М-1 и М-2 для контроля микробной загрязненности.

Допускается использование других питательных сред способствующих выявлению роста

микроорганизмов.

3. Проведение испытания

3.1. Для отбора пробы воздуха открытую чашку Петри с питательной средой поместить в аппарат Кротова. Пробу необходимо отбирать в течение 5 минут при скорости прохождения воздуха через аппарат Кротова 40 л/м. В каждой точке помещения отобрать пробы воздуха на две параллельные чашки Петри.

3.2. После отбора проб воздуха во всех точках помещения чашки Петри поместить в термостаты и выдержать при температурах (20-25) град. С и (30-35) град. С в течение 2 суток.

4. Учет результатов

4.1. После окончания инкубации провести подсчет числа колоний грибов и бактерий выросших на поверхности питательной среды на каждых двух параллельных чашках Петри.

4.2. Рассчитать среднее арифметическое общего числа выросших колоний на всех параллельных чашках Петри.

4.3. Для определения микробной контаминации воздуха среднее арифметическое общего числа колоний умножить на 5.

4.4. Максимально допустимое содержание микроорганизмов в 1 м воздуха производственных помещений указано в таблице 1 "Классификация помещений производства стерильных лекарственных средств" МУ 42-51-3-93.

МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ ПОДГОТОВКА ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ ПОМЕЩЕНИЙ МУ 42-51-5-93

1. Общие положения

1.1. Методические указания устанавливают порядок подготовки к работе помещений 1-3 классов

Не является официальной версией, бесплатно предоставляется членам Ассоциации лесопользователей Приладожья, Поморья и Прионежья – www.alppp.ru. Постоянно действующий третейский суд.

чистоты производства стерильных лекарственных средств.

1.2. Под подготовкой производственных помещений к работе подразумевается комплекс мероприятий, состоящий из влажной уборки, дезинфекции и возможного УФ-облучения стен, полов и других поверхностей и направленный на достижение соответствующего класса чистоты помещений.

1.3. Подготовка производственных помещений делится на ежедневную и генеральную. Контроль качества подготовки следует проводить в соответствии с МУ 42-51-9-93.

1.4. Уборку и дезинфекцию производственных помещений следует проводить в специально предназначенных для этого резиновых перчатках, резиновых сапогах и резиновом фартуке, при необходимости - в респираторе.

2. Средства и материалы для уборки и дезинфекции

2.1. В качестве моющих средств рекомендуется применять средства типа "Прогресс", "Сульфенол", "Афол", а в качестве дезинфицирующих средств - пероксид водорода. "Гибитан", спирт этиловый, трикрезол. Допускается применение подходящих для этой цели дезинфицирующих средств зарубежного производства, например "Роккал" (Великобритания), "Эстостерил-1" (Эстония).

2.2. Необходимо чередовать дезинфицирующие средства для предотвращения появления устойчивых форм микроорганизмов. Дезинфицирующие растворы должны быть стерильными. Во избежание роста микроорганизмов разбавленные растворы следует хранить ограниченное время в чистых, плотно закрывающихся емкостях. Частично опорожненные емкости для хранения нельзя доливать свежеприготовленными растворами.

2.3. В качестве материалов для протирки стен рекомендуется применять поролоновые губки или салфетки с заделанными краями из капроновых тканей арт. 56003, 56020, 56326. Для протирки полов можно использовать тряпки с заделанными краями из суровых тканей арт. 6312, 6854, 6914, 6927.

2.4. Уборочные материалы и инвентарь (ведра, тряпки, швабры и т.д.) необходимо маркировать, хранить в специальном помещении и использовать строго по назначению.

2.5. После использования уборочные материалы в течение 2-3 часов обезвреживают замачиванием в растворе пероксида водорода (массовая доля 6%), растворе хлорамина Б (массовая доля 1%) или осветленном растворе хлорной извести (массовая доля 5%).

3. Ежедневная подготовка

3.1. Обработку производственных помещений 1 и 2 классов чистоты (влажную уборку и дезинфекцию) рекомендуется проводить раствором пероксида водорода (массовая доля 3%) с моющим средством (приготовление рабочих растворов описано в МУ 42-51-7-93).

3.2. Если в течение месяца при систематическом использовании указанного раствора состояние воздушной среды помещения соответствует требуемому классу чистоты, то массовую долю пероксида водорода в рабочем растворе можно снизить до 1%.

Не является официальной версией, бесплатно предоставляется членам Ассоциации лесопользователей Приладожья, Поморья и Прионежья – www.alppp.ru. Постоянно действующий третейский суд.

3.3. В случае обнаружения в воздухе помещения грибов массовую долю пероксида водорода в рабочем растворе следует увеличить до 4%, а при наличии спорообразующей микрофлоры - до 6%.

3.4. Ежедневная обработка должна проводиться после каждой смены влажным способом. Стены, двери и другие поверхности помещения следует протирать поролоновой губкой, обильно смоченной рабочим раствором из расчета (100-150) мл/кв. м, затем этим же раствором вымыть пол.

3.5. После окончания обработки помещение нужно освободить от персонала и включить настенные или потолочные бактерицидные лампы на 2 часа. Не менее, чем за 30 минут до начала работы, включить приточную, а затем и вытяжную вентиляцию.

3.6. Ежедневную подготовку производственных помещений 3 класса чистоты следует проводить аналогичным образом раствором пероксида водорода (массовая доля 1%) с моющим средством.

4. Генеральная подготовка

4.1. Обработку производственных помещений 1-2 классов чистоты необходимо проводить раствором пероксида водорода (массовая доля 6%) с моющим средством.

4.2. Если в течение месяца в воздухе помещения не обнаруживается спорообразующей микрофлоры и грибов, массовую долю пероксида водорода в рабочем растворе следует снизить до 3%.

4.3. Генеральная обработка должна проводиться влажным способом один раз в 5-6 дней. Стены, двери, потолок и другие поверхности следует орошать из гидропульта рабочим раствором из расчета (150-200) мл/кв. м. После окончания орошения помещение нужно закрыть на 30-40 минут, после чего удалить избыток раствора с помощью тряпок и губки. Особенно загрязненные места следует дополнительно вымыть этим же раствором.

4.4. После окончания обработки помещение нужно освободить от персонала и включить бактерицидные лампы на 10-12 часов. Не менее чем за 30 минут до начала работы включить приточную, а затем и вытяжную вентиляцию.

4.5. Генеральную подготовку производственных помещений 3 класса чистоты следует проводить раствором пероксида водорода (массовая доля 3%) с моющим средством. Стены, двери и другие поверхности помещения следует протирать поролоновой губкой, обильно смоченной рабочим раствором из расчета (100-150) мл/кв. м, затем этим же раствором вымыть пол.

5. Приготовление и использование других

дезинфицирующих средств

С целью чередования для дезинфекции производственных помещений рекомендуется применять дезинфицирующие средства "Гибитан", "Этостерил-1" и другие.

5.1. "Гибитан" - водный раствор хлоргексидина биглюконата (массовая доля 20%). Бесцветная

Не является официальной версией, бесплатно предоставляется членам Ассоциации лесопользователей Приладожья, Поморья и Прионежья – www.alppp.ru. Постоянно действующий третейский суд.

прозрачная жидкость без запаха, обладает мощным действием. Оказывает бактерицидное действие на грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы, предупреждает рост плесневых грибов и дрожжей, ингибирует липофильные вирусы. Выпускается в стеклянной или пластмассовой таре вместимостью до 5 литров. Стабилен при хранении при комнатной температуре.

Для обработки производственных помещений используют раствор хлоргексидина биглюконата (массовая доля 0,2%), который готовят путем разведения "Гибитана" водой очищенной в соотношении 1:100 (например, для приготовления 1 л рабочего раствора следует к 10 мл "Гибитана" добавить 990 мл воды). Поверхности помещения протирают поролоновой губкой, смоченной рабочим раствором из расчета 200 мл/м.

5.2. "Этостерил-1" - водный раствор надуксусной кислоты (массовая доля 14-16%). Бесцветная прозрачная жидкость с характерным резким запахом уксуса, с водой смешивается в любом соотношении. Плотность (1,08-1,20) г/см³ - температура затвердевания - 30 град. С, температура воспламенения 70 град. С. Обладает бактерицидным и вирулицидным действием, а также уничтожает дрожжевые и плесневые грибы. Выпускается в стеклянной или пластмассовой таре вместимостью до 5 литров, снабженной пробками с отверстиями для выхода кислорода. Хранят в закрытом темном помещении при температуре (0-10) град. С.

Для обработки производственных помещений используют раствор с массовой долей надуксусной кислоты (0,3-0,5)%, который готовят путем разведения "Этостерила-1" водой очищенной в соотношении 1:50 (например, для приготовления 1 л рабочего раствора следует к 20 мл "Этостерила-1" добавить 980 мл воды). Поверхности помещения протирают поролоновой губкой, смоченной рабочим раствором из расчета 300 мл/м.

Все работы по приготовлению рабочего раствора и дезинфекции проводят в спецодежде, защитных очках, респираторе, резиновых сапогах. При попадании раствора на кожу или слизистые оболочки глаз их необходимо промыть водопроводной водой или раствором питьевой соды (массовая доля 2%).

5.3. В настоящее время разработаны и выпускаются серийно установки типа "СТЕЛ" для синтеза моющих, дезинфицирующих и стерилизующих растворов, содержащих высокоактивные соединения хлора, водорода и кислорода. Получаемые растворы имеют высокие моющие, бактерицидные, вирулицидные и спороцидные свойства в отношении микроорганизмов типа кишечной палочки, золотистого стафилококка, синегнойной палочки, спорообразующих форм (*B.CIreus*), вируса полиомиелита и других патогенных и условно патогенных микроорганизмов, а также возбудителей особо опасных инфекций. Высокая проникающая способность, наличие высокоактивных гидроксильных групп и активного хлора обеспечивают быстрое действие растворов (в течение 5-30 минут). Срок хранения полученных растворов - до 3 месяцев.

Установки работают в проточном режиме с производительностью (30-100) л/ч, расходуя в среднем на 100 л раствора: водопроводную воду (100 л), хлорид натрия (1,5 кг), электроэнергию (0,5 кВт).

Применение установок типа "СТЕЛ" позволяет полностью отказаться или значительно сократить объем моющих и дезинфицирующих средств, традиционно применяемых для уборки помещений, мойки оборудования и инвентаря, для дезинфекции и стерилизации предметов из металла, стекла, резины, пластмасс; поверхностей, покрытых пластиком, стеклом, масляной краской, линолеумом; тканей; рук.

Государственный Комитет санитарно-эпидемиологического надзора России решением от 10.07.91 М-05РС/1928 согласовал технические условия и разрешил предприятиям НПО "Экран", СП "АС" и МП "Экомед" (г.Москва) серийный выпуск установок типа "СТЕЛ". Растворы, приготовленные

Не является официальной версией, бесплатно предоставляется членам Ассоциации лесопользователей Приладожья, Поморья и Прионежья – www.alppp.ru. Постоянно действующий третейский суд.

на этих установках, допускаются к применению для мойки, дезинфекции и стерилизации в соответствии с методическими рекомендациями и инструкциями по эксплуатации установок, входящими в комплект оборудования.

Для заключения договора об изготовлении, поставке и техническом обслуживании установок "СТЕЛ", а также обучении методике работы, следует представить заявку по адресу: 105275, Москва, а/я 114, МП "Экомед".

МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ ПОДГОТОВКА ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ОБОРУДОВАНИЯ МУ 42-51-6-93

1. Общие положения

1.1. Методические указания устанавливают порядок подготовки к работе технологического оборудования для производства стерильных лекарственных средств в помещениях 1-3 классов чистоты.

1.2. Под подготовкой технологического оборудования подразумевается мойка и стерилизация съемных частей (узлов) или обработка внутренних и наружных частей (поверхностей) моющими и дезинфицирующими средствами. Подготовка проводится до или после проведения технологического процесса.

1.3. Контроль качества подготовки оборудования следует проводить в соответствии с МУ 42-51-9-93.

1.4. Подготовку оборудования следует проводить в специально предназначенных для этого резиновых перчатках, резиновых сапогах и резиновом фартуке при необходимости в респираторе.

2. Средства и материалы для подготовки оборудования

2.1. В качестве моющих средств рекомендуется применять средства типа "Прогресс" "Сульфонол" ОП-7 ОП-10 "Катамин АБ" "Афол", а в качестве дезинфицирующих средств пероксид водорода "Тибитан", спирт этиловый трикрезол. Допускается применение подходящих для этой цели дезинфицирующих средств зарубежного производства, например "Роккал" (Великобритания), "Эстостерил 1 (Эстония).

2.2. Необходимо чередовать дезинфицирующие средства для предотвращения появления

Не является официальной версией, бесплатно предоставляется членам Ассоциации лесопользователей Приладожья, Поморья и Прионежья – www.alppp.ru. Постоянно действующий третейский суд.

устойчивых форм микроорганизмов. Дезинфицирующие растворы должны быть стерильными. Во избежание роста микроорганизмов разбавленные растворы следует хранить ограниченное время в чистых плотно закрывающихся емкостях. Частично опорожненные емкости нельзя доливать свежеприготовленными растворами.

2.3. В качестве материалов для подготовки оборудования рекомендуется применять поролоновые губки, салфетки с заделанными краями из капроновых тканей арт. 56003, 56020, 56326 или из шелковых тканей арт. 16003.

2.4. Материалы и инвентарь для обработки оборудования необходимо маркировать, хранить в специальном помещении и использовать строго по назначению.

2.5. После использования материалы для обработки в течение 2-3 часов обезвреживают замачиванием в растворе пероксида водорода (массовая доля 6%), растворе хлорамина Б (массовая доля 1%) или в осветленном растворе хлорной извести (массовая доля 5%).

3. Подготовка технологического оборудования в производственных помещениях 1 и 2 классов чистоты.

3.1. Съемные части (узлы) оборудования непосредственно соприкасающиеся с лекарственными веществами или средствами следует снять, разобрать и тщательно вымыть в растворе моющего средства (массовая доля 0,05%) при температуре 60 град. С, затем несколько раз ополоснуть водой очищенной и водой для инъекций профильтрованной через мембранный фильтр с порами размером не более 5,0 мкм. Промывные воды рекомендуется контролировать на отсутствие в них механических включений, видимых невооруженным глазом.

Вымытые части (узлы) следует собрать на "чистом столе" в ламинарном потоке стерильного воздуха (зона 1 класса чистоты), завернуть в два слоя чистой пергаментной бумаги, поместить в биксы и передать на стерилизацию. Стерилизацию съемных частей оборудования рекомендуется проводить в проходном автоклаве при избыточном давлении 0,11 МПа (1,1 кгс/кв. см) и температуре (120+/-1) град. С в течение 45 минут с последующей подсушкой при остаточном давлении 0,07 МПа (0,7 кгс/кв. см) не менее 10 минут.

3.2. Внутренние части оборудования следует обрабатывать раствором моющего средства (массовая доля 0,05%) при температуре 60 град. С, затем несколько раз ополоснуть водой очищенной и водой для инъекций, профильтрованной через мембранный фильтр с порами размером не более 5,0 мкм, и продуть профильтрованным сжатым воздухом. Стерилизацию неразборных участков технологического оборудования рекомендуется осуществлять острым паром при температуре (120+/-1) град. С в течение 60 минут. При необходимости внутренние поверхности протирать салфеткой, смоченной спиртом этиловым (объемная доля 76%).

3.3. Наружные поверхности оборудования следует обрабатывать в соответствии с МУ 42-51-5-93 с использованием указанных в п. 2.1. моющих и дезинфицирующих средств.

4. Подготовка технологического оборудования в производственных помещениях 3 класса чистоты.

4.1. Внутренние части оборудования рекомендуется обрабатывать водой очищенной, в случае необходимости - раствором моющего средства (массовая доля 0,05%), при температуре 60 град. С.

4.2. Наружные поверхности оборудования следует обрабатывать в соответствии с МУ 42-51-5-93.

МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ
ПРИГОТОВЛЕНИЕ РАСТВОРОВ ПЕРОКСИДА ВОДОРОДА С МОЮЩИМИ СРЕДСТВАМИ
МУ 42-51-7-93

1. Общие положения

1.1. Методические указания устанавливают порядок приготовления растворов пероксида водорода с моющими средствами, применяемых для обработки помещений 1-3 классов чистоты производства стерильных лекарственных средств.

1.2. Пероксид водорода (H₂O₂) относится к группе окислителей. Выпускается в виде раствора с массовой долей (27,5-31,0)% под названием пергидроль. Пергидроль - стойкая жидкость без запаха и цвета. При хранении в плотно закрытой емкости при комнатной температуре в течение месяца концентрация пергидроля снижается не более чем на (0,5-0,7)%. Его растворы при нагревании до (85+/-5) град. С не разлагаются. Растворы пероксида водорода с массовой долей (1-6)% обладают бактерицидными и спороцидными свойствами, нетоксичны для людей.

1.3. "Сульфонол" - смесь алкилбензилсульфокислоты, сульфита натрия и несульфированных органических соединений - порошок желтоватого цвета. "Прогресс" - смесь натриевых солей сульфатов вторичных спиртов - жидкость темного цвета. Оба вещества хорошо растворяются в воде комнатной температуры, обладают моющими свойствами, которые повышаются с увеличением температуры растворов.

1.4. Растворы пероксида водорода с моющими средствами "Сульфонол" или "Прогресс" в рекомендуемых концентрациях - прозрачные жидкости с желтоватым оттенком, не имеют неприятного запаха, не портят обрабатываемые предметы, не корродируют металлы, обладают одновременно дезинфицирующими и моющими свойствами, что позволяет объединить процессы мойки и дезинфекции. Бактерицидная и спороцидная активность рабочих растворов повышается с повышением их температуры. В таблице 1 приведены концентрации и температуры рабочих растворов, обеспечивающие гибель различных видов микроорганизмов.

Таблица 1

Культура	Режим для обработки поверхностей помещений		
	состав рабочего раствора		температура
	массовая доля пероксида водорода, %	массовая доля моющего средства, %	рабочего раствора, град. С
Споровая форма микроорганизмов	6	0,5	20
Плесень	3	0,5	40-50
	4	0,5	20
	2	0,5	40-50
Вегетативная форма микроорганизмов	3	0,5	20
	1	0,5	40-50

2. Приготовление рабочих растворов

2.1. Рабочие растворы пероксида водорода с моющими средствами должен готовить мастер смены или под его наблюдением выделенный для этого работник.

2.2. Рабочие растворы следует готовить в чистой емкости (стеклянной или эмалированной) путем разведения пергидроля водой очищенной (пергидроль добавляют в воду) с последующим добавлением моющего средства.

2.3. В таблице 2 указаны количества ингредиентов необходимые для приготовления 1 и 10 литров рабочих растворов. Срок хранения рабочих растворов 5-6 дней.

2.4. При приготовлении рабочих растворов пероксида водорода с моющими средствами следует соблюдать следующие меры предосторожности:

- персонал готовящий рабочие растворы должен пройти инструктаж по правилам обращения с пергидролем

- приготовление рабочих растворов должно проводиться вне "чистых" производственных помещений при соблюдении мер личной безопасности: надеть резиновые перчатки, предохранительные очки, 4-х слойную марлевую повязку или респиратор

- при попадании пергидроля на кожу его следует немедленно смыть водой.

2.5. При хранении пергидроля и моющих средств следует соблюдать следующие меры предосторожности:

- цеховые запасы пергидроля должны храниться в темном прохладном месте под замком

- бутылка с пергидролем должна находиться в кожухе

- переносить пергидроль следует с осторожностью в бутылках с кожухом или в закрытой небьющейся емкости избегая разбрызгивания

- моющие средства можно хранить и переносить без особых предосторожностей. Сульфонол расфасованный в негерметичную упаковку следует хранить в сухом месте

Таблица 2

Состав рабочего раствор	Объем рабочего	Объем пергидро-	Масса моющего	Объем воды,
массовая доля пероксида водорода, %	массовая доля моющего средства, %	раствора ля, куб. мл	средства	мл
1	0,5	1	5	955
1	0,5	10	50	9550
2	0,5	1	5	915
2	0,5	10	50	9150
3	0,5	1	5	875
3	0,5	10	50	8750
4	0,5	1	5	835
4	0,5	10	50	8350
6	0,5	1	5	755
6	0,5	10	50	7550

Примечание. Для простоты приготовления рабочих растворов целесообразно иметь вымеренную по объему емкость соответствующую массе или объему ингредиентов.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ
ПРИМЕНЕНИЕ БАКТЕРИЦИДНЫХ ЛАМП МУ 42-51-8-93**

1. Общие положения

1.1. Методические указания устанавливают правила эксплуатации бактерицидных ламп используемых для дополнительной дезинфекции воздуха и различных поверхностей помещений 1-3 классов чистоты производства стерильных лекарственных средств.

1.2. Бактерицидные лампы представляют собой газоразрядные лампы низкого давления излучающие ультрафиолетовые лучи с длиной волны 254 нм соответствующей области наибольшего бактерицидного действия лучистой энергии.

1.3. В настоящее время отечественной промышленностью выпускаются стационарные и передвижные бактерицидные облучатели типа ОБН, ОБП, ОБШ. Облучатели имеют открытые лампы для быстрой дезинфекции воздуха и поверхностей производственных помещений в отсутствии людей и экранированные лампы для облучения верхних слоев воздуха в присутствии людей (при этом нижние слои воздуха обеззараживаются за счет конвекции).

2. Правила эксплуатации бактерицидных ламп

2.1. Применение открытых ламп должно осуществляться в отсутствии людей в перерывах между работой ночью или в специально отведенное время.

2.2. Выключатели для открытых ламп следует размещать вне производственного помещения и оборудовать сигнальной надписью "Горят бактерицидные лампы".

2.3. В случае необходимости проведения каких-либо работ в помещении с включенными открытыми лампами работающие должны надеть защитные очки. Следует учесть, что облучение бактерицидными лампами может вызвать болезненный ожог кожи лица и рук.

2.4. При использовании открытых ламп установленная мощность не должна превышать (2,0-2,5) Вт потребляемой из сети мощности на 1 куб. м помещения.

2.5. Дезинфекцию воздуха в присутствии людей в производственных помещениях можно проводить, размещая экранированные бактерицидные лампы в специальной арматуре на высоте не ниже 2 м от пола. Арматура должна направлять поток лучей лампы вверх под углом в пределах от 5 до 80 град. над горизонтальной плоскостью.

2.6. Экранированные бактерицидные лампы могут работать до 8 часов в сутки. При отсутствии достаточной вентиляции после 1,5-2 часов непрерывной работы ламп в воздухе может ощущаться характерный запах озона. В этих случаях рекомендуется выключить лампы на 30-60 минут.

2.7. При использовании штативной облучательной установки для специального облучения каких-либо поверхностей ее необходимо максимально приблизить для проведения облучения в течение не менее 15 минут.

2.8. При использовании экранированных ламп установленная мощность не должна превышать 1 Вт потребляемой из сети мощности на 1 куб. м помещения.

Не является официальной версией, бесплатно предоставляется членам Ассоциации лесопользователей Приладожья, Поморья и Прионежья – www.alppp.ru. Постоянно действующий третейский суд.

2.9. Оптимальными климатическими параметрами для работы бактерицидных ламп являются температура окружающего воздуха - (18-25) град. С, относительная влажность - не более 65%.

2.10. Средний срок службы бактерицидной лампы составляет 1500 часов. Рекомендуется учитывать продолжительность работы каждого бактерицидного облучателя в специальном журнале по следующей форме:

N облу- чателя	Открытые лампы			Экранированные лампы			Кем сделана запись
	Время включе- ния ламп	Время выклю- чения ламп	Общее кол-во ч. го- рения	Время вклю- чения ламп	Время выклю- чения ламп	Общее кол-во ч. горения	

2.11. Внешняя отделка бактерицидных облучателей допускает влажную санитарную обработку их наружных поверхностей в соответствии с МУ 42-51-5-93 и МУ 42-51-6-93.

МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ КОНТРОЛЬ МИКРОБНОЙ КОНТАМИНАЦИИ ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ ПОМЕЩЕНИЙ И ОБОРУДОВАНИЯ МУ 42-51-9-93

1. Общие положения

1.1. Методические указания устанавливают порядок подготовки и проведения контроля микробной контаминации помещений 1-3 классов чистоты и оборудования производства стерильных лекарственных средств.

1.2. Под микробной контаминацией подразумевается количество микроорганизмов, содержащихся в смывах с поверхностей помещений (стены, двери и т.п.) или оборудования.

1.3. Контроль микробной контаминации помещений и оборудования рекомендуется осуществлять с помощью смывов тампонами. Возможно использование других методов.

1.4. Микробиолог, определяющий микробную контаминацию помещений и оборудования, должен работать в стерильной технологической одежде из безворсовой ткани и в перчатках.

2. Подготовка к проведению испытания

2.1. Определение микробной контаминации помещений и оборудования должно проводиться выборочно 2 раза в неделю во время производственного процесса и 1 раз в две недели непосредственно после обработки помещений и оборудования дезинфицирующими растворами или после стерилизации оборудования.

2.2. В лаборатории готовят стерильные ватные тампоны на стеклянных или металлических держателях, вмонтированных в ватно-марлевые пробки пробирок. Пробирки должны содержать приблизительно по 2 мл стерильной воды для инъекций.

2.3. В чашки Петри разливают по (20-/+5) мл питательной среды и выдерживают их при температуре (30-35) град. С в течение 24 часов. Проросшие чашки бракуют.

2.4. Для выявления роста микроорганизмов рекомендуется использовать мясо-пептонный агар (среда N 1 по ГФ XI изд.), питательные среды N 1 и N 2 для контроля микробной загрязненности.

Возможно использование других питательных сред, способствующих выявлению роста микроорганизмов.

3. Проведение испытания

3.1. На месте взятия смыва тампон смочить водой путем наклона пробирки. Для получения одного смыва с поверхности помещения или оборудования увлажненным тампоном тщательно протереть участок площадью (25-100) кв. см в зависимости от величины исследуемого объекта. Смывы с мелких предметов брать со всей поверхности.

3.2. После взятия пробы каждым тампоном провести несколько раз по поверхности питательной среды в двух параллельных чашках Петри.

3.3. После отбора проб чашки Петри поместить в термостаты и выдержать при температурах (20-25) град. С и (30-35) град. С в течение 2 суток.

4. Учет результатов

4.1. После окончания инкубации провести подсчет числа выросших колоний микроорганизмов.

4.2. В производственных помещениях 1 и 2 классов чистоты поверхности помещений и оборудования после обработки дезинфицирующими растворами или после стерилизации должны быть стерильными. В процессе работы внутренние поверхности оборудования должны быть стерильными; в смывах с поверхностей помещений и наружных поверхностях оборудования допускается наличие не более 2 колоний неспорообразующих микроорганизмов на двух параллельных чашках Петри. В производственных помещениях 3 класса чистоты в смывах с поверхностей помещений и оборудования в процессе работы допускается наличие не более 5 колоний неспорообразующих микроорганизмов на двух параллельных чашках Петри.

Не является официальной версией, бесплатно предоставляется членам Ассоциации лесопользователей Приладожья, Поморья и Прионежья – www.alppp.ru. Постоянно действующий третейский суд.

Взамен МУ 42-51-10-93 "Требования к персоналу" введены Методические указания МУ 64-09-001-2002 "Производство лекарственных средств. Персонал фармацевтических предприятий. Основные положения", утв. распоряжением Минпромнауки РФ от 15.04.2003 N P-14.

МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ ТРЕБОВАНИЯ К ПЕРСОНАЛУ МУ 42-51-10-93

1. Общие положения

1.1. Методические указания устанавливают требования к квалификации и обучению персонала, состоянию здоровья, правилам соблюдения личной гигиены и поведения персонала, работающего в помещениях 1-3 классов чистоты производства стерильных лекарственных средств.

1.2. Персонал, работающий в помещениях 1-3 классов чистоты производства стерильных лекарственных средств, является одним из основных источников загрязнения готового продукта микроорганизмами и механическими частицами. Поэтому сотрудники должны обладать качествами, способствующими выполнению предъявляемых к ним повышенных требований. Они должны иметь спокойный, уравновешенный характер, сознательно и ответственно относиться к выполняемой работе быть аккуратными и дисциплинированными, иметь склонность к поддержанию чистоты и порядка в помещениях, быть заранее готовыми к перенесению некоторых неудобств, связанных с условиями работы, испытывать моральное удовлетворение от хорошо выполненной работы.

2. Квалификация и обучение персонала

2.1. Персонал, работающий в помещениях 1-3 классов чистоты производства стерильных лекарственных средств (включая персонал, занятый обслуживанием и ремонтом оборудования, подготовкой помещений к работе и т.п.), должен обладать знаниями и опытом практической работы, необходимыми для производства стерильных лекарственных средств.

2.2. Вновь поступающие на работу должны пройти подготовку по специальности, включая ознакомление с "Правилами организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP)".

2.3. Персонал, работающий в особо опасных для здоровья помещениях с высокоактивными

Не является официальной версией, бесплатно предоставляется членам Ассоциации лесопользователей Приладожья, Поморья и Прионежья – www.alppp.ru. Постоянно действующий третейский суд.

токсичными или летучими веществами, должен проходить дополнительную подготовку по специальной программе.

2.4. Периодически, не реже 1 раза в год, персонал должен проходить переподготовку.

3. Состояние здоровья персонала

3.1. При поступлении на работу персонал должен пройти медицинское обследование.

3.2. Весь персонал, занятый непосредственно на производстве, включая временно работающих, должен проходить регулярные медицинские осмотры.

3.3. Персонал, осуществляющий визуальный контроль инъекционных препаратов, должен проходить регулярные осмотры врачами-окулистами.

3.4. К работе в помещениях 1-3 классов чистоты производства стерильных лекарственных средств не должны допускаться носители патогенной микрофлоры, люди, страдающие аллергическими и кожными заболеваниями, в том числе повышенным отделением перхоти, а также курящие. Временно (до нормализации состояния здоровья) к работе не допускаются больные инфекционными заболеваниями и сотрудники, имеющие загар или повреждения кожи различной степени.

3.5. Персонал, работающий в помещениях 1-3 классов чистоты производства стерильных лекарственных средств, должен строго соблюдать инструкции, регламентирующие состояние здоровья и требования личной гигиены.

3.6. Персонал должен ставить в известность своего руководителя о любых недомоганиях (кожные, острые респираторные и др.), способных оказать нежелательное воздействие на качество лекарственных средств.

4. Личная гигиена персонала

4.1. Персонал, работающий в помещениях 1-3 классов чистоты производства стерильных лекарственных средств, должен строго соблюдать правила личной гигиены. Следует регулярно принимать душ, мыть голову не реже двух раз в неделю.

4.2. Подготовка персонала к работе должна осуществляться в определенном порядке в соответствии с МУ 42-51-11-93. Во время работы персонал должен носить технологическую одежду из безворсовой ткани, соответствующую выполняемым им производственным операциям.

4.3. В производственных помещениях нельзя очищать нос. Это нужно делать в помещениях для подготовки персонала, пользуясь стерильным носовым платком. Использованный платок следует бросить в емкость с крышкой, открывающуюся ножной педалью. Затем руки необходимо продезинфицировать.

4.4. Во время работы запрещается использование косметики (тени, тушь, карандаш для бровей, румяна, губная помада, пудра, лак для ногтей и волос и др.) и избыточное применение аэрозольных

Не является официальной версией, бесплатно предоставляется членам Ассоциации лесопользователей Приладожья, Поморья и Прионежья – www.alppp.ru. Постоянно действующий третейский суд.

дезодорантов.

4.5. Во время работы запрещается носить часы и ювелирные изделия (серьги, кольца, бусы, цепочки, браслеты и др.).

4.6. Запрещается вносить в производственные помещения личные вещи (ключи, документы, деньги, расчески, носовые платки и др.).

4.7. В производственных помещениях запрещается принимать пищу, а также хранить еду и личные лекарства.

5. Правила поведения персонала

5.1. Необходимо строго ограничить до минимально необходимого число работающих в помещениях 1-3 классов чистоты производства стерильных лекарственных средств.

5.2. Вход персонала в производственные помещения 1 и 2 классов чистоты и перенос в них необходимых для работы предметов или материалов должен осуществляться только через воздушный шлюз. Вход персонала в производственные помещения 3 класса чистоты и перенос в них необходимых для работы предметов или материалов желательно осуществлять также через воздушный шлюз. Шлюз не должен быть занят персоналом, предметами или материалами при одновременных встречных потоках.

5.3. Войдя в производственное помещение, персонал должен работать там до перерыва или до конца смены. При необходимости посетить туалет персонал должен пройти в помещение для подготовки персонала, снять технологическую одежду и обувь и надеть тапочки. После посещения туалета персонал должен снова пройти полную обработку и надеть комплект технологической одежды в соответствии с МУ 42-51-11-93.

5.4. Перемещения персонала внутри производственных помещений должны осуществляться в определенном порядке в зависимости от выполняемых производственных операций. Запрещается хаотическое бесцельное хождение по помещениям во время работы.

5.5. Во время работы движения персонала должны быть медленными и плавными. Следует избегать резких, нервных или облегчающих боль движений, таких как чесание головы, потирание рук, лица или других частей тела.

5.6. Следует избегать разговоров на посторонние темы. Смех, свист, пение, крик должны быть запрещены, т.к. при этом увеличивается число выделяемых изо рта микроорганизмов.

5.7. Все устное общение с людьми, находящимися вне производственных помещений, должно происходить через телефон, селектор или иное переговорное устройство.

5.8. Персонал должен знать направление создаваемого ламинарного потока стерильного воздуха и не препятствовать ему, располагаясь между источником воздушного потока и рабочей зоной.

5.9. Персонал не должен наклоняться над открытыми флаконами, ампулами или другими емкостями с лекарственными средствами, или прикасаться к ним.

5.10. Нельзя поднимать и использовать предметы, упавшие на пол во время работы.

5.11. В помещениях 1 и 2 классов чистоты производства стерильных лекарственных средств для записей можно использовать только предварительно нарезанные листы растительного пергамента или кальки. Их необходимо хранить в пластиковых папках с прорезью, открывающей участок, на котором делается запись.

Запрещается использовать карандаши, ластики, перьевые ручки. Допускается использование шариковых ручек или фломастеров, которые 1 раз в смену следует протирать салфеткой из безворсовой ткани с заделанными краями, смоченной спиртом этиловым (объемная доля 76%). После записи руки (перчатки) следует обработать дезинфицирующим раствором.

5.12. Персонал должен сообщать обо всех нарушениях, а также неблагоприятных изменениях санитарно-гигиенического режима или климатических параметров своему руководителю.

5.13. Если персонал сомневается по поводу проведения какого-либо действия, он должен немедленно обратиться за разъяснениями к своему руководителю.

5.14. Персонал должен быть проинструктирован о правилах защиты продукта и путях эвакуации в аварийных ситуациях (аварийное отключение электроэнергии, пожар и др.).

Взамен МУ 42-51-11-93 "Подготовка персонала к работе" введены Методические указания МУ 64-09-001-2002 "Производство лекарственных средств. Персонал фармацевтических предприятий. Основные положения", утв. распоряжением Минпромнауки РФ от 15.04.2003 N P-14.

МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ ПОДГОТОВКА ПЕРСОНАЛА К РАБОТЕ МУ 42-51-11-93

1. Общие положения

1.1. Методические указания устанавливают порядок подготовки персонала к работе в помещениях 1-3 классов чистоты производства стерильных лекарственных средств.

1.2. Для подготовки персонала, работающего в производственных помещениях 1-2 классов и 3 класса чистоты, должны быть предусмотрены отдельные, не связанные друг с другом помещения.

2. Порядок подготовки персонала к работе

в помещениях 3 класса чистоты

Не является официальной версией, бесплатно предоставляется членам Ассоциации лесопользователей Приладожья, Поморья и Прионежья – www.alppp.ru. Постоянно действующий третейский суд.

2.1. В гардеробной для хранения верхней и переходной одежды, расположенной при входе в производственное здание, персонал снимает верхнюю одежду и обувь и надевает переходную одежду (халат и шапочку или косынку из хлопчатобумажных тканей бязевой группы или льняных тканей) и сменную обувь. Во всех производственных помещениях фармацевтических предприятий не разрешается ходить в уличной обуви.

2.2. В первом отделении помещения подготовки персонал снимает переходную одежду, сменную обувь и личные вещи (платья, костюмы, чулки, носки), оставляя нижнее белье, и размещает снятую одежду в индивидуальных шкафах. Затем надевает индивидуальные тапочки, которые хранятся в специальном шкафу под бактерицидным облучением, и направляется в умывальную.

2.3. В умывальной персонал принимает душ (при необходимости), моет и обрабатывает дезинфицирующими средствами руки в соответствии с МУ 42-51-13-93. Затем проходит во второе отделение помещения подготовки.

2.4. Во втором отделении персонал берет с индивидуальной полки шкафа или стеллажа пакет со стерильным комплектом технологической одежды, предназначенным для работы в помещениях 3 класса чистоты (МУ 42-51-12-93). Упаковку, в которую была завернута одежда, складывает в емкости с крышками, открывающиеся с помощью ножной педали.

2.5. После того, как надет весь комплект технологической одежды, персонал входит в помещение 3 класса чистоты, желательно, через воздушный шлюз.

2.6. При необходимости выйти из помещения 3 класса чистоты персонал проходит те же процедуры в обратном порядке, минуя воздушный шлюз.

2.7. При необходимости посетить туалет персонал проходит во второе отделение, где снимает технологическую одежду и помещает ее на индивидуальную полку шкафа или стеллажа. После этого проходит в умывальную, из которой с помощью ножной педали открывается дверь в туалет. После посещения туалета персонал вновь моет и обрабатывает дезинфицирующими средствами руки. Затем проходит во второе отделение, надевает тот же комплект технологической одежды и через воздушный шлюз возвращается в помещение 3 класса чистоты.

3. Порядок подготовки персонала к работе в помещениях

1 или 2 класса чистоты

3.1. В гардеробной для хранения верхней и переходной одежды персонал снимает верхнюю одежду и обувь и надевает переходную одежду и сменную обувь.

3.2. В первом отделении помещения подготовки персонал снимает переходную одежду, сменную обувь и личные вещи, оставляя нижнее белье, и размещает снятую одежду в индивидуальных шкафах. Затем надевает индивидуальные тапочки, которые хранятся в специальном шкафу под бактерицидным облучением, и направляется в первую умывальную.

3.3. В первой умывальной персонал принимает душ (при необходимости) и моет руки в соответствии с МУ 42-51-13-93. После этого проходит во второе отделение помещения подготовки.

3.4. Второе отделение помещения подготовки должно быть разделено скамьей с ячейками для
Не является официальной версией, бесплатно предоставляется членам Ассоциации лесопользователей Приладожья, Поморья и Прионежья – www.alppp.ru. Постоянно действующий третейский суд.

обуви в нижней части. Скамья предназначена для условного разделения этапов подготовки. Сидя на скамье, персонал снимает тапочки и помещает их в индивидуальную ячейку (без помощи рук). Затем, перекидывая ноги через скамью, поворачивается на 180 град. и берет с индивидуальной полки шкафа или стеллажа пакеты со стерильным комплектом технологической одежды и стерильной обувью, предназначенными для работы в помещениях 1-2 классов чистоты (МУ 42-51-12-93). Возможно использование стерильного комплекта нижнего белья из хлопчатобумажных тканей, например, батиста. Упаковку, в которую была завернута одежда, складывает в емкости с крышками, открывающиеся с помощью ножной педали.

3.5. После того как надет весь комплект технологической одежды, кроме перчаток, персонал направляется во вторую умывальную. Здесь он обрабатывает руки дезинфицирующими средствами в соответствии с МУ 42-51-13-93 и надевает стерильные перчатки.

3.6. Через воздушный шлюз персонал входит в помещение 1 или 2 класса чистоты.

3.7. При необходимости выйти из помещения 1 или 2 класса чистоты персонал проходит те же процедуры в обратном порядке, минуя воздушный шлюз.

3.8. При необходимости посетить туалет персонал проходит во второе отделение, где снимает технологическую одежду и складывает ее в емкости с крышками, открывающимися с помощью ножной педали. Затем садится на скамью перемещается на другую сторону достает из ячейки тапочки и надевает их. После этого персонал проходит в первую умывальную из которой с помощью ножной педали открывается дверь в туалет. После посещения туалета персонал вновь проходит подготовку согласно п.п. 3.3.-3.6. настоящих методических указаний, надевая при этом новый стерильный комплект технологической одежды.

МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ ПОДГОТОВКА ТЕХНОЛОГИЧЕСКОЙ ОДЕЖДЫ И ПЕРЧАТОК МУ 42-51-12-93

1. Общие положения

1.1. Методические указания устанавливают порядок подготовки и проведения стирки технологической одежды, подготовки перчаток, проведения стерилизации технологической одежды и перчаток, предназначенных для персонала, работающего в помещениях 1-3 классов чистоты производства стерильных лекарственных средств.

1.2. Под комплектом технологической одежды подразумевается комплект одежды из безворсовой ткани (например, арт. 82138), предназначенной для защиты материалов, полупродуктов или готовых продуктов от вторичной контаминации микроорганизмами и механическими частицами, выделяемыми персоналом.

Не является официальной версией, бесплатно предоставляется членам Ассоциации лесопользователей Приладожья, Поморья и Прионежья – www.alppp.ru. Постоянно действующий третейский суд.

1.3. В комплект технологической одежды, предназначенной для работы в помещениях 3 класса чистоты, входят комбинезон или куртка и брюки, шапочка или косынка и, при необходимости, маска.

В комплект технологической одежды, предназначенной для работы в помещениях 1 или 2 класса чистоты, входят комбинезон облегчающего силуэта, глубокий шлем-капюшон с прорезью для глаз и бахилы. Работа должна проводиться в стерильных перчатках из резины или эластичных полимеров.

1.4. Каждый комплект технологической одежды может быть использован только в течение одной смены. Затем он передается на обработку.

1.5. Персонал, осуществляющий стирку, сушку, упаковку и стерилизацию технологической одежды, подготовку и стерилизацию перчаток, должен работать в стерильной технологической одежде из безворсовой ткани.

2. Подготовка технологической одежды к стирке

2.1. Перед стиркой следует проводить осмотр состояния технологической одежды, оценку степени ее износа, выявление повреждений, проверку работы застежек и разделение одежды по цветам и принадлежностям. При наличии дефектов одежда ремонтируется или заменяется на новую.

2.2. Осмотр состояния технологической одежды перед стиркой или ремонтом должен проводиться в специальном помещении 3 класса чистоты.

2.3. Технологическая одежда, предназначенная для работы в помещениях различных классов чистоты, должна осматриваться и храниться до стирки отдельно.

2.4. Перед отправкой в стирку или ремонт технологическая одежда должна храниться в биксах или контейнерах, закрывающихся крышками.

2.5. Перед отправкой в стирку технологическую одежду следует застегнуть на застежки.

3. Проведение стирки технологической одежды

3.1. Стирка технологической одежды должна осуществляться в специально предназначенных для этого помещениях 3 класса чистоты.

3.2. Сушка и упаковка технологической одежды должны осуществляться в специально предназначенных для этого помещениях 2 класса чистоты.

3.3. Стирку, сушку и упаковку технологической одежды, предназначенной для работы в помещениях различных классов чистоты, рекомендуется проводить отдельными партиями.

3.4. Стирку следует проводить в стиральной машине в течение 30 минут с момента включения машины.

3.5. На каждый килограмм одежды должно приходиться не менее 10 л раствора моющего средства.

3.6. Для стирки следует использовать синтетические моющие средства обладающие низкими пенообразующими свойствами. Рекомендуемая концентрация раствора 2 г/л, рекомендуемая температура для смешанных тканей (30-35) град. С, для нейлона (50-55) град. С, для полиэфирных тканей (60-67) град. С.

3.7. После окончания стирки одежду следует несколько раз прополоскать в течение 20-30 минут в профильтрованной через мембранный фильтр с порами размером не более 5,0 мкм воде очищенной сначала теплой потом холодной.

3.8. Отжим следует проводить в центрифуге после чего одежду встряхнуть, по комплектам развесить на плечики и поместить в специальный шкаф в который через фильтр тонкой очистки типа ЛАИК поступает теплый воздух.

3.9. После окончания сушки каждый комплект технологической одежды следует завернуть в два слоя растительного пергамента или сначала поместить в мешочки из безворсовой ткани, а затем завернуть. После этого свертки поместить не уплотняя в биксы или другие закрывающиеся крышками контейнеры и передать на стерилизацию.

4. Подготовка перчаток

4.1. Подготовка перчаток должна проводиться в помещениях 3 класса чистоты.

4.2. Перчатки следует тщательно вымыть с обеих сторон теплой водопроводной водой с 70% хозяйственным мылом и ополоснуть водой очищенной профильтрованной через мембранный фильтр с порами размером не более 5,0 мкм.

4.3. Вымытые перчатки должны быть обработаны силиконовой эмульсией с целью исключения применения талька используемого для их опудривания. Для этого силиконовую эмульсию КЭ-10-16 или жидкость полиметилсилоксановую ПМС-200 А ПМС 400 следует развести в профильтрованной воде очищенной до получения эмульсии с массовой долей 0,1%. Затем, в специальном металлическом сосуде вместимостью 2-4 л, нагреть полученную эмульсию до (50+/-10) град. С и опустить в нее на 5-10 минут одновременно 3-4 пары перчаток.

4.4. Сушку перчаток следует проводить с обеих сторон в сушильном шкафу при температуре (60-70) град. С в течение 20-30 минут, положив перчатки в один ряд. Высушенные перчатки следует завернуть парами как указано в п. 3.9. и передать на стерилизацию.

5. Стерилизация технологической одежды и перчаток

5.1. Стерилизацию технологической одежды и перчаток следует проводить в автоклавах проходного типа при избыточном давлении 0,11 МПа (1,1 кгс/кв. см) и температуре (120+/-1) град. С в течение 45 минут. После окончания процесса стерилизации необходимо спустить пар, подсушить одежду и перчатки и охладить их стерильным воздухом.

5.2. Загрузку технологической одежды и перчаток на стерилизацию следует проводить в помещении 3 класса чистоты.

Не является официальной версией, бесплатно предоставляется членам Ассоциации лесопользователей Приладожья, Поморья и Прионежья – www.alppp.ru. Постоянно действующий третейский суд.

5.3. Выгрузку стерильной технологической одежды и перчаток из автоклава рекомендуется проводить во второе отделение помещения подготовки персонала. В ином случае стерильные комплекты следует передать туда через воздушный шлюз.

5.4. Специально выделенный работник должен разложить стерильные комплекты технологической одежды и перчатки в индивидуальные отделения шкафов или стеллажей.

МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ ОБРАБОТКА РУК ПЕРСОНАЛА МУ 42-51-13-93

1. Общие положения

1.1. Методические указания устанавливают способ обработки рук персонала, работающего в помещениях 1-3 классов чистоты производства стерильных лекарственных средств, и порядок приготовления растворов дезинфицирующих средств, предназначенных для обработки рук персонала.

1.2. В качестве растворов дезинфицирующих средств рекомендуется использовать:

- раствор дегмина (массовая доля 1%)
- раствор рецептуры "С-4" (массовая доля 2,4%)
- спиртовой раствор хлоргексидина биглюконата (массовая доля 0,5%)
- спирт этиловый (объемная доля 76%).

1.3. Дезинфицирующие растворы должны быть стерильными. Во избежание роста микроорганизмов их следует хранить ограниченное время. Частично опорожненные емкости для хранения нельзя доливать свежеприготовленными растворами.

1.4. Дезинфицирующие растворы следует чередовать через каждые 5-6 дней для предотвращения появления устойчивых форм микроорганизмов.

2. Обработка рук персонала

2.1. Для мытья рук рекомендуется использовать жидкое или туалетное мыло. Открыть краны и смочить руки теплой водой. Налить на ладони из специальной емкости - дозатора мыльный раствор

Не является официальной версией, бесплатно предоставляется членам Ассоциации лесопользователей Приладожья, Поморья и Прионежья – www.alppp.ru. Постоянно действующий третейский суд.

и тщательно вымыть руки до локтей (при необходимости околоногтевые пространства тщательно вымыть с помощью стерильной щетки). Вытереть руки насухо стерильным полотенцем однократного или многократного (из безворсовой ткани) использования или высушить с помощью воздушной сушилки. Рекомендуется использовать смесители, которые приводятся в действие без помощи рук (локтем, ногой или фотоэлементом).

2.2. Щетки для мытья рук предварительно следует вымыть, высушить, завернуть по одной в два слоя пергаментной бумаги и простерилизовать в автоклаве при избыточном давлении 0,11 МПа (1,1 кгс/кв. см) и температуре (120+/-1) град. С в течение 45 минут. Хранить до использования в биксах не более 5 дней, вынимая по мере надобности.

2.3. Для дезинфицирующей обработки рук налить на ладонь из дозатора около 5 мл раствора дезинфицирующего средства, тщательно растереть и дать высохнуть.

2.4. Персонал, работающий в производственных помещениях 1 и 2 классов чистоты, после обработки рук должен надеть стерильные перчатки. Во время работы через каждые 2 часа следует проводить обработку рук или перчаток.

2.5. После окончания работы руки рекомендуется смазывать смягчающими средствами.

2.6. Контроль качества обработки рук персонала следует проводить в соответствии с МУ 42-51-14-93.

3. Приготовление раствора дегмина

3.1. Дегмин - это N-алкил-M-алкоксикарбонилметилгексагидроазепиния хлорид. Воскообразный продукт от желтовато-белого до светло-коричневого цвета со специфическим запахом высших ароматических спиртов. Гигроскопичен, очень легко растворим в воде, этиловом и изопропиловом спиртах. В водном растворе образует обильную пену и проявляет эмульгирующие свойства. Обладает высокими дезинфицирующими свойствами. Хранится в сухом месте при температуре не выше 30 град. С. Срок годности - 3 года.

3.2. Для обработки рук следует использовать стерильный раствор дегмина (массовая доля 1%). Для приготовления 10 литров рабочего раствора в стеклянной бутылки вместимостью 10л растворить 100 г дегмина в 1 л воды очищенной. После растворения добавить 9 л воды очищенной тщательно перемешать и профильтровать в стерильную емкость через мембранный фильтр с порами размером 0,45 мкм.

3.3. Раствор дегмина (массовая доля 1%) можно хранить в герметично закрытом стеклянном сосуде в течение 1 месяца.

4. Приготовление раствора рецептуры "С-4"

4.1. Рецептура "С-4" - это смесь растворов пероксида водорода и муравьиной кислоты, из которых в процессе приготовления образуется надмуравьиная кислота, обладающая высокой бактерицидной и спороцидной активностью.

Не является официальной версией, бесплатно предоставляется членам Ассоциации лесопользователей Приладожья, Поморья и Прионежья – www.alppp.ru. Постоянно действующий третейский суд.

4.2. Для обработки рук следует использовать стерильный раствор рецептуры "С-4" (массовая доля 2,4%). Для его приготовления необходимо следующее количество ингредиентов:

Объем рабочего раствора "С-4", л	Объемы ингредиентов			Вода очищенная, л
	Пероксид водорода (массовая доля 30%), мл	Муравьиная кислота Массовая доля 100%, мл	Массовая доля 85%, мл	
1	17,1	6,9	8,1	До 1,0
2	34,2	13,8	16,2	До 2,0
5	85,5	34,5	40,5	До 5,0
10	171,0	69,0	81,0	До 10,0

4.3. Требуемые количества ингредиентов следует смешать в стеклянном сосуде помещенном на 1,0-1,5 часа в холодную воду, при периодическом встряхивании. Приготовленный раствор профильтровать в стерильную емкость через мембранный фильтр с порами размером 0,45 мкм.

4.4. Приготовленный раствор рецептуры "С-4" можно хранить в герметично закрытом стеклянном сосуде в прохладном месте не более суток.

5. Приготовление раствора хлоргексидина биглюконата

5.1. Хлоргексидина биглюконат это биглюконат 1,6-ди(Н-п-хлорфенилгуанидо)-гексана. Не имеет запаха хорошо растворим в воде, этиловом спирте обладает моющим действием. Оказывает бактерицидное действие на грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы предупреждает рост плесневых грибов и дрожжей ингибирует липофильные вирусы. Стабилен при хранении при комнатной температуре. Под названием Гибитан выпускается в виде прозрачного раствора (массовая доля 20%).

5.2. Для обработки рук следует использовать стерильный спиртовой раствор хлоргексидина биглюконата (массовая доля 0,5%). Для его приготовления Гибитан следует развести в спирте этиловом (объемная доля 70%) в соотношении 1:40 и профильтровать в стерильную емкость через мембранный фильтр с порами размером 0,45 мкм.

5.3. Приготовленный раствор хлоргексидина биглюконата можно хранить в герметично закрытом стеклянном сосуде в течение 1 месяца.

6. Приготовление спирта этилового

6.1. Для обработки рук следует использовать этиловый спирт (объемная доля 76%).

6.2. Для приготовления 1 л спирта этилового отмерить 800 мл спирта этилового и 200 мл воды очищенной, тщательно перемешать и профильтровать мембранный фильтр с порами размером 0,45 мкм.

6.3. Приготовленный раствор можно хранить в герметично закрытом стеклянном сосуде в течение 1 месяца.

МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ КОНТРОЛЬ МИКРОБНОЙ КОНТАМИНАЦИИ РУК ПЕРСОНАЛА МУ 42-51-14-93

1. Общие положения

1.1. Методические указания устанавливают порядок подготовки и проведения контроля микробной контаминации рук персонала, работающего в помещениях 1-3 классов чистоты производства стерильных лекарственных средств.

1.2. Под микробной контаминацией подразумевается количество микроорганизмов содержащихся в смывах с рук (перчаток) одного работника.

1.3. Контроль микробной контаминации рук персонала рекомендуется осуществлять с помощью смывов тампонами. Возможно использование других методов.

1.4. Микробиолог, определяющий микробную контаминацию рук, должен работать в стерильной технологической одежде из безворсовой ткани и в перчатках.

2. Подготовка к проведению испытания

2.1. Определение микробной контаминации рук персонала должно проводиться 2 раза в неделю во время производственного процесса в каждом производственном помещении 1-3 классов чистоты выборочно у нескольких работников и 1 раз в две недели - непосредственно после обработки рук дезинфицирующими растворами.

2.2. В лаборатории готовят стерильные ватные тампоны на стеклянных или металлических держателях вмонтированных в ватно-марлевые пробки пробирок. Пробирки должны содержать приблизительно по 2 мл стерильной воды для инъекций.

2.3. В чашки Петри разливают по (20+/-5) мл питательной среды и выдерживают их при

температуре (30-35) град. С в течение 24 часов. Проросшие чашки бракуют.

2.4. Для выявления роста микроорганизмов рекомендуется использовать мясо-пептонный агар (среда N 1 по ГФ XI изд.), питательные среды N 1 и N 2 для контроля микробной загрязненности. Возможно использование других питательных сред, способствующих выявлению роста микроорганизмов.

3. Проведение испытания

3.1. На месте взятия смыва тампон смочить водой путем наклона пробирки. Для получения смывов с рук увлажненным тампоном тщательно протереть ладони, тыльные стороны кисти, между пальцами, ногти обеих рук. Использовать по 2 тампона на одного работника (по одному тампону на каждую руку).

3.2. После взятия пробы каждым тампоном провести несколько раз по поверхности питательной среды в двух параллельных чашках Петри.

3.3. После отбора проб чашки Петри поместить в термостаты и выдержать при температуре (20-25) град. С и (30-35) град. С в течение 2 суток.

4. Учет результатов

4.1. После окончания инкубации провести подсчет числа выросших колоний микроорганизмов.

4.2. Руки после обработки дезинфицирующими растворами должны быть стерильными. В процессе работы допускается наличие не более 2 колоний неспорообразующих микроорганизмов на двух параллельных чашках Петри в смывах с рук одного работающего в производственном помещении 1 или 2 класса чистоты и не более 5 колоний - в смывах с рук одного работающего в производственном помещении 3 класса чистоты.

МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ КОНТРОЛЬ МИКРОБНОЙ КОНТАМИНАЦИИ ТЕХНОЛОГИЧЕСКОЙ ОДЕЖДЫ МУ 42-51- 15-93

1. Общие положения

Не является официальной версией, бесплатно предоставляется членам Ассоциации лесопользователей Приладожья, Поморья и Прионежья – www.alppp.ru. Постоянно действующий третейский суд.

1.1. Методические указания устанавливают порядок подготовки и проведения контроля микробной контаминации технологической одежды персонала, работающего в помещениях 1-3 классов чистоты производства стерильных лекарственных средств.

1.2. Под микробной контаминацией подразумевается количество микроорганизмов, содержащихся в смывах с комплекта технологической одежды.

1.3. Контроль микробной контаминации технологической одежды рекомендуется осуществлять с помощью смывов тампонами. Возможно использование других методов.

1.4. Микробиолог, определяющий микробную контаминацию технологической одежды, должен работать в стерильной технологической одежде из безворсовой ткани и в перчатках.

2. Подготовка к проведению испытания

2.1. Определение микробной контаминации технологической одежды должно проводиться 2 раза в неделю во время производственного процесса в каждом производственном помещении 1-3 классов чистоты выборочно у нескольких работников и 1 раз в две недели - непосредственно после стерилизации одежды (при этом контролируется не менее 3-х комплектов из каждой загрузки автоклава).

2.2. В лаборатории готовят стерильные ватные тампоны на стеклянных или металлических держателях, вмонтированных в ватно-марлевые пробки пробирок. Пробирки должны содержать приблизительно по 2 мл стерильной воды для инъекций.

2.3. В чашки Петри разливают по (20+/-5) мл питательной среды и выдерживают их при температуре (30-35) град. С в течение 24 часов. Проросшие чашки бракуют.

2.4. Для выявления роста микроорганизмов рекомендуется использовать мясо-пептонный агар (среда N 1 по ГФ XI изд.), питательные среды N 1 и N 2 для контроля микробной загрязненности. Возможно использование других питательных сред, способствующих выявлению роста микроорганизмов.

3. Проведение испытания

3.1. На месте взятия смыва тампон смочить водой путем наклона пробирки. Для получения смывов с технологической одежды увлажненным тампоном тщательно протереть 4 участка площадью по 25 кв. см каждый (5x5 см) на нижней части каждого рукава и верхней передней поверхности комбинезона (куртки). Смывы с капюшона (шапочки) брать с одного такого же участка. Использовать по 1-2 тампона на комплект одежды.

3.2. После взятия пробы каждым тампоном провести несколько раз по поверхности питательной среды в двух параллельных чашках Петри.

3.3. После отбора проб чашки Петри поместить в термостаты и выдержать при температурах
Не является официальной версией, бесплатно предоставляется членам Ассоциации лесопользователей Приладожья, Поморья и Прионежья – www.alppp.ru. Постоянно действующий третейский суд.

(20-25) град. С и (30-35) град. С в течение 2 суток.

4. Учет результатов

4.1. После окончания инкубации провести подсчет числа выросших колоний микроорганизмов.

4.2. Технологическая одежда после стерилизации должна быть стерильной. В процессе работы допускается наличие не более 2 колоний неспорообразующих микроорганизмов на двух параллельных чашках Петри в смывах с технологической одежды одного работающего в производственном помещении 1 или 2 класса чистоты и не более 5 колоний - в смывах с технологической одежды одного работающего в производственном помещении 3 класса чистоты.

МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ КОНТРОЛЬ СТЕПЕНИ ВЫДЕЛЕНИЯ ЧАСТИЦ ТКАНЬЮ ТЕХНОЛОГИЧЕСКОЙ ОДЕЖДЫ МУ 42-51-16-93

1. Общие положения

1.1. Методические указания устанавливают порядок проведения контроля степени выделения частиц тканью технологической одежды персонала, работающего в помещениях 1 и 2 классов чистоты производства стерильных лекарственных средств.

1.2. Под степенью выделения частиц тканью подразумевается количество частиц размером ≥ 5 мкм, выделяемых с участка ткани площадью 10 кв. см под воздействием потока воздуха в объеме 1 л.

1.3. Контроль степени выделения частиц рекомендуется осуществлять с помощью приборов предназначенных для контроля чистоты воздуха производственных помещений (типа АЗ, ПКЗВ и др.) в соответствии с МУ 42-51-3-93.

1.4. Контроль должен проводиться в помещении 2 класса чистоты для хранения стерильной технологической одежды.

1.5. Персонал осуществляющий контроль должен работать в стерильной технологической одежде из безворсовой ткани и в перчатках.

2. Подготовка к проведению испытания

2.1. Контроль степени выделения частиц тканью технологической одежды должен проводиться не реже 1 раза в две недели (на следующий день после стирки одежды). Для этого необходимо исследовать не менее 5% от всей партии выстиранной одежды.

2.2. Для проведения контроля степени выделения частиц необходимо иметь следующие принадлежности к прибору:

- патрон для отбора проб, который состоит из держателя кольца и шайбы с внутренним диаметром 35 мм;

- фильтр АФА-ВП 10;

- резиновый шланг с внутренним диаметром 8 мм длиной 15-20 см.

2.3. Перед передачей прибора и принадлежностей в "чистое" помещение их следует протереть салфеткой из безворсовой ткани с подрубленными краями смоченной спиртом этиловым (объемная доля 76%).

2.4. Перед началом работы необходимо присоединить патрон для отбора проб к прибору с помощью резинового шланга, заложить в патрон фильтр и включить прибор на 2- 3 минуты для удаления частиц пыли, осевших на внутренних поверхностях патрона и шланга.

3. Проведение испытания

3.1. Контроль степени выделения частиц тканью технологической одежды рекомендуется проводить в пяти точках, находящихся на капюшоне передней верхней и нижней задней частях комбинезона (рис. 1 - не приводится).

3.2. Для отбора пробы следует заложить участок ткани в патрон (рис. 2 - не приводится). Для этого надо отсоединить кольцо от держателя, накрыть держатель тканью, прижав ее сверху шайбой. Затем положить фильтр для очистки воздуха, проходящего через патрон, и плотно завинтить кольцо держателя. Площадь участка ткани в собранном патроне составляет 10 кв. см.

3.3. Отбор проб проводить в соответствии с МУ 42-51-3-93 по диапазону частиц размером ≥ 5 мкм.

4. Учет результатов

4.1. Количество выделяемых тканью технологической одежды частиц следует определять как среднее арифметическое количество частиц, выделяемых с пяти участков комбинезона.

4.2. Технологическая одежда считается пригодной для использования в помещениях 1 и 2 классов чистоты производства стерильных лекарственных средств в том случае, если с участка ткани

Не является официальной версией, бесплатно предоставляется членам Ассоциации лесопользователей Приладожья, Поморья и Прионежья – www.alppp.ru. Постоянно действующий третейский суд.

площадью 10 кв. см под воздействием потока воздуха в объеме 1 л выделяется в среднем не более 40 частиц размером ≥ 5 мкм.

МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ ИСПЫТАНИЕ СТЕРИЛИЗУЮЩЕЙ СПОСОБНОСТИ МЕМБРАННЫХ ФИЛЬТРОВ ДИСКОВОГО ТИПА МУ 42-51-17-93

1. Общие положения

1.1. Методические указания устанавливают порядок подготовки и проведения испытания стерилизующей способности мембранных фильтров дискового 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 дискового типа (мембранами) подразумеваются пористые пленки с порами размером 0,22 мкм, изготовленные из полимерных материалов на основе производных, целлюлозы, полиамида, политетра-фторэтилена, поливинилидендифторида и др.

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

1.4. Основанием для оценки стерилизующей способности мембран 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. Испытание следует проводить с использованием фильтрационной установки, включающей фильтродержатель, соединенный с колбой Бунзена. Можно использовать установки типа XX 1004720 фирмы "Миллипор" или аналогичные фильтрационные установки фирмы "Зейтц" и др.

Не является официальной версией, бесплатно предоставляется членам Ассоциации лесопользователей Приладожья, Поморья и Прионежья – www.alppp.ru. Постоянно действующий третейский суд.

2.2. Для проведения испытания от каждой партии мембран отбирать не менее 1% от их общего количества.

2.3. Из каждой мембраны (диаметром 293 мм или 142 мм) вырезать по шаблону по 3 диска диаметром 47 мм. При вырезки дисков во избежание повреждения мембрану поместить между двумя листами фильтровальной бумаги.

2.4. При испытании стерилизующей способности мембран типа Владипор МФА-А диски погрузить в воду очищенную для полного смачивания, после чего поместить в фильтрационные установки. Сверху на испытываемую мембрану уложить 1 диск предфильтра или фильтровальной бумаги, также предварительно смоченный.

2.5. В качестве контроля использовать мембраны с порами размером 0,22 мкм и 0,45 мкм фирм "Миллипор", "Сарториус", "Гельман" и др.

2.6. Собранные установки стерилизовать в автоклаве при избыточном давлении 0,11 МПа (1,1 кгс/кв. см) и температуре (120 \pm 1) град. С в течение 30 минут.

2.7. Для проведения испытания стерилизующей способности мембран используют тест-культуру *Pseudomonas diminuta* ATCC 19146, представляющую собой мелкие кокковидные палочки размером (0,3-0,4) x (0,8-1,0) мкм преимущественно в виде одиночных клеток; грамтрицательна, 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.

2.8. Тест культуру *Pseudomonas diminuta* ATCC 19146 выращивают при температуре 32 град. С в течение 22-24 часов в солевом лактозном бульоне с целью получения суспензии культуры с концентрацией равной 10 микроорганизмов в 1 мл среды.

2.9. Химическая посуда и растворы, используемые для работы, должны быть стерильными.

3. Проведение испытания

3.1. Испытание проводить под вакуумом.

3.2. По 50 мл суспензии культуры фильтровать через каждую испытываемую мембрану и через обе контрольные мембраны.

3.3. Каждый фильтрат высевать по 10 мл в 5 конических колб с тиогликолевой средой разлитой по 50 мл.

3.4. Посевы инкубировать при температуре 32 град. С в течение 2-3 суток.

4. Учет результатов

4.1. Тиогликолевые среды, в которые высевали фильтраты, полученные после фильтрования суспензий через испытываемую мембрану и контрольную мембрану с порами размером 0,22 мкм,

Не является официальной версией, бесплатно предоставляется членам Ассоциации лесопользователей Приладожья, Поморья и Прионежья – www.alppp.ru. Постоянно действующий третейский суд.

должны быть стерильными.

4.2. В тиогликолевой среде, в которую высевали фильтрат, полученный после фильтрования суспензии через контрольную мембрану с порами размером 0,45 мкм, должен быть обнаружен рост тест-культуры.

4.3. Из проросших сред сделать высев на поверхность питательного агара в чашках Петри. По внешнему виду колоний, а также при микроскопировании установить наличие тест культуры.

4.4. При обнаружении тест-культуры в тиогликолевой среде, в которую высевали фильтраты, полученные после фильтрования суспензии через испытываемые мембраны, испытание следует повторить.

4.5. При повторном обнаружении роста тест-культуры в тиогликолевой среде партия мембран бракуется.

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

Не является официальной версией, бесплатно предоставляется членам Ассоциации лесопользователей Приладожья, Поморья и Прионежья – www.alppp.ru. Постоянно действующий третейский суд.

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 испытаний

2.1. Испытания стерилизующей способности фильтрэлементов следует проводить с использованием лабораторной установки схема которой представлена на рис. 1 (не приводится), 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 40 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.

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/кв. см) и температуре (120+/-1) град. 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/кв. см) 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", "Палтроник" 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) x (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 град. С в течение 22-24 часов в солевом лактозном бульоне с целью получения суспензии культуры с концентрацией, равной 10 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 36000 мл суспензии культуры *Pseudomonas*

7

diminuta ATCC 19146 с концентрацией 10 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/кв. см).

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.

Не является официальной версией, бесплатно предоставляется членам Ассоциации лесопользователей Приладожья, Поморья и Прионежья – www.alppp.ru. Постоянно действующий третейский суд.

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/кв. см).

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 град. 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 колонии тест-культуры *Pseudomonas diminut* 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 колонии 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 колонии 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.

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, политетра-фторэтилена, 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 продифундировавшего 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 бутылку-приемник вместимостью 10-20 л (в горловине бутылки 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 "Паллтроник", "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 префильтр. Положение префильтра 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. Собранный 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/кв. см) и температуре (120+/-1) град.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 конденсата, "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/кв. см) и, регулируя положение вентиля на линии сброса конденсата, установить перепад давления на фильтре 0,03 МПа (0,3 кгс/кв. см), 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/кв. см) пропустить небольшое количество воды или другой смачивающей жидкости через мембрану, вытесняя воздух через "воздушку".

3.3. Открыть выход из фильтродержателя и пропустить в бутылку 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/кв. см) (для гидрофобных мембран - до 0,06 МПа (0,6 кгс/кв. см)). 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/кв. см) (для гидрофобных мембран - до 0,08 МПа (0,8 кгс/кв. см)). 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/ кв. см) (при смачивании

Не является официальной версией, бесплатно предоставляется членам Ассоциации лесопользователей Приладожья, Поморья и Прионежья – www.alppp.ru. Постоянно действующий третейский суд.

водой), а для гидрофобных фильтров 0,08 МПа (0,8 кгс/кв. см) (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.

МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ ПОДГОТОВКА АМПУЛ, ФЛАКОНОВ И БУТЫЛОК МУ 42-51-20-93

1. Общие положения

1.1. Методические указания устанавливают порядок проведения и контроля подготовки ампул стеклянных шприцевого или вакуумного наполнения, флаконов из трубки стеклянной и из стекломассы для стерильных готовых лекарственных средств и бутылок стеклянных для крови трансфузионных и инфузионных растворов.

1.2. Процесс подготовки дает возможность получить стерильные ампулы, флаконы или бутылки не содержащие видимых механических включений.

1.3. Под стерильностью ампул, флаконов или бутылок подразумевается отсутствие микроорганизмов на их поверхностях после стерилизации.

1.4. Под механическими включениями подразумеваются посторонние нерастворимые частицы или волокна видимые невооруженным глазом в смывах с внутренней поверхности стерильных ампул, флаконов или бутылок.

1.5. Ампулы всех типов предназначены для одноразового применения. Флаконы и бутылки группы 2 (с обработанной поверхностью) согласно техническим условиям также предназначены для одноразового применения. Повторная подготовка их не рекомендуется.

1.6. Процесс подготовки ампул, флаконов или бутылок включает следующие операции растаривание, просмотр и отбраковка (при необходимости), набор в кассеты (в случае ампул), мойка, сушка, стерилизация.

1.7. Растаривание, просмотр ампул, флаконов или бутылок и набор в кассеты ампул должны проводиться в производственных помещениях 4 класса чистоты.

1.8. Мойка ампул, флаконов или бутылок и загрузка их на сушку и стерилизацию должны проводиться в производственных помещениях 3 класса чистоты.

1.9. Выгрузка стерильных ампул, флаконов или бутылок, а также отбор образцов для контроля качества их подготовки должны проводиться в производственных помещениях или локальных зонах 1 класса чистоты.

1.10. Персонал, проводящий подготовку ампул, флаконов, бутылок или отбор образцов для контроля качества их подготовки должен работать в технологической одежде соответствующей выполняемым операциям и классу чистоты производственных помещений (МУ 42-51-11-93 и 42-51-12-93).

2. Подготовка ампул, флаконов и бутылок

2.1. Для подготовки ампул, флаконов или бутылок рекомендуется использовать современное оборудование представляющее собой единый комплекс аппаратов для всех операций с выгрузкой стерильных ампул, флаконов или бутылок в "чистую" зону.

2.2. Растаривание должно проводиться с использованием полуавтомата обеспечивающего подъем коробок на уровень транспортирующего устройства послышное смещение ампул, флаконов или бутылок на накопительный стол и подачу их на просмотр.

2.3. Просмотр и отбраковка ампул, флаконов или бутылок (в случае необходимости) должны проводиться до мойки с целью исключения вторичной контаминации их микроорганизмами или механическими включениями после мойки.

2.4. Просмотр ампул, флаконов или бутылок подаваемых с помощью транспортера, должен осуществляться визуально, например, на просмотровых столах с переворачивающим устройством, оборудованных лампами дневного света. Отбраковке подлежат ампулы, флаконы или бутылки, имеющие отклонения по внешнему виду от требований действующей нормативно-технической документации (ТУ, ГОСТ).

2.5. Ампулы с помощью полуавтомата набирают в кассеты и передают на мойку. Мойка ампул шприцевого наполнения осуществляется шприцевым методом, мойку мелкоемких ампул вакуумного наполнения рекомендуется осуществлять пароконденсационным методом, а мойку крупноемких ампул вакуумного наполнения - турбовакuumным методом. Мойку ампул следует проводить водой очищенной и паром под давлением, а последнее ополаскивание - водой для инъекций, профильтрованной через мембранный фильтр с порами размером не более 5,0 мкм.

2.6. Флаконы или бутылки, прошедшие контроль, по транспортерной ленте через накопительный стол поступают в рабочие ячейки моечной камеры. Мойка осуществляется, как правило, методом шприцевания под давлением профильтрованными водой очищенной, паром, воздухом при положении флакона или бутылки "горлом вниз". Рекомендуются следующие условия

мойки:

- давление воды - 0,2-0,25 МПа (2,0-2,5 кгс/кв. см)
- температура воды - (50-60) град. С
- давление пара - 0,15-0,3 МПа (1,5-3,0 кгс/кв. см)
- давление воздуха - 0,03-0,05 МПа (0,3-0,5 кгс/кв. см)

Последнее ополаскивание флаконов или бутылок следует проводить водой для инъекций, профильтрованной через мембранный фильтр с порами размером не более 5,0 мкм.

2.7. Ампулы шприцевого наполнения, флаконы или бутылки после мойки с помощью передающего устройства поступают в туннельный стерилизатор проходного типа. На выходе их из моечной камеры должна быть установлена "чистая камера", создающая зону 1 класса чистоты. В тоннеле ампулы, флаконы или бутылки проходят три зоны нагрева до температуры стерилизации, выдержка при этой температуре в течение заданного времени и охлаждение. Во все зоны туннеля должен подаваться профильтрованный через фильтр тонкой очистки стерильный воздух в ламинарном потоке. В зоне стерилизации температура стерильного воздуха поддерживается в пределах (280-350) град. С в зависимости от температуры продолжительность процесса стерилизации составляет от 5 до 30 минут. Температура воздуха в зоне охлаждения регулируется в соответствии с требованиями технологической документации.

2.8. Кассеты с ампулами вакуумного наполнения из аппарата мойки переносят в сухожаровой стерилизатор проходного типа. Эта операция должна осуществляться под защитой "чистой камеры", создающей зону 1 класса чистоты. Стерилизация ампул осуществляется при температуре (180+/-2) град. С в течение 60 минут.

2.9. Стерильные ампулы, флаконы или бутылки должны быть использованы сразу же для наполнения, допускается их хранение не более 24 часов при условиях, полностью исключающих нарушение стерильности. Допускается наполнение влажных ампул без сушки и стерилизации сразу же после окончания мойки.

3. Контроль качества подготовки ампул, флаконов и бутылок

3.1. Контроль стерильности ампул, флаконов или бутылок следует проводить в соответствии с МУ 42-51-24-93. Ампулы, флаконы или бутылки должны быть стерильными. При производстве инъекционных лекарственных средств не стерилизуемых в первичной упаковке, данный вид контроля является обязательным, а при производстве стерилизуемых в первичной упаковке инъекционных лекарственных средств - желательным.

3.2. Контроль содержания механических включений следует проводить в соответствии с МУ 42-51-25-93. В смывах с внутренней поверхности ампул, флаконов или бутылок не должно быть видимых невооруженным глазом механических включений.

МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ ПОДГОТОВКА РЕЗИНОВЫХ ПРОБОК МУ 42-51-21-93

1. Общие положения

1.1. Методические указания устанавливают порядок проведения и контроля подготовки пробок, используемых для укупорки инъекционных лекарственных средств (пробки "АБ" резиновые; пробки резиновые для лиофилизации биологических препаратов; пробки резиновые для укупорки эндокринных и других лекарственных препаратов; пробки резиновые для укупорки бутылок с кровезаменителями и инфузионными растворами).

1.2. Процесс подготовки дает возможность получить стерильные пробки, не содержащие видимых механических включений.

1.3. Под стерильностью пробок подразумевается отсутствие микроорганизмов на их поверхности после стерилизации.

1.4. Под механическими включениями подразумеваются посторонние нерастворимые частицы или волокна, видимые невооруженным глазом в смывах с поверхности стерильных пробок.

1.5. Пробки предназначены для одноразового применения. Запрещается повторная обработка пробок во избежание деформации их поверхности и появления "липкости".

1.6. Процесс подготовки пробок включает следующие операции: растаривание, просмотр и отбраковка (при необходимости), мойка, силиконирование, стерилизация и сушка (при необходимости).

1.7. Растаривание и просмотр пробок должны проводиться в производственных помещениях 4 класса чистоты.

1.8. Мойка пробок должна проводиться в производственных помещениях 3 класса чистоты.

1.9. Выгрузка стерильных пробок, а также отбор образцов для контроля качества их подготовки должны проводиться в производственных помещениях или локальных зонах 1 класса чистоты.

1.10. Персонал, проводящий подготовку пробок или отбор образцов для контроля качества их подготовки, должен работать в технологической одежде, соответствующей выполняемым операциям и классу чистоты производственных помещений (МУ 42-51-11-93 и МУ 42-51-12-93).

2. Подготовка пробок

2.1. Для подготовки пробок рекомендуется использовать современное полифункциональное оборудование с программным управлением, позволяющее последовательно осуществлять все

Не является официальной версией, бесплатно предоставляется членам Ассоциации лесопользователей Приладожья, Поморья и Прионежья – www.alppp.ru. Постоянно действующий третейский суд.

операции в одном аппарате.

2.2. Просмотр и отбраковка пробок должны проводиться до мойки с целью исключения вторичной контаминации их микроорганизмами или механическими включениями после мойки.

2.3. Просмотр пробок должен осуществляться визуально на специальных просмотревых столах, оборудованных лампами дневного света. Отбраковке подлежат пробки, имеющие отклонения по внешнему виду от требований действующей нормативно-технической документации (ТУ).

2.4. При обработке пробок должны использоваться профильтрованная вода и стерильный пар.

2.5. Мойка пробок должна проводиться при соотношении массы пробок (в кг) к объему моющего раствора (в л) не менее чем 1:5 соответственно.

2.6. Цикл мойки пробок состоит из чередующихся обработок их моющими растворами и ополаскиваний:

2.6.1. Отмывка пробок от резиновой крошки и других механических загрязнений проточной водопроводной водой при температуре (50 \pm 10) град. С в течение 20-30 минут.

2.6.2. Мойка пробок в растворе моющего средства ОП-7, ОП-10 и др. в воде очищенной (массовая доля (0,25-0,5)%) или профильтрованном растворе моющего средства типа "Лотос", "Астра", "Кристалл" и др. в воде очищенной (массовая доля (0,2-0,3)%) при температуре (50 \pm 10) град. С в течение 15-20 минут.

2.6.3. Ополаскивание проточной водой очищенной при температуре (50 \pm 10) град.С в течение 15 минут (допускается четырехкратное ополаскивание по 2-3 минуты каждое).

2.6.4. Кипячение пробок в растворе едкого натра или кальцинированной соды в воде очищенной (массовая доля 1%) в течение 15 минут (продолжительность кипячения пробок для бутылок - 30 минут).

2.6.5. Ополаскивание проточной водой очищенной при температуре (50 \pm 10) град. С в течение 30 минут (допускается трехкратное ополаскивание по 10 минут каждое).

2.6.6. Кипячение пробок для бутылок в растворе соляной кислоты, в воде очищенной (массовая доля 0,1%) в течение 30 минут.

2.6.7. Ополаскивание проточной водой для инъекций, профильтрованной через мембранный фильтр с порами размером не более 5,0 мкм при температуре (30 \pm 10) град.С в течение 15 минут (допускается четырехкратное ополаскивание по 2-3 минуты каждое). Значение рН промывной воды не должно отличаться от значения рН исходной воды для инъекций более чем на 0,2; в промывной воде должны отсутствовать видимые невооруженным глазом механические включения.

2.7. Силиконирование пробок рекомендуется проводить силиконовой эмульсией КЭ10-16 ПМС-200А или ПМС-400 (массовая доля (0,05-0,5)%) при температуре (50 \pm 10) град. С в течение 20-30 минут.

2.8. Стерилизацию пробок следует проводить автоклавированием в воде для инъекций при избыточном давлении 0,11 МПа (1,1 кгс/кв. см) и температуре (120 \pm 1) град. С в течение 45 минут (режим стерилизации пробок для бутылок давление 0,20 МПа (2,0 кгс/кв. см), температура (132 \pm 2) град. С, продолжительность 60 минут).

2.9. Сушку пробок рекомендуется проводить стерильным горячим воздухом пробки из резины марок И-51-1, И-52-2, 1000-11 - при температуре не выше 105 град. С в течение не более 2 часов

Не является официальной версией, бесплатно предоставляется членам Ассоциации лесопользователей Приладожья, Поморья и Прионежья – www.alppp.ru. Постоянно действующий третейский суд.

пробки из резины марок ИР 119, 52599/1 при температуре не выше 120 град. С в течение не более 3 часов.

2.10. Выгрузку стерильных пробок следует осуществлять в стерильные емкости с крышками. Стерильные пробки должны храниться не более 24 часов.

3. Контроль качества подготовки пробок

3.1. Контроль стерильности пробок следует проводить в соответствии с МУ 42-51-24-93. Пробки должны быть стерильными.

3.2. Контроль содержания механических включений следует проводить в соответствии с МУ 42-51-25-93. В смывах с пробок не должно быть видимых невооруженным глазом механических включений.

3.3. Контроль степени влажности пробок рекомендуется проводить по действующей на предприятии методике.

3.4. Контроль степени опалесценции пробок рекомендуется проводить при необходимости по действующим техническим условиям. Пробки должны удовлетворять требованиям ТУ.

МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ ПОДГОТОВКА АЛЮМИНИЕВЫХ КОЛПАЧКОВ МУ 42-51-22-93

1. Общие положения

1.1. Методические указания устанавливают порядок проведения и контроля подготовки колпачков и прокладок алюминиевых к стеклянным флаконам для инъекционных лекарственных средств и бутылкам для крови, трансфузионных и инфузионных растворов.

1.2. Процесс подготовки дает возможность получить стерильные алюминиевые колпачки и прокладки.

1.3. Под стерильностью колпачков подразумевается отсутствие микроорганизмов на их поверхности после стерилизации.

1.4. Колпачки предназначены для одноразового применения. Повторная обработка их не рекомендуется.

Не является официальной версией, бесплатно предоставляется членам Ассоциации лесопользователей Приладожья, Поморья и Прионежья – www.alppp.ru. Постоянно действующий третейский суд.

1.5. Процесс подготовки колпачков включает следующие операции: растаривание, просмотр и отбраковка (при необходимости), мойка, силиконирование, стерилизация и сушка.

1.6. Растаривание и просмотр колпачков должны проводиться в производственных помещениях 4 класса чистоты.

1.7. Мойка колпачков должна проводиться в производственных помещениях 3 класса чистоты.

1.8. Выгрузка стерильных колпачков, а также отбор образцов для контроля качества их подготовки должны проводиться в производственных помещениях или локальных зонах 1 класса чистоты.

1.9. Персонал, проводящий подготовку колпачков или отбор образцов для контроля качества их подготовки, должен работать в технологической одежде, соответствующей выполняемым операциям и классу чистоты производственных помещений (МУ 42-51-11-93 и МУ 42-51-12-93).

2. Подготовка колпачков

2.1. Для подготовки колпачков рекомендуется использовать современное полифункциональное оборудование с программным управлением позволяющее последовательно осуществлять все операции в одном аппарате.

2.2. Просмотр и отбраковка колпачков должны проводиться до мойки с целью исключения вторичной контаминации их микроорганизмами или механическими включениями после мойки.

2.3. Просмотр колпачков должен осуществляться визуально на специальных просмотровых столах, оборудованных лампами дневного света. Отбраковке подлежат колпачки, имеющие отклонения по внешнему виду от требований действующей нормативно-технической документации (ОСТ).

2.4. При обработке колпачков должны использоваться вода и стерильный пар.

2.5. Мойка колпачков должна проводиться при соотношении массы (в кг) к объему моющего раствора (в л) не менее чем 1:5 соответственно.

2.6. Цикл мойки колпачков состоит из чередующихся обработок их моющими растворами и ополаскиваний:

2.6.1. Мойка колпачков в растворе хозяйственного мыла или моющего средства типа ОП-7, ОП-10, "Прогресс" в водопроводной воде (массовая доля (0,5-1,0)%) при температуре (50+/-10) град. С в течение 15-20 минут.

2.6.2. Ополаскивание проточной водопроводной водой при температуре (50+/-10) град. С в течение 15 минут (допускается четырехкратное ополаскивание по 2-3 минуты каждое).

2.6.3. Мойка колпачков в растворе хозяйственного мыла или моющего средства типа ОП-7, ОП-10, "Прогресс" в воде очищенной (массовая доля (0,5-1,0)%) при температуре (80+/-10) град. С в течение 15-20 минут.

2.6.4. Ополаскивание проточной водой очищенной при температуре (50+/-10) град. С в течение 30 минут (допускается трехкратное ополаскивание по 10 минут каждое).

Не является официальной версией, бесплатно предоставляется членам Ассоциации лесопользователей Приладожья, Поморья и Прионежья – www.alppp.ru. Постоянно действующий третейский суд.

2.6.5. Ополаскивание проточной водой очищенной при температуре (30+/-10) град. С в течение 15 минут (допускается четырехкратное ополаскивание по 2-3 минуты каждое).

2.7. Силиконирование колпачков рекомендуется проводить силиконовой эмульсией КЭ10-16, ПМС-200А или ПМС-400 (массовая доля (0,05-0,5)%) при температуре (50+/-10) град. С в течение 20-30 минут.

2.8. Стерилизацию колпачков следует проводить автоклавированием в воде очищенной при избыточном давлении 0,11 МПа (1,1 кгс/кв. см) и температуре (120+/-1) град. С в течение 45 минут (при использовании оборудования других типов стерилизацию колпачков можно проводить в проходном электростерилизаторе при температуре (180+/-2) град. С в течение 60 минут).

2.9. Сушку колпачков рекомендуется проводить стерильным горячим воздухом при температуре не выше 120 град. С в течение не более 2 часов.

2.10. Выгрузку стерильных колпачков следует осуществлять в стерильные емкости с крышками. Стерильные колпачки должны храниться не более 24 часов.

3. Контроль качества подготовки колпачков

3.1. Контроль стерильности колпачков следует проводить в соответствии с МУ 42-51-24-93. Колпачки должны быть стерильными.

МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ ПОДГОТОВКА АЛЮМИНИЕВЫХ БИДОНОВ МУ 42-51-23-93

1. Общие положения

1.1. Методические указания устанавливают порядок проведения и контроля подготовки алюминиевых бидонов для хранения порошкообразных стерильных лекарственных веществ, предназначенных для изготовления стерильных готовых лекарственных средств.

1.2. Процесс подготовки дает возможность получить стерильные бидоны не содержащие видимых механических включений.

1.3. Под стерильностью бидонов подразумевается отсутствие микроорганизмов на их внутренней поверхности и на резиновых прокладках после их стерилизации.

Не является официальной версией, бесплатно предоставляется членам Ассоциации лесопользователей Приладожья, Поморья и Прионежья – www.alppp.ru. Постоянно действующий третейский суд.

1.4. Под механическими включениями подразумеваются посторонние нерастворимые частицы или волокна, видимые невооруженным глазом в смывах с внутренней поверхности бидонов после мойки.

1.5. Процесс подготовки бидонов включает следующие операции: просмотр и отбраковка (при необходимости), мойка, сушка, стерилизация бидонов, крышек и резиновых прокладок к ним.

1.6. Мойка бидонов должна проводиться в производственных помещениях 3 класса чистоты.

1.7. Выгрузка стерильных бидонов и резиновых прокладок, а также отбор образцов для контроля качества их подготовки, должны проводиться в производственных помещениях или локальных зонах 1 класса чистоты.

1.8. Персонал, проводящий подготовку бидонов или отбор образцов для контроля качества их подготовки, должен работать в технологической одежде соответствующей выполняемым операциям и классу чистоты производственных помещений (МУ 42-51-11-93 и МУ 42-51-12-93).

2. Подготовка бидонов

2.1. Мойка бидонов может осуществляться в ванне из нержавеющей стали вместимостью не менее 100 л с нижним спуском. К ванне должны быть подведены линии воды очищенной и воды для инъекций.

2.2. Перед началом работы ванну следует вымыть раствором кальцинированной соды (массовая доля 0,05%) и ополоснуть водой очищенной.

2.3. Приготовить в ванне раствор моющего средства типа ОП 7, ОП 10, "Прогресс", "Сульфенол" в воде очищенной (массовая доля 0,05%) при температуре (50+/-10) град. С.

2.4. Перед мойкой следует обратить внимание на качество поверхностей бидонов и прокладок - они не должны быть поврежденными или деформированными в противном случае использовать их не рекомендуется.

2.5. Поместить бидоны в раствор моющего средства. Новые бидоны выдержать в растворе в течение 10-15 минут. Бидоны, крышки и вынутые резиновые прокладки тщательно вымыть раствором моющего средства с помощью салфетки из безворсовой ткани с заделанными краями. Затем бидоны, крышки и прокладки несколько раз ополоснуть со всех сторон из душирующего устройства сильной струей воды очищенной и воды для инъекций профильтрованной через мембранный фильтр с порами размером не более 5,0 мкм. Значение рН промывной воды не должно отличаться от значения рН исходной воды более чем на 0,2.

2.6. Чистые бидоны поставить вверх дном на стеллажи для стекания воды, затем перевернуть и закрыть их чистыми крышками. Чистые резиновые прокладки поместить в предварительно вымытые закрывающиеся кассеты (или биксы) из нержавеющей стали (мойка кассет осуществляется аналогично мойке бидонов). Подготовленные бидоны и прокладки передать на стерилизацию.

2.7. Стерилизацию бидонов рекомендуется проводить в проходном электростерилизаторе при температуре (180+/-2) град.С в течение 60 минут, а стерилизацию резиновых прокладок - в проходном автоклаве при избыточном давлении 0,11 МПа (1,1 кгс/кв. см) и температуре (120+/-1) град. С в течение 45 минут с последующей подсушкой в течение 2 часов.

Не является официальной версией, бесплатно предоставляется членам Ассоциации лесопользователей Приладожья, Поморья и Прионежья – www.alppp.ru. Постоянно действующий третейский суд.

2.8. После стерилизации бидоны и кассеты с резиновыми прокладками выгрузить в помещение хранения стерильных материалов первичной упаковки. Вставить в пазы крышек бидонов резиновые прокладки и закрыть бидоны. Рекомендуется хранить закрытые стерильные бидоны не более 24 часов под бактерицидными лампами.

3. Контроль качества подготовки бидонов

3.1. Контроль стерильности бидонов следует проводить в соответствии с МУ 42-51-24-93, внутренняя поверхность бидонов и резиновые прокладки должны быть стерильными.

3.2. Контроль содержания механических включений следует проводить в соответствии с МУ 42-51-25-93. В смывах с внутренней поверхности вымытых бидонов не должно быть видимых невооруженным глазом механических включений. В случае получения отрицательных результатов вся партия бидонов должна быть направлена на повторную обработку.

МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ КОНТРОЛЬ СТЕРИЛЬНОСТИ МАТЕРИАЛОВ ПЕРВИЧНОЙ УПАКОВКИ МУ 42-51-24-93

1. Общие положения

1.1. Методические указания устанавливают порядок подготовки и проведения контроля стерильности материалов первичной упаковки для инъекционных лекарственных средств (флаконов, ампул, бутылок, пробок, колпачков), а также бидонов для хранения стерильных веществ.

1.2. Под стерильностью материалов первичной упаковки подразумевается отсутствие микроорганизмов на их поверхностях после стерилизации.

1.3. Контроль стерильности материалов первичной упаковки рекомендуется осуществлять методом погружения в жидкие питательные среды, а контроль стерильности бидонов - с помощью смывов тампонами.

1.4. Микробиолог, проводящий контроль, должен работать в стерильной технологической одежде из безворсовой ткани и в перчатках.

1.5. Стерильные материалы первичной упаковки могут храниться не более 24 часов при условии полного соблюдения правил асептики (в закрытых крышками стерильных кассетах или других емкостях, в помещениях 2 класса чистоты под включенными бактерицидными лампами).

Не является официальной версией, бесплатно предоставляется членам Ассоциации лесопользователей Приладожья, Поморья и Прионежья – www.alppp.ru. Постоянно действующий третейский суд.

2. Подготовка к проведению испытания

2.1. Химическая посуда, принадлежности и питательные среды используемые для проведения анализа, должны быть стерильными.

2.2. Отбор проб для контроля стерильности должен проводиться от каждой партии материалов первичной упаковки до начала фасовки или розлива, а также в процессе работы. Один раз в две недели следует отбирать пробы непосредственно после охлаждения простерилизованных материалов первичной упаковки для контроля режима стерилизации, а также в конце срока их хранения.

2.3. Из разных кассет или других емкостей, или с разных мест транспортной ленты от каждой партии объемом не более 10000 штук отбирать по 10 флаконов, бутылок, ампул, пробок или колпачков. При большем объеме партии дополнительно отбирать по 1 штуке от каждых последующих 10000.

2.4. Для контроля стерильности бидонов отбирать не менее трех штук от партии.

2.4.1. В лаборатории предварительно готовят стерильные ватные тампоны на стеклянных или металлических держателях, вмонтированных в ватно-марлевые пробки пробирок. Пробирки должны содержать приблизительно по 2 мл стерильной воды для инъекций.

2.4.2. В чашки Петри разливают по (20+/-5) мл питательной среды и выдерживают их при температуре (30-35) град. С в течение 24 часов. Проросшие чашки бракуют.

2.4.3. Для выявления роста микроорганизмов рекомендуется использовать мясо-пептонный агар (среда N 1 по ГФ XI изд.) питательные среды N 1 и N 2 для контроля микробной загрязненности. Возможно использование других питательных сред, способствующих выявлению роста микроорганизмов.

2.5. Одновременно с отбором проб материалов первичной упаковки желателно проводить контроль микробной контаминации воздуха тех помещений, где проводился отбор проб.

3. Проведение испытания

3.1. На месте отбора проб при помощи пинцета внести в конические колбы вместимостью 250 мл, содержащие по 100 мл жидкой питательной среды, по 2-3 флакона (ампулы), по 10 пробок или колпачков.

3.2. Бутылки для инфузионных растворов отобрать и закрыть заранее подготовленными стерильными пробками. В лаборатории в локальной зоне 1 класса чистоты добавить в бутылки по 100 мл жидкой питательной среды, закрыть их теми же пробками и взболтать.

3.3. Колбы и бутылки поместить в термостаты и выдержать при температурах (20-25) град. С и (30-35) град. С в течение 2-3 суток при ежедневном просмотре.

3.4. Отобрать закрытые крышками бидоны.

3.4.1. В лаборатории в локальной зоне 1 класса чистоты для получения смыва смочить тампон водой путем наклона пробирки, затем увлажненным тампоном протереть внутреннюю поверхность бидона, дно и крышку. После взятия пробы тампоном несколько раз провести по поверхности питательной среды в двух параллельных чашках Петри. После отбора проб чашки Петри поместить в термостаты и выдержать при температурах (20-25) град. С и (30-35) град. С в течение 2-3 суток при ежедневном просмотре.

3.4.2. Стерильность резиновых прокладок определять путем их погружения в матрац с жидкой питательной средой. Матрацы выдержать в термостатах при тех же температурах в течение 2-3 суток при ежедневном просмотре.

4. Учет результатов

4.1. Материалы первичной упаковки, в том числе бидоны, считать стерильными при отсутствии роста микроорганизмов в колбах, бутылках, матрацах или чашках Петри.

4.2. В случае обнаружения роста микроорганизмов (т.е. нестерильности материалов первичной упаковки) следует провести повторное испытание стерильности готового продукта, произведенного с использованием материалов этих же партий, с двойным количеством образцов. При выявлении пророста среды хотя бы в одной опытной колбе при повторном испытании данную серию готового продукта бракуют.

МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ КОНТРОЛЬ МАТЕРИАЛОВ ПЕРВИЧНОЙ УПАКОВКИ НА СОДЕРЖАНИЕ МЕХАНИЧЕСКИХ ВКЛЮЧЕНИЙ МУ 42-51-25-93

1. Общие положения

1.1. Методические указания устанавливают порядок подготовки и проведения контроля содержания механических включений в смывах с поверхностей материалов первичной упаковки для инъекционных лекарственных средств (флаконов, ампул, бутылок, пробок), а также бидонов для хранения порошкообразных стерильных лекарственных веществ.

1.2. Под механическими включениями подразумеваются посторонние нерастворимые частицы или волокна, видимые невооруженным глазом в смывах с поверхностей материалов первичной упаковки.

Не является официальной версией, бесплатно предоставляется членам Ассоциации лесопользователей Приладожья, Поморья и Прионежья – www.alppp.ru. Постоянно действующий третейский суд.

1.3. Подготовка и просмотр образцов должны осуществляться в локальной зоне 1 класса чистоты на специально оборудованном рабочем месте, защищенном от постороннего света.

1.4. Контролер должен иметь остроту зрения, соответствующую единице, при необходимости она должна компенсироваться посредством очков.

1.5. Контролер должен работать в технологической одежде из безворсовой ткани и в перчатках.

2. Подготовка к проведению испытания

2.1. Для контроля следует использовать воду очищенную, предварительно профильтрованную через мембранный фильтр с порами размером не более 5,0 мкм. Рекомендуется использовать фильтрующее приспособление типа "Пистолет".

2.2. Конические колбы вместимостью 250 мл с притертыми пробками и емкости для отбора образцов должны быть тщательно вымыты и проверены на отсутствие механических включений.

2.3. Отбор образцов флаконов, ампул или бутылок должен проводиться от каждой партии стерильных материалов в начале, середине и конце смены. От партии количеством не более 10000 штук отбирать по 10 образцов. При большем объеме партии дополнительно отбирать по 1 штуке от каждых последующих 10000 флаконов, ампул или бутылок. Отбор проводить стерильным пинцетом в заранее подготовленную емкость с крышкой.

2.4. Отбор образцов пробок должен проводиться от каждой партии стерильных резиновых пробок. От партии количеством не более 60000 штук отбирать по 50 пробок. При большем объеме партии дополнительно отбирать по 2 штуки от каждых последующих 10000 пробок. Отбор проводить стерильным пинцетом в две колбы.

2.5. Отбор образцов бидонов должен проводиться от каждой партии бидонов после их мойки. От партии отбирать не менее трех бидонов, закрытых крышками.

3. Проведение испытания

3.1. Флаконы, ампулы или бутылки: каждый отобранный для контроля образец заполнить водой на половину объема; осторожно встряхивая, просматривать каждый образец в течение 10-30 секунд.

3.2. Пробки: колбы с отобранными образцами заполнить водой на половину объема и закрыть пробками; встряхнув в течение 10 секунд, просматривать слой воды над пробками в течение 30 секунд.

3.3. Бидоны: в три колбы налить по 100 мл воды, перелить в бидоны и тщательно ополоснуть внутренние поверхности бидонов и крышек, затем слить воду обратно в колбы и закрыть пробками. Встряхнув в течение 5 секунд, просматривать каждую колбу в течение 30 секунд.

3.4. Образцы следует просматривать на расстоянии 25-30 см от глаз на черном и белом фоне, при освещении электрической матовой лампой мощностью 60 Вт. К подсчету механических включений приступать после выделения пузырьков воздуха из воды после встряхивания.

Не является официальной версией, бесплатно предоставляется членам Ассоциации лесопользователей Приладожья, Поморья и Прионежья – www.alppp.ru. Постоянно действующий третейский суд.

4. Учет результатов

4.1. В смывах с внутренней поверхности флаконов, ампул или бутылок не должно быть видимых механических включений.

4.2. В слое воды над пробками не должно быть видимых механических включений.

4.3. В смывах с внутренней поверхности бидонов не должно быть видимых механических включений.

МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ КОНТРОЛЬ ПОРОШКООБРАЗНЫХ СТЕРИЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ НА СОДЕРЖАНИЕ МЕХАНИЧЕСКИХ ВКЛЮЧЕНИЙ МУ 42-51-26-93

1. Общие положения

1.1. Методические указания устанавливают порядок проведения отбора и контроля проб порошкообразных стерильных лекарственных веществ предназначенных для фасовки в асептических условиях, на содержание механических включений.

1.2. Под механическими включениями подразумеваются посторонние нерастворимые частицы или волокна, видимые невооруженным глазом или регистрируемые с помощью приборов в растворах стерильных лекарственных веществ.

1.3. Отбор и контроль проб должны осуществляться в локальных зонах 1 класса чистоты.

1.4. Персонал, проводящий отбор или контроль проб, должен работать в стерильной технологической одежде из безворсовой ткани и в перчатках.

1.5. Подготовка помещений, персонала, технологической одежды, флаконов пробок и других принадлежностей для отбора проб и проведения контроля должна проводиться в соответствии с МУ 42-51-(5, 11, 12, 20, 21)-93 и РДИ 42-1-89 "Инструкция по контролю на механические включения сухих лекарственных средств для инъекций, применяемых в виде растворов".

1.6. Контролер должен иметь остроту зрения соответствующую единице, при необходимости, она должна компенсироваться посредством очков.

2. Подготовка к проведению испытания

2.1. Отбор проб должен проводиться от каждой партии предъявленной ОТК из каждого бидона.

2.2. Перед отбором проб бидон необходимо протереть салфеткой из безворсовой ткани, смоченной спиртом этиловым (объемная доля 76%), и снять ленту из лейкопластыря. Затем открыть крышку и провести отбор проб.

2.3. Пробы отбирать стерильным пробоотборником из нержавеющей стали примерно из середины каждого бидона в три флакона. Масса каждой пробы должна быть примерно равна максимальной дозе данного лекарственного вещества в готовом продукте. Флаконы укупорить пробками, поставить в биксы и передать в ОТК.

2.4. Пробоотборник, флаконы и пробки для отбора проб должны быть предварительно тщательно вымыты, простерилизованы и выборочно проконтролированы на отсутствие видимых механических включений.

2.5. Для растворения порошков следует использовать воду очищенную или другой растворитель предварительно профильтрованный через мембранный фильтр с порами размером не более 1,2 мкм. Рекомендуется использовать фильтрующее приспособление типа "Пистолет". В случае необходимости контроль чистоты растворителя рекомендуется проводить по методике изложенной в РДИ 42-1-89 (п. 3.3.).

3. Проведение испытания

3.1. Контроль содержания механических включений в стерильных порошкообразных лекарственных веществах может проводиться двумя методами - визуальным или инструментальным с помощью анализаторов механических примесей, работа которых основана на фотометрическом принципе детекции частиц (типа ФС, НІАС/Roусo и др.).

3.2. В каждый флакон с отобранными пробами налить воду или другой растворитель в количестве, достаточном для полного растворения лекарственного вещества, и закрыть пробками. Лекарственное вещество должно быть полностью растворено при встряхивании.

3.3. Визуальный метод: образцы просматривать на расстоянии 25-30 см от глаз, на черном и белом фоне, при освещении электрической матовой лампой мощностью 60 Вт (в случае окрашенных растворов - лампой мощностью 100 Вт). Осторожно встряхивая, просматривать каждый образец в течение 10-15 секунд (в случае окрашенных растворов - 30 секунд). К подсчету механических включений приступать после выделения пузырьков воздуха из раствора.

3.4. Контроль инструментальным методом рекомендуется проводить в соответствии с РДИ 42-1-89 (раздел 5).

4. Учет результатов

Не является официальной версией, бесплатно предоставляется членам Ассоциации лесопользователей Приладожья, Поморья и Прионежья – www.alppp.ru. Постоянно действующий третейский суд.

4.1. Визуальный метод: подсчитать в каждом образце количество обнаруженных механических включений. Бидон считается годным, если количество механических включений, приходящихся в среднем на один флакон, не превышает 2.

4.2. Инструментальный метод: рассчитать количество механических включений, приходящихся в среднем на один флакон. Бидон считается годным, если оно не превышает указанную в РДИ 42-1-89 (п. 2.4.) норму.

Приложение

ПЕРЕЧЕНЬ

ВЕЩЕСТВ И МАТЕРИАЛОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ПРИ ОРГАНИЗАЦИИ И КОНТРОЛЕ ПРОИЗВОДСТВА СТЕРИЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

N	Наименование	N действующего нормативно- технического документа
1	Ампулы стеклянные для лекарственных средств	ОСТ 64-2-65
2	Бутылки стеклянные для крови, трансфузионных и инфузионных препаратов	ГОСТ 10782-85
3	Бидоны с плотно закрывающейся крышкой	ГОСТ 17151-81
4	Вода очищенная	ФС 42-2619-89
5	Вода для инъекций	ФС 42 2620 89

6	Жидкость полиметилсилоксановая ПМС-200А, ПМС-400	ГОСТ 13032 77
7	Колпачки и прокладки алюминиевые к флаконам и бутылкам для лекарственных средств крови и кровезаменителей	ОСТ 64-009-86
8	Кислота соляная	ГОСТ 857-88
9	Натр едкий	ГОСТ 2263-79
10	Прибор анализатор запыленности воздуха АЗ-5	Выборгский приборо- строительный завод
11	Прибор контроля запыленности воздуха ПКЗВ-905-1	ТУ 1 940165-81
12	Прибор для бактериологического анализа воздуха (аппарат Кротова), модель 818	ТУ 64-1-791-77
13	Прибор анализатор механических примесей фотометрическо-счетный ОС-151	ТУ 25-0519052-85
14	Питательная среда N 1 для контроля микробной загрязненности, сухая	ВФС 42-1801-88
15	Питательная среда N 2 для контроля микробной загрязненности, сухая	ВФС 42-1802-88
16	Перчатки резиновые хирургические	ГОСТ 3-88
17	Пергамент растительный	ГОСТ 1341-84
18	Пробки "АВ" резиновые	ТУ 38006108-90
19	Пробки резиновые для лиофилизации биологических препаратов	ТУ 38-106416-82
20	Пробки резиновые для укупорки эндокринных и других лекарственных препаратов	ТУ 38-106293-78
21	Пробки резиновые для укупорки бутылок с кровезаменителями и инфузионными растворами	ТУ 38-006269-90

	Средства моющие	
22	Вещество моющее жидкое "Прогресс"	ТУ 38-10719-77
23	Вещество моющее "Сульфонол"	ТУ 6-01-1001-75
24	Вещества вспомогательные ОП-7 и ОП-10	ГОСТ 8433-81
25	Вещество моющее "Катамин-АБ"	ТУ 601-816-75
26	Вещество моющее "Афол"	ТУ 38-507-63-030-90
27	Мыло хозяйственное твердое и мыло туалетное	ГОСТ 790-89
28	Средства моющие синтетические порошкообразные	ГОСТ 25644-88
29	Сода кальцинированная	ГОСТ 5100-85 Е
	Средства дезинфицирующие:	
30	Водорода пероксид	ГОСТ 177-88
31	Дегмин	ФС 42-1775-89
32	Кислота муравьиная	ГОСТ 1706-78
33	Хлоргексидина биглюконат (р-р 20%)	ФС 42-2761-90
34	Спирт этиловый ректифицированный	ГОСТ 5962-67
35	Трикрезол	ГОСТ 2264-75
36	"Эстостерил-1"	РСТ ЭССР 523-83
37	Хлорамин Б	ОСТ 60176-79
38	Известь хлорная	ГОСТ 1692-85
39	Формалин	ГОСТ 1625-89Е
40	Средства смягчающие для рук	ОСТ 1821-81
41	Ткани сорочечные из химических нитей и смешанной пряжи (арт.82138 "безворсовая")	ГОСТ 11518-88
42	Ткани хлопчатобумажные и смешанные плательные (батист мерсеризованный	ГОСТ 8474-80

	арт. 1402-НА)		
43	Ткани капроновые технические (арт.56003,	ГОСТ 17-232-80	
	56020, 56326)		
44	Ткани технические из натурального шелка	ГОСТ 16428-89	
	и химических нитей (арт. 16003)		
45	Ткани упаковочные и технического	ГОСТ 5530-81	
	назначения (арт. 6312, 6854, 6914, 6927)		
46	Флаконы из трубки стеклянной для	ТУ 64-2-10-87	
	лекарственных средств		
47	Флаконы из стекломассы для лекарственных	ТУ 64-2-63-85	
	средств		
48	Фильтры ячейковые типа ФЯВ, ФЯП, ФЯР	ТУ 22-3193-75	
49	Фильтры сухие рулонные типа ФРП, ФРУ	ТУ РСФСР 17-2803-69	
50	Фильтры ячейковые типа ЛАИК, ФЯЛ, 4Ф	ТУ 64-1-2123-77	
51	Фильтр АФА-ВП-10	ОСТ 95 10052-84	
52	Фильтры мембранные дискового типа:		
	мембраны "Владипор" типа МФА-А	ТУ 6-05-1924-82	
	мембраны "Владипор" типа МФЦ	ТУ 6-05-1978-84	
	микропористые капроновые мембраны	ТУ 15/16 ЭССР 3-85	
53	Фильтры мембранные патронного типа:		
	элементы патронные мембранные	ТУ 6-55-221-1040-89	
54	Чашки Петри	ТУ 64-2-19-78	
55	"Чистые камеры", "чистые столы"	ГОСТ 25991-83	
56	Щетки для мытья рук	ОСТ 605-291-74	
57	Эмульсия силиконовая КЭ-10-16 (50%)	ТУ 6-02-810-78	
L----	+-----	+-----	-----

Информационные данные разработаны

Государственным научным центром по антибиотикам (генеральный директор - академик РАМН С.М.Навашин) при участии Центра по химии лекарственных средств Всероссийского научно-исследовательского химико-фармацевтического института им. С.Орджоникидзе (директор академик РАМН Р.Г.Глушков)

Не является официальной версией, бесплатно предоставляется членам Ассоциации лесопользователей

Исполнители:

Л.К.Грановская, профессор, С.В.Шилова, к.б.н., С.М.Пузакова, О.Н.Торопцева, Г.Л.Мотина, к.т.н., Н.М.Калинина, к.т.н., Т.М.Тарасова, Л.А.Моисеенко, Н.И.Никульшина, к.ф.н.

Коллектив авторов ГНЦА, 1993 год.