

ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПОЛОЖИТЕЛЬНО ЗАРЯЖЕННЫХ МЕМБРАН ПРОИЗВОДСТВА НПП «ТЕХНОФИЛЬТР» ДЛЯ ДЕПИРОГЕНИЗАЦИИ ДИСТИЛЛИРОВАННОЙ ВОДЫ

■ **Н.П. Неугодова, Г.А. Сапожникова, О.В. Шаповалова**, ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития, г. Москва

■ **Г.В. Долгова**, ОАО «Государственный научный центр по антибиотикам», г. Москва

■ **Е.С. Яворская**, ОАО Научно-исследовательский институт медицинских полимеров, г. Москва

■ **А.В. Тарасов, Ю.А. Федотов**, ООО НПП «Технофильтр», г. Владимир

Бидистилляция - традиционный способ получения «воды для инъекций» на крупных фармацевтических предприятиях РФ - слишком дорог для небольших муниципальных и клинических аптек. А монодистилляция, как более ресурсосберегающий способ, не позволяет в должной степени обеспечить качество воды, соответствующее требованиям Фармстатьи ФС 42-2620-97, изменение №1 «Вода для инъекций». В совместной работе предпринята попытка получения воды, соответствующей требованиям ФС, используя процедуру дополнительной обработки дистиллированной воды путем фильтрования ее через положительно заряженные полиамидные мембраны производства ООО НПП «Технофильтр».

Росздравнадзор обязал российские фармацевтические предприятия перейти на производство лекарств, в том числе воды для приготовления инъекционных и парентеральных препаратов, в соответствии с жесткими нормативами GMP, которые обеспечиваются, в частности, технологией бидистилляции. Пока это требование не коснулось аптечных производств, ввиду крайне высокой цены переоборудования производства под GMP. Для этих учреждений сегодня обязательными являются требования Фармстатьи ФС 42-2620-97, изменение №1 «Вода для инъекций». При этом, основным методом, используемым для ее получения в аптеках, является монодистилляция. Между тем имеется информация, что этот метод не в полной мере обеспечивает качество воды в соответствии с ФС [1].

Цель настоящей работы - исследовать возможность получения «воды для инъекций», полностью соответствующей фармакопейным требованиям, минуя энергоемкий процесс повторной дистилляции.

Известно, что бактериальные эндотоксины (БЭ), представляющие собой агрегаты липополисахаридов, отрицательно заряжены в слабокислой, нейтральной и щелочной среде, благодаря фосфатным группам, входящим в гликозидные остатки. Это свойство используют для их удаления с помощью сорбции на положительно заряженных сорбентах. В нашей работе такими сорбентами были выбраны полученные по оригинальной технологии положитель-

но заряженные полиамидные мембраны типа ММПА+, разработанные ООО НПП «Технофильтр», г. Владимир, Россия.

На первом этапе данной работы была проведена оценка дистиллированной воды по показателям: «электропроводность», «сухой остаток», затем по биологическому показателю – «бактериальным эндотоксинам» [2]. Известно, что вопрос микробиологической чистоты может быть решен путем применения после дистиллятора стерилизующего мембранного фильтроэлемента, максимально приближенного к точке использования.

Используемая в работе дистиллированная вода соответствовала нормам «воды для инъекций» по



содержанию неорганических примесей. Содержание БЭ в дистиллированной воде составило величину 0,135-0,196 ЕЭ/мл, что превысило корректирующий «уровень действия» 0,125 БЭ/мл (уровень, при котором надо предпринимать корректирующие действия) [3], и эта вода подлежала дополнительной депирогенизации.

ИССЛЕДОВАНИЯ СОРБЦИОННОЙ ЕМКОСТИ МЕМБРАН ММПА НА МОДЕЛЬНОМ СОРБАТЕ В СТАТИКЕ И В ДИНАМИКЕ

Так как прямое определение содержания БЭ – трудоемкая и дорогостоящая процедура, основной массив исследований проводился на модельном сорбате. В качестве модельного сорбата был выбран краситель «Бромфеноловый синий» (БФС), водный раствор которого при pH>2,4 имеет сине-фиолетовую окраску. В результате разработанной методики (достаточно простой и наглядной) визуально определялось, как какой материал сорбирует, причем, не только по остаточному содержанию сорбата в растворе, но и по окраске мембраны. Данные о максимальной сорбции БФС мембранами приведены в таблице 1. Из таблицы следует, что положительно заряженные мембраны НПП «Технофильтр» сорбируют органический анион порядка 30-50 мкг.

В динамических условиях во всех случаях до полного исчерпания ресурса мембраны сохранялась 100% эффективность задержания, что в общем составило 36 мкг/см² БФС, т.е. величину, близкую к предельной сорбции в статике. Данные о сорбции в



динамических условиях на мембране ММПА-0,2+ по дистиллированной воде, полученной на разных дистилляторах, в пересчете на площадь капсулы, представлены в таблице 2. Практически, эти результаты подтверждают факт, что предельная сорбция БФС в дистиллированной воде в динамике при данных условиях фильтрования (P=0,015 МПа) близка к величине предельной сорбции в статике.

ИССЛЕДОВАНИЕ РЕСУРСА МЕМБРАН ПО ДИСТИЛЛИРОВАННОЙ ВОДЕ

Но вернемся к цели наших исследований: доведение воды, получаемой с помощью дистилляторов, серийно выпускаемых и до сегодняшнего дня повсеместно используемых в России на небольших производствах медицинских препаратов при муниципальных аптеках и клиниках, до фармакопейного уровня по содержанию БЭ. Дистиллятор АЭВ 10 модель 789 - одна из таких установок. С ее помощью планируется проведение натурных испытаний по депирогенизации дистиллированной воды. Производительность установки – 10 л/час. Поэтому производительность фильтроэлемента (капсулы с положительно заряженной мембраной) должна быть не меньше этой величины.

Ресурс мембран ММПА+ по дистиллированной воде оценивали с помощью дисковых фильтродержателей диаметром 47 мм и 25 мм при давлении 0,01-0,015 МПа. При этом наряду с мембранами с размером пор 0,2 мкм были испытаны и мембраны с размером пор 0.45 и 0.65 мкм, как представляющие особый интерес с позиций производительности и ресурса. Данные об объеме фильтрата и производительности мембраны были пересчитаны на пло-

Таблица 1

ДАННЫЕ О МАКСИМАЛЬНОЙ СОРБЦИИ БФС МЕМБРАНАМИ

Наименование мембраны «Технофильтр»	Сорбция, мкг/см ²
ММПА - 0,2+ (партия № 1850)	42-45
ММПА - 0,2+ (партия № 1981)	44-53
ММПА - 0,15+ (партия № 695)	48
ММПА - 0,2+ (партия № 206)	33
ММПА - 0,2+ (партия № 988)	37
ММПА - 0,2+ (партия № 1978)	40

Таблица 2

ДАННЫЕ О СОРБЦИИ БФС В ДИСТИЛЛИРОВАННОЙ ВОДЕ НА МЕМБРАНЕ ММПА-0,2+

Время фильтрования, час.	Объем фильтрата в пересчете на капсулу, л (S поверхности мембраны = 1200 см ²)	Скорость фильтрования, в пересчете на капсулу, л/час	Сорбция, мкг/см ²
23	424	3,6	35
20	293	5,0	32
23	262	1,7	33
20	236	5,0	33

РАСЧЕТНЫЕ ДАННЫЕ О ПРОИЗВОДИТЕЛЬНОСТИ И ОБЪЕМЕ ФИЛЬТРАТА КАПСУЛ КФМ.К НА ОСНОВЕ ПОЛИАМИДНЫХ МЕМБРАН С РАЗМЕРОМ ПОР 0,2, 0,45 И 0,65 МКМ

Наименование мембраны	Объем фильтрата, л	Производительность, л/час
ММПА-0,2+	0,9	87
	461	26
	539	2,7
ММПА- 0,45+	2,8	264
	977	59
	1311	7
ММК-0,65	2,8	670
	1004	27
	1172	6

щадь капсулы. Расчетные данные для капсул представлены в таблице 3.

Из данных таблицы следует, что ресурс капсулы с мембраной с размером пор 0,2 мкм ожидается на уровне 400 л, а капсулы с размером пор мембраны 0,45 и 0,65 мкм, смогут дать ресурс около 1000 л (порядка 12 смен при 8-часовом рабочем дне). Исходя из стоимости капсулы (1700 руб.) дополнительный финансовый вклад в производство составит около 150 руб./смену. Таким образом, с позиций ресурса и поставленной задачи (депирогенизация дистиллированной воды), капсулы **КФМ.К** с положительно заряженной полиамидной мембраной могут быть весьма привлекательными.

ИССЛЕДОВАНИЕ СОРБЦИИ МЕМБРАНАМИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ЭНДОТОКСИНОВ

Полученные на модели сорбата результаты явились основанием для проведения весьма дорогостоящих и трудоемких работ на натурном препарате – дистиллированной воде, содержащей некоторое, присущее ей количество бактериального эндотоксина. Дистиллированную воду фильтровали через об-

разцы полиамидных мембран в течение нескольких суток до исчерпания ресурса мембраны при давлении 0,015 МПа и определяли содержание БЭ в воде до и после фильтрования. Образцы воды исследовали на содержание БЭ в лаборатории фармакологии ИСКЛС ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Росздравнадзора. Результаты испытаний представлены в таблице 4.

Как следует из таблицы, все 3 типа мембран работали удовлетворительно, сохраняя уровень БЭ в дистиллированной воде ниже или едва достигая «уровня тревоги» (0,03 ЕЭ/мл) вплоть до 85 % гидродинамического ресурса для мембран ММПА-0,2+, и ниже «уровня тревоги» для 60 % ресурса мембраны ММПА-0,45+ и для 74% ресурса мембраны ММК-0,65. Что касается двух последних мембран, то можно ожидать, что и при большем проценте ресурса мембраны будет сохраняться депирогенизирующая способность на нужном уровне.

Полученные результаты НИР явились основанием для начала работ по разработке технологического процесса получения из дистиллированной воды - «воды для инъекций», с использованием для сниже-

Таблица 4

СОДЕРЖАНИЕ БЭ В ДИСТИЛЛИРОВАННОЙ ВОДЕ, ПРОПУЩЕННОЙ ЧЕРЕЗ ПОЛИАМИДНЫЕ МЕМБРАНЫ Ø47ММ

Наименование образца	Объем воды, профильтрованный через мембрану, л	Содержание БЭ ЕЭ/мл
Исходная дистиллированная вода.	-	0,166-0,196
Фильтрат после ММПА-0,2+	2	Менее 0,01
Фильтрат после ММПА-0,2+	5,4 (85 % гидродинамического ресурса мембраны)	0,0195-0,0174
Фильтрат после ММПА- 0,45+	11 (60 % гидродинамического ресурса мембраны)	Менее 0,01
Фильтрат после ММК- 0,65	13 (74 % гидродинамического ресурса мембраны)	0,0210-0,0153

ния содержания БЭ в ней положительно заряженной полиамидной мембраны в виде капсулы **КФМ.К** производства НПП «Технофильтр».

В настоящее время совместно со специалистами НПК «Медиана-Фильтр» ведутся испытания капсульных фильтров КФМ.К в качестве финишных после установки водоподготовки на основе обратного осмоса УВОИ-«М-Ф». Полученные результаты исследований свидетельствуют об эффективном снижении БЭ и подтверждают возможность использования положительно заряженных мембран для депирогенизации «воды для инъекций» в качестве финишного полицейского фильтра. Подробные результаты исследований планируется представить в последующих статьях.

ЛИТЕРАТУРА

1. А.Е. Приходько, О.Е. Гунар. Методические основы определения качества воды очищенной по микробиологическим показателям. Медицинский бизнес 2006 № 5-6 (141-142), с. 26-28.

2. Н.П. Неугодова, А.Г. Ситников, Г.В. Долгова. Новый фармакопейный тест – «Бактериальные эндотоксины». Ведомости научного центра экспертизы и государственного контроля лекарственных средств, 2001, № 3 (7), с. 92-95.

3. James F. Cooper, C. Scott Polk. Monitoring Water Systems for Endotoxin// LAL-Times 1998 vol. 5, № 2



Капсулы – это готовые к использованию комплекты неразъемные фильтры, представляющие собой минипатроны, впаянные в полипропиленовые держатели. Конструкция позволяет использовать капсулы без установки стального фильтродержателя.

Капсульный фильтр **КФМ.К** производства НПП «Технофильтр» представляет собой неразъемный фильтр высотой 126 мм и диаметром 92 мм, состоящий из полипропиленового внешнего корпуса с запрессованным в него мембранным элементом патронного типа с площадью фильтрующей поверхности до 0,20 м². Типы соединений - быстросъемное клемповое 1 1/2", или резьбовое 1/2" под штуцер или резьбу.

Фильтрующие элементы КФМ.К внесены в Государственный Реестр изделий медицинского назначения Минздрава Российской Федерации.

Приглашаем посетить наш стенд D21, пав.2, зал 7 на выставке «Фармтех-2009», Москва

ТЕХНОФИЛЬТР

ТЕХНОЛОГИИ ФИЛЬТРАЦИИ



НПП Технофильтр – ведущий российский производитель систем фильтрации для фармацевтических и биотехнологических процессов. 20-летний опыт в области разработки и производства микрофильтрационных мембран и фильтрующих элементов на их основе.

ОСНОВНЫЕ ПРИМЕНЕНИЯ

Предварительная, осветляющая и стерилизующая фильтрация:

- растворов для парентерального питания больших и малых объемов;
- офтальмологических и спиртовых растворов;
- препаратов крови, культуральных и бактериальных сред;
- витаминных и галеновых препаратов;
- удаление вирусов и пирогенов из водных растворов;
- стерильная фильтрация воды, воздуха и других газов;
- фильтры «дыхания» емкостей;
- тонкая очистка пара.

Широкий ассортимент мембранных дисков, капсул, патронных мембранных, глубинных и сорбционных фильтров-картриджей на основе:

- полиамида;
- полиэфирсульфона;
- фторопласта-42, фторопласта-4;
- ацетата целлюлозы;
- полипропилена;
- стекловолкна;
- целлюлозы;
- нержавеющей сетки;
- активированных углей.

Корпусное оборудование (фильтродержатели и установки) из нержавеющей стали марки AISI 316L

СИСТЕМА МЕНЕДЖМЕНТА КАЧЕСТВА СЕРТИФИЦИРОВАНА. ГОСТ Р ИСО 9001-2001 (ISO 9001:2000)

Россия, Владимир, ул. Б. Нижегородская, 77 | Тел./факс: (4922) 33-19-06, 42-00-73
E-mail: technofilter@mail.ru | http://www.technofilter.ru