

## 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/см<sup>2</sup> 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 <sup>2</sup>
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 <sup>2</sup> )	Скорость фильтрования, в пересчете на капсулу, л/час	Сорбция, мкг/см <sup>2</sup>
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 м<sup>2</sup>. 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