УДК 615.361:615.458:615.012.8

ИССЛЕДОВАНИЯ ПО МАСШТАБИРОВАНИЮ ПРОЦЕССА ФИЛЬТРАЦИИ СПРЕЯ НА ОСНОВЕ КОНЦЕНТРАТА ДЕПРОТЕИНИЗИРОВАННОГО ДЕРМАЛЬНОГО СЛОЯ ШКУРЫ СВИНЕЙ ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Борщевский Геннадий Ильич – Украина, г. Киев, ПАО «Фармак», заведующий лабораторией разработки технологии лекарственных препаратов, кандидат фармацевтических наук.

Контактная информация: тел +38-(067) 464-94-92, e-mail: gbors64@mail.ru

Резюме

В статье представлены результаты экспериментальных исследований теоретический анализ механизмов блокировки мембранных фильтров и масштабирование процесса фильтрации спрея на основе концентрата депротеинизированного дермального слоя шкуры свиней. Установлено, что доминирующей моделью фильтрации для спрея является модель полной блокировки, а оптимальным является фильтр SARTOPORE 2 0,45+0,2 μm.

Ключевые слова: фильтрация, мембранные фильтры, механизм блокировки фильтров, спрей.

STUDY OF THE FILTRATION PROCESS SCALING OF THE SPRAY BASED ON CONCENTRATE OF DEPROTEINIZED DERMAL LAYER PIGS SKIN FOR EXTERNAL USE

Summary

The article presents the results of experimental studies of theoretical analysis of locking mechanisms of membrane filters and filtration process scaling of the spray based on concentrate of deproteinized dermal layer skin of pigs. It was found that the dominant model for spray filtering is a model of a complete block, and optimal filter is SARTOPORE 2 0.45 + 0.2 μm

Keywords: filtration, membrane filters, filter blockage mechanism, spray.

Borshevskyi Gennady - Ukraine, Kiev, JSC “Farmak”, Head of development technology of drugs laboratory, PhD.

Стадия фильтрации растворов в технологии жидких лекарственных форм является значимой для получения препарата с заданными свойствами. Условия проведения процесса оказывают влияние на ряд показателей качества жидких лекарственных форм (количественное определение, примеси, цветность, стерильность, механические включения). Критериями качества процесса фильтрации являются такие основные факторы как время, скорость фильтрации, максимально допустимая сорбция. При фильтрации белковых рас-

творов важное значение имеет выбор доминирующей модели фильтрации и изучение механизма блокировки мембранных фильтров [3].

Чаще всего производитель мембранных фильтров указывает характеристики начальной производительности выпускаемых фильтров в виде графиков зависимости скорости потока от падения давления на мембране. Как правило, в качестве калибровочной жидкости используется вода очищенная [5, 8].

Поэтому пользователю приходится самому определять механизм блокировки этих фильтров на своем препарате и затем производить масштабирование процесса фильтрации.

Цель

Проведение исследований по масштабированию процесса фильтрации спрея на основе концентрата депротеинизированного дермального слоя шкуры свиней.

Материал и методы

Фильтрацию приготовленных растворов на основе концентрата депротеинизированого дермального слоя шкуры свиней проводили с помощью автоматической установки Zero T фирмы Sartorius, Германия, которая предназначена для моделирования одно-, двух- или трехступенчатого процесса фильтрации в лабораторных условиях.

В работе использовали фильтры фирм: Pall FLUORODYNE 0,2 μm, Sartorius SARTOFLUOR 0.2 μm, SARTOPORE 2 0,45+0,2, препарат Эфиаль спрей.

В основу алгоритма обработки данных положены математические модели механизма блокировки мембран: «GradualPore Plugging» [1].

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи: обосновать применение доминирующей модели фильтрации (механизма полной блокировки мембранных фильтров), проанализировать механизм блокировки мембранных фильтров, экспериментально определить оптимальные параметры фильтрации.

Ранее нами было показано, что полная блокировка пор происходит, когда размеры частицы соответствуют среднему размеру пор фильтра. В этой модели частицы проникают в структуру мембраны и полностью забивают отдельные поры, перенаправляя поток фильтрата через другие поры. В конечном счете, это уменьшает площадь фильтрации и увеличивает сопротивление мембраны [2, 9].

При разработке препарата на основе концентрата депротеинизированного дермального слоя шкуры свиней для определения эффективности консерванта было установлено, что для обеспечения микробиологической чистоты (критерий А и В) препарат необходимо фильтровать через стерильный фильтр с рейтингом пор 0.22 мкм [4].

Результаты и их обсуждение

На рис. 1 иллюстрируется механизм полной блокировки пор. Полная закупорка пор происходит, когда размеры частицы соответствует среднему размеру поры. В этой модели частицы проникают в структуру мембраны и забивают полностью отдельные поры, перенаправляя поток фильтрата через другие поры. В конечном счете, это приводит к уменьшению эффективной площади фильтрации и увеличению сопротивления мембраны.

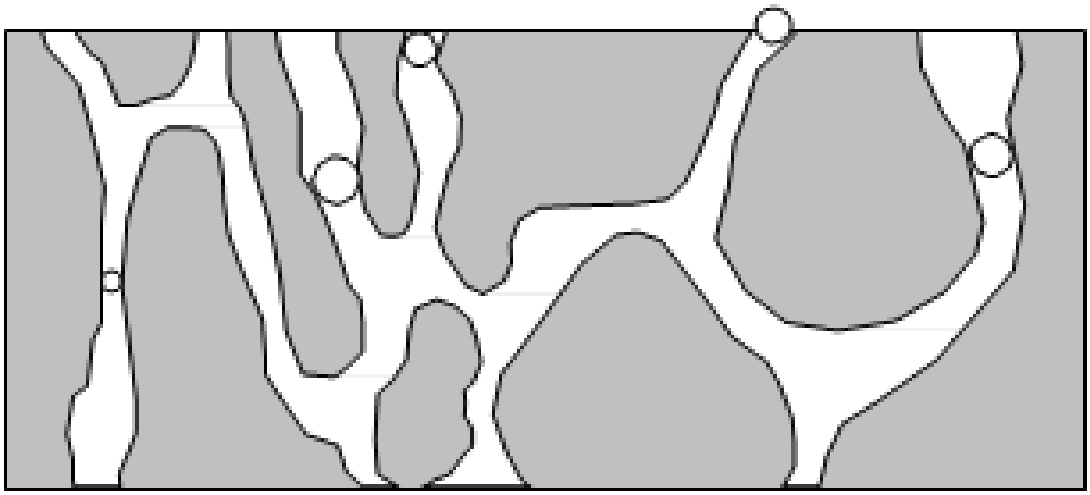

Рис.1. Иллюстрация механизма полной блокировки

На рис. 2 изображены типичные временные зависимости для механизма полной блокировки пор. Зависимости приведены для режима постоянного давления.

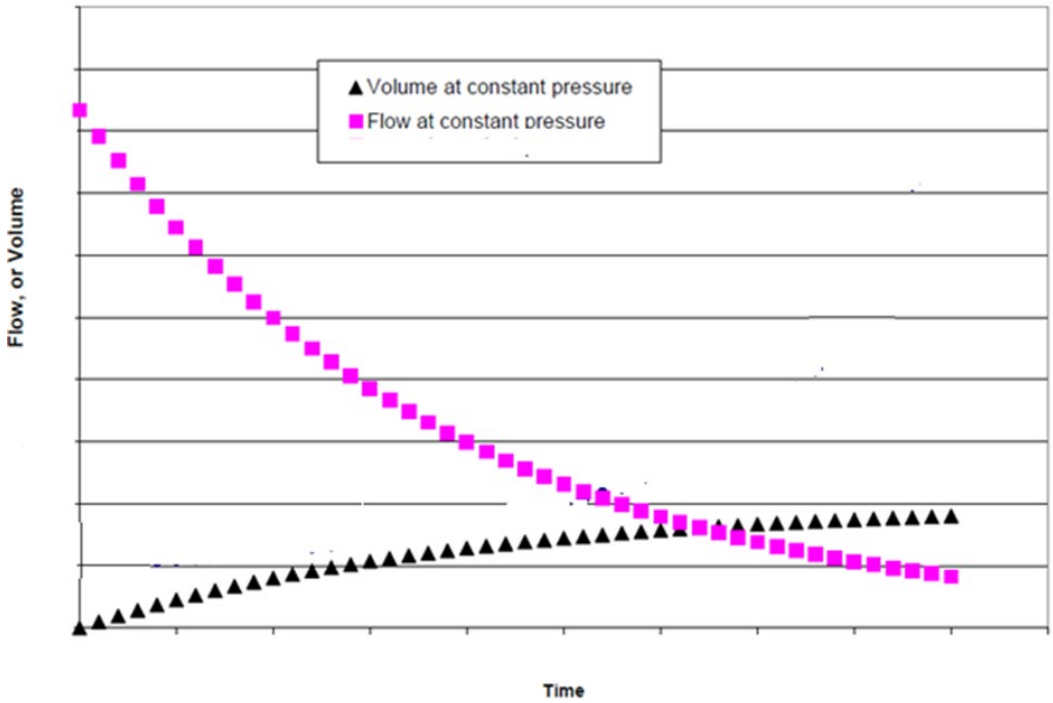

Рис. 2. Динамическая зависимость полной блокировки пор в режиме постоянного давления

Основанием для вывода модели полной блокировки пор является закон Пуазейля [6, 7]. Объем фильтрата определяется падением давления на мембране и физическими параметрами, входящими в уравнение (1):

$$\frac{dV}{dt} = \frac{\pi \Delta P}{8\mu L} r_p^4 N_p \qquad (1)$$

Количество открытых пор N_p является функцией начального числа открытых пор N_{p0} и числа блокирующих частиц на единицу объема фильтрата k_2, уравнение (2):

$$N_p = N_{p0} - k_2 V \qquad (2)$$

Для системы с постоянным давлением, при подстановке (2) в (1) приходим к следующему уравнению (3):

$$\frac{dV}{dt} = \frac{\pi \Delta PA}{8\mu L} r_p^4 N_{p0} - \frac{\pi \Delta P}{8\mu L} r_p^4 k_2 V \qquad (3)$$

Закон Пуазейля показывает, что поток пропорционален падению давления ΔP, размеру поры в четвертой степени, числу открытых пор и обратно пропорционален вязкости μ и толщине мембраны. В этом случае закупорка пор сокращает количество открытых пор, в результате чего уменьшается поток фильтрата или возрастает падение давления на фильтре.

При обосновании процесса масштабирования (Scale Up) исходной информацией для подбора необходимого фильтра являлись:

V_{BS} - объем партии (Batch Size)

T_{max} - максимальное время фильтрации

Исходя из уравнения (3), для режима постоянного давления ($\Delta P = const$) связь между скоростью потока $\frac{dV}{dt}$ и объемом потока может быть выражена уравнением:

$$V(t) = V_{final}(1 - e^{-C_6 t}) \qquad (4)$$

Здесь V_{final} теоретический объем фильтрата, прошедший через тест-фильтр при достижении полной блокировки фильтра ($\frac{dV}{dt} = 0$), определяемый как:

$$V_{final} = \frac{C_5}{C_6} \qquad (5)$$

Приведенный на единицу фильтрующей площади тестового фильтра конечный объем фильтрата V_{inf}

$$V_{inf} = \frac{V_{final}}{EFA} \qquad (6)$$

Теоретически, в соответствии с рассматриваемой моделью максимальное время фильтрации, при котором скорость потока становится равным нулю, равно бесконечности. Практически фильтрацию прекращают при достижении заданного уровня снижения скорости потока R (Flow Reduction) Скорректированный объем фильтрата при снижении скорости потока до заданного уровня R определяется как:

$$V_{infadj} = \frac{V_{\inf R}}{100} \qquad (7)$$

Все числовые значения параметров, входящих в приведенные уравнения (4) - (7), определялись по результатам тест-фильтрации с помощью автоматической установки Zero T фирмы Sartorius Германия.

Было приготовлено 3х10 литров препарата на основе концентрата депротеинизированого дермального слоя шкуры свиней. Критериями оценки для выбора фильтра являлись: время фильтрации; площадь фильтрации; потери при фильтрации; количество примесей, образующихся во время фильтрации. Результаты приведены в таблице 1.

Таблица 1

Параметры процесса фильтрации

	Pall FLUORODYNE 0,2 µm	Sartorius SARTOFLUOR 0.2 µm	SARTOPORE 2 0,45+0,2 µm
Объем препарата	10	10	10
Площадь фильтрации м^2	0.5	0.5	0.05
Время фильтрации час.	12	12	0.5
Потери %	15	15	1.2
Примеси перед фильтрацией мг/мл	0.4	0.4	0.4
Примеси после фильтрации мг/мл	3.8	4.1	0.67
Размер частиц нм	120-160	120--160	120-160

Фильтрация осуществлялась методом постоянного давления. Параметры фильтрации: давление -1мБар; температура 20 $^{\circ}$C.

Фильтры Pall FLUORODYNE 0,2(1) µm Sartorius SARTOFLUOR 0.2(2) µm это однослойная полиэфирсулфоновая мембрана с рейтингом 0.2 µm. Фильтр SARTOPORE 2 0,45+0,2(3) µm. - двухслойная полиэфирсульфоновая мембрана.

Потери 15 % при фильтрации на фильтрах 1 и 2 объясняются тем, что использовались капсулы площадью 0.05 м^2 максимальное количество препарата, профильтрованного через одну капсулу Фильтров Pall FLUORODYNE 0,2 µm и Sartorius SARTOFLUOR

0.2 μm составило 100 мл. Затем фильтрация прекращалась и происходила замена капсулы. Увеличение примесей связано с временем фильтрации. При увеличении давления до 2 мБар скорость фильтрации не увеличивалась.

При фильтрации через Фильтр SARTOPORE2 0,45+0,2(3) μm- время фильтрации 10 л препарата составило 0.5 часа при этом пропускная способность фильтра (скорость фильтрации) была постоянной в течении всего времени фильтрации. Примеси при этом не увеличивались.

Выводы:

1. Проведен теоретический анализ механизмов блокировки мембранных фильтров. Установлено, что линейная форма моделирующих уравнений позволяет на основании экспериментальных данных применять метод линейной регрессии для идентификации доминирующего механизма блокировки фильтра.
2. Определено, что при фильтрации препарата спрея на основе концентрата депротеинизированого дермального слоя шкуры свиней доминирующей является модель полной блокировки пор.
3. Разработаны оптимальные параметры процесса фильтрации. Установлено, что использование для стерилизующей фильтрации фильтра с однослойной мембраной рейтингом 0,20 не целесообразно т.к. увеличиваются время и площадь фильтрации, что приводит увеличению технологических потерь и увеличению примесей (лизофосфотидилхолин) в 6 раз.
4. При использовании двухслойной мембраны рейтингом 0,45-0,20 технологические потери составляют 1,2 %, а примеси практически не увеличиваются.
5. Для фильтрации спрея на основе концентрата депротеинизированого дермального слоя шкуры свиней оптимальным является фильтр SARTOPORE 2 0,45+0,2 μm.

Литература

1. Application Guide PN A51970AD PA 800 plus. (2014) *Pharmaceutical analysis system. SDS-MW analysis,* no. 1, pp. 1-34.
2. Borshhevskij G.I., Omel'chenko I.A., Skrynskij V.S., Shevina V.L. (2014) Opredelenie dominiruyushhej modeli fil'tracii na primere preparata Lesfal' [Determination of the dominant model of filtering on the example of the medicine Lesfal]. *Vestnik Farmacii*, no. 1 (63), pp. 39-44.
3. Borshhevskij G.I., Omel'chenko I.A., Yarnyh T.G. (2013) Opredelenie optimal'nyh parametrov processa ul'trafil'tracii belkovyh rastvorov [Determination of the optimal parameters of the process of ultra filtration of protein solutions]. *Farmaciya Kazahstana,* no 6, pp. 51-53.
4. Borshhevskij G.I., Yarnyh T.G. (2013) Fiziko-himicheskoe obosnovanie sposoba polucheniya mnogokomponentnogo liposomal'nogo preparata [Physical and chemical substantiation of the method for producing a multi-component liposomal drug]. *Pharmaceutical review,* no 3 (75), pp. 5-7.
5. Braff M.H., Bardan A., Nizet V., Gallo R.L. (2005) Cutaneous defense mechanisms by antimicrobial peptides. *J. Invest. Dermatol.,* vol. 125, no. 1, pp. 9-13.
6. Leont'ev N.E. (2009) *Osnovy teorii fil'tracii* [Fundamentals of the theory of filtration]. Moscow: Publ. FIC at MSU Faculty of Mechanics and Mathematics (in Russian).
7. Sanchez-Palencia E. (1984) *Neodnorodnye sredy i teoriya kolebanij* [Inhomogeneous media and vibration theory]. Moscow: Mir (in Russian).
8. Walters K.A. (ed.) (2007) *Dermatological and transdermal formulations,* New York: London.
9. Zhebrovs'ka F.I., Kostyuk G.V., Borshhevs'kij G.I., Borshhevs'ka M.I., Bigunyak V.V. (2013) Patent № 101235, A61K 9/127, A61K 31/56, A61P 17/06. *Sposib otrimannya farmacevtichnoї kompozicії ranozagoyuchoї ta regeneruyuchoї dії na osnovi peptidiv dermal'nogo sharu shkiri svinej* [A method of producing pharmaceutical composition of wound healing and regenerating action based on peptides of dermal layer of the skin of pigs]. Kiev.