

Рекомендована д.ф.н., професором В.І.Чуєшовим

УДК 66.067.1:638.16:66-967

## ВИБІР ОПТИМАЛЬНОГО ФІЛЬТРУЮЧОГО МАТЕРІАЛУ ДЛЯ ФІЛЬТРАЦІЇ РОЗЧИНУ ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ МЕДУ НАТУРАЛЬНОГО ПОРОШКОПОДІБНОГО

О.І.Тихонов, А.В.Ємельянов

Національний фармацевтичний університет

**Проведені дослідження з вибору оптимальної концентрації меду натурального порошкоподібного у розчині. На підставі статичного та динамічного методів вибрані оптимальні фільтруючі матеріали для фільтрації розчину.**

Однією з вимог до ін'єкційних лікарських форм є відсутність механічних включень, видимих неозброєним оком. Для видалення часток використовують метод фільтрації, що забезпечує реалізацію найбільш важливих вимог, які висуваються до ін'єкційних розчинів — відсутність механічних включень, стерильність. Фільтруючі матеріали, що застосовуються у виробництві ін'єкційних розчинів, мають відповідати наступним вимогам:

- затримувати частки з рідин, що фільтруються;
- від фільтруючого матеріалу не повинні відокремлюватися в розчин механічні частки, виділятися токсичні речовини;
- витримувати теплову стерилізацію;
- не змінювати фізичний стан при контакті з розчином;
- не впливати на хімічний склад, величину рН і електричну провідність фільтрату.

Фармацевтичною промисловістю України використовуються фільтруючі мембрани, які виготовляються з різних матеріалів вітчизняними і закордонними виробниками, перелік яких наведено у табл. 1 [5, 6-8].

Всі наведені типи фільтрів характеризуються гідрофільністю, високою хімічною стійкістю до дії середовища розчину і низьким рівнем екстрактивних речовин, високою продуктивністю, надійно знижують навантаження розчину механічними частками та мікроорганізмами заданого розміру, але у кожного з них є свої переваги та недоліки.

Так, наприклад, недоліком фільтруючих матеріалів з похідних целюлози є низька продуктивність внаслідок швидкого забруднення. Крім того, дані мембрани відносно крихкі, а тому можуть бути пошкоджені при механічному навантаженні [1, 5, 3, 4].

Мембрани з нейлону володіють високою міцністю та еластичністю, що дозволяє зберегти їх

цілісність при підготовці фільтруючих установок. Серед інших важливих особливостей цих фільтруючих матеріалів слід відмітити добру хімічну сумісність, низький рівень екстрактивних речовин, які переходять у фільтрат. Також для них характерна термостійкість. Проте відомо, що даний фільтруючий матеріал володіє відносно високою сорбційною здатністю по відношенню до речовин з поверхнево-активними властивостями [1, 7, 9].

Фільтруючі матеріали, виготовлені з поліефірсульфону, розроблені для застосування у фармацевтичній промисловості у процесах, де необхідно забезпечити високу продуктивність та виключно низьку абсорбцію. Такі характеристики дозволяють ефективно застосовувати ці фільтри для фільтрації розчинів з низькою концентрацією основної речовини [6-8].

Таким чином, вивчення даних літератури допомагає правильно орієнтуватися в різноманітні мембранних фільтрів, що використовуються у виробництві ін'єкційних лікарських засобів, але не може служити достатньою основою для вибору фільтруючого матеріалу при розробці нових препаратів. У кожному конкретному випадку необхідно переконатися в хімічній сумісності досліджуваного розчину.

Тому метою наших досліджень був вибір оптимальної концентрації меду натурального порошкоподібного у розчині, а також вибір оптимального фільтруючого матеріалу для його фільтрації.

При виборі фільтруючого матеріалу ми враховували як характеристику матеріалу, так і властивості досліджуваного розчину.

### Експериментальна частина

#### *Вибір оптимального діапазону концентрацій меду натурального порошкоподібного у розчині*

Готували три розчини з різним вмістом меду натурального порошкоподібного:

Розчин №1 — меду натурального порошкоподібного 10%.

Розчин №2 — меду натурального порошкоподібного 15%.

Розчин №3 — меду натурального порошкоподібного 20%.

Таблиця 1

Фільтруючі мембрани, що використовуються у виробництві ін'єкційних розчинів

Матеріал фільтру	Найменування фільтру, виробник	Розмір пор, мкм	Робочий інтервал рН	Максимальна температура стерилізації, °С
Ацетат целюлози	“Владіпор”, тип МФА-А, ПО “Тасма”, Росія	0,2; 0,5	1,0-10,0	121
Нітрат целюлози	SM 113, “Sartorius”, Німеччина	0,2-8,0	1,0-10,0	121
Суміш нітрату та ацетату целюлози	MF-Millipore, “Millipore”, США	0,2-8,0	1,0-12,0	121
Суміш ефірів целюлози	Asypor, “Domnick Hunter”, Англія	0,2-3,0	1,0-12,0	121
Поліефірсульфон	PROPOR PES “Domnick Hunter”, Англія	0,2-0,45	1,0-12,0	130
	Millipore Express, “Millipore”, США	0,22	1,0-12,0	121
Нейлон	Nylon, “Millipore”, США	0,22; 0,45	1,0-12,0	121
	ULTIPOR N66 “Pall” Німеччина	0,2-1,2	3-10	125
	“МІФІЛ” тип нейлон ПА-66, Беларусь	0,2-5,0	1-13	121
Ультратонкі поліпропіленові волокна	ФТВП, “Укрфільтр”, Україна	0,3-1,0	3,0-10,0	120

Наважку субстанції меду натурального порошкоподібного для кожного розчину розчиняли у воді для ін'єкцій в мірному посуді та доводили тим же розчинником до позначки.

Кількість кожного розчину складала 4 л.

Кожен розчин фільтрували під тиском повітря за допомогою фільтрувальної установки “Millipore” (США) крізь фільтруючу мембрану діаметром 293 мм з розміром пор 0,2 мкм. Через певні проміжки часу (10 хв, 20 хв, 30 хв, 40 хв) збирали фракції фільтрованого розчину та визначали об'єм фільтрату.

**Статичний метод визначення впливу фільтруючих матеріалів на розчин меду натурального порошкоподібного**

У три колби з притертими пробками поміщали зразки розчину меду натурального порошкоподібного та досліджуваний фільтруючий матеріал у співвідношенні: 1 см<sup>2</sup> фільтруючого матеріалу на 1 мл випробовуваного розчину. В одну колбу з притертою пробкою поміщали контрольний розчин препарату без фільтруючого матеріалу. Колби поміщали у темне місце при температурі 25±2°С на 24 год. Тривалість дослідження обирали з урахуванням можливої тривалості процесу фільтрації у виробничих умовах, що відповідає часу контакту

розчину з фільтром, а після закінчення часу витримки випробуваний розчин аналізували за наступними показниками: прозорість, кольоровість, видимі механічні частки, рН.

Фільтруючий матеріал вважали придатним, якщо показники 3-х паралельних дослідів збігаються з показниками контрольного розчину препарату.

**Динамічний метод визначення впливу фільтруючих матеріалів на розчин меду натурального порошкоподібного**

Фільтруючу мембрану діаметром 47 мм з розміром пор 0,2 мкм поміщали у фільтротримач фірми “Millipore” (США). Досліджуваний розчин пропускали крізь фільтруючі мембрани під тиском. Фільтрати збирали та аналізували за показниками якості: прозорість, кольоровість, видимі механічні частки, рН. Об'єм розчину препарату при вивченні взаємодії з фільтруючим матеріалом складав 100 мл, площа фільтрації — 13,8 см<sup>2</sup>.

Фільтруючий матеріал вважали придатним, якщо показники якості досліджуваного розчину збігаються з показниками якості контрольного розчину.

Для оцінки якості розчину меду натурального порошкоподібного використовували візуальний та потенціометричний методи [2].

Таблиця 2

Результати визначення оптимального діапазону концентрації меду натурального порошкоподібного у розчині

Концентрація меду натурального порошкоподібного у розчині, %	Об'єм фільтрату, л			
	10 хв	20 хв	30 хв	40 хв
10	1,50	3,00	3,50	3,73
15	1,00	1,64	2,13	2,36
20	0,50	1,09	1,42	1,60

Таблиця 3

Результати статичного методу дослідження впливу фільтруючого матеріалу на якість розчину меду натурального порошкоподібного

Показник	Контроль	Фільтруючий матеріал		
		нейлон	суміш нітрату та ацетату целюлози	поліефірсульфону
Прозорість	Р-н прозорий	Р-н прозорий	Р-н прозорий	Р-н прозорий
Кольоровість	Р-н світло-жовтого кольору	Р-н світло-жовтого кольору	Р-н світло-жовтого кольору	Р-н світло-жовтого кольору
Механічні частки	відсутні	відсутні	відсутні	відсутні
pH	3,75	3,73	3,72	3,73

Таблиця 4

Результати динамічного методу дослідження впливу фільтруючого матеріалу на якість розчину меду натурального порошкоподібного

Показник	Контроль	Фільтруючий матеріал		
		нейлон	суміш нітрату та ацетату целюлози	поліефірсульфону
Прозорість	Р-н прозорий	Р-н прозорий	Р-н прозорий	Р-н прозорий
Кольоровість	Р-н світло-жовтого кольору	Р-н світло-жовтого кольору	Р-н світло-жовтого кольору	Р-н світло-жовтого кольору
Механічні частки	відсутні	відсутні	відсутні	відсутні
pH	3,75	3,72	3,71	3,73

### Результати та їх обговорення

При визначенні оптимального діапазону концентрацій меду натурального порошкоподібного у розчині були отримані наступні дані, які наведені у табл. 2.

На підставі результатів дослідження був побудований графік залежності об'єму фільтрату від концентрації меду натурального порошкоподібного у розчині (рис.).

З графіка видно, що при концентрації меду натурального порошкоподібного у розчині 10% об'єм фільтрату після закінчення процесу фільтрації складає 3,73 л, у той час як при концентраціях 15% та 20% об'єм фільтрату складає 2,36 л

та 1,60 л відповідно. Таким чином, оптимальною концентрацією меду натурального порошкоподібного у розчині є концентрація не більше 10%.

При статичному методі визначення впливу фільтруючих матеріалів на якість розчину меду натурального порошкоподібного використовували найбільш розповсюджені у фармацевтичній промисловості типи фільтрів: "Ultipor N 66" фірми "Pall" з фільтруючою мембраною з нейлону (Німеччина), "MF-Millipore" фірми "Millipore" з фільтруючою мембраною з суміші нітрату та ацетату целюлози (США), "Prorog Pes" фірми "Domnick Hunter" з фільтруючою мембраною з поліефірсульфону (Англія).

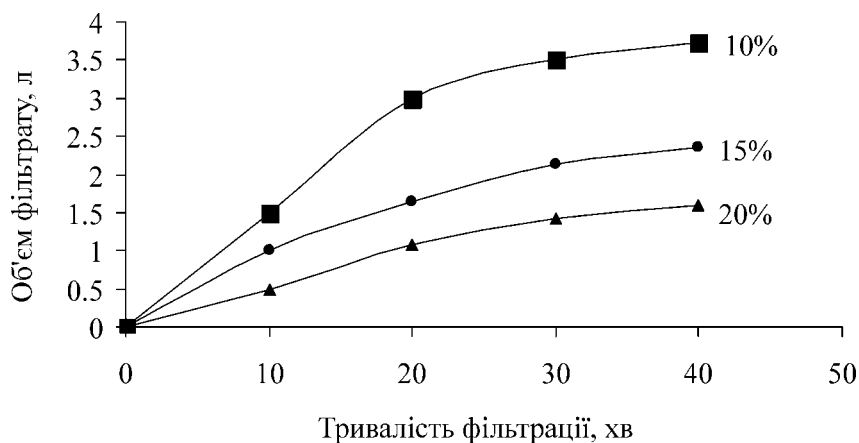


Рис. Графік залежності об'єму фільтрату від концентрації меду натурального порошкоподібного у розчині.

Результати проведеного дослідження наведені у табл. 3.

Як видно з даних табл. 3, всі досліджувані фільтруючі матеріали не чинили негативного впливу на показники якості розчину меду натурально-го порошкоподібного.

При динамічному методі визначення впливу фільтруючого матеріалу на якість розчину меду натурального порошкоподібного використовували такі ж типи фільтрів, як і при статичному методі.

Результати проведеного дослідження наведені у табл. 4.

Як видно з даних табл. 4, всі досліджувані типи фільтрів не чинили негативного впливу на показ-

ники якості розчину меду натурального порошкоподібного.

#### ВИСНОВКИ

1. На підставі проведених досліджень експериментально знайдена оптимальна концентрація меду натурального порошкоподібного у розчині — не більше 10%.

2. На підставі статичного та динамічного методів визначення впливу фільтруючого матеріалу на якість розчину було встановлено, що усі досліджувані типи фільтрів не чинили негативного впливу на якість розчину меду натурального порошкоподібного та можуть бути використані для його фільтрації в промислових умовах.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Брок Т. Мембранная фильтрация. — М.: Мир, 1987. — 464 с.
2. Державна фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. — 1-е вид. — Х.: РИРЕГ, 2001. — 556 с.
3. Технология и стандартизация лекарств: Сб. науч. тр. — Т. 2. — Х.: ИГ “РИРЕГ”, 2000. — С. 369-373.
4. Травина Л.А., Селецкий М.А. // Хим.-фарм. пр-во: обзор. информ. — 1984. — №3. — 39 с.
5. Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств / Под ред. И.М.Перцева, И.А.Зупанца. — Х.: Изд. НФаУ, 1999. — Т. 2. — 445 с.
6. Domnick Hunter. Process Filtration Catalogue. — UK. — 167 p.
7. Millipore. Life Science Catalogue. 2002-2003. — USA, 2002. — 256 p.
8. Millipore. BioPharmaceutical Catalogue. 2002-2003. — USA, 2002. — 304 p.
9. Pitt A.V. // J. Parenter. Set. Technol. — 1987. — Vol. 41, №3. — P. 110-113.

---

УДК 66.067.1:638.16:66-967

ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОГО ФИЛЬТРУЮЩЕГО МАТЕРИАЛА ДЛЯ ФИЛЬТРАЦИИ РАСТВОРА ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ МЕДА НАТУРАЛЬНОГО ПОРОШКООБРАЗНОГО

А.И.Тихонов, А.В.Емельянов

Проведены исследования по выбору оптимальной концентрации меда натурального порошкообразного в растворе. На основании статического и динамического методов выбраны оптимальные фильтрующие материалы для фильтрации раствора.

---

UDC 66.067.1:638.16:66-967

THE CHOICE OF THE OPTIMAL FILTERING MATERIAL FOR FILTERING A POWDER-LIKE SOLUTION OF NATURAL HONEY FOR INJECTIONS

O.I.Tikhonov, A.V.Yemelyanov

The research in choosing the optimal concentration of powder-like natural honey in the solution has been conducted. On the basis of the static and dynamic methods the optimal filtering materials have been chosen for filtering the solution.