

## ВИЗНАЧЕННЯ СУМІСНОСТІ ФІЛЬТРУВАЛЬНИХ МАТЕРІАЛІВ ІЗ РОЗЧИНОМ МЕЛОКСИКАМУ ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ

**Ключові слова:** фільтрація, фільтрувальні матеріали, розчин мелоксикаму, механічні включення

Однією з вимог, які висувають до парентеральних лікарських засобів, є відсутність механічних включень, що видимі неозброєних очом. Для видалення частинок використовують метод фільтрації, що забезпечує реалізацію таких важливих вимог, як відсутність механічних включень, стерильність і, частково, апірогенність [1, 2, 3].

Фільтрувальні матеріали (ФМ), які застосовують у виробництві парентеральних розчинів (ПР), мають відповідати таким вимогам: затримувати частинки з розчинів, які фільтрують; від фільтра не мають відокремлюватися в розчин механічні частинки, виділятися токсичні й пірогенні речовини; затримувати мікроорганізми і витримувати теплову стерилізацію (для стерилізуючого фільтрування); не набухати під час контакту з рідинами, які фільтрують; не впливати на хімічний склад, величину рН та електричну провідність фільтрату; фільтри повинні мати невеликий гідравлічний опір і не змінювати істотно своїх характеристик у разі підвищення різниці тисків до заданої максимальної величини [2, 4–7].

Важливою вимогою, яку висувають до ФМ для ПР, є збереження складу і фізико-хімічних властивостей розчину, що фільтрують.

У зв'язку з цим, одним з етапів фармацевтичного розроблення (ФР) ПР є встановлення впливу ФМ на якість препарату і вибір оптимальних мембран на основі цих досліджень. Важливим є також встановлення оптимального розміру пор фільтрувальних мембран та їх комбінація, що забезпечує необхідне очищення ін'єкційного розчину від механічних частинок і мікроорганізмів [2].

### Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження був опрацьований в науково-дослідній лабораторії лікарський засіб (ЛЗ) – Мелоксикам, розчин для ін'єкцій, 10 мг/мл, в ампулах по 1,5 мл.

Для розроблення ЛЗ використовували субстанцію мелоксикаму фірми Derivados Quimicos, Іспанія, яку було обрано на підставі результатів аналізу фізико-хімічних показників і мікробіологічної чистоти субстанції.

Для встановлення взаємного впливу розчину мелоксикаму і ФМ, які використовують у виробництві ін'єкційних розчинів в ампулах, вивчали мембранні фільтри, виготовлені з капрону (типу «МІФІЛ», Білорусь), нейлону (типу «Ultipor N 66», Палл, Німеччина), поліефірсульфону (типу «PROPOR PES», Domnick Hunter, Англія). Вивчали мембрани з розміром пор 0,6 мкм (попередня фільтрація) та 0,2 мкм (фінішна фільтрація) [4, 8].

Під час науково-дослідної роботи здійснювали якісний і кількісний контроль зразків препарату за показниками, що характеризують стабільність: рН, вміст діючих речовин, прозорість, кольоровість, механічні включення за методами, які описані в ДФУ [1] та нормативній документації на ЛЗ.

### Результати дослідження та обговорення

Під час вибору фільтра враховували як характеристики матеріалу фільтра, так і властивості розчину мелоксикаму (в розчині – декілька органічних речовин, з ароматичними фрагментами, азотовмісні сполуки, лужної та кислотної природи, рН фільтрованого розчину від 8,4 до 8,9) [9].

Визначення придатності фільтрувального матеріалу здійснювали таким чином: кожну мембрану вміщували у тримач типу «Мілліпор» (площа фільтрувальної по-

верхні 12,56 см<sup>2</sup>). Розчин пропускали крізь фільтр під тиском стислого повітря зі швидкістю потоку 1 мл/хв. Збирали фракції фільтрованого розчину через 20, 30, 40 хв.

Після закінчення терміну фільтрації досліджуваний розчин аналізували за такими показниками: прозорість, ступінь забарвлення, рН, механічні включення, супутні домішки, кількісний вміст діючої та допоміжних речовин. Фільтрувальний матеріал вважали придатним, якщо показники 3 паралельних випробувань збігалися з показниками контрольного розчину мелоксикаму.

Результати дослідження подано в табл. 1.

Т а б л и ц я 1

**Вплив різних фільтрувальних матеріалів на показники якості розчину мелоксикаму для ін'єкцій, 10 мг/мл**

Показники якості лікарського засобу	Тривалість фільтрації, хв	Матеріал фільтра		
		капрон	нейлон	поліефірсульфон
<b>рН (8,4–8,9)</b>	0 (контрольний розчин)	8,82	8,82	8,82
	20	8,83	8,81	8,75
	30	8,82	8,81	8,74
	40	8,82	8,82	8,74
<b>Прозорість</b> (має бути прозорим)	0	Прозорий	Прозорий	Прозорий
	20, 30, 40	Прозорий	Прозорий	Прозорий
<b>Ступінь забарвлення</b> (не інтенсивніше еталону GY <sub>4</sub> )	0	< GY <sub>4</sub>	< GY <sub>4</sub>	< GY <sub>4</sub>
	20, 30, 40	< GY <sub>4</sub>	< GY <sub>4</sub>	< GY <sub>4</sub>
<b>Супутні домішки, %:</b>				
Домішки <i>A, C, D</i> – не більше 0,5	0	Відсутні	Відсутні	Відсутні
	20, 30, 40	Відсутні	Відсутні	Відсутні
Домішка <i>B</i> – не більше 0,2	0	0,08	0,08	0,08
	20, 30, 40	0,08	0,08	0,08
Будь-яка інша неспецифічна домішка – не більше 0,2	0	Відсутня	Відсутня	Відсутня
	20, 30, 40	Відсутня	Відсутня	Відсутня
Сума домішок – не більш 1,0	0	0,08	0,08	0,08
	20, 30, 40	0,08	0,08	0,08
<b>Механічні включення</b> (відсутність видимих механічних включень), у т. ч. частинок, що відшарувалися від фільтра	0	Відсутні	Відсутні	Відсутні
	20, 30, 40	Відсутні	Відсутні	Відсутні
<b>Кількісний вміст, мг/мл</b> мелоксикам (від 9,5 до 10,5)	0	10,30	10,30	10,30
	20	10,29	10,32	10,25
	30	10,28	10,30	10,31
	40	10,29	10,30	10,27

Одержані дані дають змогу зробити висновок про сумісність розчину мелоксикаму, 10 мг/мл, з матеріалами фільтрів з капрону (типу «МІФІЛ», Білорусь), з нейлону (типу «Ultipor N 66», Палл, Німеччина), поліефірсульфону (типу «PROPOR PES», Domnick Hunter, Англія). Окрім того, матеріал цих типів фільтрів за робочим діапазоном рН відповідає досліджуваному розчину, витримує термічну стерилізацію і добре сумісний з діючою та допоміжними речовинами.

Під час дослідження нових фільтрувальних матеріалів потрібно знайти оптимальний розмір пор і послідовність фільтрувальних мембран для очищення і стерилізації вихідного розчину.

Для визначення ефективності фільтрації розчину мелоксикаму було визначено індекс фільтрації FI (Filtrability Index) і максимальний об'єм, що фільтрують,  $V_{max}$  для кожного типу мембран. Індекс фільтрації використовують для порівняльної характе-

ристики фільтрувальних мембран у разі фільтрації одного й того самого розчину. Мінімальне значення індексу фільтрації свідчить про найменшу засміченість пор фільтрувальних мембран [4, 7]. Було визначено індекси фільтрації розчину мелоксикаму у разі фільтрації його через фільтрувальні мембрани з капрону (типу «МІФІЛ», Білорусь), з нейлону (типу «Ultrapor N 66», Палл, Німеччина), поліефірсульфону (типу «PROPOR PES», Domnick Hunter, Англія).

Індекс фільтрації визначали за допомогою диска з фільтрувальними мембранами діаметром 47/25 мм, вимірювали час фільтрації розчину мелоксикаму порціями по 200 и 400 мл.

Індекс фільтрації визначали за формулою (1):

$$F_1 = T_2 - 2T_1, \quad (1)$$

де  $F_1$  – індекс фільтрації;

$T_2$  – час фільтрації 400 мл розчину, хв;

$T_1$  – час фільтрації 200 мл розчину, хв.

Максимальний об'єм, що фільтрують,  $V_{max}$  визначали за формулою (2):

$$V_{max} = 400 + 400 T_1 / T_2 - 2T_1, \quad (2)$$

де  $V_{max}$  – максимальний об'єм, що фільтрують, мл;

$T_2$  – час фільтрації 400 мл розчину, хв;

$T_1$  – час фільтрації 200 мл розчину, хв.

Результати досліджень подано в табл. 2.

Т а б л и ц я 2

Показники фільтрації розчину мелоксикаму

Показники фільтрації, од. вим.	Матеріал фільтра								
	капрон			нейлон			поліефірсульфон		
	Розмір пор, мкм								
	0,6	0,2	0,6 + 0,2	0,6	0,2	0,6 + 0,2	0,6	0,2	0,6 + 0,2
$T_1$ , хв	3	5	1,5	3	4	1	3	3	2
$T_2$ , хв	9	15	4	10	13	3	9	10	5
$F_1$	3	5	1	4	5	1	3	3	1
$V_{max}$ , мл	530	480	600	500	400	800	530	530	1 200

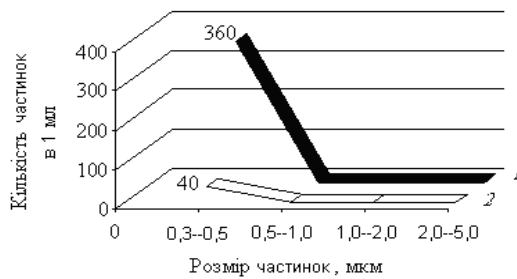
Із даних табл. 2 випливає, що мінімальне значення індексу фільтрації характерне для комбінації всіх мембран із всіх зазначених матеріалів з розміром пор 0,6 + 0,2 мкм, що означає менше засмічення пор. У такій комбінації фільтрувальних мембран можна профільтрувати до 1 200 мл розчину. Таким чином, найбільш ефективною є фільтрація у разі застосування комплекту з двох мембран із розмірами пор 0,6 + 0,2 для всіх типів ФМ.

З даних літератури відомо, що у разі фільтрації через одинарну мембрану з розміром пор 0,2 мкм у фільтраті виявляють частинки, що пройшли через фільтр, а використання комплекту з двох мембран з порогом затримки 0,2 мкм дає змогу знизити кількість пропущених частинок приблизно в 10 разів [4, 6, 7].

Для порівняльного вивчення ефективності фільтрації, виконаної в 1 або 2 етапи, було здійснено підрахунок частинок у розчинах мелоксикаму для ін'єкцій після фільтрації розчину через одну мембрану з розміром пор 0,2 мкм і через комплект мембран з розмірами пор 0,6 мкм + 0,2 мкм.

Кількість механічних частинок у 1 мл розчину визначали за допомогою приладу світлоблокуючої дії «ПРМ-4М» за методикою, викладеною в ДФУ [1]. Результати досліджень наведено на рисунку.

Вивчення ефективності фільтрації свідчить, що у разі фільтрації розчину мелоксикаму для ін'єкцій через одинарну мембрану з порогом затримки 0,2 мкм вміст частинок з розміром близько 0,2 мкм в 1 мл розчину становить близько 360, а кількість частинок розміром від 0,5 мкм до 1 мкм зменшується до 0. Використання комплекту мембран з розміром пор 0,6 і 0,2 мкм знижує кількість частинок розміром близько 0,2 мкм в 1 мл розчину до 40 штук.



**Рис. Розподіл частинок за розмірами у розчині мелоксикаму для ін'єкцій після фільтрації:**

1 – через одну мембрану з порогом затримки 0,2 мкм; 2 – через комплект мембран 0,6 + 0,2 мкм

На підставі одержаних даних можна стверджувати, що використання фільтрувальних мембран у комбінації 0,6 + 0,2 мкм не тільки забезпечує необхідну чистоту розчину та його стерильність, але і підвищує ефективність фільтрації. Окрім того, підвищується також і швидкість фільтрації.

Таким чином, під час фільтрації розчину мелоксикаму для досягнення більшої ефективності необхідно комбінувати попередню фільтрацію через мембрани з порогом затримки 0,6 мкм та стерилізуючу – через мембрани з порогом затримки 0,2 мкм.

Заводам-виробникам препаратів рекомендовано фільтрацію розчину через фільтри з матеріалів: капрону (типу «МІФІЛ», Білорусь), нейлону (типу «Ultipor N 66», Палл, Німеччина), поліефірсульфону (типу «PROPOR PES», Domnick Hunter, Англія).

### **В и с н о в к и**

1. Доведено сумісність розчину мелоксикаму з матеріалами фільтрів з капрону (типу «МІФІЛ», Білорусь), з нейлону (типу «Ultipor N 66», Палл, Німеччина), поліефірсульфону (типу «PROPOR PES», Domnick Hunter, Англія).

2. Для визначення ефективності фільтрації було розраховано індекс фільтрації FI (Filtrability Index) і максимальний об'єм, що фільтрують,  $V_{max}$ , доведено, що найбільш ефективною є фільтрація через комбінацію мембран 0,6 + 0,2 мкм для всіх типів ФМ.

3. Встановлено кількість механічних частинок в 1 мл розчину мелоксикаму за допомогою приладу світлоблокуючої дії «ІРМ-4М» у разі фільтрації через одинарну мембрану з порогом затримки 0,2 мкм і через комбінацію мембран з порогом затримки 0,6 + 0,2 мкм. Доведено, що послідовне використання мембран з розміром пор 0,6 і 0,2 мкм знижує кількість частинок розміром близько 0,2 мкм в 1 мл розчину до 40 частинок.

4. Доведено, що використання фільтрувальних мембран у комбінації 0,6 + 0,2 мкм не тільки забезпечує необхідну чистоту розчину та його стерильність, але і підвищує швидкість фільтрації, що є більш економічним для фільтрації розчинів в промислових умовах.

### **Л І Т Е Р А Т У Р А**

1. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 1-е вид. – Харків, 2001. – 556 с. (Доп. 1. – 2004. – 520 с.; Доп. 2. – 2008. – 620 с.; Доп. 3. – 2009. – 280 с.; Доп. 4. – 2011. – 540 с.).

2. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8). Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011. – К.: МОЗ України, 2011. – 33 с.

3. Технологія і стандартизація лікарств: Сб. науч. трудов. Т. 2. – Харьков: ИГ «РИРЕГ», 2000. – С. 369–373.

4. Брок Т. Мембранная фильтрация. – М.: Мир, 1987. – 464 с.

5. Конев Ф. А., Рипко А. Е., Болотова А. А. и др. Мембранные технологии в производстве лекарств / Мембранные процессы в биотехнологии, медицине и пищевой промышленности: Тез. докл. Всесоюз. науч. конф. – Москва, 1991. – С. 96–97.

6. Травина Л. А., Селецкий М. А. Фильтрация растворов для инъекций / Хим.-фармац. производство: Обзор инфор. – 1984. – № 3. – 39 с.

7. Pharmazeutische Technologie / hrsg. von Sucher M., Fuchs P., Speiser P. Bearb. von W. Becher. – 1. Aufl. – Stuttgart: Thieme, 1978. – S. 706.

8. Domnick Hunter. Process Filtration Catalogue. – UK. – 167 p.

9. Пат. 2465892 Россия, МПК А61К9/14, А61К9/16, А61К31/5415, А61К31/427, В82В3/00. Способ получения высокодисперсного мелоксикама / Мызь С. А., Озиевко А. Г., Болдырева Е. В., Болдырев В. В., Манаков А. Ю. и др. – № 2011138761/15. Заявл. 21.09.2011; Оpubл. 10.11.2012, Бюл. № 31. – 13 с.

Надійшла до редакції 23. 03. 2015.

*М. С. Алмакаев*

*Национальный фармацевтический университет, г. Харьков*

#### ИЗУЧЕНИЕ СОВМЕСТИМОСТИ ФИЛЬТРУЮЩИХ МАТЕРИАЛОВ С РАСТВОРОМ МЕЛОКСИКАМА ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

**Ключевые слова:** фильтрация, фильтрующие материалы, раствор мелоксикама, механические включения

#### АННОТАЦИЯ

Одним из этапов фармацевтической разработки парентеральных растворов является установление влияния фильтрующих материалов на качество препарата и выбор оптимальных фильтрующих мембран на основе этих исследований. Установление оптимального размера пор и последовательности фильтрации раствора через фильтры с разным размером пор обеспечивает необходимую очистку инъекционного раствора от механических включений и микроорганизмов.

Целью работы было проведение фармацевтической разработки раствора мелоксикама для инъекций, некоторые аспекты которой освещены в статье. Объектом исследования были Мелоксикам, раствор для инъекций и фильтрующие мембраны, изготовленные из капрона (типа «МИФИЛ», Беларусь), нейлона (типа «Ultipor N 66», Палл, Германия), полиэфирсульфона (типа «PROPOR PES», Домник Хантер, Англия). Контроль образцов проводили по методам, описанным в ДФУ и нормативной документации на препарат. Доказана совместимость раствора мелоксикама для инъекций с материалами фильтров из капрона (типа «МИФИЛ», Беларусь), из нейлона (типа «Ultipor N 66», Палл, Германия), полиэфирсульфона (типа «PROPOR PES», Domnick Hunter, Англия). Выбран оптимальный режим фильтрации и ассортимент пригодных к использованию фильтрующих материалов с учетом взаимного влияния компонентов раствора, pH среды и материала фильтра.

Для определения эффективности фильтрации был определен индекс фильтруемости FI (Filtrability Index) и максимальный объем фильтруемого раствора  $V_{max}$ . Установлено, что для достижения большей эффективности фильтрации необходимо комбинировать предварительную фильтрацию через мембраны с порогом задержания 0,6 мкм и стерилизующую – через мембраны с порогом задержания 0,2 мкм.

*М. S. Almakeev*

*National University of Pharmacy, Kharkiv*

#### STUDY OF COMPATIBILITY OF FILTER MATERIALS WITH SOLUTION OF MELOKSIMKAMA FOR INJECTIONS

**Key words:** filtration, filter materials, solution of meloksikama, mechanical including

#### ABSTRACT

One of pharmaceutical design of parenterally solutions times is establishment of influence of filter materials on quality of preparation and choice of optimum filter membranes on the basis of these researches, establishment of optimum size of pores, and sequence of filtration of solution through filters with the different size of pores, that provides the necessary cleaning of injection solution from the mechanical including and microorganisms. The purpose of work was a leadthrough of pharmaceutical development of solution of meloksikama for injections, some aspects of which are lighted up in this article. A research object were «Meloksikam, solution for injection 10 mgs/ml for 1,5 ml in ampoules» and filter membranes, made from a kapron (type of «MIFIL», Byelorussia), nylon (type of «Ultipor N 66», Pall, Germany), poliefirsul'fona (type of «PROPOR PES», Domnik Khanter, England). Control of standards was conducted on methods, to described in DFU and normative document on preparation.

Compatibility of solution of meloksikama is well-proven 10 mgs/ml with materials of filters from a kapron (type of «MIFIL», Byelorussia), from a nylon (type of «Ultipor N 66», Pall, Germany), poliefirsul'fona (type of «PROPOR PES», Domnick Hunter, England). The optimum mode of filtration and assortment of suitable to the use filter materials is chosen taking into account the cross-coupling of components of solution, pH environment and material of filter.

For determination of efficiency of filtration, there was a certain index of filtrated of FI (Filtrability Index) and maximal volume of the filtered solution of  $V_{max}$ . It is set that for achievement of greater efficiency of filtration it is necessary to combine preliminary filtration through membranes with the threshold of detention of 0,6 mkm and sterlizing – through membranes with the threshold of detention of 0,2 mkm.

*Електронна адреса для листування з автором: [almakeeva@ukr.net](mailto:almakeeva@ukr.net)*