

ЗАСТОСУВАННЯ МЕТОДУ ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ СКАНУВАЛЬНОЇ КАЛОРИМЕТРІЇ ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ ЯКОСТІ ФІЛЬТРАЦІЇ НА ПРИКЛАДІ ПРЕПАРАТУ «ЛЕСФАЛЬ»

Ключові слова: парентеральні препарати, фільтрація, якість, диференціальна сканувальна калориметрія

Для парентеральних препаратів в формі розчинів, які не піддають термічній стерилізації, використовують стерилізуючу фільтрацію. Втрати основних і допоміжних речовин на цій стадії виробництва можуть становити 3–5%.

У ході розроблення препарату «Лесфаль» використовували фільтри Kleenpak Capsule Filters компанії Pall Corporation (Part number: KA2DFLP1S; LOT NO: IN5441, LOT NO: IN8854 та LOT NO: IS5774) та DEMICAP PROPOR PES 0,20 micron компанії Domnick hunter (LOT NO: 1212538).

Було визначено основні параметри фільтрації та встановлено втрати основних і допоміжних речовин, які становили 2–3%. Але під час напрацювання трьох дослідно-промислових серій препарату «Лесфаль», після фільтрації (KA2DFLP1S; LOT NO: IN 5441, LOT NO: IN8854) першої серії втрати консерванту становили більш ніж 15%. Під час фільтрації другої серії (KA2DFLP1S; LOT NO: IS5774) втрати становили 3%. Третю серію профільтрували на фільтрі DEMICAP PROPOR PES, і втрати становили 2%.

За результатами напрацювання трьох дослідно-промислових серій було зроблено припущення, що причиною сорбції консерванту (втрати) є фільтр, а саме його теплофізичні характеристики.

Метою нашої роботи було визначення можливості застосування диференційної сканувальної калориметрії (ДСК) для оцінки якості фільтрації препарату «Лесфаль», а саме для з'ясування причин втрати консерванту.

Для дослідження фільтрів методом ДСК було взято нові фільтри тих самих серій, що і під час напрацювання дослідно-промислових серій препарату «Лесфаль».

Диференціальна сканувальна калориметрія є найпопулярнішим методом теплофізичних досліджень [1]. ДСК є відносно новим методом – його появу у тому вигляді, в якому він існує сьогодні, можна датувати 1963 р. Загалом, в науці у разі використання терміна «ДСК» мають на увазі одержання якісної калориметричної інформації про матеріал під час його лінійного/ступеневого нагрівання або охолодження. Першочерговими напрямками застосування ДСК є полімерна та фармацевтична галузі, а також органічна та неорганічна хімія. Важливим також є використання ДСК у колоїдній та біоколоїдній хімії, медицині, біології та генетиці. Найголовнішими перевагами методу ДСК є легкий та швидкий шлях визначення фізико-хімічних процесів та процесів перетворення, що відбуваються у матеріалі.

Існують дві різні методики ДСК, що базуються на принципах компенсації енергії

та теплового потоку. У наших дослідженнях використовували лише методику теплового потоку, яка історично розвинулась як частина диференційного термічного аналізу.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктами випробовувань були матеріали фільтрів Kleenpak Capsule Filters компанії Pall Corporation (Part number: KA2DFLP1S; LOT NO: IN5441, LOT NO: IN8854 та LOT NO: IS5774) та DEMICAP PROPOR PES 0,20 micron компанії Domnick hunter (LOT NO: 1212538; нового та що був у використанні – б/в).

Для проведення випробовувань фільтри було розгерметизовано та препаровано. З кожного фільтра було вирізано по три зразка матеріалу фільтрів масою ~ 6–10 мг кожний зверху, зсередини та знизу фільтрів, які позначені як *верх*, *середина* та *низ* відповідно для кожного з фільтрів, надалі позначені за власними номерами (LOT NO).

Зразки до вимірювань кондиціонували за нормальних умов за температури 19 °C протягом 24 год. Визначення теплофізичних характеристик матеріалу фільтрів здійснювали методом ДСК на приладі DSC Q2000 виробництва компанії TA Instruments (США) в інертній атмосфері (азот газоподібний підвищеної чистоти, ГОСТ 9293-74, за сертифікатом якості № 23 від 09. 04. 2012) у діапазоні температур від –90 °C до +300 °C з постійною швидкістю нагріву/охолодження 20 °C/хв. Прилад DSC Q2000 сертифіковано компанією TA Instruments (США) відповідно до міжнародного стандарту ISO 9001:2000. Точність вимірювань по температурі була $\pm 0,01$ °C, по тепловому потоку – $\pm 0,01$ Дж/г. Зважування зразків для розрахунку теплофізичних характеристик матеріалу фільтрів робили на електронних вагах ANG50C з точністю 0,0001 г. Після зважування зразки вміщували в алюмінієву кювету, яку вміщували в вимірювальну комірку приладу DSC Q2000 TA Instruments.

Результати дослідження та обговорення

Результати проведених теплофізичних випробовувань наведено на термограмах (рис. 1–7). З одержаних термограм за допомогою програмного забезпечення Universal Analysis V4.7 (компанія TA Instruments) розраховували теплофізичні характеристики матеріалу фільтрів (табл. 1, 2).

З табл. 1 видно, що зразки з фільтрів Kleenpak Capsule Filters компанії Pall Corporation LOT NO: IN5441 та LOT NO: IN8854 мають деякі відмінності в теплофізичних характеристиках. Так, значення середніх величин температур склування T_g , плавлення T_m та кристалізації T_c для фільтрів LOT NO: IN5441 та LOT NO: IN8854 відрізняються на 1–2 градуси. Також є різниця в величинах стрибка теплоємності ΔC_p під час склування. З термограм кожного зразка матеріалу фільтрів LOT NO: IN5441 (рис. 1) та LOT NO: IN8854 (рис. 2) видно, що кожний зразок має одну температуру склування T_g аморфної фази, та нечітко розділений пік плавлення T_m , що свідчить про наявність принаймні двох типів кристалітів, яким відповідають два чітко розділені піки кристалізації (T_{c1} та T_{c2}). Піки кристалізації (T_{c1} та T_{c2}) зразків матеріалу фільтрів LOT NO: IN8854 змінюють форму (відношення півширини до висоти піку) залежно від місця забору зразка (зверху, зсередини чи знизу), особливо для середини зразка.

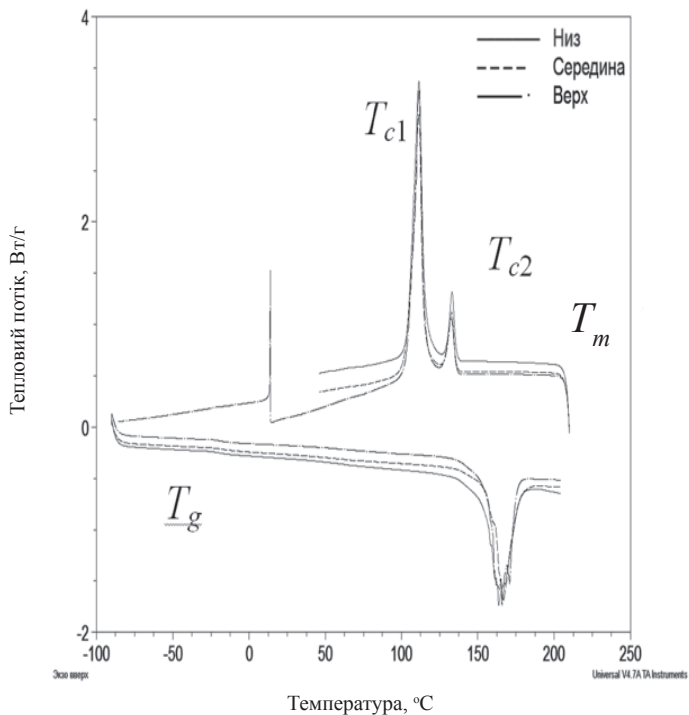


Рис. 1. Термограми зразків матеріалу фільтра LOT NO: IN5441

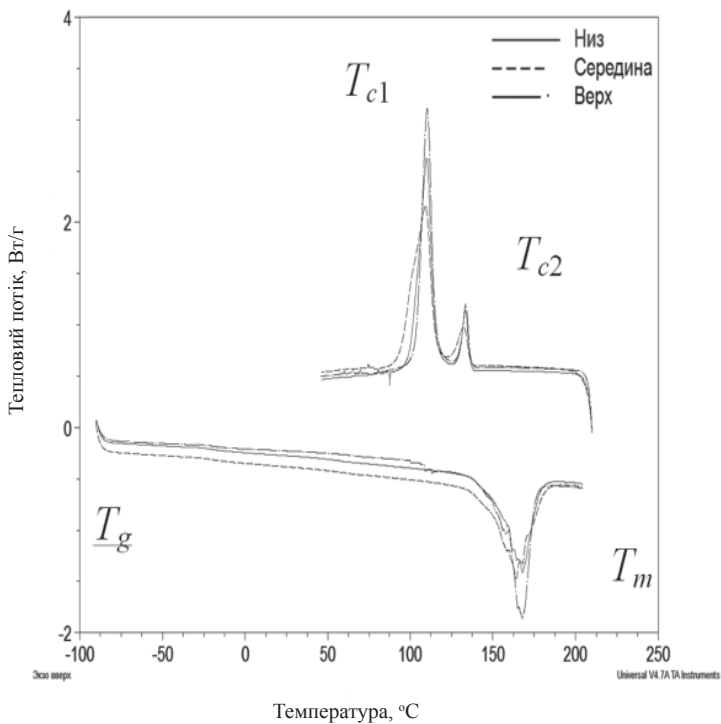


Рис. 2. Термограми зразків матеріалу фільтра LOT NO: IN8854

**Теплофізичні характеристики зразків матеріалу фільтрів
Kleenpak Capsule Filters компанії Pall Corporation**

Зразок LOT NO	Теплофізичні характеристики*							
	$T_g, ^\circ\text{C}$	$\Delta C_p,$ Дж/г $^\circ\text{C}$	$T_m, ^\circ\text{C}$	$H_m,$ Дж/г	$T_{c1}, ^\circ\text{C}$	$T_{c2}, ^\circ\text{C}$	$H_c,$ Дж/г	$\alpha, \%$
IN5441 Низ	-19,13	0,0773	163,63	60,46	111,49	132,95	77,82	64
IN5441 Середина	-19,79	0,0744	166,59	59,41	111,52	132,95	74,32	62
IN5441 Верх	-19,80	0,0792	165,87	61,16	111,48	132,51	79,51	64
IN5441 Середній	-19,57	0,0780	165,4	60,3	111,5	132,8	77,2	63
IN8854 Низ	-20,04	0,0836	167,87	56,08	109,99	133,38	71,53	59
IN8854 Середина	-20,24	0,0882	164,06	60,49	109,17	133,08	75,37	64
IN8854 Верх	-20,86	0,0820	167,90	65,37	109,31	133,38	73,98	68
IN8854 Середній	-20,38	0,0846	166,6	60,6	109,5	133,2	73,6	64
IS5774 Низ	-22,98	0,0681	165,30	40,90	110,08	133,47	58,78	44
IS5774 Середина	-21,57	0,0759	158,88	54,72	110,09	133,44	65,83	57
IS5774 Верх	-24,68	0,0805	166,69	49,88	110,81	133,31	67,70	52
IS5774 Середній	-23,08	0,0748	163,62	48,5	110,33	133,41	64,10	51

П р и м і т к и: * T_g – температура склування, ΔC_p – стрибок теплоємності під час склування, T_m – температура плавлення, H_m – ентальпія плавлення, T_{c1} та T_{c2} – температури кристалізації, H_c – сумарна ентальпія кристалізації, α – ступінь кристалічності.

Для матеріалу фільтра LOT NO: IN5441 форма піків кристалізації зберігається для всіх трьох зразків. Також виявлено, що зразки матеріалу фільтра LOT NO: IN8854 мають додаткові теплові ефекти незначної інтенсивності, які відсутні на термограмах зразків матеріалу фільтра LOT NO: IN5441. Збільшену частину термограми зразків матеріалу фільтра LOT NO: IN8854, яка містить зазначені ефекти, наведено на рис. 3.

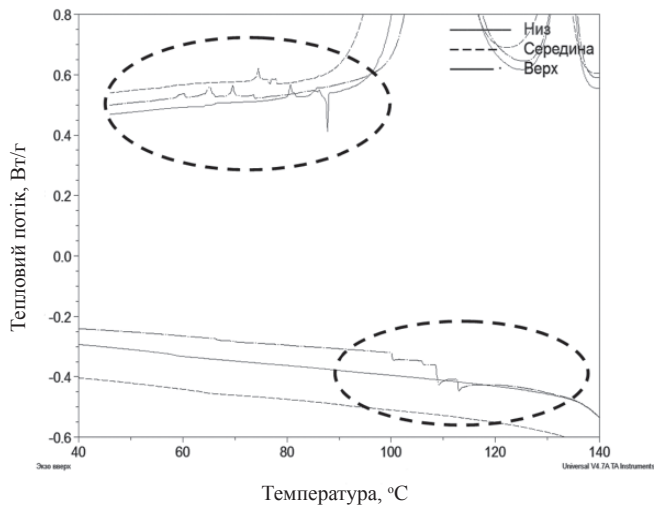


Рис. 3. Збільшена частина термограми зразків матеріалу фільтра LOT NO: IN8854

Для зразків матеріалу фільтра LOT NO: IS5774 (рис. 4, табл. 1) видно, що кожний зразок має температуру силювання T_g аморфної фази, яка дещо відрізняється залежно від місця відбору, та не чітко розділений пік плавлення T_m , що свідчить про наявність принаймні двох типів кристалічної структури, яким відповідають два чітко розділені піки кристалізації (T_{c1} та T_{c2}) різної інтенсивності залежно від місця відбору. Значення середніх величин температури силювання T_g та плавлення T_m відрізняються на 1–2 градуси залежно від місця відбору зразка, при цьому наявна різниця в величинах стрибка теплоємності ΔC_p під час склування. Піки кристалізації (T_{c1} та T_{c2}) зразків матеріалу фільтра LOT NO: IS5774 не змінюють форму (відношення півширини до висоти піка) залежно від місця забору зразка (зверху, зсередини чи знизу), але зразки мають суттєво різну ступінь кристалічності, яка відображається в значеннях H_c . Також для зразків матеріалу фільтра LOT NO: IS5774 виявлено присутність теплових екзотермічних ефектів незначної інтенсивності в області температур 60–100 °C за лінійного охолодження.

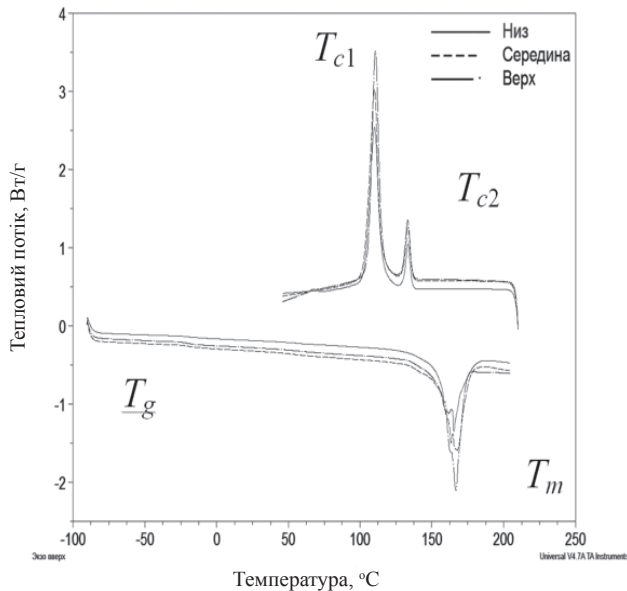


Рис. 4. Термограми зразків матеріалу фільтра LOT NO: IS5774

Збільшену частину термограми зразків матеріалу фільтра LOT NO: IS5774, яка містить зазначені ефекти, наведено на рис. 5.

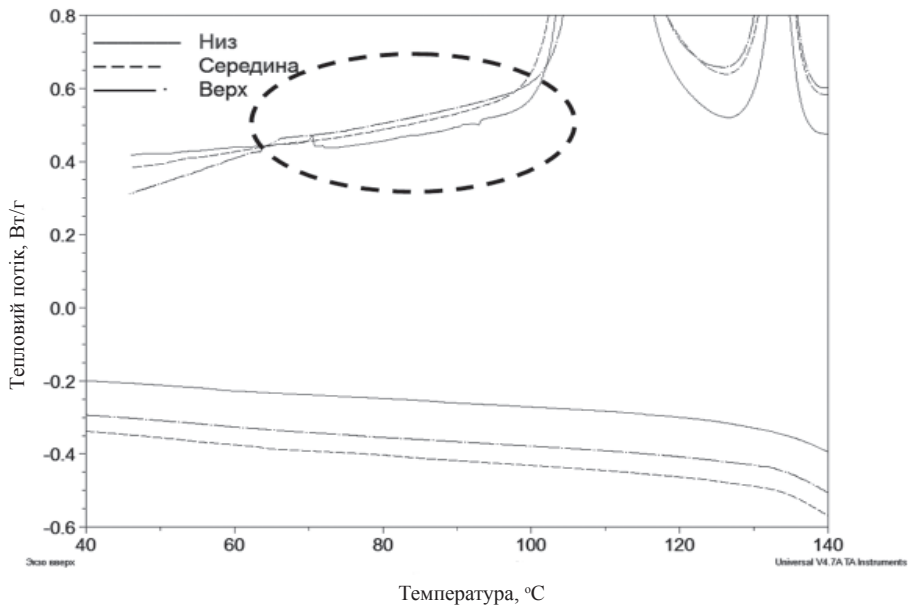


Рис. 5. Збільшена частина термограми зразків матеріалу фільтра LOT NO: IS5774

Суттєвим чином за теплофізичною поведінкою та теплофізичними характеристиками від зразків матеріалу фільтрів Kleenpak Capsule Filters компанії Pall Corporation відрізняються зразки матеріалу фільтрів DEMICAP PROPOR PES 0,20 micron компанії Domnick hunter. З термограм (рис. 6, 7), а також табл. 2 видно, що кожний зразок має температуру склування T_g аморфної фази, яка дещо відрізняється залежно від місця відбору, при цьому спостерігається різниця в величинах стрибка теплоємності ΔC_p під час склування для нового і б/в фільтрів.

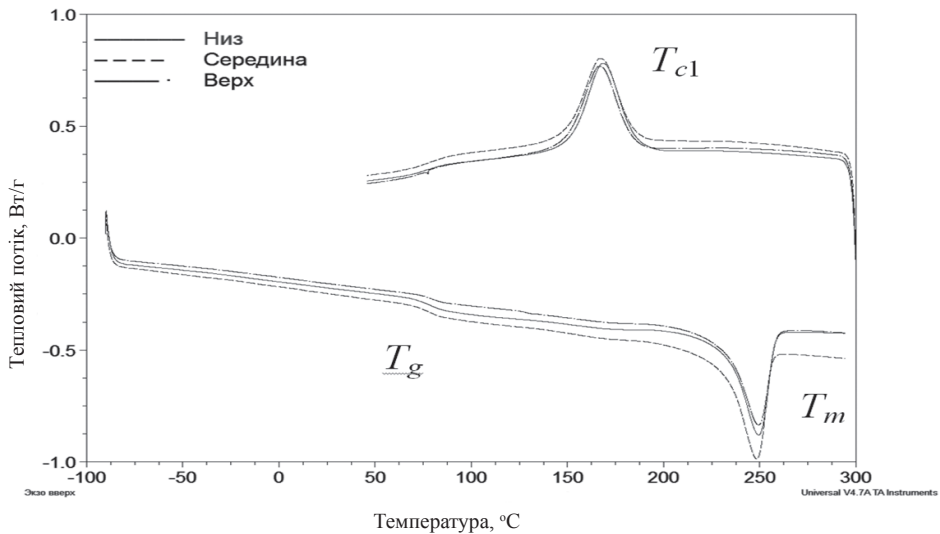


Рис. 6. Термограми зразків матеріалу фільтра LOT NO: 1212538 (нового)

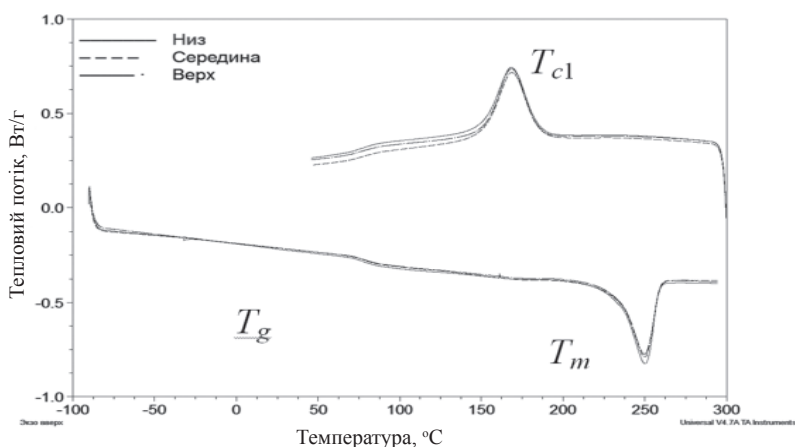


Рис. 7. Термограми зразків матеріалу фільтра LOT NO: 1212538 (б/в)

Загалом, власне для самого фільтра LOT NO: 1212538 значення середніх величин температури склування T_g та плавлення T_m для нового і б/в зразків суттєво не відрізняються. Зразки мають один чіткий пік кристалізації (T_{c1}), який не змінює форми (відношення півширини до висоти піку) та інтенсивності залежно від місця забору зразка (зверху, зсередини чи знизу), при цьому зразки мають різний ступінь кристалічності для нового і б/в фільтрів, який відображається в значеннях H_c .

Таблиця 2

Теплофізичні характеристики зразків матеріалу фільтра DEMICAP PROPOR PES 0,20 micron компанії Domnick hunter

Зразок	Теплофізичні характеристики*						
	$T_g, ^\circ C$	$\Delta C_p, \text{Дж/}^\circ\text{C}$	$T_m, ^\circ C$	$H_m, \text{Дж/г}$	$T_{c1}, ^\circ C$	$H_c, \text{Дж/г}$	$\alpha, \%$
1212538 Низ	79,01	0,1724	249,42	25,69	168,51	27,10	24
1212538 Середина	78,96	0,1704	248,19	24,97	167,11	25,22	22
1212538 Верх	78,91	0,1506	249,20	24,17	167,29	26,40	23
1212538 (новий)	78,96	0,1645	248,93	24,94	167,64	26,24	23
1212538 Низ	77,40	0,1371	249,84	23,54	168,83	24,18	21
1212538 Середина	79,38	0,1219	249,98	22,13	168,49	23,25	20
1212538 Верх	77,95	0,1206	249,80	21,80	168,29	23,78	21
1212538 б/в	78,24	0,1265	249,87	22,49	168,53	23,74	20,6

Примітки: T_g – температура склування, ΔC_p – стрибок теплоємності при склуванні, T_m – температура плавлення, H_m – ентальпія плавлення, T_{c1} – температура кристалізації, H_c – сумарна ентальпія кристалізації, α – ступінь кристалічності.

Зразки матеріалу фільтрів LOT NO: IN5441 та LOT NO: IN8854 Kleenpak Capsule Filters компанії Pall Corporation мають деякі відмінності за окремими теплофізичними характеристиками. Так, наприклад, піки кристалізації зразків матеріалу фільтра LOT NO: IN8854 змінюють форму залежно від місця забору зразка, що може говорити про неоднорідність структури полімерного матеріалу по об'єму фільтра. Наявність додаткових теплових ефектів на термограмах зразків матеріалу фільтра LOT NO: IN8854, які відсутні на термограмах зразків матеріалу фільтра LOT NO: IN5441, також є свідченням структурних неоднорідностей у матеріалі фільтра LOT NO: IN8854 порівняно з однорідною полімерною структурою матеріалу фільтра LOT NO: IN5441.

Схожу ситуацію спостерігали і для зразків матеріалу фільтра LOT NO: IS5774 Kleenpak Capsule Filters компанії Pall Corporation, тобто його теплофізичні характеристики мають деякі відмінності залежно від місця відбору. Температура склування T_g аморфної фази зразків матеріалу фільтрів LOT NO: IS5774 дещо відрізняється залежно від місця відбору зразка, а піки кристалізації (T_{c1} та T_{c2}) зразків матеріалу фільтрів LOT NO: IS5774 мають різну інтенсивність, що свідчить про відмінну ступінь кристалічності, але не змінюють форму (відношення півширини до висоти піку) залежно від місця забору зразка. Так само як і для зразків матеріалу фільтра LOT NO: IN8854, зразки матеріалу фільтра LOT NO: IS5774 мають теплові екзотермічні ефекти в області температур 100–60 °C незначної інтенсивності за лінійного охолодження, а, отже, і для цих зразків є справедливим висновок про наявність неоднорідностей структури полімерного матеріалу.

Окремим випадком є зразки матеріалу фільтрів LOT NO: 1212538 DEMICAP PROPOR PES 0.20 micron компанії Domnick hunter. Зразки самі по собі мають деякі відмінності за окремими теплофізичними характеристиками залежно від місця відбору та нового або б/в фільтрів. Температура склування T_g аморфної фази зразків матеріалу фільтрів LOT NO: 1212538 дещо відрізняється залежно від місця відбору зразків, як для нового, так і для б/в фільтрів, піки кристалізації T_{c1} зразків матеріалу фільтрів LOT NO: 1212538 мають однакову інтенсивність та відмінну ступінь кристалічності, для нового і б/в фільтрів, але не змінюють форму (відношення півширини до висоти піку) залежно від місця забору зразка, що може говорити про одноманітність самого полімерного матеріалу нового фільтра та, що важливо, деякий вплив самого процесу використання фільтра цього типу на його аморфну та кристалічну фазу.

Різниця в температурах склування T_g , плавлення T_m та кристалізації T_c між зразками фільтрів Kleenpak Capsule Filters компанії Pall Corporation та DEMICAP PROPOR PES 0.20 micron компанії Domnick hunter є безумовним свідченням відмінності самого полімерного матеріалу фільтрів. Згідно з [2, 3], значення температур склування, плавлення та кристалізації матеріалу фільтрів Kleenpak Capsule Filters компанії Pall Corporation є найбільш близьким до відповідних значень полівініліденхлориду (PVDC) або полівінілфториду (PVF), в той час як матеріал фільтрів DEMICAP PROPOR PES 0.20 micron компанії Domnick hunter за теплофізичними характеристиками є найбільш подібним до поліетилентерефталату (PET).

Висновки

1. Вивчено можливість використання методу ДСК для визначення якості фільтрації, а саме для з'ясування причин втрати основних і допоміжних речовин під час фільтрації препарату «Лесфаль».

2. Методом ДСК встановлено, що зразки досліджуваних матеріалів нових фільтрів, які використовували для фільтрації препарату «Лесфаль», мають відмінності в теплофізичних характеристиках.

3. Доведено, що причиною втрати консерванту під час фільтрації препарату «Лесфаль» є наявність додаткових теплофізичних ефектів у матеріалі фільтрів, які призводять до сорбції консерванту.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. *Menczel J. D., BrucePrime R.* (Ed.) Thermal analysis of polymers. – John Wiley & Sons, Hoboken, New Jersey, 2009.

2. *Brandrup J., Immergut E. H.* Polymer Handbook, Third Edition. – John Wiley & Sons, London, New York, 1989.

3. *Cowie J. M. G.* Polymers: Chemistry and Physics of modern materials, Second Edition, Chapman & (<http://www.ihvs.kiev.ua/ctia/>)

Надійшла до редакції 10. 06. 2013.

Г. И. Борщевский

ПАО «Фармак», г. Киев

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ СКАНИРУЮЩЕЙ КАЛОРИМЕТРИИ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КАЧЕСТВА ФИЛЬТРАЦИИ НА ПРИМЕРЕ ПРЕПАРАТА «ЛЕСФАЛЬ»

Ключевые слова: парентеральные препараты, фильтрация, качество, дифференциальная сканирующая калориметрия

А Н Н О Т А Ц И Я

В работе изучена возможность использования метода дифференциальной сканирующей калориметрии для определения качества фильтрации растворов в аспекте выяснения причин потери основных и вспомогательных веществ на данной стадии производства.

Изучены теплофизические показатели (температура сканирования, прыжок теплоемкости при стекловании, температура плавления, энтальпия плавления, температура кристаллизации, суммарная энтальпия кристаллизации, степень кристалличности) материалов фильтров Kleenpak Capsule Filters компании Pall Corporation (Partnumber: KA2DFLP1S; LOT NO: IN5441, LOT NO: IN8854 и LOT NO: IS5774) и DEMICAP PROPOR PES 0,20 micron компании Domnick hunter (LOT NO: 1212538).

Целью работы было определение возможности использования дифференциальной сканирующей калориметрии для оценки качества фильтрации препарата «Лесфаль», а именно для выяснения причин потери консерванта.

Установлено, что исследуемые фильтры имеют различия в некоторых теплофизических характеристиках, которые влияют на качество фильтрации. Доказано, что наличие дополнительных теплофизических эффектов в материале фильтров приводит к сорбции консерванта при фильтрации препарата «Лесфаль».

APPLICATION METHOD DIFFERENTIAL SCANNING CALORIMETRY TO
DETERMINE THE QUALITY FILTERING OF THE MEDICINE «LESFAL»

Key words: parenteral preparations, filtering, quality, differential scanning calorimetry

A B S T R A C T

This paper studied using differential scanning calorimetry method for determining the quality filtration solutions, in terms of finding out the causes of loss of main and auxiliary substances at this stage of production.

The purpose of our work was to determine the applicability of differential scanning calorimetry for assess mentoffil tration quality of the L'esfal product, especially for establishing of cause of preservative loss.

Studied the thermal parameters (temperature scanning heat capacity jump at the glass transition, melting point, enthalpy of melting, crystallization temperature, the total enthalpy of crystallization, the degree of crystallinity) materials filter Kleenpak Capsule Filters of Pall Corporation (Part number: KA2DFLP1S; LOT NO: IN5441, LOT NO: IN8854 and LOT NO: IS5774) and DEMICAP PROPOR PES 0,20 micron of Domnick hunter (LOT NO: 1212538).

Found that investigating filters have some differences in thermal characteristics that affect the quality of filtration. It is proved that the presence of additional thermal effects in the material leads to adsorption filters for filtration preservative preparation «Lesfal».

Електронна адреса для листування з автором: O.Pavlova@farmak.ua