

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВ

Н.В. Хохленкова

РАЗРАБОТКА ПРОМЫШЛЕННОЙ ТЕХНОЛОГИИ САЛФЕТОК С ГУСТЫМ ЭКСТРАКТОМ КОРЫ ДУБА И НАТРИЯ АЛЬГИНАТОМ

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

Теоретически и экспериментально обоснована рациональная технология производства антимикробных кровоостанавливающих противовоспалительных салфеток с густым экстрактом коры дуба (ГЭКД) и натрия альгинатом (салфетки «Альгикорд»), которые могут быть использованы в комплексной терапии гнойных ран, ожогов, а также в составе комбинированной терапии воспалительных заболеваний кожи. Технология адаптирована к условиям ООО «АУП Сарепта-медипласт» с учетом требований современных нормативных документов, регламентирующих производство изделий медицинского назначения. По результатам исследований определены критические параметры производства, влияющие на качество готового продукта. Установлены соответствующие показатели качества и их допустимые отклонения для контроля продуктов, полученных на каждой стадии технологического процесса. Установлено, что разработанная промышленная технология обеспечивает соответствие всех опытно-промышленных образцов салфеток требованиям аналитической нормативной документации.

Ключевые слова: перевязочные средства, салфетка, технология, густой экстракт коры дуба.

ВВЕДЕНИЕ

Лечение обширных ран и ожогов требует применения комплексного подхода, направленного как на предотвращение контаминации раны или подавление развития патогенных микроорганизмов, так и на создание оптимальной среды для дальнейшего заживления повреждений.

Согласно традиционным подходам, направление лечения и выбор оптимального лекарственного средства в подходящей лекарственной форме определяется в зависимости от фазы раневого процесса. Одним из важнейших методов лечения ран является наложение повязок, назначение которых отличается в каждую из фаз. В фазе воспаления повязка должна обеспечить защиту раны от загрязнения и повреждений, иметь высокие дренирующие свойства и за счет нанесенных лекарственных средств оказывать антимикробное, противовоспалительное действие. В следующей

фазе – фазе регенерации – важное значение имеет способность повязки оказывать антимикробное влияние и обеспечивать регенеративные процессы в ране, не травмируя при этом молодую грануляционную ткань [1-4].

На практике все фазы раневого процесса протекают последовательно и неразрывно, переходя друг в друга, при этом срок протекания каждой фазы не удается предсказать точно. Невозможность четкого разграничения окончания фазы воспаления и начала фазы грануляции вызывает необходимость разработки новых фармакологически активных перевязочных средств (ФАПС), обладающих комплексом терапевтических свойств, а именно антиэкссудативной, антимикробной и противовоспалительной активностью, а также атравматичностью [5]. За счет комплексного действия ФАПС обеспечивают создание оптимальной среды в ране в фазе воспаления и способствуют плавному переходу

ду раневого процесса в фазу грануляции.

С целью решения этой проблемы на кафедре технологии лекарств Национального фармацевтического университета Украины (НФаУ) были разработаны состав и технология салфеток «Альгикорд» с густым экстрактом коры дуба и натрия альгинатом [6]. Дубильные вещества, являющиеся основными биологически активными веществами ГЭКД, обуславливают его фармакологическое действие, а именно вяжущее, противовоспалительное, антимикробное и противовирусное. За счет взаимодействия дубильных веществ с белками образуется пленка, которая защищает ткани от местного раздражения. Это тормозит процесс воспаления и уменьшает боль. За счет уплотнения клеточной мембраны под влиянием дубильных веществ уменьшается и даже устраняется экссудативный компонент воспалительной реакции [7,8]. Натрия альгинат обладает кровоостанавливающим и противовоспалительным действием, обеспечивает высокие дренирующие свойства повязки, способствует быстрой очистке раны и усиливает процессы регенерации [9,10].

Целью наших исследований стала разработка технологии салфеток с ГЭКД в промышленных условиях и установление критических параметров на каждом этапе технологического процесса.

При адаптации технологии салфеток к условиям промышленного производства нами были учтены современные требования нормативных документов, регламентирующих производство изделий медицинского назначения. Разработку технологии производства проводили на базе ООО «АУП Сарепта-медипласт» – одного из крупнейших производителей продукции пластичного типа в Украине [11].

Процесс изготовления ФАПС на адгезивной основе включает следующие последовательные стадии [12]:

- приготовление пропиточного раствора;
- пропитка материала-носителя;
- сушка;
- нанесение пропитанного материала-носителя на адгезивную поверхность;
- фасовка, упаковка, маркировка.

При разработке промышленной технологии и подготовке к проведению валидации технологического процесса было необходимо:

- определить критические параметры ведения процесса, влияющие на качество готового продукта, и их допустимые отклонения;

- установить соответствующие показатели качества и их критерии приемлемости для контроля продуктов, полученных на каждой стадии технологического процесса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для изготовления салфеток с ГЭКД и натрия альгинатом в качестве пропиточного раствора использовали альгинатный гидрогель, состав которого был обоснован нами на основании комплекса исследований [6].

Технические характеристики оборудования, применявшегося нами при получении салфеток, предусматривают использование раствора с вязкостью от 0,9 до 1,3 Па·с. При вязкости менее 0,9 Па·с композиция пропитывает материал насквозь, а полученное средство имеет большую жесткость. При вязкости более 1,30 Па·с, вследствие плохой смачиваемости невозможно достичь равномерного нанесения гидрогеля [6,13].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пропитку материала для изготовления функциональной подушечки для салфеток проводили на машине для нанесения клейких масс. В бункер загружали предварительно приготовленный гидрогель; во время движения полотна пропиточный раствор наносится из бункера на полотно самотеком (рисунок 1). Привес гидрогеля

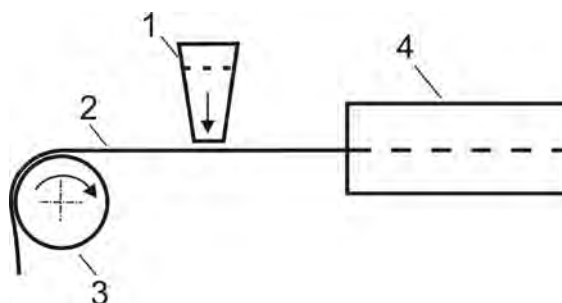


Рисунок 1 – Схема пропитки полотна альгинатным гидрогелем: 1 – бункер с пропиточным раствором; 2 – материал-носитель; 3 – прижимной вал; 4 – сушилка

изменяется путем варьирования скорости подачи полотна.

Привес гидрогеля на 1 см² устанавливали экспериментальным путем, варьируя скорость подачи материала-носителя. Качество насыщения оценивали визуально, после чего весовым методом рассчитывали привес гидрогеля.

Как показывают результаты эксперимента, представленные в таблице 1, на скорости подачи материала-носителя 2 м/мин достигается оптимальное распределение пропиточного раствора на носителе, что обеспечивает привес $0,20 \pm 0,01$ г/см². При увеличении привеса происходит переход геля на внешнюю сторону материала и повышается жесткость салфетки, уменьшение привеса приводит к неравномерному нанесению альгинатного гидрогеля.

Насыщенный и высушенный материал после контроля на соответствие требованиям нормативной документации передают в сектор резки. С помощью бобинорезательной машины материал нарезается на полосы определенной длины и сматывается в бобины.

Цех конфекционирования (сбора) салфеток оборудован машинами и автоматами для изготовления пластырной продукции. Порезанный материал-носитель наносится на адгезивную поверхность, которая производится в условиях ООО «АУП Сарепта-медипласт» по оригинальной технологии. После этого материал с нанесенной функциональной подушечкой и защитным покрытием поступает последовательно к узлу резки, упаковки и маркировки.

На этапе фармацевтической разработки салфеток нами были проанализированы все стадии технологического процесса с целью установления параметров, подлежащих мониторингу при внедрении в промышленное производство и при проведении валидации технологического процесса.

Контролируемые технологические па-

раметры каждой стадии технологического процесса представлены в таблице 2.

На основании проведенных исследований разработаны блок-схема и аппаратурная схема производства салфеток «Альгикорд» (рисунки 2, 3).

Сравнение показателей качества салфеток, полученных в лабораторных и промышленных условиях, проводили с помощью комплекса физико-химических и микробиологических исследований (таблица 3).

Как видно из данных таблицы 3, салфетки, полученные как в лабораторных, так и в промышленных условиях, соответствуют требованиям аналитической нормативной документации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Теоретически и экспериментально обоснована рациональная технология производства салфеток с ГЭКД в условиях ООО «АУП Сарепта-медипласт».

По результатам исследований определены критические параметры производства, подлежащие мониторингу во время технологического процесса.

Доказано, что разработанная промышленная технология обеспечивает соответствие всех опытно-промышленных образцов салфеток требованиям аналитической нормативной документации.

SUMMARY

N.V. Khokhlenkova
DEVELOPMENT OF THE INDUSTRIAL TECHNOLOGY OF MEDICAL PADS WITH A THICK OAK BARK EXTRACT AND SODIUM ALGINATE

Theoretically and experimentally proved efficient technology of production of anti-inflammatory antimicrobial haemostatic medical pads with a thick oak bark extract and sodium alginate (medical pads «Algicord»),

Таблица 1 – Определение оптимальной скорости подачи материала

Скорость подачи полотна, м/мин	Результат визуального контроля	Привес, г/см ²
1	Избыток гидрогеля; переход гидрогеля на обратную сторону; жесткость салфетки после сушки	$0,25 \pm 0,02$
2	Равномерное нанесение	$0,20 \pm 0,01$
3	Неравномерное нанесение, наличие непропитанных участков материала-носителя	$0,15 \pm 0,01$

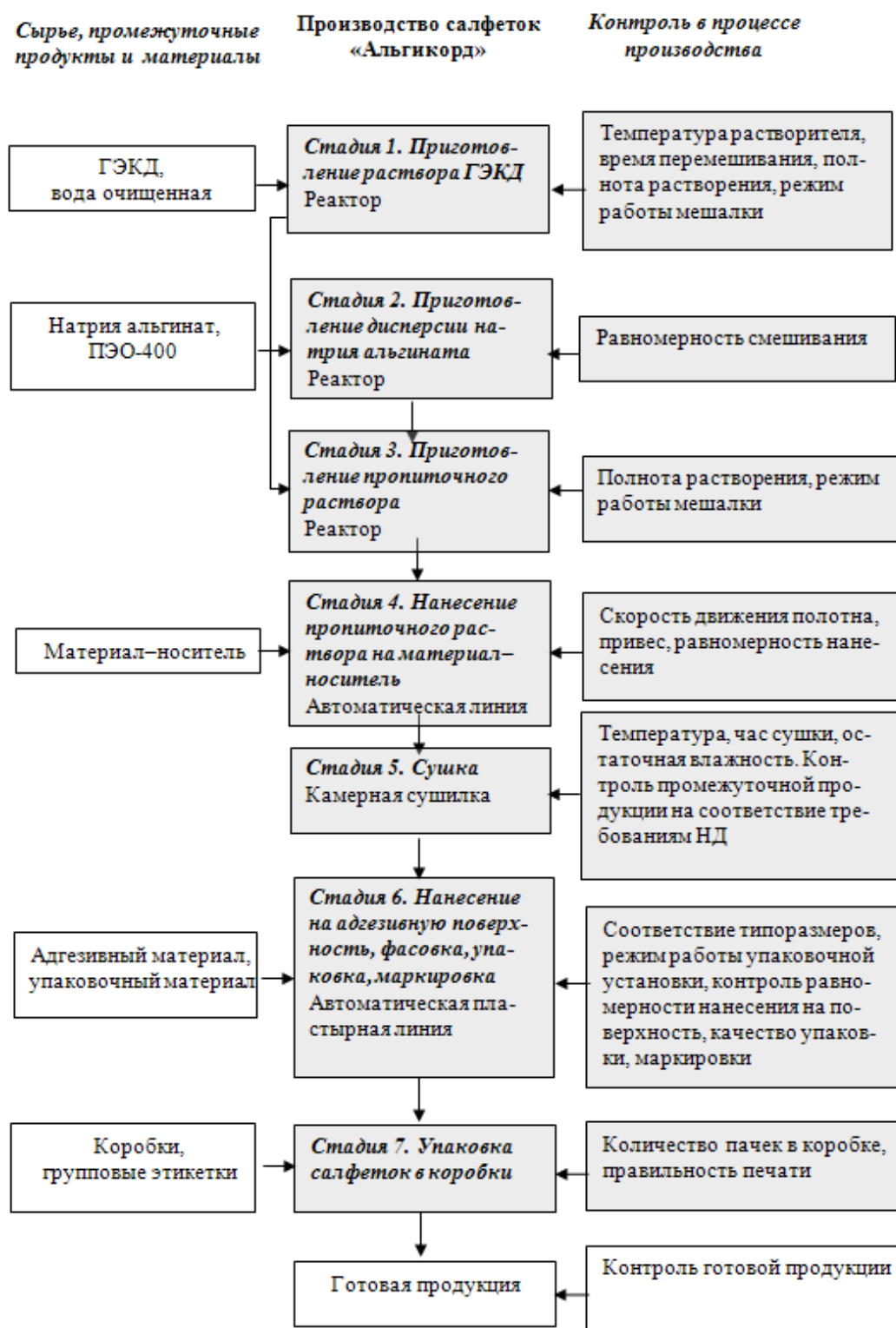


Рисунок 2 – Блок-схема производства салфеток «Альгикорд»

which can be used in the treatment of septic wounds, burns, and as part of combination therapy of inflammatory skin diseases. The technology adapted to the LLC «AUP Sarepta-mediplast» according to the requirements of modern regulations governing the manu-

facture of medical devices. According to the research the critical parameters of production, affecting the quality of the finished product, was determined. Quality indicators for the control of products obtained at each stage of the process, and their permissible deviations

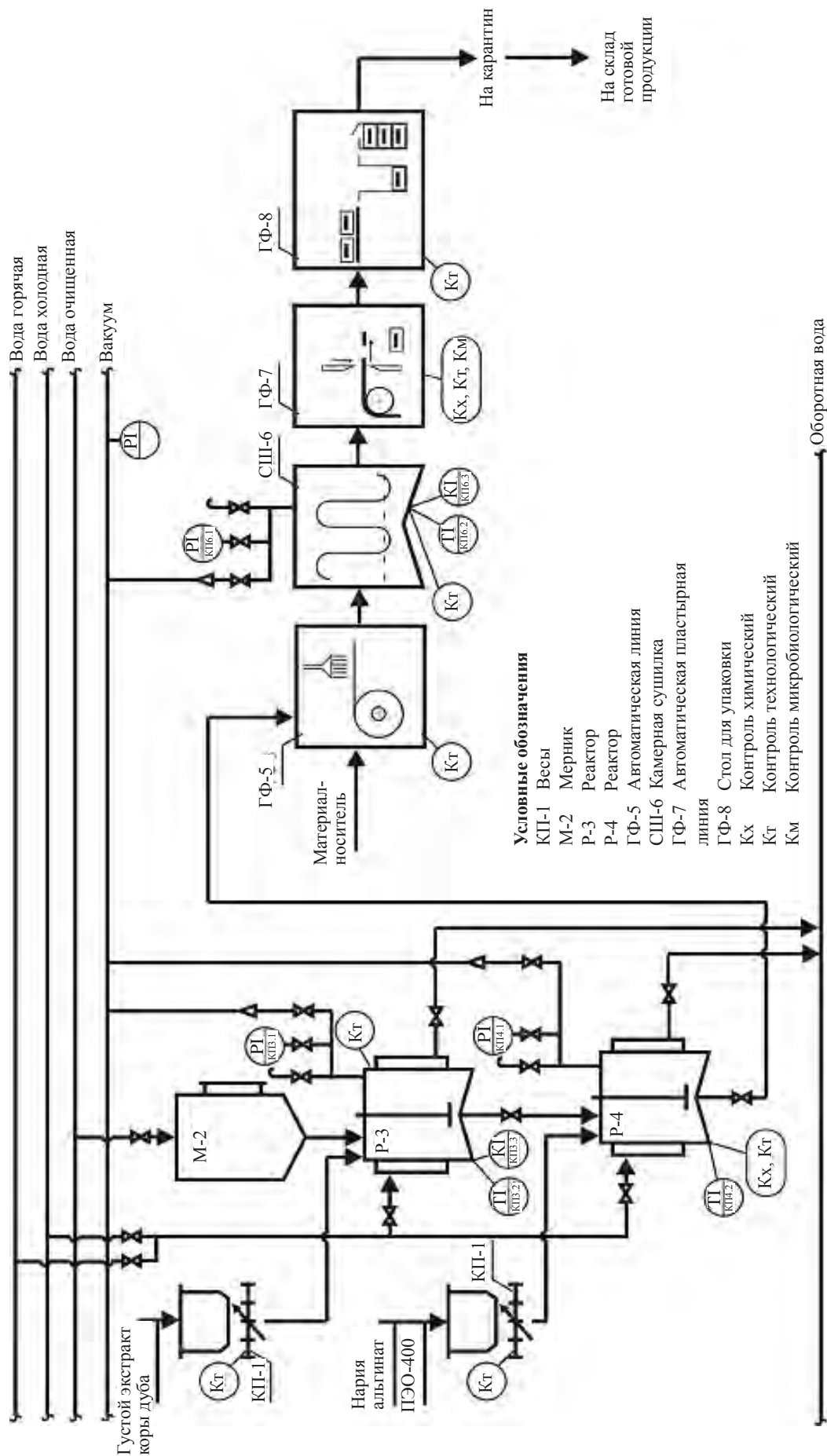


Рисунок 3 – Аппаратурная схема производства салветок «Альгикорд»

Таблица 2 – Критические параметры технологического процесса изготовления салфеток с ГЭКД

Стадия технологического процесса	Критический параметр
Приготовление раствора ГЭКД	– полнота переноса ГЭКД в реактор; – объем растворителя; – температура растворителя
Приготовление дисперсии натрия альгината	– масса компонентов; – режим перемешивания: длительность перемешивания, частота оборотов мешалки; – однородность дисперсии
Приготовление пропиточного раствора	– режим перемешивания: длительность перемешивания, частота оборотов мешалки; – время образования гидрогеля; – качество пропиточного раствора: вязкость, количественное содержание биологически активных веществ ГЭКД и натрия альгината, однородность, отсутствие включений
Насыщение материала-носителя	– метод насыщения материала-носителя; – скорость движения полотна; – привес гидрогеля; – внешний вид пропитанного материала-носителя (визуально)
Сушка	– температура воздуха (термометр или датчик температуры); – режим вакуумирования (глубина вакуума); – внешний вид высушенного материала-носителя (визуально, остаточная влажность); – качество насыщенного материала-носителя (описание, остаточная влажность, идентификация и количественное содержание биологически активных веществ ГЭКД и натрия альгината) на соответствие требованиям методик контроля качества (МКК)
Порезка	– соответствие размеров; – внешний вид
Нанесение на адгезивную поверхность, порезка, фасовка, упаковка, маркировка	– режим работы автоматической линии (контроль с помощью программного управления оборудованием); – соответствие маркировки (визуально); – герметичность упаковки; – качество готового продукта в соответствии с требованиями методик контроля качества

were defined. It was shown that the developed industrial technology ensured compliance of all pilot samples of medical pads with requirements of the project quality control procedures.

Keywords: bandaging means, medical pad, technology, thick oak bark extract.

ЛИТЕРАТУРА

1. Новые возможности лечения длительно незаживающих ран, трофических язв, пролежней, хронических гнойно-воспалительных процессов кожи и мягких тканей / Л.А. Блатун [и др.] // Амбулатор-

ная хирургия. – 2010. – № 4. – С. 31-39.

2. Современный взгляд на патофизиологию и лечение гнойных ран / О.Э. Луцевич [и др.] // Хирургия. – 2011. – № 5. – С. 72-77.

3. Anderson, D. Prevention of surgical-site infections / D. Anderson // The New England Journal of Medicine. – 2010. – Vol. 362, № 16. – P. 1540.

4. Han, J. Adaptation of evidence-based surgical wound care algorithm / J. Han, S. Choi-Kwon // Journal of Korean academy of nursing. – 2011. – Vol. 4, № 3. – P. 768-779.

5. Куприянова, О.М. Вивчення актуальності розробки нових перев'язувальних

Таблица 3 – Показатели качества салфеток «Альгикорд», полученных в лабораторных и промышленных условиях

Показатель	Требования методик контроля качества	Показатель качества	
		Лабораторные образцы	Опытно-промышленные образцы
Описание	Материал светло-коричневого цвета со специфическим запахом, без посторонних включений	Соответствует	Соответствует
pH водного извлечения	От 6,0 до 8,0	7,40±0,04	7,03±0,05
Идентификация: Фенольные соединения	Реакция с раствором ванилина в кислоте хлористоводородной: появляется красное окрашивание	Соответствует	Соответствует
Натрия альгинат	Реакция с раствором кальция хлорида: появляется гелеобразная масса	Соответствует	Соответствует
	Реакция с кислотой серной разведенной; появляется гелеобразная масса	Соответствует	Соответствует
Потери в массе при высушивании, %	От 4,0 до 6,0	4,60±0,03	4,75±0,05
Микробиологическая чистота	Общее количество аэробных организмов (ТАМС) не больше 10 ² КОЕ/г Общее количество грибов (ГУМС) не больше 10 ¹ КОЕ/г Отсутствие Staphylococcus aureus в 1 грамме Отсутствие Pseudomonas aeruginosa в 1 грамме	Соответствует	Соответствует
Количественное содержание танинов ГЭКД в пересчете на пирогаллол, в 1 грамме	От 0,0521 г до 0,0629 (абсорбционная спектрофотометрия)	0,0595±0,0009	0,0605±0,0007
Количественное содержание натрия альгината, в 1 грамме	От 0,0207 г до 0,0253 (абсорбционная спектрофотометрия)	0,0245±0,0005	0,0230±0,0005

засобів з використанням сировини природного походження / О. М. Купріянова, Н.В. Хохленкова, Т.Г. Ярних // Запорозький мед. журн. – 2011. – Т. 13, № 4. – С. 114–115.

6. Хохленкова, Н.В. Розробка антисептичних ранозагоювальних серветок з густим екстрактом кори дуба та натрію альгінатом / Н.В. Хохленкова, О.М. Купріянова // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. – К., 2011. – С. 565–569.

7. Antimicrobial and antioxidative enrichment of oak (*Quercus robur*) bark by rotation planar extraction using extrachroe / S. Andresek [et al.] // International Journal of Food Microbiology. – 2004. – Vol. 92, №2. – P. 181–187.

8. Davis, S.C. Determining the effect of an oak bark formulation on methicillin-resistant staphylococcus aureus and wound healing in porcine wound models / S.C. Davis, P.M. Mertz // Ostomy wound manage. – 2008. – Vol. 54, № 10. – P. 6–8.

9. Alginate dressing and polyurethane film versus paraffin gauze in the treatment of split-thickness skin graft donor sites: a randomized controlled pilot study / D. Kaiser [et al.] // *Adv. Skin Wound Care.* – 2013. – Vol. 26, № 2. – P. 67–73.

10. Development of novel alginate based hydrogel films for wound healing applications / R. Pereira [et al.] // *Int J Biol Macromol.* – 2013. – Vol. 52. – P. 221–230.

11. Пластыри «Сарепта-медипласт». Высокие стандарты / Пресс-служба «Еженедельника Аптека» // *Аптека.* – 2007. – № 585.

12. Хохленкова, Н.В. Розробка методичних підходів до створення фармакологічно активних перев'язувальних засобів / Н.В. Хохленкова // *Запорожский медицинский журнал.* – 2012. – № 5. – С. 105-109.

13. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посібник для студ. вищ. фармац. навч. закл. / І. М. Перцев [та ін.]; за ред. І. М. Перцева. – Х.: Золоті сторінки, 2010. – 600 с.

Адрес для корреспонденции:

61168, Украина,
г. Харьков, ул. Блюхера, 4,
Национальный фармацевтический
университет,
кафедра технологии лекарств
e-mail: tlnfau@rambler.ru,
Хохленкова Н.В.

Поступила 16.05.2013 г.