

А.П. Шматенко, В.А. Оридорога

ОПЫТНО-ПРОМЫШЛЕННАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ МОНОКАРБОКСИЦЕЛЛЮЛОЗЫ

Украинская военно-медицинская академия, г. Киев

Ключові слова: марля, бинти медичні трубчасті, реактор, оксид азоту (IV), окислення, марля кровостинна, віскоза гемостатична.

Ключевые слова: марля, бинты медицинские трубчатые, реактор, оксид азота (IV), окисление, марля кровоостанавливающая, вискоза гемостатическая.

Key words: gauze, bandages are medical tubular, reactor, oxide of nitrogen (IV), oxidization, a gauze is styptic, viscose haemostatical.

Запропоновано дослідно-промислову технологію отримання монокарбоксилцелюлозних препаратів, що містить дві стадії: підготовку устаткування, сировини й матеріалів і безпосереднє отримання препаратів шляхом окиснення целюлозних матеріалів оксидом азоту (IV). Проведена апробація запропонованих технологічної й апаратурної схем свідчить про отримання препаратів, марлі кровостинної та віскози гемостатичної з визначеними показниками вмісту карбоксильних груп (16–22 мас. %) і зв'язаного азоту (не більше 0,5 мас. %).

Предложена опытно-промышленная технология получения монокарбоксилцелюлозных препаратов, включающая две стадии: подготовку оборудования, сырья и материалов и непосредственное получение препаратов путем окисления целлюлозных материалов оксидом азота (IV). Проведенная апробация предложенных технологической и апаратурной схем свидетельствует о получении препаратов, марли кровоостанавливающей и вискозы гемостатической с необходимыми показателями содержания карбоксильных групп (16–22 мас. %) и связанного азота (не более 0,5 мас. %).

Experimental-industrial technology of obtaining of monocarboxylcellulose preparations, including two stages: preparation of equipment, raw material, materials and direct obtaining of preparations by oxidization of cellulose materials the oxide of nitrogen (IV) was offered. The conducted approbation of the offered technological and apparatus charts testifies the obtaining of preparations, gauze of styptic and viscose haemostatical, with the necessary indexes of maintenance of carboxyl groups (16–22 mass %) and combined nitrogen (no more 0,5 mass %).

В последние годы значительно расширился ассортимент зарубежных перевязочных материалов и средств [4]. Наряду с традиционно используемыми бинтами и салфетками из хлопка, льна, вискозы, все большую популярность приобретают многокомпонентные перевязочные средства и модификации перевязочных материалов с покрытиями из лекарственных средств [1–3,6]. На протяжении последних десятилетий активно развивается направление в создании перевязочных материалов и средств на основе природных соединений, характеризующихся высокой совместимостью с тканями организма и доступностью сырьевой базы, важное место среди которых занимают производные целлюлозы (гидратцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, окисленные формы целлюлозы) [5]. В то же время, ассортимент перевязочных материалов отечественного производства не позволяет удовлетворять потребности системы здравоохранения, что обуславливает актуальность исследований по внедрению новых и усовершенствованию традиционных перевязочных средств и материалов.

Результаты экспериментальных исследований [7] позволили определить основные параметры сорбции N_2O_4 целлюлозными материалами (ЦМ) и последующего их окисления до монокарбоксилцеллюлозы (МКЦ), а также разработать принципиальную схему получения рассасывающихся гемостатиков на ее основе.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ: разработка опытно-промышленной технологии производства МКЦ-препаратов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опытно-промышленная технология предполагает ис-

пользование совмещенной технологической и апаратурной схем. Основным сырьем для получения марли кровоостанавливающей была марля медицинская хлопковая отбеленная по ГОСТ 9412-93, для вискозы гемостатической – бинты медицинские трикотажные трубчатые по ТУ 17 РСФСР 50-3883-80, в обоих случаях использовали оксид азота (IV) в газообразном состоянии по ГОСТ В 17656-72.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Технологическая схема получения МКЦ-препаратов должна включать две стадии: ВР-1 – подготовка оборудования, сырья и материалов и ТП-1 – получение препаратов на основе МКЦ (рис. 1). Рассмотрим каждую из них.

ВР-1. Подготовка оборудования, сырья и материалов.

ВР-1.1. Подготовка оборудования.

Основной единицей апаратурной схемы является реактор-окислитель (далее реактор): его осматривают снаружи и внутри, проверяют наличие КИПиА, запорной арматуры, поступление в рубашку холодной и горячей воды, работу внутреннего вентилятора, состояние прокладок.

Затем проверяют целостность всех подводящих коммуникаций, работоспособность электропривода ванны для промывки, работу абсорбционной колонны, вакуум-насосов, реактора для газификации окислов азота, полуавтомата для закатки флаконов, приточно-вытяжной вентиляции, системы подачи воды очищенной для промывки ЦМ.

ВР-1.2. Подготовка сырья.

Для производства марли кровоостанавливающей марлю медицинскую сматывают с бобины (ширина 90 см) в количестве 106 пог/м (4 кг), складывают ее в рулон по 10 м и



ВР-1. Подготовка оборудования, сырья, материалов

ВР-1.1. Подготовка оборудования

ВР-1.2. Подготовка сырья

ВР-1.3. Подготовка материалов и помещений

ВР-2. Получение препаратов на основе монокарбоксилцеллюлозы

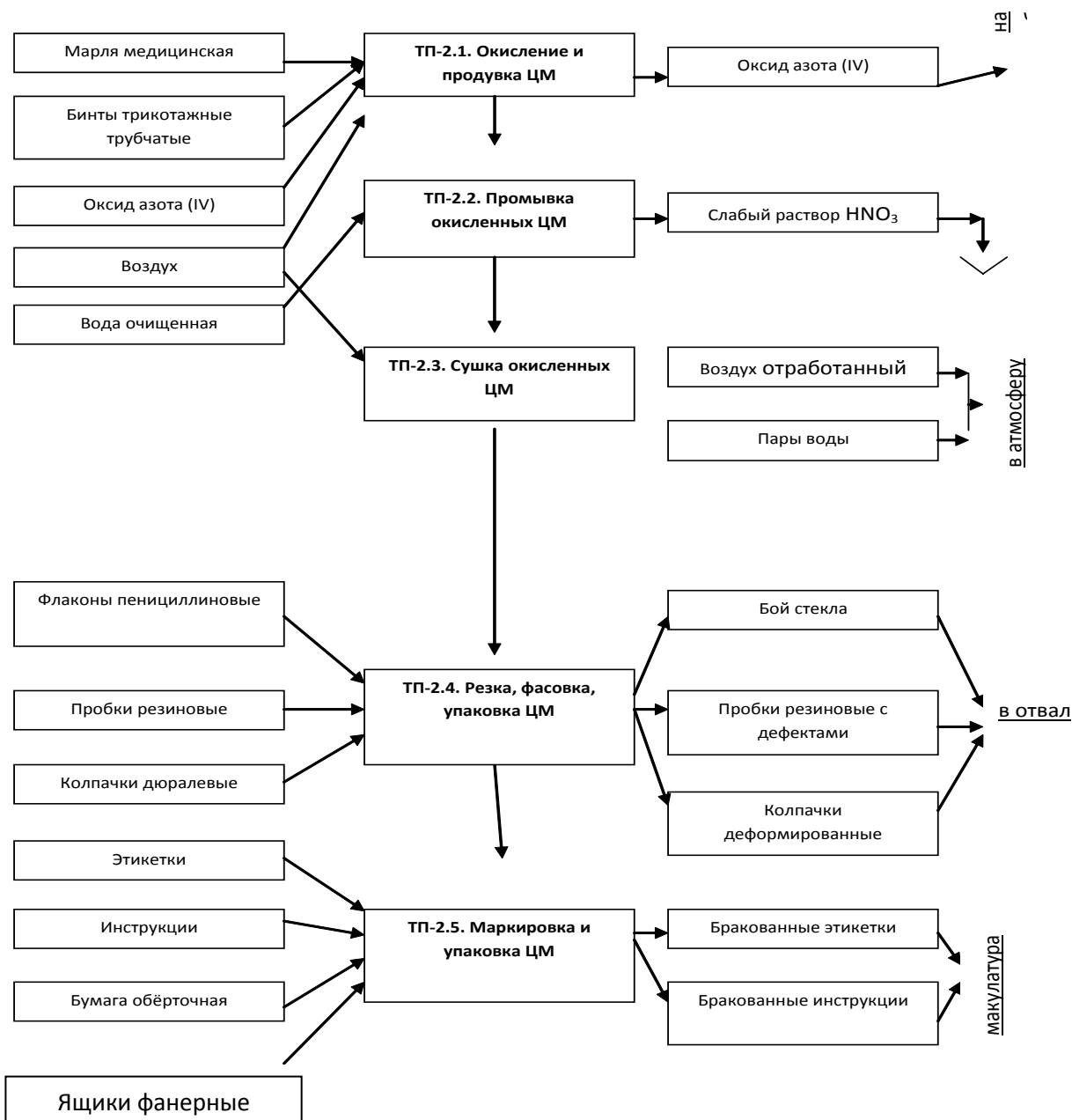


Рис. 1. Технологическая схема получения препаратов на основе монокарбоксилцеллюлозы.

наматывают на специальную катушку, ось которой выполнена в виде трубы из нержавеющей стали диаметром 10 см и длиной 100 см, к каждой стороне её приварены 6 радиально расположенных трубок (длиной 25 см и диаметром 2 см), имеющих с внутренней стороны прорези для металлических шин, обеспечивающих разделение витков наматываемой марли. Таким образом, каждый виток марли состоит из 10 слоев марлевого полотна. Катушку с намотанным ЦМ вставляют в реактор, подвешивая её на шпильках.

Для производства вискозы гемостатической бинты трикотажные трубчатые (далее бинты) сначала отстирывают от авиважных материалов, используемых при выработке вискозных волокон. Для этого в бак стиральной машины загружают 80 л питьевой воды, нагретой до 45–50°C, 0,08 кг моющего средства и 3,5 кг (150 м/пог) бинтов медицинских трикотажных трубчатых. Включают активатор и отстирывают их в течение 10–15 мин. Раствор моющего средства сливают в канализацию, в бак опять заливают 80 л питьевой воды и промывают от моющего средства, далее промывку повторяют ещё 7 раз, промывные воды направляют в канализацию. Отстиранные бинты отжимают в центрифуге и передают на сушку в сушильной камере, продувая воздух, нагретый до 80–90°C. Сухие бинты разглаживают, после чего наматывают на катушку, сложив в 2 слоя.

Подготовка окислов азота заключается в следующем: в рубашку реактора для газификации, в которой находится жидкий оксид азота (IV), подают острый пар и нагревают содержимое до 40–45°C. При этом в реакторе развивается избыточное давление от 1,5 до 2 атм.

Подготовка абсорбционной колонны заключается в приготовлении раствора мочевины. Для этого в реактор загружают 90 л воды технической и 10 кг мочевины, в течение 10 мин суспензию перемешивают до получения раствора, который затем перекачивают в сборник колонны. Её включают в технологический процесс при выдувании окислов азота из реактора.

ВР-1.3. Подготовка стерильных флаконов, резиновых пробок, помещения для работы в асептических условиях.

Стеклянные пенициллиновые флаконы вместимостью 20 мл сначала замачивают в ванне с водой технической, сливают воду в канализацию, затем приступают к их мойке по правилам мойки стеклянной посуды, предназначенной для стерильной продукции. По окончании процесса флаконы ополаскивают водой очищенной и ставят в сухожаровой шкаф, где высушивают и стерилизуют при температуре 180°C. После остывания флаконы помещают в специальные биксы, предназначенные для работы в асептических условиях.

Пробки резиновые помещают на специальные лотки, промывают сначала водой, затем заливают 70° этиловым спиртом и выдерживают в течение 4–6 ч. После стекания спирта с пробок их оставляют на лотках в боксе с асептическими условиями и высушивают в его атмосфере.

В подготовку помещения с асептическими условиями входят следующие виды работ: протирка оборудования, стен, потолка 0,5% раствором хлорамина «Б», последующее включение на 1 ч бактерицидных облучателей (в отсутствие

работающего персонала) и подача в бокс в течение 0,5 ч стерильного воздуха.

ТП-2. Получение препаратов на основе монокарбоксил-целлюлозы.

Эта технологическая стадия включает следующие операции: ТП-2.1. Окисление целлюлозных материалов (ЦМ); ТП-2.2. Промывка окисленных ЦМ; ТП-2.3. Сушка окисленных ЦМ; ТП-2.4. Резка, фасовка и укупорка флаконов с салфетками препаратов; ТП-2.5. Маркировка и упаковка готовой продукции.

ТП-2.1. Окисление ЦМ.

Катушку с ЦМ помещают в реактор, измеряют температуру внутри него, если она ниже или превышает 22–23°C, её доводят до заданных значений подачей холодной или горячей воды в рубашку. Перекрывают все вентили материальных линий, оставив открытыми только на линии вакуума. Включают вакуум-насос до достижения в реакторе остаточного давления 10–15 мм рт.ст., затем проверяют систему на герметичность. После её достижения открывают вентиль на линии подачи газообразных окислов и заполняют реактор до достижения в нем атмосферного давления (или не более 0,2 атм), одновременно включают вентилятор в реакторе, обеспечивая перемешивание газовой фазы. Процесс заполнения длится 10–15 мин, вентилятор включают на 1 ч.

По достижении указанного давления прекращают подачу окислов и начинают нагрев реактора (подачей горячей воды в рубашку) до 45–50°C. При этом, в реакторе развивается давление до 2,5–2,8 атм (для марли кровоостанавливающей), процесс ведут 3 ч. Для получения вискозы гемостатической – при 38–40°C и давлении 1,3–5 атм в течение 1 ч.

По истечении указанного времени включают насос подачи раствора мочевины из сборника в верхнюю часть абсорбционной колонны и постепенно открывают вентиль нижнего штуцера для сброса давления в реакторе до атмосферного давления. При этом газообразные окислы частично конденсируются теплообменником, остальные нейтрализуются раствором мочевины, которым орошается абсорбционная колонна в верхней её части. Сбросив давление в реакторе, в течение 1,5 ч под давлением подают воздух, который стерилизуется, проходя через фильтр типа «Лаик».

Закончив продувку, прекращают подачу воздуха, включают абсорбционную колонну и вынимают из реактора катушку с окисленным ЦМ; через передаточное окно её передают в помещение с асептическими условиями для последующей обработки окисленного ЦМ.

ТП-2.2. Промывка окисленного ЦМ.

Вынув катушку из передаточного окна, её помещают в ванну для промывки водой очищенной, которую в количестве 120 л подают с участка подготовки. Включают механизм вращения катушки и промывают окисленный ЦМ в течение 10 мин со скоростью 6–7 об/мин. Промывные воды сливают в канализацию, а операцию повторяют ещё дважды, используя каждый раз по 120 л воды очищенной. Промывные воды после второй и третьей промывок сливают в сборники и используют на следующей операции для первой и второй промывок.



По окончании третьей промывки дают воде стечь с окисленного ЦМ и передают его на операцию сушки.

ТП-2.3. Сушка окисленных ЦМ.

Окисленный ЦМ, не снимая с катушки, высушивают в течение 2,5 ч в сушильной камере, продувая через неё стерильный воздух, нагретый до 50–60°C.

ТП-2.4. Резка, фасовка и упаковка салфеток окисленных ЦМ.

Закончив сушку, катушку вынимают из камеры, разматывают окисленный ЦМ и режут его на салфетки размером 13x13 см (для марли кровоостанавливающей) или 5x10 см (для вискозы гемостатической), которые вкладывают в стерильные пенициллиновые флаконы, закрывают их стерильными резиновыми пробками и затем, надев на каждый из них колпачок дюралевый, обжимают на полуавтомате. Укупоренные флаконы через передаточное окно на специальных лотках передают в обычное помещение для проведения следующей операции.

ТП-2.5. Маркировка, упаковка салфеток.

На этикетировочной машине на флаконы наклеивают этикетки, содержащие информацию о препарате, в том числе название, размер салфетки, срок годности, дату изготовления, номер серии, цену, «стерильно». Каждый флакон упаковывают в индивидуальную пачку. Пачки складывают по 10 шт. и заворачивают в бумагу обёрточную. Упаковки препарата укладывают в ящики фанерные.

Контролёр ОТК отбирает необходимое количество флаконов для проведения анализа на соответствие требованиям проекта АНД для разрабатываемых препаратов.

В результате получают 920 шт. салфеток марли кровоостанавливающей или 2200 шт. салфеток вискозы гемостатической, содержащих 16–22 мас. % карбоксильных групп и не более 0,5 мас. % связанного азота.

ВЫВОДЫ

Разработаны опытно-промышленные технологическая и аппаратурная схемы производства препаратов на основе МКЦ – марли кровоостанавливающей и вискозы гемостатической.

ЛИТЕРАТУРА:

1. *Абаев Ю.К.* Многокомпонентные перевязочные средства в лечении гнойных ран / *Абаев Ю.К., Капуцкий В.Е., Адарченко А.А.* // Хирургия. – 1999. – №10. – С. 69–71.
2. *Абаев Ю.К.* Перевязочные материалы и средства в хирургии / *Ю.К. Абаев* // Вестник хирургии. – 2004. – №3. – С. 83–87.
3. *Абаев Ю.К.* Хирургическая повязка / *Абаев Ю.К.* – Минск: Беларусь, 2005. – 150 с.
4. *Бабичева Е.* Обзор рынка перевязочных средств Украины за 1 полугодие 2007 года / *Е. Бабичева* // Провизор. – 2007. – №24. – С. 20–22.
5. *Бледнов А.В.* Перспективные направления в разработке новых перевязочных средств / *А.В. Бледнов* // Новости хирургии. – 2006. – Т. 14. – №1. – С. 9–19.
6. *Кривман Г.Я.* Гидроколлоидные покрытия – новое поколение средств для лечения ран и ожогов (обзор) / *Г.Я. Кривман, Ю.В. Ляшенко, Э.З. Рабинович [та ін.]* // Хим.-фарм. журнал. – 1994. – Т. 28. – №3. – С. 21–27.
7. *Оридорога В.О.* Основні закономірності взаємодії газоподібного оксиду азоту (IV) з целюлозними матеріалами при отриманні монокарбоксилцелюлозних гемостатичних препаратів / *В.О. Оридорога, О.П. Шматенко, Р.Л. Притула [та ін.]* // Фармац. журн. – 2009. – №4. – С. 90–93.

Сведения об авторах:

Шматенко А.П., к. фарм. н., доцент, нач. каф. военной фармации Украинской военно-медицинской академии.

Оридорога В.А., д. фарм. н., профессор; доцент каф. военной фармации Украинской военно-медицинской академии.

Адрес для переписки:

Оридорога Валентин Александрович. 04123, м. Киев, просп. Героев Сталинграда, д. 64/56, кв. 82,

Тел./факс: (044)2481092.

E-mail: ruslanvf@ukr.net