

Н.В. Хохленкова¹, Т.Г. Ярних¹, Л.В. Журавльова²

РОЗРОБКА ПРОМИСЛОВОЇ ТЕХНОЛОГІЇ БАКТЕРИЦИДНОГО ПЛАСТИРУ З ГУСТИМ ЕКСТРАКТОМ КОРИ ДУБА

¹Національний фармацевтичний університет, м. Харків,

²ТОВ «АУП Сарепта-медипласт», м. Донецьк

Ключові слова: фармакологічно активні перев'язувальні засоби, пластир, технологія, густий екстракт кори дуба.

Теоретично й експериментально обґрунтовано раціональну технологію виробництва бактерицидного пластиру з густим екстрактом кори дуба в умовах ТОВ «АУП Сарепта-медипласт». За результатами досліджень визначено критичні параметри виробництва, встановлено їх допустимі відхилення.

Разработка промышленной технологии бактерицидного пластыря с густым экстрактом коры дуба

Н.В. Хохленкова, Т.Г. Ярних, Л.В. Журавлева

Теоретически и экспериментально обоснована рациональная технология производства бактерицидного пластыря с густым экстрактом коры дуба в условиях ООО «АУП Сарепта-медипласт». По результатам исследований определены критические параметры производства, установлены их допустимые отклонения.

Ключевые слова: фармакологически активные перевязочные средства, пластырь, технология, густой экстракт коры дуба.

Development of industrial technology of bactericidal patch with thick oak bark extract

N.V. Hohlenkova, T.G. Yarnykh, L.V. Zhuravleva

Theoretically and experimentally efficient technology of bactericidal patch of thick oak bark extract production has been substantiated in LLC «BUC Sarepta-mediplast». According to the research critical parameters of production were identified, their permissible deviations were established.

Key words: pharmacologically active dressings, plaster, technology, thick oak bark extract.

З огляду на широке та не завжди виправдане використання антибактеріальних препаратів і антисептиків при лікуванні шкірних захворювань постійно зростає актуальність наукових досліджень, спрямованих на розробку нових ефективних засобів для лікування ран та опіків [8–10]. Зважаючи на те, що в Україні зареєстровано досить незначну кількість перев'язувальних засобів, що мають фармакологічну активність, при чому переважно іноземного виробництва, перспективним є створення та впровадження у промислове виробництво нових вітчизняних перев'язувальних засобів для лікування ранового процесу [3]. З метою вирішення цієї проблеми на кафедрі технології ліків НФаУ розроблено склад і технологію бактерицидного кровоспинного пластиру з густим екстрактом кори дуба (ГЕКД) [5].

Проблема лікування поранень та опіків на сьогодні є значною медичною та соціальною проблемою, що зумовлює жорсткі вимоги до якості виробів медичного призначення, у тому числі й перев'язувальних засобів, що використовують для терапії ранових процесів [2,10]. Одним із найважливіших фармацевтичних факторів, що впливають на якість лікарських засобів і активність діючих речовин, є технологія виготовлення [1,7]. Для належного забезпечення якості, ефективності та безпеки фармакологічно активних перев'язувальних засобів обов'язковим елементом організації технологічного процесу є валідація технологічного процесу. Важливим етапом валідаційних процесів є визначення критичних параметрів технологічного процесу та встановлення показників якості продукту і допустимі межі їх відхилення на кожному етапі виробництва.

МЕТА РОБОТИ

Розробка технології виготовлення пластиру з ГЕКД у промислових умовах та встановлення критичних параметрів на кожному етапі технологічного процесу. При адаптації технології пластиру до умов промислового виробництва

враховували сучасні вимоги нормативних документів, що регламентують виробництво засобів медичного призначення. Опрацювання технології виробництва проводили на базі ТОВ «АУП Сарепта-медипласт», що є одним із найбільших виробників продукції пластирного типу в Україні [4].

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Процес виготовлення фармакологічно активних перев'язувальних засобів на адгезивній основі включає такі послідовні стадії:

- приготування насичувального розчину;
- насичення матеріалу-носія;
- сушка;
- нанесення насиченого матеріалу-носія на адгезивну поверхню;
- фасування, пакування, маркування.

На етапі фармацевтичної розробки бактерицидного пластиру з ГЕКД обґрунтовано склад насичувального розчину, обрано матеріал-носії [5].

Насичення матеріалу-носія для виготовлення функціональної подушечки насичувальними розчинами з урахуванням наявного обладнання можна здійснювати методом занурення або методом доторкання. При насиченні методом занурення полотно під час руху через вузол насичення повністю занурюється у збірник з розчином (рис. 1).

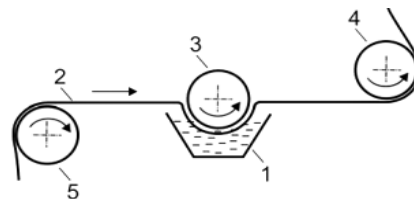


Рис. 1. Схема насичення полотна методом занурення: 1 – збірник з насичувальним розчином; 2 – матеріал-носії; 3 – прижимний вал; 4, 5 – направляючі вали.



Метод доторкання передбачає проходження матеріалу між двома прижимними валами вузла насичення, один з яких під час обертання занурюється у насичувальний розчин (рис. 2).

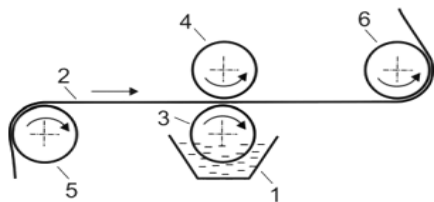


Рис. 2. Схема насичення полотна методом доторкання: 1 – збірник з насичувальним розчином; 2 – матеріал-носіє; 3, 4 – прижимні вали; 5, 6 – направляючі вали.

Метод занурення забезпечує вищий ступінь адсорбції БАР з насичувального розчину у випадках, коли необхідно досягти максимальної концентрації діючих речовин на носії та у рані при застосуванні. Методом доторкання доцільно наносити насичувальні розчини з високоактивними БАР, здатними чинити фармакологічний вплив у низьких концентраціях (0,1–1%). Суттєвою перевагою цього методу є його економічність.

На підставі фізико-хімічних, технологічних і біофармацевтичних досліджень розроблено лабораторну технологію насичення матеріалу-носія, що дозволяє досягти максимальної концентрації БАР ГЕКД у пластирі: перше насичення методом занурення тривалістю 20 хвилин з наступним віджиманням та сушкою, повторне насичення протягом 10 хвилин з подальшим віджиманням та сушкою при температурі 75±5°C [5].

При переносі технології в промислові умови ТОВ «АУП Сарепта-медіпласт» встановлено, що з урахуванням наявного обладнання за умови насичення матеріалу протягом 20 та 10 хв неможливо досягти відповідності нефасованої продукції вимогам МКЯ за показником «Кількісний вміст БАР ГЕКД».

Тому метою наших подальших досліджень була адаптація технології виготовлення бактерицидного кровоспинного

пластиру з ГЕКД до промислових умов з урахуванням технічних можливостей підприємства за умови збереження якості готового продукту.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Надзвичайно важливим етапом при розробці промислової технології та підготовці до проведення валідації технологічного процесу є:

- визначення критичних параметрів ведення процесу, що можуть впливати на якість готового продукту, та їх допустимих відхилень;
- встановлення відповідних показників якості та їх критеріїв прийнятності для контролю продуктів, отриманих на кожній стадії технологічного процесу.

На етапі фармацевтичної розробки бактерицидного пластиру проаналізували кожну стадію технологічного процесу з метою встановлення параметрів, що підлягають моніторингу під час впровадження у промислове виробництво та при проведенні валідації технологічного процесу.

Контрольовані технологічні параметри кожної стадії технологічного процесу наведено в таблиці 1.

Для встановлення допустимих відхилень деяких критичних параметрів, для яких вихід за встановлені межі може призвести до збою у технологічному процесі або до отримання продукції, що не відповідає встановленим критеріям якості, розробили критерій, за яким оцінювали якість приготованих зразків пластиру, – коефіцієнт насичення. Коефіцієнт насичення (K) на одиницю маси матеріалу розраховували за формулою:

$$K = \frac{(m_1 - m)}{m}, \quad (1)$$

де m_1 – маса насичених зразків матеріалу, г,
 m – маса зразків матеріалу до насичення, г.

Для визначення впливу методу нанесення на значення коефіцієнта насичення, а відповідно на кількісний вміст БАР ГЕКД у готовому пластирі, насичувальний розчин наносили на матеріал-носіє шляхом занурення та доторкання

Таблиця 1

Критичні параметри технологічного процесу виготовлення пластиру з ГЕКД

Стадія технологічного процесу	Критичний параметр
Приготування розчинника	об'єм компонентів
Приготування насичувального розчину	– повнота переносу ГЕКД у реактор; – режим перемішування: тривалість перемішування, частота обертань мішалки; – якість насичувального розчину: повнота розчинення (кількісний вміст БАР ГЕКД), однорідність, прозорість
Просочення матеріалу-носія	– метод просочення матеріалу-носія; – швидкість руху полотна; – прижим вальців; – зовнішній вигляд просоченого матеріалу-носія (візуально); – кратність насичення
Сушка	– температура повітря (термометр або датчик температури); – режим вакуумування (глибина вакууму); – зовнішній вигляд висушеного матеріалу-носія (візуально, залишкова вологість); – якість просоченого матеріалу-носія (опис, залишкова вологість, ідентифікація та кількісний вміст БАР ГЕКД) на відповідність вимогам МКЯ
Порізка	– відповідність розмірів; – зовнішній вигляд.
Нанесення на адгезивну поверхню, порізка, фасування, пакування, маркування	– режим роботи автоматичної лінії (контроль за допомогою програмного управління обладнання); – відповідність маркування (візуально); – герметичність пакування; – якість готового продукту у відповідності з вимогами МКЯ

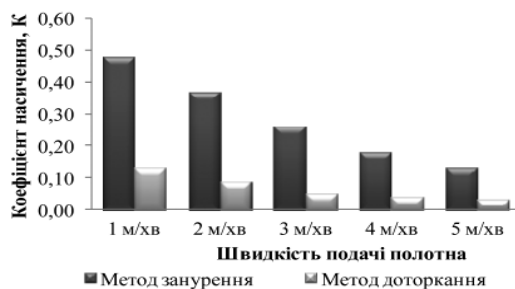


Рис. 3. Залежність значення коефіцієнта насичення від методу нанесення насичувального розчину та швидкості подачі матеріалу-носія.

на різних швидкостях руху матеріалу-носія (рис. 3).

Як видно з рис. 3, максимальний ступінь адсорбції досягається за умови насичення матеріалу методом занурення, що враховували при розробці промислової технології пластиру.

Одним із критичних параметрів технологічного процесу є кратність просочення матеріалу насичувальним розчином, а також швидкість руху полотна. З метою встановлення параметру вивчали вплив швидкості руху полотна та кратності

Таблиця 2

Вивчення залежності коефіцієнта насичення від швидкості руху полотна та кратності пропускання через вузол насичення

Кратність пропускання полотна через вузол насичення	Швидкість руху полотна		
	1 м/хв	2 м/хв	3 м/хв
Однократне	0,50±0,09	0,36±0,05	0,27±0,03
Двократне	0,98±0,13	0,54±0,08	0,45±0,06
Трикратне	1,43±0,17	0,95±0,11	0,81±0,08
Чотирикратне	1,21±0,15	0,82±0,08	0,75±0,07

насичення на значення коефіцієнта насичення (табл. 2).

Встановлено, що максимальний ступінь насичення досягається при триразовому пропусканні матеріалу через вузол насичення на швидкості 1 м/хв. При збільшенні кратності насичення спостерігається зниження коефіцієнта насичення, що можна пояснити процесами десорбції речовин.

Розроблену технологію відпрацьовано при різних параметрах прижиму вальців. Встановлено, що за умови прижиму вальців менше ніж 1,0–1,5 атм. відбувається недостатній віджим, що призводить до залишкового надлишку насичувального розчину та отримання неякісної продукції. Прижим вальців понад 1,0–1,5 атм. призводить до механічної деформації матеріалу-носія. Отже, виконані дослідження дозволили встановити допустимі відхилення прижиму вальців – 1,0–1,5 атм.

Наступним параметром, що впливає на якість виробу, є температура сушки. Враховуючи результати досліджень термостійкості матеріалу-носія та ГЕКД, температура сушки встановлена 75±5°C [1,3]. Зважаючи на безперервність процесу виготовлення насиченого матеріалу, що не передбачає тривалого знаходження носія у сушарці, доцільним є використання вакуумної сушарки, що забезпечить швидше та повніше висушування при встановленій температурі.

Відомості про авторів:

Хохленкова Н.В., к. фарм. н., доц. каф. технології ліків НФаУ.
Ярних Т.Г., д. фарм. н., професор, зав. каф. технології ліків НФаУ.
Журавльова Л.В., головний технолог ТОВ «АУП Сарепта-медипласт».

Насичений і висушений матеріал після контролю на відповідність вимогам МКЯ передають у сектор порізки. За допомогою бобіорізальної машини матеріал нарізується на смуги визначеної у МКЯ довжини та змотується у бобіни.

Цех конфекціонування (збирання) пластиру обладнаний машинами та автоматами для виготовлення пластиру. Порізаний матеріал-носії наноситься на адгезивну поверхню, що виробляється в умовах ТОВ «АУП Сарепта-медипласт» за оригінальною технологією. Після цього матеріал з нанесеною функціональною подушкою та захисним покриттям надходить послідовно до вузла різки, пакування та маркування.

З урахуванням результатів досліджень розроблено блок-схему та апаратурну схему виробництва пластиру.

Порівняння показників якості пластирів з ГЕКД, отриманих у лабораторних і промислових умовах, виконано на підставі комплексу фізико-хімічних і мікробіологічних досліджень. Встановлено, що пластири, отримані як у лабораторних, так і у промислових умовах при проведенні технологічного процесу в межах встановлених параметрів відповідають вимогам МКЯ.

ВИСНОВКИ

Теоретично та експериментально обґрунтовано раціональну технологію виробництва бактерицидного пластиру з ГЕКД в умовах ТОВ «АУП Сарепта-медипласт».

За результатами досліджень визначено критичні параметри виробництва, встановлено допустимі межі відхилення.

Доведено, що розроблена промислова технологія забезпечує відповідність усіх дослідно-промислових зразків пластирів вимогам проекту МКЯ.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Валідация процесів. Належна виробнича практика. Настанова 42-3.5-2004. – К.: МОЗ України, 2004. – 12 с.
2. ГОСТ 53498-2009. Средства перевязочные пластырного типа. Общие технические требования. Методы испытаний. – Введ. 2009-11-11. – М.: Стандартинформ, 2010. – 17 с.
3. *Купріянова О.М.* Вивчення актуальності розробки нових перев'язувальних 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.
4. Пластыри «Сарепта-медипласт». Высокие стандарты / Пресс-служба «Еженедельника Аптека» // Аптека. – 2007. – №585.
5. *Хохленкова Н.В.* Розробка антисептичного кровоспинного пластиру з густим екстрактом кори дуба / Н.В. Хохленкова, Т.Г. Ярних, О.М. Купріянова // Вісник фармації. – 2012. – №2 (70). – С. 14–16.
6. *Хохленкова Н.В.* Розробка методичних підходів до створення фармакологічно активних перев'язувальних засобів / Н.В. Хохленкова // Запорозький медичинський журнал. – 2012. – №5. – С. 105–109.
7. *Шестопал О.А.* Розробка підходів до валідації технологічного процесу виробництва стерильних лікарських засобів / О.А. Шестопал, Ю.В. Підружников // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2008. – Т. 1, №2. – С. 20–25.
8. *Anderson D.* Prevention of surgical-site infections / D. Anderson // The New England journal of medicine. – 2010. – Vol. 362, №16. – P. 1540.
9. Healthcare associated infection: novel strategies and antimicrobial implants to prevent surgical site infection / D. Leaper, A. McBain, A. Kramer et al. // Annals of the royal college of surgeons of England. – 2010. – Vol. 92, №6. – P. 453–458.
10. Topical antimicrobials for burn wound infections / T. Dai, Y. Huang, S. Sharma et al. // Recent patents on anti-infective drug discovery. – 2010. – Vol. 5, №2. – P. 124–151.

Поступила в редакцію 20.03.2013 г.