



Тлиг Мабрук, В.В. Гладышев, В.П. Соловьева, И.А. Бирюк

Разработка технологии производства геля с натрия гипохлоритом для наружного применения

Запорожский государственный медицинский университет

Ключові слова: натрію гіпохлорит, гель, технологія виробництва.

Ключевые слова: натрия гипохлорит, гель, технология производства.

Key words: sodium hypochlorite, gel, the production technology.

На підставі результатів експериментальних досліджень розроблена технологічна схема виробництва нового засобу для профілактики й терапії мікробних інвазій шкірних покривів – гелю-бальзаму для тіла «Гіпофітол». Запропонована технологія виробництва зовнішньої лікарської форми з натрію гіпохлоритом розроблена з урахуванням промислових можливостей, наявних на підприємствах хіміко-фармацевтичного комплексу України й не вимагає додаткових витрат для практичної реалізації випуску гелю-бальзаму для тіла «Гіпофітол». Освоєння промислового виробництва гелю-бальзаму для тіла «Гіпофітол» за розробленою технологією дозволить розширити асортименти вітчизняних засобів терапії й профілактики мікробних інвазій шкіри й слизових оболонок, створить реальну альтернативу імпортним фармакотерапевтичним препаратам.

На основаних результатів експериментальних досліджень розроблена технологічна схема виробництва нового засобу для профілактики й терапії мікробних інвазій шкірних покривів – гелю-бальзаму для тіла «Гіпофітол». Предложена технология производства наружной лекарственной формы с натрия гипохлоритом разработана с учетом промышленных возможностей, имеющихся на предприятиях химико-фармацевтического комплекса Украины и не требует дополнительных затрат для практической реализации выпуска геля-бальзама для тела «Гипофитол». Освоение промышленного производства геля-бальзама для тела «Гипофитол» по разработанной технологии позволит расширить ассортимент отечественных средств терапии и профилактики микробных инвазий кожи и слизистых оболочек, создаст реальную альтернативу импортным фармакотерапевтическим препаратам.

Based on results of experimental researches the flow diagram of production of new remedy is developed for preventive maintenance and therapy microbial invasions integuments – gel-balm for a body «Hypophytol». The offered production technology of the external medicinal form sodium hypochlorite is developed by in view of the production opportunities which are available on enterprises of a chemical-pharmaceutical complex of Ukraine and does not demand additional expenses for practical realization of discharge of gel-balm for a body «Hypophytol». Development of industrial production of gel-balm for a body «Hypophytol» on the developed technology will allow to expand assortment of domestic means of therapy and preventive maintenance microbial invasions skin and mucous membranes, will create real alternative import pharmacotherapeutic drugs.

В настоящее время профилактика и терапия микробных инвазий кожи и слизистых оболочек является одной из основных проблем отечественной дерматологии. Значительное и постоянное увеличение заболеваемости ими обусловлено значительной распространенностью среди населения мира эндогенных нарушений (сахарного диабета, гемопатологий, отклонений в витаминном обмене, желудочно-кишечных расстройств, ожирения, заболеваний печени, невропатий и др.), экзогенных воздействий (микротравмы, потертости, охлаждение, перегревание, загрязнение кожи, неполноценное питание и др.), широким и продолжительным применением кортикостероидов и цитостатиков [1,2].

Основными классами антимикробных биологически активных веществ, используемых в средствах для наружного применения, используемые отечественной дерматологией в качестве фармакотерапевтических средств лечения и профилактики микробных инвазий кожи и слизистых оболочек (за исключением антибиотиков, имеющих узкий спектр действия и риск возникновения резистентных штаммов), являются так называемые кож-

ные антисептики. Общим для препаратов этой группы является широкий спектр антимикотического и антибактериального эффекта и неспецифичность механизма действия в отношении клеток микроорганизмов [3,4].

Представителем таких соединений является и натрия гипохлорит – вещество, опыт применения которого в практической медицине превышает 200 лет. Он обладает широким спектром антибактериальной, антифунгальной, противовирусной активности [5,6]. При этом вещество практически безвредно, обладает детоксицирующим эффектом [7].

Растворы натрия гипохлорита, содержащие 0,035 – 0,28% активного хлора под наименованием «Унисепт 3, 8, 18, 24» зарегистрированы в Украине в качестве антисептического средства для наружного применения широкого спектра действия и выпускаются ООО «Квантум Сатис» (г. Запорожье) [8]. Кафедрой технологии лекарств Запорожского государственного медицинского университета предложена наружная лекарственная форма натрия гипохлорита – гель «Гипофитол», позволяющий значительно увеличить степень и время

фармакологического эффекта препарата, повысить его стабильность при хранении и обеспечить высокие потребительские свойства [9].

Известно, что технология изготовления мягких лекарственных форм для наружного применения оказывает существенное влияние на качество препарата, его терапевтическую активность и потребительские характеристики [10].

Цель работы

Разработка технологии производства геля с натрия гипохлоритом для наружного применения.

Материалы и методы исследования

При разработке технологии производства геля с натрия гипохлоритом «Гипофитол» для наружного применения использовали следующую рецептуру лекарственной формы, отобранную в результате предварительных исследований:

Карбопол 940 (ТУ 6-02-1118-83).....	0,75
Глицерин (ГОСТ 6824-96).....	5,0
Раствор натрия гипохлорита 0,06%-й (ТУ У 24.1-02010741-041-2004).....	30,0
Экстракт грены (ТУ У 15.8-02010741-044:2005).....	5,0
Экстракт календулы (ТУ У 15.8-02010741-044:2005).....	5,0
Натрия гидроксид 0,1 Н р-р (ГФУ 1).....	30
Ароматизатор парфюмерный (НД фирмы «Floressense»).....	0,05
Вода очищенная (ГФУ 1.1).....	До 100.

Технологический процесс производства должен состоять из рациональной спланированной системы взаимосвязанных процессов, каждая технологическая операция в которой должна быть обоснована.

Результаты и их обсуждение

На основании результатов проведенных экспериментальных исследований и физико-химических свойств ингредиентов нами предложена промышленная технология производства геля с натрия гипохлоритом «Гипофитол» для наружного применения и разработана блок-схема технологического процесса его изготовления в соответствии с требованиями ГНД 09-001-98 [11].

Технологический процесс геля с натрия гипохлоритом – геля-бальзама «Гипофитол» – состоит из таких стадий:

ВР.1. Санитарная подготовка производства.

ВР.2. Подготовка сырья.

ВР.2.1 Отвешивание и отмеривание сырья.

ТП.3 Приготовление геля-бальзама для тела «Гипофитол».

ТП.3.1 Растворение карбопола в воде.

ТП.3.2 Получение глицерогеля карбопола.

ТП.3.3 Нейтрализация глицерогеля карбопола.

ТП.3.4 Введение ингредиентов в основу.

ТП.3.5 Гомогенизация композиции.

ТП.3.6 Дезаэрация композиции.

УМО.3. Упаковка, маркировка, отгрузка геля-бальзама для тела «Гипофитол».

УМО.3.1. Фасовка и упаковка геля-бальзама для тела

«Гипофитол».

УМО.3.2. Маркировка групповой тары, отгрузка готовой продукции.

Блок-схема технологического процесса изготовления геля-бальзама для тела «Гипофитол» приведена на рис.1.

На товарные весы ставят тарированную емкость, в которую совком из тары поставщика загружают рецептурное количество карбопола 940. Рецептурные количества воды очищенной, раствора натрия гидроксида, воды жавелевой, ароматизатора парфюмерного при помощи мерной тары дозируются в промежуточные емкости. Рецептурные количества глицерина и экстрактов грены тутового шелкопряда и календулы также дозируют в промежуточные емкости с учетом плотности. Отмеренные и отвешенные порции сырья перевозят тележкой или переносят вручную для загрузки реактора-смесителя (стадия ТП.3).

Мерная тара и весоизмерительные приборы должны быть проверены соответствующим образом в территориальном государственном центре стандартизации, метрологии, сертификации.

Растворение карбопола в воде очищенной проводят в реакторе-смесителе (эмалированном или из нержавеющей стали), снабженным тихоходной рамной мешалкой (до 80 об/мин) и обогревом. В реактор-смеситель из промежуточной емкости вносят отмеренное количество воды очищенной. Содержимое реактора нагревают до температуры 70–80°C. Затем в реактор-смеситель вносят из промежуточной емкости отвешенное количество карбопола 940. Включают мешалку, перемешивают содержимое до образования системы с однородной гелеобразной консистенцией.

Затем в реактор-смеситель из промежуточной емкости вносят отмеренное количество глицерина. Перемешивают до однородности. Полученный глицерогель карбопола нейтрализуют раствором натрия гидроксида, который добавляют из промежуточной емкости при перемешивании. По завершению процесса нейтрализации глицерогеля карбопола содержимое реактора-смесителя охлаждают до температуры 20–25°C.

Потом в реактор-смеситель из промежуточных емкостей при перемешивании последовательно добавляют отмеренные количества экстрактов грены тутового шелкопряда и календулы, ароматизатора парфюмерного и воды жавелевой. Содержимое реактора-смесителя с операции ТП 3.4 тщательно гомогенизируют посредством якорной мешалки до образования однородной системы.

Дезаэрацию композиции для устранения излишней заводдушенности массы проводят путем отстаивания композиции на протяжении суток с периодическим ее перемешиванием посредством тихоходной мешалки или вакуумированием массы. После завершения процесса химик ОКК отбирает образец полуфабриката для проведения контроля нормативных параметров в соответствии с ТУ У 24.5-02010741-065:2009 (внешнего вида, цвета, запаха, рН, массовой доли воды и летучих веществ, термостабильности, массовой доли активного хлора). При положительных результатах анализа содер-

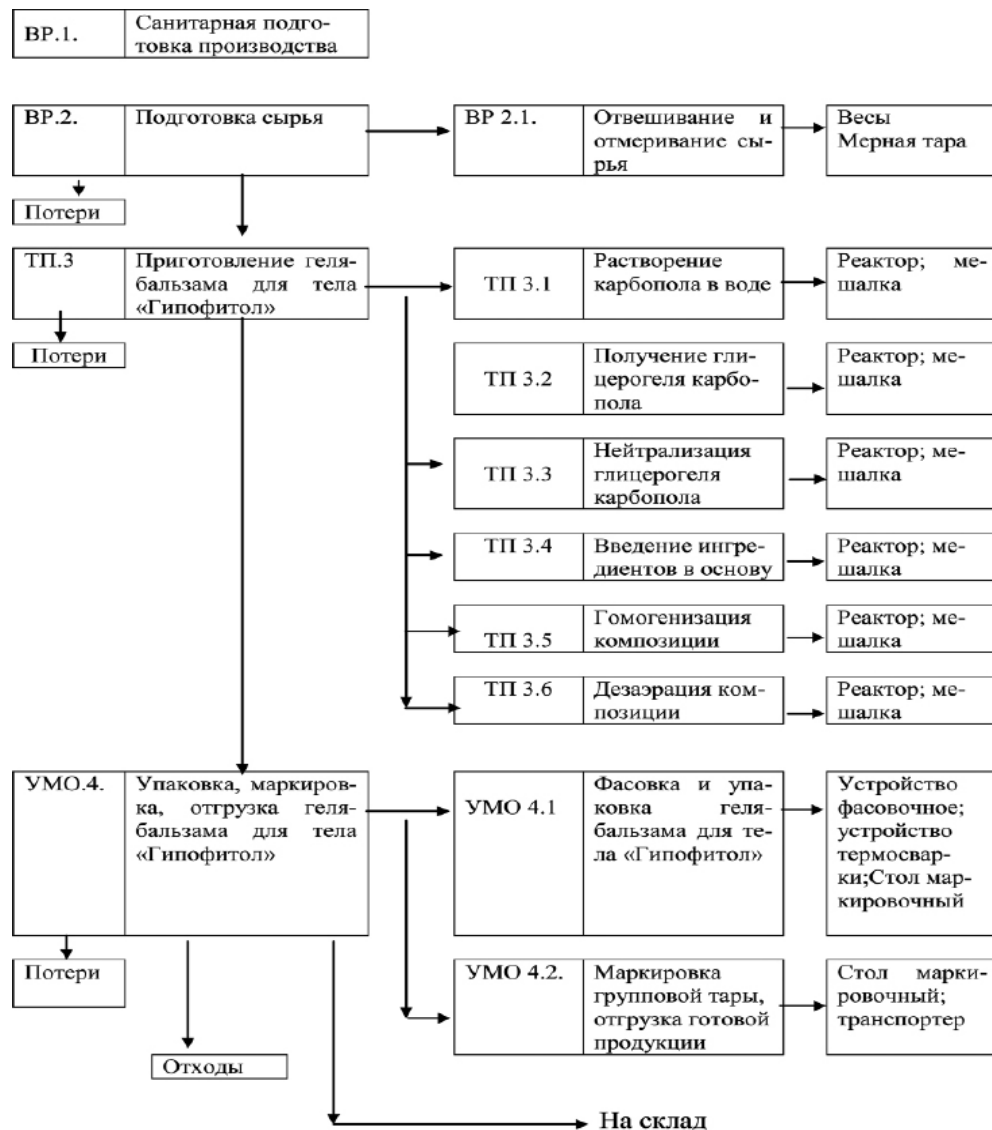


Рис. 1. Блок-схема технологического процесса изготовления геля-бальзама для тела «Гипофитол».

жимое реактора поступает на стадию УМО.4. В случае установления неоднородности содержимого реактора его подвергают дополнительной гомогенизации с последующей дополнительной деаэрацией.

После получения заключения ОКК о соответствии нормативных параметров требованиям ТУ У 24.5-02010741-065:2009 начинаем технологическую операцию фасовки и упаковки геля-бальзама для тела «Гипофитол». Упаковку средства осуществляют в пакеты полимерные по ТУ У 25.2-02010741-057:2006 объемом до 10 см³. Предельные отклонения по объему для средства не должны превышать:

- при объеме:
- до 5 см³ – ±10%;
- от 5 см³ и выше – ±6% от объема, указанного на таре.

После заполнения пакетов средством проводят термосваривание их горловины. Во время проведения операции проводится визуальный контроль чистоты изделий, качества термощва и герметичности пакетов. Отбракованные пакеты и крышки утилизируют.

В процессе работы периодически проводят контроль объема пакетов. При несоответствии фактического объема требованиям НД проводят регулировку фасовочного устройства.

Пакеты укладывают по 10–5 штук в мешки-вкладыши пленочные по ГОСТ 19360 или в другие виды пленочных материалов, разрешенные Министерством здравоохранения Украины, а затем упаковывают в ящики из картона для потребительской тары по ГОСТ 7933 или в упаковку из пленки полиэтиленовой термоусадочной по ГОСТ 25951, сформированной по ГОСТ 25776 и в другие виды тары, разрешенные Министерством здравоохранения Украины и обеспечивающие сохранность продукции.

В процессе работы периодически проводят контроль правильности упаковки групповой тары. Заполненная групповая тара по транспортеру или вручную передается на маркировку и отгрузку.

Маркировку групповой тары проводят на столе маркировочном.

На групповой таре со средством указывают:

- наименование продукции;
- обозначение настоящих технических условий;
- наименование предприятия-изготовителя и его местонахождение;
- количество единиц продукции, упакованных в групповую тару;
- месяц и год выработки;
- манипуляционные знаки по ГОСТ 14192;
- «Ограничение температуры» (не ниже плюс 5°C и не выше плюс 15°C);
- «Бережь от излучения».

В процессе осуществления операции контролер ОКК проверяет текст маркировки на этикетке групповой упаковки.

После окончания операции контролер ОКК (отдела контроля качества) отбирает образцы готовой продукции на анализ соответствия ее требованиям НД.

При соответствии параметров качества продукции требованиям НД ее передают на склад готовой продукции при помощи тележек грузовых.

Хранение средства на складах изготовителя (потребителя) обеспечивают в защищенном от света месте и температуре не ниже плюс 5°C и не выше плюс 15°C. Склад должен быть оборудован приточно-вытяжной вентиляцией.

По завершению всех стадий процесса проводят чистку оборудования и технологической тары, уборку и дезобработку помещений.

Показатели технологического процесса отражают в протоколах изготовления серии. После выдачи ОКК

положительного результата анализа готовой продукции формируется досье на серию препарата, включающее: зарегистрированный документ о качестве препарата, аналитические паспорта на используемое сырье, материалы, все этикетки, используемые по ходу технологического процесса (о подготовке помещений, оборудования и др.), протоколы изготовления серии (протокол санитарной подготовки производства, протоколы производства серии, протокол упаковки серии). Досье на серию препарата вместе с арбитражными архивными пробами хранятся в ОКК.

Выводы

1. На основании результатов экспериментальных исследований разработана технологическая схема производства нового средства для профилактики и терапии микробных инвазий кожных покровов – геля-бальзама для тела «Гипофитол».

2. Предложенная технология производства наружной лекарственной формы с натрия гипохлоритом разработана с учетом промышленных возможностей, имеющихся на предприятиях химико-фармацевтического комплекса Украины и не требует дополнительных затрат для практической реализации выпуска геля-бальзама для тела «Гипофитол».

3. Освоение промышленного производства геля-бальзама для тела «Гипофитол» по разработанной технологии позволит расширить ассортимент отечественных средств терапии и профилактики микробных инвазий кожи и слизистых оболочек, создаст реальную альтернативу импортным фармакотерапевтическим препаратам.

Литература

1. Третьякова Н.Н. Диагностика и терапия гнойничковых заболеваний кожи. Пiodермиты: этиология, патогенез, клиника / Н.Н. Третьякова, Г.Н. Михеев // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. – 2003. – № 2. – С. 79–86.
2. Перламутров Ю.Н. Влияние профессиональных дерматозов на качество жизни больных / Ю.Н. Перламутров // Вестник дерматологии и венерологии. – 2005. – № 5. – С. 11–14.
3. Важбин Л.Б. Антимикробные материалы в профилактике инфекционных заболеваний кожи / Л.Б. Важбин // Рос. журн. кожных и вен. болезней. – 2000. – № 4. – С. 35–37.
4. Гучев И.А. Рациональная антимикробная химиотерапия инфекций кожи и мягких тканей / И.А. Гучев, С.В. Сидоренко, В.Н. Французов // Антибиотики и химиотерапия. – 2003. – Т.48, №10. – С. 25–31.
5. Механизм действия гипохлорита натрия. Химический состав и функциональные свойства хлорсодержащих дезинфицирующих растворов / В.М.Бахир, Леонов Б.И., С.А.Паничева [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2003. – №4. – С. 57–62.
6. Андрианова М.Ю. Использование электролизного гипохлорита натрия в клинической практике / М.Ю. Андрианова, В.Л. Эвентов, М.В. Палюлина // Клиническая лабораторная диагностика – 1999. – № 11. – С. 46–53.
7. Федоровский Н.М. Гипохлорит натрия в клинической практике / Федоровский Н.М. // Медицинская помощь. – 1999. – № 6. – С. 27–29.
8. Компендиум 2006 – лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. – К.: Морион, 2006. – Т.П. – С. Л-1437 – Л-1438.
9. Тлиг Мабрук Перспективи створення парафармацевтичних засобів антимікробної дії з натрію гіпохлоритом / Тлиг Мабрук // Молодь – медицині майбутнього: Тез. доп. міжнарод. наук. конф. студ. та мол. вчених. – Одеса, 2008. – С. 121–122.
10. Фармацевтические и биологические аспекты мазей / [Перцев И.М., Котенко А.М., Чуешов О.В., Халева Е.Л.]. – Харьков: Золотые страницы, 2003. – 288 с.
11. ГНД 09-001-98. Продукція медичної та мікробіологічної промисловості. Регламент виробництва лікарських засобів. Зміст, порядок розробки, узгодження та затвердження. – На заміну О Т 42У-9-92, – Введ. 27.05.98. – К.: Держкоммедбіопром, 1998. – 75 с.

Сведения об авторах:

Тлиг Мабрук, аспирант каф. технологии лекарств ЗГМУ.
Гладышев В.В., д. фарм. н., проф., зав. каф. технологии лекарств ЗГМУ.
Соловьева В.П., к. фарм. н., доцент каф. технологии лекарств ЗГМУ.
Бирюк И.А., к. фарм. н., доцент каф. технологии лекарств ЗГМУ.

Адрес для переписки:

Гладышев Виталий Валентинович, 69035, г. Запорожье, пр. Маяковского, 26.
Тел. 80973539131, e-mail: gladishevvv@gmail.com