



Національний фармацевтичний університет

Кафедра аптечної технології ліків



Освітня компонента «СУЧАСНА ФАРМАЦЕВТИЧНА
РОЗРОБКА»

Методологія фармацевтичної розробки фармакологічно активних перев'язувальних засобів

Лекція для здобувачів вищої освіти
третього рівня (доктора філософії)

План лекції

1. Зальні вимоги до фармацевтичної розробки фармакологічно активних перев'язувальних засобів (ФАПЗ)
2. Методи отримання ФАПЗ
3. Способи іммобілізації діючих речовин
4. Вимоги до технологічного процесу

Теоретичні питання для самостійного вивчення

1. Типи та асортимент носіїв фармакологічно активних перев'язувальних засобів
2. Допоміжні речовини у складі фармакологічно активних перев'язувальних засобів



ЛІТЕРАТУРА

- ▶ Бледнов А.В. Перспективные направления в разработке новых перевязочных средств / А.В. Бледнов // Новости хирургии. – 2006. – Т. 14. – №1. – С. 9–19.
- ▶ Бузов Б.А. Основные показатели качества текстильных антимикробных материалов медицинского назначения / Б.А. Бузов, Н.А. Макарова, В.Ю. Мишаков // Технический текстиль. – 2003. – №8.
- ▶ ГОСТ 3816-81 (ISO 811-81). Методы определения гигроскопических и водоотталкивающих свойств. - Введ. 1987-07-01. - М.: Изд-во стандартов, 1997. – 12 с.
- ▶ ГОСТ 9412-93. Марля медицинская. Общие технические условия. - Введ. 1996-01-01. - М. : Изд-во стандартов, 2003. – 8 с.
- ▶ Державна Фармакопея України / Державне підприємство „Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-е вид. – Доп. 1. – Харків: Державне підприємство „Науково-експертний фармакопейний центр”. – 2004. – 520 с.
- ▶ Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність: навч. Посібник для студ. вищ. фармацев. навч. закл. / авт.-уклад.: І.М. Перцев, Д.І. Дмитрієвський, В.Д. Рибачук та ін.; за ред. І.М. Перцева. – Х.: Золоті сторінки, 2010. – 600 с.
- ▶ Коллаген в фармации и медицине / Л.С. Новикова, В.К. Шорманов, Г.В. Беляева, И.Н. Ахметзянова и др. // Фармация. - 2011. - № 4. - С. 52-56.
- ▶ Компендиум Лекарственные препараты 2008. В двух томах. / под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. – Киев: «Морион», 2008. - С. 83.
- ▶ Легеза В.И. Лечебные свойства современных перевязочных средств (обзор литературы) / В.И. Легеза, Д.В. Ремизов, С.И. Слухай // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. - 2010. - №2. - С. 31-39.
- ▶ Олтаржевская Н.Д. Текстиль для медицины: новые лечебные композиционные материалы / Н.Д. Олтаржевская, М.А. Коровина // Текстильная промышленность. - 2010. - Т. 5. - С. 58-62.

1. Вимоги при виробництві ФАПЗ

В Україні з 2008 року діє Технічний регламент щодо медичних виробів (постанова КМУ від 11.06.2008 №256), що визначає загальні вимоги до цієї продукції (у тому числі перев'язувальних засобів), її безпеки та процедури підтвердження відповідності.

При розробці та впровадженні у виробництво ФАПЗ для досягнення високої якості продукції необхідно дотримуватися певних вимог до:

- ▶ вибору матеріалів, зокрема щодо їх токсичності та безпеки;
- ▶ сумісності матеріалів з тканинами, клітинами та рідинами організму людини з урахуванням призначення виробу;
- ▶ дії на тканини людини, тривалості та частоти цієї дії;
- ▶ ліквідації або максимальному зменшенню ризику інфікування хворого, користувача та інших осіб;
- ▶ пакування нестерильних та стерильних медичних виробів.

2. Дія ФАПЗ

Першим та найважливішим етапом досліджень при розробці ФАПЗ є **чітке визначення напрямку дії та бажаної фармакологічної активності виробу.**

ФАПЗ можуть мати як **локальну дію** на поверхні шкіри чи слизових оболонках, так і **загальну дію** на організм у цілому. З метою розробки ФАПЗ для місцевого застосування в залежності від поставленої мети досліджень у якості активної речовини можуть бути вибрані **протизапальні, антибактеріальні, протигрибкові, місцевоанестезуючі, антигістамінні та деякі інші засоби.**



3. Способи виготовлення ФАПЗ

Способи

ФАПЗ, виготовлені без використання носія

Представлені **синтетичними** (полілактидні, полівінілпіролідоніві та ін.) та **полісахаридними покриттями**, наприклад, з водорозчинних похідних целюлози, хітозану, кальцію та/або натрію альгінату, виготовлених у формі волокнистого нетканого гідрофільного матеріалу; альгінатними, хітиновими та колагеновими губками, плівками, мембранами.

ФАПЗ, виготовлені шляхом нанесенням на певний носій

Передбачає іммобілізацію діючої речовини на певному носії та оснований на фізичних (електростатичних, дисперсійних, гідрофобних) та/або хімічних взаємодіях біологічно активної речовини з носієм.

4. Фізичний метод іммобілізації

Методи іммобілізації можна умовно поділити на **фізичні, хімічні та комбіновані**. Вибір методу іммобілізації значною мірою залежить від **фізико-хімічних** властивостей активної речовини. Найпростішими методами фізичної іммобілізації лікарського препарату на носії є **адсорбція з насичувальної композиції**, але окрім нього ще є метод **друку**.

Адсорбція з насичувальної композиції (занурення матеріалу в розчин та нанесення насичувальної композиції у вигляді гелю, порошку, пасти на поверхню носія. Ці методи є найпростішим у виконанні та економічно найвигіднішими). **Недолік:** недостатньо міцне утримання компонентів насичувальної композиції на поверхні носія.

4. Фізичний метод іммобілізації

Метод друку, який передбачає введення біологічно активної речовини в насичувальну полімерну композицію (наприклад, на основі полісахаридів) з подальшим нанесенням на текстильний матеріал. Для нанесення композиції можуть бути використані традиційні технології, які застосовують при обробці тканин - друк через сітчастий шаблон і апретування, а саме шпредінгування – нанесення композиції за допомогою раклі при певному зазорі між раклею та матеріалом, що дозволяє регулювати параметри нанесення. **Недолік:** складність апаратного забезпечення процесу.



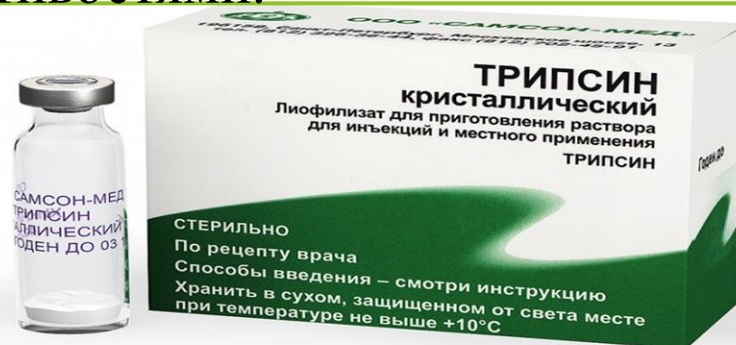
5. Хімічний і комбінований метод іммобілізації

Хімічна іммобілізація

Приєднання біологічно активної речовини до носія за допомогою хімічного зв'язку. Діюча речовина має бути спеціально підготовлена (хімічно модифікована), а її зв'язок з носієм має бути одночасно і досить міцним, і лабільним («ПАКС-трипсин» та «Кальцекек-трипсин»). **Недолік:** складність та висока вартість.

Комбінована іммобілізація

Комбінація фізичних та хімічних методів, наприклад, включенням біологічно активної речовини в розчин для виготовлення волокна з подальшим виготовленням текстильного матеріалу з заданими лікувальними властивостями.



6. Вибір носія, що впливає на якість ФАПЗ

- ▶ Стійкі до хімічної і мікробної біодеградації;
- ▶ високу механічну стійкість;
- ▶ володіння мінімальною неспецифічною адсорбцією;
- ▶ Здатні сполучатися з активними компонентами і не інгібувати дію активної речовини;
- ▶ не повинні викликати механічного чи хімічного подразнення;
- ▶ не мають чинити цитотоксичний і сенсibiliзуючий вплив;
- ▶ можливість газообміну кисню і вуглецю, регулювання вологості.



6. Вибір носія, що впливає на якість ФАПЗ

В залежності від призначення та місця аплікації виробу

Застосовується тонкий атравматичний матеріал на рановій, виразковій чи опіковій поверхні

При застосуванні на поверхні тіла, що передбачає часту деформацію перев'язувального засобу (наприклад, кінцівки, ліктьові суглоби), важливим аспектом вибору матеріалу є **вивчення його розривних характеристики у вологому стані** (не менше 100 Н)

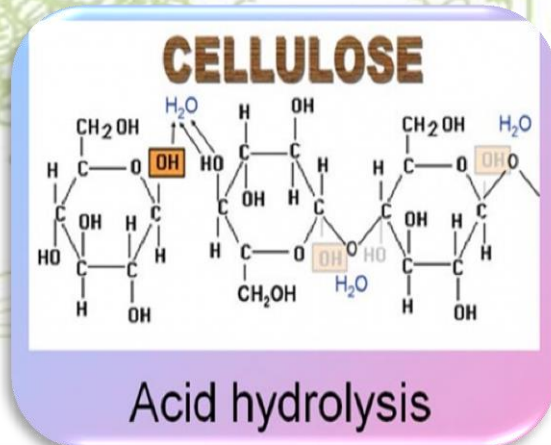
7. Характеристики при гнійно-запальних ураженнях

Капілярність - здатність матеріалу ефективно вбирати ексудат і гнійне відокремлюване та осушувати рану та визначається висотою підйому забарвленої рідини (наприклад, розчину калію дихромату Р) по вертикальному закріпленому зразку матеріалу за 1 годину. Показник капілярності менше 100 мм/год характеризує низьку здатність перев'язувальних засобів очищувати рану.

Змочуваність визначається часом повного занурення (у секундах) зразку матеріалу, поміщеного у розправленому вигляді на поверхню води очищеної. Для різних матеріалів у залежності від структури норма швидкості змочування варіюється від 6 до 30 с. Має велике значення для швидкої зупинки кровотечі чи швидкої адсорбції ранового ексудату, тому низька швидкість змочування є суттєвим недоліком перев'язувальних засобів.

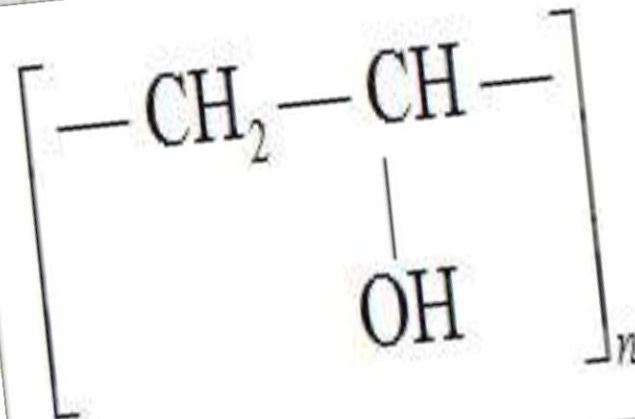
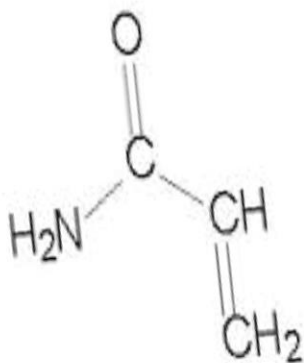
8. Походження носіїв ФАПЗ

З природних органічних носіїв використовують целюлозу у вигляді марлі та інших матеріалів (метилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза, бромацетилцелюлоза, мікрокристалічна целюлоза тощо), текстильні матеріали, колаген, крохмаль, декстрин (сефадекс), агар (цефароза), глікоген, хітин і їх похідні, активність яких обумовлена ланцюговою будовою їх макромолекул і здатністю гідрофільних функціональних груп міцно пов'язувати молекули водного середовища та органічні компоненти ексудату, а також утворювати просторові зшивання (сітки). Матеріали на основі природних сполук, як правило, добре сумісні з тканинами організму.



8. Походження носіїв ФАПЗ

Синтетичні органічні носії представлені полімерами акрилатів (акриламід), іонообмінними смолами, найлоном, полівініловим спиртом, поліуретаном, поліоксіефірами, металоорганічними полімерами та ін. Синтетичні полімерні матеріали містять у своєму складі певну кількість реакційно здатних мономерів та продуктів їх реакцій, а також каталізатори полімеризації, що підвищує ризик виникнення місцевої подразнюючої дії.



9. Вимоги до полімерів для ФАПЗ

Випускають полімерні перфоровані плівки, плівкові пов'язки з поліхлорвінілу та ін. (володіють атравматичністю, але мають гірші дренажні властивості в порівнянні з ватно-марлевою пов'язкою та нетканим текстильним матеріалом)

Експериментальним шляхом має бути встановлено оптимальну концентрацію, що забезпечить необхідну для проведення технологічного процесу міцність та структурованість композиції

Полімери

Гладка поверхня

Легке і атравматичне знімання

Використовують синтетичні та природні речовини – полівініловий спирт, альгінати, колаген, хітозан, целюлозу, желатин та ін.

Не уповільнюють регенераторні процеси

9. Вимоги до розчинників для ФАПЗ

Для забезпечення терапевтичного ефекту фармакологічно активного перев'язувального засобу одним з найважливіших аспектів є **обґрунтування вибору допоміжних речовин** (розчинника, полімера та ін.). При виборі розчинника необхідно враховувати можливість його взаємодії з іншими компонентами розчину та вплив на процеси адсорбції, що може суттєво вплинути на біодоступність.

Вимоги до розчинника:

- ▶ стабільність при зберіганні;
- ▶ достатня розчинна здатність;
- ▶ економічна доступність;
- ▶ термостійкість;
- ▶ біологічна сумісність;
- ▶ мінімальний ризик виникнення побічних ефектів.



10. Фактори впливу на ФАПЗ

Одним з основних факторів, здатним значно впливати на терапевтичну дію перев'язувального засобу, є **концентрація діючих речовин** у ньому.

Біофармацевтичні дослідження підтверджують, що для кожної речовини може бути встановлено оптимум концентрації, за межами якого її підвищення не буде призводити до помітного збільшення фармакологічної активності. Оптимальна концентрація лікарського засобу у виробі повинна бути чітко обґрунтована на підставі фармакологічних чи мікробіологічних досліджень.



10. Фактори впливу на ФАПЗ

З метою запобігання зростанню мікробного забруднення в процесі зберігання або використання лікарські засоби повинні мати ефективну **консервуючу дію**. Мікробіологічну чистоту лікарських засобів забезпечують або за рахунок **введення до складу лікарського засобу антимікробних консервантів**, або за рахунок **антимікробної консервуючої активності діючих речовин та належних умов виробництва**. До перев'язувальних засобів не ставляться такі жорсткі вимоги, проте у випадку великої ранової поверхні додаткова контамінація рани вкрай не бажана.



**Етапи
створення
ФАПЗ**

Чітке визначення напрямку дії та бажаної фармакологічної активності виробу, тривалості його дії, місця аплікації

Аналіз фізико-хімічних властивостей композиції та вивчення впливу обраного носія на масоперенос іммобілізованого лікарського засобу

Вибір носія, що забезпечить доставку іммобілізованого лікарського засобу до місця призначення, з урахуванням вибраного методу іммобілізації та місця аплікації виробу

Вибір ефективних лікарських засобів для досягнення бажаної фармакологічної активності

Обґрунтування методу іммобілізації з урахуванням природи лікарського засобу та запланованої тривалості, швидкості вивільнення

Розробка технології перев'язувального засобу та адаптація її до промислових умов

Дослідження біофармацевтичних, фізико-хімічних, фармакологічних та токсикологічних властивостей розробленого засобу

Обґрунтування складу та технології насичувальної суміші

Розроблений підхід нами було застосовано при розробці ФАПЗ з густим екстрактом кори дуба (ГЕКД)– пластиру та серветок.

Мета досліджень

Обрано метод

Створення перев'язувальних засобів для лікування ранового процесу у різних фазах з антимікробними та кровоспинними властивостями. У якості біологічно активної речовини було обрано ГЕКД, що володіє антимікробними, мембраностабілізуючими, протизапальними властивостями.

Фізичної іммобілізації – адсорбції на носії шляхом насичення носія спиртовим розчином ГЕКД. Основна вимога до носія - висока здатність матеріалу до іммобілізації насичувального розчину. Для оцінки ступеня насичення розраховували коефіцієнт адсорбції (К) на одиницю маси матеріалу, г за формулою:
$$K = (m_1 - m) / m,$$
де m_1 - маса насичених зразків матеріалу, г,
 m – маса зразків матеріалу до насичення, г.

Дослідження встановили

Вивільнення активної речовини з виробу відбувається швидко у перші хвилини, що відповідає призначенню пластиру (перша допомога)

Кровоспинну та антимікробну активність виробу

Високі показники капілярності (125 мм/год) та швидкості змочування (10 с)

Оптимальну концентрацію ГЕКД у складі насичувального розчину

Розроблено оптимальну технологію пластиру (при подальших дослідженнях динаміки насичення матеріалу спиртовим розчином ГЕКД в залежності від змінних параметрів, а саме часу та кратності насичення, температурного режиму насичення та сушки, режиму роботи обладнання та інших параметрів)

11. Результати та їх обговорення

Дослідження встановили

Антимікробну, гемостатичну, ранозагоювальну, антиексудативну та протиопікову дію серветок

Обрано метод нанесення на носій у складі альгінатної композиції (дозволяє забезпечити більш повільне вивільнення біологічно активної речовини та атравматичність виробу). при нанесенні композиції на матеріал для досягнення рівномірного нанесення показник в'язкості має складати 0,9-1,3 Па·с, що відповідає 2% вмісту натрію альгінату.

Вивільнення активної речовини з виробу відбувається швидко у перші хвилини, що відповідає призначенню пластиру (перша допомога)

Кількість поглинутого насичувального розчину (для забезпечення точного дозування встановлювали оптимальний привіс на одиницю площі матеріалу, варіюючи швидкість подання матеріалу-носія. Якість насичення оцінювали візуально, після чого ваговим методом розраховували привіс композиції)

Висновки

- ▶ Узагальнено результати сучасних досліджень щодо створення фармакологічно активних перев'язувальних засобів.
- ▶ Визначено основні складові процесу розробки фармакологічно активних перев'язувальних засобів (вибір діючих речовин, основи-носія, методу іммобілізації тощо).
- ▶ Розроблено методичні підходи до створення фармакологічно активних перев'язувальних засобів з використанням сучасних наукових методів досліджень.



Дякую за увагу!

