



DOI <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2023.3.14168>  
УДК 615.273:615.28:616-089.165

## РОЗРОБКА ГУБКИ ГЕМОСТАТИЧНОЇ ЖЕЛАТИНОВОЇ З МІРАМІСТИНОМ ІЗ ВИКОРИСТАННЯМ МЕТОДУ «ЯКІСТЬ ШЛЯХОМ РОЗРОБКИ» (QBD)

Б. В. Павлюк<sup>1</sup>, М. Б. Чубка<sup>1</sup>, Т. А. Грошовий<sup>1</sup>, Г. Б. Спеціальна<sup>2</sup>, В. В. Дебрівський<sup>1</sup>

*Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України<sup>1</sup>*

*Тернопільський науково-дослідний експертно-криміналістичний центр МВС України<sup>2</sup>*

*[vons@tdmu.edu.ua](mailto:vons@tdmu.edu.ua)*

### ІНФОРМАЦІЯ

Надійшла до редакції / Received:  
02.06.2023  
Після доопрацювання / Revised:  
14.07.2023  
Прийнято до друку / Accepted:  
18.07.2023

### Ключові слова:

губка гемостатична;  
желатин;  
мірамістин;  
технологія;  
математичне планування експерименту.

### АНОТАЦІЯ

**Мета роботи.** Розробка складу губки медичної/гемостатичної на основі желатину, вивчення впливу мірамістину та допоміжних речовин на критичні показники якості.

**Матеріали і методи.** Під час експериментального дослідження використовували активний фармацевтичний інгредієнт мірамістин, а також допоміжні речовини желатин медичний, пропіленгліколь, формальдегід. Губки гемостатичні отримували, використовуючи метод ліофілізації та досліджували за шістьма відгуками: товщина, см; рН; зовнішній вигляд, бали; *in vitro* деградація, %; відсоток вологопоглинання, %; час повного розчинення, години.

**Результати й обговорення.** Із використанням оцінки профілю якості цільового продукту проводили визначення якості та ефективності розроблених губок гемостатичних. На першому етапі досліджень розроблено цільовий профіль якості продукту. Критичними атрибутами якості є час повного розчинення губок та відсоток вологопоглинання. На основі попередніх досліджень вивчено вплив незалежних змінних, тобто кількості желатину медичного (x1) та кількості альдегіду (x2), на залежні змінні. Результати чітко вказують на те, що всі залежні змінні тісно пов'язані з обраними незалежними змінними.

Оптимізацію складу губок гемостатичних з мірамістином проводили за допомогою квадратичної моделі поверхні відгуку. У результаті ряду проведених експериментів та на основі обмежень, встановлених незалежними змінними з використанням програми Design-Expert 10.0.0, запропоновано та науково обґрунтовано склад розробленої форми з мірамістином для зовнішнього використання.

**Висновки.** Проведено експериментальне дослідження з розробки губки гемостатичної з мірамістином для зовнішнього використання. Вивчено вплив кількостей допоміжних речовин на технологічні та фізико-хімічні показники, вибрано їх оптимальні кількості, що забезпечують відповідність губки гемостатичної цільовому профілю. У результаті ряду проведених експериментів та на основі обмежень, встановлених незалежними змінними з використанням програми Design-Expert 10.0.0, запропоновано та науково обґрунтовано склад розробленої форми з мірамістином для зовнішнього використання.

**Вступ.** Травми, яких зазнають як військові, так і цивільне населення сьогодні, значно обмежують час та ускладнюють проведення домедичної допомоги на полі бою та в цивільних умовах. Власне надання вчасної, а головне, якісної та оперативної допомоги є запорукою врятованого життя людини, що зазнала поранення. Люди зазнають різноманітних видів травм та ушкоджень, беручи до прикладу, згідно з даними аналізу причин загибелі солдатів, крововтрата є основною причиною їх загибелі, а неконтрольована кровотеча є фактором смертності у понад 30 % населення світу [1, 2].

Губку гемостатичну застосовує при багатьох ста- нах, особливо у випадках, коли звичайні методи зупинки кровотеч є неефективними або не мають до- статньої кровоспинної дії [3]. Губка медична/гемоста- тична складається із абсорбуючого матеріалу, який може бути імпрегований розчином активного фарма- цевтичного інгредієнта/ів (АФІ). Згідно з результата- ми досліджень, проведеними німецьким товариством хірургів [4], застосування губок гемостатичних змен- шує час зупинки кровотечі, що є важливим показни- ком при оперативних втручаннях. Крім того, дослі- дження, проведене американською асоціацією хірур- гів [4], довело ефективність застосування губок ге- мостатичних при зупинці кровотечі великих судин. Широкий фармакологічний спектр дії губки із вмістом АФІ зумовлює її передбачувано ефективно застосу- вання при отриманні травм у звичайних умовах та в умовах бою, або при травмах, що потребують швид- кої гемостатичної дії [5].

У багатьох країнах світу на сьогодні відсутні губки гемостатичні вітчизняного виробництва, тому ви- вчення технологічних особливостей та розширення асортименту даної форми є актуальним для сучасної фармації.

**Мета роботи** – розробка складу губки медичної/ гемостатичної на основі желатину, вивчення впливу мірамістину та допоміжних речовин на критичні по- казники якості.

**Матеріали і методи.** Склади губок гемостатичних розроблено за центральним композиційним планом експерименту, а саме, використовуючи  $2^2$  факторний дизайн [6]. У даному плані експерименту досліджен- ню підлягали два незалежні фактори, кожен з яких взятий на п'яти рівнях, а експериментальні випробу- вання були проведені у всіх можливих комбінаціях. Факторний план  $2^k$  використовується для демонстра-

ції мінімальної кількості тестів, необхідних для цент- рального композитного плану.

Усі фактори, центральна композиційна точка та рівні факторів були обрані на основі результатів по- передніх досліджень та з огляду літературних дже- рел [7, 8]. Величина зіркового плеча для даного пла- ну складає 1,414. Відповідний план експерименталь- них досліджень наведено в таблиці 1.

Відповідно до плану експерименту було розробле- но 12 експериментальних серій губок гемостатичних, у тому числі 4 повторності в центральній точці (табл. 2). У кожному серію губок було додатково введе- но пропіленгліколь як кріопротектор у кількості 2,0. Також у склад кожної серії губок було введено АФІ – мірамістин у концентрації 1 % (відповідно до сухої маси губки). Рівняння регресії для окремих залежних змінних були розраховані за допомогою комп'ютерної програми Design Expert 10.0.0 (Stat – Ease Inc. Minneapolis). Для оцінки значущості моделі було про- ведено тест ANOVA.

При розробці складу губок гемостатичних з міра- містином їх контролювали за шістьма відгуками:  $y_1$  – товщина, см;  $y_2$  – рН;  $y_3$  – зовнішній вигляд, бали;  $y_4$  – *in vitro* деградація, %;  $y_5$  – відсоток вологопоглинан- ня, %;  $y_6$  – час повного розчинення, години.

**Визначення товщини губки.** Товщину губок вимі- рювали за допомогою товщиноміру КИ (ГОСТ 6507- 78).

**Визначення рН водних розчинів губок.** Значення рН досліджуваних зразків визначали потенціомет- рично (ДФУ, 2.0., Т. 1, п. 2.2.3) [9]. Всі випробування проводили при кімнатній температурі. Потенціометр калібрували з використанням стандартних буферних розчинів.

**Визначення зовнішнього вигляду.** Губки медичні контролювали за зовнішнім виглядом і характерними органолептичними властивостями (забарвлення, за- пах, консистенція), а також за ознаками фізичної не- стабільності (розшарування, ламкість, щільність, од- норідність поверхні). Оцінку "5" отримали губки з най- кращими описовими характеристиками, відповідно оцінкою "1" охарактеризовано губки з найбільш не- відповідними показниками.

**Визначення *in vitro* деградації.** Деградацію визна- чали шляхом занурення губки в 10 мл фосфатного буферного розчину (рН 7,4) на 1 добу. Дослідження проводили за кімнатної температури ( $25 \pm 3$  °С) та в умовах камери інкубації (37 °С) з наступним порів-

**Таблиця 1**

Фактори, які вивчали при розробці оптимального складу губок желатинових із мірамістином

| Фактор                               | Рівні фактора       |            |       |       |       |            |
|--------------------------------------|---------------------|------------|-------|-------|-------|------------|
|                                      | інтервал варіювання | + $\alpha$ | +1    | 0     | -1    | - $\alpha$ |
| $X_1$ – кількість желатину медичного | 1,0                 | 5.414      | 5     | 4     | 3     | 2.586      |
| $X_2$ – кількість альдегіду          | 0,04                | 0.206      | 0.190 | 0.150 | 0.110 | 0.094      |

**Таблиця 2**

Матриця планування експерименту та результати вивчення характеристик губок желатинових із мірамистином

| №  | Фактори        |                | Відгуки (показники) |                |                |                |                |                |
|----|----------------|----------------|---------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
|    | X <sub>1</sub> | X <sub>2</sub> | Y <sub>1</sub>      | Y <sub>2</sub> | Y <sub>3</sub> | Y <sub>4</sub> | Y <sub>5</sub> | Y <sub>6</sub> |
| 1  | +              | +              | 1,1                 | 6,3            | 5              | 52             | 4104           | 49             |
| 2  | -              | +              | 0,8                 | 6,0            | 4              | 62             | 3960           | 43             |
| 3  | +              | -              | 0,9                 | 6,7            | 5              | 44             | 3150           | 55             |
| 4  | -              | -              | 0,8                 | 6,8            | 4              | 65             | 3350           | 33             |
| 5  | + α            | 0              | 1,2                 | 6,6            | 5              | 37             | 4106           | 64             |
| 6  | - α            | 0              | 0,5                 | 6,7            | 3              | 96             | 1675           | 25             |
| 7  | 0              | + α            | 1,4                 | 5,9            | 5              | 44             | 3655           | 59             |
| 8  | 0              | - α            | 0,8                 | 6,9            | 4              | 59             | 2800           | 41             |
| 9  | 0              | 0              | 0,9                 | 6,6            | 5              | 65             | 3900           | 36             |
| 10 | 0              | 0              | 1,0                 | 6,7            | 5              | 60             | 4126           | 38             |
| 11 | 0              | 0              | 0,9                 | 6,7            | 5              | 72             | 4025           | 33             |
| 12 | 0              | 0              | 1,0                 | 6,8            | 5              | 64             | 3800           | 36             |

Примітки: y<sub>1</sub> – товщина, см; y<sub>2</sub> – рН; y<sub>3</sub> – зовнішній вигляд, бали; y<sub>4</sub> – in vitro деградація, %; y<sub>5</sub> – відсоток вологопоглинання, %; y<sub>6</sub> – час повного розчинення, години.

нянням результатів випробування. Через 24 години губку повторно висушували та розраховували зміну в масі. In vitro деградацію губок розраховували за формулою [10, 11]:

$$\text{Деградація (\%)} = (X_k - X_n) / X_n * 100 \%,$$

де X<sub>k</sub> – кінцева маса губки після висушування, г;

X<sub>n</sub> – початкова маса губки, г.

**Визначення часу розчинення губок.** Після визначення відсотка in vitro деградації губок відсоткові значення за 1 добу експерименту переводили у години та визначали час повного розчинення при двох температурних режимах (за кімнатної температури ((25 ± 3) °C) та в умовах камери інкубації (37 °C).

**Визначення відсотка вологопоглинання.** Для визначення відсотка вологопоглинання готували симуляційний розчин, що містить 8,398 г/л натрію хлориду і 0,278 г/л кальцію хлориду, у який занурювали на 10 хв попередньо зважений шматочок сухої губки розміром 1×1 см<sup>2</sup> (X<sub>0</sub>). Губку виймали та після видалення поверхневої вологи фільтрувальним папером повторно зважували (X<sub>1</sub>). Дана пропорція вмісту іонів відповідає кількості та співвідношенню в сироватці крові людини. Вологопоглинання (%) розраховували за формулою:

$$\text{Вологопоглинання (\%)} = (X_1 - X_0) / X_0 \times 100 \%,$$

де X<sub>0</sub> – маса губки до поглинання, г;

X<sub>1</sub> – маса губки після поглинання, г.

Дану методику можна використовувати для моделювання кривої вологопоглинання та визначення часу повного розчинення (деградація). З цією метою губку зважують через певні проміжки часу до повного розчинення. Експеримент проводять паралельно при

двох різних температурах: кімнатній ((25 ± 3) °C) та в термостаті (37 °C) з наступною інтерпретацією результатів [12].

**Результати й обговорення.** Для приготування губок гемостатичних із мірамистином використовували розчин желатину різної концентрації відповідно до плану експерименту (табл. 1 та 2). До отриманого розчину желатину додавали пропіленгліколь у стабільній концентрації 2 %, після чого, відповідно до плану експерименту, до суміші додавали необхідну кількість формальдегіду як «зшивального» агента для формування каркасу з порами.

Із використанням оцінки профілю якості цільового продукту проводили визначення якості та ефективності розроблених губок гемостатичних, із попереднім аналізом показників якості, яким вони повинні відповідати, та які повинні бути досягнуті для гарантії бажаної якості з урахуванням безпечності та ефективності розробленої форми. У таблиці 3 представлено оцінку профілю якості цільового продукту для губок гемостатичних із мірамистином.

Із використанням критичних атрибутів якості (Critical Quality Attribute CQAs) визначено особливості/властивості, які повинні знаходитись у межах належних вимог, для забезпечення необхідної якості губок гемостатичних із мірамистином та які, як правило, пов'язані з АФІ, допоміжними речовинами, проміжною продукцією (матеріалами в ході процесу) та готовим засобом. У таблиці 4 наведено критичні атрибути якості для губок гемостатичних із мірамистином.

Відповідно до вимог ІСН Q8 [14], цільовий профіль якості продукту містить функції, які мають пряме співвідношення з якістю, безпекою та атрибутами ефективності майбутнього медичного виробу. На першому етапі досліджень розроблено цільовий профіль якості продукту (табл. 3) з урахуванням виду і специфіки форми, а також її технологічних особли-

востей. Критичними атрибутами якості, які визначені в результаті попереднього аналізу, є час повного розчинення губок та відсоток вологопоглинання (табл. 4).

Технологічний процес отримання губок гемостатичних складається з трьох основних стадій: змішування усіх компонентів губки гемостатичної (желатин медичний, формальдегід, пропіленгліколь та міра-

**Таблиця 3**

Цільовий профіль якості губок гемостатичних із мірамістином

| Атрибут якості                | Характеристика  | Обґрунтування   |
|-------------------------------|---|---|
| Форма випуску                 | Губка (структурована) гемостатична  | Призначенні для зовнішнього використання, для закриття ран різної етіології, при кровотечах зовнішньої локалізації як місцевий гемостатик |
| Спосіб застосування           | Місцевий  |   |
| АФІ                           | Мірамістин (1 %)  |   |
| Показання                     | Гемостатичний та антисептичний засіб при ранах та зовнішніх кровотечах різної етіології | Один із найпоширеніших медичних виробів, призначений для місцевого використання   |
| Стабільність                  | 24 місяців  | Зберігати при кімнатній температурі у щільно запакованій первинній тарі   |
| Упаковка                      | Стерильна целофанова-пергаментна упаковка/блістер                                       |   |
| Зовнішній вигляд              | Білі, пухкі, структуровані губки, м'які, без сторонніх включень                         |   |
| Ідентифікація АФІ             |   |   |
| Мірамістин                    | Наявність (методом рідинної хроматографії)  |   |
| Аналіз АФІ                    |   |   |
| Мірамістин, %                 | 0.9–1.1   | Відповідно до вимог фармакопеї USA [13], патентів, ДФУ, 2.2.29 [9]  |
| In vitro деградація, год      | 48  |   |
| Вологопоглинання, %           | Не менше 3000   |   |
| pH                            | 6.5–7.0   |   |
| Стерильність                  | Стерильність форми  |   |
| Відсутність токсичних речовин | Відсутність токсичних речовин   |   |

**Таблиця 4**

Критичні атрибути якості (CQAs) губок гемостатичних із мірамістином

| Показники якості                          | Вимоги  | Обґрунтування  |
|---|---|--|
| Час повного розчинення/ступінь деградації | Відповідно до вимог цільового профілю якості продукту | Дані два показники є взаємозалежними та найбільше характеризують якість розробленого засобу, оскільки дозволяють спрогнозувати час повного розчинення губок гемостатичних, а тому є критичними показниками |
| Відсоток вологопоглинання                 | Має відповідати встановленим вимогам                  | Відсоток вологопоглинання впливає на ефективність розробленого засобу. Чим більший відсоток вологопоглинання, тим краще та в більшому об'ємі губки поглинатимуть ексудат                                   |
| Кількісний вміст АФІ                      | Має відповідати закладеним вимогам ( $\pm 10\%$ )     | Концентрація АФІ є критичним показником якості, оскільки порушення меж допуску кількісного вмісту АФІ впливає на фармакологічну дію та якість засобу в цілому  |

містин), заморожування у розчині рідкого азоту та ліофілізація. Губки гемостатичні отримували із використанням процесу ліофілізації як одного із можливих методів висушування, тому важливим моментом є контроль умов висушування (час та температура сушіння), як складових ризику, які в цілому впливають на технологічні властивості губок. Загальна оцінка ризику (усі чинники, які можуть впливати на якість кінцевого продукту, технологічний процес, прилади, персонал та аналітичні методики) проаналізовано за допомогою діаграми Ісікаві (рис. 1).

Матриця планування експерименту та результати дослідження губок гемостатичних з 1% мірамістином наведені в таблиці 2. Статистичну значущість коефіцієнтів і адекватність моделей перевіряли за допомогою F-критерію (F<sub>експ.</sub> < F<sub>табл.</sub>). За величинами і знаками коефіцієнтів регресії визначали характер впливу вивчених факторів.

На основі попередніх досліджень вивчено вплив незалежних змінних, тобто кількості желатину медичного (x<sub>1</sub>) та кількості альдегіду (x<sub>2</sub>), на залежні змінні. Результати чітко вказують на те, що всі залежні змінні тісно пов'язані з обраними незалежними змінними.

Оптимізацію складу губок гемостатичних із мірамістином проводили за допомогою квадратичної моделі поверхні відгуку. Квадратична модель показала позитивний вплив таких значущих умов моделі, як лінійні змінні А, В на товщину губок.

Взаємозв'язок між вивченими факторами та товщиною губок гемостатичних описується рівнянням регресії:

$$y_1 = 0,941 + 0,17x_1 + 0,13x_2$$

Для значимих коефіцієнтів парних взаємодій інтерпретацію рівняння регресії проводили за допомогою графіку, представленого на рисунку 2.

З рівняння регресії (рис. 2) випливає, що зі збільшенням кількості желатину медичного та формальдегіду в складі губок гемостатичних збільшується їх товщина, що не завжди позитивно впливає на розмір та структуру пор у губці.

Взаємозв'язок між впливом досліджуваних факторів (желатин та альдегід) на рН губок гемостатичних описується таким рівнянням регресії:

$$y_2 = 6,7 + 0,007x_1 - 0,326x_2 + 0,1x_1x_2 - 0,437x_1^2 - 0,168x_2^2$$

Найбільш значущим фактором у даному рівнянні регресії, який впливає на рН губок, є фактор x<sub>2</sub> – кількість альдегіду. Вплив зміни кількості альдегіду на рН представлено на рисунку 3.

Вплив факторів на зовнішній вигляд губок гемостатичних структурованих оцінювали за п'ятибальною шкалою ("5" – структуровані, білі, пухкі, однорідної структури губки та "1" – неструктуровані, крихкі чи надмірно тверді або ж тонкі, непористі губки). При цьому рівняння регресії має такий вигляд:

$$y_3 = 5 + 0,603x_1 + 0,176x_2 - 0,4375x_1^2 - 0,1875x_2^2$$

Найбільш значущими факторами, які впливають на зовнішній вигляд губок гемостатичних з мірамістином, виявились як фактор x<sub>1</sub> – кількість желатину медичного, так і фактор x<sub>2</sub> – кількість альдегіду (рис. 4). Збільшення та зменшення їх концентрацій впливає на зовнішній вигляд, а саме, товщину та однорідність структури.

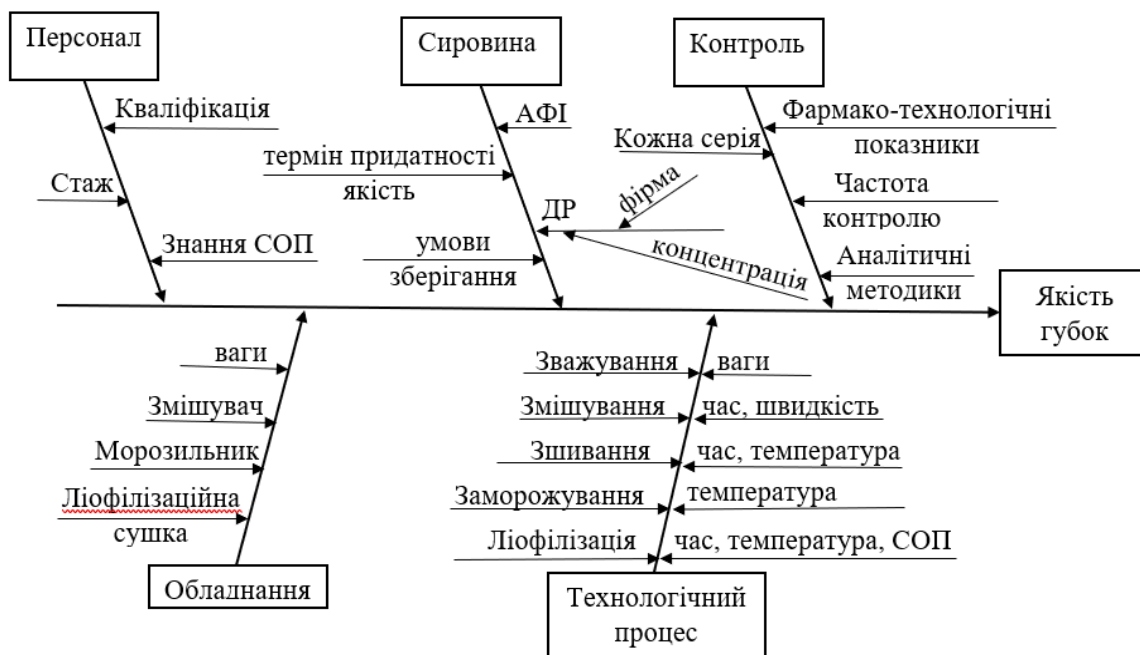


Рис. 1. Діаграма Ісікаві.

Design-Expert® Software

Factor Coding: Actual

y1 thickness (cm)

● Design points above predicted value

○ Design points below predicted value

1,4

0,5

X1 = A: medical gelatin

X2 = B: aldehyde

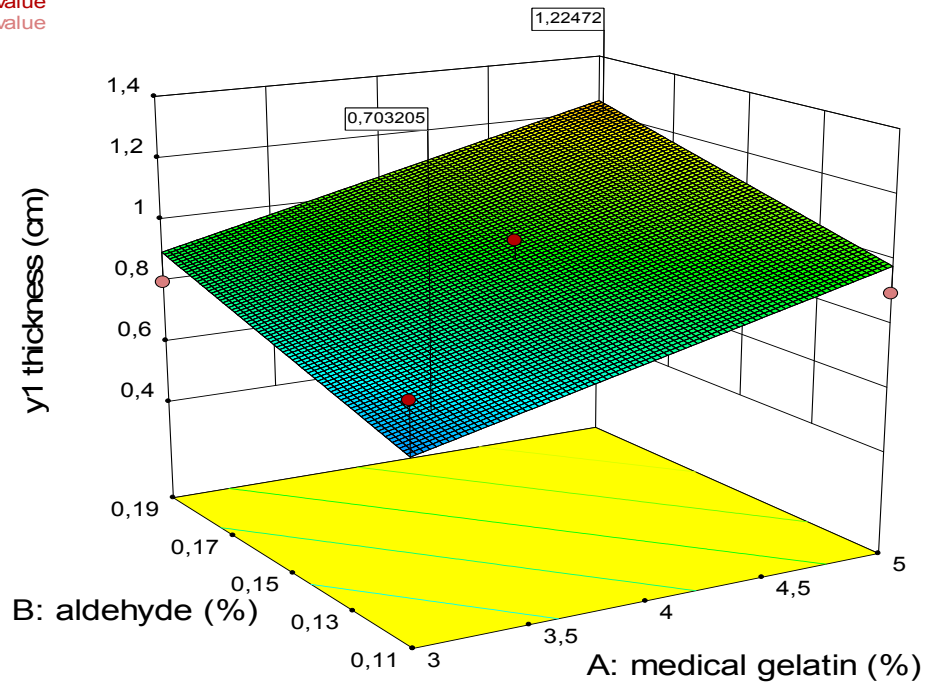


Рис. 2. Вплив кількості желатину медичного та альдегіду на товщину губок гемостатичних із мірамістином.

Design-Expert® Software

Factor Coding: Actual

y2 pH

● Design points above predicted value

○ Design points below predicted value

6,9

5,9

X1 = A: medical gelatin

X2 = B: aldehyde

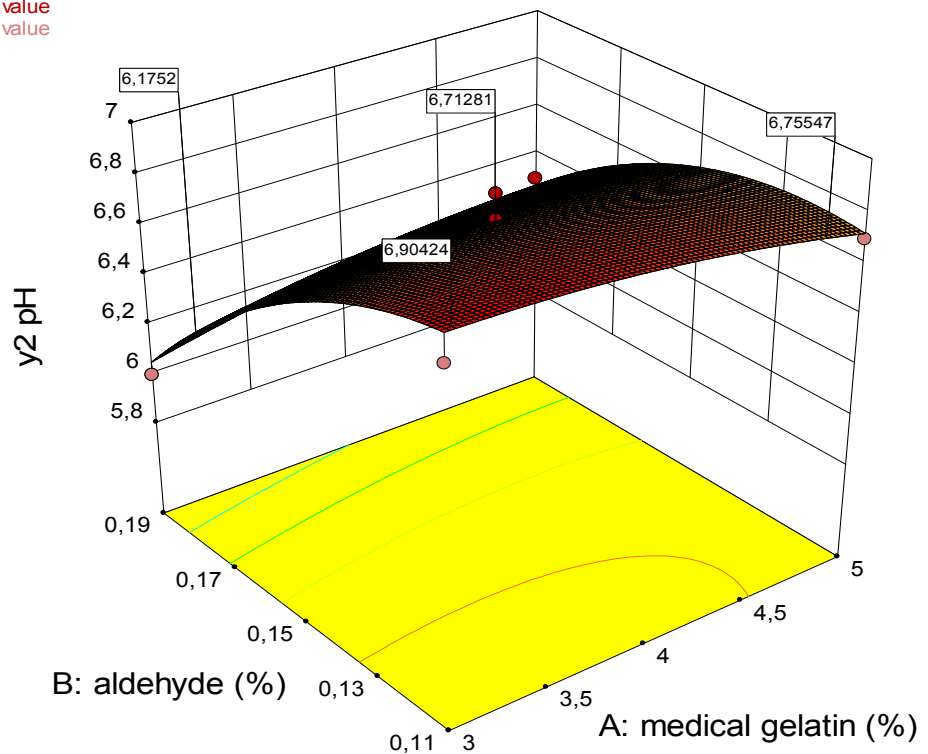


Рис. 3. Вплив кількості альдегіду на pH губок гемостатичних із мірамістином.

Design-Expert® Software

Factor Coding: Actual

y3 appearance (point)

● Design points above predicted value

○ Design points below predicted value



X1 = A: medical gelatin

X2 = B: aldehyde

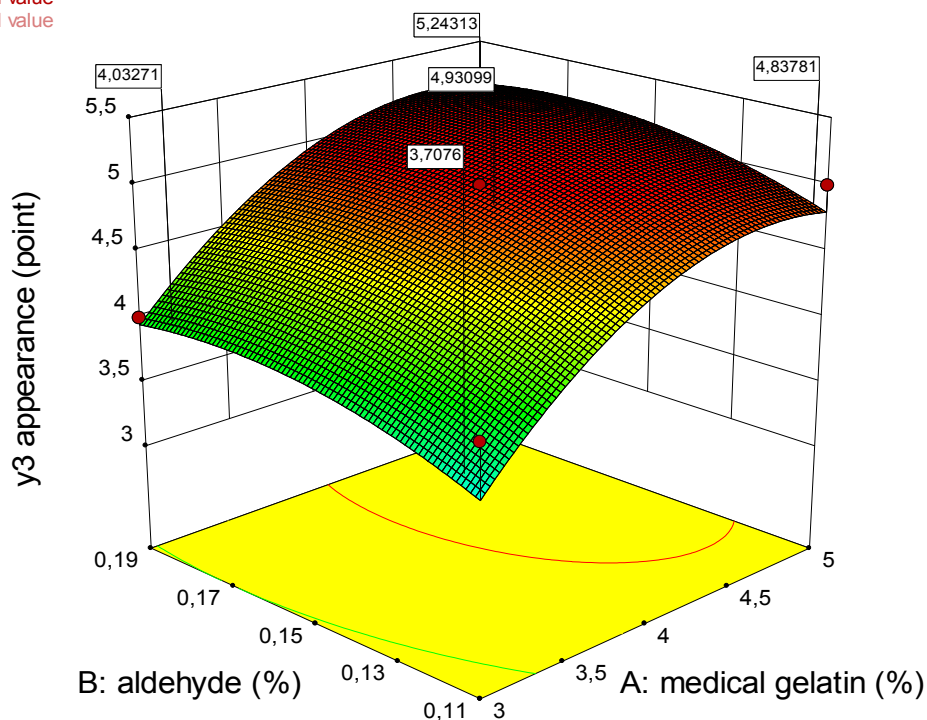


Рис. 4. Вплив досліджуваних факторів на зовнішній вигляд губок гемостатичних із мірамістином.

Взаємозв'язок між вивченими факторами та ступенем деградації губок гемостатичних із мірамістином за 24 години при 37 °С, після виключення усіх незначущих коефіцієнтів, описується таким рівнянням регресії:

$$y_4 = 60 - 14,304x_1 - 2,026x_2^2$$

За значеннями коефіцієнтів та даними рисунка 5, найбільш значущим фактором, який впливає на відсоток деградації, виявився фактор  $x_1$  – кількість желатину медичного. При збільшенні концентрації желатину медичного до верхньої зіркової точки 5,414 *in vitro* деградація складає 37 %, та при зменшенні відсотка желатину до 2,586, що дорівнює нижній зірковій точці, відсоток деградації складає 96 %. Дані значення показника *in vitro* деградації губок гемостатичних у подальших експериментах будуть прямопропорційно впливати на час їх повного розчинення.

Взаємозв'язок між досліджуваними факторами і відсотком вологопоглинання ( $y_5$ ) описується таким рівнянням регресії:

$$y_5 = 3554,5 + 422,74x_1 + 346,64x_2$$

Значущими факторами, що впливають на відсоток вологопоглинання, є як фактор  $x_1$  – кількість желатину, так і фактор  $x_2$  – кількість формальдегіду. В результаті проведеного дослідження встановлено залежність відсотка вологопоглинання від кількостей желатину та альдегіду, а саме, при збільшенні чи

зменшенні вказаних компонентів у складі губок значення даного показника відповідно підвищується чи, навпаки, знижується, що продемонстровано на рисунку 6.

Після виключення усіх незначущих коефіцієнтів взаємозв'язок між вивченими факторами і часом повного розчинення описується даним рівнянням регресії:

$$y_6 = 35,75 + 10,394x_1 + 3,681x_2 - 4x_1x_2 + 3,812x_1^2 + 6,562x_2^2$$

Визначено, що на час повного розчинення впливають як кількість желатину медичного, тобто фактор  $x_1$ , так і кількість формальдегіду (фактор  $x_2$ ), а також їх взаємодія. Вплив взаємодії даних факторів на час повного розчинення наведено на рисунку 7.

Зменшення концентрації желатину медичного та формальдегіду до нижньої зіркової точки пришвидшує розчинення губок, а подальше збільшення до верхньої зіркової точки концентрації зумовлює тривале, поетапне розчинення.

Після аналізу шести рівнянь регресії, які пов'язують залежні та незалежні змінні, процес оптимізували (рис. 8). Оптимальний склад було обрано на основі обмежень, встановлених незалежними змінними з використанням програми Design-Expert 10.0.0.

За отриманими результатами запропоновано оптимальний склад губки гемостатичної з мірамістином

Design-Expert® Software  
Factor Coding: Actual

y4 in vitro degradation (%)

● Design points above predicted value

○ Design points below predicted value



X1 = A: medical gelatin  
X2 = B: aldehyde

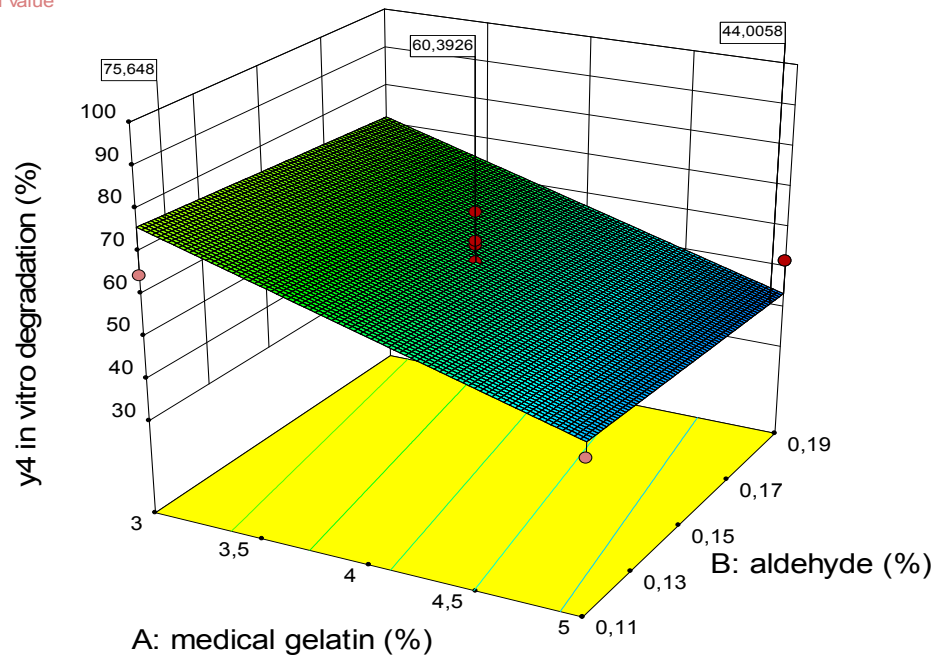


Рис. 5. Вплив досліджуваних факторів на in vitro деградацію губок гемостатичних із мірамістином.

Design-Expert® Software  
Factor Coding: Actual

y5 water absorption (%)

● Design points above predicted value

○ Design points below predicted value



X1 = A: medical gelatin  
X2 = B: aldehyde

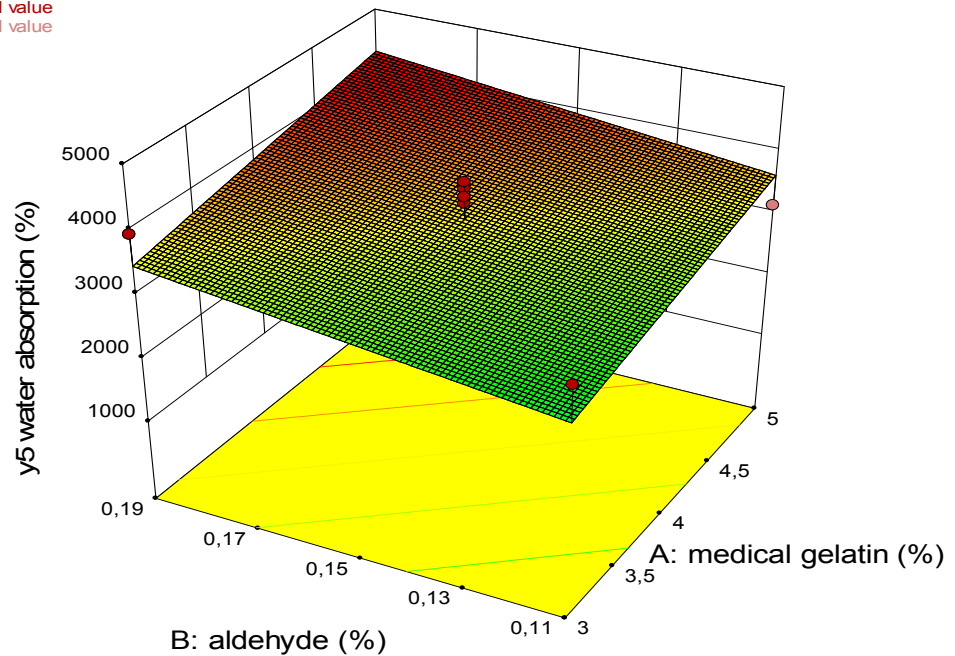


Рис. 6. Вплив кількості желатину медичного та формальдегіду на відсоток вологопоглинання губок гемостатичних із мірамістином.



Design-Expert® Software

Factor Coding: Actual

y6 time of complete dissolution (hours)

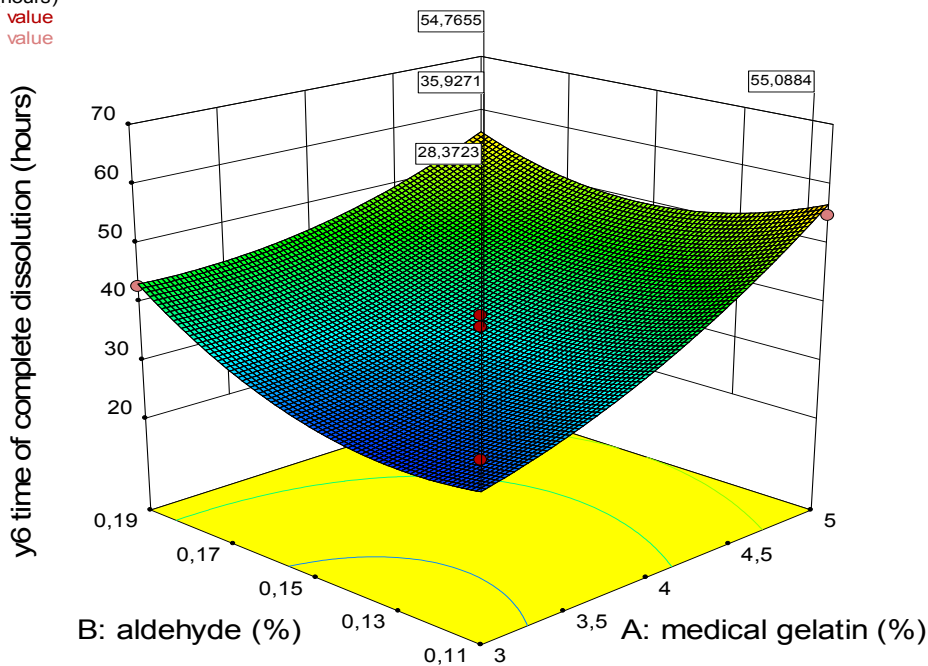
● Design points above predicted value

○ Design points below predicted value



X1 = A: medical gelatin

X2 = B: aldehyde



**Рис. 7.** Вплив взаємодії досліджуваних факторів на час повного розчинення губок гемостатичних із мірамістином.

Design-Expert® Software

Factor Coding: Actual

Overlay Plot

y1 thickness

y2 pH

y3 appearance

y4 in vitro degradation

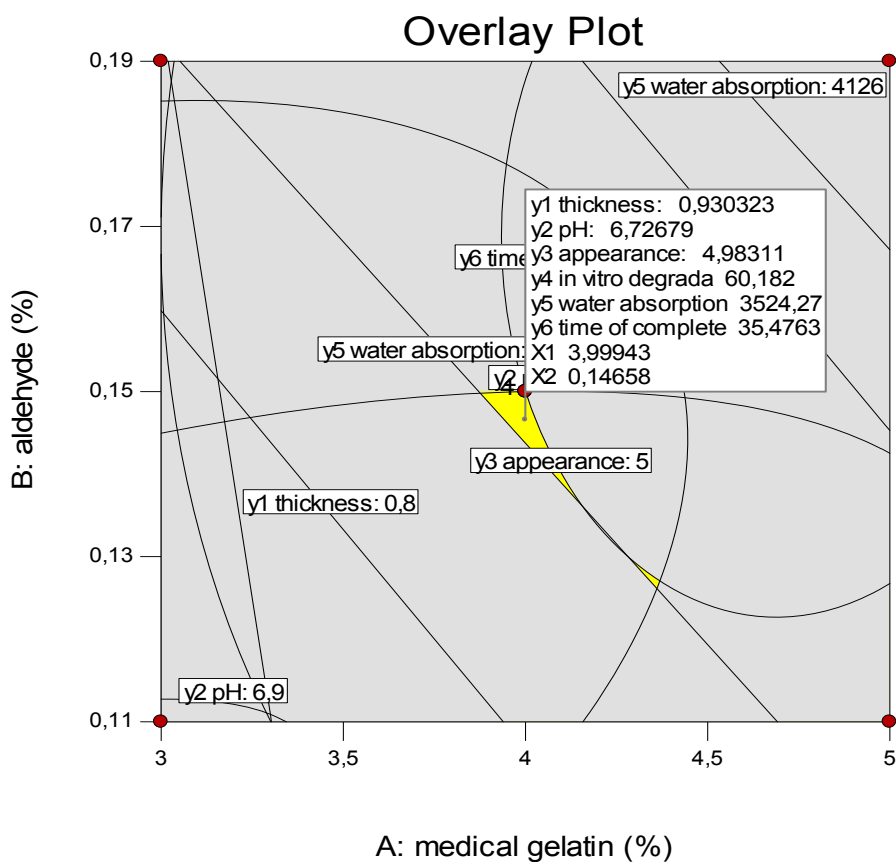
y5 water absorption

y6 time of complete dissolution

● Design Points

X1 = A: medical gelatin

X2 = B: aldehyde



**Рис. 8.** Взаємодія факторів та їх рівнів при визначенні оптимального складу губок гемостатичних із мірамістином.

(АФІ – мірамістин 0,06 г (що складає 1 % у перерахунку на суху масу губки), желатин медичний 4,0 г, формальдегід 0,15 г, пропіленгліколь 2,0 г, води очищеної до 100 мл).

Склад і технологію губок медичних розроблено в умовах ТОВ «Інститут біомедичних технологій» та на кафедрі управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

**Висновки.** Проведено експериментальне дослідження з розробки губки гемостатичної з мірамістином для зовнішнього використання. У процесі дослідження встановлено цільовий профіль якості, визначено критичні атрибути якості, проведено оцінку ри-

зиків, яку проаналізовано за допомогою діаграми Ісі-каві. Вивчено вплив кількостей допоміжних речовин на технологічні та фізико-хімічні показники, вибрано їх оптимальні кількості, що забезпечують відповідність губки гемостатичної цільовому профілю. У результаті ряду проведених експериментів та на основі обмежень, встановлених незалежними змінними з використанням програми Design-Expert 10.0.0, запропоновано та науково обґрунтовано склад розробленої форми з мірамістином для зовнішнього використання.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

## **DEVELOPMENT OF HEMOSTATIC GELATIN SPONGE WITH MIRAMISTIN USING THE "QUALITY BY DESIGN" METHOD (QBD)**

**B. V. Pavliuk<sup>1</sup>, M. B. Chubka<sup>1</sup>, T. A. Hroshovyi<sup>1</sup>, H. B. Spetsialna<sup>2</sup>, V. V. Debrivskyj<sup>1</sup>**

*I. Horbachevsky Ternopil National Medical University<sup>1</sup>*

*Ternopil Scientific Research Forensics Center, MIA of Ukraine<sup>2</sup>*

*vons@tdmu.edu.ua*

**The aim of the work.** Development of the composition of a medical/hemostatic sponge based on gelatin, study of the influence of miramistin and auxiliary substances on critical quality attributes.

**Materials and Methods.** During the experimental study, the active pharmaceutical ingredient miramistin was used, as well as auxiliary substances medical gelatin, propylene glycol, and formaldehyde. Hemostatic sponges were obtained using the lyophilization method and examined according to six reviews: thickness, cm; pH; appearance, points; in vitro degradation, %; percentage of water absorption, %; time of complete dissolution, hours.

**Results and Discussion.** Using the assessment of the quality target product profile the quality and efficiency of the developed hemostatic sponges were determined. At the first stage of research, a quality target product profile was developed. Critical quality attributes are time of complete dissolution and percentage of water absorption. On the basis of previous studies, the influence of independent variables, that is, the amount of medical gelatin (x1) and the amount of aldehyde (x2), on the dependent variables was studied. The results clearly indicate that all dependent variables are strongly related to the selected independent variables.

Optimization of the composition of hemostatic sponges with miramistin was carried out using the quadratic model of the response surface. As a result of a number of conducted experiments and based on the limitations set by independent variables using the Design-Expert 10.0.0 program, the composition of the developed form with miramistin for external use was proposed and scientifically substantiated.

**Conclusions.** An experimental study was conducted on the development of a hemostatic sponge with miramistin for external use. The effect of the amount of auxiliary substances on the technological and physico-chemical indicators was studied, and their optimal amount was selected, which ensures the compliance of the hemostatic sponge with the quality target product profile. As a result of a number of conducted experiments and based on the limitations set by independent variables using the Design-Expert 10.0.0 program, the composition of the developed form with miramistin for external use was proposed and scientifically substantiated.

**Key words:** hemostatic sponge; gelatin; miramistin; technology; mathematical planning of the experiment.

### **Список бібліографічних посилань**

1. Injectable antibacterial conductive nanocomposite cryogels with rapid shape recovery for noncompressible hemorrhage and wound healing. X. Zhao, B. Guo, H. Wu et al. *Nature Communications*. 2018. Vol. 9, No. 1.
2. Johnson Sh. D. The effects of QuikClot Combat Gauze on hemorrhage control in the presence of hemodilution and hypothermia. Bates, S. Nukalo et al. *Annals of Medicine and Surgery*. 2014. Vol. 3, No. 2. P. 21–25.
3. Gabay M. Absorbable hemostatic agents. *American*

- Journal of Health-System Pharmacy*. 2006. Vol. 63, No. 13. P. 1244–1253.
- American College of Surgeons. Hemostatic Agents in the Surgical Toolbox. *Bulletin of the American College of Surgeons*. 2014. Vol. 99 (8). P. 20–28. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2004.03.018.
  - Rachal M. MedTech Dive [Internet]. FDA consults surgical device experts on down-classing certain hemostatic agents; [cited 2023 Jan 27]. Available from: <https://www.medtechdive.com/news/fda-consults-surgical-device-experts-on-down-classing-certain-hemostatic-ag/555768/>.
  - Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / Грошовий Т. А. та ін. Тернопіль : Укрмедкнига, 2008. 368 с.
  - Characteristics of structured medical hemostatic sponges as a medical devices for stop bleeding and for close the wound. B. Pavliuk, M. Chubka, T. Hroshovyi et al. *Pol Merkur Lekarski*. 2020. Vol. 22; 48(288). P. 422–426. PMID: 33387430.
  - Pavliuk B., Chubka M., Hroshovyi T. The development of composition and characterization of biodegradable hemostatic and absorbable sponges for medical application. *Farmacia*. 2020. Vol. 68 (3), No. 3. P. 419 No. 3.425.
  - Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 1. 1128 с.
  - Vijayanand K., Deepak K. Interpreting Blood-biomaterial interactions from surface free energy and work of adhesion. *Trends Biomater: Artif Organs* 2005. 18, P. 73–84.
  - Choi Y.S., Hong S.R. Study on gelatin-containing artificial skin: I. *Biomaterials* 1999. No. 20. P. 409–417.
  - Preparation and characteristics of gelatin sponges crosslinked by microbial transglutaminase. H. Long, K. Ma, Z. Xiao et al. *Peer. J*. 2017. Vol. 9 (5). e3665. DOI: 10.7717/peerj.3665. PMID: 28828260; PMCID: PMC5554441.
  - The United States Pharmacopoeia. 36th ed. NF 31, 2013. 5230 p.
  - СТ-Н 42-3.0:2011. Настанова. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8). Вид. офіц. Київ, МОЗ України, 2011. 42 с.

## References

- Zhao X, Guo B, Wu H, Liang Y, Ma PX. Injectable anti-bacterial conductive nanocomposite cryogels with rapid shape recovery for noncompressible hemorrhage and wound healing. *Nature Communications*. 2018;9(1).
- Johnson D, Bates Sh, Nukalo S, Staub A, Hines A, Leishman T, Michel J, Sikes D, Gegel B, Burgert J. The effects of QuikClot Combat Gauze on hemorrhage control in the presence of hemodilution and hypothermia. *Annals of Medicine and Surgery*. 2014;3(2): 21-5.
- Gabay M. Absorbable hemostatic agents. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2006;63(13): 1244-53.
- American College of Surgeons. Hemostatic Agents in the Surgical Toolbox. *Bulletin of the American College of Surgeons*, 2014;99(8): 20-8. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2004.03.018.
- Rachal M. MedTech Dive [Internet]. FDA consults surgical device experts on down-classing certain hemostatic agents; [cited 2023 Jan 27]. Available from: <https://www.medtechdive.com/news/fda-consults-surgical-device-experts-on-down-classing-certain-hemostatic-ag/555768/>.
- Hroshovyi TA. Mathematical planning of the experiment in conducting research in pharmacy. [Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень у фармації] Ternopil: TSMU "Ukrmedknyha"; 2008. Ukrainian.
- Pavliuk B, Chubka M, Hroshovyi T, Stechyshyn I. Characteristics of structured medical hemostatic sponges as a medical devices for stop bleeding and for close the wound. *Pol Merkur Lekarski*. 2020;22,48(288): 422-26. PMID: 33387430.
- Pavliuk B, Chubka M, Hroshovyi T. The development of composition and characterization of biodegradable hemostatic and absorbable sponges for medical application. *Farmacia*. 2020;3,68(3): 419-25.
- State Pharmacopoeia of Ukraine: 3 Vol. Kharkiv: Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center of Quality of Medicinal Products. Ed.2. Vol.3. [Державна Фармакопея України: в 3 т./ Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид., Т.3]: Kharkiv: Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center of Quality of Medicinal Products; 2014. Ukrainian.
- Vijayanand K, Deepak K. Interpreting Blood-biomaterial interactions from surface free energy and work of adhesion. *Trends Biomater: Artif Organs* 2005;18: 73-84.
- Choi YS, Hong SR. Study on gelatin-containing artificial skin: *Biomaterials*. 1999;20: 409-17.
- Long H, Ma K, Xiao Z, Ren X, Yang G. Preparation and characteristics of gelatin sponges crosslinked by microbial transglutaminase. *PeerJ*. 2017;9,5: e3665. doi: 10.7717/peerj.3665. PMID: 28828260; PMCID: PMC5554441.
- The United States Pharmacopoeia, 36th ed., NF 31., New York, 2013.
- Guidance. Pharmaceutical development (ICH Q8). [Настанова СТ-Н 42-3.0:2011. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8)] Kyiv; 2011. Ukrainian.

**Відомості про авторів**

**Павлюк Б. В.** – д. філос. фармац., асистент кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, Україна. E-mail: bohdana.vons@gmail.com, ORCID 0000-0003-1276-0114.

**Чубка М. Б.** – канд. фармац. наук, доцент кафедри фармації ФПО, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, Україна. E-mail: chubkacom@gmail.com, ORCID 0000-0002-5666-5496.

**Грошовий Т. А.** – д. фармац. наук, завідувач кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, Україна. E-mail: grochovuy@ukr.net, ORCID 0000-0002-6427-2158.

**Спеціальна Г. Б.** – завідувач сектору дослідження наркотичних засобів, психотропних речовин, їх аналогів та прекурсорів відділу досліджень матеріалів, речовин і виробів, Тернопільський науково-дослідний експертно-криміналістичний центр МВС України, м. Тернопіль, Україна. ORCID 0000-0003-1664-0136.

**Дебрівський В. В.** – магістрант кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, Україна. E-mail: debrivskyj\_vitvik@tdmu.edu.ua.

**Information about the authors**

**Pavliuk B. V.** – PhD (Pharmacy), Assistant of the Department of Pharmacy Management, Economics and Technology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine. E-mail: bohdana.vons@gmail.com, ORCID 0000-0003-1276-0114.

**Chubka M. B.** – PhD (Pharmacy), Associate Professor, Department of Pharmacy, Faculty of Postgraduate Education, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine. E-mail: chubkacom@gmail.com, ORCID 0000-0002-5666-5496.

**Hroshovyi T. A.** – DSc (Pharmacy), Professor, Head of the Department of Pharmacy Management, Economics and Technology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine. E-mail: grochovuy@ukr.net, ORCID 0000-0002-6427-2158.

**Spetsialna H. B.** – Head of the research of Narcotic Drugs, Psychotropic Substances, their Analogues and Precursors Sector, Materials, Substances and Products Research Department, Ternopil Scientific Research Forensic Center, MIA of Ukraine, Ternopil, Ukraine. ORCID 0000-0003-1664-0136.

**Debrivskyj V. V.** – master of the Department of Pharmacy Management, Economics and Technology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine. E-mail: debrivskyj\_vitvik@tdmu.edu.ua.