

УДК 615.453/578.81

Н.А. Ковязина

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ФРАКЦИОННОГО СОСТАВА ГРАНУЛЯТА НА ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА ТАБЛЕТОК НА ОСНОВЕ САЛЬМОНЕЛЛЕЗНОГО БАКТЕРИОФАГА

*Пермская государственная фармацевтическая академия,
614990, ул. Полевая, 2, тел./факс 8-(342)-233-55-01, e-mail: perm@pfa.ru, г. Пермь*

Резюме

Представлены экспериментальные данные по изучению влияния технологических факторов на показатели качества таблеток на основе криолиофилизированного сальмонеллезного бактериофага. Анализ технологических свойств модельных гранулятов по параметрам насыпная плотность, сыпучесть, коэффициент вибрационного уплотнения, индекс Hausner, Индекс Carr's показал, что фракционный состав гранул должен содержать не более 33 % пылевидной фракции (0,25 мм и менее). Гранулят независимо от фракционного состава обладает упруго-пластичными свойствами, характеризующими прочность таблеток. Изучено влияние давления прессования таблеток криолиофилизированной композиции с сальмонеллезным бактериофагом на показатели прочности на раздавливание и распадаемость кишечнорастворимых таблеток. Установлено оптимальное давление прессования таблеток в пределах 60 мПа гранулятов с содержанием массовой долей пылевидной фракции (0,25 мм и менее) не более 33 %.

Ключевые слова: гранулят, давление прессования, бактериофаг сальмонеллезный, таблетки, технологические показатели, фракционный состав.

N.A. Kovyazina

STUDY OF THE FRACTIONAL COMPOSITION OF GRANULATE INFLUENCE ON THE PERFORMANCE INDICATORS OF TABLETS BASED ON SALMONELLOSIS BACTERIOPHAG

Perm State Pharmaceutical Academy, Perm

Summary

The author presented experimental data on the influence of technological factors on the quality indexes of tablets based on a cryolophilized salmonella bacteriophage. The analysis of the technological properties of model granules with such parameters as bulk density, flow ability, vibration compacting index, Hausner index, Carr's index showed that the fractional composition of the granules should contain no more than 33 % of the pulverized fraction (0,25 mm or less). The granulate, regardless of its fractional composition, has elastic-plastic properties characterizing the strength of the tablets. The influence of the pressing pressure of the cryolophilized composition tablets with salmonella bacteriophage on the crush strength and disintegration of enteric-soluble tablets was studied. The optimum compression pressure of tablets within 60 mPa of granules with a content of pulp fraction (0.25 mm or less) is not to be higher than 33 %.

Key words: granulate, pressing pressure, salmonella bacteriophage, tablets, technological indices, fractional composition.

Кишечные инфекции бактериальной этиологии занимают одно из ведущих мест в структуре инфекционной заболеваемости. В этиологии острых кишечных инфекций сохраняют социально-экономическую значимость сальмонеллезы, которые характеризуются повсеместным распространением, тяжестью течения патологического процесса, возможностью неблагоприятных исходов и длительностью бактерионосительства. Эпидемическая ситуация по сальмонеллезам в мире продолжает оставаться неблагоприятной. В последние годы наблюдается тенденция роста заболеваемости сальмонеллезом и в России [1]. Одним из направлений в решении этой сложной проблемы является использование лечебно-профилактических препаратов бактериофагов, обеспечивающих специфическое литическое действие на возбудителя и не оказывающих

побочных токсических и аллергических реакций на организм человека [2].

В сфере получения высокоэффективных препаратов бактериофагов актуальными являются задачи, связанные с расширением ассортимента твердых лекарственных форм бактериофагов, усовершенствованием технологического процесса их производства. Изучение фармацевтических факторов имеет практическое значение и остается перспективным [3]. Качество, биодоступность, терапевтическая эффективность и безопасность таблетированных лекарственных препаратов зависит от ряда технологических факторов – фракционного состава гранулята, форм частиц прессуемого материала, остаточной влажности и давления прессования, которые оказывают существенное влияние на технологические показатели качества таблеток.

Целью настоящего исследования является изучение влияния фракционного состава гранул на фармако-технологические показатели качества таблеток на

основе криолиофилизированного сальмонеллезного бактериофага.

Материалы и методы

В работе использовали криоструктурированный брикетированный полуфабрикат фармацевтической композиции на основе бактериофага сальмонеллезного, полученной согласно патенту Патент № 2410084 RU от 27.01.2011 «Фармацевтическая композиция на основе секстафага (Пиобактериофага поливалентного) или бактериофага сальмонеллезного и способ её получения» [4]. Лиофилизированную композицию сальмонеллезного бактериофага получали путем гомогенизации концентрированного фага с стерильной смесью защитной среды (сорбит, лактоза, метилцеллюлоза, кальция карбонат, натрия альгинат) до вязкой суспензии. Соотношение наполнителей и фага 1:1,2. Полученную массу разливали в кассеты, замораживали в течение 24 часов в при температуре минус 50 ± 2 °С, сублимационно высушивали в аппарате LZ 45-27 в течение 46 ± 2 часа до температуры 35 ± 3 °С. Полученный криоструктурированием брикет с сальмонеллезным бактериофагом гранулировали методом сухой грануляции с помощью перфорированных сеток с различным размером ячеек. Полуфабрикат проявлял специфическую активность по Аппельману в отношении *Salmonella spp.* в разведении 10^3 и выше.

Технологические свойства гранулята и таблеток изучали по методикам, указанным в Государственной фармакопее XIII издания. Фракционный состав устанавливали согласно ОФС.1.1.0015.15 «Ситовой анализ». Ситовой анализ осуществляли просеиванием через набор сит, размер отверстий которых последовательно уменьшали сверху вниз, в результате чего материал разделяется на фракции, которые выражали в виде массовой доли. Потерю в массе при высушивании определяли согласно ОФС.1.2.1.0010.15 Потеря

в массе при высушивании. Точную навеску гранулята помещали в предварительно высушенный до постоянной массы и взвешенный бюкс. Пробу сушили в течение 2 ч в сушильном шкафу до постоянной массы при температуре от 100 до 105 °С. Насыпную плотность и насыпной объем до и после уплотнения определяли в градуированном цилиндре с встряхивающим устройством согласно ОФС.1.4.2.0016.15 Степень сыпучести порошков. Коэффициент прессуемости определяли согласно ОФС.1.4.2.0016.15 «Степень сыпучести порошков» по насыпному объему. Чем меньше коэффициент, тем выше точность дозирования. Коэффициент вибрационного уплотнения, индексы Хауснера (Hausner) и Кэрра (Carr's) являются технологическим показателем порошка – критерием сыпучести и сжимаемости. Чем меньше коэффициент вибрационного уплотнения и индексы, тем лучше сыпучесть и сжимаемость порошковых масс и выше точность дозирования [5]. Сыпучесть определяли согласно ГФ XIII ОФС.1.4.2.0016.15 «Степень сыпучести порошков». Сыпучесть определяли на вибрационном устройстве модели ВП-12А, с типовым размером выходного отверстия диаметр $15 \pm 0,01$ мм. Степень сыпучести гранулята оценивали по показателям скорость высыпания и углу естественного откоса. Определение геометрических размеров таблеток проводили штангенциркулем с ценой деления 0,05 мм [6]. Плотность таблетки рассчитывали по отношению массы к ее объему. Распадаемость таблеток проводили согласно ОФС.1.4.1.0015.15 Таблетки и ОФС.1.4.2.0013.15 Распадаемость таблеток и капсул для кишечнорастворимых таблеток. Статистическую обработку результатов проводили с использованием компьютерной программы «STAT. EXL»

Результаты и обсуждение

Результаты изучения влияния фракционного состава по фармако-технологическим показателям гранулята на основе криолиофилизированного сальмонеллезного бактериофага представлены в таблице.

Из представленных данных видно, что фракционный состав влияет на технологические показатели гранулята. Установлено, что с увеличением пылевидной фракции частиц уменьшается влагосодержание, увеличивается насыпная плотность, увеличиваются коэффициенты вибрационного уплотнения и прессуемости (чем меньше коэффициенты, тем выше точность дозирования), ухудшается сыпучесть, увеличиваются индексы Хауснера и Carr's (чем меньше коэффициенты, тем лучше сыпучесть и сжимаемость порошковых масс). Таким образом, установлено влияние фракционного состава на показатели качества таблеток с сальмонеллезным бактериофагом. Оптимальной технологией является получение композиции с содержанием пылевидной фракции (частицы менее 0,25 мм) не более 33 %.

Упруго-пластические свойства, характеризующие прочность таблеток, определяли путем влияния давления прессования на плотность таблеток с сальмонеллезным бактериофагом. В эксперименте установлено, что с увеличением фракционного состава (поверхности гранул) увеличивается деформация частиц, что свидетельствует о увеличении прочности таблеток. Исследуемые грануляты обладают пластическими свойствами (рис. 1).

Прочность готовой таблетированной лекарственной формы характеризует устойчивость к раздавливанию. Модельные таблетки исследуемых гранулятов имели прочность на раздавливание более 30,0 Н. Повышение давления прессования сопровождалось постепенным увеличением устойчивости таблеток к раздавливанию и к увеличению прочности связей между гранулами в таблетке (рис. 2).

Изучение влияния фракционного состава и давления прессования на распадаемость кишечнораствори-

мых модельных таблеток показало отсутствие желудочной резистентности у таблеток из всех модельных гранулятов при давлении прессования 30 мПа и у таблетированных гранулятов при давлении прессования 60 мПа с пылевидной фракцией более 50 %. Таблетированные грануляты, спрессованные при давлении 120 мПа не распадались в биологических жидкостях. Таблетки, полученные из гранулята с содержанием пылевидной фракции (частицы менее 0,25 мм) не более 33 % при прессовании 60 мПа выдерживают воздействие 0,1 М раствора хлороводородной кислоты в течение 1 часа и распадаются в фосфатном буферном растворе с рН 6,8 в течение 35 минут.

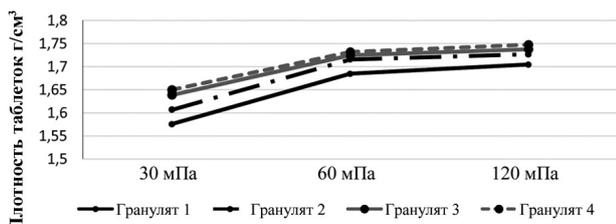


Рис. 1. Влияние давления прессования на плотность таблеток с сальмонеллезным бактериофагом

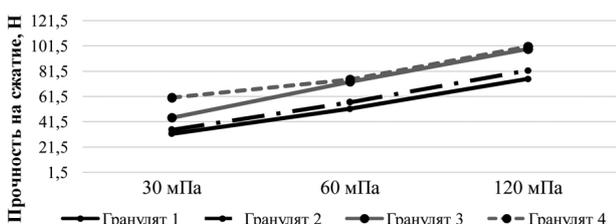


Рис. 2. Влияние давления прессования на прочность таблеток с сальмонеллезным бактериофагом

Экспериментальные исследования позволили обосновать оптимальный фракционный состав гранулята

на основе криолиофилизированного сальмонеллезного бактериофага для получения таблеток, который должен содержать не более 33 % пылевидной фракции (0,25 мм и менее). Оптимальное давление прессования таблеток 60 мПа.

Таблица

Технологические показатели гранулятов на основе криолиофилизированного сальмонеллезного бактериофага

Показатели	Гранулят 1	Гранулят 2	Гранулят 3	Гранулят 4
	фракционный состав, размер частиц, мм – содержание, %			
	3,0 – 0,0 2,0 – 0,0 1,0 – 0,3 0,5 – 9,6 0,25 – 16,9 пыль – 73,2	3,0 – 0,0 2,0 – 6,4 1,0 – 12,7 0,5 – 15,8 0,25 – 14,5 пыль – 50,6	3,0 – 0,0 2,0 – 8,5 1,0 – 20,3 0,5 – 19,5 0,25 – 19,2 пыль – 32,5	3,0 – 6,9 2,0 – 29,9 1,0 – 29,8 0,5 – 22,6 0,25 – 8,1 пыль – 2,7
Потеря в массе при высушивании, (X±ΔX), %	0,85±0,43	0,97±0,41	1,16±0,28	1,29±0,23
насыпная плотность, (X±ΔX) кг/м³				
Свободная	620,10 ± 9,16	527,65 ± 11,97	522,34 ± 12,24	516,4 ± 7,20
Уплотненная	812,64 ± 10,43	681,14 ± 12,55	652,18 ± 13,33	621,83 ± 8,64
Коэффициент вибрационного уплотнения	0,31	0,29	0,23	0,20
Коэффициент прессуемости	23,3	22,6	18,2	16,9
Индекс Hausner	1,31	1,29	1,25	1,20
Индекс Carr's	23,7	22,5	19,9	17,0
сыпучесть, (X ± ΔX)				
Скорость высыпания, г/с	3,34 ± 0,19	5,76 ± 0,34	7,14 ± 0,70	8,58 ± 0,73
Угол естественного откоса°	36,61 ± 0,68	34,84 ± 2,22	32,82 ± 1,04	32,69 ± 0,68

Литература

1. Гурьева О. В. Клинико-эпидемиологические особенности и вопросы этиотропной терапии сальмонеллеза enteritidis у детей: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2010. – 25 с.
2. Костиюкевич О.И. Применение бактериофагов в клинической практике: эпоха Возрождения // РМЖ. – 2015. – № 21. – С. 1258-1262.
3. Демина Н.Б. Биофармация – путь к созданию инновационных лекарственных средств // Разработка и регистрация лекарственных средств – 2013. – № 2 (2). – С. 8-13.
4. Ковязина Н.А., Решетников В.И., Функнер Е.В., Ефимова М.Г., Шитова О.И. «Фармацевтическая ком-

позиция на основе секстафага (Пиобактериофага поливалентного) или бактериофага сальмонеллезного и способ её получения». Патент № 2410084 Опубликовано 27.01.2011 – С. 6.

5. Фармацевтическая разработка: концепция и практические рекомендации. Научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли / [под ред. Быковского С.Н., Василенко И.А., Деминой Н.Б., Шохина И.Е., Новожилова О.В., Мешковского А.П. Спицкого О.Р.]. – М. Изд-во Перо, 2015. – 472 с.: ил.

6. Вальтер М.Б., Тютенков О.Л., Филиппин Н.А. Постадийный контроль в производстве таблеток. – М.: Медицина, 1982. – 208 с.

Literature

1. Guryeva O.V. Clinical and epidemiological features and issues of etiotropic therapy of salmonellosis enteritidis in children: Abstract of a thesis ... of a Candidate of Medical Science. – M., 2010. – 25 p.
2. Kostyukevich O.I. The use of bacteriophages in clinical practice: Renaissance era // RMJ. – 2015. – № 21. – P. 1258-1262.

3. Demina N.B. Biopharmacy is the way to create innovative medicines // Drug Development and Registration. – 2013. – № 2 (2). – P. 8-13.

4. Koviagina N.A., Reshetnikov V.I., Funkner E.V., Efimova M.G., Shitova O.I. Pharmaceutical composition based on sextaphage (polyvalent pyobacteriophage) or salmonella bacteriophage and meth-

od for its production. Patent № 2410084 published on 27.01.2011 – P. 6.

5. Pharmaceutical development: concept and practical guidelines. Scientific and Practical Guide for the Pharmaceutical Industry / [Ed. by Bykovsky S.N., Vasilenko I.A., Demina N.B., Shokhin I.E., Novozhilov O.V.,

Meshkovsky A.P. Spitsky O.R.]. – М.: PH «Pero», 2015. – 472 p.: il.

6. Valter M.B., Tiutenkov O.L., Filippin N.A. Step-by-step control in the production of pills. – М.: Medicine. – 1982. – 208 p.

Координаты для связи с авторами: Ковязина Наталья Анатольевна – канд. фарм. наук, доцент кафедры промышленной технологии лекарств с курсом биотехнологии Пермской государственной фармацевтической академии, тел. +7-902-79-10-469, e-mail: natanat.k@mail.ru.

