

УДК 615.014:615.453.8:578.81

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2023.16.11.006>

## ВЛИЯНИЕ ДАВЛЕНИЯ ПРЕССОВАНИЯ НА КАЧЕСТВО ТАБЛЕТОК С БАКТЕРИОФАГОМ

**Н.А. Ковязина**, канд. фарм. наук, доцент кафедры промышленной технологии лекарств с курсом биотехнологии, ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия», г. Пермь, [natanat.pgfa@gmail.com](mailto:natanat.pgfa@gmail.com)

Статья посвящена изучению влияния технологического фактора давления прессования на показатели качества таблеток «Интести-бактериофаг». Проведена сравнительная оценка влияния давления прессования на плотность, прочность к раздавливанию, истираемость и распадаемость. На основании экспериментальных данных определены параметры давления прессования таблеток «Интести-бактериофаг», которые обеспечивают биологическую доступность комбинированного бактериофага, доброкачественность таблеток и рациональные технико-экономические показатели производства. Оптимальный уровень давления прессования составляет от 60 до 90 МПа.

**Ключевые слова:** бактериофаг, гранулят, давление прессования, истираемость, прочность, распадаемость, таблетки

Создание высокоэффективных твердых лекарственных форм, содержащих лечебно-профилактические бактериофаги, приобретает все большую актуальность [1–4]. Фармацевтическая разработка таблеток с бактериофагом включает изучение производственных параметров, способных повлиять на качество и стабильность активной фармацевтической субстанции при получении, хранении и применении лекарственного фагопрепарата.

Одним из фармацевтических факторов производства, влияющих на качество, биологическую доступность и терапевтическую эффективность бактериофагов в таблетированной лекарственной форме, является давление прессования [5]. Оптимальное удельное давление прессования обеспечивает необходимые потребительские и фармацевтико-технологические свойства таблетированных фагопрепаратов (описание, прочность таблеток на раздавливание, истираемость, распадаемость, растворение), а также нормализует технико-экономические показатели, необходимые для производства таблеток (повышение производительности труда при меньших затратах сырья и энергии, увеличение технологического выхода готовой продукции, уменьшение износа пресс-инструмента и пр.). Поэтому в промышленности необходимы четкие критерии оптимизации режимов прессования, обеспечивающих оптимальные качественные характеристики таблеток.

**Цель работы** – изучение влияния технологического фактора давления прессования на качество таблеток с бактериофагом.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использован гранулят с комбинированным поливалентным «Интести-бактериофагом». Для получения гранулята использовалась

биологическая активная фармацевтическая субстанция стерильного фильтрата фаголизатов бактерий *Shigella flexneri* 1, 2, 3, 4, 6 сероваров, *Shigella sonnei*, *Salmonella paratyphi A*, *Salmonella paratyphi B*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella infantis*, *Salmonella choleraesuis*, *Salmonella oranienburg*, *Salmonella enteritidis*, энтеропатогенной *Escherichia coli* различных серогрупп, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*. Биологически активную фармацевтическую субстанцию сублимационно высушивали с добавлением вспомогательных веществ, гранулировали и опудривали. Модельные таблетки плоскоцилиндрической формы диаметром 7 мм и массой 170 мг получали методом прессования гранулята сухой биомассы бактериофага на лабораторном ручном гидравлическом таблеточном прессе при давлениях в диапазоне 30...210 МПа. Специфическая (литическая) активность модельных таблеток «Интести-бактериофаг» по методу Аппельмана составляла  $10^{-3,75 \pm 0,53}$ . Одна таблетка массой 170 мг эквивалентна 20 мл жидкого коммерческого препарата «Интести-бактериофаг».

Определение *геометрических размеров* таблеток проводили штангенциркулем с ценой деления 0,05 мм [6].

*Плотность* таблетки ( $\rho$ ) рассчитывали по формуле:

$$\rho = \frac{4m}{\pi d^2 h},$$

где  $\rho$  – объемная плотность таблетки;  $m$  – масса таблетки;  $d$  – диаметр таблетки;  $h$  – высота таблетки.

*Коэффициент уплотнения* ( $k$ ) рассчитывали по формуле:

$$k = \frac{\rho}{m},$$

где  $k$  – коэффициент уплотнения;  $\rho$  – объемная плотность модельных таблеток;  $m$  – насыпной вес исходного гранулята.

*Предел прочности* ( $G$ ) модельных таблеток плоскоцилиндрической формы оценивали по их прочности при разрушении сжатием в диаметральном направлении (на ребро). Предел прочности рассчитывали по формуле:

$$G = \frac{P}{dh},$$

где  $G$  – предел прочности, МН/м<sup>2</sup>;  $P$  – разрушающее усилие, Н;  $d$  – диаметр таблетки, м;  $h$  – высота таблетки, м.

Предел прочности должен укладываться в интервал 0,6...1,0 МН/м<sup>2</sup>. Значение предела прочности порядка 0,8 МН/м<sup>2</sup> оценивается как приемлемое для таблеток в качестве лекарственных форм. При этом условия таблетки сохраняют стабильный вес при хранении, фасовке, транспортировке и обладают надлежащей распадаемостью [6].

Качество кишечнорастворимых таблеток «Интести-бактериофаг» по показателю «описание» проводили согласно требованиям ОФС.1.4.1.0015.15, «распадаемость» – согласно ОФС.1.4.2.0013.15, «истираемость таблеток» – согласно ОФС.1.4.2.0004.15 на 12-лопастном фриабиляторе, «прочность таблеток на раздавливание» – согласно ОФС.1.4.2.0011.15 [7].

*Статистически обрабатывали* результаты с использованием компьютерной программы XLSTAT в соответствии с ОФС.1.1.0013.15 «Статистическая обработка результатов химического эксперимента» [7].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Технологический процесс производства таблетированных фагопрепаратов включает технологическую стадию прессования, параметры которой определяют качество

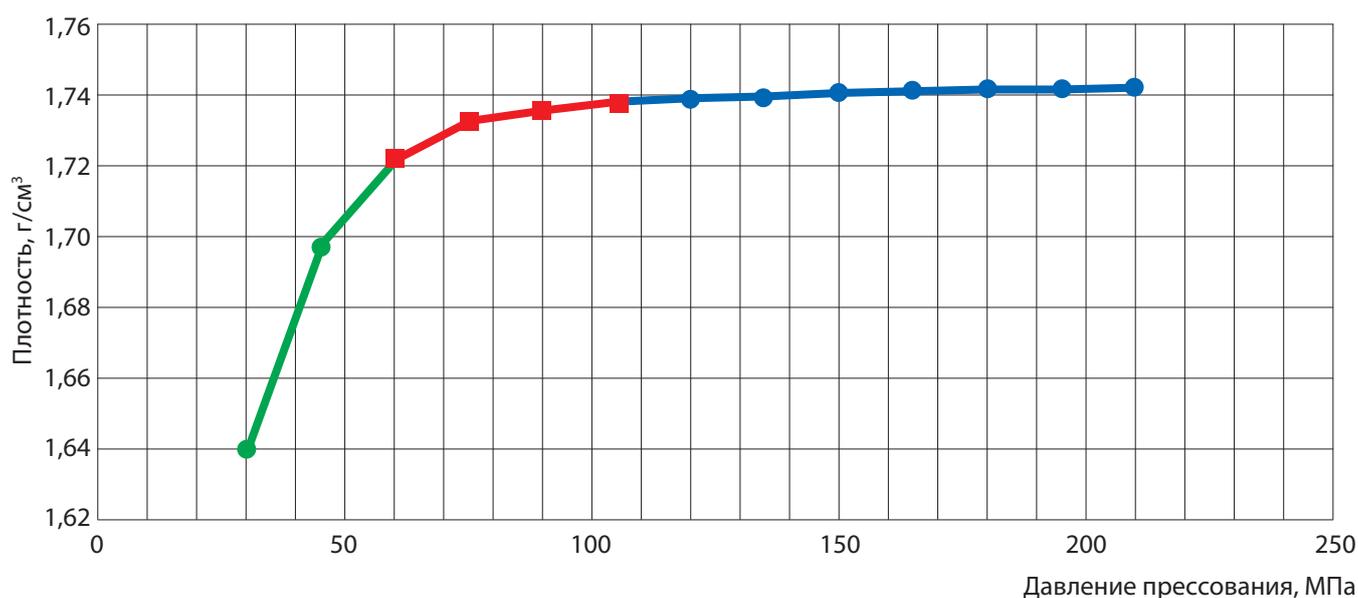
таблеток с бактериофагом. Технико-экономические показатели оптимизации режима прессования основаны на изучении упруго-пластических свойств таблетлируемой массы, которые влияют на фармацевтико-технологические характеристики таблеток (описание, пористость, расслоение, истираемость, прочность на раздавливание, распадаемость, растворение). Пластические свойства гранулята определяли путем анализа влияния давления прессования на плотность таблетки. Зависимость плотности модельных таблеток с комбинированным «Интести-бактериофагом» от давления прессования представлена рис. 1.

В эксперименте установлено, что с увеличением давления прессования повышается плотность таблетированной фармацевтической композиции. Полиномиальная функция давления прессования в интервале от 30 до 60 МПа имеет крутой угол подъема, происходит интенсивное нарастание плотности таблеток при относительно свободном перемещении частиц, занимающих пустоты. На данной стадии частицы гранулята сближаются и уплотняются без деформации – вследствие смещения частиц относительно

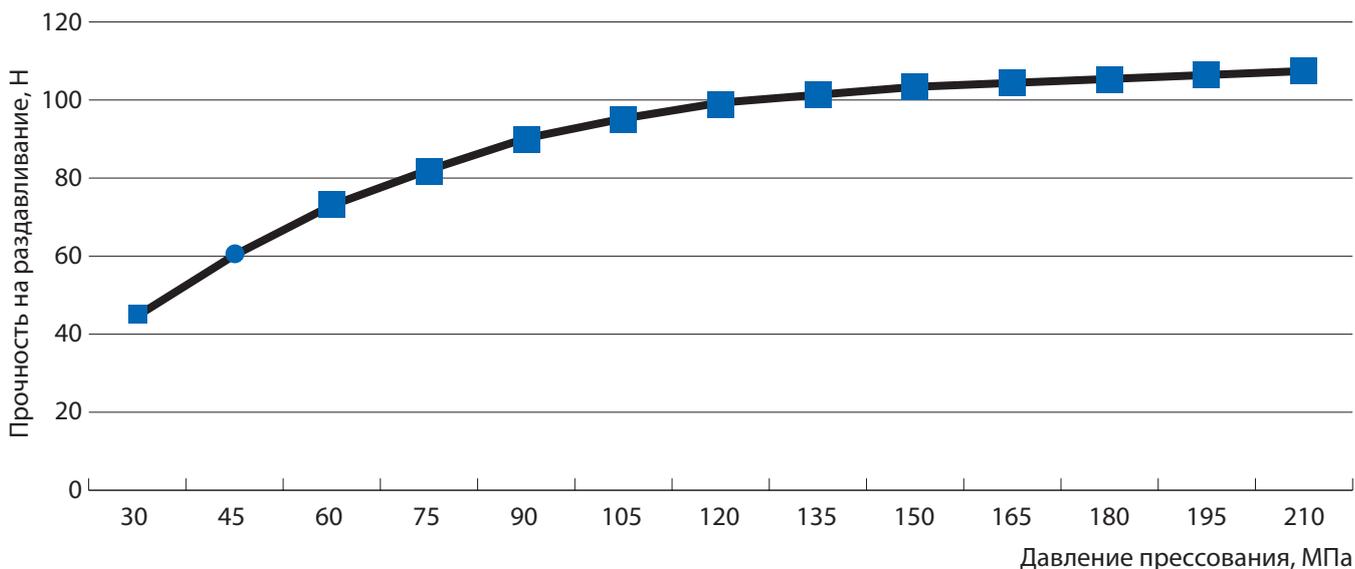
друг друга и заполнения пустот. В диапазоне от 60 до 105 МПа происходит интенсивное уплотнение материала за счет заполнения пустот и возникновения упругой, пластической и хрупкой деформации частиц порошка, что способствует образованию плотной компактной таблетки, обладающей достаточной механической прочностью. Полиномиальная функция давления прессования в интервале от 105 до 210 МПа выходит на плато. Возрастание давления прессования практически не влияет на плотность, происходит объемное сжатие с образованием компактного тела. При последующем увеличении давления прессования напряжения частиц достигают предела прочности, то есть деформации частиц и образования новых контактных поверхностей не происходит.

Таким образом, исследуемый гранулят обладает пластическими свойствами. Оптимальный диапазон давления прессования таблеток «Интести-бактериофаг» – от 60 до 105 МПа.

Механическая прочность таблеток обеспечивает потребительские свойства препарата (сохранение целостности таблетки при фасовке, транспортировке, хранении, а также извлечении из упаковки). Результаты исследования



**РИС. 1.** Влияние давления прессования на плотность таблеток «Интести-бактериофаг»

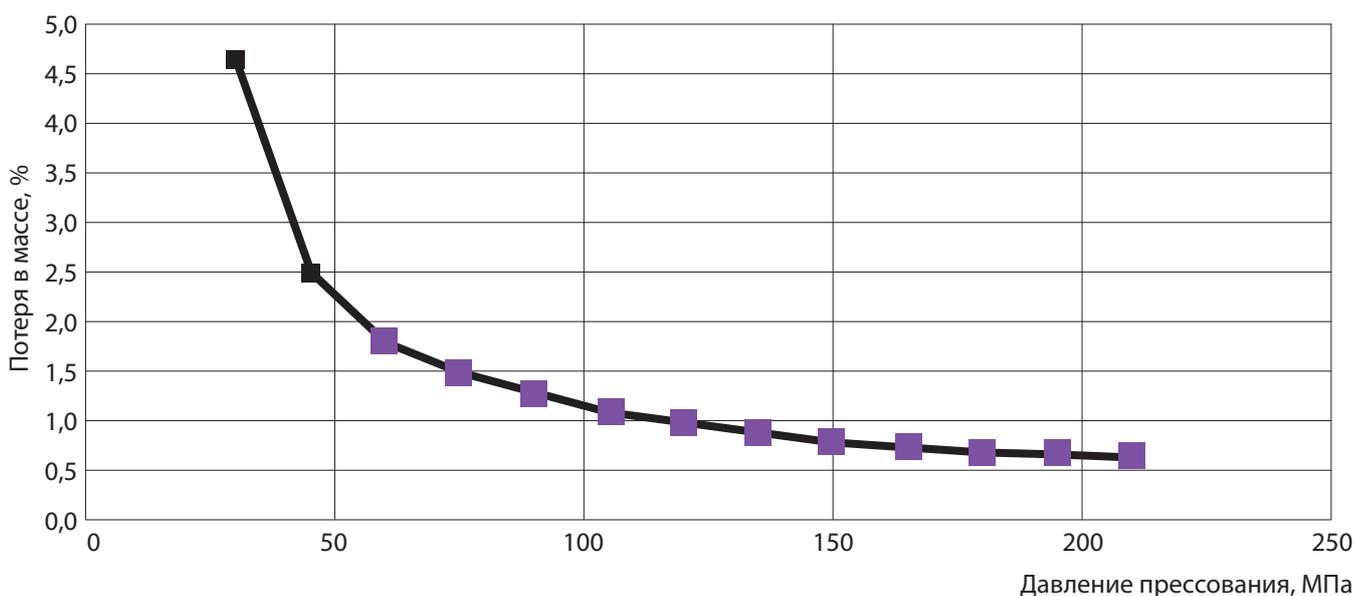


**РИС. 2.** Влияние давления прессования на прочность таблеток «Интести-бактериофаг» к раздавливанию

прочности таблеток «Интести-бактериофаг» при вертикальной ориентации в зависимости от давления прессования представлены на рис. 2.

Качество экспериментальных образцов таблеток «Интести-бактериофаг» при давлении прессования в диапазоне от 30 до 210 МПа соответствовало фармакопейным требованиям устойчивости таблеток к раздавливанию [7]. В процессе таблетирования гранулята

с бактериофагом при увеличении давления прессования прочность таблеток на раздавливание возрастает. При получении таблеток «Интести-бактериофаг» под действием давления от 30 до 45 МПа прочность варьировала от 45 до 60 Н, однако таблетки имели на поверхности мраморный рисунок, что не соответствует годности по показателю «описание». Оптимальный уровень лежит в диапазоне от 60 до 210 МПа.



**РИС. 3.** Влияние давления прессования на истираемость таблеток «Интести-бактериофаг»

Таблица

### РАСПАДАЕМОСТЬ ТАБЛЕТОК «ИНТЕСТИ-БАКТЕРИОФАГ»

Давление прессования, МПа	Распадаемость, мин.	
	хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М	фосфатный буферный раствор с pH 6,8
30	28÷36	-
60	> 60	35÷42
90	> 60	46÷51
120	> 60	> 60
150	> 60	> 60

Механическая прочность по испытанию на истираемость определяет качественные характеристики таблеток по фармацевтико-технологическим показателям: описание, однородность массы, распадаемость. Влияние давления прессования на истираемость таблеток «Интести-бактериофаг» представлено на рис. 3.

Анализ данных зависимости потери в массе таблеток при истирании от давления прессования показал, что при повышении давления прессования истираемость таблеток «Интести-бактериофаг» уменьшается, что говорит о прочности связей между частицами порошка в таблетке. Таблетки, полученные под действием давления прессования до 33 МПа, имели потерю в массе более 3%, что говорит о несоответствии доброкачественности фармакопейным требованиям. Установлено, что оптимальное давление прессования, обеспечивающее качество таблеток «Интести-бактериофаг» по показателю «истираемость», составляет более 60 МПа.

Распадаемость является фармацевтико-технологическим испытанием таблеток, позволяющим оценить твердую лекарственную форму по технологическим и биофармацевтическим критериям. Бактериофаги лабильны к гастроэнтеральным средам организма и подвергаются частичной инактивации кислой средой желудка, что приводит к снижению биологической доступности бактериофагов [8]. Исследования влияния давления прессования на желудочную резистентность таблеток «Интести-бактериофаг» представлено в таблице.

При повышении давления прессования увеличивается время распадаемости таблеток. У экспериментальных образцов, полученных под действием давления прессования до 30 МПа, желудочную резистентность таблетированной формы не наблюдали. Таблетки, спрессованные под действием давления 120 МПа и более, не обладали дезинтеграцией

в биологических жидкостях, что говорит о низкой биологической доступности бактериофага из таблетированной лекарственной формы. Таблетки, полученные под действием давления прессования от 60 до 90 МПа, выдерживают воздействие 0,1 М раствора хлороводородной кислоты в течение 1 часа и распадаются в буферном растворе в течение 35–51 мин., обеспечивая релиз бактериофагов из твердой лекарственной формы, что соответствует фармакопейным требованиям.

Таким образом, давление прессования в диапазоне от 60 до 90 МПа обеспечивает устойчивость таблеток «Интести-бактериофаг» в кислой среде и дезинтеграцию в фосфатном буферном растворе.

### ВЫВОДЫ

На основании экспериментальных данных определены параметры давления прессования таблеток «Интести-бактериофаг», которые обеспечивают биологическую доступность комбинированного бактериофага, доброкачественность таблеток и рациональные технико-экономические показатели производства.

Гранулят с комбинированным бактериофагом для таблетирования обладает пластическими свойствами. Оптимальный уровень давления прессования таблеток «Интести-бактериофаг» составляет от 60 до 90 МПа, что обеспечивает получение твердой лекарственной формы с желудочной резистентностью и приемлемым диапазоном прочности.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Саперкин Н.В., Ковалишена О.В., Квашнина Д.В., Раузендал Э., Схолтен Р. Эффективность использования бактериофагов для лечения и профилактики инфекции: систематический обзор // Журнал инфектологии. 2019; 11(4): 19–30. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2019-11-4-19-30>
2. Зурабов Ф., Жиленков Е. Характеристика четырех вирулентных бактериофагов *Klebsiella pneumoniae* и оценка их потенциального использования в комплексных препаратах фагов // Вирол. Ж. 18, 9 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12985-020-01485-w>
3. Рациональное применение бактериофагов в лечебной и противоэпидемической практике. Методические рекомендации. – Москва, 2022. – 32 с.
4. Грибкова Е.И., Цай А.Т., Головлева А.И. Изучение ассортимента фармацевтического рынка бактериофагов // Материалы МСНК «Студенческий научный форум 2023». 2020. №5. С. 98-100; URL: <https://publish2020.scienceforum.ru/ru/article/view?id=313> (дата обращения: 12.01.2023).
5. Сеткина С.Б., Хишова, О.М. Биофармацевтические аспекты технологии лекарственных средств и пути модификации биодоступности // Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2014; Т. 13, №4. С. 162–172.
6. Вальтер М.Б., Тютенков О.Л., Филиппин Н.А. Постадийный контроль в производстве таблеток. – М.: Медицина, 1982. – 208 с.
7. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV изд. Т. 2. – Москва, 2018. – 3262 с.
8. Ковязина Н.А., Функнер Е.В., Николаева А.М. и др. Технологические аспекты разработки капсул с бактериофагами // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация, 2015; 1. С. 132–136.

---



---

## THE EFFECT OF PRESSING PRESSURE ON THE QUALITY OF BACTERIOPHAGE TABLETS

**N.A. Kovyazina**

*Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russia*

*The article is devoted to the research of the influence of technological factor of pressing pressure on quality indexes of Intesti-Bacteriophage tablets. A comparative evaluation of the influence of pressing pressure on density, crush resistance, abrasibility and degradability has been carried out. On the basis of experimental data the parameters of pressing pressure of Intesti-Bacteriophage tablets which provide bioavailability of combined bacteriophage, good quality tablets and rational technical and economic indices of production are determined. Optimal level of pressing pressure is from 60 to 90 MPa.*

**Keywords:** Bacteriophage, granulate, pressing pressure, abrasion, strength, disintegration, tablets