

[https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4\(1\)-1612](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4(1)-1612)
УДК 615.453.42/578.81



Оригинальная статья / Research article

Фармацевтико-технологические исследования по разработке оптимального состава антибактериального препарата Секстафаг® (Пиобактериофаг поливалентный) капсулы

Н. А. Ковязина✉, А. М. Николаева, Е. В. Орлова

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России). 614990, Россия, г. Пермь, ул. Полевая, д. 2

✉ Контактное лицо: Ковязина Наталья Анатольевна. E-mail: natanat.pgfa@gmail.com

ORCID: Н. А. Ковязина – <https://orcid.org/0000-0001-6660-1165>; А. М. Николаева – <https://orcid.org/0000-0002-3160-518X>;
Е. В. Орлова – <https://orcid.org/0000-0003-0401-2546>.

Статья поступила: 16.10.2023

Статья принята в печать: 18.12.2023

Статья опубликована: 27.12.2023

Резюме

Введение. В настоящее время широко применяются жидкие комбинированные лечебно-профилактические бактериофаги, выпускаемые различными производителями. С целью расширения российского рынка высокоэффективными антибактериальными фагопрепаратами актуальным является разработка твердых дисперсных лекарственных форм бактериофагов в виде твердых капсул.

Цель. Оптимизация состава биомассы для инкапсулирования антибактериального препарата Секстафаг® (Пиобактериофаг поливалентный) капсулы.

Материалы и методы. Объектом исследования для разработки капсулированного антибактериального препарата является жидкий комбинированный поливалентный бактериофаг Секстафаг® (Пиобактериофаг поливалентный), представляющий смесь стерильных фильтратов шести фаголизатов бактерий *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Proteus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, энтеропатогенных *Escherichia coli*. Фармацевтико-технологические испытания проводили в соответствии с ГФ. Гранулят исследовали по показателям: описание, насыпная плотность, сыпучесть. Твердые капсулы Секстафаг® по показателям: однородность массы, распадаемость, кислотоустойчивость бактериофагов в капсулах, растворение. Литическую активность бактериофагов оценивали методом Аппельмана. Оптимизацию состава лекарственного препарата Секстафаг® в виде капсул проводили с помощью обобщенной функции желательности Харрингтона.

Результаты и обсуждение. С целью оптимизации состава биомассы для инкапсулирования были составлены фармацевтические композиции, состоящие из комбинированного бактериофага Секстафаг® и вспомогательных веществ. Изучено влияние вспомогательных веществ на технологические показатели качества смесей и капсул модельных составов. Согласно эмпирической системе предпочтений (желательности) выявлено, что оптимальными фармацевтико-технологическими характеристиками (описание гранулята, насыпная плотность, сыпучесть, однородность массы капсул, распадаемость, литическая активность, кислотоустойчивость бактериофага, растворение) обладает модельный состав, содержащий комбинированный поливалентный секстафаг, метилцеллюлозу, сорбит, лактозу, пектин, натрия альгинат, кальция карбонат, магния стеарат. Оригинальность разработанного состава Секстафаг® (Пиобактериофаг поливалентный) в виде капсул подтверждена патентом РФ № 2660355 «Антибактериальная фармацевтическая композиция для перорального применения, содержащая бактериофаги». Препарат Секстафаг® (Пиобактериофаг поливалентный) капсулы, стабилен при хранении в течение 18 месяцев при температуре от 2 до 8 °С.

Заключение. В результате проведенных комплексных фармацевтико-технологических исследований с использованием функции желательности Харрингтона разработан оптимальный состав антибактериального препарата Секстафаг® (Пиобактериофаг поливалентный) в виде твердых капсул № 2.

Ключевые слова: капсулы, оптимизация, рецептура, Секстафаг®, фармацевтико-технологические испытания

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Н. А. Ковязина – проведение основных этапов эксперимента фармацевтико-технологических и микробиологических исследований, анализ, интерпретация и обработка данных, написание статьи. А. М. Николаева – разработка концепции и дизайна фармацевтико-технологических и микробиологических исследований, анализ и интерпретация данных, написание статьи. Е. В. Орлова – анализ и интерпретация данных микробиологических исследований.

Для цитирования: Ковязина Н. А., Николаева А. М., Орлова Е. В. Фармацевтико-технологические исследования по разработке оптимального состава антибактериального препарата Секстафаг® (Пиобактериофаг поливалентный) капсулы. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2023;12(4–1):59–69. [https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4\(1\)-1612](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4(1)-1612)

Pharmaceutical-technological Studies on the Development of Optimal Composition of Antibacterial Preparation Sekstafag® (Piobacteriophage Polyvalent) Capsules

Natalia A. Kovyazina✉, Alevtina M. Nikolaeva, Ekaterina V. Orlova

© Ковязина Н. А., Николаева А. М., Орлова Е. В., 2023

© Kovyazina N. A., Nikolaeva A. M., Orlova E. V., 2023

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Perm State Pharmaceutical Academy" of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2, Poleyeva str., Perm, 614990, Russia

✉ **Corresponding author:** Natalia A. Kovyazina. **E-mail:** natanat.pgfa@gmail.com

ORCID: Natalia A. Kovyazina – <https://orcid.org/0000-0001-6660-1165>; Alevtina M. Nikolaeva – <https://orcid.org/0000-0002-3160-518X>; Ekaterina V. Orlova – <https://orcid.org/0000-0003-0401-2546>.

Received: 16.10.2023

Revised: 18.12.2023

Published: 27.12.2023

Abstract

Introduction. Nowadays liquid combined therapeutic and prophylactic bacteriophages produced by various manufacturers are widely used. In order to expand the Russian market with highly effective antibacterial phagopreparations it is urgent to develop solid dispersed dosage forms of bacteriophages in the form of solid capsules.

Aim. Optimization of biomass composition for encapsulation of antibacterial drug Sekstafag® (Piobacteriophage polyvalent) capsules.

Materials and methods. The object of research for the development of encapsulated antibacterial drug is liquid combined polyvalent bacteriophage Sekstafag® (Piobacteriophage polyvalent), which is a mixture of sterile filtrates of six phagolysates of bacteria *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Proteus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, enteropathogenic *Escherichia coli*. Pharmaceutical-technological tests were carried out according to GF. Granulate was investigated according to the following parameters: description, bulk density, friability. Solid capsules Sekstafag® were tested by the following parameters: mass uniformity, disintegration, acid resistance of bacteriophages in capsules, dissolution. The lytic activity of bacteriophages was evaluated by Appelman's method. Optimization of Sekstafag® drug formulation in the form of capsules was carried out using generalized Harrington's desirability function.

Results and discussion. In order to optimize the composition of biomass for encapsulation, pharmaceutical compositions consisting of combined bacteriophage Sekstafag® and auxiliary substances were prepared. The influence of excipients on the technological quality parameters of mixtures and capsules of model compositions was studied. According to the empirical system of preferences (desirability) it was revealed that the optimal pharmaceutical-technological characteristics (granulate description, bulk density, bulkiness, capsule mass uniformity, disintegrability, lytic activity, acid resistance of bacteriophage, dissolution) are possessed by the model composition containing combined polyvalent Sekstafag®, methylcellulose, sorbitol, lactose, pectin, sodium alginate, calcium carbonate, magnesium stearate. Originality of the developed composition Sekstafag® (Piobacteriophage polyvalent) in the form of capsules is confirmed by the patent of the Russian Federation № 2660355 "Antibacterial pharmaceutical composition for oral use containing bacteriophages". The drug Sekstafag® (Piobacteriophage polyvalent) capsules, is stable when stored for 18 months at temperatures from 2 to 8 °C.

Conclusion. As a result of the conducted complex pharmaceutical-technological research using Harrington's desirability function the optimal composition of antibacterial preparation Sekstafag® (Piobacteriophage polyvalent) in the form of hard capsules No. 2 was developed.

Keywords: capsules, optimization, formulation, Sekstafag®, pharmaceutical-technological tests

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Natalia A. Kovyazina – carrying out the main stages of the experiment of pharmaceutical-technological and microbiological research, analysis, interpretation and processing of data, writing the article. Alevtina M. Nikolaeva – development of the concept and design of pharmaceutical-technological and microbiological research, data analysis and interpretation, article writing. Ekaterina V. Orlova – analysis and interpretation of microbiological research data.

For citation: Kovyazina N. A., Nikolaeva A. M., Orlova E. V. Pharmaceutical-technological studies on the development of optimal composition of antibacterial preparation Sekstafag® (Piobacteriophage polyvalent) capsules. *Drug development & registration*. 2023;12(4–1):59–69. (In Russ.) [https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4\(1\)-1612](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4(1)-1612)

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на современные достижения мировой фармакологической промышленности в создании новых классов и групп антибиотиков, в последние годы наблюдается снижение их эффективности, что вызвано изменением генетического пула микроорганизмов под действием антибиотических веществ и,

как следствие, развитием антибиотикорезистентности [1–4]. Распространение лекарственной полирезистентности основных возбудителей раневых и кишечных инфекций, включая госпитальные условно-патогенные виды бактерий, возродило интерес клиницистов к фаготерапии [5–7]. Бактериофаги представляют собой вирусы, избирательно поражающие бактериальные клетки. Антибактериальный эффект

фагопрепаратов обусловлен внедрением генома фага в бактериальную клетку с последующим его размножением и лизисом инфицированной клетки. Вышедшие во внешнюю среду в результате лизиса бактериофаги повторно инфицируют и лизируют другие бактериальные клетки, действуя до полного уничтожения патогенных бактерий в очаге воспаления. Основными достоинствами препаратов бактериофагов являются высокая избирательная чувствительность к ним патогенной микрофлоры, сочетаемость со всеми видами традиционной антибактериальной терапии, отсутствие противопоказаний к применению.

В настоящее время в России активно применяются жидкие комбинированные лечебно-профилактические бактериофаги, выпускаемые различными производителями. Результаты клинического применения препаратов бактериофагов свидетельствуют о высокой эффективности, хорошей переносимости и безопасности [8–11].

С целью расширения российского рынка антибактериальных фагопрепаратов и повышения эффективности фагопрепаратов необходимо разрабатывать твердые дисперсные лекарственные формы бактериофагов в виде твердых желатиновых капсул [12, 13]. Капсулы – перспективная твердая дозированная лекарственная форма, имеющая ряд особенностей: хороший внешний вид, точность дозирования, обеспечивают стабильность бактериофагов, характеризуются высокой биологической доступностью, локализацию и пролонгацию эффекта, а также для придают препарату эстетичный товарный вид, удобны при транспортировке и хранении препарата [14, 15].

Цель исследования – оптимизация состава биомассы для инкапсулирования антибактериального комбинированного препарата Секстафаг® (Пиобактериофаг поливалентный) капсулы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы

Объекты исследования:

1. Активная фармацевтическая субстанция (АФС) – жидкий комбинированный поливалентный бактериофаг Секстафаг® (Пиобактериофаг поливалентный), представляющий смесь стерильных фильтратов шести фаголизатов бактерий *Staphylococcus* (*S. aureus*, *S. epidermidis*), *Streptococcus* (*St. pneumoniae*, *St. agalactiae*, *St. pyogenes*), *Proteus* (*P. vulgaris*, *P. mirabilis*), *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, энтеропатогенных *Escherichia coli*.
2. Вспомогательные вещества: метилцеллюлоза (Ph. Eur.), сорбитол (Ph. Eur.), лактоза многогидрат (молочный сахар) (Ph. Eur.), кальция карбонат (ГОСТ 4530-76), натрия альгинат (Ph. Eur.), пектин яблочный (ВФС 42-3433-99), магния стеарат (USP) (ТУ 6-09-161533-90), капсулы твердые желатиновые № 2 (производства «Cارسugel», Бельгия).

Методы

Фармацевтико-технологические испытания гранулята

Описание гранулята проводили визуально, оценивали однородность согласно ОФС.1.4.1.0004.15¹.

Насыпную плотность до и после уплотнения определяли согласно ОФС.1.4.2.0016.15² в градуированном цилиндре с встряхивающим устройством [16].

Коэффициент вибрационного уплотнения является фармацевтико-технологическим показателем порошка – критерием точности дозирования. Чем меньше коэффициент вибрационного уплотнения, тем выше точность дозирования [16]. Коэффициент вибрационного уплотнения определяли по насыпной плотности и рассчитывали по формуле:

$$K_v = (\rho_{\text{упл.}} - \rho) \div \rho,$$

где K_v – коэффициент вибрационного уплотнения; $\rho_{\text{упл.}}$ – насыпная плотность после уплотнения; ρ – насыпная плотность до уплотнения.

Сыпучесть определяли согласно ОФС.1.4.2.0016.15³ на вибрационном устройстве модели ВП-12А. с типовым размером выходного отверстия диаметр $15 \pm 0,01$ мм. Степень сыпучести гранулята оценивали по показателю скорость высыпания [16].

Фармацевтико-технологические испытания Секстафаг®, капсулы

Однородность массы капсул проводили весовым методом согласно ОФС 1.4.2.0009.15⁴ [16].

Распадаемость капсул определяли визуально согласно ОФС.1.4.1.0005.15⁵, ОФС 1.4.2.0013.15⁶ на при-

¹ ОФС.1.4.2.0016.15 «Гранулы». Государственная Фармакопея Российской Федерации XIV изд. Доступно по: <https://pharmacopoeia.ru/ofs-1-4-1-0004-15-granuly/?ysclid=lp6xithoh893701152>. Ссылка активна на 20.08.2023.

² ОФС.1.4.2.0016.15 «Степень сыпучести порошков». Государственная Фармакопея Российской Федерации XIV изд. Доступно по: <https://pharmacopoeia.ru/ofs-1-4-2-0016-15-stepen-sypuchesti-poroshkov/?ysclid=lnb7imjo2u259900407>. Ссылка активна на 21.08.2023.

³ ОФС.1.4.2.0016.15 «Степень сыпучести порошков». Государственная Фармакопея Российской Федерации XIV изд. Доступно по: <https://pharmacopoeia.ru/ofs-1-4-2-0016-15-stepen-sypuchesti-poroshkov/?ysclid=lnb7imjo2u259900407>. Ссылка активна на 21.08.2023.

⁴ ОФС 1.4.2.0009.15 «Однородность массы дозированных лекарственных форм». Государственная Фармакопея Российской Федерации XIV изд. Доступно по: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol2/47/> Ссылка активна на 21.05.2023.

⁵ ОФС.1.4.1.0005.15 «Капсулы». Государственная Фармакопея Российской Федерации XIV изд. Доступно по: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol2/47/> Ссылка активна на 21.05.2023.

⁶ ОФС 1.4.2.0013.15 «Распадаемость таблеток и капсул». Государственная Фармакопея Российской Федерации XIV изд. Доступно по: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol2/47/> Ссылка активна на 21.05.2023.

боре лабораторном идентификаторе процесса распадаемости «Качающаяся корзинка» [16].

Кислотоустойчивость бактериофагов в капсулах определяли путем выдерживания образца твердой капсулы в течении 1 часа 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты с последующей нейтрализацией и определением специфической активности бактериофагов по методу Аппельмана согласно ОФС.1.7.1.0002.15¹ [16].

Растворение капсул определяли согласно ОФС.1.4.2.0014.15² на приборе «Вращающаяся корзинка». В качестве среды растворения использовали воду очищенную (37 ± 0,5) °С. Через 45 минут определяли специфическую активность бактериофагов по методу Аппельмана согласно ОФС.1.7.1.0002.15³.

Специфическую (литическую) активность препарата Секстафаг® (Пиобактериофаг поливалентный) проводили в соответствии с ОФС.1.7.1.0002.15⁴ по методу Аппельмана (отрицательная степень десятичного разведения от 10⁻¹ до 10⁻⁴, вызывающая полный лизис культуры)⁵. Одну капсулу растворяли в 20 мл стерильного бульона, взятом для титрования, при температуре (37 ± 1) °С. Для контроля использовали штаммы *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Proteus spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* различных серовариантов. Литическую активность оценивали визуально после инкубирования в течение 18–20 ч при 37 °С по величине отрицательной степени десятичного разведения от 10⁻¹ до 10⁻⁵, вызывающая полный лизис культуры. Проявление лизиса культур оценивали визуально и регистрировали по четырехкестной системе, выражая в баллах. Сопоставляя суммарное количество баллов в опытной и контрольной пробах

¹ ОФС.1.7.1.0002.15 «Бактериофаги лечебно-профилактические». Государственная Фармакопея Российской Федерации XIV изд. Доступно по: <https://pharmacopoeia.ru/ofs-1-7-1-0002-15-bakteriophagi-lechebno-profilakticheskie/?ysclid=lnb81v4wz97092787>. Ссылка активна на 20.08.2023.

² ОФС.1.4.2.0014.15 «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм». Государственная Фармакопея Российской Федерации XIV изд. Доступно по: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol2/47/> Ссылка активна на 21.05.2023.

³ ОФС.1.7.1.0002.15 «Бактериофаги лечебно-профилактические». Государственная Фармакопея Российской Федерации XIV изд. Доступно по: <https://pharmacopoeia.ru/ofs-1-7-1-0002-15-bakteriophagi-lechebno-profilakticheskie/?ysclid=lnb81v4wz97092787>. Ссылка активна на 20.08.2023.

⁴ ОФС.1.7.1.0002.15 «Бактериофаги лечебно-профилактические». Государственная Фармакопея Российской Федерации XIV изд. Доступно по: <https://pharmacopoeia.ru/ofs-1-7-1-0002-15-bakteriophagi-lechebno-profilakticheskie/?ysclid=lnb81v4wz97092787>. Ссылка активна на 20.08.2023.

⁵ Правила проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза (утв. Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 89). Доступно по: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71446406/#ixzz5lQNfBo8I>. Ссылка активна на 17.04.2021.

вычисляли процент сохранения активности фаговых компонентов и их среднее значение.

Оптимизацию состава антибактериального лекарственного препарата Секстафаг® (Пиобактериофаг поливалентный) капсулы проводили с помощью функции желательности Харрингтона [17–19]. Основой обобщения характеристик лекарственного препарата является преобразование натуральных значений частных параметров различной физической сущности и размерности в единую безразмерную шкалу желательности (предпочтительности). Назначение шкалы заключается в установлении соответствия между показателями качества и субъективными оценками желательности исследователя (предпочтительности). Соответствие между отношениями предпочтения в эмпирической и числовой системах представлены в таблице 1.

Таблица 1. Соответствие между отношениями предпочтения в эмпирической и числовой системах

Table 1. Correspondence between preference relations in empirical and numerical systems

Эмпирическая система предпочтений (желательность) Empirical preference system (desirability)	Наименование уровня эмпирической системы предпочтений Name of the level of the empirical system of preferences	Числовая система предпочтений Numerical preference system
Очень хорошо Very good	Высокий High	1,00 ÷ 0,80
Хорошо Fine	Выше среднего Above average	0,79 ÷ 0,64
Удовлетворительно Satisfactorily	Средний Average	0,63 ÷ 0,37
Плохо Badly	Сниженный Reduced	0,36 ÷ 0,20
Очень плохо Very bad	Низкий Short	0,19 ÷ 0,00

Числовая система предпочтений, представленная в таблице 1, является безразмерной шкалой желательности, разработанной Харрингтоном. Значения шкалы обозначаются d (от фр. *desirable* – желательный). Значение i -го частного отклика, переведенное в безразмерную шкалу желательности, обозначается d_i (i равно 1, 2, ..., n) и называется частной желательностью. Шкала желательности имеет интервал от нуля до единицы. Значение d_i равное 0, соответствует абсолютному неприемлемому уровню данного свойства, а значение d_i равное 1 – самому лучшему значению свойства. Значение d_i равное 0,37 обычно соответствует границе допустимых значений. Обобщенную функцию желательности (D) рассчитывают, как среднее геометрическое частных желательностей по формуле:

$$D = \sqrt[n]{d_1 \times d_2 \times \dots \times d_i \times \dots \times d_n}.$$

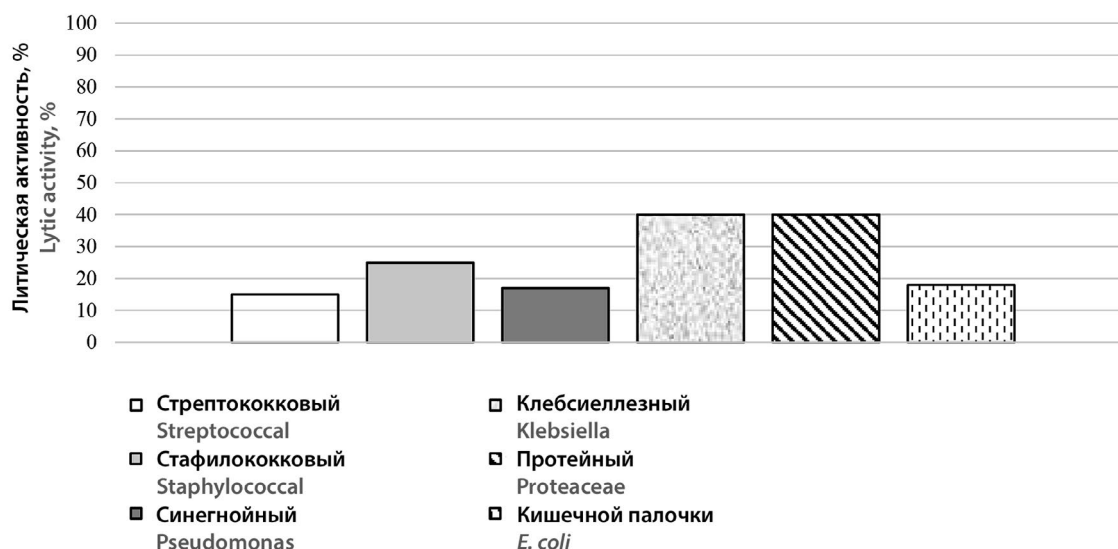


Рисунок 1. Кислотоустойчивость бактериофагов после воздействия 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты (титр 10^{-2})
Figure 1. Acid resistance of bacteriophages after exposure to 0.1 M hydrochloric acid solution (titer 10^{-2})

Стабильность специфической активности фагопрепарата, обеспечивающуюся сохранением достаточной концентрации фаговых частиц на протяжении регламентированного срока годности оценивали путем хранения разработанных капсул Секстафаг® (Пиобактериофаг поливалентный) в полимерном герметичном флаконе с навинчивающейся крышкой при температуре от +2 до +8 °C в течение 18 месяцев. Проверку показателей качества препарата при долгосрочных испытаниях проводили через каждые 3 месяца, определяя специфическую активность¹ по методу Аппельмана согласно ОФС.1.7.1.0002.15².

Статистическую обработку результатов обобщали и анализировали в соответствии с ОФС.1.1.0013.15³. Компьютерная обработка проводилась с использованием электронных таблиц Excel и программы BioStat для Windows, версия 4.03.

¹ Правила проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза (утв. Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 89). Доступно по: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71446406/#ixzz5lQNfBo8l>. Ссылка активна на 17.04.2021.

² ОФС.1.7.1.0002.15 «Бактериофаги лечебно-профилактические». Государственная Фармакопея Российской Федерации XIV изд. Доступно по: <https://pharmacopoeia.ru/ofs-1-7-1-0002-15-bakteriophagi-lechebno-profilakticheskie/?ysclid=lnb81v4wz97092787>. Ссылка активна на 20.08.2023.

³ ОФС.1.1.0013.15 «Статистическая обработка результатов химического эксперимента». Государственная Фармакопея Российской Федерации XIV изд. Доступно по: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol2/47/> Ссылка активна на 21.05.2023.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Твердые лекарственные формы бактериофагов требуют интегрированного подхода к конструированию оптимальной лиофилизированной композиции референтного антибактериального лекарственного препарата Секстафаг® (Пиобактериофаг поливалентный) капсулы, обеспечивающей необходимые фармацевтико-технологические и биофармацевтические свойства, так как бактериофаги лабильны к действию технологических факторов производства: инактивируются при взаимодействии с вспомогательными веществами, при воздействии электро-магнитного излучения, при механическом воздействии оборудованием (перемешивание, протирание, вибрации) лабильны к высушиванию и прочее [20, 21].

Оценка кислотоустойчивости жидкого комбинированного препарата Секстафаг® (Пиобактериофаг поливалентный) «*in vitro*» воздействием в течение 1 ч 0,1 М хлористоводородной кислоты выявила падение специфической активности всех компонентов комплексного бактериофага более, чем в 1 000 000 раз (рисунок 1).

Первостепенной задачей при разработке сухих твердых лекарственных форм бактериофагов является стабилизация фагов в фармацевтической композиции. С целью создания биомассы для инкапсулирования, содержащей комбинированный бактериофаг использовали поликомпонентный состав вспомогательных веществ, способный стабилизировать лабильные компоненты бактериофага, обеспечить желудочную резистентность бактериофага и дезинтеграцию лекарственной формы в биологических жидкостях [20–22].

Для создания твердой дисперсной системы изменяли смеси матрицеобразующих и кристаллических наполнителей. Матрицеобразующие компоненты (метилцеллюлоза, натрия альгинат, пектин яблочный) иммобилизуют комбинированный бактериофаг защитной полимерной оболочкой и улучшают дезинтегрирующие свойства [23, 24]. Кристаллические наполнители: сорбитол и лактоза моногидрат являются источником питательных веществ, а кальция карбонат основной обеспечивает биопротекторный эффект при сушке бактериофагов [25, 26].

Модельные составы биомассы для инкапсулирования представлены в таблице 2.

Твердую дисперсную систему комбинированного бактериофага Секстафаг® (Пиобактериофаг поливалентный), получали методом «удаления растворителя». Стерильные фильтраты фаголизатов комплексных поливалентных бактериофагов с титром не менее 10^{-5} концентрировали в 10–100 раз с помощью мембранной ультрафильтрации до титра по Апфельману не менее 10^{-6} , подвергали стерилизующей фильтрации через микропористые мембраны (капсулы) с размером пор 0,45; 0,2 мкм. Для получения модельных составов капсул Секстафаг® (Пиобактериофаг поливалентный) отмеривали необходимое количество комбинированного бактериофага и отвешивали вспомогательные вещества по соответствующим прописям (см. таблицу 2). Целевые добавки перед введением в бактериофаг предварительно стерилизовали в сушильно-стерилизационном шкафу. Жидкий бактериофаг гомогенизировали со вспомогательными веществами (метилцеллюлоза, сорби-

тол, лактоза моногидрат), а затем смешиванием с кальция карбонатом основным, натрия альгинатом, пектином яблочным. Полученную биомассу выкладывали в кассеты и удаляли растворитель путем лиофильной сушки в сублимационной установке до влажности 1–4 %. Твердую дисперсную биомассу с комбинированным бактериофагом гранулировали, опудривали стерильной массой целевых добавок (вспомогательных антифрикционных веществ – магния стеарата), тщательно перемешивали, инкапсулировали в твердые капсулы, капсулы обеспыливали.

Параметрами оптимизации модельных составов биомассы с комбинированным бактериофагом служили фармацевтико-технологические характеристики гранулята Секстафаг® для инкапсулирования – [описание (d_1), насыпная плотность (d_2), коэффициент вибрационного уплотнения (d_3), сыпучесть (d_4)] и фармацевтико-технологические характеристики твердых капсул Секстафаг® [однородность массы капсул (d_5), распадаемость (d_6), исходная литическая активность бактериофага в капсулах (d_7), кислотоустойчивость бактериофага в капсулированной фармацевтической композиции (d_8), растворение (d_9)] (таблица 3).

По внешнему виду гранулированные модельные составы представляли собой сыпучие порошки белосерого или серовато-бежевого цвета. При рассмотрении невооруженным глазом однородную структуру наблюдали у порошков модельных составов № 3, 4, 7, 8, 11, 12, 15, 16. Анализ компонентов рецептуры фармацевтических композиции Секстафаг® показал, что однородную структуру грануляту придает наличие натрия альгината.

Таблица 2. Рецепт формулы фармацевтических композиций Секстафаг®

Table 2. Formulation of pharmaceutical compositions Sekstafag®

№ состава Composition No.	Вспомогательные вещества Excipients							АФС AFS
	Метилцеллюлоза Methylcellulose	Лактоза Lactose	Сорбит Sorbitol	Кальция карбонат Calcium carbonate	Натрия альгинат Sodium alginate	Пектин яблочный Apple pectin	Магния стеарат Magnesium stearate	Секстафаг Sekstafag
1				96,00			1,00	3,00
2				94,00		2,00	1,00	3,00
3				91,00	5,00		1,00	3,00
4				89,00	5,00	2,00	1,00	3,00
5	2,00			94,00			1,00	3,00
6	2,00			91,00		2,00	1,00	3,00
7	2,00			88,00	5,00		1,00	3,00
8	2,00			87,00	5,00	2,00	1,00	3,00
9		30,00	5,00	61,00			1,00	3,00
10		30,00	5,00	59,00		2,00	1,00	3,00
11		30,00	5,00	56,00	5,00		1,00	3,00
12		30,00	5,00	54,00	5,00	2,00	1,00	3,00
13	2,00	30,00	5,00	59,00			1,00	3,00
14	2,00	30,00	5,00	57,00		2,00	1,00	3,00
15	2,00	30,00	5,00	54,00	5,00		1,00	3,00
16	2,00	30,00	5,00	52,00	5,00	2,00	1,00	3,00

Таблица 3. Влияние рецептуры твердой фармацевтической композиции на фармацевтико-технологические характеристики капсул Секстафэг®

Table 3. Effect of the formulation of a solid pharmaceutical composition on the pharmaceutical and technological characteristics of Sekstafag® capsules

№ состава Composition No.	Фармацевтико-технологические характеристики Pharmaceutical and technological characteristics									Желательность (D) Desirability (D)
	Гранулят Секстафэг® Sekstafag® granulate				Твердые капсулы Секстафэг® Sekstafag® hard capsules					
	Описание гранулята Description of granulate	Насыпная плотность, (X ± ΔX) г/мл Bulk density, (X ± ΔX) g/ml	Коэффициент вибрационного уплотнения Vibration compaction coefficient	Сыпучесть Flowability	Однородность массы капсул Uniformity of capsule mass	Распадаемость, мин Disintegration, min	ЛА, (титр 10 ⁻³ -10 ⁻⁴), % LA, (titer 10 ⁻³ -10 ⁻⁴), %	ЛА после воздействия кислоты, (титр 10 ⁻² -10 ⁻³), % LA after exposure to acid, (titer 10 ⁻² -10 ⁻³), %	Растворение, % Dissolution, %	
	d ₁	d ₂	d ₃	d ₄	d ₅	d ₆	d ₇	d ₈	d ₉	
1	Неоднородный Heterogeneous	0,720 ± 0,015	0,16	1,8 ± 0,6	0 из 20 0 out of 20	<30	54,1	24,3	100	0,00 Очень плохо Very bad
	0,00	0,00	0,53	0,21	1,00	1,00	0,18	0,00	1,00	
2	Неоднородный Heterogeneous	0,540 ± 0,016	0,28	3,5 ± 0,4	0 из 20 0 out of 20	<30	28,3	52,8	92	0,00 Очень плохо Very bad
	0,00	0,64	0,18	0,41	1,00	1,00	0,00	0,06	1,00	
3	Однородный Homogeneous	0,585 ± 0,015	0,22	5,8 ± 0,5	0 из 20 0 out of 20	>30	29,5	41,5	40	0,00 Очень плохо Very bad
	1,00	0,64	0,35	0,67	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
4	Однородный Homogeneous	0,635 ± 0,014	0,16	7,6 ± 0,4	0 из 20 0 out of 20	>30	32,4	43,8	20	0,00 Очень плохо Very bad
	1,00	0,64	0,53	0,88	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
5	Неоднородный Heterogeneous	0,460 ± 0,016	0,32	3,1 ± 0,3	1 из 20 1 out of 20	<30	92,4	36,4	100	0,00 Очень плохо Very bad
	0,00	0,00	0,06	0,36	1,00	1,00	0,85	0,00	1,00	
6	Неоднородный Heterogeneous	0,510 ± 0,013	0,30	9,8 ± 3,0	1 из 20 1 out of 20	<30	72,2	66,1	95	0,00 Очень плохо Very bad
	0,00	0,00	0,12	1,00	1,00	1,00	0,43	0,32	1,00	
7	Однородный Homogeneous	0,530 ± 0,014	0,26	5,5 ± 0,4	0 из 20 0 out of 20	<30	53,8	38,9	75	0,00 Очень плохо Very bad
	1,00	0,00	0,24	0,64	1,00	1,00	0,08	0,00	1,00	
8	Однородный Homogeneous	0,635 ± 0,016	0,27	7,1 ± 0,5	0 из 20 0 out of 20	<30	66,2	52,7	80	0,00 Очень плохо Very bad
	1,00	0,64	0,21	0,83	1,00	1,00	0,32	0,05	1,00	
9	Неоднородный Heterogeneous	0,710 ± 0,014	0,18	3,2 ± 0,3	0 из 20 0 out of 20	<30	86,3	38,2	100	0,00 Очень плохо Very bad
	0,00	0,00	0,47	0,37	1,00	1,00	0,79	0,00	1,00	
10	Неоднородный Heterogeneous	0,566 ± 0,011	0,33	6,2 ± 0,8	0 из 20 0 out of 20	<30	95,2	78,2	95	0,00 Очень плохо Very bad
	0,00	0,64	0,03	0,72	1,00	1,00	0,90	0,77	1,00	
11	Однородный Homogeneous	0,590 ± 0,010	0,20	5,6 ± 0,9	1 из 20 1 out of 20	>30	90,6	86,1	60	0,00 Очень плохо Very bad
	1,00	0,64	0,41	0,65	1,00	0,00	0,81	0,73	0,00	
12	Однородный Homogeneous	0,612 ± 0,012	0,20	7,3 ± 0,7	1 из 20 1 out of 20	<30	89,1	89,6	80	0,80 Хорошо Fine
	1,00	0,64	0,41	0,85	1,00	1,00	0,79	0,79	1,00	
13	Неоднородный Heterogeneous	0,455 ± 0,015	0,34	9,0 ± 1,9	2 из 20 2 out of 20	<30	95,8	41,2	100	0,00 Очень плохо Very bad
	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	1,00	0,92	0,00	1,00	

№ состава Composition No.	Фармацевтико-технологические характеристики Pharmaceutical and technological characteristics									Желательность (D) Desirability (D)
	Гранулят Секстафаг® Sekstafag® granulate				Твердые капсулы Секстафаг® Sekstafag® hard capsules					
	Описание гранулята Description of granulate	Насыпная плотность, (X ± ΔX) г/мл Bulk density, (X ± ΔX) g/ml	Коэффициент вибрационного уплотнения Vibration compaction coefficient	Сыпучесть Flowability	Однородность массы капсул Uniformity of capsule mass	Распадаемость, мин Disintegration, min	ЛА, (титр 10 ⁻³ -10 ⁻⁴), % LA, (titer 10 ⁻³ -10 ⁻⁴), %	ЛА после воздействия кислоты, (титр 10 ⁻² -10 ⁻³), % LA after exposure to acid, (titer 10 ⁻² -10 ⁻³), %	Растворение, % Dissolution, %	
	d ₁	d ₂	d ₃	d ₄	d ₅	d ₆	d ₇	d ₈	d ₉	
14	Неоднородный Heterogeneous	0,462 ± 0,017	0,32	5,6 ± 0,5	2 из 20 2 out of 20	<30	88,7	79,8	92	0,00 Очень плохо Very bad
	0,00	0,00	0,06	0,65	1,00	1,00	0,78	0,60	1,00	
15	Однородный Homogeneous	0,484 ± 0,010	0,22	6,9 ± 0,4	1 из 20 1 out of 20	<30	83,6	76,3	65	0,00 Очень плохо Very bad
	1,00	0,00	0,35	0,80	1,00	1,00	0,69	0,51	0,00	
16	Однородный Homogeneous	0,627 ± 0,017	0,20	7,1 ± 0,5	1 из 20 1 out of 20	<30	95,3	96,9	95	0,84 Очень хорошо Very good
	1,00	0,64	0,41	0,83	1,00	1,00	0,91	0,94	1,00	

Показатель насыпной плотности биомассы модельных составов с уплотнением влияет на объем заполнения твердых желатиновых капсул. Для наполнения капсул биомассой для капсулирования использовали твердые желатиновые капсулы № 2 вместимостью 0,37 мл. Планируемая дозировка биомассы, эквивалентная 20 мл жидкого коммерческого препарат Секстафаг® (Пиобактериофаг поливалентный), в 1 капсуле размером № 2 – 220 мг, что соответствует оптимальной насыпной плотности $0,595 \text{ г/мл}$ с диапазоном ($0,536 \div 0,655$) г/мл. Согласно эмпирической системе предпочтений (желательности) по показателю насыпная плотность «хорошо» использовать модельные составы № 2, 3, 4, 8, 10, 11, 12, 16.

Коэффициент вибрационного уплотнения является технологическим показателем гранулята – критерием точности дозирования. Математический расчет показал удовлетворительную желательность использования модельных составов № 1, 4, 9, 11, 12, 15, 16.

Сыпучесть – это комплексная технологическая характеристика, характеризующая способность гранулята обеспечивать равномерное заполнение матричного канала, что влияет на точность дозирования и однородность массы капсул. Все модельные составы обладали сыпучестью. Согласно эмпирической системе предпочтений (желательности) по показателю сыпучесть «очень хорошо» использовать модельные составы № 4, 6, 8, 12, 13, 15, 16.

Фармацевтико-технологические испытания твердых капсул Секстафаг® (Пиобактериофаг поливалентный) по показателю «Однородность массы капсул» показали, что все модельные составы соответствуют требованиям ОФС 1.4.2.0009.15¹.

Изучение распадаемости твердых капсул модельных композиций, показало, что составы № 3, 4, 11 не способны дезинтегрировать в биологических жидкостях.

Литическая активность модельных фармацевтических композиций капсул Секстафаг® (Пиобактериофаг поливалентный) в разведении 10^3-10^4 варьировала от 28,3 до 95,8 % (таблица 3, рисунок 2). Исходная литическая активность в капсулах соответствовала желательности у составов № 5, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, содержащих сорбитол и лактозы моногидрат.

Изучение кислотоустойчивости комбинированного бактериофага Секстафаг® (Пиобактериофаг поливалентный) в разведении 10^2-10^3 показало варьирование литической активности от 24,3 до 96, % (таблица 3, рисунок 2). Согласно эмпирической системе предпочтений (желательности) по показателю кислотоустойчивость бактериофага в модельных композициях капсул, составы № 10, 11, 12, 14,

¹ ОФС 1.4.2.0009.15 «Однородность массы дозированных лекарственных форм». Государственная Фармакопея Российской Федерации XIV изд. Доступно по: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol2/47/> Ссылка активна на 21.05.2023.

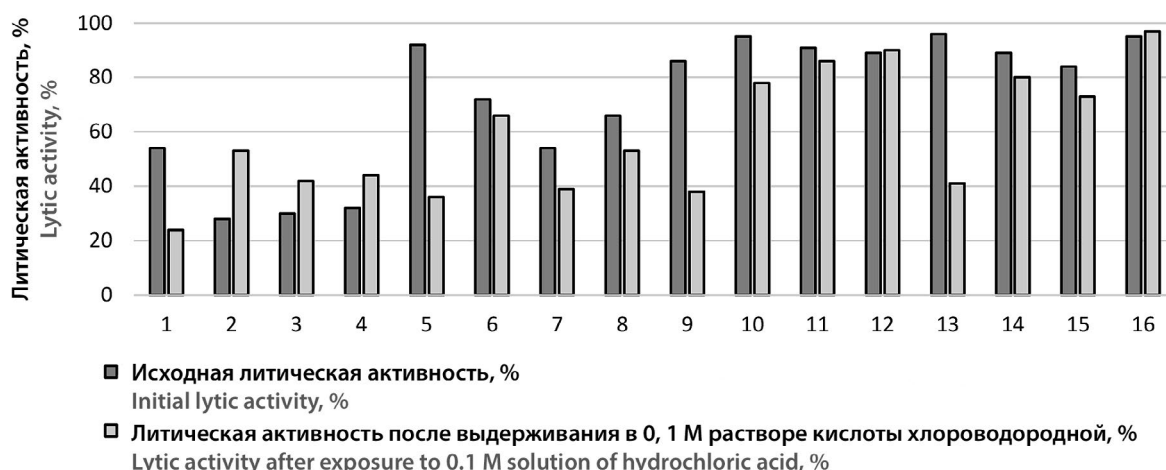


Рисунок 2. Литическая активность модельных композиций капсул Секстафаг® (Пиобактериофаг поливалентный)

Figure 2. Lytic activity of model compositions of Sekstafag® capsules (Piobacteriophage polyvalent)

15, 16 придают желудочную резистентность комбинированному бактериофагу. Анализ компонентов рецептуры фармацевтических композиции Секстафаг® (Пиобактериофаг поливалентный) показал, что кислотоустойчивость составов придают наличие сорбитола, лактозы моногидрата, натрия альгината и пектина.

Таким образом, стабильность бактериофага в кислой среде желудочного сока обеспечивает наличие полимера (натрия альгината и пектина), который при получении твердой дисперсии обволакивает бактериофаг вместе с питательными веществами.

Испытание капсул модельных составов по качественной характеристике «Растворение» показало, что наличие натрия альгината придает пролонгированный эффект высвобождения бактериофагов в среду растворения.

Фармацевтико-технологические характеристики антибактериального комбинированного препарата Секстафаг® (Пиобактериофаг поливалентный) в форме твердой капсулы № 2 рандомизировали с использованием функции желательности Харрингтона, позволяющую сравнить показатели на промежутке эффективных значений шкалы предпочтений. Интегральная оценка полученных результатов показала, что оптимальными фармацевтико-технологическими свойствами обладает модельный состав № 16 (см. таблицу 2), содержащий комбинированный поливалентный секстафаг, метилцеллюлозу, сорбит, лактозу, пектин, натрия альгинат, кальция карбонат, магния стеарат. Оригинальность разработанного состава Секстафаг® (Пиобактериофаг поливалентный) капсулы подтверждена патентом РФ № 2660355 «Антибактериальная фармацевтическая композиция для перорального применения, содержащая бактериофаги».

Одним из критериев биологической эффективности является стабильность бактериофага в процессе хранения. Результаты совместимости биологически

активной фармацевтической субстанции (комбинированного бактериофага Секстафаг®) и вспомогательных веществ при температуре от 2 до 8 °С представлены в таблице 4.

В результате наблюдения установлено, что при хранении разработанного референтного лекарственного препарата в полимерной герметичной упаковке (полимерная банка с винтовой крышкой и силикагелевой вставкой), в защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С капсулы Секстафаг® (Пиобактериофаг поливалентный) стабильны в течение 18 месяцев, что подтверждает совместимость фармацевтической композиции разработанного препарата с первичной упаковкой и высокую биологическую эффективность на протяжении регламентированного срока годности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных комплексных фармацевтико-технологических исследований с использованием функции желательности Харрингтона разработан оптимальный высокоэффективный состав антибактериального лекарственного препарата Секстафаг® (Пиобактериофаг поливалентный) в виде твердых капсул № 2. Оригинальность разработанного состава Секстафаг® (Пиобактериофаг поливалентный) в виде капсул подтверждена патентом РФ № 2660355 «Антибактериальная фармацевтическая композиция для перорального применения, содержащая бактериофаги». Препарат Секстафаг® (Пиобактериофаг поливалентный) капсулы, стабилен при хранении в течение 18 месяцев при температуре от 2 до 8 °С.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андриков Б. Г., Сомова Л. М., Ляпун И. Н., Бынина М. П., Матосова Е. В. Особенности изменений спектров жирных кислот бактерий семейства Enterobacteriaceae в процессе форми-

Таблица 4. Стабильность препарата Секстафэг® (Пиобактериофаг поливалентный) капсулы в процессе хранения при температуре от 2 до 8 °С

Table 4. Stability of the drug Sekstafag® (Piobacteriophage polyvalent) capsules during storage at temperatures from 2 to 8 °C

Бактериофаг Bacteriophage	Хранение, мес. Storage, months							
	0	2	3	6	9	12	15	18
Стафилококковый Staphylococcal	10 ⁻⁶	10 ^{-5,9}	10 ^{-5,9}	10 ^{-5,5}	10 ^{-4,8}	10 ^{-3,8}	10 ^{-3,6}	10 ^{-3,6}
Стрептококковый Streptococcal	10 ⁻⁶	10 ^{-5,9}	10 ^{-5,8}	10 ^{-5,3}	10 ^{-4,0}	10 ^{-3,8}	10 ^{-3,7}	10 ^{-3,7}
Синегнойный Pseudomonas	10 ⁻⁶	10 ^{-5,9}	10 ^{-5,9}	10 ^{-5,2}	10 ^{-4,4}	10 ^{-4,2}	10 ^{-4,2}	10 ^{-4,2}
Клебсиеллезный Klebsiella	10 ⁻⁶	10 ^{-5,9}	10 ^{-5,9}	10 ^{-5,7}	10 ^{-5,0}	10 ^{-4,6}	10 ^{-4,5}	10 ^{-4,5}
Колифаг Coliphage	10 ⁻⁶	10 ^{-5,7}	10 ^{-5,7}	10 ^{-4,9}	10 ^{-3,8}	10 ^{-3,5}	10 ^{-3,5}	10 ^{-3,5}
Протейный Proteaceae	10 ⁻⁶	10 ^{-5,7}	10 ^{-5,7}	10 ^{-5,0}	10 ^{-4,0}	10 ^{-3,6}	10 ^{-3,5}	10 ^{-3,5}

- рования устойчивых (дормантных) клеточных форм. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2020;97(3):401–412. DOI: 10.36233/0372-9311-2020-97-5-2.
- Кузьменков А. Ю. Мониторинг антибиотикорезистентности: обзор информационных ресурсов. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020;19(2):163–170. DOI: 10.20538/1682-0363-2020-2-163-170.
 - Новикова И. Е., Садеева З. 3., Алябьева Н. М., Самойлова Е. А., Карасева О. В., Янюшкина О. Г., Лазарева А. В. Антибиотикорезистентность и вирулентность карбапенем-устойчивых штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных у детей в реанимационных и хирургических отделениях. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2023;100(4):321–332. DOI: 10.36233/0372-9311-373.
 - Спэтару Д. Ю., Присакаръ В. И. Особенности антибиотикорезистентности внутрибольничных штаммов микроорганизмов, изолированных в монокультурах и в ассоциациях. *Медиаль*. 2018;2(22):33–35.
 - Вакарина А. А., Катаева Л. В., Степанова Т. Ф. Влияние бактериофагов на чувствительность условно патогенных бактерий к антибактериальным препаратам. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2019;96(2):3–7. DOI: 10.36233/0372-9311-2019-2-3-7.
 - Начаров П. В., Кривопалов А. А., Шустова Т. И. Общая характеристика, результаты и перспективы клинического применения бактериофаговой терапии. *Медицинский Совет*. 2023;(7):170–175. DOI: 10.21518/ms2023-106.
 - Сергеев А. Н., Морозов А. М., Аскеров Э. М., Сергеев Н. А., Армасов А. Р., Исаев Ю. А. Методы локальной антимикробной профилактики инфекции области хирургического вмешательства. *Казанский медицинский журнал*. 2020;101(2):243–248. DOI: 10.17816/KMJ2020-243.
 - Крюков А. И., Гуров А. В., Черкасов Д. С., Теплых Е. А. Перспективы использования бактериофагов в лечении синуситов, вызванных антибиотикорезистентными штаммами бактерий. *Медицинский Совет*. 2023;(13):297–304. DOI: 10.21518/ms2023-250.
 - Никифорова Г. Н., Асриян Г. Г., Гуркова М. М., Артамонова П. С. Фаготерапия при лечении больных респираторной патологией: история, современные аспекты, перспективы. *Медицинский Совет*. 2021;(6):83–91. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-6-83-91.
 - Салмина Т. А., Цыгипало А. И., Шкода А. С. Опыт применения Пиобактериофага поливалентного очищенного для лечения гнойных ран при длительном и неэффективном лечении антибактериальными препаратами. *Трудный пациент*. 2016;14(10–11):23–29.
 - Zurabov F., Zhilenkov E. Characterization of four virulent *Klebsiella pneumoniae* bacteriophages, and evaluation of their potential use in complex phage preparation. *Virology Journal* volume. 2021;18:9. DOI: 10.1186/s12985-020-01485-w.
 - Ивакина С. Н., Бадакшанов А. Р., Пупыкина К. А., Хасанова Г. М., Хасанова А. Н. Анализ ассортимента противомикробных лекарственных препаратов, применяемых при лечении инфекционных заболеваний. *Вестник современной клинической медицины*. 2018;11(6):16–22. DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(6).16-22.
 - Теслев А. А. К вопросу применения твердых дисперсных систем для улучшения биофармацевтических характеристик лекарственных средств. *Фармацевтические технологии и упаковка*. 2014;2:32–35.
 - Алексеев К. В., Блынская Е. В., Сульдин А. С., Сизяков С. А., Алексеева С. К., Дитковская А. Г. Вспомогательные вещества в технологии твердых капсул. *Фармация*. 2009;5:31–36.
 - Гаммель И. В., Горбунова С. А. Исследование ассортимента лекарственных средств в твердых желатиновых капсулах. *Медицинский альманах*. 2018;1(52):121–125.
 - Быковский С. Н., Василенко И. А., Демина Н. Б., Шохин И. Е., Новожилов О. В., Мешковский А. П., Спицкий О. Р., ред. Фармацевтическая разработка: концепция и практические рекомендации. Научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли. М.: Изд-во Перо; 2015. 472 с.
 - Любушин Н. П., Бриках Г. Е. Использование обобщенной функции желательности Харрингтона в многопараметрических экономических задачах. *Экономический анализ: теория и практика*. 2014;18(369):2–10.
 - Сосюкин А. Е., Верведа А. Б. Практические аспекты использования функции желательности при проведении психофизиологического обследования персонала аварийно-спасательных формирований. *Medline.ru*. 2015;16:872–884.
 - Хубаев Г. Н. Универсальный метод оптимизации состава характеристик объектов. *Бюллетень науки и практики*. 2019;5(5):265–275. DOI: 10.33619/2414-2948/42/35.
 - Ковязина Н. А., Функнер Е. В., Николаева А. М., Орлова Е. В., Ефимова М. Г., Шитова О. И. Технологические аспекты разработки капсул с бактериофагами. *Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация*. 2015;1:132–136.
 - Ковязина Н. А., Решетников В. И., Функнер Е. В. Концепция рационального состава и технологии таблетированных бактериофагов. *Вопросы биологической медицинской и фармацевтической химии*. 2010;8:14–19.
 - Тишков Т. М., Погребняк А. В., Погребняк Л. В. Современные вспомогательные вещества. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;2(1).
 - Ситенкова (Буховец) А. В., Ситенков А. Ю., Мустафин Р. И. Интерполимерные комплексы на основе Eudragit® EPO/Eudragit® S100 как перспективные носители для перораль-

ных систем контролируемой доставки. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2020;9(3):36–43. DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-3-36-43.

24. Полковникова Ю. А., Ковалёва Н. А. Современные исследования в области микрокапсулирования (обзор). *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021;10(2):50–61. DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-2-50-61.
25. Крисс А. Е., Диденко С. И. Меловые адсорбаты бактериофагов, как терапевтические препараты. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1944;18(4–5):25–28.
26. Чернов Н. В. Изыскание эффективного метода сушки дизентерийного бактериофага. Бактерийные и вирусные препараты: труды Уфимского НИИВС им. И. И. Мечникова. Уфа: Баш. кн. изд-во. 1968. С. 218–221.

REFERENCES

1. Andrukov B. G., Somova L. M., Ljapun I. N., Bynina M. P., Matosova E. V. Features of changes in spectra of fatty acids of the bacteria of the Enterobacteriaceae family in the process of forming stable (dormant) cell forms. *Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii i immunobiologii*. 2020;97(3):401–412. (In Russ.) DOI: 10.36233/0372-9311-2020-97-5-2.
2. Kuz'menkov A. Ju. Antibiotic resistance monitoring: a review of information resources. *Bjulleten' sibirskoj mediciny*. 2020;19(2):163–170. (In Russ.) DOI: 10.20538/1682-0363-2020-2-163-170.
3. Novikova I. E., Sadeeva Z. Z., Aljab'eva N. M., Samojlova E. A., Karaseva O. V., Janjushkina O. G., Lazareva A. V. Antimicrobial resistance and virulence of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from children in intensive care and surgical units. *Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii i immunobiologii*. 2023;100(4):321–332. (In Russ.) DOI: 10.36233/0372-9311-2023-100-4-321-332.
4. Spjetaru D. Ju., Prisakar' V. I. Peculiarities of antibiotic resistance of nosocomial strains of microorganisms isolated in monocultures and in associations. *Medial*. 2018;2(22):33–35. (In Russ.)
5. Vakarina A. A., Kataeva L. V., Stepanova T. F. Influence of bacteriophages on sensitivity of conditionally pathogenic bacteria to antibacterial preparations. *Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii i immunobiologii*. 2019;96(2):3–7. (In Russ.) DOI: 10.36233/0372-9311-2019-2-3-7.
6. Nacharov P. V., Krivopalov A. A., Shustova T. I. General characteristics, results and prospects for the clinical application of bacteriophage therapy. *Medical Council*. 2023;(7):170–175. (In Russ.) DOI: 10.21518/ms2023-106.
7. Sergeev A. N., Morozov A. M., Askerov Je. M., Sergeev N. A., Armasov A. R., Isaev Ju. A. Methods of local antimicrobial prophylaxis of surgical site infection. *Kazanskij medicinskij zhurnal*. 2020;101(2):243–248. (In Russ.) DOI: 10.17816/KMJ2020-243.
8. Krjukov A. I., Gurov A. V., Cherkasov D. S., Teplyh E. A. Prospects for the application of bacteriophages in the treatment of sinusitis caused by antibiotic-resistant bacterial strains. *Medical Council*. 2023;(13):297–304. (In Russ.) DOI: 10.21518/ms2023-250.
9. Nikiforova G. N., Asrijan G. G., Gurkova M. M., Artamonova P. S. Phage therapy in the treatment of patients with respiratory pathology: history, modern aspects, prospects. *Medical Council*. 2021;(6):83–91. (In Russ.) DOI: 10.21518/2079-701X-2021-6-83-91.
10. Salmina T. A., Cygipalo A. I., Shkoda A. S. Experience in the use of polyvalent purified *Pyobacteriophage* for the treatment of purulent wounds with prolonged and ineffective treatment with antibacterial drugs. *Trudnyj pacient*. 2016;14(10–11):23–29. (In Russ.)
11. Zurabov F., Zhilenkov E. Characterization of four virulent *Klebsiella pneumoniae* bacteriophages, and evaluation of their potential use in complex phage preparation. *Virology Journal volume*. 2021;18:9. DOI: 10.1186/s12985-020-01485-w.
12. Ivakina S. N., Badakshanov A. R., Pupykina K. A., Hasanova G. M., Hasanova A. N. Analysis of the range of antimicrobial drugs used in the treatment of infectious diseases. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny*. 2018;11(6):16–22. (In Russ.) DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(6).16-22.
13. Teslev A. A. Toward the use of solid disperse systems to improve the biopharmaceutical characteristics of drugs. *Farmaceuticheskie tehnologii i upakovka*. 2014;2:32–35. (In Russ.)
14. Alekseev K. V., Blynskaja E. V., Sul'din A. S., Sizjakov S. A., Alekseeva S. K., Ditkovskaja A. G. Excipients in hard capsule technology. *Pharmacy*. 2009;5:31–36. (In Russ.)
15. Gammel' I. V., Gorbunova S. A. Research of assortment of medicines in hard gelatin capsules. *Medicinskij al'manah*. 2018;1(52):121–125. (In Russ.)
16. Bykovsky S. N., Vasilenko I. A., Demina N. B., Shohin I. E., Novozhilov O. V., Meshkovsky A. P., Spitsky O. R., editors. *Pharmaceutical development: concept and practice guidelines*. Scientific and practical guide for the pharmaceutical industry. Moscow: Pero Publishing House; 2015. 472 p. (In Russ.)
17. Ljubushin N. P., Brikach G. E. The use of generalized Harrington's desirability function in multivariate economic problems. *Jekonomicheskij analiz: teorija i praktika*. 2014;18(369):2–10. (In Russ.)
18. Sosjukin A. E., Verveda A. B. Practical aspects of using the desirability function in the psychophysiological examination of the personnel of emergency rescue formations. *Medline.ru*. 2015;16:872–884. (In Russ.)
19. Hubaev G. N. Universal method of optimization of the composition of characteristics of objects. *Bjulleten' nauki i praktiki*. 2019;5(5):265–275. (In Russ.) DOI: 10.33619/2414-2948/42/35.
20. Kovjazina N. A., Funkner E. V., Nikolaeva A. M., Orlova E. V., Efimova M. G., Shitova O. I. Technological aspects of bacteriophage capsule development. *Proceedings of Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy*. 2015;1:132–136. (In Russ.)
21. Kovjazina N. A., Reshetnikov V. I., Funkner E. V. Concept of rational composition and technology of tablet bacteriophages. *Voprosy biologicheskoy medicinskoj i farmacevticheskoy himii*. 2010;8:14–19. (In Russ.)
22. Tishkov T. M., Pogrebnjak A. V., Pogrebnjak L. V. Modern excipients. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015;2(1). (In Russ.)
23. Sitenkova (Bukhovets) A. V., Sitenkov A. Y., Moustafine R. I. Eudragit® EPO/Eudragit® S100 based interpolymer complexes as promising carriers for oral controlled delivery systems. *Drug development & registration*. 2020;9(3):36–43. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-3-36-43.
24. Polkovnikova Ju. A., Kovaljova N. A. Modern Research in the Field of Microencapsulation (Review). *Drug development & registration*. 2021;10(2):50–61. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-2-50-61. (In Russ.)
25. Kriss A. E., Didenko S. I. Chalk adsorbates of bacteriophages as therapeutic agents. *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny*. 1944;18(4-5):25–28. (In Russ.)
26. Chernov N. V. Refinement of an effective method of drying dysenteric bacteriophage. Bacterial and viral preparations: proceedings of the Ufa Research Institute of Veterinary Medicine named after. I. I. Mechnikov. Ufa: Bash. book publishing house. 1968. P. 218–221. (In Russ.)