

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ИССЛЕДОВАНИЕ КАПСУЛИРОВАННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ СЕКСТАФАГ®

Н. А. Ковязина, А. М. Николаева, Е. В. Функнер

ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия»

Поступила в редакцию 30.09.2019 г.

Аннотация. В статье представлены результаты исследований по разработке состава капсулированной лекарственной формы Секстафаг®. Выбор оптимального состава, обеспечивающего необходимые технологические и биофармацевтические свойства, осуществляли с использованием математического планирования эксперимента методом двухфакторного дисперсионного анализа. В качестве фактора «А» использовали вспомогательные вещества перспективные для иммобилизации бактериофага, в качестве фактора «В» – вспомогательные вещества, перспективные для обеспечения желудочной резистентности композиции. Параметрами оптимизации служили: исходная литическая активность в капсулах и литическая активность в капсулированной композиции после выдерживания в течение 1 часа в 0.1 М растворе кислоты хлороводородной. Дисперсионный анализ и расчетное значение критерия Фишера показали, что значимым фактором для иммобилизации Секстафага является смесь метилцеллюлозы, сорбита и лактозы. Фактором, обеспечивающим желудочную резистентность фага в модельной капсулируемой композиции является наличие метилцеллюлозы, сорбита, лактозы, натрия альгината и пектина. На втором этапе исследований выбор оптимальной композиции капсулированного лекарственного препарата Секстафаг® проводили с использованием обобщенной функции желательности Харрингтона. Критериями отбора служили показатели качества гранулята (уплотненная насыпная плотность, коэффициент вибрационного уплотнения, сыпучесть, угол естественного откоса) и капсул (однородность массы, распадаемость, литическая активность, желудочная резистентность). Интегральная оценка технологических параметров гранулята и капсул Секстафаг® показала, что удовлетворительными биофармацевтическими показателями обладает композиция, полученная с предварительной иммобилизацией бактериофага на смеси метилцеллюлозы, сорбита и лактозы с последующим добавлением желудочно-резистентного формообразователя (кальция карбоната, натрия альгината и пектина). Полуфабрикат в виде вязкой пастообразной массы сублимационно сушили, гранулировали, опудривали антифрикционными веществами и капсулировали. Капсулы Секстафаг® (Пиобактериофаг поливалентный) соответствуют требованиям ОФС ГФ XIV издания по показателям: описание, подлинность, однородность массы, распадаемость, потеря в массе при высушивании и специфическая активность. Препарат Секстафаг® (Пиобактериофаг поливалентный) капсулы, стабилен при хранении в течение 18 месяцев при температуре от 2 до 8°C.

Ключевые слова: бактериофаг, капсулы, литическая активность, оптимизация, разработка состава, Секстафаг.

В связи с ростом антибиотикорезистентных форм возбудителей инфекционных заболеваний бактериальной природы в последнее десятилетие возрастает интерес к бактериофагам, как альтернативе антибиотикам [1, 2, 3, 4]. Бактериофаги представляют собой вирусы, избирательно поражающие бактериальные клетки. Антибактериальный эффект препаратов бактериофагов обусловлен внедрением генома фага в бактери-

альную 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 [5, 6]. Основными достоинствами препаратов бактериофагов являются: высокая чувствительность к ним патогенной микрофлоры, сочетаемость со всеми видами традиционной антибактериальной терапии, отсутствие побочных и аллергических

реакций, не имеют противопоказаний к применению [7].

Традиционной формой выпуска бактериофагов является жидкий препарат [8], при пероральном приеме которого происходит частичная инактивация бактериофагов кислой средой желудка, что приводит к снижению биологической доступности бактериофагов [9]. Одним из перспективных направлений оптимизации биофармацевтических характеристик жидких лекарственных препаратов бактериофагов является получение твердых лекарственных форм [10]. Актуальным является выпуск бактериофагов в форме капсулы. Переход на выпуск капсулированных препаратов диктуется необходимостью стабилизации литической активности фагов, локализации и пролонгации эффекта, а также для придания препарату эстетичного товарного вида, удобством при транспортировке и хранении препарата.

Целью настоящего исследования является разработка оптимального состава и исследование капсулированной лекарственной формы референтного препарата Секстафаг®.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Для разработки лекарственного препарата Секстафаг® капсулы, использовалась субстанция – жидкий комбинированный поливалентный бактериофаг Секстафаг® (Пиобактериофаг поливалентный), представляющий смесь фильтратов фаголизатов бактерий *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Proteus (P. vulgaris, P. mirabilis)*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, энтеропатогенных *Escherichia coli*.

В качестве вспомогательных веществ использовали метилцеллюлозу (Ph. Eur.), сорбит (Ph. Eur.), лактозу (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 (Capsugel, Бельгия, № 2).

Фармацевтико-технологические испытания массы для инкапсулирования. Потерю в массе при высушивании определяли согласно ОФС.1.2.1.0010.15 Потеря в массе при высушивании. Насыпную плотность, насыпной объем до и после уплотнения определяли согласно ОФС.1.4.2.0016.15 Степень сыпучести порошков. Сыпучесть определяли согласно ОФС.1.4.2.0016.15 «Степень сыпучести порошков» [11]. Степень сыпучести гранулята оценивали по показателям сыпучесть и углу естествен-

ного откоса. Индекс Хауснера (Hausner) является критерием сыпучести и сжимаемости порошка. Индекс Хауснера рассчитывали по формуле: $H = \rho_{\text{упл}} \div \rho$, чем меньше индекс Хауснера, тем лучше сыпучесть и сжимаемость порошковых масс. Индекс Карра (Carr's) – критерий сыпучести и сжимаемости порошка. Индекс Карра рассчитывали по формуле: $J = 100 \times (\rho_{\text{упл}} - \rho) \div \rho_{\text{упл}}$, чем меньше индекс Карра, тем лучше сыпучесть и сжимаемость порошковых масс [12].

Фармацевтико-технологические испытания Секстафаг® капсулы. Однородность массы капсул проводили весовым методом согласно ОФС 1.4.2.0009.15 «Однородность массы дозированных лекарственных форм». Распадаемость капсул и фармацевтическую доступность (желудочную резистентность) бактериофагов определяли согласно ОФС 1.4.2.0013.15 «Распадаемость таблеток и капсул» [11]. Специфическую (литическую) активность и подлинность препарата Секстафаг® проводили в соответствии с ОФС.1.7.1.0002.15 «Бактериофаги» по методу Аппельмана (отрицательная степень десятичного разведения от 10^{-1} до 10^{-5} , вызывающая полный лизис культуры) [11], значения вычисляли в процентах [13].

Оптимизацию состава лекарственного препарата Секстафаг® (Пиобактериофаг поливалентный) капсулы проводили с помощью математического планирования эксперимента методом латинского квадрата [14, 15] и функции желательности Харрингтона [16, 17].

Статистическую обработку результатов проводили согласно требованиям ОФС.1.1.0013.15 «Статистическая обработка результатов химического эксперимента» с использованием компьютерной программе «STAT. EXL» [11].

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Разработка референтного лекарственного препарата Секстафаг®, капсулы включала подбор фармацевтической композиции, отвечающей фармацевтико-технологическим и биофармацевтическим требованиям к лекарственной форме (рис. 1).

Выбор оптимального состава композиции с комбинированным бактериофагом Секстафаг® в капсульной форме осуществляли в два этапа. На первом этапе работы проводили отбор вспомогательных веществ [18, 19], обеспечивающих иммобилизацию Секстафага. Для выбора наиболее рационального состава инкапсулируемой композиции нами было использовано математическое планирование эксперимента методом двухфактор-

Таблица 1

Компоненты состава капсул Секстафаг® и их кодовые обозначения

Факторы оптимизации			
A	Носитель для иммобилизации Секстафага	B	Желудочно-резистентный формообразователь
A1	отсутствует	B1	отсутствует
A2	метилцеллюлоза	B2	пектин
A3	лактоза + сорбит	B3	натрия альгинат
A4	метилцеллюлоза + лактоза + сорбит	B4	пектин + натрия альгинат



Таблица 2

Литическая активность модельных композиций капсул Секстафаг®

№	Фактор	Литическая активность, %	
		Исходная (титр 10 ⁻³ -10 ⁻⁴), %	После выдерживания в 0.1 М растворе кислоты хлороводородной (титр 10 ⁻² -10 ⁻³), %
1	A1B1	54.1	24.3
2	A1B2	28.3	52.8
3	A1B3	29.5	41.5
4	A1B4	32.4	43.8
5	A2B1	92.4	36.4
6	A2B2	72.2	66.1
7	A2B3	53.8	38.9
8	A2B4	66.2	52.7
9	A3B1	86.3	38.2
10	A3B2	95.2	78.2
11	A3B3	90.6	86.1
12	A3B4	89.1	89.6
13	A4B1	95.8	41.2
14	A4B2	88.7	79.8
15	A4B3	83.6	76.3
16	A4B4	95.3	96.9

Рис. 1. Технологические и биофармацевтические факторы, влияющие на качество капсул Секстафаг®

ного дисперсионного анализа. В качестве фактора «А» использовали вспомогательные вещества перспективные для иммобилизации комбинированного бактериофага [13]: метилцеллюлозу, лактозу и сорбит. В качестве фактора «В» использовали вспомогательные вещества перспективные для обеспечения желудочной резистентности композиции: натрия альгинат и пектин (табл. 1).

Согласно плана эксперимента получено 16 модельных фармацевтических композиций капсул с комплексным препаратом Секстафаг®, путем гомогенизации комбинированного бактериофага с иммобилизирующим носителем, с последующим добавлением смеси желудочно-резистентного формообразователя и кальция карбоната, обеспечивающего биопротекторный эффект при сушке бактериофагов [20, 21]. Полуфабрикат в виде вязкой пастообразной массы сублимационно сушили, гранулировали, опудривали антифрикционными веществами, капсулировали и обеспыливали. Параметрами оптимизации служили: исходная литическая активность в капсулах и литическая активность в капсулированной композиции после выдерживания в течение 1 часа в 0.1 М растворе кислоты хлороводородной (табл. 2).

При изучении влияния вспомогательных веществ на биофармацевтические свойства капсулированной лекарственной формы Секстафаг® с помощью дисперсионного анализа и расчетного значения критерия Фишера установлено, что значимым фактором для обеспечения высокой литической активности секстафага в модельной капсулируемой композиции является фактор А (F расч > F табл). Множественное сравнение показало, что A4>A3>A2>A1. Определены ряды предпочтительности иммобилизирующего носителя бактериофага (с помощью рангового критерия Дункана): смесь метилцеллюлозы, лактозы и сорбита > смесь лактозы и сорбита > метилцеллюлоза > отсутствие иммобилизирующего носителя. Таким образом, иммобилизирующим носителем является смесь метилцеллюлозы, сорбита и лактозы. Значимым фактором для желудочной резистентности бактериофагов являются факторы А и В (F расч > F табл). Множественное сравнение показало, что A4>A3>A2>A1 и B4>B2>B3>B1. Определены ряды предпочтительности желудочно-резистентного формообразователя (с помо-

щью рангового критерия Дункана): смесь пектина и натрия альгината > пектин > натрия альгинат > отсутствие желудочно-резистентного формообразователя. Таким образом, желудочную резистентность компонентов секстафага в капсулированной фармацевтической композиции обеспечивают наличие метилцеллюлозы, сорбита, лактозы, натрия альгината и пектина.

Критерием отбора капсулируемой композиции являлась стабильность литической активности (не менее 75 %) модельных композиций капсул Секстафаг®. В результате были выбраны 7 экспериментальных составов № 10, 11, 12, 14, 15 и 16 (табл. 2).

Второй этап исследований заключался в выборе композиции лекарственного препарата Секстафаг®, капсулы. Для этой цели использовали обобщенную функцию желательности Харрингтона. Критериями отбора служили показатели качества: гранулята (уплотненная насыпная плотность, Индекс Hausner, Индекс Carr's, скорость высыпания, угол естественного откоса) и капсул (однородность массы, распадаемость, литическая активность, желудочная резистентность).

По внешнему виду гранулированные полуфабрикаты представляли собой сыпучие порошки бело-серого или серовато-бежевого цвета. Влажность варьировало от 0.75 % до 1.7 %. Изучение насыпной плотности показало, что полуфабрикаты составов № 12 и 16 относят к группе порошков со средним показателем, а составы № 10, 11, 14 и 15 группе легких порошков. Сыпучесть является важным показателем в технологии получения капсул, так как влияет на точность дозирования и однородность массы капсул. Исследования сыпучести показали, что составы № 12

и 16 имеют хорошую сыпучесть. Остальные составы показали удовлетворительное значение сыпучести. При этом, согласно Индексам Hausner и Carr's лучшая сыпучесть и сжимаемость наблюдалась у композиций № 11, 12 и 15 (табл. 3).

Капсулы Секстафаг® модельных образцов № 10, 12, 15 и 16 соответствовали требованию ОФС 1.4.2.0009.15 «Однородность массы дозированных лекарственных форм» по показателю однородность массы дозированных лекарственных форм. По показателю распадаемость соответствовали требованиям ОФС 1.4.2.0013.15 «Распадаемость таблеток и капсул» составы экспериментальных капсул № 10, 12, 14 и 16.

Технологические параметры гранулята и капсул Секстафаг® рандомизировали с использованием функции желательности Харрингтона. Интегральная оценка полученных результатов показала, что оптимальными параметрами обладает композиция № 16 (рис. 2).

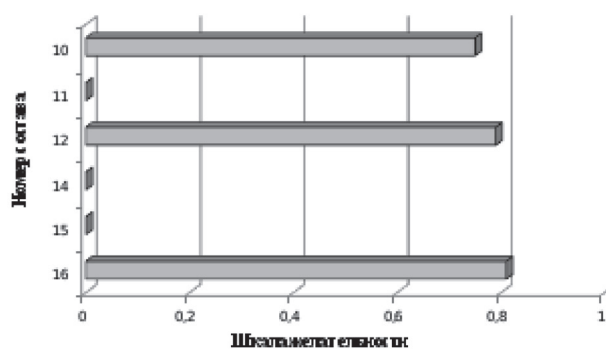


Рис. 2. Обобщенная функция желательности капсулированных композиций Секстафаг®

Таким образом, по результатам проведения дисперсионного анализа и интегральной оценки капсулированных образцов был выбран оптималь-

Таблица 3

Фармацевтико-технологические характеристики массы (гранулята) для инкапсулирования

Испытания	Фармацевтические композиции					
	10	11	12	14	15	16
	Насыпная плотность, (X ± ΔX) кг/м ³					
Свободная	426.5 ± 8.0 легкий	370.5 ± 5.5 легкий	550.2 ± 8.4 легкий	345.5 ± 5.8 легкий	354.0 ± 6.1 легкий	518.5 ± 9.2 легкий
Уплотненная	566.2 ± 10.8 легкий	443.2 ± 9.6 легкий	657.5 ± 12.1 средний	461.7 ± 17.3 легкий	430.1 ± 9.0 легкий	667.4 ± 19.6 средний
	Сыпучесть, (X ± ΔX)					
Скорость высыпания, г/с	6.2 ± 0.8 удовлетв	5.6 ± 0.9 удовлетв	7.3 ± 0.7 хорошая	4.3 ± 0.5 удовлетв	6.1 ± 0.4 удовлетв	6.7 ± 0.5 хорошая
Угол естественного откоса°	36.6 ± 1.8 удовлетв	38.2 ± 1.6 удовлетв	35.6 ± 3.9 хорошая	41.8 ± 3.6 удовлетв	38.2 ± 1.6 удовлетв	38.2 ± 1.5 удовлетв
Индекс Hausner	1.33 удовлетв	1.19 средний	1.19 средний	1.34 удовлетв	1.21 средний	1.29 удовлетв
Индекс Carr's	24.73 удовлетв	16.25 средний	16.30 средний	25.11 удовлетв	17.67 средний	22.34 удовлетв

ный состав фармацевтической композиции № 16, содержащий комбинированный поливалентный секстафаг, метилцеллюлозу, сорбит, лактозу, пектин, натрия альгинат, кальция карбонат, магния стеарат. Оригинальность разработанного состава и технология Секстафаг® (Пиобактериофаг поливалентный) капсулы подтверждена патентом РФ № 2660355 «Антибактериальная фармацевтическая композиция для перорального применения, содержащая бактериофаги».

Испытания капсул проводили по показателям: описание капсул, описание содержимого капсул, потеря в массе при высушивании, однородность массы дозированных лекарственных форм, распадаемость, специфическая активность (табл. 4). Все показатели качества соответствуют требованиям ОФС ГФ XIV издания. Препарат Секстафаг® (Пиобактериофаг поливалентный) капсулы, стабилен при хранении в течение 18 месяцев при температуре от 2 до 8°C.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании комплекса технологических, биофармацевтических и микробиологических исследований экспериментально обоснован желудочно-резистентный состав с комбинированным бактериофагом, позволяющий получить референтный, высокоэффективный, антибактериальный лекарственный препарат – капсулы Секста-

фаг®, соответствующие требованиям ГФ XIV издания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акимкин В.Г., Алимов А.В., Поляков В.С. // Бактериология. 2016. Т. 1. № 1 С. 80–87.
2. Асланов Б.И. // Медицинский совет. 2015. № 13. С. 106–110.
3. Бехтерева М.К., Иванова В.В. // Consilium medicum. 2014. № 2. С. 24–29.
4. Sulakvelidze A. // Drug Discovery Today. 2005. Vol. 10 No. 6. P. 807–809.
5. Sulakvelidze A., Alavidze Z., Glenn Morris J. // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Vol. 45. No. 3. P. 649–659.
6. Weber-Dabrowska B., Zimecki M., Kruzal M., Kochanowska I., Lusiak-Szelachowska M. // Advances in Medical Sciences. 2006. No. 51. P. 242–244.
7. Красильников И.В., Лыско К.А., Отрашевская Е.В., Лобастова А.К. // Сибирский медицинский журнал, 2011. Т. 26. № 2. С. 33–37.
8. Казьянин А.В., Орлова Е.В., Ефимова М.Г., Функнер Е.В., Шитова О.И. // Фармация. 2010. № 3. С. 36–37.
9. Ковязина Н.А., Функнер Е.В., Николаева А.М., Орлова Е.В., Ефимова М.Г., Шитова О.И. // Вестник ВГУ, Серия: Химия. Биология. Фармация. 2015. № 1. С. 132–136.

Таблица 4

Технологические характеристики капсул Секстафаг®

Показатели качества	Нормы	Результат
Описание капсул	Твердые желатиновые капсулы № 2 белого цвета, непрозрачные, цилиндрической формы с полусферическими концами, состоящие из двух частей (корпуса и крышечки). Поверхность капсул гладкая, без повреждений и видимых воздушных и механических включений.	соответствует
Описание содержимого капсул	Сухой порошок беловато-серого цвета со специфическим запахом.	соответствует
Потеря в массе при высушивании	Не более 4.0%	2.1% соответствует
Однородность массы дозированных лекарственных форм	От 0.198 до 0.242 г Допустимые отклонения: не более ± 10 %. Допускается не более 2 капсул с отклонением более 10 %, при этом ни одна капсула не должна иметь отклонение более 20 %.	0.225 +4.05 % -3.71 % соответствует
Распадаемость	Не более 30 мин.	[17 ÷ 24] мин соответствует
Специфическая активность	Препарат должен специфически лизировать бактерии Staphylococcus, Streptococcus, Proteus vulgaris, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae в разведении не менее 10 ⁻³	Staphylococcus-10 ⁻⁴ , Streptococcus-10 ⁻⁴ , Proteus-10 ⁻⁴ , Ps. aeruginosa-10 ⁻⁴ , E. Coli-10 ⁻⁴ , Kl. pneumoniae-10 ⁻⁴ соответствует

10. Гуреева С.Н. // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация, 2014. Т. 24 № 195. Выпуск 28, С. 173–176.

11. Государственная фармакопея Российской Федерации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. XIV изд. Т.2. Москва, 2018.

12. Фармацевтическая разработка: концепция и практические рекомендации. Научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли / Под ред. Быковского С.Н. и др. М. Изд-во Перо, 2015. 472 с.: ил.

13. Ковязина Н.А., Решетников В.И., Функнер Е.В., Ефимова М.Г. // Фармация. 2008. № 7. С 36–39.

14. Агаянц И.М. Азы статистики в мире химии: Обработка экспериментальных данных. Санкт-Петербург: НОТ, 2015. 618 с.

15. Любищев А.А. Дисперсионный анализ в биологии. – М.: Издательство Московского университета, 1986. 200 с.

16. Любушин Н.П., Брикач Г.Е. // Экономический анализ: теория и практика, 2014. Т. 18. № 369. С. 2–10.

17. Сосюкин А.Е., Верведа А.Б. // Medline.ru. 2015. № 16. С. 872–884.

18. Воскобойникова И.В., Авакян С.Б., Сокольская Т.А., Тюляев И.И., Багирова В.Л., Колхир В.К., Сакович Г.С. Химико-фармацевтический журнал. 2005. Т. 39 № 1. С. 22–28.

19. Тишков Т.М., Погребняк А.В., Погребняк Л.В. // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 2-1. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=22742> (дата обращения: 10 февраля 2019).

20. Крисс А.Е., Диденко С.И. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1944. Т. XVIII № 4-5. С. 25–28.

21. Чернов Н.В. // Бактерийные и вирусные препараты: труды Уфимского НИИВС им. И.И. Мечникова. Уфа: Башкирское книжное издательство. 1968. № 9. С. 218–221.

Пермская государственная фармацевтическая академия

Ковязина Н. А., кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры промышленной технологии лекарств с курсом биотехнологии, ;

E-mail: natanat.k@mail.ru

Николаева А. М., доктор биологических наук, профессор кафедры промышленной технологии лекарств с курсом биотехнологии

E-mail: nikolaeva.alla@gmail.com

Функнер Е. В., кандидат медицинских наук, ассистент кафедры промышленной технологии лекарств с курсом биотехнологии

E-mail: funkner@mail.ru

Perm State Pharmaceutical Academy,

Kovyazina Natalya A. — Associate Professor, Dept. of Industrial Technology of drugs with the course of biotechnology, PhD;

E-mail: natanat.k@mail.ru

Nikolaeva A. M., PhD., Full Professor, Dept. of Industrial Technology of drugs with the course of biotechnology

E-mail: nikolaeva.alla@gmail.com

Funkner E. V., PhD., Assistant Professor, Dept. of Department of Industrial Technology of drugs with the course of biotechnology

E-mail: funkner@mail.ru

DEVELOPMENT OF STRUCTURE AND RESEARCH OF THE ENCAPSULATED DOSAGE FORM SEKSTAFAG®

N. A. Kovyazina, A. M. Nikolaeva, E. V. Funkner

Perm State Pharmaceutical Academy

Abstract. Presented in the article are the results of the research on development of the structure of the encapsulated dosage form of Sekstafag. The choice of the optimum structure providing necessary technological and biopharmaceutical properties was carried out with the use of mathematical planning of an experiment by the method of the two-factor dispersive analysis. As factor "A" substances perspective for a bacteriophage immobilization were used, as factor "B" – the substances perspective for ensuring gastric resistance of the composition. Parameters of optimization, were as follows: initial lytic activity in capsules and lytic activity in the encapsulated composition after keeping within 1 hour in 0.1 M solution

of acid chlorohydrogen. The dispersive analysis and a calculated value of criterion of Fischer showed that a significant factor for an immobilization of Sekstafaga is a mix of methyl cellulose, sorbite and lactose. The factor providing gastric resistance of a phage in the model encapsulated composition is availability of methyl cellulose, sorbite, lactose, sodium of alginate and pectin. At the second stage of researches the choice of optimum composition of the encapsulated Sekstafag® medicine was carried out with use of mathematical planning of the generalized function of desirability of Harrington. As selection criteria served indicators of quality of granulate (the condensed bulk density, coefficient of vibration consolidation, flowability, a corner of a natural slope) and capsules (uniformity of weight, disintegration, lytic activity, gastric resistance). Integrated assessment of technological parameters of the granulate and the Sekstafag® capsules showed that by satisfactory biopharmaceutical indicators possesses the composition received with a preliminary immobilization of a bacteriophage on mix of methyl cellulose, sorbite and lactose with the subsequent addition of a gastroresistant formoobrazovatel (calcium of a carbonate, sodium of alginate and pectin). The semi-finished product in the form of viscous pastelike weight was freeze drying, granulated, dusted antifrictional substances and encapsulated. The Sekstafag® capsules of Piobakteriofag polyvalent have passed the tests of all the requirements of OFS GF XIV according to the following indicators: the description, authenticity, uniformity of weight, disintegration, loss in weight when drying and specific activity. The medicine Sekstafag® (Piobakteriofag polyvalent) capsules, is stable at storage within 18 months at a temperature from 2 to 8 °C.

Keywords: bacteriophage, capsules, lytic activity, optimization, development of structure, Sekstafag.

REFERENCES

1. Akimkin V.G., Alimov A.V., Poljakov V.S., *Bakteriologija*, 2016, Vol. 1, No. 1, pp. 80–87.
2. Aslanov B.I., *Medicinskij sovet*, 2015, No. 13, pp. 106–110.
3. Behtereva M.K., Ivanova V.V., *Consilium medicum*, 2014, No. 2, pp. 24–29.
4. Sulakvelidze A., *Drug Discovery Today*, 2005, Vol. 10, No. 6, pp. 807–809.
5. Sulakvelidze A., Alavidze Z., Glenn Morris J., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Vol. 45, No. 3, pp. 649–659.
6. Weber-Dabrowska V., Zimecki M., Kruzel M., Kochanowska I., Lusiak-Szelachowska M., *Advances in Medical Sciences*, 2006, No. 51, pp. 242–244.
7. Krasil'nikov I.V., Lysko K.A., Otrashhevskaja E.V., Lobastova A.K., *Sibirskij medicinskij zhurnal*, 2011, Vol. 26, No. 2, pp. 33–37.
8. Kaz'janin A.V., Orlova E.V., Efimova M.G., Funkner E.V., Shitova O.I., *Farmacija*, 2010, No. 3, pp. 36–37.
9. Kovjazina N.A., Funkner E.V., Nikolaeva A.M., Orlova E.V., Efimova M.G., Shitova O.I., *Vestnik VGU, Serija: Himija. Biologija. Farmacija*, 2015, No. 1, pp. 132–136.
10. Gureeva S.N., *Nauchnye vedomosti. Serija Medicina. Farmacija*, 2014, Vol. 24, No. 195, Vypusk 28, pp. 173–176.
11. Gosudarstvennaja farmakopeja Rossijskoj Federacii. Ministerstvo zdravoohranenija Rossijskoj Federacii, XIV izd, Vol. 2, Moskva, 2018, 3262 p.
12. *Farmaceuticheskaja razrabotka: koncepcija i prakticheskie rekomendacii. Nauchno-prakticheskoe rukovodstvo dlja farmacevticheskij otrasli / Pod red. Bykovskogo S.N. i dr.* Moscow, Izd-vo Pero, 2015, 472 p.
13. Kovjazina N.A., Reshetnikov V.I., Funkner E.V., Efimova M.G., *Farmacija*, 2008, No. 7, pp. 36–39.
14. Agajanc I.M. *Azy statistiki v mire himii: Obrabotka jeksperimental'nyh dannyh*, Sankt-Peterburg: NOT, 2015, 618 p.
15. Ljubishhev A.A. *Dispersionnyj analiz v biologii*. – M.: Izdatel'stvo Moskovskogo universiteta, 1986, 200 p.
16. Ljubushin N.P., Brikach G.E., *Jekonomicheskij analiz: teorija i praktika*, 2014, Vol. 18, No. 369, pp. 2–10.
17. Sosjukin A.E., Verveda A.B., *Medline.ru*, 2015, No. 16, pp. 872–884.
18. Voskoboynikova I.V., Avakjan S.B., Sokol'skaja T.A., Tjuljaev I.I., Bagirova V.L., Kolhir V.K., Sakovich G.S., *Himiko-farmaceuticheskij zhurnal*, 2005, Vol. 39, No. 1, pp. 22–28.
19. Tishkov T.M., Pogrebnjak A.V., Pogrebnjak L.V., *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija*, 2015, No. 2-1. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=22742> (data obrashhenija: 10 fevralja 2019).
20. Kriss A.E., Didenko S.I., *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny*, 1944, Vol. XVIII No. 4-5, pp. 25–28.
21. Chernov N.V., *Bakterijnye i virusnye preparaty: trudy Ufimskogo NIIVS im. I.I. Mechnikova*. Ufa: Bashkirskoe knizhnoe izdatel'stvo, 1968, No. 9, pp. 218–221.