

ИЗУЧЕНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ПЛЕНОК ЛЕКАРСТВЕННЫХ СЕКСТАФАГ®

Н. А. Ковязина

ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия»

Поступила в редакцию 08.07.2019 г.

Аннотация. В статье представлены результаты исследований физико-химических свойств пленок лекарственных Секстафаг® на основе желатина. Адгезионные свойства полимеров определяют прочность фиксации пленки на месте аппликации. Установлено, что при плотности $38.25 \div 54.25$ мг/см² и толщине $0.3 \div 0.4$ мм биологическая доступность бактериофагов из матричных систем максимальна. Увеличение или уменьшение плотности приводит к снижению силы отрыва от субстрата и прочности фиксации на месте аппликации. Абсорбционные свойства (набухание) характеризуют диффузионные возможности полимерных систем, определяют скорость и полноту высвобождения бактериофагов из матрицы, прогнозируют пролонгированное действие, а также способность впитывать экссудат. Показано, что с увеличением плотности экспериментальных пленок лекарственных Секстафаг® уменьшается степень абсорбции. Композиции через 15 минут абсорбировали от 122 % до 252 % биологической жидкости, а через 60 минут от 300% до 500%, что свидетельствует о хороших абсорбционных свойствах желатина. Кинетика набухания показывает, что наилучшими абсорбционными свойствами обладают пленки на основе желатина плотностью до 52 мг/см². Паропроницаемость характеризует фибриллярность структуры пленок, ее порозность и степень аэрации нижележащих тканей. Лекарственные пленки Секстафаг® с плотностью до 52 мг/см² и толщиной 0.4 мм характеризуются паропроницаемостью, достаточной для аэрации тканей на месте аппликации и обеспечивают наибольшую биологическую доступность бактериофагов из матричных систем. Изучение влияния технологического фактора сушки при температуре 37 °С на стабильность бактериофагов в лекарственных пленках на основе желатина, показало снижение литической активности секстафага у матричных полимерных систем с плотностью более 60 мг/см². Во всех экспериментальных образцах на основе желатина с плотностью от 25 до 83 мг/см² компоненты комплексного препарата Секстафаг® сохраняли литическую активность в разведениях не ниже 10⁴. Изучение физико-химических свойств и литической активности лекарственных пленок Секстафаг® на основе желатина показало, что оптимальными физиологическими свойствами обладают матричные системы с плотностью 50-55 мг/см², характеризующиеся высокой способностью впитывать экссудат, аэрировать ткани, прочно фиксироваться на месте аппликации и сохранять специфическую активность бактериофагов.

Ключевые слова: абсорбция, адгезия, литическая активность, паропроницаемость, пленки лекарственных, Секстафаг.

В настоящее время ввиду выраженной диссеминации антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов интерес клиницистов для лечения заболеваний инфекционной природы вызывают лечебно-профилактические бактериофаги [1-3]. В медицине бактериофаги используют для лечения и профилактики гнойно-септических и кишечных инфекций, а также в диагностических целях для индикации, видового и внутривидового дифференцирования бактерий [4-7].

Одной из задач фармации является расширение ассортимента лекарственных форм бактериофагов. Особое внимание уделяется разработке лекарственных форм для наружного применения, которые обеспечивают пролонгирующее терапевтическое действие, как локально, так через кожу и слизистые оболочки. Рациональной аппликационной лекарственной формой являются пленки [8-11]. Пленки – твердая дозированная лекарственная форма, представляющая собой одно или многослойные тонкие пластинки подходящего для применения размера, содержащие одно или

несколько действующих веществ, а также вспомогательных веществ [12].

Оптимальными технологическими свойствами для получения иммобилизованных препаратов обладает желатин. Известно, что желатин обладает хорошими технологическими свойствами, совместим с биобъектами (бактериофагами) и обеспечивают полное высвобождение их в организме, а также обладает гемостатическим и репаративным действием [8, 13, 14].

Целью работы явилось изучение физико-химических свойств пленок лекарственных Секстафаг® на основе желатина.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

В качестве действующего вещества использован жидкий препарат Секстафаг®, представляющий собой смесь стерильных фильтратов шести фаголизатов бактерий: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, энтеропатогенных *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Escherichia coli*. Препарат представляет собой прозрачную жидкость желтого цвета различной степени интенсивности, возможен зеленоватый оттенок. Препарат проявляет специфическую активность в разведении $10^{5.00}$ и выше.

На основе комплексного препарата Секстафаг® получены биодegradуемые пленки лекарственные, в качестве пленкообразователя использовали желатин пищевой (ГФ Х); пластификатор – глицерин (ФС 42-2203-99), растворитель – вода очищенная (ФС 42-0324-09).

Органолептический контроль проводили визуально по внешнему виду, оценивая однородность, прозрачность, цвет, отсутствие микротрещин.

Эластичность пленок определяли визуально по отсутствию склеивания или хрупкого перелома при сгибе пленки на 180° .

pH водного раствора определяли потенциометрически.

Геометрические размеры пленок измеряли микрометром с ценой деления 0,01 мм.

Поверхностную плотность пленок определяли весовым методом согласно ГОСТ 7730-89 «Пленка целлюлозная». Поверхностную плотность рассчитывали по формуле:

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

где: ρ – поверхностная плотность, мг/см²; m – масса пленки, мг; S – площадь поверхности пленки, см².

Абсорбционные свойства изучали по характеру набухания пленок гравиметрическим способом по видоизмененной методике ГОСТ 20869-75 «Пластмассы ячеистые жесткие. Метод определения водопоглощения». Исследования проводили в эксикаторе при температуре $(36 \pm 2)^\circ\text{C}$. Пленку размером 1×1 см помещали на капроновую сетку и, определив исходную массу на аналитических весах, опускали в ванну на поверхность воды очищенной. Повторное взвешивание сетки с пленкой проводили через 15, 30, 45, 60 минут после начала опыта. Параллельно определяли массу пустой сетки (контроль) до и после ее пребывания на поверхности воды в течение того же промежутка времени, что и в опыте с пленкой. Количество поглощенной воды рассчитывали в процентах к первоначальной массе пленок по формуле:

$$X = \frac{(m_x - m_y) \cdot 100\%}{m_0} - 100\%,$$

где: X – количество поглощенной воды, %; m_x – масса сетки с пленкой, г; m_y – масса пустой сетки, г; m_0 – масса пленки до начала опыта, г.

Паропроницаемость изучали путем определения количества водяного пара, проходящего через материал в течение установленного времени при заданной температуре и влажности воздуха согласно ГОСТ 7730-89 «Пленка целлюлозная» и ГОСТ 21472-81 «Материалы листовые. Гравиметрический метод определения паропроницаемости». Образцы пленок с ненарушенной структурой, помещали между двумя прокладками в специальном приборе, представляющий собой цилиндрический сосуд с 25 мл воды очищенной. Прибор взвешивали, помещали в эксикатор над кислотой серной концентрированной и ставили в термостат при температуре $(23 \pm 2)^\circ\text{C}$. Повторное взвешивание проводили через 3, 12, 24, 48 и 72 часов после начала опыта. Паропроницаемость рассчитывали по формуле:

$$q = \frac{10 \times \Delta m}{S},$$

где: q – паропроницаемость, г/м²; Δm – изменение массы прибора за исследуемое время, мг; S – испытуемая площадь образца, см².

Согласно ГОСТ 21472-81 «Материалы листовые. Гравиметрический метод определения паропроницаемости» при паропроницаемости за 24 часа менее 100 г/м^2 пленки относятся к группе пароизоляционных, при паропроницаемости за 24 часа более 100 г/м^2 пленки относятся к группе паропроницаемых.

Адгезионные свойства полимерных пленок определяли с помощью равноплечих тарирных

весов по адаптированной методике [15]. На левой чаше весов фиксировали стеклянную пластину размером 3.0×7.5 сантиметра. Снизу под той же чашей крепили аналогичную пластину. На правую чашу помещали емкость для воды, над которой устанавливали цилиндр с краном. Перед работой весы уравнивали. Образец размером 2×2 сантиметра помещали на поверхность нижней пластины с предварительно нанесенной с помощью микропипетки каплей воды очищенной (0.05 мл). Пленку накрывали верхней пластиной и прижимали стандартным грузом массой в 100 граммов в течение 10 секунд. Затем, сняв груз, открывали кран мерного цилиндра. При этом вода из крана должна вытекать равномерно, с постоянной скоростью. В момент отклеивания образца от стеклянной пластинки кран закрывали и измеряли массу жидкости, оторвавшей пленку от субстрата. Результаты измерений выражали силой отрыва (F) в ньютонах ($\text{H} \times 10^{-3}$), которую рассчитывали по формуле:

$$F = m \cdot g$$

где: F – сила отрыва, Н; m – масса жидкости, оторвавшей пленку от субстрата, г; g – ускорение свободного падения, m/c^2 .

Литическую активность бактериофагов оценивали согласно ОФС.1.7.1.0002.15 «Бактериофаги лечебно-профилактические» по методу Аппельмана. Перед титрованием в бульоне диспергировали пленку эквивалентную по объему 1 мл жидкого коммерческого препарата Секстафаг®. Для контроля каждого образца использовали по 8 штаммов соответствующего возбудителя с разведениями пробы 10^2 – 10^5 [12, 16].

Статистическую обработку результатов измерений проводили с использованием пакетов статистических программ MS Excel.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Выбор оптимального состава лекарственных пленок Секстафаг®, обеспечивающего необходимые физиологические свойства, проводили путем скрининга матриц на основе желатина.

С целью изучения влияния плотности и толщины биodeградируемых пленок лекарственных Секстафаг® на физико-химические свойства получено 7 составов фармацевтических композиции на основе 5-20% растворов желатина, при соотношении пластификатора к пленкообразователю 1÷3 [17]. Секстафаг вводили в стерильные гомогенные растворы желатина с пластификатором при температуре 40 °С, затем выливали на подложки и сушили воздушным способом при температуре 37 °С, в течение 24-48 часов.

Полученные пленки на основе различных композиций представляли собой однородные, прозрачные, эластичные пластины желтого цвета различных оттенков.

Следующий этап работ заключался в выборе оптимальной фармацевтической композиции пленок лекарственных Секстафаг® на основе изучения физико-химических свойств.

Адгезионные свойства полимеров являются одним из важнейших критериев отбора оптимальной пленочной основы, поскольку определяют прочность фиксации пленки на месте аппликации [18-20]. От прочности адгезионного соединения напрямую зависит время лечебного действия пленки лекарственной [21, 22], так как в случае ее сползания или отклеивания с места аппликации терапевтический эффект снижается или полностью исчезает. Зависимость адгезионных свойств полимерных систем от плотности и толщины композиции представлена в таблице 1.

Исследование по выявлению зависимости влияния плотности ($\text{мг}/\text{см}^2$) модельных пленок с Секстафагом на основе желатина на адгезивные свойства, показало, что фармацевтический фактор – плотность полимерной композиции оказывает влияние на прочность фиксации пленки на субстрате. При плотности 38.25÷54.25 $\text{мг}/\text{см}^2$ и толщине 0.3÷0.4 мм биологическая доступность бактериофагов из матричных систем максимальна. Увеличение или уменьшение плотности при-

Таблица 1

Физико-химические параметры матричных систем на основе желатина

№	% С полимера	Толщина, мм $X \pm \Delta X$	Поверхностная плотность, $\text{мг}/\text{см}^2$ $X \pm \Delta X$	Сила адгезии, Н $X \pm \Delta X$
1	5.0	0.2036 ± 0.0079	25.29 ± 1.90	7.5320 ± 0.4574
2	7.5	0.3083 ± 0.0241	38.25 ± 2.14	9.7087 ± 0.5561
3	10.0	0.3975 ± 0.0155	54.25 ± 2.98	10.9699 ± 0.6204
4	12.5	0.4678 ± 0.0225	64.57 ± 3.28	8.4035 ± 0.7440
5	15.0	0.5650 ± 0.0315	75.50 ± 3.24	8.3953 ± 0.7538
6	17.5	0.5958 ± 0.0381	78.83 ± 3.81	7.6848 ± 0.7295
7	20.0	0.6050 ± 0.0351	83.29 ± 3.71	7.9625 ± 0.6904

водит к снижению силы отрыва от субстрата и прочности фиксации на месте аппликации.

Абсорбционные свойства являются одним из основных параметров набухания пленок лекарственных, характеризующих диффузионные возможности полимерных систем. Характер набухания (абсорбция) определяет скорость и полноту высвобождения бактериофагов из матрицы, прогнозирует пролонгированное действие, а также способность впитывать экссудат. Таким образом, от количества поглощенной воды и времени набухания будет зависеть длительность и эффективность терапевтического действия пленок лекарственных.

В таблице 2 представлены данные абсорбирующих свойств экспериментальных пленок лекарственных Секстафаг® на основе желатина. Исследования показали, что с увеличением плотности матричной системы уменьшается степень абсорбции. Композиции через 15 минут абсорбировали от 122 % до 252 % биологической жидкости, а через 60 минут от 300% до 500%, что говорит о хороших абсорбционных свойствах желатина. Желатиновые пленки с плотностью более 52 мг/см² показали незначительное увеличение абсорбирующих свойств.

Таблица 2

Абсорбционные свойства матричных систем на основе желатина

Время, мин	Абсорбция, %						
	Поверхностная плотность, мг/см ²						
	25	36	46	52	68	74	71
15	252	208	174	151	128	125	122
30	312	246	211	202	187	185	182
45	420	364	305	301	296	285	284
60	500	469	398	348	306	302	300

Таким образом, кинетика набухания показывает, что наилучшими абсорбционными свойствами обладают пленки на основе желатина плотностью до 52 мг/см².

Паропроницаемость характеризует фибриллярность структуры пленок, ее порозность и степень аэрации нижележащих тканей. Степень насыщения парами полимера характеризует её пористость и абсорбционные свойства. В таблице 3 представлены результаты паропроницаемости матричных систем на основе желатина с плотностью от 19.00 до 76.25 мг/см². Исследования показали закономерное насыщение парами воды образцов желатиновых пленок – с увеличением поверхностной плотности и толщины увеличивается паропроницаемость пленки. У пленок с

поверхностной плотностью 51.80 мг/см² паропроницаемость водяного пара составила 560 г/м². Полимерные матрицы характеризуются паропроницаемостью, достаточной для аэрации тканей на месте аппликации.

Таблица 3

Паропроницаемость матричных систем на основе желатина

Плотность, мг/см ²	Паропроницаемость, г/м ²				
	Время, час				
	3	12	24	48	72
19.00	71	114	247	250	253
32.57	130	212	411	420	427
43.00	161	292	521	540	552
51.80	167	338	560	578	583
66.14	189	424	664	681	707
72.86	204	506	719	746	762
76.25	248	519	750	762	783

Таким образом, в результате эксперимента по изучению влияния плотности полимерных систем на паропроницаемость, было установлено, что желатиновые пленки с плотностью до 52 мг/см² и толщиной 0.4 мм обеспечивают постоянство микроклимата тканей и наибольшую биологическую доступность бактериофагов из матричных систем.

Для оценки возможности возникновения раздражения слизистой поверхности и кожи определены значения pH модельных составов пленок лекарственных Секстафаг® на основе желатина. Установлено, что растворы пленок имеют pH 6.2 ÷ 6.3. Следовательно, их применение на слизистых оболочках и коже не окажет раздражающего эффекта.

Изучение влияния технологического фактора (воздушная сушка при температуре 37 °С, в течение от 24 до 48 часов) на стабильность бактериофагов в матричной системе на основе желатина, показало, что с увеличением плотности матричной полимерной системы литическая активность секстафага снижается (Табл. 4), что связано с регламентным временем сушки поливочного материала. Пленки с плотностью до 60 мг/см² высохли в течение 24 часов, полное высыхание пленок с большей плотностью наблюдали через 48 часов. Во всех экспериментальных образцах в матричной системе на основе желатина с плотностью от 25 до 83 мг/см² компоненты комплексного препарата Секстафаг® сохраняли литическую активность в разведениях не ниже 10⁴.

Таким образом, матричная система на основе желатина обладает способностью иммобилизовать бактериофаги с сохранением их спец-

Литическая активность пленок лекарственных Секстафаг®

№	Поверхностная плотность, мг/см ²	Литическая активность (титр 10 ^{-3.00} – 10 ^{-5.00})						
		<i>Streptococcus</i>	<i>Staphylococcus</i>	<i>Ps. aerug.</i>	<i>Klebsiella</i>	<i>Proteus</i>	<i>E. coli</i>	Среднее
1	25.29	10 ^{-5.00}	10 ^{-4.75}	10 ^{-4.75}	10 ^{-5.00}	10 ^{-4.75}	10 ^{-5.00}	10 ^{-4.88}
2	38.25	10 ^{-5.00}	10 ^{-4.75}	10 ^{-4.75}	10 ^{-5.00}	10 ^{-4.75}	10 ^{-5.00}	10 ^{-4.88}
3	54.25	10 ^{-4.75}	10 ^{-4.50}	10 ^{-4.75}	10 ^{-5.00}	10 ^{-4.75}	10 ^{-4.75}	10 ^{-4.75}
4	64.57	10 ^{-4.50}	10 ^{-4.50}	10 ^{-4.50}	10 ^{-5.00}	10 ^{-4.5}	10 ^{-4.75}	10 ^{-4.63}
5	75.50	10 ^{-4.50}	10 ^{-4.50}	10 ^{-4.50}	10 ^{-5.00}	10 ^{-4.5}	10 ^{-4.50}	10 ^{-4.58}
6	78.83	10 ^{-4.50}	10 ^{-4.50}	10 ^{-4.25}	10 ^{-5.00}	10 ^{-4.5}	10 ^{-4.50}	10 ^{-4.54}
7	83.29	10 ^{-4.25}	10 ^{-4.25}	10 ^{-4.25}	10 ^{-5.00}	10 ^{-4.25}	10 ^{-4.50}	10 ^{-4.42}

ифической активности, что свидетельствует о перспективности ее использования в качестве пленкообразователя для создания пленок лекарственных Секстафаг®.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение физико-химических свойств полимерных систем на основе желатина и влияние на биологическую активность компонентов секстафага выявило, что наилучшими адгезионными и абсорбционными свойствами обладают пленки с плотностью 50-55 мг/см². Установлено, что матричные системы на основе желатина характеризуются паропроницаемостью достаточной для аэрации тканей на месте аппликации и способностью иммобилизовать бактериофаги с сохранением литической активности. Таким образом, желатин является перспективным пленкообразователем для получения пленок лекарственных Секстафаг®.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Костюкевич О.И. Применение бактериофагов в клинической практике: эпоха Возрождения // РМЖ. 2015. №21. С. 1258-1262.
2. Alisky J., Iczkowski K., Rapoport A., and Troitsky N. Bacteriophages show promise as antimicrobial agents // Journal of Infection. 1998. Vol. 36(1), pp. 5-15. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0163-4453\(98\)92874-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0163-4453(98)92874-2).
3. Matsuzaki S., Rashel M., Uchiyama J., Sakurai S., Ujihara T., Kuroda M., Ikeuchi M., Tani T., Fujieda M., Wakiguchi H., Imai S. Bacteriophage therapy: a revitalized therapy against bacterial infectious diseases // Journal of Infection and Chemotherapy. 2005. Vol. 11(5), pp. 211-219. doi: 10.1007/s10156-005-0408-9.
4. Акимкин В.Г., Алимов А.В., Поляков В.С. Эпидемиологическая эффективность применения бактериофагов для профилактики острых респираторных инфекций бактериальной этиологии в организованных коллективах // Бактериология. 2016. №1(1). С. 80-87.
5. Хадиятов И.И., Адиев Р.Ф., Насибуллин И.М. и др. Экспериментальное применение повязки «Пемафом» и поливалентного Пиобактериофага «Секстафаг» при лечении хронической анальной трещины // Медицинский вестник Башкортостана. 2014. Т.9. №3. С. 78-81.
6. Sulakvelidze A., Alavidze Z., Morris Jr J.G. Bacteriophage therapy // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2001. Vol. 45(3), pp. 649-659. doi: 10.1128/AAC.45.3.649-659.2001.
7. Weber-Dabrowska V., Zimecki M., Kruzal M., Kochanowska I., Łusiak-Szelachowska M. Alternative therapies in antibiotic-resistant infection // Advances in Medical Sciences. 2006. Vol. 51, pp. 242-244.
8. Ананьев В.Н. Нанотехнологическая матрица механизма действия и доставки лекарственных препаратов в виде желатиновых пленок // Современные наукоемкие технологии. 2011. №5. С. 53-57.
9. Bahri-Najafi R., Tavakoli N., Senemar M., Peikanpour M. Glibenclamide slow release mucoadhesive buccal film // Research in Pharmaceutical Sciences. 2014. Vol. 9(3), pp. 213-223.
10. Peh K.K., Wong C.F. Polymeric films as vehicle for buccal delivery: swelling, mechanical and bioadhesive properties // J. Pharm. Pharm. Sci. 1999. Vol. 2 (2), pp. 53-61.
11. Алексеева И.В., Рюмина Т.Е., Панцуркин В.И., Одегова Т.Ф. Биофармацевтические исследования биоразрываемых лекарственных пленок с анилокаином // Химико-фармацевтический журнал. 2007. №41(9). С. 49-52. doi: <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2007-41-9-49-52>.
12. Государственная фармакопея Российской Федерации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. XIV изд., Т.2, Москва, 2018, 3262 с.
13. Morimoto Kazuhiro, Katsumata Hideyuki, Yabuta Toshiyuki et al. Gelatin microspheres as a pulmonary delivery system // J. Pharm. and Pharmacol. 2000. Vol. 52(6), pp. 611-617.

14. Singh K., Mishra A., Gelatin Nanoparticle: Preparation, characterization and application in Drug Delivery // Int J Pharm Sci Res. 2014. Vol. 5(6), pp. 2149-2157. doi: 10.13040/IJPSR.0975-8232.5(6).2149-57.
15. Зимон А.Д. Адгезия плёнок и покрытий. Москва, Химия, 1977, 352 с.
16. Адамс М. Бактериофаги. Москва, Издательство иностранной литературы, 1961, 527 с.
17. Захаров И. В., Канарский А. В., Сидоров Ю. Д. Влияние глицерина на электростатические свойства биоразлагаемых пленочных материалов на основе крахмала // Вестник технологического университета. 2016. №19(5). С. 97-101.
18. Bhatt P.P., Johnston T.P. Evaluation of a mucoadhesive buccal patch for delivery of peptides // Drug Dev. and Ind. Pharm. 1998. Vol. 24(10). pp. 919-926.
19. Punitha S., Girish Y. Polymers in mucoadhesive buccal drug delivery system – a review // Int. J. Res. Pharm. Sci. 2010. Vol. 1(2), pp. 170-186.
20. Mahajan P., Kaur A., Aggarwal G., Harikumar S.L. Mucoadhesive drug delivery system: a review // Int. J. Drug Dev. Res. 2013. Vol. 5(1), pp. 11-20.
21. Харенко Е.А., Ларионова Н.И., Демина Н.Б. Мукоадгезивные лекарственные формы // Химико-фармацевтический журнал. 2009. №43(4). С. 21-29. doi: 10.30906/0023-1134-2009-43-4-21-29.
22. Харенко Е.А., Ларионова Н.И., Демина Н.Б. Мукоадгезивные лекарственные формы: количественная оценка взаимодействия пленок из синтетических и природных полимеров со слизистой тканью // Химико-фармацевтический журнал. 2008. №42(7). С. 17-24.

Пермская государственная фармацевтическая академия

Ковязина Н. А., кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры промышленной технологии лекарств с курсом биотехнологии
E-mail: natanat.k@mail.ru

*Perm State Pharmaceutical Academy,
Kovyazina N. A., PhD., Associate Professor,
Department of Industrial Technology of drugs with
the course of biotechnology*
E-mail: natanat.k@mail.ru

INVESTIGATION OF PHYSICAL AND CHEMICAL PROPERTIES OF THE DRUG SEKSTAFAG® FILMS

N. A. Kovyazina

Perm State Pharmaceutical Academy

Abstract. the article features the results of the studies of physical and chemical properties of the Sekstafag drug films based on gelatin. The paper presents the results of the studies of the physico-chemical properties of the medicinal films Sextafag® based on gelatin. Adhesive properties of polymers determine the strength of the film fixation at the site of application. It has been established that at a density of $38.25 \div 54.25$ mg / cm² and a thickness of $0.3 \div 0.4$ mm, the bioavailability of bacteriophages from matrix systems is maximal. The increase or decrease in density leads to a decrease in the detachment from the substrate and the strength of fixation in place of application. Absorption properties (swelling) characterize the diffusion capabilities of polymer systems, determine the rate and completeness of the release of bacteriophages from the matrix, predicts a prolonged action, and the ability to absorb exudate. It has been demonstrated that as the density of the experimental films of the drug Sextafag® increases, the degree of absorption decreases. The compositions were absorbed from 122% to 252% of the biological fluid within 15 minutes and from 300% to 500% within 60 minutes, having indicated the gelatin good absorbent properties. The swelling kinetics has shown that the gelatin-based films with a density of up to 52 mg / cm² are of best absorption properties. The vapor permeability characterizes the fibrillarity of the structure of the films, its porosity and the degree of aeration of the underlying tissues. Medicinal films Sextafag® with a density of up to 52 mg / cm² and a thickness of 0.4 mm are characterized by a vapor permeability sufficient for aeration of tissues at the site of application and ensure the greatest bioavailability of bacteriophages from the matrix systems. The study of the influence of the technological drying factor at 37 °C on the stability of bacteriophages in the gelatin-based drug films showed the decrease in the lytic activity of the sextafag in the matrix polymeric systems with a density of more than 60 mg / cm². In all experimental samples based on gelatin with

a density of 25 to 83 mg / cm², the components of the complex preparation Sextafag® retained the lytic activity in dilutions no lower than 104. The study of the physico-chemical properties and lytic activity of Sextafag® gel-based drug films showed that the optimal physiological properties have matrix systems with a density of 50-55 mg / cm², characterized by a high ability to absorb exudate, aerate the tissues, firmly fix on the site of application and save specific special bactericidal activity.

Keywords: absorption, adhesion, lytic activity, water vapor permeability, medicinal films, Sekstafag.

REFERENCES

1. Kostjuevich O.I., Primenenie bakteriofagov v klinicheskoj praktike: jepoha Vozrozhdenija, RMZh, 2015, No. 21, pp. 1258-1262.
2. Alisky J., Iczkowski K., Rapoport A., and Troitsky N., Bacteriophages show promise as antimicrobial agents, *Journal of Infection*, 1998, Vol. 36(1), pp. 5-15.
3. Matsuzaki S., Rashel M., Uchiyama J., Sakurai S., Ujihara T., Kuroda M., Ikeuchi M., Tani T., Fujieda M., Wakiguchi N., Imai S., Bacteriophage therapy: a revitalized therapy against bacterial infectious diseases, *Journal of Infection and Chemotherapy*, 2005, Vol. 11(5), pp. 211-219. doi: 10.1007/s10156-005-0408-9.
4. Akimkin V.G., Alimov A.V., Poljakov V.S., Jependiologičeskaja jeffektivnost' primenija bakteriofagov dlja profilaktiki ostryh respiratornyh infekcij bakterial'noj jetiologii v organizovannyh kollektivah, *Bakteriologija*, 2016, No. 1(1), pp. 80-87.
5. Hadijatov I.I., Adiev R.F., Nasibullin I.M. i dr., Jeksperimental'noe primenenie povjazki «Pemaform» i polivalentnogo Piobakteriofaga «Sekstafag» pri lečenii hroničeskoj anal'noj treshhiny, *Medicinskij vestnik Bashkortostana*, 2014, No. 9(3), pp. 78-81.
6. Sulakvelidze A., Alavidze Z., Morris Jr J.G., Bacteriophage therapy, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2001, Vol. 45(3), pp. 649-659.
7. Weber-Dabrowska V., Zimecki M., Kruzel M., Kochanowska I., Łusiak-Szelachowska M. Alternative therapies in antibiotic-resistant infection, *Advances in Medical Sciences*, 2006, Vol. 51, pp. 242-244.
8. Anan'ev V.N., Nanotehnologičeskaja matrica mehanizma dejstvija i dostavki lekarstvennyh preparatov v vide zhelatinovyh plenok, *Sovremennye naukoemkie tehnologii*, 2011, No. 5, pp. 53-57.
9. Bahri-Najafi R., Tavakoli N., Senemar M., Peikanpour M., Glibenclamide slow release mucoadhesive buccal film, *Research in Pharmaceutical Sciences*, 2014, Vol. 9(3), pp. 213-223.
10. Peh K.K., Wong C.F., Polymeric films as vehicle for buccal delivery: swelling, mechanical and bioadhesive properties, *J. Pharm. Pharm. Sci.* 1999, Vol. 2 (2), pp. 53-61.
11. Alekseeva I.V., Rjumina T.E., Pancurkin V.I., Odegova T.F., Biofarmaceutičeskie issledovanija biorastvorimyh lekarstvennyh plenok s anilokainom, *Himiko-farmaceutičeskij zhurnal*, 2007, No. 41(9), pp. 49-52.
12. Gosudarstvennaja farmakopeja Rossijskoj Federacii. Ministerstvo zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii, XIV izd, pt. 2, Moskva, 2018, 3262 p.
13. Morimoto Kazuhiro, Katsumata Hideyuki, Yabuta Toshiyuki et al., Gelatin microspheres as a pulmonary delivery system, *J. Pharm. and Pharmacol.* 2000, Vol. 52(6), pp. 611-617.
14. Singh K., Mishra A., Gelatin Nanoparticle: Preparation, characterization and application in Drug Delivery, *Int J Pharm Sci Res*, 2014, Vol. 5(6), pp. 2149-2157.
15. Zimon A.D., Adgezija pljonok i pokrytij, Moskva, Himija, 1977, 352 p.
16. Adams M., Bakteriofagi, Moskva, Izdatel'stvo inostranoj literatury, 1961, 527 p.
17. Zaharov I. V., Kanarskij A. V., Sidorov Ju. D., Vlijanie glicerina na jelektrostatičeskie svojstva biorazlagaemyh plenochnyh materialov na osnove krahmala, *Vestnik tehnologičeskogo universiteta*, 2016, No. 19(5), pp. 97-101.
18. Bhatt P.P., Johnston T.P., Evaluation of a mucoadhesive buccal patch for delivery of peptides, *Drug Dev. and Ind. Pharm.* 1998, Vol. 24(10), pp. 919-926.
19. Punitha S., Girish Y., Polymers in mucoadhesive buccal drug delivery system – a review, *Int. J. Res. Pharm. Sci.*, 2010, Vol. 1(2), pp. 170-186.
20. Mahajan P., Kaur A., Aggarwal G., Harikumar S.L., Mucoadhesive drug delivery system: a review, *Int. J. Drug Dev. Res.*, 2013, Vol. 5(1), pp. 11-20.
21. Harenko E.A., Larionova N.I., Demina N.B., Mukoadgezivnye lekarstvennye formy, *Himiko-farmaceutičeskij zhurnal*, 2009, No. 43(4), pp. 21-29.
22. Harenko E.A., Larionova N.I., Demina N. B., Mukoadgezivnye lekarstvennye formy: kolichestvennaja ocenka vzaimodejstvija plenok iz sintetičeskikh i prirodnyh polimerov so slizistoj tkan'ju, *Himiko-farmaceutičeskij zhurnal*, 2008, No. 42(7), pp. 17-24.