

Известны данные о включении в решетку ГАПа таких ионов как стронций, карбонат и фторид, комбинаций определенных ионов: магния и карбоната, цинка и карбоната, магния и фторида. Включение кремния (или кремнекислых групп) в решетку ГАПа – одно из перспективных направлений в разработке новых биоактивных материалов.

Кремний оказывает существенное влияние на репаративно-пролиферативные процессы, протекающие во всех видах тканей. Замещение фосфорнокислых ионов на силикатные увеличивает жизнедеятельность клеток остеобласта по сравнению с чистой фазой ГАПа, позволяет значительно улучшить его биоактивность, увеличивает растворимость материала, генерирует более электроотрицательную поверхность и создает более тонкую микроструктуру. Имеются литературные данные о получении кремнийзамещенного ГАПа посредством химического синтеза, тонкие пленки были получены магнетронным напылением, распылением в электростатическом поле, плазменным распылением раствора и золь-гель методом. Возможен синтез кремнийзамещенного ГАПа высокотемпературными твердофазными методами, но в этих случаях необходимо включение второго иона, такого как лантан или сульфат, в дополнение к кремнию. Выполнено совместное замещение кремния и магния в решетке ГАПа.

Ранее авторами были разработаны методы синтеза комбинированных кальций-, фосфор- и кремнийсодержащих гидрогелей из глициратов кремния, а также глицерогидрогелей на их основе, с различными формами гидроксиапатита (порошок, суспензия, коллоидный раствор) для создания фармацевтических композиций местного и наружного применения с ранозаживляющим и остеопластическим действием [1]. В настоящее время проводятся исследования по разработке методов синтеза модифицированного кремнием ГАПа и изучению физико-химических и медико-биологических свойств получаемых соединений.

Список литературы:

1. Сабирзянов Н.А., Хонина Т.Г., Богданова Е.А., Яценко С.П., Ларионов Л.П., Саркисян Н.Г., Ронь Г.И. Синтез биологически активных гелей для лечения и профилактики поражений мягких и костных тканей. Химико-фармацевтический журнал, 2009, т. 43, № 1, с. 23-25.

## МОДЕЛЬ ПРЯМОГО ПРЕССОВАНИЯ ГАВРИЛОВА - ЖУЙКОВОЙ

*Жуйкова Н.Н., Гаврилов А.С.*

В упрощенном аспекте целью моделирования процесса таблетирования является

разработка универсального уравнения, с помощью которого можно прогнозировать способность к прессованию различных веществ и расчетным путем конструировать составы таблетлируемых смесей.

Наибольшее внимание в научных публикациях уделяется модели Хеккеля [1], которая состоит в построении по данным эксперимента графика  $\ln(1/(1-\rho/\rho_{ист.}))=KP+A$ , выделении линейного участка, вычислении угла наклона кривой (K), определяющего пластические свойства вещества. Чем больше значение (K), тем более пластическими свойствами обладают частицы порошка, тем более прочными и менее пористыми получаются таблетки при меньшем давлении [2]. Главными аспектами, ограничивающими применение модели, является ее работоспособность только в области линейного участка кривой [3] и необходимость определения истинной плотности порошка, которая в зависимости от условий производства может изменяться.

Нами было предложено для изучения свойств фармацевтических порошков использовать математический анализ графика изменения плотности таблетки от давления прессования функции второго порядка и первой производной полученного уравнения аппроксимации.

**Цель работы:** разработать модифицированную методику определения упруго-пластических свойств порошков и оценить возможность ее применения для количественной оценки способности порошков к прессованию в сравнении с известными данными, полученными по методу Хеккеля.

**Материалы и методы:** лактоза для прямого прессования «Granulac-70» («Meggel» Германия) (далее в тексте лактоза-DC), лактоза моногидрат (200 Mesh) (лактоза-МГ), микрокристаллическая целлюлоза Avicell-101 (МКЦ), сахароза, кальция стеарат (1% от массы таблеточной смеси). Навеску наполнителя массой 0,52г (точная навеска) прессовали пуансонами гидравлического пресса диаметром 9мм в диапазоне давлений от 30 до 150кгс/см<sup>2</sup>. Увеличение давления прессования и выдержку при заданном уровне проводили в течение 5-10 и 15-25 секунд соответственно. Полученные таблетки взвешивали, высоту измеряли с помощью стрелочного микрометра. Определение уравнения аппроксимации проводили в программе Excel в меню «диаграмма, добавить линию тренда». Одновременно использовали уравнение Хеккеля:  $\ln(1/(1-\rho/\rho_{ист.}))=K*P+A$ , где K - коэффициент угла наклона; A - отрезок на оси Y; P – давление прессования;  $\rho$ ; - плотности таблетки  $\rho_{ист.}$  – истинная плотность порошка лактозы, МКЦ, смеси 1:1, сахарозы (1,55, 1,57 и 1,6 соответственно).

**Результаты и обсуждение.** В таблице 1 представлены данные математического моделирования влияния давления (P) на плотность таблетки лактозы-DC ( $\rho$ ) различ-

ными функциями.

Математические модели прессования.

Таблица 1.

Наименование модели	Уравнение	(R <sup>2</sup> )
Линейная	$\rho = 0,0015P + 1,2627$	0,8827
Логарифмическая	$\rho = 0,1104\text{Ln}(P) + 0,909$	0,9723
Полином второй степени	$\rho = -0,00002P^2 + 0,0046P + 1,159$	0,9956
Степенная	$\rho = 0,976P10^{0,0811}$	0,9694
Степенная логарифмическая	$\rho = 1,2656e^{0,0011P}$	0,8751

Данные таблицы 1 свидетельствуют, что наиболее точное аппроксимирование результатов опытного прессования достигается с использованием полинома второй степени. Достоверный уровень аппроксимации (R<sup>2</sup> = 0,9956). Поэтому для количественной характеристики скорости уплотнения порошков нами было предложено использовать полином второй степени.

Для анализа скорости процесса предложено использовать первую производную. Коэффициент при линейном члене показывает, на сколько уменьшается объем таблетки при изменении давления на единицу. Поэтому коэффициент при линейном члене уравнения производной был назван нами коэффициентом пластичности (КП). В таблице 2 представлены уравнения аппроксимации пяти фармацевтических наполнителей и уравнения Хеккеля и коэффициент (К), вычисленный нами по данным одного и того же эксперимента.

Таблица 2.

Математические модели прессования субстанций

Наименование вещества	Сахароза	МКЦ	Лактоза DC	Лактоза МГ	Лактоза DC/МКЦ: 1/1
Уравнение аппроксимации	$\rho = 1,162 + 0,007 \cdot P - 0,0000378 \cdot P^2$	$\rho = 0,697 + 0,022 \cdot P - 0,000167 \cdot P^2$	$\rho = 1,149 + 0,005 \cdot P - 0,0000219 \cdot P^2$	$\rho = 1,215 + 0,003 \cdot P - 0,000012 \cdot P^2$	$\rho = 1,085 + 0,007 \cdot P - 0,0000329 \cdot P^2$
R <sup>2</sup>	0,9768	0,9621	0,9956	0,9951	0,9838
dp/dP=	-0,000076 * P + 0,007	-0,00034 * P + 0,022	-0,000044 * P + 0,005	-0,000024 * P + 0,003	-0,000066 * P + 0,007
КП	-0,000076	-0,00034	-0,000044	-0,000024	-0,000066
Уравнение Хеккеля	$\text{Ln}(1/(1-\rho/\text{рвст.})) = 0,0187P + 1,240$	$\text{Ln}(1/(1-\rho/\text{рвст.})) = 0,0362P + 0,348$	$\text{Ln}(1/(1-\rho/\text{рвст.})) = 0,012P + 1,395$	$\text{Ln}(1/(1-\rho/\text{рвст.})) = 0,0107P + 1,5255$	$\text{Ln}(1/(1-\rho/\text{рвст.})) = 0,0168P + 1,2336$
R <sup>2</sup>	0,9867	0,9778	0,9919	0,9978	0,9712
К	0,0187	0,0362	0,012	0,0107	0,0168

Данные таблицы 2 свидетельствуют, что наибольшим коэффициентом пластичности характеризуются частицы МКЦ, затем сахарозы, смеси МКЦ-лактозы, лактозы-DC и наименьшим – лактозы МГ.

Нами было предложено изучить наличие корреляции между коэффициентом пластичности и коэффициентом Хеккеля (табл. 2) для перечисленных веществ. Было

установлено уравнение корреляции:  $K = 0,01 - 77,33 * KP$  ( $r = -0,9838$ ).

#### Выводы.

1. Исследована возможность математического моделирования зависимости плотности от давления. Установлено, что наиболее адекватно результатам эксперимента соответствует полином второй степени.

2. Предложено для количественной характеристики пластичности веществ использовать коэффициент при линейном члене первой производной уравнения аппроксимации. Установлено, что коэффициент позволяет характеризовать упруго-пластичные свойства вещества. Установлена достоверная корреляция между коэффициентом пластичности и коэффициентом уравнения Хеккеля.

#### Список литературы.

1. Heckel R.W. *An analysis of powder compaction phenomena* // *Trans Metall Soc AIME*. 1961.-Vol.221.- P.1001-1008.
2. Alderborn G., Borjesson D., Glazer M., Nystrom C. *Studies on direct compression of tablets. XIX.* // *Acta Pharm. Suec.* – 1988. - № 25. – P. 31-40.
3. Nystrom C., Alderborn G., Duberg M., Karehill P.G. *Bonding surface area and bonding mechanism - two important factors for the understanding of powder compactability* // *Drug Dev. Ind. Pharm.* – 1993. – N 19. – P. 2143-2196.

## ИММОБИЛИЗАЦИЯ БАКТЕРИАЛЬНЫХ КЛЕТОК КАК ПУТЬ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ПРЕПАРАТОВ ПРОБИОТИКОВ

Корочинский А.В., Степанова Э.Ф., Верниковский В.В.\*

Пятигорская государственная фармацевтическая академия v.v.vernikovsky@mail.ru

В настоящее время в качестве одного из перспективных направлений совершенствования препаратов пробиотиков рассматривается разработка препаратов с иммобилизованными бактериями различных таксономических групп [1].

Согласно классификации, изложенной в [4], препараты иммобилизованных живых бактерий – представителей нормофлоры относятся к самому последнему, VI поколению препаратов, нормализующих кишечную микрофлору. В данную группу в настоящее время входят препараты «Бифидумбактерин форте», «Пробифор» и «Флорин форте». Все эти препараты содержат бифидобактерии *Bifidobacterium bifidum* штамма 1, сорбированные на частицах измельченного активированного угля, а также лактозу. В состав «Флорина форте» также входят молочнокислые бактерии