

А.В.Комиссаров, А.Ю.Ульянов, О.А.Волох, И.В.Шульгина, О.А.Лобовикова, О.Д.Клокова, А.К.Никифоров

## СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА ГОТОВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ВАКЦИНЫ ХОЛЕРНОЙ БИВАЛЕНТНОЙ ХИМИЧЕСКОЙ ТАБЛЕТИРОВАННОЙ

ФКУЗ «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб», Саратов, Российская Федерация

**Цель работы:** экспериментальное обоснование возможности повышения эффективности производства за счет уменьшения массы таблетки вакцины холерной бивалентной химической таблетированной с 300 до 100 мг. **Материалы и методы.** В качестве специфических иммуногенных компонентов вакцины использовали лиофилизат О-антигена Инаба. **Результаты и выводы.** В ходе проведения исследований выявлено, что целесообразно изготавливать таблетки диаметром 6 мм. Обосновано количественное содержание вспомогательных веществ (лактозы моногидрата, микрокристаллической целлюлозы и поливинилпироллидона). Установлены необходимые значения технологических параметров процессов гранулирования таблеточной смеси в псевдоожиженном слое с подачей связующего вещества сверху, прессования таблеток и нанесения кишечнорастворимого покрытия Acryl-eze на готовую лекарственную форму. Произведена модельная экспериментальная серия вакцины и исследованы ее нормируемые характеристики. Проверенные показатели качества вакцины свидетельствовали о соответствии требованиям фармакопейной статьи предприятия на препарат. Проведенные исследования выявили принципиальную возможность повышения эффективности производства за счет уменьшения количества вспомогательных веществ, а следовательно, и массы таблетки вакцины холерной бивалентной химической таблетированной с 300 до 100 мг.

**Ключевые слова:** вакцина холерная, масса таблетки, технология.

Корреспондирующий автор: Комиссаров Александр Владимирович, e-mail: rusrap1@microbe.ru

A.V.Komissarov, A.Yu.Ul'yanov, O.A.Volokh, I.V.Shul'gina, O.A.Lobovikova, O.D.Klokov, A.K.Nikiforov

## Enhancement of Manufacturing Technology for Finished Dosage Form of Bivalent Chemical Tableted Cholera Vaccine

Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe", Saratov, Russian Federation

**Objective** of the study is to experimentally substantiate the possibility to improve manufacturing efficiency by means of mass reduction of a vaccine tablet from 300 to 100 mg. **Materials and methods.** Inaba O-antigen lyophilizate serves as the specific immunogenic component of the vaccine. **Results and conclusions.** It is identified that it is expedient to produce tablets of 6 mm in diameter. Justified is the quantitative content of additive substances (lactose monohydrate, micro-crystal cellulose, and polyvinylpyrrolidone). Moreover, the studies have specified target values for technological parameters of such processes as fluid bed granulation of the formula with overfeed of the binder, tablet compression and enteric-coating (Acryl-eze) application to finished dosage form. Using Inaba O-antigen lyophilizate manufactured has been model experimental series of the vaccine. Investigated have been its characteristics. Verified vaccine quality indicators testify to the compliance of the product with the requirements of manufacturer's pharmacopoeial monograph. The studies exercised showed the possibility in principle to enhance manufacturing efficacy through the decrement of additives amounts, and thus the mass of a vaccine tablet from 300 up to 100 mg.

**Key words:** cholera vaccine, mass of a tablet, technology.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

Corresponding author: Aleksander V. Komissarov, e-mail: rusrap1@microbe.ru

Citation: Komissarov A.V., Ul'yanov A.Yu., Volokh O.A., Shul'gina I.V., Lobovikova O.A., Klokov O.D., Nikiforov A.K. Enhancement of Manufacturing Technology for Finished Dosage Form of Bivalent Chemical Tableted Cholera Vaccine. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2016; 1:94–96. (In Russ.). DOI: 10.21055/0370-1069-2016-1-94-96

Преимущество гранулирования в псевдоожиженном слое для получения таблеток лекарственных препаратов, в сравнении с обычным влажным гранулированием и прямым прессованием, показано в ряде исследований [1, 5].

Нашими предыдущими исследованиями [2, 3, 4] показана возможность получения холерной химической вакцины в форме таблеток массой 300 мг, содержащих лиофилизированные холероген-анатоксин и О-антигены, полученные из инактивированных формалином бульонных культур холерных вибрионов О1 серогруппы – *Vibrio cholerae* 569В классического биовара серовара Инаба и *V. cholerae* М-41 классического биовара серовара Огава (6–19 мас.%), и в качестве вспомогательных веществ следующие компоненты при их соотношении, мас. %: лактоза

моногидрат – 44,3–36,3; целлюлоза микрокристаллическая – 44,3–36,3; поливинилпироллидон – 0,4–0,8; кишечнорастворимое покрытие Acryl-eze – 5–8.

Предложенная композиция в совокупности с экспериментально обоснованными технологическими решениями гранулирования в псевдоожиженном слое, прессования и нанесения покрытия на таблетку позволяет сократить потери препарата при таблетировании с 30 до 1 % и улучшить внешний вид [2, 3].

Следующим шагом исследований являлось повышение эффективности производства за счет уменьшения количества технологических циклов гранулирования таблеточной смеси и нанесения покрытия на таблетку. Достичь данного эффекта представлялось возможным за счет уменьшения массы таблеток вакцины, при сохранении в ней того коли-

чества холерогена-анатоксина и О-антигенов, которое определено фармакопейной статьей предприятия на препарат.

### Материалы и методы

Гранулирование осуществляли на аппарате, работающем по принципу «псевдооживленного слоя» GPCG 2 фирмы Glatt (Германия). Последующее таблетирование смеси проводили на таблеточном прессе MiniTabT фирмы Luxner (Германия). Взвешивание таблеток проводили на весах Ohaus Pioner PA-213 (США) с точностью до 0,001 г. Нанесение покрытия на таблетку выполняли в машине барабанного типа (коутере) GMPC I Mini (Glatt, Германия). Твердость таблеток определяли с использованием тестера ТВН 125 TD (Erweka, Германия), используя режим работы перемещения измерительного молотка «постоянная скорость» при величине ньютон-фактора равного 19,0. Количество таблеток составляло не менее 10.

Для определения сыпучести в сухую воронку, выходное отверстие которой закрыто заслонкой, помещали без уплотнения навеску испытуемого вещества массой 50 г, взвешенную с точностью до 0,01 г. Включали виброустройство и через 20 с открывали заслонку. Определяли время, необходимое для полного истечения испытуемого вещества из воронки. Проводили три параллельных измерения. Сыпучесть рассчитывали по формуле:

$$\text{Сыпучесть} = \frac{m}{t - 20}, \quad (1)$$

где  $m$  – масса навески испытуемого вещества, г;  
 $t$  – время истечения испытуемого вещества, с.

Определение насыпной плотности порошков и гранулятов проводили на приборе SVM-10 (Erweka, Германия) в соответствии с методикой, описанной в Европейской Фармакопее (European Pharmacopoeia 7.0, 2010). Для этого навеску образца с заранее измеренной массой помещали в проградуированный цилиндр вместимостью 100 мл. Отношение массы навески к заполненному объему ( $V_0$ ) цилиндра являлось насыпной плотностью до утряски. После проведения утряски, при количестве встряхиваний последовательно 500, 750 и 1250, измеряли заполненный объем цилиндра ( $V_k$ ) и определяли насыпную плотность после утряски.

Коэффициент сжимаемости рассчитывали по формуле:

$$\text{Коэффициент сжимаемости} = \frac{V_k - V_0}{V_k} \cdot 100\%. \quad (2)$$

Коэффициент Хауснера рассчитывали по формуле:

$$\text{Коэффициент Хауснера} = \frac{V}{V_0}. \quad (3)$$

Угол естественного откоса определяли при насыпке материала горкой в виде конуса. Определение

распадаемости и растворимости проводили по методике, описанной в фармакопейной статье предприятия на холерную химическую вакцину (ФСП 42-0020-0020-08). Таблетки в количестве 3 штук помещали во флакон вместимостью 100 мл с 25 мл децимолярного раствора соляной кислоты и выдерживали при температуре  $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$  в течение 3 ч при периодическом встряхивании (3–4 раза через каждые 10 мин). Затем кислоту удаляли, оставляя препарат на дне флакона. Каждая таблетка вакцины должна сохранять форму и оболочку. На следующем этапе эти же таблетки заливали 25 мл децимолярного раствора натрия гидроксида и выдерживали при температуре  $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$  в течение 1 ч при периодическом встряхивании (3–4 раза через каждые 10 мин). Если таблетки распадались до рыхлой массы, без сохранения оболочки, то тест на распадаемость считался пройденным.

### Результаты и обсуждение

На получение качественных гранул и таблеток влияют такие технологические характеристики порошков, как форма и размер частиц, распределение размера частиц, насыпная плотность, сыпучесть (текучесть), остаточная влажность, коэффициенты сжимаемости и Хауснера, угол естественного откоса.

Наши предыдущие исследования показали, что численные значения этих технологических характеристик для лиофилизатов холерогена-анатоксина, О-антигена Огава и О-антигена Инаба имеют близкие значения [4]. Это дало нам основание использовать в экспериментах лиофилизат О-антигена Инаба, который к началу проведения экспериментов был в избыточном, для производства холерной вакцины, количестве.

Согласно ОСТ 64-072-89 «Средства лекарственные. Таблетки. Типы и размеры» двояковыпуклые таблетки с покрытием выпускаются 6 типоразмеров – от 5,0 до 10,0 мм. Имеющийся в нашем распоряжении таблеточный пресс позволяет получать таблетки с минимальным диаметром – 6 мм. Прессование «плацебо» (таблеточная смесь, полученная гранулированием в псевдооживленном слое и содержащая по 50 массовых процентов лактозы моногидрат и целлюлозы микрокристаллической) показало, что возможно получать таблетки массой от 80 до 150 мг. В дальнейших исследованиях по получению таблеток в качестве специфических фракций использовался лиофилизат О-антигена Инаба. Нами предложена следующая композиция холерной химической вакцины в форме таблеток массой 100 мг, содержащей лиофилизат О-антигена Инаба (18–57 мас.%), и в качестве вспомогательных веществ следующие компоненты при их соотношении, мас. %: лактоза моногидрат – 21,1–40,8; целлюлоза микрокристаллическая – 21,1–40,8; поливинилпироллидон – 0,4–0,8.

Следующим этапом исследований была отработка режимов гранулирования таблеточной смеси

предложенного состава. Апробированы технологические режимы процесса гранулирования, основанные при проведении исследований по получению таблетки вакцины 300 мг [2]. Оказалось, что для адекватного проведения процесса необходимо увеличение расхода воздуха на псевдооживление до 120 м<sup>3</sup>/ч. Исследование технологических характеристик гранулятов (табл. 1) показало их близкие численные значения.

Основным параметром, определяющим свойства таблеток-ядер после их таблетирования, является давление прессования. От его правильного выбора зависят такие свойства, как время растворения таблетки в тесте «распадаемость» – эта характеристика является нормируемой в готовой лекарственной форме вакцины; механическая прочность на сжатие таблеток-ядер, которая, в свою очередь, определяет режимы нанесения покрытия на таблетку, а в ряде случаев, и возможность его нанесения. Результаты исследований по влиянию давления прессования на свойства таблеток-ядер изложены в табл. 2.

Анализируя данные табл. 2, можно сделать следующие выводы. При давлениях прессования, равных и превышающих 10 кН, таблетки-ядра не проходят тест на «распадаемость». Оптимальным диапазоном давления прессования является от 3 до 5 кН.

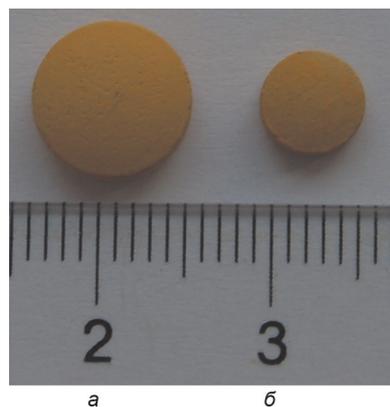
При нанесении покрытия на ядра таблеток использовали параметры процесса, определенные ранее для таблеток вакцины 300 мг: давление сжатого воздуха, подаваемого на форсунку для распыления и атомизации, – 1,0 и 1,4 бар соответственно; расход подаваемого раствора Acryl-EZE – 8,2–8,4 мл/мин; число оборотов барабана – 10–12 об/мин; расход и температура воздуха, подаваемого на сушку, – 50–55 м<sup>3</sup>/ч и 40–45 °С соответственно [2], которые, как показали результаты испытания таблетки 100 мг, подходили для них.

Нанесенное покрытие давало прибавку массы до 8 %, средняя масса таблетки составила (105,2±0,4) мг. Гладкое и равномерное желтое пленочное покрытие закрывало все кромки таблеток (рисунок).

В результате определения распадаемости выявлено: при выдерживании в децимолярном растворе соляной кислоты в течение 3 ч каждая таблетка вакцины сохраняла форму и оболочку; при воздействии децимолярного раствора натрия гидроксида в течение (30,5±0,5) мин таблетки распадались до рыхлой массы, без сохранения оболочки. Полученные результаты соответствовали требованиям фармакопейной статьи на препарат.

Таким образом, показана принципиальная возможность повышения эффективности производства за счет уменьшения количества вспомогательных веществ, а следовательно, и массы таблетки вакцины холерной бивалентной химической таблетированной с 300 до 100 мг.

**Конфликт интересов.** Авторы подтверждают отсутствие конфликта финансовых/нефинансовых интересов, связанных с написанием статьи.



Внешний вид вакцины

а – таблетка 300 мг; б – таблетка 100 мг

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Зуев А.П., Емшанова С.В., Садчикова Н.П., Тюляев И.И., Веселова Н.И., Лашева О.Ю. Оптимизация состава и технологии таблеток-ядер пентоксифиллина. *Химико-фармацевтический журнал*. 2003; 37(10):27–30.
2. Комиссаров А.В., Еремин С.А., Задохин С.Н., Шульгина И.В., Лобовикова О.А., Васин Ю.Г., Клокова О.Д., Ливанова Л.Ф., Никифоров А.К. Экспериментальное обоснование внедрения пленочного покрытия на водной основе для готовой лекарственной формы холерной химической вакцины. *Современные проблемы науки и образования*: электрон. научн. журн. 2013; 6. <http://www.science-education.ru/113-11114>.
3. Комиссаров А.В., Еремин С.А., Задохин С.Н., Шульгина И.В., Лобовикова О.А., Васин Ю.Г., Клокова О.Д., Ливанова Л.Ф., Никифоров А.К. Гранулирование компонентов холерной химической вакцины. *Современные проблемы науки и образования*: электрон. научн. журн. 2014; 3. <http://www.science-education.ru/117-13326>.
4. Комиссаров А.В., Еремин С.А., Задохин С.Н., Шульгина И.В., Лобовикова О.А., Ливанова Л.Ф., Никифоров А.К. Новые подходы в технологии получения таблетки вакцины холерной бивалентной химической. *Биофармацевтический журнал*. 2015; 7(1):30–9.
5. Rajendran N.N., Natarajan R., Ronak P. A study on the effect of superdisintegrants and processing methods on the physicochemical and in-vitro release characteristics of immediate release tablets of olopatadine hydrochloride. *Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci.* 2011; 2(4):305–13. Available from: [http://www.rjpbcs.com/pdf/2011\\_2\(4\)/\[30\].pdf](http://www.rjpbcs.com/pdf/2011_2(4)/[30].pdf)

## References

1. Zuev A.P., Emshanova S.V., Sadchikova N.P., Tyulyaev I.I., Veselova N.I., Lashcheva O.Yu. [Optimization of the composition and technology for tablets-cores of pentoxifylline]. *Khimiko-Farmatsevt. Zh.* 2003; 37(10): 27–30.
2. Komissarov A.V., Eremin S.A., Zadokhin S.N., Shul'gina I.V., Lobovikova O.A., Vasin Yu.G., Klokova O.D., Livanova L.F., Nikiforov A.K. [Experimental substantiation of water-based film coating application for finished dosage form of chemical cholera vaccine]. *Sovrem. Probl. Nauki i Obraz.* [Internet]. 2013; 6. Available from: <http://www.science-education.ru/113-11114>.
3. Komissarov A.V., Eremin S.A., Zadokhin S.N., Shul'gina I.V., Lobovikova O.A., Vasin Yu.G., Klokova O.D., Livanova L.F., Nikiforov A.K. [Granulation of chemical cholera vaccine components]. *Sovrem. Probl. Nauki i Obraz.* [Internet]. 2014; 3. Available from: <http://www.science-education.ru/117-13326>.
4. Komissarov A.V., Eremin S.A., Zadokhin S.N., Shul'gina I.V., Lobovikova O.A., Livanova L.F., Nikiforov A.K. [New approaches in the manufacturing technology for tableted bivalent chemical cholera vaccine]. *Biofarmatsevtich. Zh.* 2015; 7(1):30–9.
5. Rajendran N.N., Natarajan R., Ronak P. A study on the effect of superdisintegrants and processing methods on the physicochemical and in-vitro release characteristics of immediate release tablets of olopatadine hydrochloride. *Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci.* 2011; 2(4):305–13. Available from: [http://www.rjpbcs.com/pdf/2011\\_2\(4\)/\[30\].pdf](http://www.rjpbcs.com/pdf/2011_2(4)/[30].pdf)

## Authors:

Комиссаров А.В., Ульянов А.Ю., Волох О.А., Шульгина И.В., Лобовикова О.А., Клокова О.Д., Никифоров А.К. Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe", 46, Universitetskaya St., Saratov, 410005, Russian Federation. E-mail: [rusrapi@microbe.ru](mailto:rusrapi@microbe.ru)

## Об авторах:

Комиссаров, А.В. Ульянов А.Ю., Волох О.А., Шульгина И.В., Лобовикова О.А., Клокова О.Д., Никифоров А.К. Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб». Российская Федерация, 410005, Саратов, ул. Университетская, 46. E-mail: [rusrapi@microbe.ru](mailto:rusrapi@microbe.ru)

Поступила 23.04.15.