

УДК 615.074: 615.011: 615.453.6

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2025.94.42.006>

ПРЕФОРМУЛЯЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЛАБОРАТОРНЫЙ ЭТАП РАЗРАБОТКИ СОСТАВА ТАБЛЕТОК, СОДЕРЖАЩИХ СУБСТАНЦИЮ АВАТРОМБОПАГ

А.И. Кузнецова, научный сотрудник лаборатории фармацевтической разработки АО «НПО «Дом фармации», Ленинградская область

kuznetsova.ai@doclinika.ru

М.В. Карлина, канд. биол. наук, руководитель отдела технологии, кинетики и анализа лекарственных средств АО «НПО «Дом фармации», Ленинградская область

karlina.mv@doclinika.ru

В.М. Косман, канд. фарм. наук, руководитель химико-аналитической лаборатории АО «НПО «Дом фармации», Ленинградская область

kosman.vm@doclinika.ru

В.Ю. Балабаньян, доктор фарм. наук, доцент, генеральный директор ООО «Гелеспон», г. Москва

bal.pharm@mail.ru

М.Ф. Фазылов, директор по развитию ООО «Гелеспон», г. Москва

maratfazylov@gmail.com

М.Н. Макарова, доктор мед. наук, директор АО «НПО «Дом фармации», Ленинградская область

makarova.mn@doclinika.ru

В.Г. Макаров, доктор мед. наук, научный руководитель АО «НПО «Дом фармации», Ленинградская область

makarov.vg@doclinika.ru

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП, первичная иммунная тромбоцитопения) – прогрессирующее орфанное заболевание, приводящее к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности. Аватромбопаг – пероральный низкомолекулярный агонист рецепторов тромбопоэтина системного действия, используемый в терапии ИТП, а также тяжелой формы тромбоцитопении у взрослых пациентов с хроническими заболеваниями печени, которым планируется проведение инвазивных процедур. Целью работы являлось проведение преформуляционных исследований на лабораторном этапе фармацевтической разработки препарата аватромбопаг для перорального применения, выбор предварительного состава и апробация возможности применения технологии прямого прессования. Для субстанции проведены преформуляционные исследования, изучены биофармацевтические свойства, апробирована возможность получения таблеток методом прямого прессования. Установлены неудовлетворительные технологические свойства субстанции, ее низкая биофармацевтическая растворимость; определен класс по биофармацевтической

классификационной системе (класс IV), показано, что аватромбопаг склонен к разложению в условиях повышенной влажности воздуха. Показана совместимость со вспомогательными веществами, обоснован состав и выбрана технология получения таблеток методом прямого прессования. Преформуляционные исследования и лабораторный этап фармацевтической разработки препарата с МНН аватромбопаг позволили предложить предварительный состав таблеток для получения их методом прямого прессования, что составляет основу для дальнейшего переноса технологии на производственную площадку.

Ключевые слова: аватромбопаг, фармацевтическая разработка, активная фармацевтическая субстанция, преформуляционные исследования, таблетки, технология

Аватромбопаг – пероральный низкомолекулярный агонист рецепторов тромбопоэтина (ТПЭ) системного действия, который стимулирует пролиферацию и дифференцировку мегакариоцитов из клеток-предшественников костного мозга, что приводит к повышению продукции тромбоци-

тов. Он предназначен для терапии взрослых пациентов с хронической идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (ИТП, первичной иммунной тромбоцитопенией) с резистентностью к другим видам лечения. Препарат также показан для терапии тяжелой формы тромбоцитопении у взрослых пациентов с хроническими заболеваниями печени, которым планируется проведение инвазивных процедур [1–3].

ИТП включена в перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности [4,5]. Распространенность ИТП в мире колеблется от 4,5 до 20 случаев на 100 000 населения и не имеет географических особенностей; в отдельных регионах России составляет от 1,4 до 4,2 на 100 тысяч взрослого населения в год [6–9]. Хроническая ИТП — наиболее частая форма заболевания, требующая внимания и своевременного назначения лечения.

В настоящее время (с 2022 г.) в Российской Федерации зарегистрирован только один препарат аватромбопаг (Доптелет®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг, Swedish Orphan Biovitrum AB, Швеция). Принимая во внимание необходимость снижения зависимости от зарубежных поставок лекарств, актуальной задачей является разработка отечественного аналога данного препарата. В РФ запатентован способ получения активной фармацевтической субстанции (АФС) аватромбопаг (патент RU2709496C1), что являлось предпосылкой для фармацевтической разработки на ее основе лекарственного препарата аватромбопаг для перорального применения.

Цель данной работы — проведение преформуляционных исследований на лабораторном этапе фармацевтической разработки препарата аватромбопаг для перорального применения на основе АФС отечественного производства, выбор предварительного состава и апробация возможности применения технологии прямого прессования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования служила субстанция аватромбопаг (аватромбопага малеат, *avatrombopag maleate*, 4-пиперидинкарбоксилатная кислота, 1-(3-хлор-5-(((4-(4-хлор-2-тиенил)-5-(4-циклогексил-1-пиперазинил)-2-тиазолил)амино)карбонил)-2-пиридинил)-, (2Z)-2-бутендиол (1:1), CAS №677007-74-8 (**рис. 1**, ООО «Гелеспон», Россия), синтезированная по оригинальной технологии (патент RU2709496C1) [10–11].

Изучение основных технологических свойств субстанции аватромбопаг включало в себя оценку размера и формы частиц субстанции (микроскоп Axio Scope A1, Carl Zeiss, Германия), определение угла естественного откоса и насыпной плотности (ОФС.1.4.2.0016 «Сыпучесть порошков», ОФС.1.4.2.0024 «Насыпная плотность и плотность после уплотнения», ОФС.1.4.2.0016.15 «Степень сыпучести порошков» с расчетом индекса Хауснера (H) и индекса Карра (J), определение прессуемости субстанции с получением модельных таблеток массой 0,2 г и диаметром 8 мм при давлении прессования 10–50 кгс/см² с помощью ручного гидравлического пресса (ПГПр, Россия).

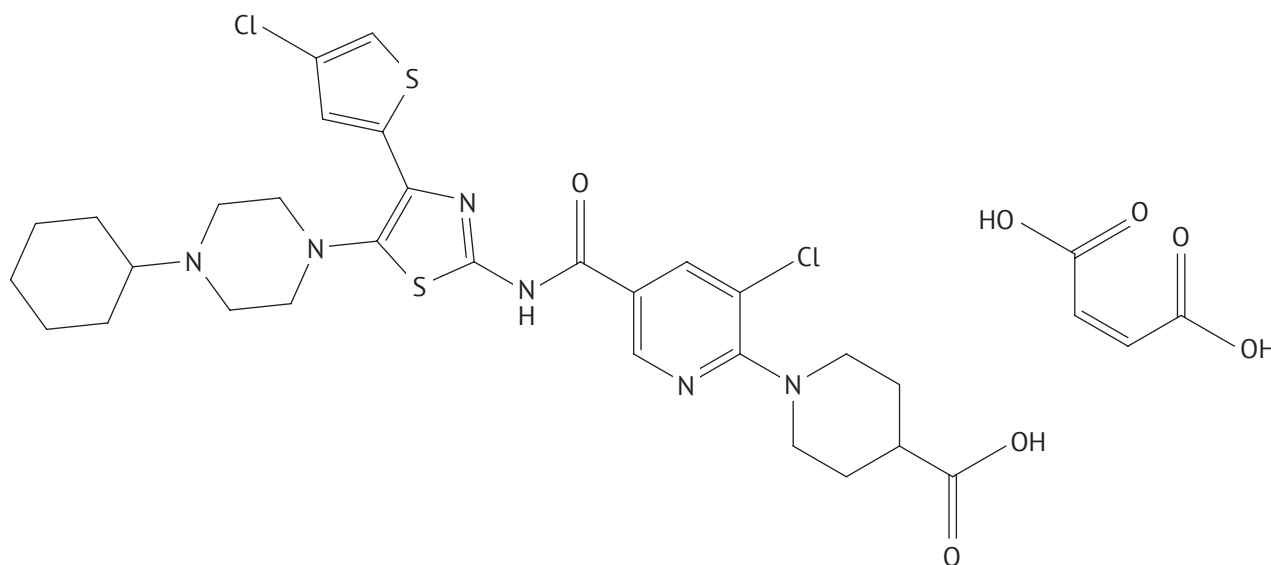


РИС. 1. Структурная формула аватромбопага малеата ($C_{33}H_{38}Cl_2N_6O_7S_2$, м.м. 765,73)

Изучение растворимости в различных растворителях проводили в соответствии с ГФ XIV, т. I, ОФС.1.2.1.0005.15 «Растворимость» (при комнатной температуре и при нагревании на водяной бане до 30°C), *проницаемости АФС через монослой Сасо-2 клеток* субстанции аватромбопаг проводили аналогично [12], *определение биофармацевтической растворимости* — согласно общепринятым рекомендациям [13] в четырех средах — вода дистиллированная; 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты, рН 1,2; фосфатный буферный раствор, рН 6,8; ацетатный буферный раствор с рН 4,5, в трехкратной повторности.

Количественное определение аватромбопага в пробах проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с ультрафиолетовым (УФ) детектированием на хроматографе высокого давления фирмы Shimadzu (Япония) с диодно-матричным детектором и колонкой Luna C18 (2) 4,6×150 мм (размер частиц сорбента 5 мкм) и предколонкой (3 мм), заполненной тем же сорбентом (Phenomenex, США) в изократическом режиме элюирования смесью раствора, содержащего 0,03% раствор трифторуксусной кислоты и ацетонитрил в соотношении 55:45, скорость подачи элюента 1 мл/мин., дозируемый объем проб 20 мкл, длина волны детектирования 330 нм. Регистрация и обработка хроматограмм выполнена с помощью программного обеспечения LabSolutions LCSolution Version 1.25 (Shimadzu, Япония).

Изучение стабильности субстанции аватромбопаг в условиях стресс-тестов было выполнено в соответствии с регуляторными документами [14–16] и включало стрессовые испытания — окислительный тест (свободнорадикальное окисление кислородом воздуха при 40°C в течение 2 недель), оценку гигроскопичности (в условиях повышенной (75–100%) и пониженной влажности (ниже 25%) при 25±2°C в течение 3 недель) и света (фото) стабильности (общая световая экспозиция 1,2 млн лк·ч и энергетическая экспозиция в ближней ультрафиолетовой области не менее 200 Вт·ч/м² 25±2°C), процедура подробно описана нами ранее [12].

Производили оценку совместимости субстанции аватромбопаг со следующими вспомогательными веществами: микрокристаллическая целлюлоза (Comprecel, тип M102D+, Mintai Chemical Co LTD, Тайвань), лактоза (Tablettose 100, Meggle, Германия), натрия крахмала гликолят (Primojel, DFE pharma, Германия), кроскармеллоза натрия (Crest Cellulose, Индия), кросповидон (коллидон

CL, BASF, Германия), стеарат магния (NutriMag ST-v, Galmags, Германия), кремния диоксид коллоидный (Aerosil 200 pharma, Evonik, Германия), повидон (Kollidon 25, BASF, Германия), покрытие Opadry II (Colorcon). Готовили смеси АФС с каждым вспомогательным веществом в соотношении 1:1 и анализировали после двух недель хранения при температуре 60±2°C по параметрам: внешний вид и количественное содержание действующего вещества методом ВЭЖХ-УФ (аналогично [12]).

Определение предварительного состава и апробация технологии прямого прессования

Для выбора оптимального состава, подходящего для получения ядра таблетки методом прямого прессования, были изготовлены пробные (модельные) составы, для которых проводили оценку основных технологических свойств (угол естественного откоса, насыпная плотность, прессуемость). Для оценки прессуемости таблетмасс получали модельные таблетки массой 0,2 г и диаметром 8 мм при давлении прессования 10–50 кгс/см² с помощью ручного гидравлического пресса (ПГПр, Россия), которые оценивали по внешнему виду и распадемости (ОФС.1.4.2.0013 «Распадаемость твердых лекарственных форм»).

Статистическая обработка результатов включала расчет средних арифметических значений и соответствующих им стандартных отклонений (SD) и была выполнена с помощью лицензированного программного обеспечения (Prism 9, GraphPad Software, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Разработка воспроизведенного препарата подобна уравнению со множеством неизвестных: технологические свойства активной фармацевтической субстанции (АФС) могут различаться в зависимости от производителя и технологий очистки, количественный состав и технология получения оригинального препарата могут быть неизвестны, если на момент работ он находится под действием патентной защиты [17].

Учитывая потенциальные отличия АФС аватромбопаг отечественного производства и АФС препарата-прототипа, а также невозможность сопоставления их свойств и отсутствие достаточной информации о составе и технологии препарата Доптелет® на момент старта исследований (2018–2019 гг.), данная работа была направлена на проведение преформуляционных исследований

и включала определение свойств АФС (технологические, биофармацевтические, оценка в стрессовых испытаниях), оценку ее совместимости с потенциальными вспомогательными веществами и апробацию возможности получения таблеток методом прямого прессования.

Изучение основных технологических свойств субстанции аватромбопаг

Прямое прессование имеет ряд преимуществ: экономичность, сокращение времени технологического процесса, возможность уменьшения количества используемых вспомогательных веществ и оборудования, в связи с чем является наиболее востребованным в современном фармацевтическом производстве. Таблеточные массы для прямого прессования должны иметь хорошую сыпучесть, высокую прессуемость, оптимальное значение объемной плотности (не менее 0,4–0,5 г/мл), невысокий угол естественного откоса (менее 40°) [18]. На эти параметры прямое влияние оказывает форма и размер частиц АФС. Кроме того, размер частиц оказывает значимое влияние на биологическую доступность действующего вещества, в случае если лимитирующим фактором является растворение.

В связи с вышесказанным первым этапом работы стало изучение основных технологических характеристик АФС аватромбопаг российского производства.

Субстанция аватромбопаг представляет собой кристаллический порошок серого цвета, без запаха. Частицы субстанции мелкие, анизодиаметрические, форма частиц объемно-пластинчатая, размеры частиц варьируют в широком диапазоне — от 0,5 до 20 мкм, основная масса частиц субстанции имеет размер от 1 до 10 мкм, что обуславливает значительную поверхность соприкосновения частиц между собой и приводит к снижению сыпучести. Объемные пластины могут быть использованы в прямом прессовании после улучшения их текучих свойств и прессуемости [18].

Угол естественного откоса субстанции составил 50°, индекс Хауснера (Н) — 1,46 (т. е. лежит в интервале от 1,46 до 1,59), индекс Карра (J) — 32,00 (т. е. лежит в интервале от 32 до 37), что позволяет отнести субстанцию к плохосыпучим материалам [19]. Прессуемость субстанции неудовлетворительная, таблетка после снятия давления разрушается, кроме того, прилипает к матрице и пуансону таблетпресса, плохо выталкивается даже при небольшом давлении прессования

10 кгс/см². Поэтому для получения таблеток на основе изучаемой субстанции методом прямого прессования с учетом небольшой дозировки действующего вещества (20 мг) в состав таблетмассы требуется введение наполнителей, глидантов и лубрикантов.

Изучение растворимости и проницаемости

На момент начала выполнения исследований в доступной научной литературе не было информации о том, к какому классу Биофармацевтической классификационной системы (БКС) относится аватромбопаг малеат, что важно для обоснования выбора состава и технологии получения лекарственных препаратов [20]. Поэтому для исследуемой субстанции были изучены ее растворимость, биофармацевтическая растворимость и проницаемость.

Установлено, что изучаемая субстанция аватромбопаг практически нерастворима в таких растворителях, как вода, этанол, метанол, гексан, очень малорастворима в хлороформе, при нагревании до 30°C малорастворима в метаноле, этаноле и хлороформе (ОФС.1.2.1.0005.15 «Растворимость», ГФ XIV). Согласно литературным данным, субстанция аватромбопаг практически нерастворима в водных растворах при pH от 1 до 11 и растворима в ДМСО [21,22].

Субстанция аватромбопаг обладает низкой биофармацевтической растворимостью, т. е. для всех исследованных сред (вода очищенная, 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты, буферные растворы с pH 4,5, 6,8) величина q , определяемая как отношение дозы к растворимости, составила более 250 мл.

Эксперименты по оценке проницаемости субстанции аватромбопаг через монослой клеток линии Caco-2, моделирующий эпителий стенки тонкого кишечника [23], проводили в диапазоне концентраций аватромбопага 20–400 мкг/мл. Поскольку ни в одной из проб, отобранных в процессе инкубации, аватромбопаг не был обнаружен (аналитическая область методики составляла 0,2–96 мкг/мл), не удалось рассчитать коэффициенты проницаемости для этого вещества.

Учитывая данные о низкой растворимости, низкой биофармацевтической растворимости и невозможность определить проницаемость через монослой клеток линии Caco-2, субстанцию аватромбопаг можно отнести к IV классу субстанций (низкая растворимость, низкая проницаемость) по БКС. Для таких субстанций лимитирующим фактором при разработке пероральных

ЛП является растворимость, что обуславливает необходимость введения в состав пероральных лекарственных форм разрыхлителей и солюбилизаторов для обеспечения биодоступности, а также делает невозможным использование процедуры биоэвивера для замены исследования биоэквивалентности. Подбор среды высвобождения для теста «Растворение» для таких объектов является самостоятельной, достаточно трудоемкой задачей, поэтому на данном этапе разработки ее не рассматривали.

Изучение стабильности субстанции аватромбопаг в условиях стресс-тестов

Стрессовые испытания АФС необходимы для определения ее стабильности под воздействием различных факторов (температура, влажность, свет, окислители, гидролиз) и дают информацию о потенциальных продуктах разложения, выборе

материала первичной упаковки и условий хранения препарата [24]. При разработке таблеток в первую очередь необходимо изучить влияние на субстанцию следующих факторов: свет, температура, влажность.

Согласно результатам стрессовых испытаний (табл. 1), субстанция аватромбопаг в условиях эксперимента устойчива к окислению атмосферным кислородом, действию света и пониженной влажности. В условиях повышенной влажности (RH=100%) наблюдали снижение содержания основного вещества.

Полученные данные позволили сделать вывод, что субстанцию аватромбопаг необходимо помещать в герметичную упаковку, предохраняющую от воздействия влаги, при этом нет необходимости защищать АФС от кислорода воздуха и можно использовать субстанцию на свету при проведении экспериментов.

Таблица 1

УСЛОВИЯ И РЕЗУЛЬТАТЫ СТРЕСС-ТЕСТОВ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ АВАТРОМБОПАГ

| № | Условия | Внешний вид (кристаллический порошок серого цвета, без запаха) | Содержание основного компонента (ВЭЖХ), % |
|----------------------------------|---|--|---|
| Окислительный тест | | | |
| 1 | Флаконы с инертной средой (N ₂), температура 40±2°C; 2 недели хранения | Без изменений | 98,57±4,03 |
| 2 | Флаконы с кислородом воздуха, температура 40±2°C; 2 недели хранения | Без изменений | 100,38±4,81 |
| Гигроскопичность | | | |
| 3 | Пониженная влажность (RH≤25%); температура 25±2°C; 2 недели хранения | Без изменений | 105,13±3,50 |
| 4 | Повышенная влажность (RH=100%); температура 25±2°C; 2 недели хранения | Незначительное слипание частиц порошка | 95,33±0,88 |
| Свето (фото) стабильность | | | |
| 5 | Флаконы с инертной средой (N ₂); температура 25±2°C; без источника света; 2 недели хранения | Без изменений | 99,21±3,01 |
| 6 | Флаконы с инертной средой (N ₂); температура 25±2°C; источник света; 1 неделя хранения | Без изменений | 100,34±2,13 |
| 7 | Флаконы с инертной средой (N ₂); температура 25±2°C; источник света; 2 недели хранения | Без изменений | 102,72±2,25 |

Исследования совместимости субстанции аватромбопаг со вспомогательными веществами

Оригинальный препарат Доптелет® представляет собой таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-желтого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой «AVA» на одной стороне и «20» на другой стороне. Состав: аватромбопаг малеат 23,6 мг (что эквивалентно 20 мг основания аватромбопага), вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, кремния диоксид коллоидный, кросповидон (тип В), магния стеарат, целлюлоза микрокристаллическая, оболочка пленочная Опадрай® II 85F42244 желтый (поливиниловый спирт, тальк, макрогол 3350, титана диоксид, краситель железа оксид желтый – E172). Таким образом, в составе оригинального препарата присутствуют следующие группы ВВ – наполнители (лактоза и МКЦ), дезинтегрант (кросповидон), глйдант (кремния диоксид коллоидный) и лубрикант (стеарат магния). В качестве оболочки используют покрытие на основе поливинилового спирта [21,22,25], обеспечивающее быстрое растворение таблеток. Дополнительно оценили возможность использования в составе таблетки дезинтегрантов – кроскармеллозы натрия и карбоксиметилкрахмала натрия – с разными механизмами дезинтегрирующего действия [26].

Установлено, что исследуемая субстанция аватромбопаг совместима со всеми исследованными вспомогательными веществами, за исключением кроскармеллозы натрия и натрия крахмала гликолята (табл. 2).

Определение предварительного состава и апробация технологии прямого прессования

Для получения ядра таблетки нами был выбран метод прямого прессования. Исходя из дозировки действующего вещества и анализа составов таблеток, содержащих действующие вещества в количестве 20 мг, масса таблетки была выбрана 200 мг, диаметр – 8 мм. Меняя соотношения наполнителей, разрыхлителей, связующих и скользящих веществ, можно оптимизировать технологические свойства таблетмассы.

Для выбора оптимального состава была проведена наработка, анализ технологических свойств и прямое прессование предварительных составов. Составы 1–6 отличались соотношением наполнителей – лактозы и МКЦ (от 1:1 до 2:1) – и количеством разрыхлителя (3 и 5%) и глйданта (1 и 2%). Соотношение компонентов состава 7 было выбрано исходя из предположения, что вспомогательные вещества в составе препарата Doptelet® могут быть указаны от большего к меньшему

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ СОВМЕСТИМОСТИ СУБСТАНЦИИ АВАТРОМБОПАГ СО ВСПОМОГАТЕЛЬНЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ

| Вспомогательные вещества в смеси с субстанцией аватромбопаг | Содержание основного компонента (ВЭЖХ), % | Внешний вид |
|---|---|--------------------------------------|
| - | 101,63±3,80 | Кристаллический порошок серого цвета |
| Лактозы моногидрат | 103,68±4,38 | Визуально цвет смеси не изменился |
| Кросповидон (коллидон CL) | 100,47±0,70 | |
| Натрия крахмала гликолят | 91,86±3,43 ² | |
| Целлюлоза микрокристаллическая | 99,18±0,93 | |
| Повидон (Kollidon 25) | 99,58±2,30 | |
| Кроскармеллоза натрия | 65,95±3,09 ² | |
| Кремния диоксид коллоидный безводный | 101,75±2,29 | |
| Магния стеарат ¹ | 97,97±2,10 | |
| Покрытие (Opadry II) | 99,21±2,20 | |

Примечания: 1 – физическую смесь субстанции аватромбопаг с магния стеаратом хранили при температуре 40±2°C; 2 – значения имели статистически значимые различия по сравнению со значениями для субстанции аватромбопаг после хранения ($p>0,05$)

ПРОБНЫЕ СОСТАВЫ ТАБЛЕТМАСС, СОДЕРЖАЩИХ СУБСТАНЦИЮ АВАТРОМБОПАГ, И ИХ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

| № | Наименование компонента | Содержание, мг | | | | | | |
|--|-------------------------|----------------|--------------------|------------|--------------------|------------|------------|------------|
| | | Состав 1 | Состав 2 | Состав 3 | Состав 4 | Состав 5 | Состав 6 | Состав 7 |
| 1 | Аватромбопаг | 23,6 | 23,6 | 23,6 | 23,6 | 23,6 | 23,6 | 23,6 |
| 2 | Лактозы моногидрат | 83,7 | 100,44 | 111,6 | 81,2 | 96,24 | 106,93 | 161,4 |
| 3 | МКЦ | 83,7 | 66,96 | 55,8 | 81,2 | 64,16 | 53,47 | 1 |
| 4 | Кросповидон | 6 | 6 | 6 | 10 | 10 | 10 | 6 |
| 5 | Стеарат магния | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| 6 | Аэросил | 1 | 1 | 1 | 2 | 4 | 4 | 6 |
| Характеристики таблетмассы | | | | | | | | |
| Угол естественного откоса, ° | | 35±2 | 31±2 | 30±2 | 45±2 | 31±2 | 35±2 | 35±2 |
| Индекс Хауснера, Н (коэффициент сыпучести) | | 1,36±0,01 | 1,31±0,01 | 1,25±0,01 | 1,34±0,01 | 1,32±0,01 | 1,29±0,01 | 1,31±0,01 |
| Индекс Карра, J (коэффициент прессуемости) | | 26,56±0,21 | 23,44±0,20 | 20,31±0,10 | 25,37±0,15 | 24,28±0,16 | 22,86±0,10 | 23,52±0,14 |
| Оценка сыпучести | | Слабая | Удовлетворительная | Приемлемая | Удовлетворительная | | | |

Таблица 4

ХАРАКТЕРИСТИКИ МОДЕЛЬНЫХ ТАБЛЕТОК

| Критерий | Состав 1 | Состав 2 | Состав 3 | Состав 4 | Состав 5 | Состав 6 | Состав 7 |
|--|--|--|---|---|--|--|----------|
| Характеристики модельных таблеток, полученных с давлением прессования 10 кгс/см ² | | | | | | | |
| Визуальная характеристика | Прочная, хорошо выталкивается из матрицы | Непрочная, раскалывается при выталкивании из матрицы | Прочная, хорошо выталкивается из матрицы | Прочная, хорошо выталкивается из матрицы, но матовая поверхность прессованная | Непрочная, хорошо выталкивается из матрицы | Непрочная, раскалывается при выталкивании из матрицы | |
| Высота, мм | 4,70 | – | – | 4,76 | – | – | – |
| Распадаемость, мин. | 0,2±0,1 | – | – | 0,3±0,1 | – | – | – |
| Характеристики модельных таблеток, полученных с давлением прессования 30 кгс/см ² | | | | | | | |
| Визуальная характеристика | Прочная, с усилием выталкивается из матрицы | Прочная, плохо выталкивается из матрицы | Непрочная, плохо выталкивается из матрицы | Прочная, хорошо выталкивается из матрицы | | | |
| Высота, мм | 4,17 | 4,29 | 4,32 | 4,28 | 4,32 | 4,32 | 4,26 |
| Распадаемость, мин. | 6,5±0,2 | 1,1±0,1 | 0,3±0,1 | 3,3±0,2 | 0,5±0,1 | 0,3±0,1 | 0,4±0,1 |
| Характеристики модельных таблеток, полученных с давлением прессования 50 кгс/см ² | | | | | | | |
| Визуальная характеристика | Перепрессованная, плохо выталкивается из матрицы | Прочная, плохо выталкивается из матрицы | Прочная, плохо выталкивается из матрицы | Перепрессованная, плохо выталкивается из матрицы | Прочная, плохо выталкивается из матрицы | Перепрессованная, плохо выталкивается из матрицы | |
| Высота, мм | 4,08 | 4,11 | 4,15 | 4,11 | 4,20 | 4,24 | 4,12 |
| Распадаемость, мин. | 12,0±0,2 | 2,7±0,1 | 0,7±0,1 | 4,5±0,2 | 3,0±0,1 | 0,8±0,1 | 0,5±0,1 |

содержанию (лактозы моногидрат, аэросил, кроповидон, стеарат магния, микрокристаллическая целлюлоза) с учетом регламентации Фармакопей количественного содержания стеарата магния (не более 1%). Для полученных составов были определены основные технологические свойства (табл. 3), а также ключевые характеристики полученных на их основе модельных таблеток (табл. 4). На данном этапе в качестве критерия оценки выбрана распадаемость как важный биофармацевтический показатель таблетированных лекарственных форм, связанный с терапевтической эффективностью препаратов.

Таблетмасса с наполнителями МКЦ/лактоза в соотношении 1:1 (состав 1) обладает плохой сыпучестью, таблетки на ее основе прочные, время их распадаемости значительно изменяется при увеличении давления прессования, кроме того, с увеличением давления ухудшается выталкивание из матрицы. Увеличение в составе разрыхлителя с 3 до 5% (состав 4) позволяет сократить время распадаемости таблетки, снижает ее зависимость от давления прессования и позволяет добиться хорошего выталкивания таблетки из матрицы при давлении прессования 30 кгс/см². Изменение соотношения наполнителей в сторону увеличения лактозы (составы 2, 3) способствует улучшению сыпучести и значительно уменьшает время распадаемости модельной таблетки, дополнительное увеличение разрыхлителя с 3 до 5% и глиданта с 1 до 2% (составы 5 и 6) позволяет добиться хорошего выталкивания таблетки из матрицы при давлении прессования 30 кгс/см², практически не влияя на распадаемость таблетки. Таблетмасса состава 7 обладает хорошими технологическими свойствами: удовлетворительной сыпучестью (значения индекса Карра лежат в интервале от 21 до 25, значения индекса Хауснера – в интервале от 1,26 до 1,34); угол естественного откоса составляет 35° [19], а получаемые таблетки удовлетворительны по всем оцениваемым показателям. Время их распадаемости не зависело от давления прессования в диапазоне 30–50 кг/см², что может являться их потенциальным преимуществом по сравнению с составами 5 и 6, поэтому состав таблетмассы № 7 может быть взят за основу для последующего масштабирования.

Учитывая, что по результатам стресс-тестов для разрабатываемого препарата необходима дополнительная защита от влаги, можно рекомендовать покрытие таблеток оболочкой либо использование упаковки, обеспечивающей 100%-ную

защиту от факторов окружающей среды, например, двусторонней блистерной упаковки из алюминевой фольги. Для разрабатываемого препарата в качестве оболочки можно рекомендовать покрытие на основе поливинилового спирта – Opadry II (Colorcon) для таблеток с немедленным высвобождением. Данное покрытие не требует использования органических растворителей и дополнительного внесения пластификаторов для создания эластичной пленки, к тому же доказана его совместимость с субстанцией действующего вещества.

Таким образом, по результатам лабораторного этапа фармацевтической разработки подобран предварительный состав ядра таблеток, содержащих АФС аватромбопага малеат отечественного производства, и показана возможность применения технологии прямого прессования для их получения.

ВЫВОДЫ

Преформуляционные исследования и лабораторный этап фармацевтической разработки препарата с МНН аватромбопаг на основе субстанции отечественного производства позволили предложить предварительный состав таблеток для получения их методом прямого прессования, что может стать основой для дальнейшего масштабирования и переноса технологии на производственную площадку.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Резолюция Совета экспертов, посвященного актуальным вопросам терапии пациентов с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (первичной иммунной тромбоцитопенией) и агонисту тромбоцетиновых рецепторов (аватромбопагу) // Онкогематология. 2022; 17(2): 151–3.
2. European Medicines Agency. Doptelet (avatrombopag). Summary of Product Characteristics. [Электронный ресурс] Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/doptelet> (дата обращения 02.2025).
3. Государственный реестр лекарственных средств. Донтелет [Электронный ресурс] https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1a4f5180-8487-474b-a59d-8c4a4850dd30 (дата обращения 02.2025).

4. Постановление правительства Российской Федерации от 26 апреля 2012 г. №403, г. Москва «О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента» [Электронный ресурс] <https://base.garant.ru/70168888/> (дата обращения 02.2025).
5. Перечень редких (орфанных) заболеваний. Министерство здравоохранения Российской Федерации. [Электронный ресурс] <https://minzdrav.gov.ru/documents/8048-perechen-redkih-orfannyh-zabolevaniy> (дата обращения 02.2025)
6. Feudjo-Tepie M.A., Robinson N.J., Bennett D. Prevalence of diagnosed chronic immune thrombocytopenic purpura in the US: analysis of a large US claim database: a rebuttal // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2008; 6(4): 711–712.
7. Fogarty P.F. Chronic immune thrombocytopenia in adults: epidemiology and clinical presentation // *Hematology/oncology clinics of North America*. 2009; 23(6): 1213–1221.
8. Fogarty P.F., Segal J.B. The epidemiology of immune thrombocytopenic purpura // *Current opinion in hematology*. 2007; 14(5): 515–519.
9. Меликян А.Л., Егорова Е.К., Пустовая Е.И., Колошейнова Т.И., Володичева Е.М., Капорская Т.С. и др. Промежуточные результаты эпидемиологического исследования идиопатической тромбоцитопенической пурпуры у взрослых в Российской Федерации. // *Гематология и трансфузиология*. 2019; 64(4): 436–46.
10. Avatromborag [Электронный ресурс] <https://www.medchemexpress.com/avatromborag.html> (дата обращения 02.2025).
11. Avatromborag maleate [Электронный ресурс] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/#query=Avatromborag%20maleate&tab=substance> (дата обращения 02.2025).
12. Карлина М.В., Косман В.М., Кузнецова А.И., Балабаньян В.Ю., Фазылов М.Ф., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Лабораторный этап фармацевтической разработки воспроизведенного лекарственного препарата Роксадустат для перорального применения // *Вопросы обеспечения качества лекарственных средств*. 2024; 3(45): 53–70.
13. Шамаль Л.Л., Ярушок Т.А., Шохин И.Е. и др. Изучение равновесной биофармацевтической растворимости субстанций ЛС, применяемых при лечении онкологических заболеваний // *Ремедиум*. – 2014. – №11. – С. 73–76.
14. ОФС.1.1.0009.18 «Стабильность и сроки годности лекарственных средств» // Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд., М.: МЗ РФ. – 2018. – Т. 1–4. – 7019 с.
15. ОФС.1.1.0009 «Стабильность и сроки годности лекарственных средств» // Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. – М.: МЗ РФ. – 2023 (<https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-1/stabilnost-i-sroki-godnosti-lekarstvennykh-sredstv/>).
16. ГОСТ Р 57129-2016 «Лекарственные средства для медицинского применения (часть 1). Изучение стабильности новых фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов. Общие положения».
17. Риск-ориентированный подход к созданию лекарственного препарата / Карлина М.В., Косман В.М., Абрамович Р.А. и др. // *Консультант GLP-Planet 2023*. Мнение фармацевтической отрасли. – Санкт-Петербург: Акционерное общество «Научно-производственное объединение «Дом фармации», 2023: 45–74. DOI: 10.57034/978-5-6048955-2-8-s2.
18. Ешманова С.В. Промышленный контроль формы и размера частиц лекарственных субстанций // *Фармацевтические технологии и упаковка*. <http://www.medbusiness.ru/365.php> (дата обращения 02.2025).
19. Фармацевтическая разработка: концепция и практические рекомендации. Научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли / Под ред. С.Н. Быковского – М.: Изд-во «Перо», 2015. – 472 с.
20. Демина Н.Б. Биофармацевтическая классификационная система как инструмент разработки дизайна и технологии лекарственной формы // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2017; (2): 56–60.
21. Doptelet [Электронный ресурс] <https://www.rxlist.com/doptelet-drug.htm#description> (дата обращения 02.2025).
22. Avatromborag maleate [Электронный ресурс] <https://www.medkoo.com/products/28338> (дата обращения 02.2025).
23. Bohets H., Annaert P., Mannens G. et al. Strategies for absorption screening in drug discovery and development // *Current Topics in Medical Chemistry*. 2001. 1(5): 367–83. DOI: 10.2174/1568026013394886.

24. *Pharmaceutical Stress Testing: Predicting Drug Degradation, Second Edition* / edited by Steven W. Baertschi, Karen M. Alsante, Robert A. Reed – CRC Press, 2005. – 612 p.
25. Avatrombopag (Monograph) [Электронный ресурс]. <https://www.drugs.com/monograph/avatrombopag.html> (дата обращения 02.2025).
26. Сметова И.Е., Вайнштейн В.А., Ладутько Ю.М., Дружининская О.В., Турецкова Н.Н. Дезинтегранты и их влияние на растворение субстанций разных классов по биофармацевтической классификационной системе // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2018; (4): 62–72.

PREFORMULATION STUDIES AND LABORATORY STAGE OF DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION OF TABLETS CONTAINING THE SUBSTANCE AVATROMBOPAG

A.I. Kuznetsova¹, M.V. Karlina¹, V.M. Kosman¹, V.Yu. Balabanyan², M.F. Fazylov², M.N. Makarova¹, V.G. Makarov¹

¹ JSC NPO «Dom Farmatsii», Leningrad Region, Russia

² «Gelespon» LLC, Moscow, Russia

Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP, primary immune thrombocytopenia) is a progressive orphan disease resulting in shortened life expectancy or disability. Avatrombopag is an oral low molecular weight, systemic-acting thrombopoietin receptor agonist used in the ITP therapy as well as severe thrombocytopenia in adult patients with chronic liver disease scheduled for invasive procedures. The aim of the study was preformulation studies at the laboratory stage of pharmaceutical development of avatrombopag for oral use, to select a preliminary formulation and to test the direct pressing technology application. Substance preformulation studies were done, biopharmaceutical properties were studied, and the possibility of obtaining tablets by direct pressing was tested. Unsatisfactory technological properties of the substance, its low biopharmaceutical solubility were established; the class according to biopharmaceutical classification system (class IV) was determined, it was shown that avatrombopag is prone to decomposition in conditions of high air humidity. Compatibility with excipients was demonstrated, the composition was substantiated and the technology of tablet preparation by direct pressing was selected. Preformulation studies and laboratory stage of pharmaceutical development of the drug with INN avatrombopag allowed to propose a preliminary composition of tablets for their production by direct pressing, which is the basis for further transfer of technology to the production site.

Keywords: avatrombopag, pharmaceutical development, active pharmaceutical substance, pre-formulation studies, tablets, technology