

УДК 615.453.6

**А.Е. ЖУМАКАНОВА, А.Р. ИБРАГИМОВА, Г.О. УСТЕНОВА**

НАО «Казахский Национальный Медицинский университет им. С.Д.Асфендиярова»

г. Алматы, Республика Казахстан

## РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА ТАБЛЕТОК ПАЗОПАНИБ 400 МГ

**Резюме.** Таргетные методы лечения рака - это лекарства, нацеленные на определенные части раковых клеток, такие как белки или гены, которые способствуют росту и распространению раковых клеток. Таргетная терапия при определенных типах рака является эффективной. При некоторых типах рака таргетная терапия может работать лучше, чем другие методы лечения. От английского *target* - цель, мишень. Природа таргетных лекарств очень специфична и при разработке они направляются под конкретный мутировавший ген раковой клетки определенного вида опухолевого новообразования. В настоящий момент разными странами разработаны эффективные таргетные препараты для лечения различных генетических форм рака молочной железы, множественной миеломы, лимфомы, рака предстательной железы, меланомы, сарком мягких тканей [1].

**Ключевые слова:** пазопаниба гидрохлорид, фармацевтическая разработка препаратов, вспомогательные вещества, технология производства таблеток

**Актуальность.** В Казахстане остро стоит вопрос поставки дорогостоящих препаратов оригинаторов. В этой связи отечественные компании участвуют в развитии фарм.отрасли страны, путем разработки и выпуска препаратов дженериков.

**Цель исследования.** Целью исследования является создание оптимального состава препарата Пазопаниб, путем подбора наиболее приемлемых вспомогательных веществ, используемых при производстве. Исследование проводилось путем изучения физико-химических свойств вспомогательных веществ, совместимость тех или иных вспомогательных веществ с действующим веществом пазопаниба гидрохлорид.

Одним из современных противоопухолевых препаратов, используемых при таргетной терапии является пазопаниб, который направлен на лечение распространенного почечно-клеточного рака; лечение распространенной саркомы мягких. Пазопаниб является дженериком препарата-оригинала «Вотриент» таблетки (производитель Glaxo Operations UK Limited. Trading as Glaxo Wellcome Operations, Великобритания).

В производстве препарата оригинала «Вотриент» таблетки 400 мг используются следующие вспомогательные вещества: крахмал симетилкрахмал натрия (натрия крахмала гликолят) — 42,4 мг; магния стеарат — 4,2 мг; повидон К30 — 32 мг; МКЦ — 128,1 мг. • оболочка пленочная: Opadry® белый YS-1-7706-G (гипрометеллоза — 11,47 мг, титана диоксид — 6 мг; макрогол 4000 — 1,54 мг; полисорбат 80 — 0,19 мг) — 19,2 мг.

К вспомогательным веществам предъявляется ряд требований, причем далеко не всем из них отвечает то или иное конкретное вещество. В первую очередь вспомогательные вещества должны соответствовать назначению лекарственной формы, а также

совместимость с другими лекарственными средствами и вспомогательными компонентами. При очень сложном составе многих лекарственных препаратов наблюдается различные виды и формы взаимодействия между ингредиентами, таких как комплексообразование, адсорбция и другие, что влечет за собой к изменениям эффективности лекарственных препаратов. Помимо этого, вспомогательные вещества не должны оказывать биологическую вредность - не обладать токсическим, раздражающим, аллергическим и другими побочными эффектами, как при кратковременном так и при длительном приеме. Вспомогательные ингредиенты должны быть устойчивы к влиянию микроорганизмов, безопасны в пожарном и экологическом отношении, доступны и иметь низкую стоимость при производстве.

С целью подбора рационального модельного состава препарата пазопаниб была составлена таблица с разной вариацией вспомогательных веществ. В таблице №1 представлены 7 видов модели с изменением вида вспомогательного вещества.

При выборе определенного вспомогательного вещества в моделях учитывались их физико-химические свойства.

В первом варианте опытного воспроизведения модельного состава использовалась Оксипропилметилцеллюлоза марка 100 (далее - ОПМЦ), Физические свойства: ОПМЦ представляет собой белое волокнистое или порошкообразное вещество с желтым оттенком. Оксипропилметилцеллюлоза – один из видов наиболее широко распространенного смешанного простого эфира целлюлозы. Он обладает очень высокой эмульгирующей способностью и является лучшим эмульгатором при суспензионной полимеризации винилхлорида. Оксипропилметилцеллюлоза была использована в качестве связывающего вещества, однако в виду высокой гигроскопичности была исключена в ка-

Таблица 1- Модели составов препарата Пазопаниб 400,0 мг

Ингредиенты	Модельные составы, мг						
	№1	№2	№3	№4	№5	№6	№7
Пазопаниб гидрохлорид (в перерасчете на пазопаниб)	433,4	433,4	433,4	433,4	433,4	433,4	433,4
Натрия крахмала гликолят	42,4	-	42,4	42,4	42,4	42,4	42,4
Оксипропилметилцеллюлоза (ОПМЦ)	-	42,4	-	-	-	-	-
оксиэтилцеллюлоза (ОЭЦ)	-	-	4,2	-	-	-	-
Кальция стеарат	4,2	-	-	-	-	-	-
Поливидонум	-	-	-	-	32	-	-
Кремния коллоидный безводный	-	-	-	-	-	128,1	-
Лактоза безводная	-	-	-	-	-	-	4,2
Магния стеарат	-	4,2	-	4,2	4,2	4,2	-
Повидон К30	32	32	32	32	-	32	32
Целлюлоза микрокристаллическая	128,1	128,1	128,1	128,1	128,1	-	128,1
<b>Масса ядра таблетки</b>	<b>635,9</b>	<b>635,9</b>	<b>635,9</b>	<b>635,9</b>	<b>635,9</b>	<b>635,9</b>	<b>635,9</b>
<u>Оболочка:</u> Опадрай® розовый YS-1-14762-A:	19,2	19,2	19,2	19,2	19,2	19,2	19,2
- титана диоксид (Е 171);	6	6	6	6	6	6	6
- гипромеллоза;							
- макрогол 400;							
- полисорбат 80;	11,47	11,47	11,47	11,47	11,47	11,47	11,47
- оксид железа красный (Е 172);	1,54	1,54	1,54	1,54	1,54	1,54	1,54
	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19
	0,09	0,09	0,09	0,09	0,10	0,09	0,09
<b>Масса таблетки, покрытой оболочкой</b>	<b>659</b>	<b>659</b>	<b>659</b>	<b>659</b>	<b>659</b>	<b>659</b>	<b>659</b>

Таблица 2- Контроль в процессе производства

№	Наименование стадии	Контроль технологических параметров	Контроль качества показателей
1	Взвешивание	Масса навесок	Согласно фарм.разработке
2	Влажная грануляция	Время грануляции 15 минут. Скорость вращения лопастей 44 оборота в минуту.	Визуальный контроль
3	Сушка	Сушить при температуре на 65 0С в течении 2-х часов	Остаточная влажность не более 1,5 %
4	Сухое гранулирование	Скорость вращения 300- 600 оборотов в минуту. Размер сита 2 мм	
5	Смешивание	Смешивание грануляционной и прессуемой смеси в течение 15 минут. В течение 3 минут смешивать с магния стеаратом.	Количественное определение
6	Таблетирование	Параметры таблетирования	Средняя масса Толщина Твердость Растворение Количественное определение Однородность дозированных единиц Время растворения
7	Пленочная оболочка	Распылять в течение 2 часов	Визуальный контроль
8	Упаковка	Стандартная операция	Визуальный контроль

Таблица 3- Физико-механические показатели таблеток Пазопаниб 400 мг

Показатели	Нормы и отклонения	Серия		
		001	002	003
Средняя масса одной таблетки без оболочки	(604,1-667,7мг) ±5%	630,5	645,1	663,8
Толщина таблеток	От 5,05 до 5,45 мм	5,05	5,05	5,05
Основное усилие разрушение таблетки	От 8 до 15,0 Н	12,3	12,7	12,4
Время распадаемости (мин)	До 15 мин	6,96	8,3	8,22
Однородность дозирования (по весу)	L1=5%	L1=4.6%	L1=4%	L1=4,5%
Количественное определение	От 95.0 % до 105.0 % от заявленного содержания	98,49 %	100,98 %	101,82 %
Растворение	не менее 70%	99,2%	100,4%	100,6%

честве вспомогательного компонента.

Для улучшения текучести гранулята и повышения прочности прессовок к истиранию использована операция опудривания полученного гранулята порошком магния стеарата (скользящее вещество), так как именно при применении данного вспомогательного компонента, на технологической стадии прессования уменьшилось сила трения между поверхностью таблетки и стенками кюветы пуансона, в которой формируется таблетка. Наличие в составе магния стеарата улучшает сыпучесть и уменьшает прилипаемость [2]

В качестве наполнителя и связующего ингредиента была выбрана микрокристаллическая целлюлоза, этот компонент дает возможность ускорить прохождение таблетки по желудочно-кишечному тракту повысив свойство скольжения, тем самым повышая биодоступность препарата.

При проверке качества опытных образцов таблеток, выпущенных с применением микрокристаллической целлюлозы, таблетки получились достаточно прочными и не рассыпались на стадии упаковывания. Также при выборе микрокристаллической целлюлозы были учтены физические факторы. Обеспечение высокой стойкости к действию неблагоприятных физических факторов – одно из самых главных преимуществ выбранного компонента. Использование микрокристаллической целлюлозы, дает возможность хранить таблетки Пазопаниба намного дольше, исключаются жёсткие требования, предъявляемые к условиям хранения относительно температуры, влажности и воздействие прямых солнечных лучей.

В качестве наполняющего компонента и дезинтегранта был выбран супердезинтегрант - натрия крахмала гликолят. В свою очередь он способствует к существенному снижению времени распада и весомому изменению во времени высвобождения активного фармацевтического ингредиента. Натрия крахмала гликолят обеспечивают значительно быструю дезинтеграцию даже при небольшом количестве, как при влажном, так и при сухом гранулировании. Применение данного вспомогательного компонента- супердезинтегранта позволяет решить одну из наиболее сложных задач в разработке противоопухолевых препаратов – повышение уровня биодоступности практически нерастворимых и плохо растворимых в воде активных фармацевтических ингредиентов, биодоступность которых напрямую взаимосвязан со скоростью дезинтеграции лекарственной формы изучаемого Пазопаниба таблеток 400 мг [3,4].

Используя указанные вещества, нами предложено несколько возможных моделей таблеток Пазопаниб 400 мг, из которых наиболее оптимальным был состав под номером №4.

Технологическая схема производства таблеток Пазопаниб 400 мг состоит из 9 основных технологических стадий.

**Стадия 1. Взвешивание активного ингредиента (API) и вспомогательных веществ.**

1. Контроль параметров: температура, влажность и перепад давления в пределах заданных параметров (Пределы: температура: 22 ± 3 ° С; относительная влажность: 40 ± 5%; давление: 12,5 Па).
2. Взвешивание по отдельности грануляционной смеси и пресуемой смеси.

**Стадия 2. Подготовка грануляционной смеси (суспензия тонкодисперсного пазопаниба гидрохлорид.**

1. Микроионизированный пазопаниб, микрокристаллическую целлюлозу, повидон к-30 и натрия крахмала гликолят загружают в высокоскоростной влажный гранулятор из нержавеющей стали. На полученную смесь распыляют воду очищенную примерно в течение 5 минут.

**Стадия 3. Предварительное смешивание и гранулирование.**

1. Влажное измельчение проводят с использованием осциллятора УК.

**Стадия 4. Сушка.**

1. Высушивают гранулы около в сушильном шкафу до 2 часов, при температуре 650С, каждые 30 минут замеряют влажность с помощью анализатора влажности, до остаточного содержания влаги не более 1,5 %.

**Стадия 5. Сухая грануляция.**

1. Высушенные гранулы пропускают через мельницу с вращающимися лопастями
2. Контроль параметров что температура, влажность и перепад давления находятся в пределах заданных параметров (Пределы: Температура: 22 ± 3 ° С; относительная влажность: 40 ± 5%; давление: 12,5 Па).

**Стадия 6. Смешивание и опудривание.**

1. Загрузить высушенную грануляционную смесь в 3D бочку (3D Смеситель SYN-50), а также микрокристаллическую целлюлозу, натрия крахмала гликолят, и смешивать в течение 15 минут.
2. Начать работу по смешиванию смеси, как только остановится бочка загрузить магний стеарат для опудривания смеси.

**Стадия 7. Таблетирование и обеспыливание.**

Загрузите смесь в бункер таблет пресса ZP-17.

Настроить таблет-пресс согласно стандартным параметрам.

Внутрипроизводственные контрольные анализы для среднего веса таблеток, веса одной таблетки, усилия разрушения таблеток, толщины таблеток, распадаемости таблеток, внешнего вида и ломкости таблеток проверяют через регулярные интервалы во время этапа прессования.

Обеспыливание таблеток производится с использованием автоматизированной машины CFQ-1.

Собрать таблетки в полиэтиленовый пакет и взвесить

## Стадия 8. Приготовление оболочки, нанесение оболочки.

1. Подготовка оболочной суспензии диспергируя опадрай розовый в дистиллированной воде в емкости из нержавеющей стали.
2. Загрузка таблеток в аппарат для покрытия оболочкой BG-10E.
3. Установка необходимой температуры и скорости распыления.
4. Во время вращения таблеток напыляют оболочную суспензию

до достижения теоретического размера оболочки.

5. Таблетки, покрытые оболочкой, сушат, остужают и выгружают из барабана.

## Стадия 9. Упаковка.

1. Фасуют вручную по 30 таблеток в пластиковые флаконы и закручивают крышкой с функцией защиты от детей.

В процессе производства контролируются следующие параметры, таблица 2.

**Вывод.** Таким образом, соблюдая все параметры окружающей среды (температура, влажность, давление), технологические операции и установленные параметры были получены таблетки Пазопаниба 400мг. Полученные таблетки Пазопаниба 400 мг розового цвета, капсуловидные, покрытые пленочной оболочкой, гладкие с обеих сторон. Физико-механические показатели, соответствуют требованиям ГФ РК т.1, т.2. Данные отражены в таблице №3.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Широкова И. Рынок онкологических препаратов: точки роста и перспективы развития./И. Широкова// Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике. - 2014. - N 6. - С. 24-32.
- 2 Технологические аспекты использования вспомогательных веществ в производстве лекарственных препаратов/ Хаджиева З.Д., Кузнецов А.В., Бирюкова Д.В. // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 5 (часть 2) – С. 436-440.
- 3 Сеткина, С. Б. Биофармацевтические аспекты технологии лекарственных средств и пути модификации биодоступности / С. Б. Сеткина, О. М. Хишова // Вестник Витебского государственного медицинского университета. - 2014. - Т. 13, № 4. - С. 162-172.
- 4 Смахова И.Е., Вайнштейн В.А., Ладутько Ю.М. и др. Дезинтегранты и их влияние на растворение субстанций разных классов по биофармацевтической классификационной системе. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2018; 4 (25): 62–72.

## SPISOK LITERATURY

- 1 SHirokova I. Rynok onkologicheskikh preparatov: tochki rosta i perspektivy razvitiya./I. SHirokova// Remedium. ZHurnal o rossijskom rynke lekarstv i medicinskoj tekhnike. - 2014. - N 6. - S. 24-32.
- 2 Tekhnologicheskie aspekty ispol'zovaniya vspomogatel'nyh veshchestv v proizvodstve lekarstvennykh preparatov/ Hadzhieva Z.D., Kuznecov A.V., Biryukova D.V. // Fundamental'nye issledovaniya. – 2012. – № 5 (chast' 2) – S. 436-440.
- 3 Setkina, S. B. Biofarmaceuticheskie aspekty tekhnologii lekarstvennykh sredstv i puti modifikacii biodostupnosti / S. B. Setkina, O. M. Hishova // Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. - 2014. - T. 13, № 4. - S. 162-172.
- 4 Smekhova I.E., Vajnshtejn V.A., Ladut'ko YU.M. i dr. Dezintegranty i ih vliyanie na rastvorenie substancij raznykh klassov po biofarmaceuticheskoj klassifikacionnoj sisteme. Razrabotka i registraciya lekarstvennykh sredstv. 2018; 4 (25): 62–72.

**A.E. Жумаканова** 2 курс магистранты (ғылыми-педагогикалық бағыт)

**A.P. Ибрагимова** 4 курс бакалавры

Ғылыми жетекшісі: **Г.О. Устенова**, фарм. ғылымдарының докторы, профессор

«С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті» ҰАҚ Алматы қ., Қазақстан Республикасы

**A.E. Zhumakanova** 2nd year master's student (scientific and pedagogical direction)

**A.R. Ibragimova** bachelor of 4 courses

Scientific adviser: **G.O. Ustenova**, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor

*Asfendiyarov Kazakh National Medical University  
Almaty, Republic of Kazakhstan*

## ПАЗОПАНИБ ТАБЛЕТКАЛАРЫНЫҢ ҚҰРАМЫ МЕН ӨНІДІРІС ТЕХНОЛОГИЯСЫН ЖАСАУ

**Түйін:** Обырды емдеудің таргеттік әдістері бұл - ісіктің өсіп таралуына алып келетін ақуыздар мен гендер сияқты обыр жасушаларының белгілі беліктеріне бағытталған дәрі дәрілер. Таргеттік терапия обырдың кейбір түрлерінде өте тиімді болып табылады, сонымен қатар басқа емдеу әдістеріне қарағанда таргеттік терапия жақсы әсерін беруі мүмкін. Ағылшын тілінен target – мақсат, нысана. Таргеттік дәрі дәрілердің табиғаты өзгеше, оларды жобалау барысында обырдың белгілі бір түрінің мутацияланған генге бағытталады. Қазіргі уақытта көптеген елдерде сүт бездері обырының әртүрлі генетикалық түрлерін, көптеген миелома, лимфома, қуықасты бездерінің, меланома, жұмсақ тіндердің саркомасын емдеуге арналған таргеттік дәрі дәрілер жасалып, өте тиімді қолданысқа енген.

**Түйінді сөздер:** пазопаниб гидрохлориді, препараттардың фармацевтикалық негізделуі, қосалқы заттар, таблеткаларды өндіру технологиясы.

## DEVELOPMENT OF COMPOSITION AND PRODUCTION TECHNOLOGIES PAZOPANIB TABLET 400 MG

**Resume.** Targeted cancer treatments are medicaments that target specific parts of cancer cells, such as proteins or genes that growing power and spread of cancer cells. Targeted therapy for certain types of cancers is effective. For some types of cancer, targeted therapy may work better than other treatments. The nature of targeted drugs is very specific and when developed, they are directed to a specific mutated gene of a cancer cell of a certain type of tumor. Currently, different countries have developed effective targeted drugs for the treatment of various genetic forms of breast cancer, multiple myeloma, lymphoma, prostate cancer, melanoma, soft tissue sarcomas.

**Keywords:** pazopanib hydrochloride, pharmaceutical development of drugs, excipients, tablet manufacturing technology.