DOI: 10.17117/na.2016.02.03.161

<http://ucom.ru/doc/na.2016.02.03.161.pdf>

Поступила (Received): 24.02.2016

Тишков С.В., Михеева А.С., Алексеев К.В. Изучение физико-химических и технологических свойств субстанции gefitinib

Tishkov S.V., Micheeva A.S., Alekseev K.V.
Research of physicochemical and technological
properties of substance gefitinib

В статье исследованы физико-химические и технологические характеристики субстанции gefitinib. Показано влияние формы и размера частиц на технологические характеристики. А также сделан вывод о дальнейшем использовании этой субстанции

Ключевые слова: физико-химические свойства, технологические характеристики, Gefitinib

Тишков Сергей Валерьевич

Студент

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

г. Москва, ул. Трубецкая, 8

Михеева Анна Сергеевна

Младший научный сотрудник

НИИ фармакологии им. В.В. Закусова

г. Москва, ул. Балтийская, 8

Алексеев Константин Викторович

Доктор фармацевтических наук, заведующий кафедрой

Медицинский университет «РЕАВИЗ»

г. Москва, ул. Краснобогатyrская, 2

In the article the physico-chemical and technological characteristics of the substance gefitinib. The influence of shape and particle size on process performance. And the conclusion about the future use of this substance

Key words: physico-chemical properties, technological characteristics, Gefitinib

Tishkov Sergey Valerevich

Student

First Moscow state medical university named I.M. Sechenov

Moscow, Trubetskaya st., 8

Mikheeva Anna Sergeevna

Junior Researcher

Research institute of pharmacology named V.V. Zacusov

Moscow, Baltic st., 8

Alekseev Konstantin Victorovich

Doctor of Pharmaceutical Sciences, Head of Department

Medical university "REAVIZ"

Moscow, Krasnobogatyrskaya st., 2

Рак лёгкого одно из опаснейших онкологических заболеваний нынешнего столетия. По оценке данных мировой статистики рак лёгкого является вторым по распространённости злокачественным новообразованием (1,6 млн. новых случаев ежегодно) после немелкоклеточного рака кожи, но при этом первым по онкологической смертности (1,4 млн. случаев ежегодно) [6, с. 2893]. Рак лёгкого (РЛ) имеет крайне негативный прогноз заболевания. Продолжительность жизни при метастатическом процессе может измеряться несколькими месяцами. Хотя показатели выживаемости при раке лёгкого и увеличиваются при

применении цитотоксических препаратов, но, к сожалению, существуют и недостатки неспецифической цитотоксической терапии, такие как ограниченная эффективность и заметная выраженность побочных реакций. Поэтому когда традиционные подходы к терапии РЛ, перестали давать обнадеживающие результаты, большие перспективы открылись перед, так называемыми таргетными препаратами [2, с. 3].

Таргетные ингибиторы тирозинкиназырецепторовэпидермального фактора роста (EGFR) первого поколения (к которым относится гефитиниб), в настоящее время, в результате рандомизированных исследований, продемонстрировали преимущества при их использовании у больных носителей мутированного гена, если сравнивать с цитостатической терапией не только в отношении частоты объективных ответов, но и времени до прогрессирования опухоли [5, с. 156].

В 2003 г. гефитиниб был внедрен в качестве препарата 2–3-й линий терапии в лечебную практику при местнораспространенном или метастатическом немелкоклеточном раке лёгкого. В исследовании INTEREST (2007г.) было показано, что гефитиниб (Иресса) не уступает химиотерапии по влиянию на общую выживаемость и значительно превосходит её в отношении безопасности (частоты возникновения нежелательных явлений) и показателей качества жизни. Определена категория больных (пожилые и соматически ослабленные пациенты), которым гефитиниб показан в 1-й линии лечения, т.к. у них ограничены возможности для проведения стандартной химиотерапии [1, с. 25]. В настоящее время этот препарат производится только компанией AstraZeneca под торговым наименованием Иресса®.

Цель: изучить технологические характеристики и физико-химические свойства субстанции гефитиниб.

Материалы и методы: субстанция гефитиниб 4-(3'-хлор-4'-фторанилино)-7-метокси-6-(3-морфолинопропокси) хиназолин. Форму и размер частиц определяли при помощи широкодиапазонного микроскопа МИКРАН-2. Размер частиц устанавливали с помощью спектрометра динамического рассеяния света 90Plus. Технологические характеристики субстанции гефитиниб изучали согласно стандартным методикам. Оценку степени сыпучести субстанции (ОФС.1.4.2.0016.15 ГФХИ) проводили на приборе вибрирующая воронка ERWEKA GDT. Угол естественного откоса (ОФС 42-0137-09) определяли на приборе ERWEKA GDT, угломер. Определение остаточной влажности измеряли на влагомере Sartorius MA-35. Прессуемость проводили при помощи прибора ручной гидравлический пресс ПРГ-50. Испытание на прочность полученной таблетки осуществляли на аппарате тестере прочности таблеток TBF 1000. Прессуемость выражали через коэффициент прессуемости $K_{пр} = P/H$, где P – масса таблетки, г; H – высота таблетки. Определение насыпной массы (насыпной плотности) измеряли на приборе ERWEKA SVM 121. Индекс Carr's рассчитывали по формуле: $I_c = [(p_2 - p_1)/p_2] \times 100$; Коэффициент Hausner рассчитывали по формуле: $K_H = p_2/p_1$, где $p_1 = M/V_1$ – насыпная плотность, $p_2 = M/V_2$ – насыпная плотность после уплотнения [3, 4].

Результаты: Результаты исследований технологических и физико-химических показателей субстанции гефитиниб представлены в таблице 1. и на рисунках.

Таблица 1. Технологические показатели субстанции гефитиниб

Показатель	Размерность	Значения
Описание	Светло-жёлтый кристаллический порошок	
Сыпучесть	г/с	0,00
Прессуемость (прочность на излом)	Н	19,40±0,06
Угол естественного откоса	град.	56±0,8
Остаточная влажность	%	0,23±0,6
Насыпная масса (до уплотнения)	г/см ³	0,303±0,02
Насыпная масса (после уплотнения)	г/см ³	0,520±0,02
Индекс Carr's	%	41,7±0,01
Коэффициент Hausner		1,71

Рис. 1. Микрофотографии частиц субстанции гефитиниб двух серий

Рис. 2. Результаты анализа размера частиц на спектрометре динамического рассеяния света 90 Plus

Анализируя полученные результаты, можно сделать вывод, что субстанция гефитиниб является мелкодисперсным кристаллическим порошком (рис. 1) в виде палочек с рядами мелких наростов или конгломератов палочек с размером основной фракции частиц от 0,22 мкм до 0,5 мкм (рис. 2). Кристаллы имеют анизодиаметрическую форму, к тому же наблюдаются явления срастания, в

результате чего субстанция практически не обладает сыпучестью, порошок слеживается. Наличие у субстанции вышеуказанных свойств может затруднить процессы наполнения пресс-инструмента и прессования, а так же соблюдения точности дозирования и равномерности распределения фармацевтической субстанции.

Выводы: Для предотвращения перечисленных выше нежелательных эффектов при разработке технологии твердых лекарственных форм целесообразно введение вспомогательных веществ с высокой насыпной массой и обладающих хорошей сыпучестью с целью получения частиц более однородных по размеру и форме.

Список используемых источников:

1. Гуторов С.Л., Чичиков Е.И. Gefitinib (Иресса) в современной лекарственной терапии немелкоклеточного рака легкого // Фарматека. 2008. № 18. С. 25-28.
2. Трахтенберг А.Х., Колбанов К.И. Рак легкого // Практическая пульмонология. 2008. №. 4. С. 3-9.
3. Михеева А.С., Блынская Е.В., Алексеев К.В. Изучение технологических характеристик кемантана. Пятигорск. 2011. С. 293-294.
4. Блынская Е.В., Карбушева Е.Ю., Михеева А.С., Тихонова Н.В., Турчинская К.Г. Оценка реологических свойств фармацевтических субстанций // Человек и лекарство. М. 2012. С. 384.
5. Stefanou D. et al. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and association with microvessel density in benign prostatic hyperplasia and prostate cancer // in vivo. 2004. Vol. 18. №. 2. P. 155-160.
6. Ferlay J. et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 // International journal of cancer. 2010. Vol. 127. №. 12. P. 2893-2917.

© 2016, Тишков С.В., Михеева А.С., Алексеев К.В.
Изучение физико-химических и технологических
свойств субстанции gefitinib

© 2016, Tishkov S.V., Miceeva A.S., Alekseev K.V.
Research of physicochemical and technological
properties of substance gefitinib