DOI: 10.17117/na.2017.01.03.162

<http://ucom.ru/doc/na.2017.01.03.162.pdf>

Поступила (Received): 13.01.2017

**Алексеев К.В., Тишков С.В., Блынская Е.В.,
Юдина Д.В., Сариков И.С.
Разработка технологии и оптимизация
состава таблеток gefitinib**

**Alekseev K.V., Tishkov S.V., Blynskaya E.V., Yudina D.V., Serikov I.S.
Development of technology and optimization of
the composition of the tablets gefitinib**

В данной статье приведены результаты разработки состава и технологии таблеток gefitinib. Обоснован оптимальный состав, выбрана технология, проведён математический анализ (обобщённая функция желательности Харрингтона) для воспроизведённого лекарственного препарата

Ключевые слова: разработка состава и технологии, обобщённая функция желательности Харрингтона, gefitinib

Алексеев Константин Викторович
Доктор фармацевтических наук, зав. кафедрой
Медицинский университет «РЕАВИЗ»
г. Москва, ул. Краснобогатырская, 2

Тишков Сергей Валерьевич
Младший научный сотрудник
НИИ фармакологии им. В.В. Закусова
г. Москва, ул. Балтийская, 8

Блынская Евгения Викторовна
Кандидат фармацевтических наук, зав.
лабораторией
НИИ фармакологии им. В.В. Закусова
г. Москва, ул. Балтийская, 8

Юдина Дарья Валентиновна
Младший научный сотрудник
НИИ фармакологии им. В.В. Закусова
г. Москва, ул. Балтийская, 8

In this article the results of the development of composition and technology of tablets gefitinib. The optimal composition of the selected technology, mathematical analysis (generalized function of desirability Harrington) for a generic drug

Key words: development of composition and technology, generalized desirability function of Harrington, gefitinib

Alekseev Konstantin Victorovich
Doctor of Pharmaceutical Sciences, Head of
Department
Medical university "REAVIZ"
Moscow, Krasnobogatyrskaya st., 2

Tishkov Sergey Valerevich
Junior Researcher
Research institute of pharmacology named V.V.
Zacusev
Moscow, Baltiyskaya st., 8

Blynskaya Eugene Viktorovna
Candidate of Pharmaceutical Sciences, Head of
Laboratory
Research institute of pharmacology named V.V.
Zacusev
Moscow, Baltiyskaya st., 8

Yudina Daria Valentinovna
Junior Researcher
Research institute of pharmacology named V.V.
Zacusev
Moscow, Baltiyskaya st., 8

Сариков Иван Сергеевич

Младший научный сотрудник

НИИ фармакологии им. В.В. Закусова

г. Москва, ул. Балтийская, 8

Sarikov Ivan Sergeevich

Junior Researcher

Research institute of pharmacology named V.V.

Zacusev

Moscow, Baltiyskaya st., 8

Рак лёгкого представляет собой одно из самых опасных заболеваний в онкологии, ежегодно унося жизни более 1.300.000 человек во всем мире, а на долю немелкоклеточной формы рака легкого (НМРЛ) приходится 80–85% случаев заболеваемости [1]. Поэтому первое выявление мутаций в гене EGFR и последующее подтверждение ведущей роли этих генетических изменений для больных с наличием соматических мутаций в опухолевых клетках стало поворотным событием в терапии НМРЛ. К настоящему моменту при использовании таргетных ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) EGFR первого поколения (таких как гефитиниб) было однозначно продемонстрировано преимущество у носителей мутированного гена относительно цитостатической терапии, так как их применение обуславливает меньшую частоту возникновения нежелательных явлений и увеличивает показатели качества жизни при доказанной эффективности. В частности, гефитиниб показан в 1-ой линии терапии категориям больных, у которых ограничены возможности для проведения стандартной химиотерапии – это пожилые и соматически ослабленные пациенты [2]. Но в настоящее время этот препарат производится только компанией AstraZeneca под торговым наименованием Иресса®.

Принятая Правительством РФ программа развития фармацевтической отрасли предусматривает к 2020 году увеличение доли отечественной продукции на рынке до 50%, а инновационных препаратов – до 60%. В первую очередь это касается противоопухолевых препаратов, особенно таких высокоселективных и эффективных как гефитиниб (Иресса®), что делает актуальной разработку и создание воспроизведённых препаратов на основе гефитиниба.

Материалы и методы

Субстанция: гефитиниб(4-(3'-хлор-4'-фторанилино)-7-метокси-6-(3-морфолинопропокси) хиразолин) (ЗАО «Ф-Синтез», Россия), Вспомогательные вещества: наполнители – β-Циклодекстрин (КлептозаНРВ)(Roquette, Франция), дикальция фосфатдигидрат (Di-cafos®D 14)(Budenheim, Германия), силиканизированная целлюлоза (Prosolv® 50 SMSS, Prosoiv® 90 SMCC) (JRSPharma, Германия), декстрозы моногидрат (Roquette, Франция); связующие вещества – Starch 1500(прежелатинизированный крахмал) (Colorcon, Великобритания), KollidonIR® (Сополимер полиэтиленгликоля и поливинилового спирта) (Colorcon, Великобритания), разрыхлитель – калия полакрилин (Kyron T – 14) (CorelPharmaChem, Индия), ПАВ – полоксамер (Lutrol F 127) (BASF, США), скользящие – магния стеарат, стеарилфумарат натрия (Pruv®) (JRSPharma, Германия).

Препарат сравнения: Иресса® (гефитиниб, МКЦ 102, лактоза, кроскармеллоза, повидон 30, лаурилсульфат натрия, магния стеарат)

Используемое оборудование: прибор для определения насыпной плотности ERWEKA SVM 221 (Германия), тестер прочности таблеток TBF 1000

(CopleyScientific, UnitedKindom), прибор «Лопастная мешалка» (DT800/1000LN, ErwekaGmbH, Германия); спектрофотометр (ПЭ-5400ВИ).

Используемые методики:

Методика определения насыпной плотности (ГФ XIII, ОФС 1.4.2.0016.15.)

Методика определения механической прочности (ГФ XIII, ОФС 1.4.2.0011.15),

Методика определения распадаемости (ГФ XIII, ОФС 1.4.2.0013.15)

Методика расчёта обобщённой желательности Харрингтона:

Функция желательности отражает зависимость оценок, или показателей желательности (d), от безразмерных показателей (y), в которые переводят размерные (натуральные) показатели качества. Эта зависимость выражается уравнением:

$$d = e^{-e^{-y}}. \quad (1)$$

Обобщенный показатель желательности (D_i) рассчитывается по формулам:

– без учета коэффициентов весомости:

$$D = \sqrt[n]{\prod_{i=1}^n d_i}, \quad (2)$$

– с учетом коэффициентов весомости:

$$D' = \prod_{i=1}^n (d_i)^{m_i}, \quad (3)$$

где m_i – коэффициент весомости, причем $\sum_{i=1}^n m_i = 1$.

Точность комплексной оценки повышается при учете коэффициентов весомости показателей свойств. Перевести значения размерных (натуральных) показателей (x) качества гранулята и модельных таблеток в безразмерные (y) при линейной зависимости между ними можно по формуле:

$$y = a_0 + a_1 x \quad (4)$$

и при нелинейной (в частности квадратичной) связи:

$$y = a_0 + a_1 x + a_2 x^2. \quad (5)$$

Методика проведения теста «Растворение» (ОФС 1.4.2.0014.15):

Среда растворения: 5% раствор додецил сульфата натрия в воде очищенной

Объём: 1000 мл

Прибор для проведения теста: «Лопастная мешалка»

Время проведения: 45 минут

Определение содержания: Спектрофотометрически, при длине волны 334 ± 2 нм.

Результаты и обсуждения

На основании изученных физико-химических и технологических свойств фармацевтической субстанции (ФС) нами установлено, что гефитиниб представляет собой мелкодисперсный кристаллический порошок, состоящий из палочек с рядами мелких наростов. Сочетание низких значений сыпучести, прессуемости и высокой дозировки (250 мг) гефитиниба в лекарственном препарате (ЛП), обуславливает применение технологии влажной грануляции с включением веществ повышающих сыпучесть и прессуемость. Также плохие показатели растворимости субстанции гефитиниба приводят к рассмотрению

возможности включения в состав рецептуры ПАВ. Подбор вспомогательных веществ осуществляли в соответствии с действующим патентом.

Модельные составы представлены в таблице 1.

Таблица 1. Модельные составы таблеток гефитиниба

№	Количественное содержание вспомогательных веществ, мг														
	*ГФБ	*Ц	*С 50	*С 90	*Д	*Л	*Ф	*ПЖК	*СПи П	*П	*Л Н	*К	*П К	*СФ Н	*М
1	250	165	50					240							5
2	250	165	50					240							5
3	250	325						20							5
4	250	325						20							5
5	250	168		25			45	7						5	
6	250	183		30			25	7						5	
7	250		104	100			25	6		10				5	
8	250			102/100,5			25		15	2,5				5	
9	250			102/101,5			25		15		1,5			5	
10	250			82,5	120		25		16	1,5				5	
11	250			60/68,5	80		25			1,5					5
12	250			80/68,5	60		25		10	1,5				5	
13	250			107		108	20		10					5	
14	250			73,5	120		20		10	1,5				5	
15	250			205,5					30		1,5	15			5
16	250			95,5	105		15		20	1,5			25	5	

*ГФБ-гефитиниб; *Ц-Циклодекстрин (Клептоза НРВ); *С 90-Силиканизированная целлюлоза (prosolvSMCC 90); *С 50-Силиканизированная целлюлоза (prosolvSMCC 50); *Д-Декстроза моногидрат; *Л-Лактоза (Lactapure) *Ф-Фосфат D 14; *ПЖК-Прежелатинизированный крахмал (Starch 1500); *СПиП-Сополимер полиэтиленгликоля и поливинилового спирта (Kollidon IR®); *П-Полоксамер 407 (Lutrol F 127); *ЛН-Лаурилсульфат натрия; *К-Кроскармеллоза (Solutab); *ПК-Полакрилин калия (Kyron T – 14); *СФН-Стеарилфумарат натрия (pruv); *М-Магния стеарат

С целью обоснования оптимального состава нами применена функция обобщенной желательности Харрингтона. Эта функция представляет собой среднее геометрическое частных желательностей, частная и соответственно обобщенная желательности, равные нулю, являются абсолютно неудовлетворительными, а желательности, равные единице, наиболее приемлемыми. [3] Чтобы определить значения обобщенной желательности сначала мы определили частную желательность d по каждому параметру. Для получения значения желательности, нами изучены следующие параметры: степень уплотнения (%), прочность при давлении прессования 4,0 кН (кг), высвобождение действующего вещества за 45 минут (%).

Проанализировав полученные значения d и D (таблица 2) выявлено, что состав 16, показавший наиболее близкие значения обобщенной желательности D к единице (0,783), выбран нами для дальнейшего сравнительного изучения

эквивалентности разработанных модельных таблеток на его основе с оригинальным ЛП Иресса® в тесте «Растворение».

Таблица 2. Значения параметров, частных желательностей и обобщённой желательности Харрингтона

Состав	Степень уплотнения, %	Прочность при давлении прессования 4,0кН, кг	Высвобождение за 45 минут, %	d1	d2	d3	D
1	19,5±3,0	5,8±1,0	27,18±4,11	0,769	0,454	0,371	0,506
2	33,4±2,0	5,2±1,0	29,96±2,23	0,518	0,371	0,396	0,424
3	25,2±1,0	8,8±2,0	29,03±3,01	0,682	0,772	0,387	0,589
4	33,2±4,1	8,0±1,2	35,69±4,34	0,522	0,709	0,445	0,548
5	30,7±1,0	9,2±1,3	44,10±4,00	0,577	0,801	0,516	0,620
6	31,2±3,0	8,6±2,4	38,55±4,54	0,566	0,764	0,469	0,588
7	39,6±2,0	7,7±1,0	45,49±3,31	0,371	0,685	0,527	0,512
8	25,2±4,2	6,7±1,0	40,11±4,25	0,682	0,57	0,482	0,573
9	22,9±2,0	10,9±2,0	32,55±3,65	0,72	0,891	0,418	0,645
10	19,3±3,1	8,5±2,1	64,02±3,12	0,772	0,75	0,662	0,726
11	30,7±2,0	7,6±1,0	44,13±3,01	0,577	0,672	0,516	0,585
12	32,2±3,0	7,7±2,0	53,80±3,23	0,54	0,683	0,591	0,603
13	27,1±3,1	11,4±3,1	72,48±3,15	0,648	0,909	0,713	0,749
14	28,8±1,0	7,2±2,0	76,48±3,22	0,615	0,633	0,736	0,659
15	29,6±4,0	14,9±3,0	52,18±3,06	0,599	0,975	0,579	0,697
16	16,9±2,0	9,2±3,0	90,23±3,25	0,801	0,748	0,801	0,783

Проведённое исследование показало, что значения факторов различия f_1 и сходимости f_2 , значения которых ($f_1=1,41$ и $f_2=88,20$) позволяют сделать вывод об эквивалентности разработанных таблеток гефитиниба и оригинальных Иресса® (AstraZeneca).

Заключение

На базе «ФГБНУ НИИ фармакологии им. В.В. Закусова» проводилось исследование по разработке состава и технологии таблеток гефитиниба с применением методов математического планирования.

Анализ результатов проведённых технологических исследований модельных составов и таблеток гефитиниба с использованием обобщённой желательности Харрингтона, позволил обосновать состав воспроизведённого ЛП на основе гефитиниба, обеспечивающий эквивалентность оригинальному препарату Иресса®.

Список используемых источников:

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2010 году. Под ред. В. И. Чиссова, В. В. Старинского, Г. В. Петровой – М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий», 2011. 188 с.

2. Гуторов С. Л., Чичиков Е. И. Гефитиниб (Иресса) в современной лекарственной терапии немелкоклеточного рака легкого // Фарматека. 2008. №. 18.
3. Ахназарова С. Л., Гордеев Л. С. Использование функции желательности Харрингтона при решении оптимизационных задач химической технологии. Учебно-методическое пособие. М.: РХТУ им. ДС Менделеева. 2003. 76 с. 2003.
4. Тишков С. В., Михеева А. С., Алексеев К. В. Изучение физико-химических и технологических свойств субстанции гефитиниб // НАУЧНЫЙ АЛЬМАНАХ. 2016. №2-3(16). С. 161-165.

© 2017, Алексеев К.В., Тишков С.В., Блынская Е.В.,
Юдина Д.В., Сариков И.С.
Разработка технологии и оптимизация состава
таблеток гефитиниба

© 2017, Alekseev K.V., Tishkov S.V., Blynskaya E.V.,
Yudina D.V., Serikov I.S.
Development of technology and optimization of the
composition of the tablets gefitinib