



ООО «Натива»
Почтовый адрес:
123001, Россия, г. Москва,
Ермолаевский переулок, д.25
Тел./Факс: +7 (495) 502 16 43
www.nativa.pro

ОТЧЕТ

**по исследованию субстанций сунитиниба малат на пригодность в
использовании в фармацевтической композиции**

Москва, 2016 г.

СОДЕРЖАНИЕ

	стр.
Введение	3
1. Компоненты фармацевтической композиции	4
1.1. Активная фармацевтическая субстанция ϵ -модификация	4
1.2. Активная фармацевтическая субстанция Форма А	5
1.3. Контроль АФС по физико-технологическим параметрам	5
1.4. Вспомогательные вещества	5
2. Разработка технологии производства	7
2.1. Состав препарата и контролируемые параметры	7
2.2. Технология наработки	8
2.3. Результаты контроля при наработке исследовательских образцов с использованием субстанции « ϵ -модификация»	9
2.4. Результаты контроля при наработке исследовательских образцов с использованием субстанции «Форма А»	9
3. Выводы	10
4. Заключение	11
Список исполнителей	12

ВВЕДЕНИЕ

Сунитиниба малат (N-[2-(Диэтиламино)этил]-5-[(Z)-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигидро-3H-индол-3-илиден)метил]-2,4-диметил-1H-пиррол-3-карбоксамид (в виде малата)) относится к классу противоопухолевых препаратов – ингибиторов тирозинкиназ. Препарат предназначен для лечения стромальных опухолей при отсутствии эффекта от терапии иматинибом вследствие резистентности или непереносимости, а также распространенного и/или метастатического почечноклеточного рака у пациентов, не получавших ранее специфического лечения или при отсутствии эффекта от терапии цитокинами.

Механизм действия сунитиниба малата основан на ингибировании рецепторов различных тирозинкиназ (более 80), участвующих в процессах роста опухолей, патологического ангиогенеза и образования метастазов. Сунитиниба малат – мощный ингибитор рецепторов тромбоцитарного фактора роста (альфа и бета), рецепторов фактора роста сосудистого эндотелия (1, 2 и 3), рецептора фактора стволовых клеток, рецептора Fms-подобной тирозинкиназы-3, рецептора колониестимулирующего фактора 1R и рецептора нейротрофического глиального фактора.

Целью данной научно-исследовательской работы является исследование физико-технологических характеристик субстанций, фармацевтических композиций, разработка состава лекарственного препарата и технологии его производства, позволяющие выпускать продукцию с заданными функциональными характеристиками:

Для осуществления поставленной цели необходимо решить следующие **задачи**:

1. Изучить ключевые физико-технологические свойства фармацевтической субстанции сунитиниба малата, которые могут повлиять на функциональные технологические характеристики;
2. Осуществить выбор вспомогательных веществ с учетом их совместимости с активной субстанцией сунитиниба малата, функциональной составляющей и заданными характеристиками разрабатываемого препарата;
3. Провести сравнительный тест кинетики растворения исследуемых препаратов.

Для исследования были использованы две субстанции:

1. Субстанция синтезированная в соответствии с патентом № RU 2567535 С1. (ε-модификация, сунитиниба малат).
2. Субстанция синтезированная в соответствии с патентом № RU 005996. (Форма А, сунитиниба малат).

1. КОМПОНЕНТЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1.1. Активная фармацевтическая субстанция ε-модификация

Сунитиниба малат:

химическое название: ε-модификация N-[2-(Диэтиламино)этил]-5-[(Z)-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигидро-3H-индол-3-илиден)метил]-2,4-диметил-1H-пиррол-3-карбоксамид (в виде малата);

эмпирическая формула: $C_{22}H_{27}FN_4O_2 \cdot C_4H_6O_2$;

молекулярная масса: 532,6.

Сунитиниба малат представляет собой легкий, пушистый, кристаллический порошок желто-оранжевого цвета. Умеренно растворим в диметилсульфоксиде, очень мало растворим в воде, практически нерастворим в ацетонитриле.

1.2. Активная фармацевтическая субстанция Форма А

Сунитиниба малат:

химическое название: N-[2-(Диэтиламино)этил]-5-[(Z)-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигидро-3H-индол-3-илиден)метил]-2,4-диметил-1H-пиррол-3-карбоксамид (в виде малата);

эмпирическая формула: $C_{22}H_{27}FN_4O_2 \cdot C_4H_6O_2$;

молекулярная масса: 532,6.

Сунитиниба малат представляет собой кристаллический порошок оранжевого цвета. Умеренно растворим в диметилсульфоксиде, очень мало растворим в воде, практически нерастворим в ацетонитриле.

1.3. Контроль АФС по физико-технологическим параметрам

При разработке лекарственного препарата сунитиниба малата наряду с изучением физико-химических свойств нами были установлены технологические свойства субстанции, оказывающие наибольшее влияние на готовый продукт (табл. 1).

Таблица 1

Наименование параметра	Характеристика параметра	
	ε-модификация	Форма А
Гранулометрический состав, мкм	от 10 до 40	От 150 до 350
Сыпучесть, г/с	не сыпется	плохо сыпется
Насыпная плотность, г/мл	от 0,25 до 0,35	от 0,40 до 0,60
Вода, %	не более 0,5 %	не более 0,5 %

Исходя из полученных данных и данных литературы, субстанция сунитиниба малата характеризуется плохой сыпучестью, что требует включения в состав разрабатываемого препарата вспомогательных веществ, улучшающих сыпучесть, однородность распределения и высвобождение субстанции из лекарственной формы.

1.4. Вспомогательные вещества

В процессе разработки состава лекарственного препарата использовали традиционные вспомогательные вещества для обеих субстанций, применяемые в технологии капсулированных лекарственных форм, обеспечивающие технологичность производства, сохранение на заданном уровне активности и физических свойств препарата, стабильности при хранении.

В процессе разработки были выбраны следующие вспомогательные вещества: маннитол (в качестве наполнителя), кроскармеллоза натрия и повидон К30 (в качестве дезинтегранта) и магния стеарат (в качестве лубриканта).

Данные вспомогательные вещества описаны в Европейской и Американской фармакопеях и отвечают требованиям соответствующих монографий. В процессе разработки и производства препарата не было отмечено случаев возникновения фармацевтической несовместимости субстанции и указанных вспомогательных веществ, таких как изменение цвета или запаха, выделения газообразных продуктов, изменений, сопровождающихся выделением тепла.

Маннитол – широко применяется в технологии твердых форм в качестве наполнителя, предотвращающим деградацию фармацевтической субстанции от воздействия влажности. В данной разработке использовали манитол со средним размером частиц 250 мкм.

Повидон К30 – поли(1-этенил-2-пирролидинон) белый гигроскопичный порошок, средним размером частиц 100 мкм. Сочетает хорошую сыпучесть и высокую химическую инертность по отношению к активным субстанциям регулирует высвобождение действующего вещества.

Кроскармеллоза натрия – применяется в фармацевтическом производстве в качестве дезинтегранта (разрыхляющее вещество), является поперечно сшитой карбоксиметилцеллюлозой. Благодаря высокой поглощающей способности эффективно ускоряет дезинтеграцию капсул и увеличивает биодоступность лекарственного вещества за счет увеличения скорости растворения. В настоящем исследовании использовалась кроскармеллоза натрия марки Solutab[®] типа А со средним размером частиц 60 мкм для создания оптимального профиля растворения

Магния стеарат – применяется в фармацевтическом производстве в качестве гидрофобного скользящего компонента, улучшающего текучесть и облегчающего движение порошковой массы в дозирующих бункерах оборудования.

2. РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА

2.1. Состав препарата и контролируемые параметры

Исходя из технологических характеристик субстанции сунитиниба малата, описанных в разделе 1.3 и вспомогательных веществ 1.4., был разработан предварительный состав препарата идентичный для обеих испытываемых субстанций (табл. 2).

Таблица 2

ε-модификация		Форма А	
Наименование вещества	Количество, мг	Наименование вещества	Количество, мг
<i>Активное вещество:</i> Сунитиниба малат	16,7	<i>Активное вещество:</i> Сунитиниба малат	16,7
<i>Вспомогательные вещества:</i> Маннитол	80	<i>Вспомогательные вещества:</i> Маннитол	80
Повидон К30	5,6	Повидон К30	5,6
Кросскармеллоза натрия	6,6	Кросскармеллоза натрия	6,6
Магния стеарат	1,1	Магния стеарат	1,1
<i>Капсула:</i> <i>Твердая желатиновая</i>	-	<i>Капсула:</i> <i>Твердая желатиновая</i>	-

Учитывая необходимость соблюдения требований биоэквивалентности разрабатываемого препарата, были определены критические технологические параметры контролируемые в процессе производства и анализируемые по завершении. Параметры представлены в (табл. 3).

Таблица 3

Контролируемые параметры	Критерии приемлемости
Смешение компонентов и получение массы для капсулирования	
Просев компонентов	250 мкм
Время смешения	10 мин
Скорость смешения	50 об/мин
Время смешения	10 мин
Скорость смешения	20 об/мин
Время смешения	3 мин
Скорость смешения	20 об/мин
Однородность дозирования	Во всем объеме смеси содержание АФС 16,7мг
Выход на стадии	98%
Наполнение капсул	
Скорость машины	от 1000 кап./час до 3000 кап./час
Однородность дозирования	Во всем объеме смеси в капсуле АФС 3,75%

Контролируемые параметры	Критерии приемлемости
Однородность массы содержимого	Номинальный вес $\pm 10\%$
Выход на стадии	96%
Тест сравнительной кинетики растворения	Выбор АФС с лучшей кинетикой

2.2. Технология наработки

Подготовка сырья

На этой стадии производят взвешивание сырья и просев: сунитиниба малат, лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, кроскармеллоза натрия и магния стеарат.

Выход на стадии по компонентам 98,0 %

Получение массы для капсулирования

Загружают полученные на стадии Подготовка сырья сунитиниба малат и кроскармеллозу натрия в миксер и перемешивают массу в течение 10 мин со скоростью 50 об/мин.

Смешивание и опудривание

В Y-образный смеситель загрузить маннитол и смесь сунитиниба малата и кроскармеллозы натрия, повидон К30. Загрузить магния стеарат и перемешать 2-5 мин на скорости 20 об/мин. Полученную капсульную смесь вручную выгрузить из бункера смеситель.

Выход на стадии 96 %.

Наполнение капсул

Капсульную массу, фасовать в твердые желатиновые капсулы на автоматической капсуло-наполняющей машине.

В процессе работы капсулы контролировать по показателю «средняя масса содержимого и отклонение от средней массы». По завершении процесса капсулы передать на анализ по показателям: «однородность дозирования», «однородность массы содержимого капсулы», «тест сравнительной кинетики растворения».

Выход на стадии 96 %.

2.3. Результаты контроля при наработке исследовательских образцов с использованием субстанции «ε-модификация» табл. 4.

Таблица 4

Стадия процесса/контролируемый объект	Контролируемый параметр	Критерий приемлемости	Результаты проверяемых параметров	Соответствие Да/Нет
Смешение компонентов и получение массы для капсулирования	Просев компонентов	250 мкм	250 мкм	Да
	Выход по стадии	98 %	99,5 %	Да
	Время смешения	10 мин	10 мин	Да
	Скорость смешения	50 об/мин	50 об/мин	Да
	Время смешения	10 мин	10 мин	Да
	Скорость смешения	20 об/мин	20 об/мин	Да
	Время смешения	3 мин	3 мин	Да
	Скорость смешения	20 об/мин	20 об/мин	Да
	Однородность дозирования	Во всем объеме смеси содержание АФС 16,7%	Во всем объеме смеси содержание АФС 16,7%	Да
	Выход на стадии	98%	98%	Да
Наполнение капсул	Скорость машины	от 1000 кап./час до 3000 кап./час	1 500	Да
	Однородность дозирования	Во всем объеме смеси в капсуле АФС 16,7%	Во всем объеме смеси в капсуле АФС 16,7%	Да
	Однородность массы содержимого	Номинальный вес ± 10%	Номинальный вес ± 5 %	Да
	Выход на стадии	96%	97%	Да
	Тест сравнительной кинетики растворения	Выбор АФС с лучшей кинетикой	95,1%	Да

2.4. Результаты контроля при наработке исследовательских образцов с использованием субстанции «Форма А» табл. 5

Таблица 5

Стадия процесса/контролируемый объект	Контролируемый параметр	Критерий приемлемости	Результаты проверяемых параметров	Соответствие Да/Нет
Смешение компонентов и получение массы для капсулирования	Просев компонентов	250 мкм	250 мкм	Да
	Выход по стадии	98 %	65,0 %	Нет
	Время смешения	10 мин	10 мин	Да
	Скорость смешения	50 об/мин	50 об/мин	Да
	Время смешения	10 мин	10 мин	Да
	Скорость смешения	20 об/мин	20 об/мин	Да

Стадия процесса/контролируемый объект	Контролируемый параметр	Критерий приемлемости	Результаты проверяемых параметров	Соответствие Да/Нет
	Время смешения	3 мин	3 мин	Да
	Скорость смешения	20 об/мин	20 об/мин	Да
	Однородность дозирования	Во всем объеме смеси содержание АФС 16,7%	Смесь неоднородна	Нет
	Выход на стадии	98%	60%	Нет
Наполнение капсул	Скорость машины	от 1000 кап./час до 3000 кап./час	1 500	Да
	Однородность дозирования	Во всем объеме смеси в капсуле АФС 16,7%	Однородность дозирования не соответствует	Нет
	Однородность массы содержимого	Номинальный вес $\pm 10\%$	Номинальный вес $\pm 15\%$	Нет
	Выход на стадии	96%	75%	Нет
	Тест сравнительной кинетики растворения	Выбор АФС с лучшей кинетикой	80,4%	Нет

3. ВЫВОДЫ

В результате проведенной научно-исследовательской работы по исследованию субстанций сунитиниба малат на пригодность в использовании в фармацевтической композиции:

1. Изучены физико-химические и технологические свойства фармацевтической субстанции сунитиниба малата: Субстанция синтезированная в соответствии с патентом № RU 2567535 C1 (ε-модификация, сунитиниба малат). Ключевыми технологическими показателями, характеризующими субстанцию, являются размер частиц и насыпная плотность.

Субстанция «Форма А» содержит частицы размером до 350 мкм, что не позволяет ее просеять в полном объеме и однородно распределять по всему объему капсулируемой массы. Выход субстанции после просева составил 65 %, что несомненно увеличит стоимость препарата при ее использовании. Крупный размер частиц субстанции не позволил добиться однородности дозирования смеси, массы капсул и достаточной кинетики растворения 80,4%. Машина по наполнению капсул работала не стабильно с постоянными остановками и отбраковкой некондиционных капсул по массе, что снизило выпуск до 75,0%

2. Изучены физико-химические и технологические свойства фармацевтической субстанции сунитиниба малата: Субстанция синтезированная в соответствии с патентом № RU 2567535 C1 (ε-модификация, сунитиниба малат), субстанция синтезированная в соответствии с патентом № RU 005996. (Форма А, сунитиниба малат). Ключевыми технологическими показателями, характеризующими субстанцию, являются размер частиц и насыпная плотность.

Субстанция «ε-модификация» содержит частицы размером до 40 мкм, что позволяет ее просеять и однородно распределять по всему объему капсулируемой массы. Выход субстанции после просева составил 99,5 %. Сравнительно не большой размер частиц субстанции позволил добиться однородности дозирования смеси, массы капсул и достаточной кинетики растворения 95%. Машина по наполнению капсул работала стабильно без остановов и минимальной отбраковки некондиционных капсул по массе, что позволило получить выход на стадии 97,0%

3. Для использования субстанции «Форма А» необходимо введение в технологическую рецептуру дополнительной стадии размола субстанции с целью повышения ее технологических характеристик. Введение дополнительной стадии повлечет за собой неизбежное образование аэрозоля обрабатываемого вещества «пыления», и, следовательно, в связи с высокой активностью субстанции (противоопухолевый препарат ингибитор тирозинкиназ) пагубно воздействует на людей, занятых на этих технологических операциях, что влечет за собой обязательное использование дорогостоящих технологий полной изоляции персонала от возможного контакта с субстанцией.

4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование в производстве кристаллической ε-модификации сунитиниба малата позволяет избежать трудоемкого и чрезвычайно вредного и опасного для персонала процесса размола готовой субстанции, для получения необходимого гранулометрического профиля порошка. Тем самым достигается устранение сложных и опасных для персонала технологических стадий и резкое удешевление процесса в целом за счет использования стандартных технологий, не требующих полной изоляции персонала.

По результатам научно-исследовательской работы предлагается использовать в дальнейшей работе субстанцию синтезированную в соответствии с патентом № RU 2567535 C1.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rock E.P., Goodman V., Jiang J.X., Mahjoob K., Verbois S.L., Morse D., Dagher R., Justice R., Pazdur R. Food and Drug Administration drug approval summary: Sunitinib malate for the treatment of gastrointestinal stromal tumor and advanced renal cell carcinoma. *Oncologist*, 2007 12(1), 107-13.
2. Carlisle B., Demko N., Freeman G., Hakala A., MacKinnon N., Ramsay T., Hey S., London A.J., Kimmelman J. Benefit, Risk, and Outcomes in Drug Development: A Systematic Review of Sunitinib. *J. Natl. Cancer Inst.*, 108(1), 2015, djv292.
3. Faivre S., Delbaldo C., Vera K. и др. Safety, pharmacokinetic, and antitumor activity of SU11248, a novel oral multitarget tyrosine kinase inhibitor, in patients with cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2006, 24(1), 25–35.
4. Goodman V.L., Rock E.P., Dagher R. и др. Approval summary: sunitinib for the treatment of imatinib refractory or intolerant gastrointestinal stromal tumors and advanced renal cell carcinoma. *Clin. Cancer Res.*, 2007, 13(5):1367-73.
5. Sidoryk K., Malińska M., Bańkowski K. и др. Physicochemical characteristics of sunitinib malate and its process-related impurities. *J. Pharm. Sci.* 2013, 102(2), 706-16.
6. Santausa F. M., Nindya V. Identification of API polymorphs in the finished dosage forms using XRD. *Asian Med. Stud. Conf.*, Vol 2 (0) 2 (2013).
7. Патент США №8329740 на изобретение «Polymorphs of Sunitinib Malate», Опубл. Дек. 11, 2012.
8. Ge Meng, Chunyan Liu, Shidong Qin и др. An improved synthesis of sunitinib malate via a solvent-free decarboxylation process. *Res. Chem. Intermediates*, 2015, Volume 41 (11) 8941–8954.
9. Евразийский патент №5996 на изобретение «Пирролзамещенный 2-индолинон, фармацевтическая композиция (варианты), способ модулирования каталитической активности протеинкиназы, способ лечения или профилактики нарушения в организме, связанного с протеинкиназой», опубл. 25.08.2005
10. Евразийский патент № 6445, с приоритетом от 13.08.2002 года, на изобретение: «Кристаллы, содержащие соль n-[2-(диэтиламино)этил]-5-[(5-фторо-2-оксо-1,2-дигидро-3h-индол-3-илиден)метил]-2,4-диметил-1h-пиррол-3-карбоксамиды с яблочной кислотой, способы их получения и их композиции», опубл. 29.12.2005.