

СОВРЕМЕННАЯ МЕДИЦИНА И ФАРМАЦЕВТИКА



УДК 615

ТЕХНОЛОГИЯ ПРОИЗВОДСТВА ИММУНОТРОПНОГО ИННОВАЦИОННОГО ПРЕПАРАТА «ТАМЕРОН»

THE PRODUCTION TECHNOLOGY OF THE INNOVATIVE IMMUNOTROPIC DRUG «TAMERON»

Алексей Николаевич Царьков

заслуженный деятель науки РФ
доктор технических наук, профессор
Президент Института –
Председатель Правления Института
МОУ «ИИФ»
Адрес: 142210 Московская обл.,
г. Серпухов, Большой Ударный пер., д. 1а
Тел.: +7(4967) 35-31-93
E-mail: info@iifmail.ru

Елена Александровна Царькова

советник Генерального директора
АО «Столетика»
Адрес: 142210, Московская область,
г. Серпухов, Большой Ударный пер., д. 1а
Тел.: +7 (4967) 12-84-88
E-mail: info@stoletika.ru

Юлия Валерьевна Краснова

главный технолог
фармацевтического производства
МОУ «ИИФ»
Адрес: 142210, Московская обл.,
г. Серпухов, Большой Ударный пер., д. 1а
Тел.: 8(4967)35-31-93
E-mail: krasnova@iifmail.ru

Аннотация

В статье представлены основы технологии производства иммуностропного инновационного препарата «ТАМЕРОН» на основе активной фармацевтической субстанции «Аминодигидрофалазиндион натрия». Технологии, разработанные на базе МОУ «Институт инженерной физики», позволяют создать полный цикл производства препарата, начиная с реактива, заканчивая готовым лекарственным средством высокого качества, соответствующего требованиям эффективности и безопасности.

Ключевые слова: здоровье, активная фармацевтическая субстанция, иммуностропный инновационный препарат, «ТАМЕРОН».

Summary

The article presents the basics of the production technology of the innovative immunotropic drug «TAMERON» based on the active pharmaceutical substance Sodium Aminodihydrophthalazinedione. The technologies developed on the basis of the MEI «Institute of Engineering Physics» make it possible to create a complete production cycle of a drug, starting with a reagent, ending with a finished drug of high quality that meets the requirements of efficiency and safety.

Keywords: health, active pharmaceutical substance, immunotropic innovative drug, «TAMERON».

Важной стратегической задачей Российской Федерации является здоровье населения. Без этого ключевого фактора невозможно представить развитие страны. Иммунодефицитное состояние, возникающее вследствие структурных и функциональных дефектов системы иммунитета, является причиной нарушения противомикробной защиты, аллергических, аутоиммунных или лимфопролиферативных заболеваний, а также повышения частоты нарушений противоопухолевой защиты [1]. Приобретенный иммунодефицит является следствием не только врожденных патологий, но и инфекций, стресса, облучения и интоксикаций, хирургиче-

ских вмешательств и побочным эффектом обычной полифармакотерапии и др.

Одним из современных и эффективных иммуностропных препаратов является инновационный лекарственный препарат «ТАМЕРОН» на основе активной фармацевтической субстанции (АФС) «Аминодигидрофалазиндион натрия». Данный лекарственный препарат представляет собой иммуномодулирующее и противовоспалительное средство, механизм действия которого связан с воздействием на функционально-метаболическую активность фагоцитов (моноциты/макрофаги, нейтрофилы, НК-клетки), и опосредованной стимуляцией выработки интерферонов – α , γ [2-4].

Иммунотропный инновационный препарат (ИИП) «ТАМЕРОН», являясь индуктором интерферона, обладает широким диапазоном антивирусной активности и выраженным иммуномодулирующим эффектом, не обладает антигенностью. Он стимулирует контролируемый организмом синтез эндогенного интерферона без побочных реакций организма, возникающих при введении экзогенных интерферонов [5, 6].

ИИП «ТАМЕРОН» на основе АФС «Аминодигидрофталазиндион натрия» может применяться при лечении острых и хронических воспалительных синдромов, бактериальных или вирусных инфекций желудочно-кишечного тракта (в т.ч. печени), дыхательных и мочевыводящих путей, вторичной иммунной недостаточности, хронических воспалительных заболеваниях и вторичных иммунодефицитах, в т.ч. у онкологических больных, получающих лучевую и химиотерапию; для профилактики гнойных осложнений хирургических операций [2, 5, 7, 8].

На базе МОУ «Институт инженерной физики» с 2015 года ведутся исследования и разработка технологий производства лекарственных средств на основе АФС «Аминодигидрофталазиндион натрия», направленные на создание стабильных, эффективных, безопасных фармацевтических продуктов [10].

В МОУ «Институт инженерной физики» разработан способ получения активной фармацевтической субстанции, представляющей собой «Аминодигидрофталазиндион натрия» [11]. Данный способ позволяет получить субстанцию высокого качества при полном отсутствии механических, химических и биологических примесей с исключением из производственного цикла токсичного гидразингидрата и других сырьевых компонентов.

На основе данной субстанции разработана технология получения ИИП «ТАМЕРОН» в форме лиофилизата для приготовления раствора для внутримышечного введения.

Обеспечение безопасности, повышение ка-

чества и эффективности лекарственных средств, разработка воспроизведенных и инновационных препаратов позволяют поддерживать здоровье населения, улучшать качество и продолжительность жизни. В то же время существует проблема сохранения качества лекарственных препаратов, обусловленная неправильным выбором лекарственной формы. Многие вещества теряют свои функциональные свойства в процессе производства и дальнейшего хранения. Низкая стабильность препаратов в жидкой форме, их чувствительность к высоким температурам обработки являются причинами поиска и разработки инновационных технологий производства.

Метод лиофилизации применяют для производства лекарственных средств, которые нестабильны при повышенных температурах (термолабильны), гидролитически неустойчивы или растворы которых нестабильны при длительном хранении. Лекарственное средство в форме лиофилизата полностью сохраняет свою фармакологическую активность [9]. Именно поэтому процесс лиофилизации решает проблему сохранения качества лекарственных средств, обеспечивая длительный срок годности и длительный срок годности.

В статье представлены основы технологии производства иммунотропного инновационного препарата «ТАМЕРОН» на основе активной фармацевтической субстанции «Аминодигидрофталазиндион натрия».

Объекты исследования: ИИП «ТАМЕРОН» (рисунк 1), стандартный образец аминодигидрофталазиндион натрия с.011216 (МОУ «Институт инженерной физики»), стандартный образец 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона натрия фирмы Sigma.

Используемое оборудование: лиофильная сушилка GZLY 0,5, Китай; Титратор Фишера «Эксперт-007М», Россия; Фурье-спектрометр инфракрасный ФСМ2201, Россия, ЯМР спектрометр Bruker Avance 600, Германия.

Используемые методики анализа:

1. Методика определения воды (ОФС.1.2.3.0002.15 метод 1, методика Б [12].

2. Методика ИК-спектроскопии. Спектр поглощения субстанции снимали в дисках с калия бромидом (1 мг субстанции на 300 мг калия бромида), в области от 4000 до 400 см⁻¹.

Совпадение спектров проводится автоматически на приборе.

3. ЯМР-спектр снимали при нагревании образца в ДМСО d₆ до 70°C до полного его растворения, рабочая частота 400 МГц. Для сравнения приведен спектр стандартного образца 5-амино-

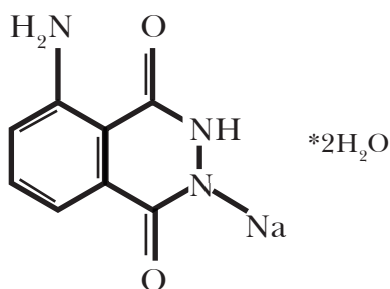


Рис. 1. Структурная формула ИИП «ТАМЕРОН»

2,3-дигидро-1,4-фалазиндиона натрия фирмы Sigma (рисунок 2).

Условия проведения сушки

Стерильный раствор аминодигидрофалазиндион натрия в воде для инъекций разливали в пенициллиновые флаконы. Сушку проводили по следующим режимам:

Режим 1. Раствор загружали на полку лиофильной сушки при температуре $+20^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, охлаждали полки до $-25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, выдерживали продукт при указанной температуре и проводили сушку под вакуумом до температуры $+25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$. Общее время сушки составило 38 часов.

Режим 2. Раствор загружали на полку лиофильной сушки при температуре $+20^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, охлаждали полки до $-40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, выдерживали продукт при указанной температуре и проводили сушку под вакуумом до температуры $+25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$. Общее время сушки составило 30 часов.

Режим 3. Раствор загружали на полку лиофильной сушки при температуре $+20^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, охлаждали полки до $-30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, выдерживали продукт при указанной температуре и проводили сушку под вакуумом до температуры $+25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$. Общее время сушки составило 35 часов.

В результате проведения сушки по описанным режимам были получены 3 образца, которые исследованы на остаточное содержание влаги и соответствие ИК-спектру стандартного образца.

В таблице 1 представлены данные по содержанию влаги для каждого образца (№ образца соответствует номеру режима).

Все полученные образцы по содержанию влаги соответствуют установленным требованиям проекта нормативной документации на препарат «ТАМЕРОН» (потеря в массе при высушивании не более 10%).

Далее образцы были исследованы на совпа-

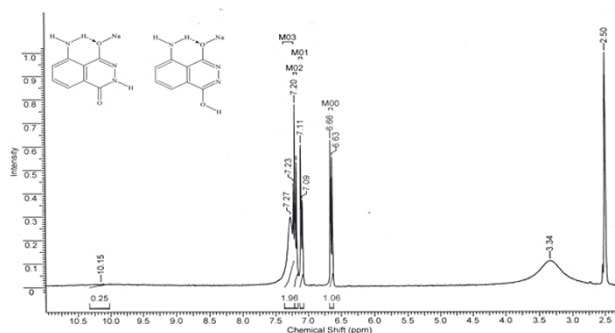


Рис. 2. ЯМР-спектр стандартного образца 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фалазиндиона натрия фирмы Sigma

Таблица 1

Содержание влаги в полученных образцах

№ образца	Остаточное содержание влаги, %
1	4,5%
2	2,3%
3	3,8%

Таблица 2

Совпадение ИК-спектров полученных образцов со стандартным образцом (СО) аминодигидрофалазиндион натрия и между собой

№ образца	Образец, с которым произведено сравнение	Совпадение ИК-спектров, %
1	СО	96,96
2	СО	94,50
3	СО	95,30
1	2	99,56
1	3	98,05
2	3	99,00

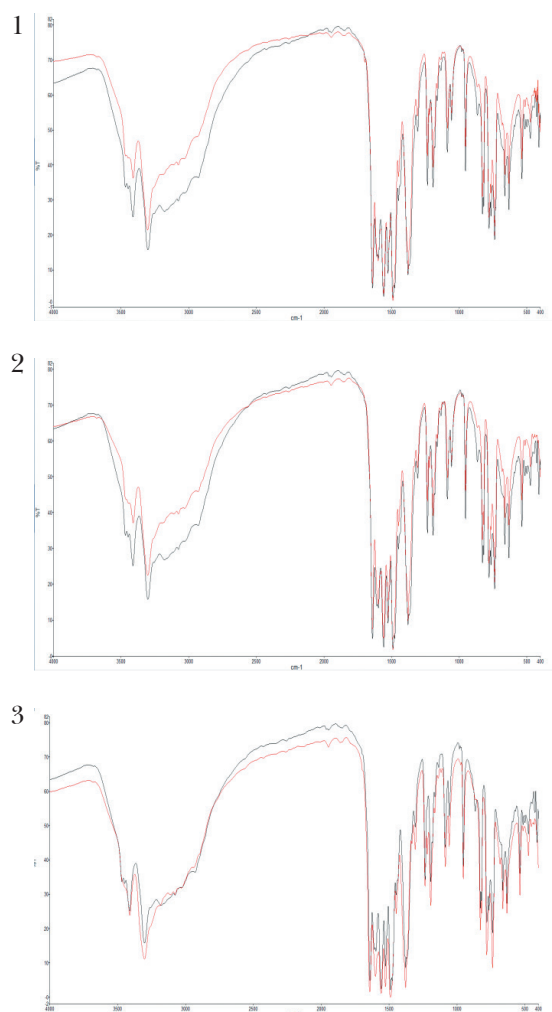


Рис. 3. ИК-спектры полученных образцов черный – СО, красный – образец: 1 – образец №1 и СО (совпадение 96,96%); 2 – образец № 2 и СО (совпадение 94,5%); 3 – образец № 3 и СО (совпадение 95,3%)

дение ИК-спектров со стандартным образцом (СО), а также между собой. В таблице 2 представлены данные о сходимости изученных спектров.

Как видно из таблицы, ИК-спектры всех продуктов демонстрируют приемлемое совпадение со стандартом, а также хорошую воспроизводимость.

На рисунке 3 представлены ИК-спектры образцов, полученных по описанным режимам в сравнении со стандартным образцом аминоксидигидрофалазиндиона натрия. Совпадение ИК-спектров находится в пределах погрешности метода автоматического расчета совпадения спектров.

Учитывая результаты проведенных исследований, для технологии лиофильной сушки препарата «ТАМЕРОН» оптимальным является режим №2 ввиду меньших энергозатрат на осуществление сушки.

Образец, полученный по способу №2, был проанализирован методом ЯМР-спектроскопии (рисунк 4).

Данные ЯМР ¹H спектра указывают на наличие сигналов ароматических протонов (д, 1H, 6.61 м.д.; м, 1H, 7.04 м.д.; т, 1H, 7.17 м.д.) и протонов NH₂ группы в области 7.34 м.д. Спектр ЯМР показывает отсутствие посторонних примесей.

Выводы

Подобран оптимальный режим лиофилизации ИИП «ТАМЕРОН» – режим №2. Образцы, полученные в результате сушки, по всем исследуемым режимам соответствуют по содержанию влаги требованиям проекта нормативной документации на препарат «ТАМЕРОН» и соответствуют ИК-спектру СО Аминоксидигидрофалазиндиона натрия. ЯМР-спектр образца, полученного по способу №2, соответствует ЯМР-спектру СО 5-амино-2,3-дигидрофалазин-1,4-диона натрия и показывает отсутствие посторонних примесей.

Результаты исследования легли в основу разработки технологии производства ИИП «ТАМЕРОН» и освещены на российских и международных конференциях [13-15].

В результате проведения доклинических исследований ИИП «ТАМЕРОН» были получены данные, подтверждающие что препарат не токсичен, не обладает местным раздражающим действием при однократном внутримышечном введении, не обладает хронической токсичностью и местным раздражающим действием при многократном применении. Также в результате исследования основных фармакокинетических параметров было установлено, что препарат обладает высокой степенью высвобождения и достигает максимальной концентрации в крови за короткий период времени.

Технологии, разработанные на базе МОУ «Институт инженерной физики», позволяют создать полный цикл производства препарата, начиная с реактива, заканчивая готовым лекарственным средством высокого качества, соответствующего требованиям эффективности и безопасности.

Литература

1. Павленко В.И. Диагностика и лечение иммунодефицитных состояний: учебное пособие. Благовещенск, 2017. 232 с.
2. Мрикаев Б.М. Разработка физико-химических, клеточных и молекулярных моделей изучения эффектов нового отечественного иммуномодулятора «Галавит» (Экспериментальное исследование): дисс. ... канд. мед. наук. М., 2005. 138 с.
3. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс] - Электрон. дан. - Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9a4584fc-97b7-4b9c-8b45-c94f423d942a&t=.
4. Регистр лекарственных средств России РЛС Энциклопедия лекарств [Электронный ресурс]. - Электрон. дан. - Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_3250.htm.
5. Сологуб Т.В., Осинцев О.Ю. Применение иммуномодулирующего препарата Галавит в комплексной терапии гриппа // Клиницист, 2012. №2. С.76-81.
6. Silin, D.S. Synthetic and natural immuno-modu-

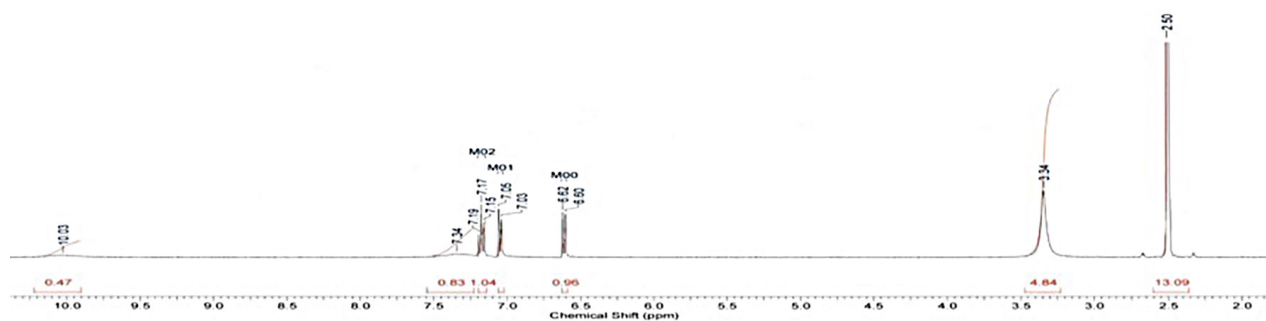


Рис. 4. ЯМР-спектр ИИП «ТАМЕРОН»

lators acting as interferon inducers / D.S. Silin, O.V. Lyubomska, F.I. Ershov, V.M. Frolov, G.A. Kutsyna // Current Pharmaceutical Design, 2009. №15(11). Pp.1238-1247.

7. Казеко Н.И., Ермишина В.И., Грозюк И.П., Менделян Ш.С., Бердичевский Б.А. Иммуномодулирующая терапия вторичного хронического пиелонефрита на фоне мочекаменной болезни // Медицинская наука и образование Урала, 2017. Т.18. №2(90). С.33-38.

8. Муминова, Н.Х. Пути оптимизации диагностики и лечения гнойно-септических осложнений в послеродовом периоде // Российский вестник акушера-гинеколога, 2016. Т.16. №2. С.89-94.

9. Государственная фармакопея Российской Федерации [Электронный ресурс] / МЗ РФ. – XIV изд. - Т.2 - Режим доступа: http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14_2/HTML/211/index.html.

10. Царьков А.Н., Маевский Е.И., Смуров С.В., Седова И.В. О медико-биологическом производственном направлении исследований в МОУ «Институт инженерной физики» // Известия Института инженерной физики, 2017. №1(43). С.97-100.

11. Патент № 2673452 Российская Федера-

ция, МПК A61K 31/502 (2006.01), C07D 237/32 (2006.01). Способ получения активной фармацевтической субстанции, представляющей собой аминодигидрофалазиндион натрия: 2017129096: заявл. 15.08.2017: опубл. 27.11.2018 / Царьков А.Н., Смуров С.В., Презент М.А., Вольский В.С., Седова И.В., Краснова Ю.В., Чистякова А.В. - 12 с.

12. Государственная фармакопея Российской Федерации / МЗ РФ. XIII изд. М., 2015. Т.1. 1470 с.

13. Царьков А.Н., Царькова Е.А. Инновационный препарат «ТАМЕРОН» // Известия Института инженерной физики, 2019. №4(54). С.111-115.

14. Маевский Е.И., Царьков А.Н., Ермаков А.М., Богданова Л.А., Царькова Е.А. Иммуотропные препараты в разработках МОУ «Институт инженерной физики» // Труды Четвертой научно-практической школы-конференции «Аллергология и клиническая иммунология», 2018.

15. Маевский Е.И., Царьков А.Н., Царькова Е.А. Влияние препаратов люминола натрия и сукцина-та аммония на иммунную систему // Труды Пятой научно-практической школы-конференции «Аллергология и клиническая иммунология», 2019.

