РАЗДЕЛ II. ФАРМАЦЕВТИКА

Юдина Д.В.¹, Алексеев В.К.¹, Скепка Х.И.², Клочкова Э.С.², Дворник Е.В.²,
Алексеев К.В.²

Стандартизация и исследование технологических характеристик
фармацевтической субстанции флударабина

¹ ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»

² Медицинский университет «РЕАВИЗ»
(Россия, Москва)

doi:10.18411/spc-15-12-2018-10

ids: spub-15-12-2018-10

Аннотация

Для формирования регистрационного досье в формате общего технического документа (CTD) требуется предоставление данных о фармацевтической разработке лекарственного средства (ЛС) в котором Модуль 3: Качество содержит развернутую характеристику активной фармацевтической субстанции (ФС) (3.2.S. Активная фармацевтическая субстанция). Цель исследования заключалась в стандартизации и изучении технологических свойств ФС флударабина фосфат (ФФ) производителя Хубэй Биокос Фармасьютикал Ко., Лтд., Китай, для включения в регистрационное досье и потенциального научного обоснования выбора состава и технологии лекарственной формы (ЛФ).

Ключевые слова: флударабина фосфат, стандартизация, лимфолейкоз.

Annotation

The aim of the study was to collect data to form Common Technical Document (CTD) investigating the standartization and technological properties of the active pharmaceutical ingredient fludarabine phosphate (Hubei Biocause Pharmaceutical Co LTD, China).

Key words: fludarabine phosphate, standardization, lymphocytic leukemia

Введение. ФФ – антиметаболит, производное пурина, биодоступность которого при пероральном приеме составляет 50-75% [2]. ФФ входит в стандарты лечения хронического лимфолейкоза и представленный на российском фармацевтическом рынке в виде ЛС отечественного и иностранного производства, как в таблетированной лекарственной форме (ЛФ), так и в форме лиофилизатов и концентратов для приготовления раствора для внутривенного введения.

На отечественном фармацевтическом рынке доступна ФС ФФ разных производителей (табл. 1).

Таблица 1

Производители ФС МНН флударабина, зарегистрированные в РФ

№	Наименование ФС	Производитель	№ Реестровой записи	Дата включения в реестр
1	Флударабина фосфат	ООО «БратскХимСинтез», Россия	ФС-001796	08.08.2018
2	Флударабина фосфат	Сикор Сосизта Италиана Кортикостироиди С.р.л., Италия	ФС-001173	19.08.2015
3	Флударабина фосфат	ООО «Синбиас Фарма», Украина	ФС-000837	12.05.2014

4	Флударабина фосфат	ЗАО «Активный компонент», Россия	ЛСР-002794/10	02.04.2010
5	Флударабина фосфат	ЗАО «БИОКАД», Россия	ЛСР-001176/10	19.02.2010
6	Флударабина фосфат	Ухань Биокоз Фармасьютикал Девелопмент Ко. Лтд, Китай	ЛСР-008768/09	02.11.2009
7	Флударабина фосфат	ООО «НАТИВА»	ФС-001100	27.05.2015

В качестве объекта исследования выбрана ФС ФФ (Хубэй Биокос Фармасьютикал Ко., Лтд., Китай), заявленная производителем, как микронизированная. Микронизация ФС, имеющих плохую растворимость в воде позволяет добиться улучшения этой характеристики [1].

Материалы и методы. Оценка физико-химических и технологических характеристик проводилась согласно методикам, представленным в ГФ XIV издания: определение распределения частиц по размеру методом лазерной дифракции света с применением дифрактометра HELOS RODOS с диапазоном измерения R2: 0.25/0.45...87.5µm ($f = 50 \text{ mm}$), давление 2,56 бар (ОФС.1.2.1.0008.15.); измерены истинная плотность (ОФС.1.2.1.0014.15 Плотность, метод 1), Потеря в массе при высушивании (ОФС.1.2.1.0010.15), степени сыпучести (ОФС.1.4.2.0016.15), Растворимость (ОФС.1.2.1.0005.15); определение удельного вращения (ОФС.1.2.1.0018.15), микроскопия порошка ФФ выполнена методом просвечивающей электронной микроскопии; подлинность ФФ подтверждена методом спектрометрии в инфракрасной области (ОФС.1.2.1.1.0002.15); обнаружение примесей проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФС.1.2.1.2.0005.15).

Результаты и обсуждение

ФС ФФ представляет собой белый тонкодисперсный гигроскопичный порошок белого цвета. Методом электронной микроскопии получен снимок порошка ФФ (Рис. 1). Методом дифракционной спектроскопии получена кривая распределения частиц по размеру (Рис. 2).

Рисунок 1 - Структурная формула и микроскопия ФС ФФ

В таблице 1 представлены основные физико-химические показатели.

Таблица 1
физико-химические свойства ФС ФФ (Хубэй Биокос Фармасьютикал Ко., Лтд., Китай)

Показатель	Значение
Молекулярная масса	365.2 г/моль
pKa	3.2 ± 0.1 ; 5.8 ± 0.1
pH	2.0

Температура деструкции	195-2020С
Коэффициент распределения октанол-вода (метод встряхивания колбы)	logРов=-2.1(pH=2) logРов=<3.0(pH=5) logРов=<3.0(pH=7) logРов=<3.0(pH=9)

Результаты определения распределения частиц по размеру получены в виде графика, представленного на Рис.2.

Рисунок 2 - График распределения частиц микронизированной ФС ФФ по размеру

Из графика видно, что ФФ имеет достаточно узкий интервал распределения частиц по размеру ($ИРЧ=2,15\pm 0,13$), при этом $X_{50}=1,00\pm 0,01$, что подтверждает тот факт, что ФС ФФ (Хубэй Биокос Фармасьютикал Ко., Лтд., Китай) является микронизированной.

Изучена растворимость ФС ФФ в воде и органических растворителях (табл.2). В табл. 3 представлены результаты исследования физико-химических и технологических характеристик ФС ФФ.

Таблица 2

*Результаты исследования растворимости ФС ФФ
(Хубэй Биокос Фармасьютикал Ко., Лтд., Китай)*

Наименование растворителя	Навеска образца, г	Объем растворителя	Наличие частиц вещества	Заключение
Вода очищенная	0,1004	10 мл	Есть	Мало растворим
	0,1011	50 мл	Нет	
Диметилформамид	0,1012	1 мл	Есть	Растворим
	0,1014	5 мл	Нет	
Этанол 96 %	0,1009	10000 мл	Есть	Практически не растворим

Таблица 3

*Результаты исследования физико-химических и технологических характеристик ФС ФФ
(Хубэй Биокос Фармасьютикал Ко., Лтд., Китай)*

№	Показатель	Размерность	ФС ФФ
1	Сыпучесть	г/с	6,18±0,04
2	Насыпная плотность	г/см ³	0,211±0,005 0,289±0,004
	-до уплотнения - после уплотнения		
3	Угол естественного откоса	°	60
4	Индекс Карра	-	26,9
5	Коэффициент Хаусснера	-	1,37

6	Потеря в массе при высушивании	%	1,53
7	Пористость	%	78,9
8	Истинная плотность	г/см ³	1,1853

Подлинность ФС ФФ подтверждена методом ИК-спектроскопии (Рис.3). Основные полосы поглощения ИК спектра субстанции (Рис. 3А) совпадают с основными полосами поглощения ИК спектра стандарта ФФ (Рис. 3Б), что подтверждает подлинность ФС.

А

Б

Рисунок 3 - ИК-спектр субстанции в диске с калия бромидом (1:200) от 400 см⁻¹ до 2000 см⁻¹(А); ИК-спектр стандартного образца ФФ в диске с калия бромидом (1:200) от 1500 см⁻¹ до 4000 см⁻¹ (Б).

ФС ФФ представляет собой белый или почти белый микронизированный кристаллический порошок, частицы которого склонны к электростатическим

взаимодействиям. Обнаружено, что в исследуемой навеске среднеобъемный размер частиц X_{90} составляет $2,05 \pm 0,02$ мкм.

За счет свойства электростатичности ФС имеет неудовлетворительные показатели сыпучести и прессуемости, что вырезается высоким значением угла естественного откоса, индексом Карра (26,9) и коэффициентом Хаусснера (1,37) [3,4].

Проведена проверка показателя удельного вращения, значение которого должно находиться в пределах $+10^\circ$ до $+14^\circ$ в пересчете на безводное вещество. Экспериментально установленное значение соответствовало норме и составило $+12^\circ$.

Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии проводилось исследование примесного состава в ФС ФФ, в ходе которого было установлено соответствие установленными НД нормам.

Таблица 5

Относительные времена удерживания примесей, коэффициенты пересчета площадей и нормы содержания примесей в субстанции.

Примесь	Относительное время удерживания (Rr)	Коэффициент пересчета площади (F)	Норма содержания примеси в субстанции, %
Примесь А	0,30	4,0	0,8
Примесь В	0,39	2,5	0,2
Примесь С	0,50	1,9	0,4
Примесь D	1,21	0,5	0,1
Примесь E	1,40	0,6	0,2
Неидентифицированная примесь	–	1,0	0,1

Выводы. Проведены исследования ключевых физико-химических свойств ФС ФФ (Хубэй Биокос Фармасьютикал Ко., Лтд., Китай), подтверждающих подлинность. Данные о растворимости и диапазоне распределения частиц по размеру, а также изученные технологические характеристики могут служить научным обоснованием при выборе технологии и разработке состава ЛФ.

1. Способы улучшения растворимости труднорастворимых фармацевтических субстанций / Блынская Е. В., Юдина Д. В., Алексеев К.В., Марахова А.И. Фармация. - 2018. - 67(3) – С. 35-40.
2. Foran JM, Oscier D, Orchard J, et al. Pharmacokinetic study of single doses of oral fludarabine phosphate in patients with 'low-grade' non-Hodgkin's lymphoma and B-cell chronic lymphocytic leukemia. Journal of Clinical Oncology 1999;17(5):1574-1579.
3. Gang Cheng et al. Preparation and In Vitro/In Vivo Evaluation of Puerarin Solid Self-Microemulsifying Drug Delivery System by Spherical Crystallization Technique / AAPS PharmSciTech December 2016, Volume 17, Issue 6, pp 1336–1346;
4. Khalid MuzaffarEmail authorB. N. DarPradyuman Kumar. Assessment of nutritional, physicochemical, antioxidant, structural and rheological properties of spray dried tamarind pulp powder. Journal of Food Measurement and Characterization June 2017, Volume 11, Issue 2, pp 746–757.