

©Коллектив авторов

ИЗУЧЕНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ НОВОГО ОРИГИНАЛЬНОГО НООТРОПНОГО СРЕДСТВА ТСТ-9

Г.Э. Бркич, Н.В. Пятигорская, В.В. Береговых, О.А. Зырянов, Н.Б. Дёмина, Е.О. Бахрушина*

Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет), 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр.2; *эл. почта: zurianov2009@gmail.com

Впервые изучены физико-химические свойства оригинальной фармацевтической субстанции ТСТ-9 на основе производного 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана с химическим названием IUPAC 6-[4-метокси-3-(1H-пиразол-1-илметил)бензил]-1,11-диметил-3,6,9-триазатрицикло[7.3.1.1]тетрадекан-4,8,12-триона, используемой в качестве действующего вещества для разработки состава и технологии получения инновационного лекарственного препарата для перорального применения. В результате исследований было установлено, что фармацевтическая субстанция ТСТ-9 представляет собой аморфный порошок белого цвета без запаха, растворимый в хлороформе, ацетонитриле, хлористом метиле, ацетоне, диметилсульфоксиде, диметилформамиде и спирте, мало растворим в диэтиловом эфире, диоксане. Очень мало растворим в воде, гексане, гептане. Температура плавления от 94°C до 96°C без видимого разложения вещества. Микробиологическая чистота соответствует категории 2.2. Остаточные органические растворители в виде хлороформа не более 0,006%. Сумма посторонних примесей составила не более 0,15%. Потеря в массе при высушивании составила не более 0,5%. Для изучения показателя “Подлинность” проводили снятие спектров с использованием метода спектроскопии ядерного магнитного резонанса и ВЭЖХ с УФ-детектированием. Установленные в ходе исследования данные будут способствовать дальнейшей разработке лекарственной формы, выбору пути введения и режима дозирования, а также выбору аналитических методов для анализа качества готовой лекарственной формы и эффективного, высокоточного определения содержания действующего вещества и вероятных продуктов его распада.

Ключевые слова: ТСТ-9; фармацевтическая субстанция; физико-химические свойства; производное 3,7-диазабициклононана; фармацевтическая разработка

DOI: 10.18097/PBMC20206603257

ВВЕДЕНИЕ

В соответствии с концепцией Quality-by-Design (QbD) разработка и совершенствование процесса производства фармацевтической субстанции (ФС) продолжается на протяжении всего её жизненного цикла. Эффективность процесса производства, включая эффективность стратегии контроля, зависит от научно-обоснованных знаний, полученных в ходе исследований. Управление знаниями о лекарственном средстве (ЛС) и процессе его производства следует осуществлять, начиная с фармацевтической разработки, содействуя тем самым непрерывному совершенствованию на протяжении всего жизненного цикла ЛС [1-3].

Стратегия контроля, обеспечивающая эффективность процесса и качество продукции, включает в себя контроль параметров и характеристик ФС и вспомогательных веществ (ВВ), спецификации на готовую продукцию, а также связанные методы контроля и производственный контроль. Для достижения качества ФС стратегия контроля должна обеспечивать выявление критических характеристик качества (КХК) ФС (физических, химических, биологических или микробиологических свойств) в пределах соответствующего диапазона [3].

Согласно Руководству ICH Q8 “Фармацевтическая разработка”, первый этап (Preformulation studies) фармацевтической разработки направлен на изучение физико-химических свойств ФС и ВВ для выявления

критических характеристик, влияющих на качество готового продукта. Расширение знаний о действии ФС и ВВ в более широком диапазоне свойств материалов ведет к увеличению вариантов выбора процессов и их параметров при разработке готовой лекарственной формы (ГЛФ) [3, 4].

Требования к ФС установлены Руководством ICH Q6A “Спецификации: аналитические методики и критерии приемлемости новых лекарственных веществ и лекарственных препаратов — химические вещества” и ОФС.1.1.0006.15 “Фармацевтические субстанции” [5-7].

В случае разработки химических соединений основное внимание сосредотачивается на знаниях и контроле примесей. Примеси являются важным классом потенциальных КХК активной ФС ввиду их влияния на безопасность лекарственного препарата (ЛП) [4, 5].

Ввиду отсутствия терапевтического действия, все остаточные растворители подлежат удалению до соответствия требованиям спецификации, надлежащей производственной практики или другим требованиям к качеству [7, 8]. Предельно допустимое содержание органических растворителей в ЛС определяется степенью их возможного риска для здоровья человека. Указание на необходимость определения в ФС или ГЛФ органических растворителей и условия проведения их анализа должны содержаться в спецификации [5, 7-12].

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ТСТ-9

Цель данной работы заключалась в исследовании физико-химических свойств ФС нового оригинального ноотропного средства ТСТ-9, производного 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана, для дальнейшей разработки состава и технологии получения ГЛФ ТСТ-9.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследований являлись образцы ФС ТСТ-9 с химическим названием ИУРАС 6-[4-метокси-3-(1Н-пиразол-1-илметил)бензил]-1,11-диметил-3,6,9-триазатрицикло[7.3.1.1]тетрадекан-4,8,12-трион, разработанные в Центре фармацевтических технологий Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), структурная формула представлена на рисунке 1.

Стандартный образец ТСТ-9 чистотой не менее 99% был впервые синтезирован и предоставлен для дальнейшего изучения лабораторией медицинской химии и тонкого органического синтеза МГУ им. Ломоносова [13-16]. Эмпирическая формула: $(C_{25}H_{31}N_5O_4)$. Молекулярная масса: 465,54 г/моль.

Определение показателя “Описание” проводили в соответствии с пунктом “Описание” ГФ XIV ОФС.1.1.001.18 “Правила пользования фармакопейными статьями”. Цвет ФС ТСТ-9 определяли на матово-белом фоне при рассеянном дневном свете в условиях минимального проявления тени.

Определение показателя “Растворимость” проводили в соответствии с требованиями ОФС.1.2.1.0005.15 “Растворимость”. Понятие

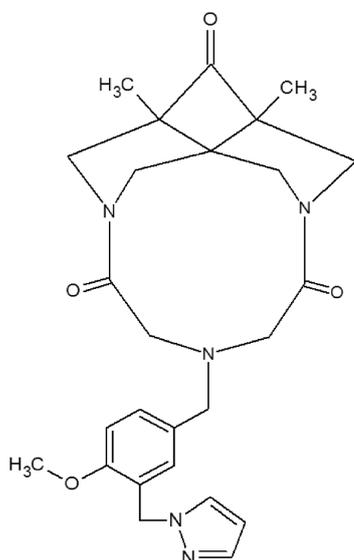


Рисунок 1. Структурная формула ТСТ-9.

Таблица 1. Условия проведения анализа на остаточные органические растворители методом газо-жидкостной хроматографии

Колонка	DB-624 (30 м × 0,32 мм внутр. диам. × 1,8 мкм толщина плёнки) или аналогичная
Газ-носитель	Гелий
Отношение деления потока	20:01
Температурный режим	Начальная температура — 50°C, 3 мин., подъём 30°C/мин до 240°C
Режим сканирования	Полный ионный ток

растворимости приводится в качестве характеристики приблизительной растворимости ФС при фиксированной температуре. К навеске растёртого в тонкий порошок ФС ТСТ-9 прибавляли отмеренное количество растворителя и непрерывно встряхивали в течение 10 мин при $20 \pm 2^\circ\text{C}$. Вещество считали растворившимся, если в растворе при наблюдении в проходящем свете не обнаруживались частицы вещества.

Температуру плавления ФС определяли в соответствии ОФС.1.2.1.0011.18 “Температура плавления”, метод 1. Определение показателя “Сульфатная зола” проводили из 1,0 г (точная навеска) ФС ТСТ-9 в соответствии с требованиями ОФС.1.2.2.2.0014.15 “Сульфатная зола”.

Определение показателя “Тяжёлые металлы” проводили из золы остатка, полученного в испытании “Сульфатная зола”, в соответствии с требованиями ОФС.1.2.2.2.0012.15 “Тяжёлые металлы” по методу 1. К 10 мл раствора ФС ТСТ-9 испытуемого образца добавляли эталонный раствор, состоящий из 2 мл стандартного раствора свинец-иона с концентрацией 5 мкг/мл и 8 мл воды очищенной. Контрольный раствор: 10 мл воды очищенной.

К полученным растворам прибавляли по 1 мл уксусной кислоты, разведенной 30%, 2 капли 2% раствора натрия сульфида, перемешивали и через 1 мин сравнивали окраску растворов. В сравниваемых растворах допустима слабая опалесценция от выделившейся серы.

Определение показателя “Потеря в массе при высушивании” проводили в соответствии с требованиями ОФС.1.2.1.0010.15 “Потеря в массе при высушивании” (метод 3).

Определение показателя “Остаточные органические растворители” (ОФС.1.1.0008.15) проводили методом газо-жидкостной хроматографии на газовом хроматографе, оснащённом пламенно-ионизационным детектором, с использованием метода прямого вкола по ОФС.1.2.1.2.0004.15 “Газовая хроматография”. В качестве органического растворителя был использован хлороформ, относящийся к 2 классу — негеноотоксичные растворители. Нормирование его в ЛС обусловлено максимально допустимым количеством, принимаемым в составе суточной дозы ЛС. В качестве основного оборудования использовался газовый хромато-масс-спектрометр Agilent 6890N/5973 (“Agilent Technologies”, США) и автоматический парофазный пробоотборник Agilent 7679A (“Agilent Technologies”).

В расчётах не учитывали пики, имеющиеся на хроматограммах холостого раствора. Условия проведения указаны в таблице 1.

Стандарты и реактивы: хлороформ с чистотой $\geq 99\%$ (“Acros Organics”, США); диметилсульфоксид с чистотой $\geq 99,8\%$ (“Panreac”, Испания). Испытуемый раствор: около 10,0 мг (точная навеска) порошка ФС помещали в мерную колбу вместимостью 5 мл, добавляли 1,0 мл диметилсульфоксида, перемешивали до полного растворения вещества.

Стандартный раствор хлороформа: в мерную колбу вместимостью 10 мл помещали 5 мл диметилсульфоксида и точную навеску около 20,5 мг стандарта, перемешивали, доводили объём раствора диметилсульфоксидом до метки, перемешивали. 1,0 мл полученного раствора помещали в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводили объём раствора до метки диметилсульфоксидом, перемешивали. В качестве холостого раствора использовали диметилсульфоксид.

Результаты анализа являлись достоверными, так как выполнялись условия теста “Проверка пригодности хроматографической системы”. Требования, предъявляемые к пригодности системы: число теоретических тарелок (N) должно быть не менее 10000 по отношению к пику растворителя на хроматограмме стандартного раствора. Фактор асимметрии пика растворителя — не более 2,5.

Определение показателя “Микробиологическая чистота” определяли в соответствии с ОФС.1.2.4.0002.18. 10,0 г образца измельчали и переносили в 100 мл фосфатного буферного раствора с натрия хлоридом и пептоном (рН 7,0) следующего состава: калия фосфат однозамещённый 3,6 г, натрия фосфат двузамещённый 7,2 г, натрия хлорид 4,3 г, пептон казеиновый 1,0 г, вода очищенная 1000,0 мл. Далее проводили количественное и качественное определение микроорганизмов. Для культивирования микроорганизмов использовали агаризованные питательные среды: соево-казеиновый агар для выращивания бактерий, агар Сабуро с глюкозой для выращивания дрожжевых и плесневых грибов.

Подсчёт колоний производили через 48-72 ч (предварительный результат) и через 5 суток (окончательный результат).

Испытание на отсутствие бактерий *E. Coli* (качественный метод): 10 г исследуемого образца, растворенного или разбавленного стерильным фосфатно-буферным раствором 1:10, переносили в количестве 10 мл (соответствует 1 г или 1 мл испытуемого ЛС) в 100 мл соево-казеинового бульона. Перемешивали и инкубировали в течение 18-24 ч.

Определение показателя “Подлинность, количественное определение и посторонние примеси” проводили методом ВЭЖХ. Условия проведения указаны в таблице 2. Методика прошла валидационные испытания.

Проверку чистоты полученных соединений и контроль за протеканием реакций осуществляли методом ТСХ (тонкослойная хроматография) на пластинах (А) Merck Silica Gel 60 F254 (“Merck”, Германия) и пластинах (В) ALUGRAM SIL G/UV254 (“Macherey-Nagel”, Германия). Колоночную хроматографию осуществляли на силикагеле (С) Merck Silica Gel 60 (40×63 мкм) и на окиси алюминия (Al₂O₃) второй степени активности по Брокману с диаметром частиц 60-200 мкм (D). Проявление осуществлялось УФ (365 и 254 нм).

Исследование показателя “Подлинность” также проводили с использованием метода спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР) в соответствии с ОФС.1.2.1.1.0007.15 “Спектроскопия ядерного магнитного резонанса”. Методика прошла валидационные испытания.

Регистрацию ЯМР ¹H спектров стандартного и испытуемого растворов проводили на спектрометре DPX-400 (“Bruker”, Германия) с рабочей частотой 400 МГц при температуре 28°С. Химические сдвиги протонов измеряли в миллионных долях δн (м.д.) по отношению к остаточному количеству ¹H растворителя — дейтерохлороформа.

Таблица 2. Условия хроматографирования методом ВЭЖХ

Оборудование	Хроматограф жидкостной Agilent, снабженный УФ-детектором (MWD, зав. № DE64256455; DAD, зав. № DE64262550)		
Колонка	Колонка из нержавеющей стали размером 150 мм × 4,6 мм, заполненная сорбентом C18 с размером частиц 5 мкм (типа Zorbax Eclipse XDB-C18 кат. № 993967-902, «Agilent», США)		
Режим хроматографирования	Подвижная фаза (элюент) состоит из смеси подвижной фазы А и Б (А – фосфатный буфер, рН=2,54; Б – ацетонитрил):		
	Время, мин	Раствор А, %	Раствор Б, %
	0	90	10
	10	30	70
	15	90	10
Скорость потока	0,6 мл/мин		
Температура колонки	40°С		
Детектирование	УФ, 210 нм		
Объём вводимой пробы	10 мкл		
Время хроматографирования	17 мин		

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ТСТ-9

Для получения спектров ЯМР ^1H использовались дейтерированные растворители с высоким содержанием дейтерия, но обеспечивающие наличие остаточных сигналов протонов. Они выполняли три функции: стабилизацию резонансных условий, вторичных стандартов для калибровки шкалы химических сдвигов, калибровочных сигналов при измерении интенсивности выбранных индикаторных сигналов компонентов аналитов для определения их содержания. Вариации температуры для улучшения разрешения в спектре не использовались.

Выбор концентрации определяли, в первую очередь, растворимостью аналита с учётом того, что её повышение может ухудшить качество спектра за счёт агрегации. Перед началом измерения проверяли надлежащее функционирование ЯМР-спектрометра. Для проверки проводили соответствующие испытания: определение разрешения, воспроизводимость и отношение сигнал/шум для стандартных смесей. Условия регистрации спектров ЯМР ^1H на приборе DRX-400 приведены в таблице 3.

Таблица 3. Типичные условия регистрации спектров ЯМР ^1H

Параметры	Величина
Длительность импульса 90°	Соответствует техническим параметрам
Температура регистрации спектра	300 К
Частота возбуждения	Середина спектра
Предварительная задержка	5 μs
Время считывания ССИ	2,2 с
Время релаксации	≥ 5 самого длинного T_1
Ширина развертки	20 м.д.
Количество точек на спектр	32 К
Количество накоплений	Необходимое для достижения заданного отношения сигнал/шум
Оптимальное отношение сигнал/шум	≥ 150
Ширина линии	0,6 Гц
Количество частотных точек	64 К
Ширина фильтра	≥ 20 м.д.

Обработку полученных спектров осуществляли по стандартным программам ACDLABS 10.0 (Россия). Коррекция фазы и базовой линии проводилась автоматически, интегрирование — вручную.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

ФС ТСТ-9 представляет собой аморфный порошок белого цвета без запаха. Испытание проводили визуально. Фармацевтическая субстанция растворима в хлороформе, ацетонитриле, хлористом метиле, ацетоне, диметилсульфоксиде, диметилформамиде, спирте. Мало растворима в диэтиловом эфире, диоксане. Очень мало растворима в воде, гексане, гептане. Имеет температуру плавления от 94°C до 96°C без разложения.

Содержание сульфатной золы — не более 0,1%. Тяжёлые металлы — не более 0,001%. Потеря в массе при высушивании составила не более 0,5%.

Остаточные органические растворители: хлороформа не более 40 ppm, что соответствует требованиям ГФ. Хроматограмма хлороформа в ФС ТСТ-9 представлена на рисунке 2.

Микробиологическая чистота: общее число аэробных микроорганизмов — не более 10^3 КОЕ в 1 г (мл); общее число дрожжевых и плесневых грибов — не более 10^2 КОЕ в 1 г (мл); отсутствие *Escherichia coli* в 1 г (мл) — категория 2.2.

Количественное определение ФС ТСТ-9 проводили методом ВЭЖХ. Было установлено не менее 99,85% и не более 102,0% в пересчёте на сухое и свободное от органических растворителей вещество.

Посторонние примеси — не более 0,15 %.

Разработку методик анализа ФС ТСТ-9 осуществляли одновременно с валидацией методики количественного определения подлинности и определения посторонних примесей методом ВЭЖХ.

Хроматограммы стандартного образца и испытуемого образца ФС ТСТ-9 представлены на рисунках 3, 4.

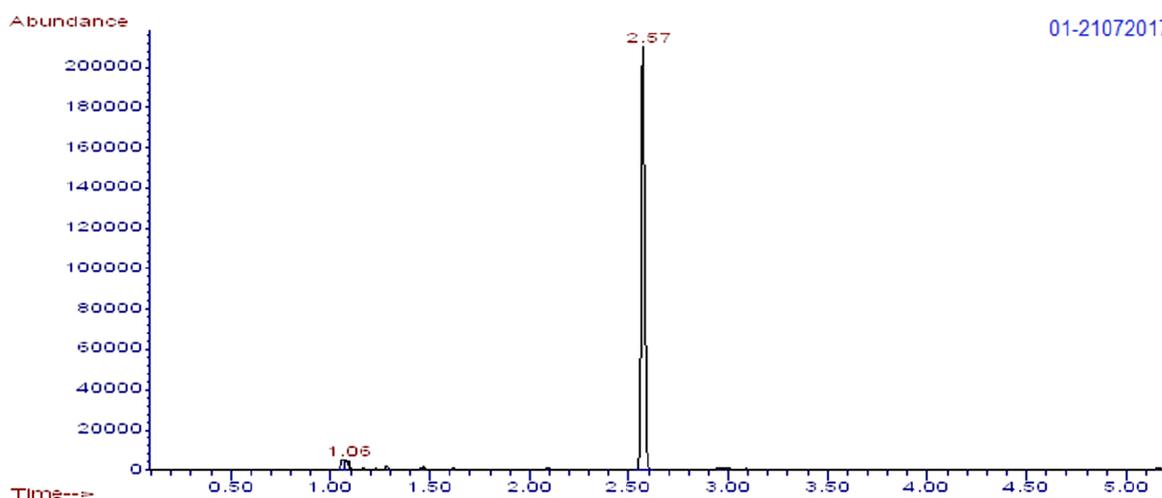


Рисунок 2. Хроматограмма хлороформа в ФС ТСТ-9. Количественное содержание хлороформа — 0,0040%.

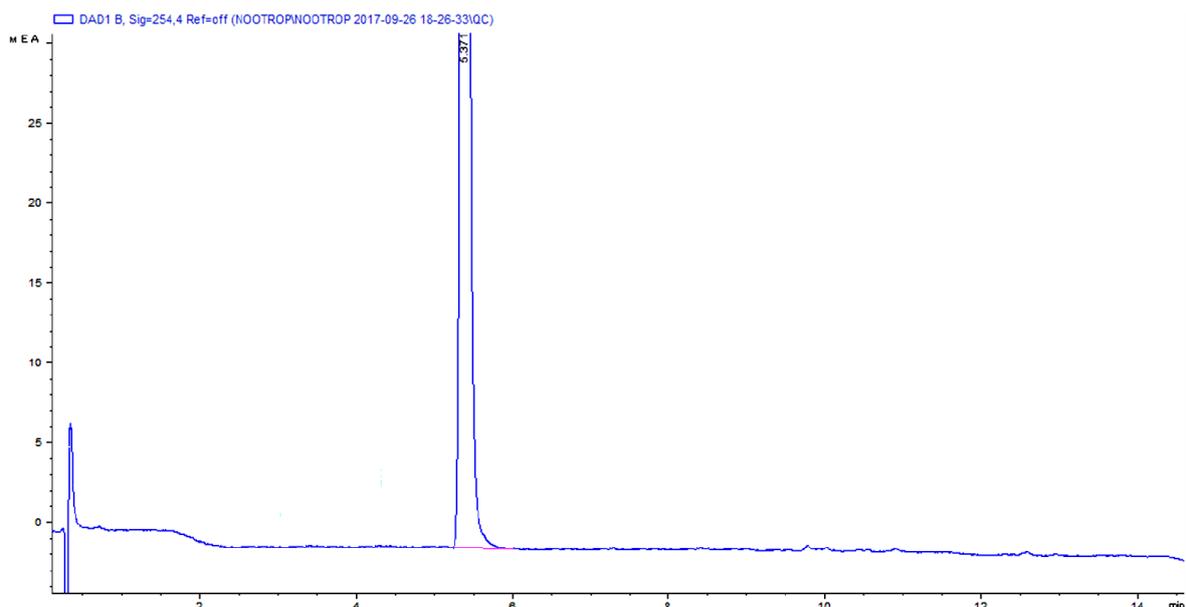


Рисунок 3. Хромограммы СО ФС ТСТ-9. Количественное содержание – 99,9%.

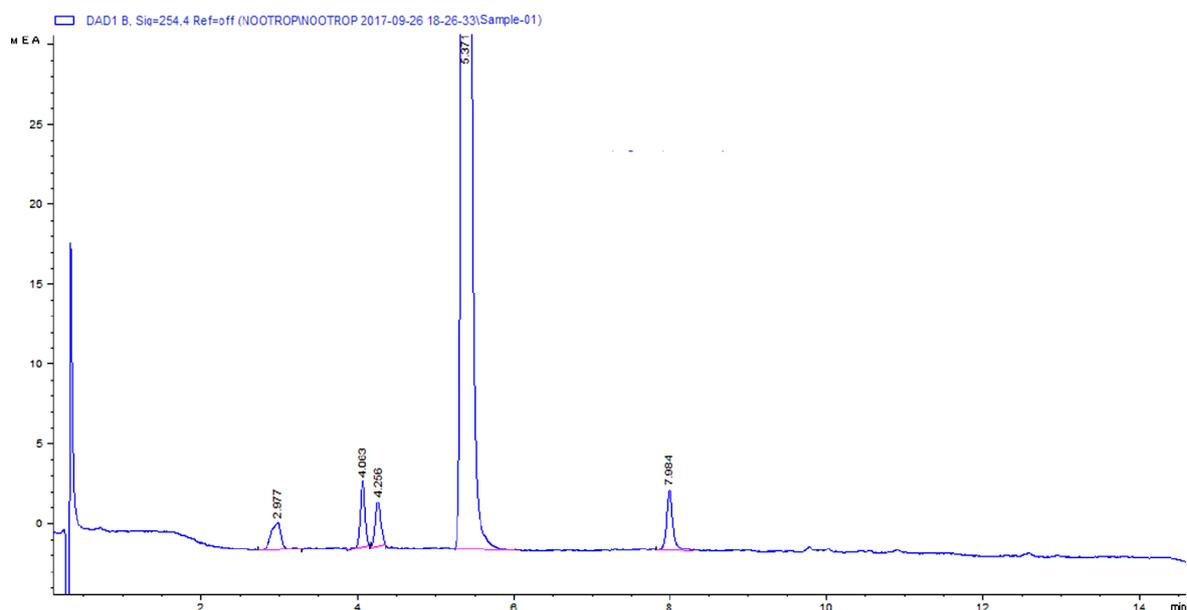


Рисунок 4. Хромограмма ФС ТСТ-9, в порядке следования: примесь А – 0,316%, примесь В – 0,152%, примесь С – 0,090%, примесь D – 0,301%. Суммарное содержание примесей: 0,859%.

Полученные спектры ^1H -ЯМР ФС ТСТ-9 (рис. 5) по положению, интегральной интенсивности и мультиплетности соответствовали ЯМР ^1H спектру стандартного образца (рис. 6).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Таким образом, нами были изучены физико-химические свойства, хроматографическая подвижность, определены основные фармакопейные показатели качества, разработаны и прошли валидационные испытания экспериментально-обоснованные методики определения подлинности и чистоты субстанции ТСТ-9, нового оригинального ноотропного средства. Результаты, полученные в ходе проведённого эксперимента, будут использованы

в процессе фармацевтической разработки ГЛФ и последующей разработке нормативной документации на фармацевтическую субстанцию ТСТ-9.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность ведущему научному сотруднику кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза НИЛ медицинской химии МГУ кандидату химических наук Палюлину Владимиру Александровичу, старшему научному сотруднику кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза НИЛ медицинской химии МГУ кандидату химических наук Лаврову Мстиславу Игоревичу и Запольскому Максиму Эдуардовичу за оказанную помощь при проведении данного исследования.

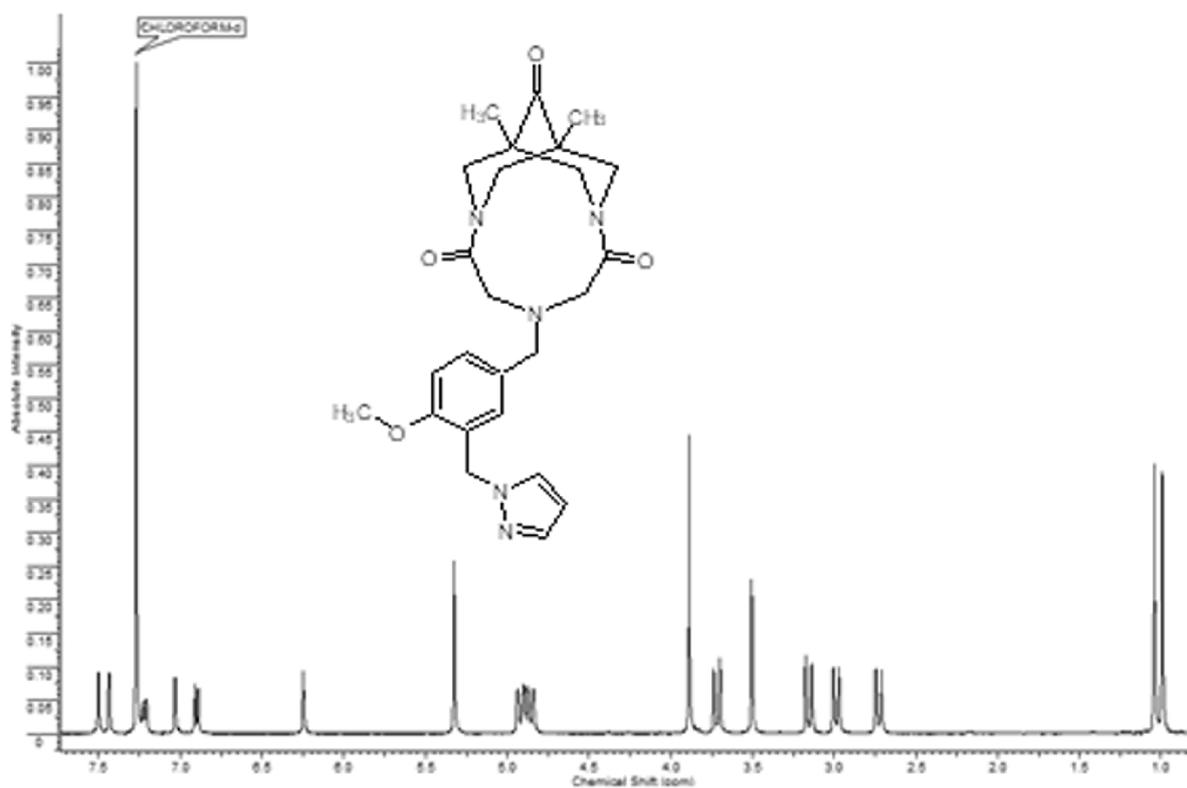


Рисунок 5. Спектр ^1H -ЯМР испытуемого соединения ТСТ-9 в CDCl_3 в концентрации 5 мг/мл. Описание спектра: ^1H -ЯМР (CDCl_3): 1.00 с. (3H), 1.13 с. (3H); 2.73 д. (2H, J 13.3); 3.04 д. (2H, J 13.3); 3.23 д. (2H, J14.1); 3.53 с. (2H); 3.75 д. (2H, J 14.1); 3.94 с. (3H); 4.92 м. (4H); 5.33 с. (2H); 6.26 с. (1H); 6.9 д. (1H J 8.4); 7.0 с. (1H); 7.3 д. (1H J 8.4); 7.45 с. (1H); 7.49 с. (1H).

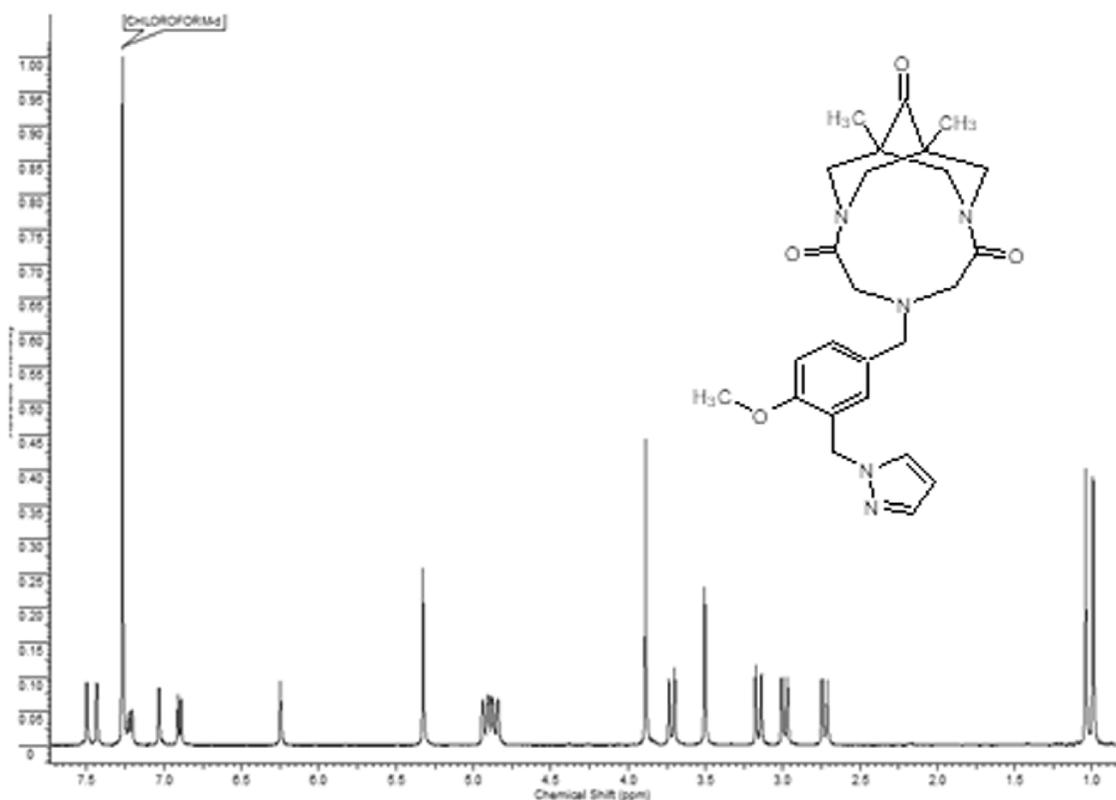


Рисунок 6. Спектр ^1H -ЯМР стандартного образца ТСТ-9 в концентрации 5 мг/мл. Описание спектра: ^1H -ЯМР (CDCl_3): 1.00 с. (3H), 1.13 с. (3H); 2.73 д. (2H, J 13.3); 3.04 д. (2H, J 13.3); 3.23 д. (2H, J14.1); 3.53 с. (2H); 3.75 д. (2H, J 14.1); 3.94 с. (3H); 4.92 м. (4H); 5.33 с. (2H); 6.26 с. (1H); 6.9 д. (1H J 8.4); 7.0 с. (1H); 7.3 д. (1H J 8.4); 7.45 с. (1H); 7.49 с. (1H).

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Исследования были выполнены в рамках Государственного контракта № 14.N 08.11.0137 от 28 апреля 2017 г. “Доклинические исследования лекарственного средства на основе производных бициклононана для реабилитации больных после повреждения мозга” и при поддержке проекта “Повышение конкурентоспособности ведущих российских университетов среди ведущих мировых научно-образовательных центров 5-100”.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей или с использованием животных в качестве объектов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хохлов А.Л., Пятигорская Н.В. (2019) Промышленная фармация. Путь создания продукта, Москва, 394 с. [Hohlov A.L., Pyatigorskaya N.V. (2019) Promyshlennaya farmaciya. Put' sozdaniya produkta, Moscow, 394 p.]
2. Гэд Ш.К. (2008) Производство лекарственных средств. Контроль качества и регулирование (пер. с англ. под ред. Береговых В.В.), Спб: ЦОП “Профессионал”, 900 с. [Ged Sh.K. (2008) Pharmaceutical Manufacturing Handbook: Regulations and Quality. A John Wiley & Sons, Inc.]
3. Руководство ICH Q8 “Фармацевтическая разработка”. URL: <http://gmp-compliance.org/guidemgr/files/3-1-16.pdf>. Дата обращения 23.03.2020. [ICH Harmonised Tripartite Guidelineich Q8 “Pharmaceutical development”. URL: <http://gmp-compliance.org/guidemgr/files/3-1-16.pdf>. Data base 23.03.2020.]
4. Ам Энде Д.Дж. (2015) Производство лекарственных средств. Химическая технология от R&D до производства (пер. с англ. под ред. Береговых В.В.), Спб.: ЦОП “Профессионал”, 1280 с. [Am Ende D.J. (2014) Production of drugs. Chemical technology from R&D to production. Cambridge Press]
5. Руководство ICH Q6A “Спецификации: аналитические методики и критерии приемлемости новых лекарственных веществ и лекарственных препаратов — химические вещества”. URL: <http://gmp-compliance.org/guidemgr/files/3-1-16.pdf>. Дата обращения 23.03.2020. [ICH Q6A Guidelines “Specifications: Analytical Procedures and Acceptance Criteria for New Drugs and Drugs — Chemicals”. URL: <http://gmp-compliance.org/guidemgr/files/3-1-16.pdf>. Data base 23.03.2020.]
6. Береговых В.В. (2018) Руководства ICH для фармацевтической отрасли. Междисциплинарные руководства, ЦОП “Профессия”, Санкт-Петербург, 416 с. [Beregovyh V.V. (2018) Rukovodstva ICH dlya farmacevticheskoy otrasli. Mezhdisciplinarnye rukovodstva – SOP “Professiya”, Sankt-Peterburg, 416 p.]
7. Государственная Фармакопея Российской Федерации XIV издания, 2018 г. [State Pharmacopoeia of the Russian Federation, XIV edition, 2018]
8. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 №77 “Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза”. [Reshenie Soveta Evrazijskoj ekonomicheskoy komissii ot 03.11.2016 №77 “Ob utverzhenii Pravil nadlezhashchej proizvodstvennoj praktiki Evrazijskogo ekonomicheskogo soyuza”.]
9. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03 ноября 2016 года №78 “О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения”. [Reshenie Soveta Evrazijskoj ekonomicheskoy komissii ot 03 noyabrya 2016 goda №78 “O Pravilah registracii i ekspertizy lekarstvennyh sredstv dlya medicinskogo primeneniya”.]
10. Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 07.09.2018 №151 “Об утверждении Руководства по составлению нормативного документа по качеству лекарственного препарата”. [Reshenie Kollegii Evrazijskoj ekonomicheskoy komissii ot 07.09.2018 №151 “Ob utverzhenii Rukovodstva po sostavleniyu normativnogo dokumenta po kachestvu lekarstvennogo preparata”.]
11. Пятигорская Н.В. и др. (2018) Вестник Российской Академии медицинских наук, №3, с. 181-189. [Pyatigorskaya N.V. et al. (2018) Vestnik Rossijskoj Akademii Medicinskih Nauk, №3. p. 181-189.]
12. Краснюк И.И., Демина Н.Б., Анурова М.Н., Соловьева Н.Л. (2019) Биофармация, или основы фармацевтической разработки, производства и обоснования дизайна лекарственных форм, М., ГЭОТАР-Медиа. [Krasnyuk I.I., Demina N.B., Anurova M.N., Solov'eva N.L. (2019) Biofarmaciya, ili osnovy farmacevticheskoy razrabotki, proizvodstva i obosnovaniya dizajna lekarstvennyh form, M., GEOTAR-Media.]
13. Лавров М.И., Карлов Д.С., Палюлин В.А., Григорьев В.В., Бркич Г.Е., Пятигорская Н.В., Запольский М.Е. (2018) Mendeleev Communication, 28(3), 311-313.
14. Зефирова Н.С., Палюлин В.А., Лавров М.И., Запольский М.Е. (2013) Патент РФ № 2480470. Заявка 2011113043 от 06.04.2011; опубл. 27.04.2013 в БИ № 12. [Zefirova N.S., Palyulin V.A., Lavrov M.I., Zapolskiy M.E. (2013) patent RF # 2480470. Appl. 2011113043 from 06.04.2011; publ. 27.04.2013 in BI #12.]
15. Лавров М.И. (2011) Дизайн и исследование новых модуляторов АМРА-рецепторов. Дис. канд. хим. наук, МГУ им М.В. Ломоносова, Москва. [Lavrov M.I. (2011) Dizajn i issledovanie novyh modulyatorov AMRA-receptorov. Diss kand. him. nauk, Moskva]
16. Пятигорская Н.В., Бркич Г.Е., Лавров М.И., Палюлин В.А. (2018) J. Pharm. Sci. Res., 10(5), 1103-1106.

Поступила в редакцию: 16. 04. 2020.
После доработки: 01. 06. 2020.
Принята к печати: 05. 06. 2020.

THE DEVELOPMENT OF THE PHYSICOCHEMICAL CHARACTERISTICS
OF THE NEW ORIGINAL NOOTROPIC SUBSTANCE TST-9

G.E. Brkich, N.V. Pyatigorskaya, V.V. Beregovykh, O.A. Zyryanov, N.B. Demina, E.O. Bakrushina*

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University,
8 Trubetskaya str., Moscow, 119991 Russia; *e-mail: zurianov2009@gmail.com

Physicochemical properties of the original pharmaceutical substance TST-9 based on the 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane derivative with the chemical name IUPAC 6-[4methoxy-3-(1H-pyrazol-1-ylmethyl)benzyl]-1,11-dimethyl-3,6,9-triazatricyclo[7.3.1.1]tetradecane-4,8,12-trion, were studied. TST-9 is used as an active substance for the development of the composition and technology for the preparation of an innovative oral drug. The pharmaceutical substance TST-9 is an amorphous white powder, odorless, soluble in chloroform, acetonitrile, methylene chloride, acetone, dimethyl sulfoxide, dimethylformamide and alcohol, sparingly soluble in diethyl ether, dioxane and is very slightly soluble in water, hexane, and heptane. The melting point ranged from 94°C to 96°C without visible decomposition of the substance. The microbiological purity corresponds to category 2.2. Residual organic solvents in the form of chloroform did not exceed 0.006%. The amount of impurities was not more than 0.15%. The loss in mass upon drying was not more than 0.5%. The “identity” was confirmed using nuclear magnetic resonance spectroscopy and HPLC with UV detection. The data obtained in the study will contribute to the further development of the dosage form, the choice of the route of administration and the dosage regimen, as well as the selection of analytical methods for analyzing the quality of the finished dosage form and the effective, high-precision determination of the content of the active substance and its likely decay products.

Key words: TST-9; pharmaceutical substance; physicochemical properties; 3,7-diazabicyclononane derivative; pharmaceutical development

Funding. The studies were supported by the State contract № 14.N 08.11.0137 dated April 28, 2017 “Preclinical studies of a drug based on bicyclononane derivatives for the rehabilitation of patients after brain damage” and of the project “Russian Academic Excellence Project 5-100”.

Received: 16.04.2020, revised: 01.06.2020, accepted: 05.06.2020.