

Резюме проекта, выполняемого

в рамках ФЦП

«Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014 – 2020 годы»

по этапу № 5/итоговый

Номер Соглашения о предоставлении субсидии: 14.577.21.0137

Тема: «Разработка технологии получения нерацемической субстанции блокатора потенциал-зависимых кальциевых каналов (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты»

Приоритетное направление: Науки о жизни (НЖ)

Критическая технология: Биомедицинские и ветеринарные технологии

Период выполнения: 28.11.2014 - 31.12.2016

Плановое финансирование проекта: 24.50 млн. руб.

Бюджетные средства 14.50 млн. руб.,

Внебюджетные средства 10.00 млн. руб.

Получатель: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Самарский государственный технический университет"

Участник Консорциума: Общество с ограниченной ответственностью "Маурис"

Индустриальный партнер: Общество с ограниченной ответственностью "СайКлан"

Ключевые слова: (S)-3-(АМИНОМЕТИЛ)-5-МЕТИЛГЕКСАНОВАЯ КИСЛОТА, ТЕХНОЛОГИЯ, БЛОКАТОР ПОТЕНЦИАЛ-ЗАВИСИМЫХ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ, АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СУБСТАНЦИИ, КОМПЛЕКСЫ ПЕРЕХОДНЫХ МЕТАЛЛОВ, ЭНАНТИОСЕЛЕКТИВНЫЙ КАТАЛИЗ, ПРИСОЕДИНЕНИЕ ПО МИХАЭЛЮ, МАЛОНАТЫ, НИТРОАЛКЕНЫ

1. Цель проекта

Целью проекта является разработка конкурентоспособной технологии фармацевтической субстанции (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты на основе катализируемой комплексами переходных металлов с хиральными лигандами реакции малонатов с нитроалкенами.

Для создания инновационной технологии нерацемической фармацевтической субстанции предполагается разработка схемы производства (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты. Ключевой стадией схемы является присоединение диэтилмалоната к 4-метил-1-нитропентену-1 в присутствии хиральных комплексов металлов, поскольку на данной стадии формируется асимметрический центр требуемой конфигурации. Для реализации данной стадии требуется тщательный подбор каталитической системы, отвечающей основным технологическим требованиям: доступность, невысокая стоимость, высокая каталитическая активность, достигаемая при низких концентрациях, при высокой энантиоселективности каталитической реакции.

2. Основные результаты проекта

Проведенные на предыдущих этапах работы исследования позволили сделать обоснованный выбор каталитических систем для получения хиральных полупродуктов синтеза (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты, разработать методическое обеспечение отдельных стадий синтеза фармсубстанции, а также комплекс требований к показателям качества промежуточных соединений. На основе результатов оптимизации условий синтеза хиральных полупродуктов разработаны лабораторные методики их получения, обеспечивающие энантиомерный избыток до 96.8 %. Проведена отработка методики синтеза фармсубстанции (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты. Разработаны методики определения энантиомерной чистоты полупродуктов синтеза (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты методом ВЭЖХ с неподвижной хиральной фазой.

Проверка воспроизводимости предложенной технологии и постоянства качественных показателей показала, что предложенная схема синтеза обеспечивает получение (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты с содержанием основного вещества более 99 % и энантиомерным избытком более 99 %, что полностью удовлетворяет требованиям технического задания.

Проведенные патентные исследования показали, что в настоящее время отсутствуют патенты и иные охраняемые документы, препятствующие применению технологии синтеза фармсубстанции (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты,

разрабатываемой в рамках данного проекта. Проведена наработка опытного образца (*S*)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты в количестве 50 г. Строение всех полупродуктов синтеза (*S*)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты и целевой фармацевтической субстанции подтверждено современными методами анализа (спектроскопия ЯМР, ИК, элементный анализ). Получен массив данных по их физико-химическим характеристикам. Разработаны методики определения подлинности фармсубстанции на основе спектроскопии ЯМР, определения содержания основного вещества на основе ВЭЖХ, а также методики определения содержания остаточных растворителей и тяжелых металлов в фармацевтической субстанции. Разработаны методики определения энантиомерной чистоты полупродуктов и фармацевтической субстанции методом ВЭЖХ с неподвижной хиральной фазой. Идентифицированы примеси в субстанции: 4-изобутиллирролидин-2-он, 4-изобутиллирролидин-2-он-3-карбоновая кислота, этиловый эфир 4-изобутиллирролидин-2-он-3-карбоновой кислоты и (*R*)-3-(аминометил)-5-метилгексановая кислота. Нароботаны их образцы. Методом порошковой рентгеновской дифракции показано, что для (*S*)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты возможно существование трех полиморфных модификаций, образование которых обусловлено различными режимами кристаллизации. Разработаны методики получения фармсубстанции со средними размерами кристаллов 110, 150 и 160 мкм, причем с точки зрения достижения максимальной однородности по фракционному составу предпочтительно проведение кристаллизации из системы изопропанол – вода.

В ходе выполнения заключительного этапа ПНИЭР разработаны требования к показателям внешнего вида субстанции, растворимости, цветности и прозрачности растворов, потере в массе при высушивании, остатку при прокаливании, содержанию механических включений. Разработано техническое задание на проведение ОКР. Разработан лабораторно-технологический регламент и проект фармстатьи. Оценка эффективности полученных результатов в сравнении с современным научно-техническим уровнем показала, что разработанная в ходе выполнения ПНИЭР технология оригинальна, не имеет отечественных и зарубежных аналогов и может быть использована в условиях промышленного производства. Разработаны предложения и рекомендации по использованию полученных в ходе выполнения ПНИЭР результатов. Проведенная технико-экономическая оценка рыночного потенциала полученных результатов показала, что вывод на российский фармацевтический рынок отечественного аналога позволит занять до 30 % сегмента продаж (*S*)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты в России. Ежегодный объем продаж дженерика может быть оценен в 1 млрд. руб. Необходимый объем производства субстанции должен составлять около 2,5 т / год.

Разработанная технология получения (*S*)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты обладает рядом конкурентных преимуществ:

- получением фармакологически активного (*S*)-изомера 3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты минуя стадии разделения рацемических смесей и без использования дорогостоящих хиральных реагентов в стехиометрических количествах за счет применения асимметрического катализа комплексами Ni(II);
- сокращением числа технологических стадий, использованием доступного и недорогого сырья (изовалериановый альдегид, нитрометан, диэтилмалонат).

Эти факторы способствуют существенному снижению себестоимости фармацевтической субстанции при сохранении высоких качественных характеристик (энантиомерная чистота более 99 %, содержание основного вещества более 99 %), не уступающих зарубежным аналогам.

Научная новизна достигается использованием принципиально новой схемы синтеза (*S*)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты, ключевой стадией которой является асимметрическое присоединение диэтилмалоната к 4-метил-1-нитропентену-1 при катализе комплексами Ni(II) с дешевыми и доступными хиральными диаминами.

Полученные в ходе выполнения ПНИЭР результаты полностью удовлетворяют требованиям Технического задания.

3. Охраноспособные результаты интеллектуальной деятельности (РИД), полученные в рамках прикладного научного исследования и экспериментальной разработки

Изобретение заявка N 2015152067 от 04.12.2015 г «Способ получения (*S*)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты», РФ

Изобретение заявка N 2016149112 от 14.12.2016 г "Способ получения 4-метил-1-нитропентена-1", РФ

Изобретение заявка N 2016149113 от 14.12.2016 г "Способ получения (*S*)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты из хлоргидрата", РФ

4. Назначение и область применения результатов проекта

Результаты ПНИЭР могут быть использованы на предприятиях фармацевтической промышленности, специализирующихся в области производства нейротропных препаратов.

Индустриальным партнером в данном проекте является ООО «СайКлан» - научно-производственная фирма, имеющая многолетний опыт в сфере производства высокотехнологичных химических продуктов и разработки технологий фармацевтических субстанций. «СайКлан» является ведущей компанией в Самарском регионе, заинтересованной в разработке наукоемких технологий производства фармацевтических субстанций. В распоряжении ООО «СайКлан» имеется вся необходимая материально-техническая база для выполнения работ.

Коммерциализация научных результатов возможна при проведении средствами индустриального партнера, ООО «СайКлан», освоения технологии производства нерацемической фармацевтической субстанции (*S*)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты, разработки проекта производственного участка, монтажа оборудования, выпуска опытной партии (*S*)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты, закладки фармацевтической субстанции на хранение для определения срока годности, разработки технологического регламента и фармстатьи на фармацевтическую субстанцию, выпуска опытной партии фармацевтической субстанции, закладки фармацевтической субстанции на хранение для определения срока годности, проведения испытаний на биоэквивалентность.

5. Эффекты от внедрения результатов проекта

Разрабатываемая технология обеспечит создание отечественного дженерика - препарата на основе (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты, по качеству не уступающего зарубежному аналогу при снижении себестоимости продукции как минимум в 3 раза. Экономический эффект от внедрения разрабатываемой технологии будет достигаться использованием энантиоселективного металлокомплексного катализа, что позволяет избежать процедуры разделения рацемических смесей и связанных с этим как минимум 50%-ных потерь целевого продукта, использованием промышленно доступного сырья и упрощением технологического процесса.

6. Формы и объемы коммерциализации результатов проекта

Коммерциализация научных результатов возможна при проведении средствами индустриального партнера, ООО «СайКлан», освоения технологии производства нерацемической фармсубстанции (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты.

Разрабатываемая инновационная технология обеспечит создание отечественного дженерика - препарата на основе (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты, по качеству не уступающего зарубежному аналогу при снижении себестоимости продукции как минимум в 3 раза. Экономический эффект от внедрения разрабатываемой технологии будет достигаться использованием энантиоселективного металлокомплексного катализа, что позволяет избежать процедуры разделения рацемических смесей и связанных с этим как минимум 50%-ных потерь целевого продукта, использованием промышленно доступного сырья и упрощением технологического процесса.

В настоящее время объем продаж (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты (препарата «Лирика») на российском фармацевтическом рынке можно оценить в 2 млрд. руб. Вывод на российский фармацевтический рынок отечественного аналога позволит занять как минимум 50 % сегмента продаж (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты в России.

Ежегодный объем продаж дженерика может быть оценен в 1 млрд. руб. Необходимый объем производства субстанции должен составлять около 2.5 т / год.

7. Наличие соисполнителей

Соисполнитель проекта - малое инновационное предприятие ООО «МАУРИС».

Соисполнитель привлекался к выполнению работ по проекту в 2014, 2015 и 2016 гг.

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Самарский государственный технический университет"

Первый проректор - проректор по научной работе
(должность)

(подпись)

Ненашев М.В.
(фамилия, имя, отчество)

Руководитель работ по проекту

Заведующий кафедрой
(должность)

(подпись)

Климочкин Ю.Н.
(фамилия, имя, отчество)

М.П.