

ЛЕТРОЗОЛ: НА ПУТИ К СОЗДАНИЮ БЕЛОРУССКОГО ЛЕКАРСТВА

¹Кисель М.А., ¹Михальчук А.Л., ²Сенчук В.В.

¹Институт биоорганической химии НАН Беларуси

ул. академика В.Ф. Купревича, 5/2, Минск, 220141, Беларусь, e-mail: kisel@iboch.bas-net.by

²Белорусско-голландское СП ООО «Фармлэнд»

ул. Восточная, 129, Минск, 220113, Беларусь, e-mail: vadim.senchuk@pharmland.by

Летрозол (4-[1-(4-цианофенил)-1-(1,2,4-триазолил-1)метил]бензонитрил) является аналогом патентованного противоопухолевого препарата Фемара® производства фирмы Novartis Pharma AG, применяемого для адъювантной и неоадъювантной терапии местнораспространенного и диссеминированного рака молочной железы (РМЖ) и других эстроген-зависимых патологий [1]. Механизм действия летрозола заключается в ингибировании ароматазы — фермента семейства цитохромов Р-450, который в периферических и опухолевых тканях катализирует ароматизацию стероидного цикла А, превращая андростендион и тестостерон в эстрон и эстрадиол [2]. Подавление активности ароматазы летрозолом способствует торможению развития и регрессии эстрогензависимых опухолей.

Летрозол наряду с анастрозолом относится к нестероидным ингибиторам ароматазы (НИА) третьего поколения. Отличительной структурной характеристикой летрозола и анастрозола является наличие в их молекулярной структуре триазольного фрагмента. По фармакологическим характеристикам НИА третьего поколения имеют сравнимые показатели и в настоящее время летрозол и анастрозол применяются в клинической практике. По оценкам специалистов и выбору практикующих врачей в настоящее время предпочтение отдается летрозолу. Во-первых, при применении летрозола достигается значительно большее снижение концентрации эстрогенов в плазме и практически полное ингибирование ароматазы в периферических тканях по сравнению с анастрозолом. Во-вторых, летрозол практически не влияет на биосинтез кортикостероидов в надпочечниках, биосинтез альдостерона и биосинтез гормонов щитовидной железы в дозах в 1000 раз превышающих требуемые для ингибирования ароматазы. В-третьих, при пероральном введении летрозол быстро и практически полностью всасывается (средняя абсолютная биодоступность 99,9%) и широко распределяется в тканях со временем полужизни 42 ч.

В связи с истечением срока патентной защиты компанией Novartis препарата летрозол (Фемара®) в 2011 году сняты ограничения на производство, применение и распространение генерических версий препарата.

Учитывая изложенное и принимая во внимание концепцию фармацевтической независимости республики, мы поставили перед собой задачу по организации собственного производства летрозола от синтеза фармсубстанции до получения лекарственной формы в рамках Государственной программы «Импортозамещающая фармпродукция». При этом немаловажным аспектом такой НИОК(Т)Р является технологическая оригинальность, обеспечивающая правовую безопасность последующего производства и финансово-материальных вложений в его организацию.

В докладе обсуждаются разработанный нами химико-технологический подход к синтезу субстанции летрозола, позволяющий на завершающей стадии получать целевой продукт с выходом 86-88% и чистотой >99% после перекристаллизации [3], а также его полная физико-химическая характеристика и предварительные данные по созданию готовой лекарственной формы.

Литература

1. Bhatnagar A.S. The discovery and mechanism of action of letrozole. Breast Cancer Research and Treatment. 2007, Vol. 105, P.7-17.

2. Адамчик С.В., Арсенов Д.В., Гилеп А.А., Кисель М.А., Михальчук А.Л., Сушко Т.А., Усанов С.А. Структура и функции ароматазы и ее нестероидные ингибиторы. Вещі НАН Беларусі, сер. хім. навук. 2014, №1, С. 76–84.

3. Заявка на патент № а20130640 BY от 18.05.2013, МПК8 C07D 249/08, A61K 31/4196.

LETROZOLE: TOWARDS THE CREATION OF BELARUSIAN DRUG

¹Kisel M.A., ¹Mikhal'chuk A.L., ²Senchuk V.V.

¹*Institute of Bioorganic Chemistry of Belarus National Academy of Sciences
Kuprevich str., 5/2, Minsk, 220141, Belarus*

²*Joint Venture Pharmland LLC, Vostochnaya str, 129, Minsk, 220113, Belarus*

The method of high purity letrozole preparation (99 % after crystallization) allowing high yield 86-88 % at the final stage as well as letrozole physicochemical properties and preliminary data on the development of dosage form are discussed in the report.