

## ІМПЛЕМЕНТАЦІЯ КОНЦЕПЦІЇ «QUALITY BY DESIGN» ТА ПРИНЦИПІВ «ЗЕЛЕНОЇ ХІМІЇ» ПРИ ПРОМИСЛОВОМУ СИНТЕЗИ НАФАЗОЛІНУ НІТРАТУ

Соломінчук Т. М., Рудюк В. В., Георгіянц В. А.\*

АТ «Фармак», м. Київ

Національний фармацевтичний університет, м. Харків\*

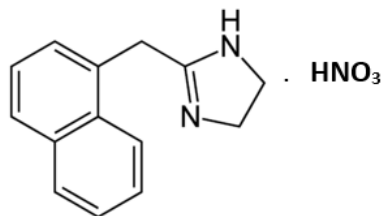
У зв'язку з інтенсивним розвитком хімічної науки та фармацевтичної промисловості постає питання про безпеку та здоров'я населення, оскільки в результаті токсичних викидів хімічної та фармацевтичної промисловості забруднюється навколишнє середовище та стічні води, що має негативний вплив на організм людини. У зв'язку з цим відбувається пошук можливих шляхів вирішення даної проблеми, а саме актуалізація осмислення новітніх стандартів наукового знання, ініційованих екологічними проблемами. Зараз в історії хімії відкривається нова сторінка, пов'язана із розвитком інноваційного наукового напрямку – «зеленої», або «екологічно раціональної хімії».

Поняття «зеленої хімії» поєднує в собі різноманітні науки, а саме відбувається інтеграція синтетичної органічної хімії із аналітичною хімією, фізичною хімією, токсикологією, мікробіологією, біотехнологією та технічними науками. У «зеленій хімії» користуються принципово новими поняттями «ідеальний процес», «ідеальний продукт» та «ідеальний споживач». Ідеальний процес має включати собі використання безпечних речовин та розчинників для синтезу, мінімальну кількість побічних продуктів від яких залежить кількість викидів та по можливості регенерацію використаних розчинників.

Ідеальний та якісний продукт потребує мінімум енергії та упаковки, безпечний, на 100 % розкладається мікроорганізмами, може перероблятися. «Зелена хімія» необхідна для покращення економіки хімічних та фармацевтичних виробництв, а також підсилення охорони навколишнього середовища шляхом правильної переробки хімічних матеріалів для мінімізації небезпеки токсичного впливу на довкілля та здоров'я людини а також для запобігання забруднень на самих початкових стадіях планування та здійснення хімічних процесів впливу.

Нами було впроваджено принципи «зеленої хімії» в промислове виробництво субстанції Нафазоліну, який є ще відомим під назвою Нафтизин. Препарат широко застосовується в лікувальній практиці для зменшення катаральних явищ і полегшення дихання під час риніту. Нафазолін показаний в першу чергу при таких станах, як судинність роги́вки, гіперемія, свербіж, закладеність носа, а також може бути призначений у додатковій терапії як альтернативний препарат при виборі синуситу.

Нафазолін (2-нафтален-1-ілметил-4,5-дигідро-1*H*-імідазолу нітрат) - речовина, у структурі якого імідазоліновий цикл зв'язаний із 1-метил-нафталіном.



На даний час більшість шляхів синтезу описаних в літературі не відповідають сучасним екологічним вимогам та принципам «зеленої хімії». Наприклад, використання сірчаного каталізу під час синтезу продукту вимагають використання відносно жорстких промислових умов, які неможливо в подальшому впровадити в промислове виробництво. Також описаний один з способів отримання нафазоліну з використанням нафталінацетонітрилу, етилендіаміну та ізопропанолу або ізобутанолу.

Оскільки утворений імідний продукт легко гідролізується, то безводний процес суворо контролюється в процесі реакції, тому процес промислового виробництва є відносно вимогливим. Відповідно до концепції «quality by design» було визначено основні цілі для модифікації синтезу. Тому, надалі буде розглянуто вдосконалений шлях синтезу Нафазоліну з урахуванням принципів «зеленої хімії», а саме збільшення виходу основного продукту зменшивши тим самим кількість утворених відходів за рахунок регенерації використаних розчинників, а також зменшення енергозатрат.

Стара радянська технологія синтезу Нафазоліну (Нафтизину) передбачала проведення реакції сплавлення з використанням соляної кислоти в якості каталізатора та без використання розчинників, що призводило до утворення великої кількості побічних продуктів сплавлення та низького виходу кінцевого продукту, а також в результаті великої кількості відходів.

Нова технологія синтезу Нафазоліну передбачає використання як розчинника 1,2,4-трихлорбензолу, який є токсичною сполукою.

Проте, шлях синтезу передбачає регенерацію даного розчинника, що призводить до зменшення кількості відходів та багаторазового його подальшого використання, а також збільшення виходу кінцевого продукту.

Також в процесі синтезу відсутність залишків розчинника встановлюється шляхом відгонки та контролю відігнутого об'єму. В подальшому проводять кристалізацію технічного Нафазоліну з водного розчину ізопропанолу, в якому 1,2,4-трихлорбензол добре розчинний і в результаті чого забезпечується його повне видалення з отриманого продукту.

Додатково контролюється також його вміст в кінцевій субстанції методом газової хроматографії і протягом всього промислового випуску даного розчинника в кінцевому продукті не спостерігалось.

Для порівняння наведено таблицю старої та нової технології одержання Нафтизину, а саме по кількості утворених відходів та виходу готового продукту для отримання однієї серії субстанції, а також показано сумарний вміст домішок.

	Відходи, кг	Практичний вихід, %	Сума домішок в кінцевому продукті, %
Стара технологія	297 кг	10 – 15	0,9
Нова технологія	120 кг	50 – 60	0,1

Як видно з наведеної таблиці нова технологія забезпечує зменшення кількості відходів та збільшення практичного виходу кінцевого продукту.

Також має місце фінансовий показник, який покращений за рахунок регенерації та багаторазового використання розчинника 1,2,4-трихлорбензолу.

У порівнянні з старою технологією, яка передбачала утворення великої кількості продуктів сплавлення з соляною кислотою, нова технологія запобігає утворенню шкідливих побічних продуктів синтезу та забезпечує безпечніший промисловий синтез даної субстанції та зменшення кількості утворених домішок.

Також було проведено оцінку ризиків для розчинника 1,2,4-трихлорбензол, а саме розраховано пріоритетний коефіцієнт ризику RPN, який повинен знаходитися в межах (min 10, max 33). Чим більшим є це значення, тим більшим є ризик використання даного розчинника.

Отриманий результат становить 23, що є дозволеним та безпечним для використання у промислового випуску субстанції.