

Рекомендована д.х.н., професором І.С.Гриценком

УДК 661.122:66.091

## ЗАСТОСУВАННЯ ВІБРАЦІЙНОГО КОМПЛЕКСНОГО АПАРАТА У ВИРОБНИЦТВІ СИНТЕТИЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ СУБСТАНЦІЙ

І.В.Григор'єв, В.І.Чуєшов, А.М.Чернов, Л.О.Мандрика

Національна фармацевтична академія України  
Новофарм-2000

Показана можливість проведення всіх стадій технологічного процесу синтезу ізадрину (розчинення, синтез, кристалізація, фільтрація, сушка і подрібнення) в об'ємі вібраційного комплексного апарата типу ВКА-20 з технологічним виходом готового продукту близько 52% від теоретичного в перерахунку на початковий хлорацетопіроксатехін.

Виробництво синтетичних лікарських субстанцій є важливою складовою фармацевтичної галузі промисловості. Характерними рисами даного виробництва є: складність об'єктів синтезу; багатостадійність процесів; висока корозійна активність

робочих середовищ, що призводить до забруднення цільових продуктів і вимагає їхньої ретельної очистки; порівняно невеликі обсяги виробництва; асортимент продукції, що швидко змінюється; практично повна відсутність спеціального сучасного обладнання і, як результат, висока вартість продуктів синтезу.

Перспективним напрямком технічного перенаснащення виробництва синтетичних лікарських субстанцій є створення гнучких технологічних систем з використанням багатофункціонального спеціального обладнання, яке швидко і з мінімальними витратами можна перебудувати на випуск нового виду продукції [2, 5-8].

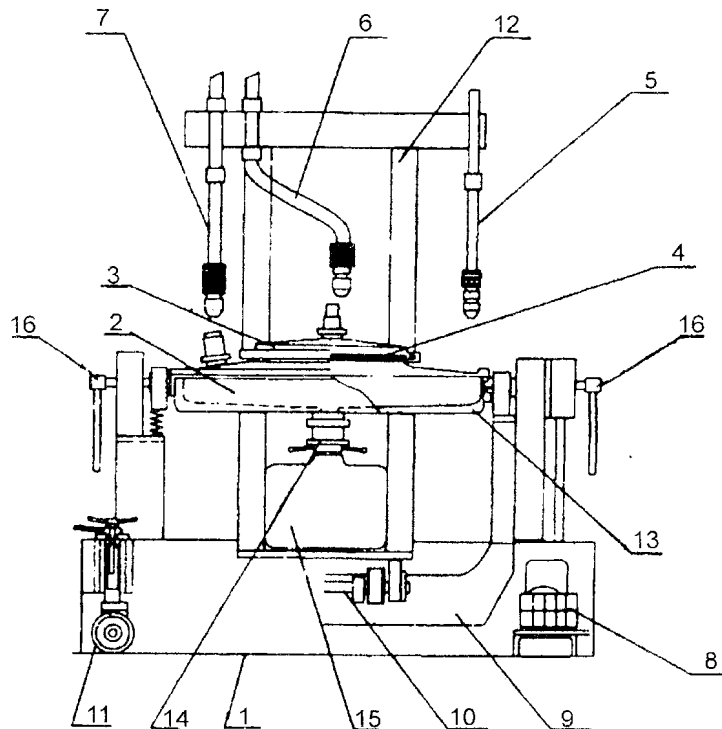


Рис. 1. Апарат вібраційний комплексний (ВКА): 1 — основа; 2 — робоча камера; 3 — кришка робочої камери; 4 — вузол фільтрації; 5 — патрубок подачі азоту до робочої камери; 6 — патрубок вивантаження маточного розчину; 7 — патрубок завантаження продукту; 8 — механізм повороту робочої камери; 9 — рама; 10 — вібропривід; 11 — опора; 12 — стійка; 13 — теплообмінна оболонка робочої камери; 14 — патрубок вивантаження готового продукту; 15 — приймальний бункер; 16 — замковий пристрій.

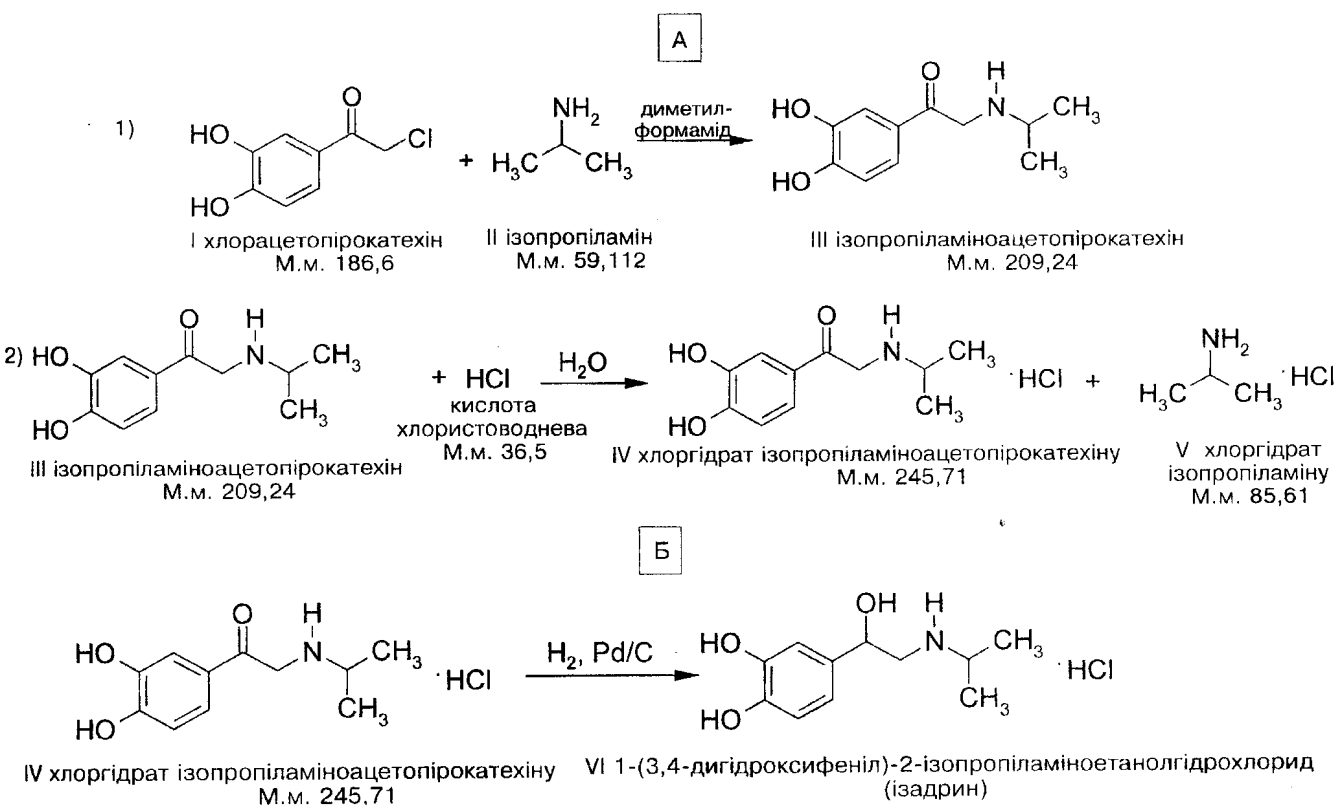


Рис. 2. Хімічна схема виробництва ізадрину: А — стадія одержання хлоргідрату ізопропіламіноацетопірокатехіну; Б — стадія одержання ізадрину

Мета роботи полягала у висвітленні можливості проведення технологічних процесів виробництва синтетичної субстанції ізадрину з використанням комплексного вібраційного апарата типу ВКА-20.

#### Експериментальна частина

Апарат типу ВКА-20, загальний вигляд якого показаний на рис. 1, пристосований для здійснення процесів розчинення, синтезу, кристалізації, фільтрування, сушки і подрібнення з урахуванням вимог екології, пожежо- та вибухобезпеки [3, 4].

Об'єм продукту, що завантажується в апарат ВКА-20, складає 20 дм<sup>3</sup>; обігрів і охолодження апарата — кондуктивні; частота коливань віброприводу складає 10-20 Гц, а амплітуда коливань — 4 мм.

Промислова технологія отримання ізадрину була реалізована згідно з вимогами технологічного регламенту ФФ "Здоров'я". Експеримент проводили постадійно у відповідності з хімічною схемою (рис. 2) та використанням апаратурної схеми, наведеної на рис. 3. Контроль вхідної сировини, проміжних і готового продуктів здійснювали у відповідності з вимогами нормативно-технічної документації [1].

#### I. Стадія одержання хлоргідрату ізопропіламіноацетопірокатехіну

В апарат ВКА-20 (поз. 2) завантажували 2,5 кг хлорацетопірокатехіну і з мірника (поз. 4) приливали 2,3 л диметилформаміду. Включали вібропривід і перемішували суміш на протязі 20 хв. до

повного розчинення хлорацетопірокатехіну, після чого розчин переважували до мірника (поз. 4). В апарат (поз. 2) завантажували 3,9 л ізопропіламіну, охолоджували його до 8±2°C і до охолодженого ізопропіламіну з мірника (поз. 4) додавали розчин хлорацетопірокатехіну з такою швидкістю, щоб температура реакційної маси не піднімалася вище 20-25°C. Реакційна маса на протязі 20 хв. перемішувалась під дією вібрації, після чого до неї додавали 5 л дистильованої води і перемішували протягом 4 год.

До реакційної суміші вводили 5,9 л концентрованої хлористоводневої кислоти з такою швидкістю, щоб температура реакційної маси не перевищувала 40°C. Процес уведення кислоти продовжувався протягом 2,5 год. Потім реакційну суміш охолоджували до 5°C і витримували на протязі 4 год. у режимі вібропривід вимикали, а реакційну масу витримували впродовж 4 год. у стані спокою. В цей час проходив процес кристалізації хлоргідрату ізопропіламіноацетопірокатехіну. Після закінчення процесу кристалізації апарат ВКА-20 (поз. 2) переводили у положення "Фільтрування". Маточний розчин відфільтровували до вакуум-приймача (поз. 8), а осад промивали в апараті 1,5 л ацетону, а потім 1,5 л ізопропілового спирту. Апарат ВКА-20 (поз. 2) переводили у вихідне положення і на протязі 2 год. проводили висушування осаду під вакуумом при температурі 40°C. Вихід технічного продукту становив 2,2 кг.

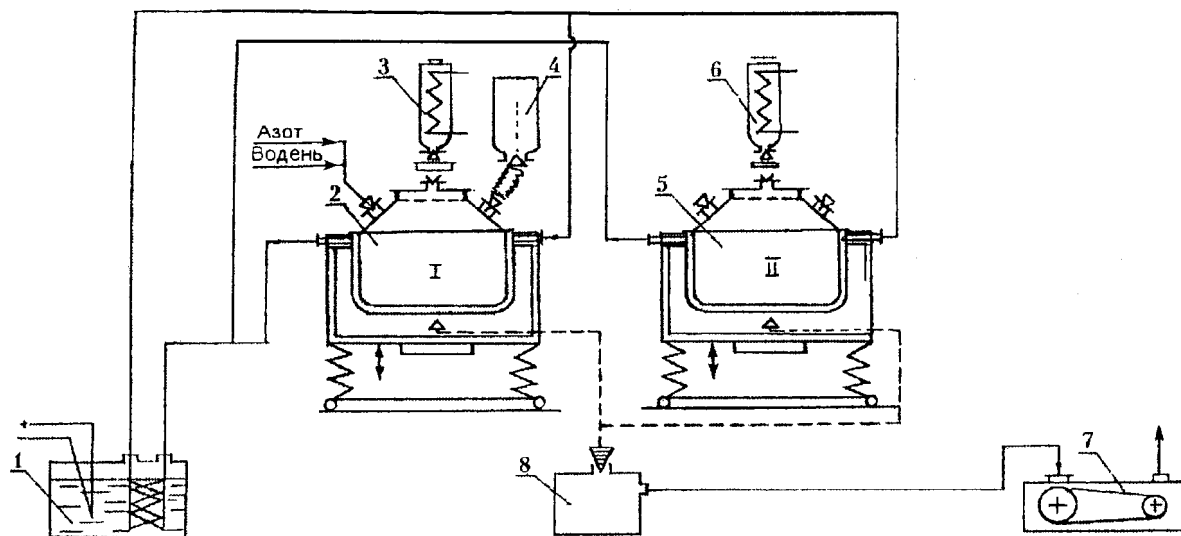


Рис. 3. Апаратурна схема виробництва ізадрину: 1 — термостат; 2 — апарат ВКА-I; 3 — холодильник; 4 — мірник; 5 — апарат ВКА-II; 6 — холодильник; 7 — вакуум-насос; 8 — вакуум-приймач.

До сухого осаду в апараті ВКА-20 (поз. 2) додавали 5,2 л метанолу, підключали зворотний холодильник (поз. 3) і отриману суміш кип'ятили на протязі 3 год., після чого охолоджували до  $+5^{\circ}\text{C}$  і при цій температурі витримували протягом 4 год. Апарат переводили у положення "Фільтрування", відфільтровували до вакуум-приймача (поз. 8) метанольний маточник, а осад на фільтрі промивали спочатку 2,3 л метанолу, а потім 1,5 л ацетону. Апарат переводили у вихідне положення і осад сушили на протязі 2 год. при температурі  $45^{\circ}\text{C}$ . Після першої операції очистки вихід продукту складав 2,02 кг. Для проведення другої операції очистки в апарат (поз. 2) до висушеного продукту додавали 4,0 л абсолютного ізопропілового спирту, кип'ятили зі зворотним холодильником (поз. 3) на протязі 3 год., охолоджували реакційну масу до  $25^{\circ}\text{C}$  і відфільтровували спиртовий маточник. Продукт на фільтрі промивали 1,5 л ізопропілового спирту і 1,5 л ацетону, після чого осад хлоргідрату ізопропіламіноацетопірокатехіну висушували в апараті (поз. 2) під вакуумом при температурі  $45^{\circ}\text{C}$ . Вихід очищеного продукту складав 2,0 кг, що дорівнює 61% від теоретичного в перерахунок на хлорацетопірокатехін.

## II. Стадія одержання ізадрину

В апарат (поз. 2) з сухим осадом хлоргідрату ізопропіламіноацетопірокатехіну завантажували 0,67 кг паладійованого активованого вугілля, яке є каталізатором процесу гідрогенізації, і 11 л дистильованої води, після чого всю систему продували азотом, а потім азот витискали воднем, заповнюючи воднем систему, вмикали вібропривід і в режимі віброперемішування на протязі 28 год. проводили процес гідрогенізації. Процес гідрогенізації вважався закінченим, якщо на протязі останніх 14 год. водень не поглинався.

Після закінчення процесу гідрогенізації розчин відфільтровували від каталізатора в апараті (поз. 2), а фільтрат переводили в мірник (поз. 4). Каталізатор промивали 3 л дистильованої води і промивні води також переводили в мірник (поз. 4). Каталізатор з апарата (поз. 2) вивантажували і використовували у наступних процесах. Фільтрат з мірника (поз. 4) в кількості 14 л заливали в другий апарат ВКА-20 (поз. 5) і під вакуумом із нього відганяли воду. На початку процесу відгонки температура розчину витримувалась  $95^{\circ}\text{C}$ , а в кінці процесу температуру знижували до  $65^{\circ}\text{C}$ . Після цього до апарату (поз. 5) заливали 6,5 л ацетону і під вакуумом відганяли із суміші 5 л ацетону. Потім до реакційної маси в апараті (поз. 5) знову додавали 6,5 л ацетону і проводили відгонку ацетону з суміші. Після цього реакційну масу, що залишалася в апараті (поз. 5), охолоджували до  $25^{\circ}\text{C}$ . До охолодженої маси приливали 6,5 л ацетону і витримували при температурі  $10^{\circ}\text{C}$  на протязі 4 год. Після цього апарат (поз. 5) переводили в положення "Фільтрування", відфільтровували ацетоновий маточник, а осад ізадрину промивали на фільтрі 6,5 л ацетону. Після промивання осаду апарат (поз. 5) переводили у вихідне положення, а осад ізадрину висушували під вакуумом при температурі  $35^{\circ}\text{C}$  на протязі 2 год. Після закінчення процесу висушування в апарат (поз. 5) закладали порцелянові кулі і в режимі вібрації на протязі 30 хв. проводили подрібнення висушеного осаду ізадрину. Після цього вібропривід вимикали, а порошок ізадрину вивантажували з робочої камери в приймальний бункер одночасно з просіюванням крізь сито. Вихід ізадрину складав 1,7 кг, що становить 52% від теоретичного в перерахунок на хлорацетопірокатехін.

## ВИСНОВКИ

1. Доведено, що конструкція вібраційного комплексного апарата ВКА-20 дозволяє проводити синтез ізадрину і безпосередньо в об'ємі апарата здійснювати процеси розчинення, синтезу, кристалізації, фільтрування, висушування і подрібнен-

ня продукту, а також одержувати продукт з добрим технологічним виходом — 52% ізадрину від теоретичного в перерахунку на вихідний хлорацетопірокатеїн.

2. Підтверджено, що якість ізадрину відповідає вимогам нормативно-технічної документації.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Изадрин. *Isadrinum* // ФС 42-1234-97. — 8 с.
2. Чернов А.М., Чистовалов С.М. // *Вісник фармації*. — 1994. — №1-2. — С. 39.
3. Чистовалов С.Н., Чернов А.Н. // *Хим. пром.* — 1994. — №3. — С. 59.
4. Чистовалов С.Н. // *Хим. пром.* — 1990. — №6. — С. 357.
5. Falk T. // *Aufbereit. Techn.* — 1987. — №3. — P. 115.
6. Hueburt H.M. // *Alche Symp., Ser.* — 1984. — №235. — P. 77.
7. Tramdouzer M., Zandeghem H., Wauguiek S. // *Paris: Chem. Techn.* — 1984. — XIX. — 615 p.
8. Walas S.M. // *Chem. Eng. USA.* — 1985. — №21. — P. 79.

УДК 661.122:66.091

**ПРИМЕНЕНИЕ ВИБРАЦИОННОГО КОМПЛЕКСНОГО АППАРАТА В ПРОИЗВОДСТВЕ СИНТЕТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СУБСТАНЦИЙ**

И.В.Григорьев, В.И.Чуешов, А.Н.Чернов, Л.А.Мандрыка  
Показана возможность проведения всех стадий технологического процесса синтеза изадрина (растворение, синтез, кристаллизация, фильтрация, сушка и измельчение) в объеме вибрационного комплексного аппарата типа ВКА-20 с технологическим выходом готового продукта около 52% от теоретического в пересчете на исходный хлорацетопирокатеин.

UDC 661.122:66.091

**APPLICATION OF THE COMPLEX VIBRATION DEVICE IN SYNTHETIC MEDICINAL SUBSTANCES' MANUFACTURE**

I.V.Grigroryev, V.I.Chuyeshov, A.N.Chernov, L.A.Mandryka  
The article shows the possibility of accomplishing all the stages of izadrine's technological process (namely: dissolution, synthesis, crystallization, filtration, drying and comminution) by means of the complex vibration device (type VKA-20) with technological output of the finished product approximately equaling 52% from theoretical one if evaluated in starting chloracetopyrocatechine.

Довідник "ВФ"

**Вийшов з друку підручник**

**Вороніна Л.М., Десенко В.Ф., Мадієвська Н.М. та ін. / За ред. проф. Л.М.Вороніної**

**Біологічна хімія**

Х.: Основа, Вид-во НФАУ, 2000, 608 стор.

ISBN 5-7768-0691-7 (Основа)

ISBN 966-615-053-0 (НФАУ)

У підручнику на сучасному рівні викладені основні питання біохімії і молекулярної біології. Значна увага приділена медико-біологічній і фармацевтичній спрямованості викладання представленого матеріалу, зокрема розглянуті деякі положення клінічної біохімії, біохімії органів і тканин, а також основні шляхи перетворення лікарських речовин в організмі.

Для студентів фармацевтичних вищих навчальних закладів та фармацевтичних факультетів; може бути використаний студентами біологічних факультетів.