

ІМПЛЕМЕНТАЦІЯ ПРИНЦИПІВ ЗЕЛЕНОЇ ХІМІЇ У СИНТЕЗІ ЕНОКСАПАРИНУ НАТРІЮ

Бовсуновська Ю.В., Рудюк В.В., Міщенко В.А., Георгіянц В.А.
Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна,
АТ Фармак, Київ, Україна
juliabovsu@gmail.com

Вступ. Еноксапарин натрію – антикоагулянт, напівсинтетичний, низькомолекулярний аналог гепарину, що використовується для профілактики та лікування тромбозу та тромбоемболії. Синтез Еноксапарину натрію складається з п'ятистадійного перетворення вихідної сировини – гепарину натрію. Цей процес є доволі складним і довготривалим, та, оскільки в нашому сьогоденні питання екологічності хімічних процесів є надзвичайно актуальним, завданням було дослідити та оптимізувати методику синтезу з урахуванням принципів зеленої хімії.

Мета. Оптимізація наведеної у патенті методики синтезу Еноксапарину натрію з метою імплементації принципів зеленої хімії.

Матеріали та методи. За основу дослідження було взято методику синтезу, описану у патенті US 5,389,618 [Mixtures of particular LMW heparinic polysaccharides for the prophylaxis/treatment of acute thrombotic events. Feb. 14, 1995]. Аналіз субстанції був проведений згідно з фармакопейними вимогами.

Результати та їх обговорення

Синтез Еноксапарину складається з п'яти стадій, а саме:

1. Синтез бензетонієвої солі гепарину. Стадія проводиться за участі четвертинної амонієвої солі – бензетонію хлориду у водному середовищі та температурі 20-25°C. Умови реакції не суперечать принципам зеленої хімії. Час витримки був зменшений до мінімально можливого для проходження реакції.

2. Естерифікація бензетонієвої солі гепарину - проходить за участі хлорованого розчинника – дихлорметану та хлорпохідної речовини – бензилхлориду. Згідно патенту, час витримки реакційної маси складає 25 год, після чого утворений бензиловий ефір гепарину осаджується метанольним розчином ацетату натрію.

Дихлорметан та бензилхлорид є токсичними сполуками, проте їх заміна на більш екологічні реагенти не є можливою через специфіку реакції. Технологічний параметр, який був розглянутий як той, що впливає на «зеленість» синтезу – це показник часу витримки реакційної маси, який був зменшений до 22 год при збереженні якості напівпродукту.

3. Очищення бензилового ефіру гепарину. Стадія очищення відбувається шляхом переосадження бензилового ефіру у метанолі. Метанол – отруйний органічний розчинник, який використовується в 4 із 5 стадіях синтезу Еноксапарину натрію. Заміна метанолу на більш безпечний розчинник неможлива з огляду на фізико-хімічні властивості отримуваних речовин. Тож фактором озеленення на даній стадії є регенерація метанолу з метою повторного використання. Вихід регенерації складає 70%.

4. Деполімеризація бензилового ефіру гепарину. Найскладнішою з точки зору правильного формування молекули Еноксапарину є стадія хімічного розчеплення бензилового ефіру гепарину гідроксидом натрію. Реакція проходить при температурі 62°C протягом 1,5 годин з подальшим осадженням у метанолі. На даній стадії вдалось зменшити температуру реакційної суміші до 57°C без погіршення якості субстанції. Регенерація метанолу є недоцільною, оскільки реакція передбачає утворення багатьох побічних продуктів та продуктів деградації молекули, що тим самим унеможлиблює отримання відгону належної чистоти при регенерації.

5. Очищення технічного Еноксапарину натрію проводиться шляхом осадження водного розчину технічного Еноксапарину натрію у метанолі. Фактором озеленення на цій стадії є регенерація метанолу, вихід якої становив 70%.

Висновки

Дане дослідження направлено не тільки на зменшення навантаження на навколишнє середовище, а й на покращення економічної конкурентоспроможності виробництва. Провівши експеримент з оптимізації синтезу Еноксапарину натрію, вдалося зменшити кількість відходів впродовж процесу синтезу, а також оптимізувати процес з точки зору зменшення виробничого циклу і, як наслідок, енергозатрат на виробництво.