

МАСШТАБИРОВАНИЕ СИНТЕЗА ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ АФИ В УСЛОВИЯХ ПРОМЫШЛЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА

Кушнирук В. Н., Саидов Н. Б., Северина А. И, Георгиянц В. А.

ЧАО «Фармак», г. Киев, Украина

Таджикский национальный университет, г. Душанбе, Таджикистан

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

e-mail: v.chorniy@farmak.ua

Внедрение в промышленное производство инновационных лекарственных препаратов сопряжено с необходимостью стандартизации синтеза потенциальных АФИ в промышленных масштабах. Как правило, трансфер технологии лабораторного синтеза сопровождается непостоянством чистоты и выхода субстанции, отличием в кристаллографических и физико-химических характеристиках. Поэтому очень важно, чтобы для фармацевтической разработки лекарственной формы использовалась субстанция, полученная в условиях промышленного производства. Общей мировой тенденцией нашего времени стало смещение (размещение) синтеза подавляющего большинства химических субстанций, используемых для фармацевтических целей, в таких странах как Индия и Китай. Украина, имевшая раньше огромный химический потенциал и производство, сегодня к сожалению утратила свои позиции. Предприятие «Фармак» относится к немногим предприятиям, которые сохраняют и развивают самостоятельный синтез своих «брендов». В 2015 году в действие введен современный участок синтеза АФИ в г. Шостка. И предприятием взят курс на пополнение портфеля инновационных лекарственных препаратов. В настоящее время рассматривается возможность внедрения в промышленное производство оригинальных субстанций, синтезированных учеными НФаУ – противосудорожных Дибамк и Мепирапил, противоязвенного – Триазотидина (названия условные).

Целью представленного исследования стала разработка промышленных технологий синтеза указанных субстанций осуществление их наработки для фармацевтической разработки и доклинических испытаний.

Результаты исследований. При трансфере технологий синтеза субстанций мы учитывали фармакопейные требования к чистоте активных фармацевтических ингредиентов, количество стадий и выход целевых продуктов, а также максимально возможную безопасность синтеза для предприятия и окружающей среды. При этом нами широко использованы принципы «зеленой химии», что является трендом современного фармацевтического производства. Экономически обоснован отказ от первых стадий синтеза субстанций Мепирапил и Триазотидина в условиях предприятия в связи с возможностью приобретения ключевых интермедиатов из коммерческих источников. В процессе разработке осуществлена замена растворителей для синтеза и кристаллизации, в некоторых случаях доказана возможность проведения синтеза без растворителей. Рассчитана эффективность предложенных методик

Выводы. Разработаны методики промышленного синтеза для потенциальных АФИ – Дибамка, Мепирапила и Триазотидина. Произведена замена исходных веществ коммерчески доступными интермедиатами, что позволило уменьшить количество стадий и избежать использования токсичных реактивов.