

РОЗЧИННИКИ В СИНТЕЗІ СУБСТАНЦІЇ НАФАЗОЛІНУ НІТРАТУ: ПРОБЛЕМИ ТА ЇХ ВИРІШЕННЯ

Соломінчук Т.М., Рудюк В.В., Сидоренко Л.В. *, Міщенко В.А. *, Георгіянц В.А. *

АТ «Фармак», м. Київ

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

t.solominchuk@farmak.ua

Вступ. Фармацевтична промисловість є одним із найбільших споживачів органічних розчинників на кількість кінцевого продукту. Вибір розчинників для синтезу активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) є окремою темою та вимагає великого обсягу експериментальних досліджень. Обмеження їх кількості та вибір «наїекологічніших» розчинників є найефективнішими важелями зменшення впливу АФІ на навколишнє середовище та виробничий персонал.

Мета. Проаналізувати розчинники, що застосовуються під час синтезу нафазоліну нітрату, визначити шляхи зменшення шкідливого впливу під час виробництва та максимального видалення їх з кінцевого продукту.

Матеріали та методи. Аналіз розчинників проводився по технологічному регламенту. Вміст залишкових кількостей розчинників визначався методом газової хроматографії відповідно до вимог ДФУ.

Результати та їх обговорення. Згідно з регламентом в синтезі нафазоліну нітрату використовують такі розчинники: 1,2,4-трихлорбензол (ТХБ) на стадії одержання хлоргідрату 2-(α -нафтилметил)-імідазоліну та 2-пропанол на стадії кристалізації.

Найбільш токсичним з них є 1,2,4-трихлорбензол. Він застосовується на стадії конденсації, яку проводять з одночасною дистиляцією азеотропної суміші розчинника і реакційної води. Спроба замінити цей розчинник іншими менш токсичними неполярними розчинниками виявилась невдалою та призводила до значного зменшення виходу напівпродукту. Щодо бензолу, який зазвичай використовується для даних цілей, то його використання в синтезі АФІ є не рекомендованим. За даними Агенції з охорони довкілля США (U.S. EPA) 1,2,4-трихлорбензол належить до групи D «недостатньо інформації для оцінки канцерогенного потенціалу». Саме тому, важливим є швидке та максимально повне видалення таких розчинників з реакційного середовища.

Нами експериментально досліджено загрузки ТХБ, температурні режими та час проведення реакції, що забезпечують максимальний вихід напівпродукту та при цьому – максимальне видалення ТХБ з реакційної маси. Відсутність розчинника в процесі синтезу контролюють шляхом контролю відігнутого об'єму азеотропу протягом 5 годин за окремими точками. Підібрано розчинник для кристалізації – 2-пропанол, що забезпечує максимальну відмивку від ТХБ.

Висновки. Експериментально встановлено технологічні параметри синтезу нафазоліну нітрату, що забезпечують максимальне видалення токсичного розчинника ТХБ з реакційного середовища та технологію очистки АФІ. Розроблено методику для контролю залишкових кількостей розчинників згідно з вимогами ДФУ.