Рекомендована д.ф.н., професором І.М.Перцевим

УДК 615.12.014.24.001.4

СТВОРЕННЯ КОРОЗІЙНО-СТІЙКОГО МАЛОТОННАЖНОГО БАГАТОФУНКЦІОНАЛЬНОГО ОБЛАДНАННЯ ДЛЯ ХІМІКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ВИРОБНИЦТВ

III. КОНСТРУКЦІЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ ПОЛІФУНКЦІОНАЛЬНОГО АПАРАТУ РЕАКТОР-ФІЛЬТР-СУШИЛКА У ВИРОБНИЦТВІ СИНТЕТИЧНИХ СПОЛУК

А.М.Чернов, В.В.Сагалович, С.Ф.Дуднік, М.М.Кирюхін, В.І.Чуєшов, К.А.Чернов, І.В.Григор'єв

Державна фірма "Новофарм"
Державне науково-технічне підприємство "Плазмед"
Українська фармацевтична академія

Розроблена конструкція багатофункціонального апарату типу реактор-фільтр-сушилка та підкреслена можливість її застосування у виробництві синтетичних субстанцій на основі синтезу анаприліну.

Одержання біологічно активних синтетичних сполук (БАСС) — це виробництво малої тоннажності, великої складності та значної тривалості [4]. В сучасних умовах заводи прямують шляхом спорудження спеціалізованих дільниць, де звичайно виробляється лише одна субстанція [3], при цьому обладнання використовується з малим коефіцієнтом корисної дії, а при виконанні річної програми з дії усувається апаратурна схема цілком, бо витрати на її переналагодження можна порівняти з витратами на саме виробництво.

Перспективним напрямком виробництва БАСС є застосування поліфункціонального обладнання, яке передбачає поєднання у єдиному реакційному просторі декількох технологічних операцій. За кордоном сконструйовані і впроваджені у виробництво декілька типів такого обладнання [6]. В Україні цей напрямок розробляють державні підприємства "Новофарм" і "Плазмед" [1, 2, 5-7]. Для вивчення можливості застосування поліфункціональних апаратів у виробництві БАСС нами був використаний дослідний лабораторний зразок, сконструйований та виготовлений колективами зазначених підприємств. Апарат пристосований до здійснення пожежно-вибухово-небезпечних хіміко-технологічних процесів з врахуванням вимог по охороні навколишнього середовища. Загальний вигляд апарату наведений на рис. 1.

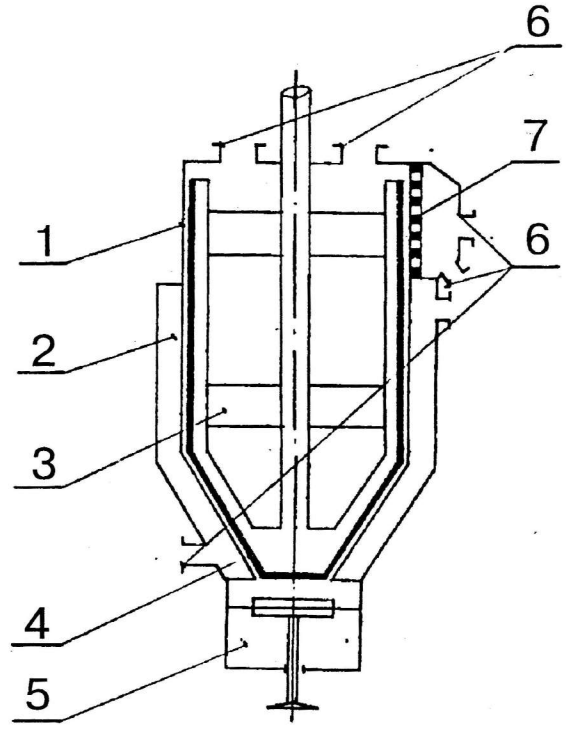


Рис. 1. Поліфункціональний апарат реактор-фільтр-сушилка: 1 — корпус апарату; 2 — камера нагрівання; 3 — якірна мішалка; 4 — ущільнююча вставка; 5 — прийомна ємкість; 6 — патрубки; 7 — фільтрувальний блок.

Реалізація послідовності технологічних процесів у поліфункціональному обладнанні зумовлена існуванням особливостей, за якими розглядаємий апарат відрізняється від інших. На відміну від інших він має конструктивні елементи, які виконують кілька функцій. При проведенні хімічного синтезу таким конструктивним елементом є мішалка, яка забезпечує взаємодію реакційних середовищ та сприяє рівномірному змішуванню і, як наслідок, збільшенню повноти та швидкості протікання хімічних реакцій. Ми застосовували мішалку якірного типу. Форма якоря відтворює контури внутрішньої поверхні апарату. Відстань між ними становить 1,5-3 мм. Привід забезпечує можливість регулювання кількості обертів та зміни напрямку обертання (реверсу) в залежності від технологічного процесу. Для забезпечення роботи апарату в режимі фільтрації на якорі мішалки змонтовані додаткові лопасті, обладнані гнучкими фторопластовими (для деяких процесів гумовими) вставками, які ковзають по внутрішній поверхні, виконуючи роль ущільнюючого елемента. Лопасті з гнучкими вставками діють як "скребки", які запобігають налипанню на робочу поверхню матеріалу, що висушується.

Фільтруючий блок знаходиться у циліндричній частині корпусу, що й визначає особливості його конструкції. Так, у цьому випадку фільтрувальна тканина знаходиться між зовнішньою стінкою та прижимним диском, які мають відповідну перфорацію. Конструкція фільтрувальної перегородки дозволяє регулювати товщину шару осаду і забезпечувати працездатність пристрою як в умовах вакуумування, так і при застосуванні металево-керамічних пластин. Вивантаження твердого осаду здійснюється в нижній частині апарату, яка має затвор байонетного типу, завдяки чому до неї приєднується блок вивантаження продуктів. Завантаження апарату сировиною здійснюється через технологічні патрубки. Рідкі субстанції поступають з мірників, а сухі — за допомогою воронки. Теплоносієм є гаряча вода. Газоподібні реагенти мають бути подані до апарату через штуцер, розміщений на фільтрі. В процесі синтезу апарат знаходиться у вертикальному положенні.

Операція фільтрації здійснюється у горизонтальному положенні апарату. Фільтрат збирають до прийомної ємкості. В режимі фільтрації постійно працює мішалка, яка ущільнює шар осаду на фільтрі. Промивка осаду робиться у тому ж положенні.

Сушка вилученого продукту здійснюється при нахилі апарату під певним кутом. У цьому випадку мішалка застосовується для запобігання налипанню на стінки апарату речовини, що висушується. Сушка можлива у вакуумі і в потоці азоту. Після завершення всього технологічного

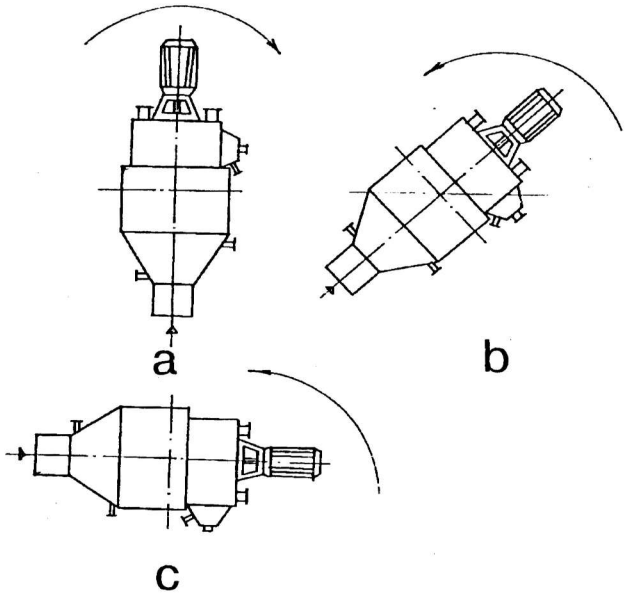


Рис. 2. Робочі положення апарату: a) завантаження вихідної сировини та розвантаження продукту; b) положення сушилки; c) фільтрація та промивка фільтру.

процесу апарат повертається у вихідне положення. Вивантаження проводиться через приймальну ємкість при працюючій мішалці. Після очистки та промивки апарат знову придатний до роботи.

Експериментальна частина

Мета нашої роботи — довести проведення в апараті реактор-фільтр-сушилка найбільш поширених у виробництвах БАСС технологічних процесів. Для цього була використана промислова технологія вилучення анаприліну (хлоргідрату 1 ізопропіламіну-3(нафтокси-1)-2 пропанолу) [1], яка була істотним чином змінена. Технологія реалізувалась з використанням апаратурної схеми, зображеної на рис. 3.

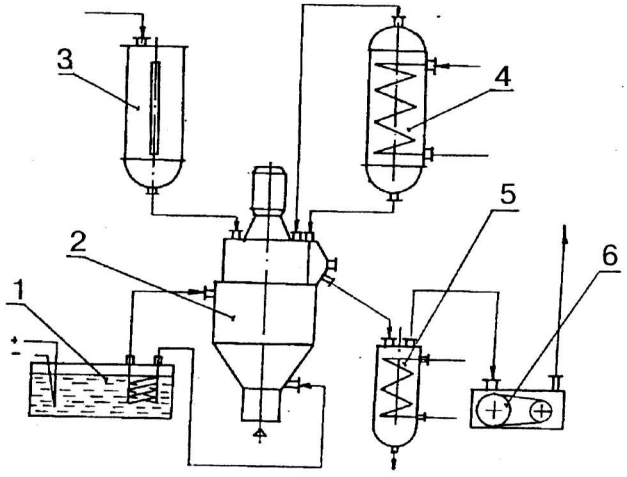
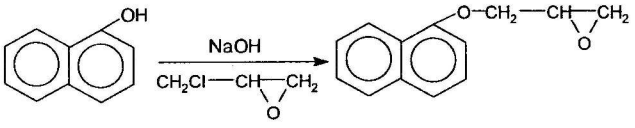


Рис. 3. Апаратурна схема одержання (синтезу) анаприліну: 1 — термостат; 2 — поліфункціональний апарат; 3 — мірник; 4 — холодильник; 5 — ресивер; 6 — вакуум-насос.

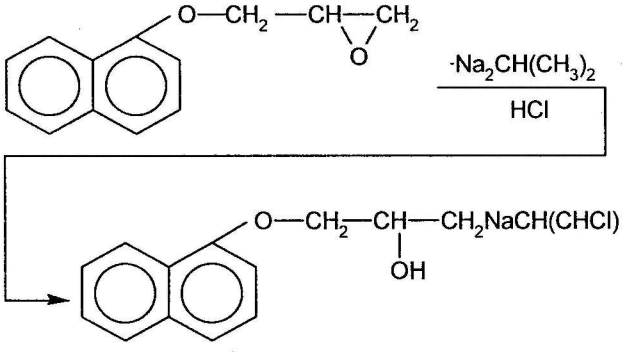
Експериментальна методика

I. Вилучення епоксиду пропілового ефіру α-нафтолу.



В апарат завантажують 2,882 кг α-нафтолу, 4 л води та 1,42 л розчину оксиду натрію гідрату. Перемішують протягом 30 хв. для розчинення α-нафтолу. Потім додають 3 л води і 3,7 кг епіхлоргідрину. При цьому температура реакційної маси підвищується до 40-42°С. Цю температуру витримують на протязі 3 год., додають 1,42 л 40% розчину натрію гідроокису (порціями протягом 3 год.), витримують у таких же умовах ще 3 год. і вивантажують масу у ділильну лійку. Відстоюють протягом 10 год. та відділяють нижній шар "епоксиду" — 3,84 кг. Водний шар, що знаходиться над "епоксидом", у складі якого є натрію хлорид та гліцерин, зливають і спрямовують на утилізацію.

II. Вилучення основи анаприліну (1-ізопропіламіну-3-/α-нафтокси/-2 пропанолу).



В апарат завантажують 6,4 л ізопропіламіну і 1,35 л води. Розчин нагрівають до кипіння із застосуванням зворотного холодильника. Додають вилучений на попередній стадії "епоксид" на протязі двох годин. При цьому температура киплячої маси підвищується з 45°С до 65°С. Потім відганяють надлишок ізопропіламіну до досягнення температури реакційної маси 102-104°С. Залишок у апараті охолоджують до 30-40°С, додають 6 л толуолу і перемішують протягом 15 хв. Масу відстоюють на протязі 10 хв., відокремлюють нижній водний шар, а з верхнього толуольного шару відганяють 1 л толуолу, що сприяє видаленню залишків ізопропіламіну та вологи. Масу охолоджують до 10-15 °С, витримують для кристалізації на протязі 10 год., відфільтровують через фільтрувальну камеру толуольні маточники. Осад промивають (6 разів по 0,75 л толуолу).

III. Вилучення анаприліну (1-ізопропіламіну-3-/α-нафтокси/-2-пропанол хлоргідрит).

До апарату з осадом додають 4,0 л води, 1,35 л хлористоводневої кислоти, 2 л толуолу і нагрівають до 55-60°С, перемішують протягом 10 хв., суміш вивантажують вакуумом до скляного мірника, відстоюють протягом 10 хв. Нижній водний шар повертають до апарату і додають для висаджування анаприліну 0,35 л концентрованої хлористоводневої кислоти. Масу охолоджують до 15-20°С і перемішують на протязі 8 год. Водні маточники відфільтровують, а осад у апараті промивають 3 рази по 2 л ізопропілового спирту. Продукт висушують при температурі 40-45°С у вакуумі. Сушка триває 3 год. Вихід фармакопейного продукту — 3 кг або 50% від теоретичного при перерахуванні на α-нафтол, що відповідає вимогам регламенту.

ВИСНОВКИ

1. Конструкція апарату дозволяє провести 3 стадії синтезу анаприліну без перевантаження, що знижує втрати у технологічному процесі. Місцем викиду пари розчинників є лише стравлювач тиску і викид вакуум-насосу. Технологія знешкодження таких викидів відома і не викликає утруднень.

2. Проведення процесів фільтрації, промивки і висушування продуктів при перемішуванні в апараті значно інтенсифікує технологічні процеси, що скорочує регламентний час синтезу біологічно активних речовин.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Авілов А.А., Дуднік С.Ф., Забашта А.О. та ін.// Вісник фармації. — 1993. — №1-2. — С. 53-59.*
2. *Авілов А.А., Дуднік С.Ф., Забашта А.О. та ін.// Вісник фармації. — 1994. — №1-2. — С. 43-50.*
3. *Воробьева В.Я., Пассет Б.В. Технология химико-фармацевтических производств и антибиотиков. — М.: Медицина. — 1997. — 430 с.*
4. *Промисловий регламент виробництва анаприліну Харківського заводу "Здоров'я трудящих" від 23.02.89 р.*
5. *Разработка конструктивных материалов для оборудования химико-фармацевтических производств. — Отчет. Плазмед, 1989. — 48 с.*
6. *Чернов А.Н., Чистовалов С.М.// Химпром. — 1994. — №3 (199). — С. 59-64.*
7. *Чернов А.М., Чистовалов С.М.// Вісник фармації. — 1994. — №1-2. — С. 39-52.*

УДК 615.12.014.24.001.4

РАЗРАБОТКА КОРРОЗИОННО-СТОЙКОГО МАЛОТОННАЖНОГО МНОГОФУНКЦИОНАЛЬНОГО АППАРАТА ДЛЯ ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДСТВ. III. КОНСТРУКЦИЯ И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНОГО АППАРАТА РЕАКТОР-ФИЛЬТР-СУШИЛКА В ПРОИЗВОДСТВЕ СИНТЕТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ

А.Н.Чернов, В.В.Сагалович, С.Ф.Дудник, Н.М.Кирюхин, В.И.Чуешов, К.А.Чернов, И.В.Григорьев

Разработана конструкция многофункционального аппарата типа реактор-фильтр-сушилка, подчеркнута возможность ее использования в производстве синтетических субстанций на примере синтеза анаприлина.

UDC 615.12.014.24.001.4

THE ELABORATION OF THE CORROSION PERSISTENT SMALL TONNAGE MULTIFUNCTIONAL APPARATUS FOR CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL MANUFACTURES. III. DESIGH AND APPLICATION OF REACTOR-FILTER-DRYER POLYFUNCTIONAL APPARATUS IN MANUFACTURE OF SYNTHETIC SUBSTANCES

A.N.Chernov, V.V.Sagalovich, S.F.Dudnik, N.M.Kirykhin, V.I.Chuyeshov, K.A.Chernov, I.V.Grigorev

The elaboration of reactor-filter-dryer multifunctional apparatus design is proposed. The opportunity of its application in manufacture of synthetic substances has been confirmed by the synthesis of anaprilin substances.

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

ВИВЧЕННЯ МЕТАБОЛІЗМУ, КІНЕТИКИ РОЗПОДІЛУ ТА КІНЕТИКИ ВИВЕДЕННЯ НОВОГО ВІТЧИЗНЯНОГО ТРАНКВІЛІЗАТОРА ЦИНАЗЕПАМУ

В.П.Чеховський, Г.Б.Василінін

Центр з фармакокінетики лікарських засобів Фармакологічного комітету МОЗ України

Досліджені метаболізм, кінетика розподілу та виведення нового транквілізатора 1,4-бенздіазепінового ряду — циназепаму та його основного метаболіту 3-оксифеназепаму.

Для вивчення метаболізму циназепаму тваринам внутрішньоочеревинно вводили ^{14}C-циназепам в дозі 1,4 мг/кг, а потім протягом трьох днів — нерадіоактивний препарат в тій же дозі. Виділення метаболітів проводили методом рідинно-рідинної двофазної екстракції хлороформом. Для визначення водорозчинних метаболітів сечу експериментальних тварин після екстракції інкубували з β-глюкуронідазою та екстрагували, як і вільні метаболіти. Метаболіти ідентифікували методами тонкошарової хроматографії та кислотного гідролізу. Було визначено, що в організмі експериментальних тварин (щурі лінії "Вістар" та миші лінії CBA) циназепам гідролізується до 3-оксифеназепаму, який далі деградує до відповідного хіназолін-2-ону і утворює глюкуронові кон'югати. Паралельно відбувається гідроксилювання за ароматичними ядрами. У щурів переважає гідроліз ароматичних ядер, а у мишей — гідроліз до 3-оксифеназепаму з подальшим звуженням діазепінового кільця до хіназолін-2-ону.

Для вивчення кінетики розподілу циназепаму та його основних метаболітів в організмі мишей лінії BALB/c їм вводили ^{14}C-циназепам та ^{14}C-3-оксифеназепам (питома активність — 0,293 та 0,216 Cu/mol відповідно) в дозах 14 і 2,8 мг/кг відповідно. Через 0,5, 1, 2, 4 та 6 годин після введення визначали вміст препарату і його метаболітів в органах і тканинах тварин методом рідинної сцинтиляційної фотометрії.

Було визначено, що циназепам та його основний метаболіт швидко надходили до органів і тканин дослідних тварин. Максимальна концентрація обох речовин в усіх органах досягалась через 30 хв., а в селезінці і головному мозку — через 1 год. Залежність концентрації препарату від часу носить двофазний характер.

Показана наявність в біофазі дії (головного мозку) високих концентрацій основного метаболіта — 3-оксифеназепаму і лише незначних (близько 5% введеної дози) вихідного препарату. Це дозволяє припустити, що фармакологічний ефект циназепаму зумовлений його основним метаболітом, а також віднести циназепам до класу ліків-попередників.

Для вивчення кінетики виведення циназепаму мишам вводили ^{14}C-циназепам в дозі 14 мг/кг. Сечу і кал збирали протягом 5 діб, визначали загальну радіоактивність, а також вміст вільних та кон'югованих метаболітів. Протягом дослідженого проміжку часу з сечею вивелось 46,4%, з калом — 45% від введеної дози. Процеси виведення з сечею та калом біекспоненційні. Час напіввиведення для сечі складає 21,66 год., для калу — 33,0 год.