

**ВИЗНАЧЕННЯ ТЕХНОЛОГІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ ПРОЦЕСУ
ВИРОБНИЦТВА СУБСТАНЦІЇ НАФАЗОЛІНУ НІТРАТУ З МЕТОЮ
ЗМЕНШЕННЯ ВМІСТУ ЗАЛИШКОВИХ РОЗЧИННИКІВ**

Т.М. Соломінчук^{1,2}, В.В. Рудюк¹, Л.В. Сидоренко², В.А. Георгіянець²

¹АТ «Фармак», м. Київ

²Національний фармацевтичний університет, м. Харків
t.solominchuk@farmak.ua

Розробка нових фармацевтичних продуктів шляхом органічного синтезу протягом останнього століття сприяла революції в медицині, дозволивши різко скоротити число госпіталізацій та смертей. Однак це досягнення є помилковим, якщо це негативно впливає на навколишнє середовище. Виробництво хімічних речовин може призвести до утворення значної кількості побічних продуктів і забрудників, наприклад забруднені розчинники, які мають негативний вплив на навколишнє середовище. Проте, останнім часом у зв'язку зі збільшенням уваги до «зеленої хімії», хіміки, що займаються органічним синтезом, зосередили свою увагу та творчу енергію на мінімізації впливу побічних продуктів синтезу на навколишнє середовище [1, 2]. Розчинникам приділяється велика увага в рамках екологічної хімії, оскільки органічні розчинники постійно присутні в процесах фармацевтичного виробництва. Фармацевтична промисловість є одним із найбільших споживачів органічних розчинників на кількість кінцевого продукту [3, 4]. Вони зазвичай використовуються на будь-якому етапі синтезу активних компонентів або допоміжних речовин, а іноді і в процесі виробництва готового лікарського засобу. З токсикологічних міркувань виробники прагнуть мінімізувати кількість розчинників, що застосовуються під час виробництва лікарських засобів. Крім того, що вони не мають терапевтичного значення, вони можуть додатково прискорити розкладання продукту. Вимоги до вмісту органічних розчинників наведені у фармакопеях та настановах ІСН, визначають максимально допустимі кількості органічних розчинників у фармацевтичних продуктах [5–7].

Вибір розчинників для синтезу активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) є окремою темою та вимагає великого обсягу експериментальних досліджень. У синтезі лікарських речовин розчинники становлять більшу частину реакційної маси в хімічному процесі. Тому обмеження їх кількості та вибір розчинників з мінімальним впливом на навколишнє середовище є найефективнішими важелями зменшення впливу активного фармацевтичного інгредієнта на навколишнє середовище. Звичайно, оптимальним є проведення реакцій без розчинника або у водному середовищі, проте це є можливим для досить невеликої кількості органічних реакцій.

Вибір розчинника безпосередньо пов'язаний з безпекою та якістю субстанції, що синтезується. Для мінімізації вмісту розчинників в кінцевій субстанції одним з ключових факторів є вибір природи та кількості розчинника, що забезпечує повноту перебігу реакції, ефективно очищення від домішок в процесі кристалізації та легко відганяється з реакційного середовища.

На АТ «Фармак» для синтезу субстанції Нафазоліну нітрат (торгова назва «Нафтизин») використовуються наступні розчинники: 1,2,4-трихлорбензол, 2-пропанол, а також реактив етаноламін, вміст яких контролюється в фармакопейному продукті за такими критеріями прийнятності:

- етаноламіну – не більше 0,05 %;

- 1,2,4-трихлорбензолу – не більше 0,036 %;
- 2-пропанолу – не більше 0,5 %.

Найбільш токсичним з використовуваних розчинників є 1,2,4-трихлорбензол (далі – 1,2,4-ТХБ). За даними Агенції з охорони довкілля США (U.S. Environmental Protection Agency) 1,2,4-ТХБ належить до групи D «Недостатньо інформації для оцінки канцерогенного потенціалу». В токсикологічних дослідженнях пероральне введення 1,2,4-Трихлорбензолу мишам, самцям та самкам (лінія B6C3F1) сприяло зростанню частоти гепатоцелюлярної карциноми та аденоми. В той же час, існуючі дані не підтверджують мутагенну активність 1,2,4-Трихлорбензолу, та, згідно експертних висновків, канцерогенний потенціал, ймовірно, обумовлений його цитотоксичними ефектами [8]. У піддослідних тварин більшість хлорованих бензолів індукують мікросомальні ферменти печінки і викликають порфірію, гіпертрофію і централобулярний некроз печінки. Хлоровані бензоли можуть викликати пошкодження нирок, зміни слизових оболонок і подразнення верхніх дихальних шляхів, залежно від шляху і часу введення, а також від застосованої дози [9, 10].

Також виробництво та використання трихлорбензолів як розчинників, хімічних проміжних продуктів і носіїв барвників призвело до їх викиду в навколишнє середовище. Трихлорбензоли також можуть потрапляти в навколишнє середовище опосередковано в результаті розкладання вищих хлоробензолів (тетрахлорбензолу, пентахлорбензолу та гексахлорбензолу) та пестициду ліндану (γ -гексахлорциклогексану) [11].

Саме тому контроль розчинників синтезу є актуальним для забезпечення якості та безпечності готової субстанції, а значить і готового лікарського засобу.

Метою роботи є підтвердити максимально повне очищення субстанції Нафазоліну нітрат від розчинників, які використовуються в процесі її виробництва, шляхом встановлення часу проведення конденсації та об'єму відіганого азеотропу, і подальшим визначенням їх кількісного вмісту у кінцевому продукті.

Для проведення реакції використовувалось стандартне скляне лабораторне обладнання (трехгорла колба, насадка для перегонки, зворотній та низхідний холодильники) та комерційно доступні реактиви (в дужках вказані їхні виробники та чистота): альфанафтилоцтова кислота (Shenzhen Nexconn Pharmatechs Ltd, 99,0 %), етилендіамін (Nouryon Functional Chemicals AB, 99,6 %), етилендіамін дихлорхлорид (Merck KGaA, 100,0 %), етаноламін (Sigma Aldrich, 99,8 %), 1,2,4-трихлорбензол (Sigma Aldrich, 99,97 %), 2-пропанол (Sigma Aldrich, 99,9 %), *N,N*-диметилформамід (Sigma Aldrich, 99,9 %), оцтова кислота льодяна (Sigma Aldrich, 99,9 %), кислота хлорна 0,1 М (Merck), кислота хлористоводнева 1 М (Supelco), гідроксид натрію 1 М (Supelco), етанол 96 % (концерн «Укрспирт», 96,3 %).

Для проведення аналізів використовувались наступні прилади: газовий хроматограф Agilent Technologies 7890 В з колонкою кварцевою капілярною РТА-5 (Agilent Technologies), титратор Mettler Toledo Т 70, рН-метр Mettler Toledo Seven Compact S220, вимірювач температури плавлення Mettler Toledo MP-70, ваги аналітичні Mettler Toledo MS104S.

Аналіз проводили відповідно до монографій європейської фармакопеї на дані субстанції (Ph. Eur. 0147 Нафазоліну нітрат та Ph. Eur. 0730 Нафазоліну Гідрохлорид) [12].

Аналіз кількісного вмісту органічних розчинників проводили за допомогою газового хроматографа з полуменево-іонізаційним детектором. Випробовуваний розчин готували з концентрацією 200 мг/мл в *N,N*-диметилформаміді, а розчини порівняння з наступними концентраціями: 1 мг/мл 2-пропанолу, 0,2 мг/мл етаноламіну та 0,072 мг/мл 1,2,4-трихлорбензолу в *N,N*-диметилформаміді.

Під час синтезу Нафтизину на підприємстві АТ «Фармак» технологічний процес складається з наступних послідовних стадій синтезу:

- одержання хлоргідрату 2-(α -нафтилметил)-імідозоліну (Нафтизину гідрохлорид);
- одержання субстанції Нафтизину нітрату технічного;
- одержання Нафтизину нітрату фармакопейного.

Перша стадія полягає у реакції конденсації α -нафтилоцтової кислоти з етилендіаміну гідрохлоридом, яку проводять при відгонці азеотропної суміші 1,2,4-ТХБ та води, яка утворюється при реакції. Для можливості встановлення часу конденсації було проведено лабораторний дослід з використанням 260 мл 1,2,4-ТХБ. Закінчення конденсації контролювали, вимірюючи об'єм відігнутого азеотропу протягом певного періоду часу (Таблиця 1). Як видно з таблиці, загальний час конденсації становив близько 5 годин.

Таблиця 1 Контроль процесу відгонки

Час, год	Температура, °С			Об'єм фракцій відігнутого азеотропу, мл	
	$t_{\text{бани}}$	$t_{\text{маси}}$	$t_{\text{пару}}$	Вода	1,2,4-ТХБ
0	220	178	н/в	0	0
1	212	183	100	6	1,6
1,5	218	190	101	6,4	1,7
2	218	193	83	7,2	1,9
2,5	232	200	106	8,7	2,1
3	256	211	115	10	3,5
3,5	260	211	110	11,5	4,5
4	275	213	213	12	120
4,5	275	213	213	13	124
5	270	213	214	14	130

Технічний напівпродукт (Нафтизину гідрохлорид) кристалізують з водного розчину 2-пропанолу, в якому 1,2,4-ТХБ добре розчинний, що забезпечує видалення його залишкових кількостей з отриманого продукту.

Одержання технічного Нафазоліну нітрату проводять використовуючи етаноламін як основу та азотну кислоту. Залишок етаноламіну, що не прореагував, нейтралізують надлишком азотної кислоти, в результаті чого в ході даної реакції утворюється добре розчинна у воді сіль, що забезпечує відсутність етаноламіну в кінцевому продукті. Згідно таблиці 2 результати кількісного визначення залишкових кількостей розчинників показує їх відсутність у кінцевому продукті. Крім того, зазначених розчинників не було виявлено в жодній з 11 комерційних серій, що підтверджує повне очищення від них на стадіях отримання субстанції. Результати аналізу напівпродукту (Нафтизину гідрохлорид) та кінцевої субстанції (Нафтизину нітрат) наведено у Таблиці 2.

Таблиця 2 Результати контролю напівпродукту та кінцевої субстанції

Показники якості	Субстанція	
	Напівпродукт: Нафтизину гідрохлорид	Кінцева субстанція: Нафтизину нітрат
Температура плавлення	257,9 °С	169,8 °С
Втрата в масі при висушуванні	0,55 %	0,3 %
pH	н/в	6,24
Кількісне визначення	99,8 %	100,1 %
Залишкові кількості органічних розчинників - 1,2,4-ТХБ - етаноламін - 2-пропанол	н/в	н.м.в.* н.м.в. н.м.в.

*: н.м.в. – нижче межі виявлення.

Як видно з Таблиці 2, відсутність 1,2,4-ТХБ (на рівні нижче межі виявлення) у субстанції Нафтизину нітрат фармакопейний підтверджує, що контроль об'єму азеотропу при відгонці позитивно впливає на якість кінцевого продукту.

У даній роботі підтверджено повне очищення субстанції Нафазоліну нітрат від розчинників, які використовуються при її виробництві, шляхом контролю об'єму відігнутого азеотропу на стації конденсації. Проведений аналіз кількісного вмісту розчинників в готовій субстанції методом газової хроматографії підтверджує їхню повну відсутність.

Список літературних джерел

1. Anastas, P.T.;Williamson, T.C., Eds.; Green Chemistry: Frontiers in Benign Chemical Syntheses and Processes;Oxford University Press: Oxford, UK, 1998.
2. Anastas, P.;Warner, J., Eds.; Green Chemistry: Theory and Practice;Oxford University Press: Oxford, UK, 1998.
3. Constable, D.J.C., Jimenez-Gonzalez, C., and Henderson, R.K. (2007). Perspective on solvent use in the pharmaceutical industry. Org. Process. Res. Dev. 11, 133–137. <https://doi.org/10.1021/op060170h>.
4. Dunn Peter, J., Wells Andrew, S., and Williams, Michael T. (2010). Future trends for green chemistry in the pharmaceutical industry. Green Chemistry in the Pharmaceutical Industry – in: Green Chemistry in the Pharmaceutical Industry; editors: Peter J. Dunn, Andrew S. Wells, and Michael T. Williams (Wiley Online Books). <https://doi.org/10.1002/9783527629688.ch16>.
5. ICH Q3C Guideline, Impurities: Residual solvents.
6. United States Pharmacopeia. Residual Solvents <467>.
7. European Pharmacopoeia 11th Edition, 2.4.24. Identification and control of residual solvents.
8. Provisional Peer-Reviewed Toxicity Values for 1,2,4-Trichlorobenzene (CASRN 120-82-1) EPA/690/R-09/065F Final 6-16-2009.
9. T. R. Torkelson, V. K. Rowe in G. D. Clayton, F. L. Clayton (eds.): Patty's Industrial Hygiene and Toxicology, 3rd ed., vol. 2 B, Wiley-Interscience, New York 1981, pp. 3433–3601.
10. American Conference of Governmental Industrial Hygienists Inc. Documentation of the Threshold Limit Values 1980 (With Annual Supplements) 6500 Glenway Bldg. D-5, Cincinnati, OH 45211.
11. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp199-c2.pdf>.
12. European Pharmacopoeia (2023). Available at: <https://pheur.edqm.eu/>