

Національний фармацевтичний університет
Міністерство охорони здоров'я України

Національний фармацевтичний університет
Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Соломінчук Тетяна Миколаївна

УДК 542.057:543.062:615.451.2.014

ДИСЕРТАЦІЯ

**Імплементація принципів «зеленої хімії» у розробку промислової технології
синтезу АФІ похідних 4,5-дигідро-1H-імідазолу**

226 – Фармація, промислова фармація

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

Т.М. Соломінчук

Науковий керівник Георгіянц Вікторія Акопівна, доктор фармацевтичних наук,
професор

Харків 2024

АНОТАЦІЯ

Соломінчук Т.М. Імплементация принципів «зеленої хімії» у розробку промислової технології синтезу АФІ похідних 4,5-дигідро-1Н-імідазолу. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація» (22 – Охорона здоров'я). – Національний фармацевтичний університет, МОЗ України, Харків, 2024.

Дисертація присвячена оптимізації промислової технології синтезу симпатоміметичних активних фармацевтичних інгредієнтів похідних 4,5-дигідро-1Н-імідазолу – нафазоліну нітрату, нафазоліну гідрохориду та ксилометазоліну основи з урахуванням принципів «зеленої хімії».

У *першому розділі* систематизовано наведені в літературі дані щодо різноманітних способів «озеленення» хімічних синтезів, які застосовуються великими фармацевтичними компаніями. Узагальнено літературні дані щодо використання нових хімічних технологій, таких як потокова або фотохімія, хімію-та біокаталіз, використання ультразвуку та наведено фактичні приклади їх використання для синтезу активних фармацевтичних інгредієнтів. Оцінено важливість вибору розчинників синтезу, їх вплив на навколишнє середовище та їх утилізація чи регенерація з повторним використанням. Узагальнено приклади регенерації відпрацьованих органічних розчинників, як один з принципів «зеленої хімії». Проведено критичний аналіз відомих методів синтезу нафазоліну, визначено їх переваги та недоліки. Наведено загальну інформацію про використання препаратів ксилометазоліну та перспективність впровадження у виробництво основи ксилометазоліну для фармацевтичної розробки стабільних формуляцій з ліпофільними субстанціями.

У *другому розділі* проаналізовано недоліки традиційної технології синтезу нафазоліну, спроб її удосконалення та «озеленення». Визначено основні фактори, що спричиняють низький вихід та утворення великої кількості домішок солей

нафазоліну. За результатами аналізу даних обґрунтовано методологію досліджень, створено «дерево рішень» щодо вибору напрямків досліджень під час модифікації технології синтезу нафазоліну гідрохлориду і нафазоліну нітрату. Обґрунтовано доцільність промислового одержання основи ксилометазоліну шляхом нейтралізації його хлористоводневої солі, визначено основні етапи досліджень щодо розробки технології синтезу ксилометазоліну та індикатори їх ефективності. Наведено основні методи досліджень, узагальнено та наведено список вихідних речовин та матеріалів, які використовуються для синтезу. Наведено технології синтезу нафазоліну гідрохлориду, нафазоліну нітрату, та ксилометазоліну основи, розроблені методики контролю залишкових кількостей органічних розчинників (1,2,4-трихлорбензолу, етаноламіну та 2-пропанолу) в нафазоліні нітраті, розроблену специфікацію та розроблені методики визначення супровідних домішок та кількісного вмісту ксилометазоліну основи. Описано методологію проведення валідації розроблених аналітичних методик. Описано методику проведення регенерації 1,2,4-трихлорбензолу. Описано методику контролю вмісту води в 1,2,4-трихлорбензолі та її валідацію.

У *третьому розділі* представлені результати експериментальних досліджень з розробки та масштабування технології синтезу нафазоліну нітрату та нафазоліну гідрохлориду шляхом модифікації традиційної схеми АТ Фармак. Значущою зміною технології стало використання на стадії конденсації розчинника, що водночас забезпечує необхідну температуру для проходження реакції конденсації та дозволяє уникнути осмолення. Проведено теоретичне обґрунтування (до уваги брали температуру кипіння, змішування з водою, токсичність) та експериментальні дослідження щодо вибору розчинника. В експерименті брали до уваги виходи напівпродукту – нафтилацетилетилендіаміну та привіну, визначені в процесі реакції методом рідинної хроматографії. За результатами експериментальних досліджень визначено, що розчинником, який забезпечує найбільш повне проходження реакції з утворення привіну, є 1,2,4-трихлорбензол. Його використання дозволило збільшити вихід привіну більш ніж у 4 рази у порівнянні з традиційною технологією. Надано обґрунтування вибору інших вихідних речовин

(етилендіаміну, етилендіаміну дигідрохлориду та етаноламіну). Внесено зміни до стадії нейтралізації привіну та одержання нітрату. На цьому етапі замінено водний розчин натрію гідроксиду на надлишок етаноламіну, розчинником обрано 2-пропанол. Такі зміни надалі сприяють збільшенню виходу кінцевого продукту. Введено обов'язковий контроль рН при завантаженні азотної кислоти, що забезпечило повноту перебігу реакції. Визначено необхідні співвідношення сировини синтезу. Експериментально визначено оптимальні умови кристалізації нафазоліну нітрату: співвідношення нафазолін-вода 1:2, температура – 15 °С. Після перекристалізації нафазолін має високу чистоту, відповідний розмір частинок, об'ємні частинки, хорошу плинність, однорідність. Якість кінцевого продукту відповідала вимогам монографії *Ph. Eur. 01/2008:0147 «Naphazoline nitrate»*. Вміст домішок в субстанції, одержаній за оптимізованою технологією був менше 0,1%, а кількісний вміст основної речовини в нафазоліні нітраті становив 100,0%, в той час, як ці показники за результатами традиційної технології синтезу становили близько 0,5% та 98,7% відповідно.

Розроблено технологію очистки проміжного продукту синтезу привіну для одержання нафазоліну гідрохлориду фармакопейної якості. Подвійна кристалізація нафазоліну гідрохлориду з води забезпечила належну якість субстанції, яка відповідала вимогам монографії *Ph. Eur. 01/2009:0730 «Naphazoline hydrochloride»*. Вихід нафазоліну гідрохлориду з двома очистками становив близько 50% на α -НОК, в той час, як за традиційною технологією – 16,66%, а з регенерацією маточників – близько 24,66%.

Уперше проведено оцінку ризиків щодо шкідливості речовин, застосованих у модифікованій технології синтезу. Найбільший RPN мав 1,2,4-трихлорбензол, проте саме його використання забезпечує значне збільшення виходу цільових продуктів та мінімізацію утворення відходів синтезу. Для зменшення токсичного впливу 1,2,4-трихлорбензолу на навколишнє середовище розроблено технологію регенерації розчинника в процесі виробництва. Досліджено вплив регенованого 1,2,4-трихлорбензолу на якість нафазоліну нітрату у порівнянні зі свіжим розчинником. Досліджено стабільність регенованого 1,2,4-трихлорбензолу за

двох режимів: довгострокового $(25\pm 2)^{\circ}\text{C}/(60\pm 5)\% \text{ RH}$ та прискореного $(40\pm 2)^{\circ}\text{C}/(75\pm 5)\% \text{ RH}$. Експериментально доведено його стабільність протягом як мінімум 6 місяців. Дослідження можливого впливу регенованого розчинника на властивості кінцевого продукту показали відсутність відмінностей в поліморфній формі та профілі домішок в субстанції, напрацьованій на свіжому та регенованому розчинниках. Було проведено порівняльний контроль якості зразків субстанції, напрацьованих на обох розчинниках та показано відповідність всіх серій вимогам монографії *Ph. Eur. 01/2008:0147 «Naphazoline nitrate»*.

Розроблено і валідовано методику контролю показника «ралишкові кількості органічних розчинників», а саме 1,2,4-трихлорбензолу, етаноламіну та 2-пропанолу у нафазоліну нітраті методом газової хроматографії. Результати валідації показали відповідність встановленим критеріям прийнятності. Одержані результати контролю 11 комерційно-валідаційних серій показали їх відсутність на межі виявлення.

Встановлено стандартизовані вимоги та розроблено методику визначення води у розчиннику синтезу – 1,2,4-трихлорбензолі. Методика відповідає встановленим вимогам і може використовуватись для визначення вмісту води напівмікрометодом в 1,2,4-трихлорбензолі та 1,2,4-трихлорбензолі регенованому.

Проведено оцінку переваг технології при застосуванні регенованого розчинника. Встановлено, що завдяки проведенню процесу регенерації розчинника було зменшено кількість відходів (5 кг на 1 кг продукту). Регенерація розчинника проводиться в середньому 3-4 рази, оскільки для синтезу змішують свіжий та регенований розчинник у співвідношенні 1:1,2 відповідно. Тобто за 3-4 цикли регенерації 1,2,4-ТХБ повністю оновлюється. А це означає, що завдяки регенерації та повторному використанню 1,2,4-трихлорбензолу для синтезу нафазоліну, вплив на навколишнє середовище суттєво знижується, що відповідає принципам «зеленої хімії». Загальна оцінка модифікованої технології синтезу показала зменшення відходів у порівнянні з традиційною технологією, що підтверджується зниженням

Е-фактору з 263 до 37, тобто ефективність модифікованої технології зросла у 7 разів.

Для оптимізованої технології синтезу солей нафазоліну визначено критичні параметри технологічного процесу та проведено його валідацію. Доведено, що контроль визначених критичних параметрів забезпечує повне очищення від можливих домішок які можуть утворюватися під синтезу та переноситися в кінцеві продукти і гарантує їх належну якість. Доведено прийнятність запропонованої технології для одержання субстанції належної якості. Під час масштабування модифікованої технології синтезу нафазоліну нітрату і нафазоліну гідрохлориду було продемонстровано і підтверджено, що параметри технологічного процесу забезпечують однорідність розподілу активної речовини в субстанціях; технологічне обладнання забезпечує відтворюваність параметрів технологічного процесу в установленому діапазоні, і це приводить до належного рівня якості проміжних і готових продуктів; кваліфікація виробничого персоналу і дотримання ним приписаних параметрів забезпечують відтворюваність і стандартність показників якості субстанцій відповідно до нормативної документації.

В четвертому розділі описано розробку методики одержання ліпофільної форми ксилометазоліну – ксилометазоліну основи. Як вихідний матеріал було обрано доступну на підприємстві сировину – ксилометазоліну гідрохлорид. Для нейтралізації використовували 2% розчин гідроксиду натрію. Було встановлене оптимальне співвідношення реагентів: 4,6 моль ксилометазоліну гідрохлориду на 4,5 моль розчину гідроксиду натрію. Критичним параметром під час проведення реакції був показник «Хлориди», відсутність яких під час контролю вказувало на повне проходження реакції та утворення ксилометазоліну основи. Встановлене нормування для вмісту хлоридів було не більше 200 ppm. Експериментально визначено оптимальний температурно-часовий режим сушки: температура сушки становила 25–30 °С, час - 7–8 годин. Такі умови сушки не призводили до утворення домішок чи деградації субстанції. Вихід за цих умов становив близько 89 %. Для підтвердження структури одержаного продукту використовували методи ЯМР-спектроскопії, хромато-мас-спектрометрії та елементного аналізу.

Оскільки ЄФ не містить монографії на ксилометазолін, нами було здійснено стандартизацію одержаної субстанції. При цьому були модифіковані та адаптовані методики, наведені у монографії *Ph. Eur.* 01/2008:1162 «*Xylometazoline hydrochloride*». До ВСП введено нові показники у порівнянні з монографією ЄФ – визначено «Температуру плавлення» та додано тест «Хлориди». Оцінку розчинності здійснено у воді *P*, етанолі (96%) *P*, ацетоні *P*, хлороформі *P* та в гексані *P*. Через відсутність стандартного зразка на дану АФІ, для проведення ідентифікації методом ІЧ-спектроскопії було одержано референтний ІЧ-спектр, який було додано у ВСП. Другий тест ідентифікації проводили згідно *Ph. Eur.* 2.2.25 (адсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовому і видимому діапазоні) з заміною розчинника. Змінено розчинники та відповідно еталонні розчини та проведення тесту «Прозорість та кольоровість розчину». Внесено зміни в методику контролю показника «Супровідні домішки»: зменшено об'єм фосфатного буфера з 70 об'ємів до 60 об'ємів і відповідно збільшено об'єм ацетонітрилу з 30 об'ємів до 40, також змінено градієнт для даної методики. Для контролю показника «Кількісне визначення» в методиці було змінено співвідношення розчинників оцтова кислота – оцтовий ангідрид. У зв'язку з внесенням змін було проведено валідацію аналітичних методик контролю якості «Супровідні домішки» та «Кількісне визначення». Результати валідації показали, що розроблені методики відповідають критеріям прийнятності та можуть використовуватися для контролю субстанції ксилометазоліну основи. За результатами проведених досліджень зі стандартизації було розроблено та затверджено внутрішню специфікацію на основу ксилометазоліну.

Результати контролю якості одержаної субстанції показали відповідність вимогам внутрішньої специфікації.

Дослідження стабільності ксилометазоліну основи, проведені за режимів довгострокового та прискореного досліджень, показують відсутність помітної деградації протягом принаймні 12 місяців, що за відсутності значних змін при прискореному дослідженні дозволяє екстраполювати на термін придатності до 24 місяців. Екстраполяцію проведено для основних показників якості: «кількісне

визначення», «втрата в масі при висушуванні», «температура плавлення». Результати контролю стабільності за довгострокового та прискореного режимів відповідають вимогам внутрішньої специфікації, що дозволило встановити термін придатності 2 роки.

Ключові слова: нафазоліну нітрат, нафазоліну гідрохлорид, ксилометазолін, синтез, «зелена хімія», контроль якості, стандартизація, технологія, валідація.

Список публікацій здобувача:

[1] Solominchuk T, Rudiuk V, Sidorenko L, Mishchenko V, Georgiyants V. Modification and scaling of industrial synthesis of naphazoline nitrate substance using green chemistry approaches. *Journal of Research in Pharmacy*. 2024. Vol. 28 (3), P. 661–673. **(Scopus, Q3)** doi: <http://dx.doi.org/10.29228/jrp.728> (Особистий внесок – брала участь в плануванні та проведенні експерименту, узагальненні результатів та підготовці статті).

[2] Solominchuk, T., Rudiuk, V., Sidorenko, L., Kobzar, N., Rakhimova, M., Vislous, O., & Georgiyants, V. Solvents in the industrial synthesis of naphazoline nitrate: implementation of the principles of Green chemistry and analysis. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2024. Vol. 1 (47), P. 86–98. **(Scopus, Q3)** doi: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.291468> (Особистий внесок здобувача – аналіз літературних джерел, планування та проведення експериментальних досліджень, статистична обробка даних, аналіз результатів, формування висновків, підготовка статті до друку; Рудюк В.В. – допомога в організації експериментальних досліджень; Сидоренко Л.В. – участь у формуванні цілей дослідження; Рахімова М.В. – участь в аналізі літературних джерел; Віслоус О.О. – участь в аналізі даних; Кобзар Н.П. – участь в аналізі літературних джерел; Георгіянц В.А. – участь у плануванні експерименту, обговоренні результатів).

[3] Solominchuk, T., Rudiuk, V., Smielova, N., Deyneka, A., Nesteruk, T., & Georgiyants, V. Xylometazoline base suitable for use in lipophilic drug products: development of production technology and analytical methods for quality control. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2024. Vol. 4 (50), P. 14–22. **(Scopus,**

Q3) doi: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.310656> (Особистий внесок здобувача – аналіз літературних джерел, планування та проведення експериментальних досліджень, статистична обробка даних, аналіз результатів, формування висновків, підготовка статті до друку; Рудюк В.В. – допомога в організації експериментальних досліджень; Сметлова Н.М. – участь у плануванні дослідження; Дейнека А.С. – участь в аналізі літературних джерел; Нестерук Т.М. – участь в аналізі літературних джерел; Георгіянц В.А. – участь у плануванні експерименту та обговоренні результатів).

[4] Соломинчук Т. Н., Рудюк В. В., Георгіянц В. А.. Использование 1,2,4-трихлорбензола в качестве растворителя для синтеза субстанции нафазолина нитрата с учетом принципов «зеленой химии». *Приоритеты фармации и стоматологии: от теории к практике* : матер. IX Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. памяти проф. Кияшева Даулеткелды Каримовича, в рамках «90-летия Казахского Национального медицинского университета им. С. Д. Асфендиярова», г. Алматы, 27 нояб. 2020 г. Алматы, 2020. С. 165–166.

[5] Соломінчук Т. М., Рудюк В. В., Георгіянц В. А.. Імплементация концепції «quality by design» та принципів «зеленої хімії» при промисловому синтезі нафазоліну нітрату. *Управління якістю в фармації*: матеріали XIV наук.-практ. конф., м. Харків, 22 трав. 2020 р. – Х. : НФаУ, 2020. С. 166–167.

[6] Соломінчук Т. М., Рудюк В. В., Георгіянц В. А.. Використання 1,2,4-трихлорбензолу в якості розчинника для синтезу субстанції нафазоліну нітрат з врахуванням принципів «зеленої хімії». *Записки Української науково-дослідницької асоціації*: тези доповідей Всеукраїнської конференції наукових дослідників, м. Львів, 19-25 вересня 2021 р. – Львів : ЛНУ імені Івана Франка, 2021. С. 113.

[7] Соломінчук Т.М., Рудюк В.В., Сидоренко Л.В., Міщенко В.А., Георгіянц В.А.. Розчинники в синтезі субстанції нафазоліну нітрат: проблеми та їх вирішення. *Modern chemistry of medicines*: матеріали Міжнародної Internet-конференції «Modern chemistry of medicines», м. Харків, 18 трав. 2023 р. – Х. : НФаУ, 2023. С. 234.

[8] Соломінчук Т.М., Рудюк В.В., Сидоренко Л.В., Георгіянц В.А.. Принципи «зеленої хімії» під час розробки промислової технології синтезу нафазоліну нітрату. XI Міжнародна науково-практична інтернет-конференція здобувачів вищої освіти та молодих учених «Хімія і сучасні технології» / тези доповідей, м. Дніпро, 06-07 грудня. – У 6-и томах. – Т. II. – Дніпро: ДВНЗ УДХТУ. 2023. С. 82.

[9] Соломінчук Т.М., Рудюк В.В., Сидоренко Л.В., Георгіянц В.А.. Визначення технологічних параметрів процесу виробництва субстанції нафазоліну нітрату з метою зменшення вмісту залишкових розчинників. Збірник наукових праць VII Міжнародної науково-практичної конференції «Хімічна технологія: наука, економіка та виробництво», м. Шостка, 22-24 листопада 2023 р. – Суми : Сумський державний університет, 2023. С. 171–174.

[10] Соломінчук Т.М., Рудюк В.В., Георгіянц В.А.. Одержання ліпофільної форми ксилометазоліну. *Актуальні питання створення нових лікарських засобів: матеріали XXX міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених та студентів*, м. Харків, 17-19 квітня 2024 р. – Х. : НФаУ, 2024. С. 34.

[11] T.M. Solominchuk, V.V. Rudiuk, L.V. Sidorenko, V.A. Georgiyants. Synthesis of Xylometazoline Suitable for Lipophilic Dosage Forms. International Conference «*Contemporary Pharmacy: Issues, Challenges and Expectations 2024*», Lithuania, Kaunas, 22 March 2024, P. 107.

[12] Соломінчук Т.М., Рудюк В.В., Георгіянц В.А.. Валідація методики кількісного визначення вмісту води в 1,2,4-трихлорбензолі. *Modern chemistry of medicines: матеріали Міжнародної Internet-конференції «Modern chemistry of medicines»*, м. Харків, 25 вересня 2024 р. – Х. : НФаУ, 2024. С. 124.

[13] Соломінчук Т.М., Рудюк В.В., Георгіянц В.А.. Визначення критичних етапів синтезу солей нафазоліну та валідація технологічного процесу. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології: Збірник наукових матеріали IV Міжнародної наук.-практ. конф.*, м. Харків, 25 жовтня 2024 р. – Х. : НФаУ, 2024. С. 267–268.

ANNOTATION

Solominchuk T.M. Implementation of the principles of "green chemistry" in the development of industrial technology for the synthesis of API derivatives of 4,5-dihydro-1H-imidazole. – Qualifying scientific work with manuscript rights.

Dissertation for obtaining the scientific degree of Doctor of Philosophy in specialty 226 "Pharmacy, industrial pharmacy" (22 – Health care). – National Pharmaceutical University, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2024.

The dissertation is devoted to the optimization of the industrial technology of synthesis of sympathomimetic active pharmaceutical ingredients of 4,5-dihydro-1H-imidazole derivatives – naphazoline nitrate, naphazoline hydrochloride and xylometazoline base, taking into account the principles of "green chemistry".

The first chapter systematizes the data given in the literature on various ways of "greening" chemical syntheses, which are used by large pharmaceutical companies. Literature data on the use of new chemical technologies, such as flow or photochemistry, chemo- and biocatalysis, the use of ultrasound, and actual examples of their use for the synthesis of active pharmaceutical ingredients are summarized. The importance of the choice of synthesis solvents, their impact on the environment and their disposal or regeneration with repeated use is evaluated. Examples of regeneration of spent organic solvents are summarized as one of the principles of "green chemistry". A critical analysis of known methods of synthesis of naphazoline was carried out, their advantages and disadvantages were determined. General information on the use of xylometazoline preparations and the prospect of introducing xylometazoline base into production for the pharmaceutical development of stable formulations with lipophilic substances are given.

The second chapter analyzes the shortcomings of the traditional technology of naphazoline synthesis, attempts to improve it and "greening". The main factors causing the low yield and the formation of a large number of impurities of naphazoline salts have been determined. Based on the results of the data analysis, the research methodology was substantiated, a "decision tree" was created regarding the choice of research directions during the modification of the synthesis technology of naphazoline hydrochloride and

naphazoline nitrate. The expediency of industrial production of xylometazoline base by neutralization of its hydrogen chloride salt is substantiated, the main stages of research on the development of xylometazoline synthesis technology and indicators of their effectiveness are determined. The main methods of research are presented, the list of starting substances and materials used for synthesis is summarized and given. Technologies for the synthesis of naphazoline hydrochloride, naphazoline nitrate, and xylometazoline base are presented, methods of controlling residual solvents (1,2,4-trichlorobenzene, ethanolamine and 2-propanol) in naphazoline nitrate are developed, a developed specification and developed methods for determining related substances and assay of xylometazoline base. The methodology of validation of the developed analytical methods is described. The method of regeneration of 1,2,4-trichlorobenzene is described. The technique of controlling the water content in 1,2,4-trichlorobenzene and its validation is described.

The third chapter presents the results of experimental studies on the development and scaling of the technology for the synthesis of naphazoline nitrate and naphazoline hydrochloride by modifying the traditional JSC Farmak scheme. A significant change in technology was the use of a solvent at the condensation stage, which at the same time provides the necessary temperature for the condensation reaction and avoids tar formation. Theoretical substantiation was carried out (boiling temperature, mixing with water, toxicity) and experimental studies on the choice of solvent were taken into account. In the experiment, we took into account the yields of the semi-product – naphthylacetylenediamine and pryvine, determined during the reaction by the method of liquid chromatography. According to the results of experimental studies, it was determined that 1,2,4-trichlorobenzene is the solvent that ensures the most complete course of reaction with the formation of pryvine. Its use made it possible to increase the yield of pryvine by more than 4 times compared to traditional technology. The justification for the choice of other starting materials (ethylenediamine, ethylenediamine dihydrochloride and ethanolamine) is provided. Changes have been made to the stage of neutralization of pryvine and production of nitrate. At this stage, the aqueous solution of sodium hydroxide was replaced by an excess of ethanolamine, and 2-propanol was chosen

as the solvent. Such changes further contribute to increasing the yield of the final product. Mandatory pH control was introduced when loading nitric acid, which ensured completeness of the reaction. The necessary ratios of synthesis raw materials have been determined. Optimal conditions for the crystallization of naphazoline nitrate were determined experimentally: naphazoline-water ratio 1:2, temperature – 15°C. After recrystallization, naphazoline has high purity, appropriate particle size, bulky particles, good fluidity, and homogeneity. The quality of the final product met the requirements of the monograph *Ph. Eur. 01/2008:0147 "Naphazoline nitrate"*. The content of impurities in the substance obtained by the optimized technology was less than 0.1%, and the assay of the main substance in naphazoline nitrate was 100.0%, while these indicators according to the results of the traditional synthesis technology were about 0.5% and 98.7% respectively.

A technology for purification of the intermediate product of pryvine synthesis to obtain naphazoline hydrochloride of pharmacopoeial quality has been developed. Double crystallization of naphazoline hydrochloride from water ensured the proper quality of the substance, which met the requirements of the monograph *Ph. Eur. 01/2009:0730 "Naphazoline hydrochloride"*. The yield of naphazoline hydrochloride with two purifications was about 50% for α -NAA, while it was 16.66% with traditional technology, and with mother liquors regeneration it was about 24.66%.

For the first time, a risk assessment was carried out regarding the harmfulness of substances used in the modified synthesis technology. The largest RPN was 1,2,4-trichlorobenzene, however, its use provides a significant increase in the yield of target products and minimization of synthesis waste generation. To reduce the toxic effect of 1,2,4-trichlorobenzene on the environment, a solvent regeneration technology was developed in the production process. The influence of regenerated 1,2,4-trichlorobenzene on the quality of naphazoline nitrate in comparison with fresh solvent was studied. The stability of regenerated 1,2,4-trichlorobenzene was studied under two conditions: long-term $(25\pm 2)^{\circ}\text{C}/(60\pm 5)\% \text{ RH}$ and accelerated $(40\pm 2)^{\circ}\text{C}/(75\pm 5)\% \text{ RH}$. Its stability has been experimentally proven for at least 6 months. Studies of the possible influence of the regenerated solvent on the properties of the final product showed no differences in the

polymorphic form and profile of impurities in the substance developed on fresh and regenerated solvents. A comparative quality control of substance samples developed in both solvents was carried out and compliance of all batches with the requirements of the monograph *Ph. Eur. 01/2008:0147 "Naphazoline nitrate"* was shown.

The method for controlling the indicator "Residual solvents", namely 1,2,4-trichlorobenzene, ethanolamine and 2-propanol in naphazoline nitrate by the gas chromatography method, was developed and validated. The validation results showed compliance with the established acceptance criteria. The obtained control results of 11 commercial validation batches showed their absence at the limit of detection.

Standardized requirements were established and a method for determining water in the synthesis solvent – 1,2,4-trichlorobenzene was developed. The method meets the established requirements and can be used to determine the water content in 1,2,4-trichlorobenzene and regenerated 1,2,4-trichlorobenzene using the semi-micro method.

An assessment of the advantages of the technology when using a regenerated solvent was carried out. It was established that due to the solvent regeneration process, the amount of waste was reduced (5 kg per 1 kg of product). Regeneration of the solvent is carried out on average 3-4 times, since fresh and regenerated solvent are mixed for synthesis in a ratio of 1:1.2 respectively. That is, in 3-4 cycles of regeneration, 1,2,4-TCB is completely renewed. And this means that thanks to the regeneration and reuse of 1,2,4-trichlorobenzene for the synthesis of naphazoline, the impact on the environment is significantly reduced, which corresponds to the principles of "green chemistry". The overall assessment of the modified synthesis technology showed a reduction in waste compared to the traditional technology, which is confirmed by a decrease in the E-factor from 263 to 37, that is, the efficiency of the modified technology has increased by 7 times.

For the optimized technology of the synthesis of naphazoline salts, the critical parameters of the technological process were determined and its validation was carried out. It has been proven that the control of the defined critical parameters ensures complete purification from possible impurities that can be formed during synthesis and transferred to the final products and guarantees their proper quality. The acceptability of the proposed technology for obtaining a substance of appropriate quality has been proven. During the

scaling of the modified synthesis technology of naphazoline nitrate and naphazoline hydrochloride, it was demonstrated and confirmed that the parameters of the technological process ensure the homogeneity of the distribution of the active substance in the substances; technological equipment ensures the reproducibility of technological process parameters in the established range, and this leads to the appropriate level of quality of intermediate and finished products; the qualification of the production personnel and compliance with the parameters assigned by them ensure the reproducibility and standardization of the quality indicators of the substances in accordance with the regulatory documentation.

The fourth chapter describes the development of a method for obtaining a lipophilic form of xylometazoline - xylometazoline base. Xylometazoline hydrochloride, a raw material available at the enterprise, was chosen as the starting material. A 2% solution of sodium hydroxide was used for neutralization. The following ratio was established: 4.6 mol of xylometazoline hydrochloride per 4.5 mol of sodium hydroxide solution. A critical parameter during the reaction was the «Chlorides» parameter, the absence of which during control indicated the complete completion of the reaction and the formation of xylometazoline base. The established limit for chlorides content was no more than 200 ppm. The optimal drying temperature and time regime was determined experimentally: the drying temperature was 25–30 °C, the time was 7–8 hours. Such drying conditions did not lead to the formation of impurities or degradation of the substance. The yield under these conditions was about 89%. To confirm the structure of the obtained product, the methods of NMR spectroscopy, chromatography-mass spectrometry, and elemental analysis were used.

Since the EP does not contain a monograph on xylometazoline, we standardized the obtained substance. At the same time, the methods given in the monograph of *Ph. Eur.* 01/2008:1162 "*Xylometazoline hydrochloride*". New indicators compared to the EP monograph were introduced to the ISP – the "Melting point" was determined and the "Chlorides" test was added. Solubility was evaluated in *water R*, *ethanol (96%) R*, *acetone R*, *chloroform R* and *hexane R*. Due to the lack of a standard sample for this API, a reference IR-spectrum was obtained for identification by IR-spectroscopy, which was

added to the ISP. The second identification test was performed according to *Ph. Eur.* 2.2.25 (absorption spectrophotometry in the ultraviolet and visible range) with replacement of the solvent. Solvents and, accordingly, reference solutions and the "Appearance of solution" test have been changed. Changes were made to the method for controlling the "Related substances" indicator: the volume of phosphate buffer was reduced from 70 volumes to 60 volumes and the volume of acetonitrile was increased from 30 volumes to 40, and the gradient for this method was also changed. To control the "Assay" indicator, the ratio of solvents acetic acid – acetic anhydride was changed in the methodology. In connection with the introduction of changes, the analytical methods of quality control "Related substances" and "Assay" were validated. The results of the validation showed that the developed methods meet the acceptance criteria and can be used to control the base xylometazoline substance. Based on the results of standardization studies, an internal specification based on xylometazoline was developed and approved.

The results of quality control of the obtained substance showed compliance with the requirements of the internal specification.

Studies of the stability of xylometazoline base, conducted under the regimes of long-term and accelerated studies, show the absence of noticeable degradation for at least 12 months, which, in the absence of significant changes in the accelerated study, allows extrapolation to a shelf-life of up to 24 months. Extrapolation was carried out for the main quality indicators: "assay", "loss on drying", "melting point". The results of stability control under long-term and accelerated modes meet the requirements of the internal specification, which allowed to establish a shelf-life of 2 years.

Key words: naphazoline nitrate, naphazoline hydrochloride, xylometazoline, synthesis, "green chemistry", quality control, standardization, technology, validation.

ЗМІСТ

Анотація	2
Список публікацій здобувача.....	8
Annotation	11
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	20
ВСТУП.....	22
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ ПІДХОДИ ТА ВИМОГИ ДО ЯКОСТІ ТА БЕЗПЕКИ ПРОМИСЛОВОГО ВИРОБНИЦТВА АКТИВНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ІНГРЕДІЄНТІВ (Огляд літератури)	30
1.1 Основні принципи «зеленої хімії» в синтезі АФІ	31
1.2 Розчинники в фармацевтичному виробництві та їх регенерація	38
1.3 Загальні властивості та способи одержання АФІ похідних 4,5-дигідро- 1Н-імідазолу	41
1.3.1 Загальні відомості про солі нафазоліну.....	41
1.3.2 Загальні відомості про ксилометазолін та перспективи створення препаратів в комбінаціях з іншими речовинами.....	45
Резюме до розділу 1	47
РОЗДІЛ 2 ДИЗАЙН ДОСЛІДЖЕННЯ, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.....	48
2.1 Традиційний спосіб одержання солей нафазоліну	48
2.1.1 Синтез та очищення привіну.....	48
2.1.2 Традиційний спосіб синтезу нафазоліну нітрату.....	51
2.2 Дизайн дослідження	53
2.2.1 Планування досліджень з удосконалення синтезу солей нафазоліну	53
2.2.2 Планування досліджень з синтезу основи ксилометазоліну.....	55
2.3 Опис виробничого процесу одержання АФІ похідних 4,5-дигідро- 1Н-імідазолу	57
2.3.1 Вихідна сировина та обладнання, що використовується в синтезі солей нафазоліну	57

2.3.2 Промислова технологія одержання нафазоліну нітрату	58
2.3.3 Промислова технологія одержання нафазоліну гідрохлориду	60
2.3.4 Промислова технологія одержання ксилометазоліну основи	60
2.4 Аналітичні методи контролю якості	61
2.4.1 Контроль якості нафазоліну нітрату і нафазоліну гідрохлориду	61
2.4.2 Контроль ксилометазоліну основи	64
2.4.3 Контроль водного розчину гідроксиду натрію	70
2.5 Валідація аналітичних методик	70
2.5.1 Валідація методики залишкових кількостей органічних розчинників в нафазоліні нітраті	70
2.5.2 Валідація методики супровідні домішки для ксилометазоліну основи	71
2.5.3 Валідація методики кількісне визначення для ксилометазоліну основи	72
2.5.4 Валідація методики визначення води в 1,2,4-ТХБ	73
2.6 Проведення регенерації 1,2,4-ТХБ	74
Висновки до розділу 2	75
РОЗДІЛ 3 ОПТИМІЗАЦІЯ ТЕХНОЛОГІЇ СИНТЕЗУ СОЛЕЙ НАФАЗОЛІНУ	76
3.1 Оптимізація технології синтезу нафазоліну нітрату з використанням принципів «зеленої хімії»	76
3.1.1 Обґрунтування вибору розчинника синтезу	77
3.1.2 Обґрунтування вибору реагенту для одержання гідрохлориду	81
3.1.3 Обґрунтування вибору основи	82
3.1.4 Кристалізація кінцевого продукту	83
3.1.5 Загальна схема модифікованої технології синтезу та показники якості нафазоліну нітрату	84
3.2 Очистка привіну для одержання нафазоліну гідрохлориду фармакопейного з використанням принципів «зеленої хімії»	87
3.3 Розробка регенерації розчинника	90
3.3.1 Порівняння якості регенованого 1,2,4-ТХБ з якістю свіжого	92

3.3.2 Дослідження стабільності 1,2,4-ТХБ регенованого	93
3.3.3 Дослідження впливу регенованого 1,2,4-ТХБ на кристалічну структуру АФІ	94
3.3.4 Контроль якості субстанції	96
3.3.5 Порівняння профілів домішок	98
3.3.6 Валідація аналітичних методик	99
3.3.6.1 Валідація аналітичної методики кількісного визначення вмісту залишкових кількостей органічних розчинників	99
3.3.6.2 Валідація методики визначення води в 1,2,4-ТХБ.....	104
3.3.7 Вплив регенерації 1,2,4-ТХБ на «зеленість» методу синтезу	108
3.4 Порівняння традиційної та оптимізованої технологій синтезу нафазоліну нітрату на відповідність принципам «зеленої хімії»	109
3.5 Визначення критичних параметрів технологічного процесу синтезу солей нафазоліну та валідація.....	113
Висновки до розділу 3.....	118
РОЗДІЛ 4 РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ ОДЕРЖАННЯ КСИЛОМЕТАЗОЛІНУ	
ОСНОВИ. РОЗРОБКА ТА ВАЛІДАЦІЯ АНАЛІТИЧНИХ МЕТОДІВ КОНТРОЛЮ	
4.1 Одержання ксилометазоліну основи	123
4.2 Доказ структури одержаної основи ксилометазоліну	124
4.3 Розробка аналітичних методів контролю.....	127
4.4 Валідація аналітичних методик та контроль якості	129
4.4.1 Валідація методики «супровідні домішки».....	129
4.4.2 Валідація методики «кількісне визначення».....	132
4.4.3 Контроль якості ксилометазоліну основи згідно з розробленою ВСП та дослідження стабільності	135
Висновки до розділу 4.....	141
ВИСНОВКИ	143
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	146
ДОДАТКИ	161

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- EPA – U.S. Environmental Protection Agency (Американська агенція з охорони навколишнього середовища)
- CAA – Clean Air Act (закон про чисте повітря)
- GMP – Good Manufacturing Practice (Належна виробнича практика)
- HAPs – Hazardous Air Pollutants (небезпечні забруднювачі повітря)
- ICH – International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (Міжнародна рада з питань гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських засобів для людини)
- ISO – International Organization for Standardization (Міжнародна організація зі стандартизації)
- LOD – limit of detection (межа виявлення)
- LOQ – limit of quantitation (межа кількісного визначення)
- RPN – Risk Priority Number (пріоритетний коефіцієнт ризику)
- RSD – relative standard deviation (відносне стандартне відхилення)
- RS – розчин порівняння
- SD – standard deviation (стандартне відхилення)
- S – площа піку
- TRI – інвентаризація викидів токсичних речовин
- АТ – акціонерне товариство
- АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт
- ВЕРХ – високоефективна рідинна хроматографія
- ВСП – внутрішня специфікація
- ГХ – газова хроматографія
- ДФУ – Державна фармакопея України
- ЄФ – Європейська фармакопея
- ЗКОР – залишкові кількості органічних розчинників
- ІЧ – інфрачервоний
- НАЕД – нафтилацетилетилендіамін

РСЗ – робочий стандартний зразок

СЗ – стандартний зразок

УФ – ультрафіолетовий

ЯМР – ядерний магнітний резонанс

1,2,4-ТХБ – 1,2,4-трихлорбензол

α -НОК – альфа-нафтилоцтова кислота

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Останнім часом у світі спостерігається тенденція інтенсифікації використання препаратів, до складу яких входять симпатоміметичні активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ) з протинабряковою дією. Така закономірність характерна і для фармацевтичного ринку України. Частка симпатоміметичних препаратів в структурі доходів вітчизняних фармацевтичних компаній є досить значною. Потреба в АФІ постійно зростає.

Хоча більшість симпатоміметичних АФІ досить добре описано в літературі, часто методи синтезу є застарілими, такими що не відповідають сучасним економічним та екологічним тенденціям. Питання оптимізації технології, підвищення виходу продукту та його якості стоїть досить гостро, з урахуванням необхідних об'ємів. Для випуску конкурентної продукції слід застосовувати сучасні підходи хімічної технології на виробництві АФІ.

Широко розповсюдженими АФІ, які входять до складу лікарських засобів, що виявляють протинабрякову дію, є похідні імідазолу, а саме, нафазолін – 2-(1-нафтилметил)-2-імідазолін), який існує у вигляді двох солей – нітрату та гідрохлориду, та ксилометазолін – (2-(4-трет-бутил-2,6-диметилбензил)-2-імідазолін. На сьогоднішній день препарати ксилометазоліну випускаються у формі водних розчинів його гідрохлориду. Згідно з інструкцією для медичного застосування цих препаратів одним з побічних ефектів є сухість слизової оболонки носа. Для можливості пом'якшення слизової оболонки носа актуальним є використання препаратів на основі ефірних олій.

АТ Фармак є лідером з виробництва не тільки вітчизняних фармацевтичних препаратів у різних лікарських формах, але й зберігає традиції промислового синтезу АФІ, що сприяє імпортозаміщенню та збільшенню незалежності української фарми. Важливим на сьогодні є питання оптимізації технології синтезу з огляду на принципи «зеленої хімії», а саме шляхом підвищення виходу продукту

та його якості та зменшення впливу побічних продуктів синтезу та утворених в результаті синтезу відходів на навколишнє середовище та виробничий персонал. Ці принципи раніше успішно були застосовані науковцями АТ Farmak, наприклад, для модифікації синтезу АФІ амізон (Кушнірук В.М), синтезу еноксапарину натрію (Бовсуновська Ю.В), 6-метилурацилу (Рудюк В.В) та інші.

Технологія промислового виробництва субстанції нафазоліну, яка отримала назву «Нафтизин», була створена на Київському хіміко-фармацевтичному заводі ім. М. В. Ломоносова на початку 1960 року, а у 1965 році почалося виробництво препарату «Нафтизин». З 1967 року Київський хіміко-фармацевтичний завод ім. М. В. Ломоносова був єдиним виробником лікарського препарату під торговою назвою «Нафтизин» на території колишнього СРСР. Для випуску конкурентної продукції слід застосовувати сучасні підходи хімічної технології на виробництві АФІ. Зважаючи на те, що препарат «Нафтизин» наявний на фармацевтичному ринку України протягом багатьох років, можна стверджувати про те, що торгова марка «Нафтизин» є давно відомою широкому колу споживачів у якості препарату для лікування порожнини носа. Основа ксилометазоліну раніше не синтезувалась на виробничих потужностях АТ Farmak.

Все вищенаведене свідчить про безперечну актуальність пошуку нових шляхів синтезу симпатоміметичних АФІ – солей нафазоліну та основи ксилометазоліну для подальшого виробництва лікарських форм.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами

Дисертаційну роботу виконано відповідно до планів МОЗ та НАМН України, вона є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи Національного фармацевтичного університету за темою «Органічний синтез та аналіз БАР, розробка лікарських засобів на основі синтетичних та напівсинтетичних субстанцій», № державної реєстрації: 0114U000943.

Мета і завдання дослідження

Метою даної дисертації є наукове та експериментальне обґрунтування промислової технології синтезу солей нафазоліну та ксилометазоліну основи з врахуванням принципів «зеленої хімії».

Для досягнення поставленої мети були поставлені наступні завдання:

- Провести аналіз літературних джерел щодо вибору стратегії впровадження промислової технології синтезу АФІ з врахуванням принципів «зеленої хімії», а саме вибору розчинників для синтезу, іншої сировини синтезу, запобігання утворення великої кількості відходів, відсутність каталізаторів в процесі синтезу, забезпечення максимального виходу внаслідок зменшення відходів та регенерації розчинників.
- Оцінити традиційну технологію синтезу нафазоліну нітрату з позицій впливу на цільову якість продукту, навколишнє середовище та людину. Провести оптимізацію традиційної технології синтезу нафазоліну нітрату з точки зору «зеленої хімії», підібрати оптимальні умови для проведення процесу. Оцінити основні критичні етапи під час очищення нафазоліну гідрохлориду технічного (привіну) та на основі аналізу даних оптимізувати методику очищення привіну для одержання продукту фармакопейної якості.
- Оцінити доцільність та розробити методику проведення регенерації розчинника синтезу проведення регенерації. Дослідити вплив регенерованої сировини на профіль домішок, поліморфізм та якість кінцевої продукції. Порівняти кількість утворених відходів з використанням свіжої сировини в схемі синтезу та при введенні в синтез регенерованої сировини.
- Розробити методики контролю залишків потенційно токсичних вихідних речовин синтезу в кінцевому продукті. Провести валідацію аналітичних методів контролю.
- Порівняти кількість утворених відходів від традиційної та оптимізованої технологій синтезу (значення Е-фактора), основні показники якості АФІ та кінцеві виходи продукту. Визначити критичні етапи виробництва та провести валідацію кінцевої схеми виробничого процесу солей нафазоліну.
- Обґрунтувати схему та умови синтезу ксилометазоліну основи для промислових умов, провести масштабування синтезу. Оцінити будову синтезованої речовини загальноприйнятими фізико-хімічними методами.

- На основі дослідженні зі стандартизації одержаної субстанції ксилометазоліну основи обрати показники, розробити методики контролю та розробити внутрішню специфікацію. Виначити відповідність напрацьованих серій вимогам специфікації та провести дослідження зі стабільності одержаної АФІ основи ксилометазоліну.

Об'єкт дослідження: лабораторний та промисловий синтез АФІ, похідних похідних 4,5-дигідро-1Н-імідазолу відповідно до принципів «зеленої хімії».

Предмет дослідження: визначення та узагальнення підходів до «озеленення» промислового синтезу солей нафазоліну, розробка та масштабування технології синтезу ксилометазоліну основи. Розробка методик контролю якості для АФІ, вихідних речовин для синтезу та їх валідація. Визначення критичних етапів виробництва, валідація технологічного процесу, дослідження стабільності.

Методи дослідження: лабораторний та промисловий органічний синтез, методи очищення органічних речовин. Контроль якості вихідної сировини, проміжних продуктів та кінцевих АФІ здійснювалися відповідно до вимог внутрішніх специфікації АТ Фармак за допомогою фізико-хімічних методів аналізу:

- метод ВЕРХ застосовувався для контролю супровідних домішок в вихідній сировині та кінцевих продуктах;
- метод ГХ для контролю вмісту 1,2,4-трихлорбензолу, етаноламіну та 2-пропанолу в нафазоліні нітраті та для визначення ЗКОР (залишкові кількості органічних розчинників) в 2-пропанолі;
- визначення температури плавлення згідно ДФУ*, 2.2.14;
- потенціометричне титрування згідно ДФУ*, 2.2.20 та ручне титрування для кількісного визначення субстанцій;
- абсорбційна спектрофотометрія в інфрачервоному діапазоні для методу ідентифікації;
- визначення відносної густини та показника заломлення (індекса рефракції) згідно ДФУ*, 2.2.5 та ДФУ*, 2.2.6 відповідно;

- визначення прозорості та кольоровості згідно ДФУ*, 2.2.1 та ДФУ*, 2.2.2 (метод II) відповідно;
- визначення рН згідно ДФУ*, 2.2.3;
- гравіметричний метод для визначення втрати в масі при висушуванні та сульфатної золи згідно ДФУ*, 2.2.32 та ДФУ*, 2.4.14 відповідно;
- випробування на граничний вміст домішок (сульфати, хлориди, залізо, арсен);
- визначення вмісту води методом К. Фішера згідно ДФУ*, 2.5.12;
- визначення оптичної густини для 2-пропанолу методом абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовому і видимому діапазоні згідно ДФУ*, 2.2.25;
- мікробіологічні методи згідно ДФУ*, 2.6.12, 2.6.13, 5.1.4;
- інші методи для визначення наступних показників: кислотність або лужність, пероксиди, нелеткий залишок, нітрати, речовини, що окиснюються або загальний органічний вуглець, питома електропровідність, сульфіди, адсорбційна активність та інші;
- метод ЯМР (ядерний магнітний резонанс) згідно ДФУ*, 2.2.33.

Процедуру валідації аналітичних методик проведено відповідно до вимог ДФУ. Обробку експериментальних даних проводили методами математичної статистики з використанням програмного забезпечення “Microsoft Excel”.

Наукова новизна отриманих результатів

Вперше було запропоновано модифікований промисловий метод синтезу нафазоліну нітрату та метод очищення нафазоліну гідрохлориду з використанням принципів «зеленої хімії» на базі розроблених підходів та з врахуванням потужностей ділянки синтезу АФІ на АТ Farmak.

Вперше запропоновано використання 1,2,4-трихлорбензолу та його регенерацію як потенційно токсичного для навколишнього середовища розчинника, що відповідає принципам «зеленої хімії».

Розроблено методику одночасного визначення вмісту 1,2,4-трихлорбензолу, етаноламіну та 2-пропанолу в готовій субстанції нафазоліну нітраті методом газової хроматографії. Вперше здійснено кількісну оцінку ризиків застосування вихідних речовин синтезу нафазоліну.

Вперше розроблено та масштабовано методику одержання ліпофільної форми ксилометазоліну, придатної для введення у формуляціях на основі ефірних олій, з його хлористоводневої солі.

За результатами експериментальних досліджень було зроблено висновок про коректність та прийнятність запропонованих оригінальних алгоритмів для впровадження промислової технології синтезу активних фармацевтичних інгредієнтів.

Практичне значення отриманих результатів

Внесені зміни в використовувану раніше технологію синтезу нафазоліну на виробничих потужностях АТ Фармак на новий оптимізований шлях синтезу з врахуванням принципів «зеленої хімії». Було враховано підходи та принципи «зеленої хімії» під час вибору розчинника, вихідних речовин та матеріалів для нафазоліну нітрату та нафазоліну гідрохлориду. Вибрана стратегія синтезу запобігає утворенню токсичних відходів для можливості впровадження промислової технології синтезу симпатоміметичних АФІ з протинабряковою дією.

Модифіковану та оптимізовану технологію синтезу нафазоліну нітрату та нафазоліну гідрохлориду впроваджено у виробничий процес на АТ Фармак. Для субстанції Нафазоліну нітрату розроблено МКЯ. Оптимізована технологія синтезу нафазоліну нітрату впроваджена на підприємстві АТ Фармак та виробляється на виробничих дільницях цеху №6, місто Шостка. Технологія синтезу нафазоліну гідрохлориду апробована в цеху №2, місто Київ та в подальшому планується апробація та трансфер в цех №6.

Було одержано ліпофільну форму ксилометазоліну, придатну для розробки формуляцій на основі ефірних олій. Для одержаних субстанцій розроблені та валідовані методики контролю якості, що використовуються у процесі

виробництва. За результатами розроблено внутрішню специфікацію. Для субстанції ксилометазолін основа розроблено МКЯ.

Особистий внесок здобувача

Дисертантом самостійно проведено патентно-інформаційний пошук та аналіз сучасних «зелених шляхів» синтезу солей нафазоліну. Здійснено інформаційний пошук наявних препаратів ксилометазоліну та їх комбінації з іншими діючими речовинами на фармацевтичному ринку. Мета, завдання та методики експериментальних досліджень визначено дисертантом разом з науковим керівником. Дисертантом запропоновано дизайн проведення досліджень. Напрацювання експериментальних зразків солей нафазоліну та ксилометазоліну основи самостійно на базі лабораторії синтезу АФІ АТ Фармак (начальник лабораторії, доктор філософії В.В.Рудюк) та масштабовано/апробовано на базі департаменту з виробництва АФІ (начальник департаменту, канд. фармац. наук В.М.Кушнірук). Дослідження поліморфізму для нафазоліну нітрату проводились на базі Науково-технологічного комплексу «Інститут монокристалів» НАН України (зав. лабораторії, канд.хім.наук С.В.Шишкіна). Доказ структури синтезованих субстанцій проводився на базі ТОВ "НВП "Укроргсинтез".

Співавторами наукових праць здобувача є науковий керівник та науковці, спільно з якими проведені експериментальні дослідження. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертанту належить фактичний матеріал і основний творчий доробок. Усі наукові узагальнення, положення, результати, висновки та рекомендації, викладені у дисертації, виконані автором особисто.

Апробація матеріалів дисертації

Основні положення дисертаційної роботи представлено на IX міжнародній науково-практичній конференції «Приоритеты фармации и стоматологии: от теории к практике», присвяченій пам'яті професора Кіяшева Даулеткелди Каримовича, в рамках 90-річчя Казахського Національного медичного університету ім. С.Д. Асфендіярова» (м. Алмати, Казахстан, 27 листопада 2020 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Управління якістю в

фармації» (Харків, 22 травня 2020 р.); всеукраїнській конференції наукових дослідників, Записки Української науково-дослідницької асоціації (Львів, 19-25 вересня 2021 року); міжнародній Internet-конференції «Modern chemistry of medicines» (Харків, 18 травня 2023 р.); XI міжнародній науково-практичній інтернет-конференції здобувачів вищої освіти та молодих учених «Хімія і сучасні технології» (Дніпро, 06-07 грудня 2023 р.); VII міжнародній науково-практичній конференції «Хімічна технологія: наука, економіка та виробництво» (Шостка, 22 - 24 листопада 2023 року); XXX міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених та студентів (Харків, 17-19 квітня 2024 р.); International Conference «Contemporary Pharmacy: Issues, Challenges and Expectations 2024» (Lithuania, 22 March 2024); міжнародній Internet-конференції «Modern chemistry of medicines» (Харків, 25 вересня 2024 р.); IV міжнародній науково-практичній конференції (м. Харків, 25 жовтня 2024 р.).

Обсяг і структура дисертації

Дисертаційна робота, викладена на 188 сторінках машинописного тексту, складається із анотації, вступу, розділів, загальних висновків, списку використаних джерел та додатків. Обсяг основного тексту складає 132 сторінки друкованого тексту. Роботу ілюстровано 46 таблицями та 22 рисунками, 11 схемами. Список використаних джерел містить 147 найменувань, з них 9 кирилицею та 138 латиницею.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ТА ВИМОГИ ДО ЯКОСТІ ТА БЕЗПЕКИ ПРОМИСЛОВОГО ВИРОБНИЦТВА АКТИВНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ІНГРЕДІЄНТІВ (Огляд літератури)

Відомо, що головною запорукою якості лікарського препарату є якість та безпечність активного фармацевтичного інгредієнту, що входить до його складу. Вимоги до якості АФІ описані в настанові (ICH Q7) і згідно з цією настановою у виробництві лікарських засобів можуть використовуватись тільки ті АФІ, що вироблені у відповідності до принципів GMP. Це Керівництво охоплює АФІ, вироблені шляхом хімічного синтезу, екстракції, культивування клітин/ферментації, шляхом виділення з природних джерел або комбінації будь-яких з цих процесів. Відповідно до цієї Настанови активний фармацевтичний інгредієнт (АФІ)/лікарська речовина/діюча речовина N (active pharmaceutical ingredient (API)/drug substance/active substance) – будь-яка речовина (чи суміш речовин), що призначена для використання у виробництві лікарського препарату і яка при використанні у виробництві лікарського засобу стає його активним інгредієнтом. Вихідна сировина для виробництва АФІ – це сировина, проміжна продукція або АФІ, що використовуються для виробництва АФІ і входять в структуру АФІ як важливий структурний фрагмент. Вихідна сировина може бути товаром – речовиною, закуплено у одного або декількох постачальників за контрактом або торговою угодою, або може вироблятися самим підприємством. Вихідна сировина, як правило, має встановлені хімічні властивості та структуру [1].

1.1 Основні принципи «зеленої хімії» в синтезі АФІ

Розробка нових фармацевтичних продуктів шляхом органічного синтезу оригінальних субстанцій протягом останнього століття сприяла революції в медицині, дозволивши різко скоротити число госпіталізацій та смертей. Однак це досягнення не є ідеальним, якщо це негативно впливає на навколишнє середовище. Виробництво будь-яких хімічних речовин, в тому числі і АФІ, 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 [2, 3].

Згідно з визначенням Агентства з охорони навколишнього середовища США (EPA), «зелена хімія» – це можливість розробки хімічних сполук і процесів, які зменшують або усувають утворення небезпечних речовин [4].

«Зелена хімія» базується на 12 принципах, запропонованих Anastas і Warner [3]. Сьогодні ці 12 принципів зеленої хімії вважаються фундаментальними до сталого розвитку:

1. Запобігання (краще не допускати утворення відходів, ніж займатися їх переробкою або знищенням).

2. Раціональне (ефективне) використання вихідних реагентів (методи синтезу повинні розроблятися таким чином, щоб у склад кінцевого продукту входило якомога більше атомів використовуваних вихідних реагентів).

3. Зниження загрози процесів і продуктів синтезу (у всіх можливих випадках потрібно прагнути до використання або синтезу речовин, нетоксичних або малотоксичних для людини та навколишнього середовища).

4. Конструювання «зелених» матеріалів (технології повинні забезпечувати створення нових матеріалів із найкращими функціональними характеристиками та мінімальною токсичністю).

5. Виключення використання небезпечних допоміжних реагентів (слід по можливості уникати використання у процесі синтезу допоміжних реагентів (розчинників, екстрагентів і т.д.) якщо це можливо, ключовим є параметр токсичності).

6. Енергозбереження (слід сповна враховувати економічні та екологічні наслідки, пов'язані із затратами енергії в хімічних процесах: бажано здійснювати процеси синтезу при кімнатній температурі та нормальному атмосферному тиску).

7. Використання відновлюваної сировини (у більшості випадків, коли це технічно можливо та економічно вигідно, слід віддавати перевагу відновлюваній сировині).

8. Зменшення числа проміжних стадій (потрібно мінімізувати або зовсім відмовитися від непотрібних проміжних стадій (захисні групи, проміжні модифікатори фізичних та хімічних процесів), оскільки проміжні стадії зазвичай поєднанні з додатковими відходами та збільшенням кількості реагентів, які використовуються).

9. Використання каталітичних процесів (каталітичні процеси з максимально можливою селективністю прийнятніші стехіометричних реакцій).

10. Біорозклад (потрібно прагнути до легкого біорозкладу вихідних та отриманих із них продуктів, які не призводять до небезпечних для навколишнього середовища сполук).

11. Забезпечення аналітичного контролю в реальному часі (для запобігання утворення небезпечних відходів потрібно розвивати аналітичні методи, які забезпечують можливості моніторингу та контролю в реальному часі).

12. Попередження можливості аварій (хімічні сполуки, які використовуються у технологічних процесах, повинні бути присутні в формах, які мінімізують можливість хімічних аварій, таких, як викиди сильнодіючих отруйних речовин, вибухи, пожежі.

Для вимірювання прогресу в просуванні зеленої хімії фармацевтична галузь розробила та впровадила кілька показників, включаючи ефективний вихід маси, Е-

фактор, атомна ефективність, інтенсивність маси, вуглецевий слід і ефективність реакційної маси [5, 6]. Найбільш цитованим і широко використовуваним показником серед них для демонстрації економічного обґрунтування зеленої хімії є Е-фактор. Цей показник демонструє кількість кілограмів відходів на кілограм продукту. В ідеалі Е-фактор дорівнює нулю [7]. За узагальненими даними фармацевтичного/хімічного виробництва встановлено, що середній Е-фактор для фармацевтичних продуктів становить від 25 до 100 [8].

З огляду на це для фармацевтичної промисловості існують сильні економічні стимули для інтеграції зеленої хімії в увесь життєвий цикл процесу дослідження, розробки та виробництва. Концепції атомної економіки та Е-факторів спонукали промислових і академічних хіміків у всьому світі чітко враховувати утворення відходів, на додаток до загальних критеріїв, таких як конвергентний синтез, хімічний вихід і вартість товарів, при проєктуванні синтезу цільової молекули [8].

Нові хімічні технології, такі як потокова або фотохімія, хіміо- та біокаталіз, зробили революцію в синтетичних можливостях для розробки безпечніших, прямих і ефективніших шляхів до одержання АФІ [9-15]. Інженерні інновації уможливили впровадження цих технологій як у контексті розробки, так і у виробництві [16].

10 «Великих фармацевтичних» компаній (Big pharma) включили зелену хімію в розробку та виробництво ліків, причому кілька з них стали лідерами у створенні ефективних програм зеленої хімії — Pfizer, Sanofi, Merck, J&J, GlaxoSmithKline та AstraZeneca.

Перепланувавши виробництво деяких із своїх найкращих препаратів, таких як Сертралін (Zoloft®), Прегабалін (Lyrica®) і Силденафіл цитрат (Viagra®), компанія Pfizer заощадила мільйони доларів, одночасно зменшивши ризики для навколишнього середовища та бізнесу, а також позиціонуючи свої ліки для споживачів, які все більше піклуються про навколишнє середовище та в галузі охорони здоров'я [17-18].

За великим успіхом стоїть гарний приклад адаптації зеленої хімії в розробці комерційного виробничого процесу одержання Силденафілу цитрату. Першим

традиційним шляхом, розробленим у лабораторіях Pfizer у Великобританії, був лінійний 11-стадійний синтез, який дав 4,2% загального виходу з 2-пентанону (схема 1.1).

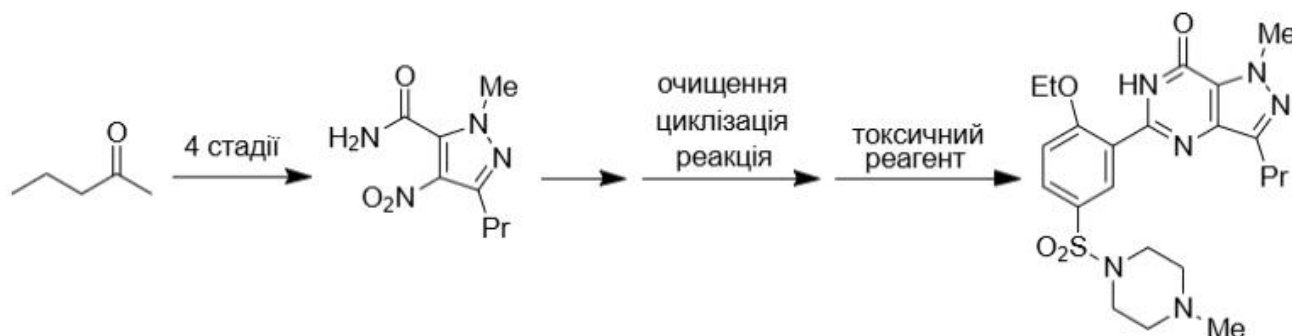


Схема 1.1 Традиційний шлях синтезу цитрату силденафілу [19]

Незважаючи на переконливу та привабливу хімію, він не підходив для великомасштабного виробництва через низький вихід і використання шкідливих сполук. Пізніше для силденафілу цитрату було модифіковано шлях синтезу, в результаті чого значно збільшився загальний вихід, а саме середній вихід на останніх трьох етапах становив 97% (схема 1.2).

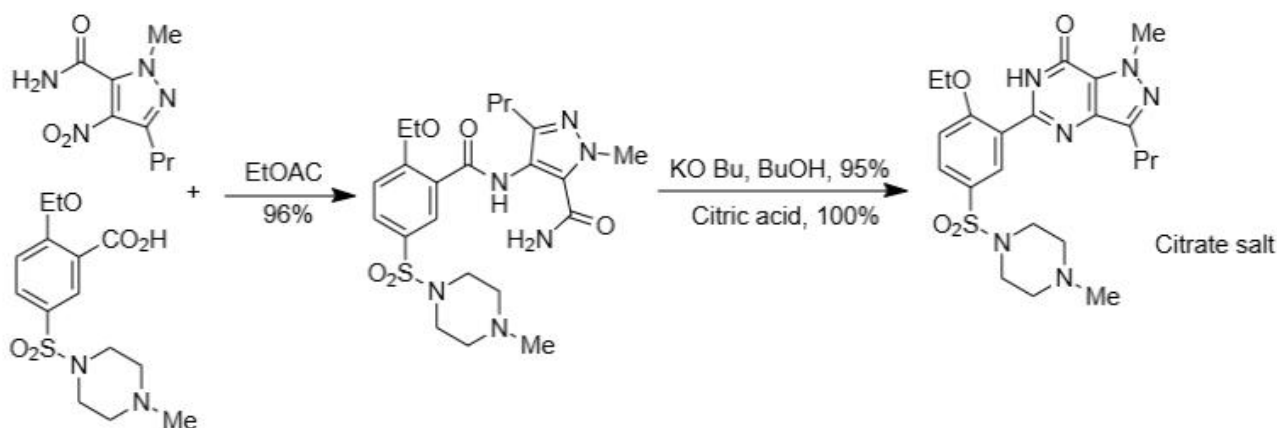


Схема 1.2 Оптимізований «зелений синтез» силденафілу цитрату [19]

У той час як підвищення виходу природним чином зменшило відходи, використання зелених розчинників (вода, трет-бутанол і етилацетат) замість ефіру та хлорованих розчинників зменшило їх токсичність. В процесі розробки встановлено, що етилацетат можна використовувати на трьох послідовних стадіях (гідрування, кислотна активація та ацилювання), що спростило процес і позбавило

потреби повністю замінювати розчинники між усіма стадіями, значно заощадивши енергію та усунувши відходи.

Компанія Pfizer продовжує оптимізувати процес виробництва силденафілу цитрату з моменту комерційного запуску. Примітно, що це дослідження ще більше зменшило кількість відходів розчинника на кілограм продукту з 1300 л/кг до лише 7 л/кг шляхом мінімізації використання розчинника, збільшення вилучення розчинника, покращення вибору розчинника та «телескопічних реакцій». Лише розчинники трет-бутанол, етилацетат, 2-бутанон і сліди толуену потребують утилізації [19].

Близько 57% активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) є хіральними молекулами, і більшість хіральних лікарських засобів застосовуються оптично чистими [20, 21]. У минулому хіральні препарати зазвичай розробляли як рацемічні суміші, оскільки розділення на окремі енантіомери або синтез оптично чистих сполук було важко досягти. Протягом останніх 30 років як науковці, так і фармацевтичні компанії працювали над розробкою ефективних способів для отримання оптично чистих сполук із високим виходом і хорошим енантіомерним розділенням [22]. Серед підходів, доступних на цей момент, найбільш ефективним вважається біокаталіз – використання ізольованих ферментів із біологічних джерел або цілих клітин для здійснення органічних реакцій [23-25]. Ідея про те, що використання ферментів як каталізаторів є лише академічною спекуляцією, залишилася в минулому, а біокаталіз тепер визнаний як дуже цінний інструмент для економічно ефективного та сталого фармацевтичного виробництва [25, 26]. З біокаталізом пов'язано декілька переваг [24], таких як використання біорозкладаних ферментативних каталізаторів, обмежена кількість етапів синтезу, м'які умови реакції, і висока енантіо-, хемо- та регіоселективність [27-30]. Реакції, які каталізуються ферментами, мають багато привабливих характеристик для синтезу хіральних проміжних продуктів, оскільки реакції можна проводити при кімнатній температурі та атмосферному тиску, таким чином обмежуючи або уникаючи ізомеризації, рацемізації, епімеризації та перегрупування [31, 32]. Прикладом успішного використання біокаталізу для зменшення впливу

виробництва хіральних фармацевтичних проміжних продуктів на навколишнє середовище є «зелений синтез» прегабаліну [33, 34]. У цьому випадку використання біокаталітичного процесу привело до різкого зниження показника Е-фактора з 86 до 17 у порівнянні з синтезом першого покоління [35].

Ще одним способом «озеленення» визнано мікрохвильовий синтез. Так, згідно з дослідженням [36] низку похідних бензімідазолу синтезовано як за допомогою традиційного методу, так і з застосуванням методу мікрохвильового опромінення. За допомогою мікрохвильового синтезу вихід продукту було збільшено з 56% до 84 % порівняно з традиційним методом. При мікрохвильовому опроміненні реакції завершувалися протягом 10-12 хвилин, в результаті чого було одержано цільові продукти з високим виходом, що зменшувало час, утворення відходів і побічних продуктів. Мікрохвильовий синтез є простим, екологічно чистим і може використовуватися як альтернатива наявному традиційному методу нагрівання.

Вельми перспективним для «озеленення» є проведення хімічних реакцій без використання розчинників або використання дуже малих кількостей порівняно з традиційними методами [37]. Це одночасно зменшує кількість відходів, а також зменшує шкідливий вплив на навколишнє середовище та виробничий персонал. Подрібнення в ступці (механохімія) є одним із найдавніших методів, що використовуються для проведення реакцій без розчинників [38]. Ручне механічне подрібнення було замінено на автоматизовані методи, які застосовують реакції за допомогою сили тертя, наприклад використовуючи різні способи подрібнення [39, 40]. Також шляхом подрібнення похідних хромен-3-ону з різними реагентами було розроблено швидкий, недорогий, чистий і екологічно прийнятний метод синтезу нових піразолів, піразолопіридазинів і конденсованих піримідинів [41].

В останні роки спостерігається великий інтерес до використання в органічному синтезі ультразвуку, який позитивно впливає на перебіг органічних реакцій [42-47]. Було відмічено, що ультразвук знижує температуру проведення реакцій та збільшує швидкість їх проходження за нормальних умов. Останнім часом з'явилося багато літературних рецензій, які обговорювали цей метод і його значення. Багато літературних оглядів звертають увагу на цю техніку та її

важливість останнім часом [48-50]. Наприклад, було розроблено простий, ефективний і екологічно чистий метод для N-алкільованих амінів шляхом ультразвукового окиснення/відновного амінування бензилгалогенідів без розчинників (схема 1.3) [51].

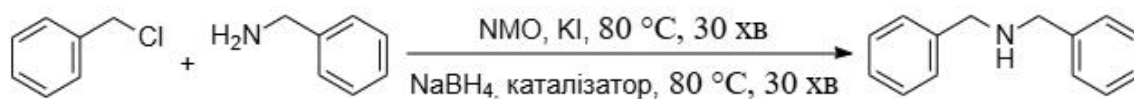


Схема 1.3 Схема використання ультразвуку в синтезі без розчинника

Також без використання розчинників можливо проведення фотохімічних реакцій. Очікується, що значення фотохімічних процесів зросте протягом наступних кількох десятиріч, особливо якщо для прискорення процесу можна буде використовувати сонячне світло. Крім того, кілька процесів, проведення яких можливо фотохімічним шляхом, не можуть бути здійснені термічно [52-56].

Багато реакцій можна проводити лише за допомогою світла та без необхідності використання розчинників, наприклад реакції полімеризації, димеризації та циклізації [52] (схема 1.4).

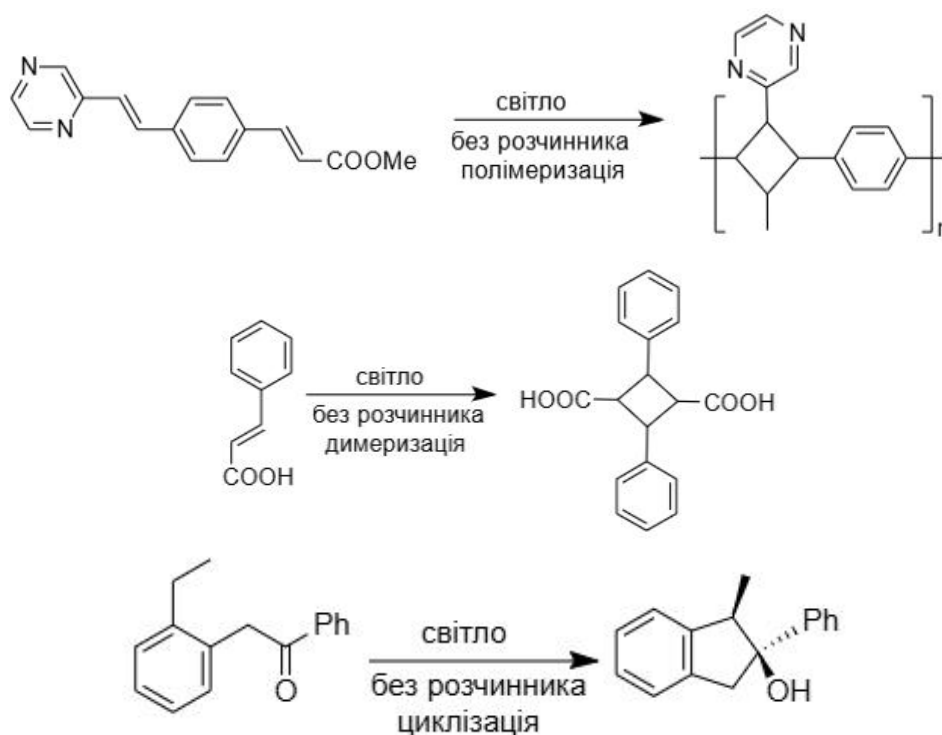


Схема 1.4 Схема проведення реакцій за допомогою світла

Також «для озеленення» процесів синтезу АФІ використовується спеціальне обладнання на основі «проточної хімії». Зокрема, такі синтези розроблено для вайлдагліптину [57], руфінамід [58], телмісартан [59], ібупрофену [60, 61], дифенгідраміну гідрохлориду [62]. Також було розроблено синтез одразу п'яти АФІ (роліпрам, фенібут, габапентин, прегабалін та баклофен) [63]. Потокова система базувалася на різних модульних синтетичних платформах, що працюють у широкому діапазоні умов реакції.

Згідно вище наведеної інформації видно, що пошуки нових зелених підходів та шляхів синтезу АФІ є пріоритетним завдання фармацевтичних підприємств для уникнення негативного впливу на здоров'я людини та навколишнє середовище.

1.2 Розчинники в фармацевтичному виробництві та їх регенерація

В зеленій хімії велика увага приділяється розчинникам [64-68]. Це можна пояснити великим об'ємом розчинників, який зазвичай використовується в реакціях (особливо на стадії очищення) [69, 70]. Однак багато розчинників негативно впливають на нашу екосистему, оскільки вони спричиняють виснаження озонового шару та сприяють утворенню тропосферного смогу. Окрім впливу цих розчинників на здоров'я людини, деякі з цих розчинників є нейротоксинами, тому використання цих розчинників неприйнятно з точки зору навколишнього середовища та здоров'я [71-74]. Вибір розчинників для синтезу фармацевтичних препаратів є критичним на кількох рівнях [75].

Фармацевтична промисловість є одним із основних споживачів розчинників для процесів очищення АФІ [76, 77]. Постійне зростання попиту на розчинники в свою чергу закономірно збільшило утворення відходів. Як вже зазначалось, фармацевтична промисловість утворює приблизно 25–100 кг відходів на кг продукту. Головною проблемою цієї генерації є неефективність, пов'язана з промисловими процесами, і погані критерії вибору розчинників [78]. Безперечно, існує надмірне використання розчинників для досягнення бажаної чистоти та

кількості продуктів. Таким чином, зростаючі тенденції накопичення розчинників у відходах викликали необхідність методів інтенсифікації процесу, таких як рекуперація розчинників, щоб приборкати зростаючі проблеми навколишнього середовища, здоров'я та безпеки [79].

Загальновідомо, що розчинники викликають серйозне занепокоєння щодо небезпеки для навколишнього середовища. Скорочення їх використання є однією з найважливіших цілей зеленої хімії. На додаток до цього, вдалий вибір розчинника може значно підвищити ефективність хімічного виробництва [80].

Беручи до уваги екологічні наслідки хімічних процесів, пошук інноваційних концепцій заміни летких органічних розчинників стали серйозною проблемою в «зеленій хімії». Зелений розчинник повинен відповідати численним критеріям, таким як низька токсичність, негорючість, не мутагенність, нелеткість, і широка доступність. Крім того, вони мають бути дешевими та простими у обробці та перероблюванні [81]. Яскраві приклади представлені в області екстрактивного відновлення мікробних полігідроксіалканоатних (РГА) біополімерів, типових внутрішньоклітинних матеріалів для зберігання, з біомаси [82]. Для цього процесу екстракції, який зазвичай виконується з використанням нестабільних галогенованих розчинників, все частіше вдаються до менш шкідливих більш екологічних розчинників [83-85] або до нових методів регенерації, які повністю обходяться без будь-яких розчинників взагалі [86].

Багато компаній, таких як AstraZeneca, Pfizer, GSK і Sanofi, зробили необхідні кроки, щоб опублікувати свої посібники з вибору розчинників [87-89]. Останнє керівництво з вибору розчинників було розроблено за мотивами інших компаній, включаючи базу даних із 272 відомих, нових і екологічних розчинників, які зазвичай використовуються в процесах. Розчинники були згруповані та диференційовані на основі хімічної функціональності, розділені на різні класи розчинників, такі як кислоти, спирти, алкени, естери, вуглеводні, аміни та ароматичні речовини. Крім того, було включено сім категорій SHE (safety, health and environment) від Astra Zeneca: здоров'я, вплив на повітря, вплив на воду, аналіз життєвого циклу, займистість, статичний потенціал і потенціал леткого

органічного вуглецю. Класифікація системи розчинників на етапі проєктування або етапі відновлення забезпечує краще розуміння фізичних властивостей і хімічних взаємодій, які можуть спричинити зміну щільності, спорідненості до певної речовини або стабільності розчину. Таким чином, розчинники можна аналізувати та порівнювати на основі їх фізичних і хімічних властивостей, безпеки, здоров'я та впливу на навколишнє середовище відповідно до потреб процесу [90].

Утилізація відходів не є енергомісткою, але відпрацьовані розчинники можуть мати серйозний вплив на навколишнє середовище [91]. В такому випадку, регенерація розчинників є кращим варіантом збільшення екологічності процесів, ніж звичайні методи утилізації, завдяки нижчим витратам на впровадження та меншим викидам [92, 93]. Ці розчинники можна потім повторно використовувати у виробничому процесі, що значно зменшує потребу в нових розчинниках і значно зменшує кількість відходів [94]. Загальні методи відновлення розчинника включають дистиляцію [95-97], мембранне розділення [98-101], рідинно-рідинну екстракцію [102-104], випаровування з тонкої плівки [105] та хімічну екстракцію [106].

Регенерація відпрацьованого розчинника та повторне його використання є чудовою альтернативою покращенню екологічності промислових процесів. Впровадження практики регенерації розчинників у хімічній промисловості є необхідним, враховуючи дедалі більшу увагу до сталого розвитку для сприяння циркулярній економіці. Однак систематичне проєктування процесів регенерації є не простим завданням через складнощі, пов'язані зі складом потоку відходів, техніко-економічним аналізом та екологічною оцінкою [79].

Вибір технології регенерації розчинника не обов'язково вимагає дотримання традиційних методів. Теорія інтенсифікації процесів спрямована на оптимізацію наявних процесів шляхом конденсації кількох методів у меншу кількість одиниць або кроків без шкоди для ефективності чи зміни рушійних сил. Ядав (Yadav) та ін. розробив інтенсифікований процес для вилучення олії з водоростей і перетворення біомаси на біодизельне паливо за допомогою CO_2 і метанолу. Цю інтенсифікацію

було здійснено шляхом попереднього змішування потоку екстракту водоростей з метанолом перед тим, як відправити матеріал на переестерифікацію [107].

Чеа та ін. розробили структуру для утилізації відходів розчинників, використовуючи підхід оптимізації. Вони оцінили техніко-економічну здійсненність процесу, використовуючи два тематичні дослідження різної складності, і сформулювали свою модель процесу відновлення як задачу змішаного цілочисельного нелінійного програмування [92].

Оої та ін. запропонував CAMD – структуру автоматизованого молекулярного проєктування, яка одночасно враховує екстракцію розчиненої речовини та регенерація розчинника. Вони прагнуть обрати розчинники, які можуть бути регенеровані з низькими економічними витратами, впливом на навколишнє середовище та небезпекою для здоров'я. Їхня структура може систематично прогнозувати, оцінювати та проєктувати розчинники в процесах розділення шляхом аналізу їхніх молекулярних властивостей. Їхній підхід застосовує методи, аналогічні Чеа та ін., який аналізує наявні технології розділення, визначає найкращі комбінації шляхів відновлення, визначає важливі параметри та визначає витрати [108].

1.3 Загальні властивості та способи одержання АФІ похідних 4,5-дигідро-1Н-імідазолу

1.3.1 Загальні відомості про солі нафазоліну

Нафазолін використовується в клінічній практиці більше семи десятиріч і відноситься до групи адреноміметиків, стимуляторів α_2 -адренорецепторів, похідних імідазолу [109, 110]. Вживання препарату приводить до протинабрякової та протизастійної дії [111]. Для виробництва препаратів нафазоліну зазвичай використовують його розчинні солі – нітрат і гідрохлорид (рис. 1.1) [112].

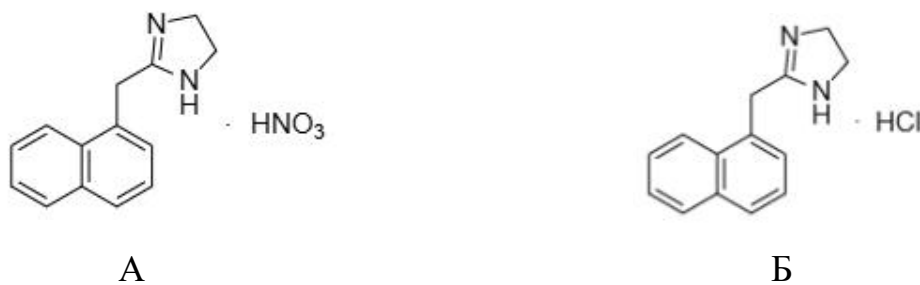


Рис. 1.1 Структурні формули солей нафазоліну: А – нафазоліну нітрат; Б – нафазоліну гідрохлорид

Нафазолін був вперше описаний у формі гідрохлориду і вийшов на ринок під торговою маркою Нафтизин у квітні 1941 року [113]. У жовтні 1942 року препарат вийшов на ринок США [114]. У 1945 році були опубліковані перші відомості про фармакологічну дію нафазоліну гідрохлориду [115]. Лікарські препарати, що містять нафазолін, випускаються виробниками США, Австралії, Китаю, Румунії, Чеської республіки тощо [116, 117]. На фармацевтичному ринку України нафазолін представлений лікарськими засобами виробництва АТ Фармак (Нафтизин) та Ксантіс Фарма Лімітед (Санорин). Основними виробниками субстанцій нафазоліну у світі є LOBA Feinchemie GmbH (Австрія), Tianjin Tiancheng Pharmaceutical Co. Ltd. (Китай), Teva Czech Industries s.r.o (Чеська республіка), Xantis Pharma Limited (Кіпр).

В Україні технологія промислового виробництва субстанції нафазоліну, яка отримала назву «Нафтизин», була розроблена у 1960 р. на Київському хіміко-фармацевтичному заводі ім. М.В. Ломоносова, а у 1965 р. почалося виробництво препарату «Нафтизин». З 1967 р. хіміко-фармацевтичний завод ім. Ломоносова був єдиним виробником лікарського препарату під торговою маркою «Нафтизин».

За даними патенту [118], основу нафазоліну (4,5-дигідро-2-(1-нафтилметил)-1H-імідазол) синтезують з (1-нафтил)ацетонітрилу, який переводять в іміноестер реакцією з етанолом. У результаті наступної гетероциклізації останнього з етилендіаміном утворюється цільовий продукт (схема 1.5). Проміжний продукт є нестабільним, легко гідролізується з утворенням побічних продуктів, тому дуже

важко отримати високоякісну форму іміноестеру з високим виходом. Для усунення цих недоліків синтезу потрібні безводні умови або складна очистка. І хоча нафазолін з ефіру отримують з виходом 90 % або більше, це не є промислово вигідним способом. Крім того, і ступінь чистоти, і вихід готового продукту є неприйнятними з огляду на одержання субстанції фармакопейної якості.

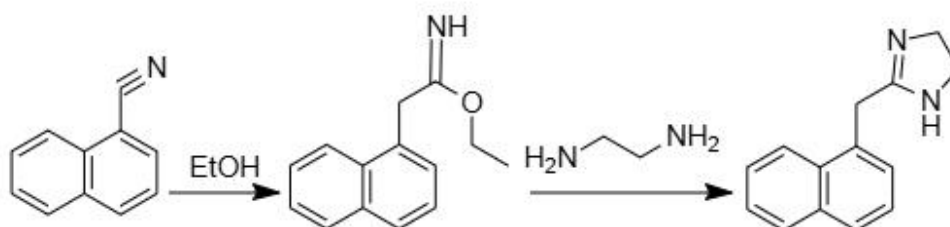


Схема 1.5 Синтез нафазоліну основи

Для збільшення виходів та одержання більш чистого кінцевого продукту вченими використано сульфуровмісні каталізатори. Запропоновано [119] синтез імідазольних похідних проводити циклізацією нітрилів у надлишку етилендіаміну насиченого гідроген сульфідом. Виходи цільових сполук за цим способом сягають 72-88 %, але він вимагає кип'ятіння зі зворотним холодильником протягом тривалого часу, а використання гідрогенсульфіду в промисловому виробництві несе певні ризики впливу на виробничий персонал та навколишнє середовище.

Модифікація методики синтезу нафазоліну з вихідного нафтилацетонітрилу з використанням як каталізатора тіоацетаміду [120], також має певні недоліки для використання в промислових масштабах, оскільки вимагає гасіння льодом під час обробки або екстрагування хлороформом, одним з найбільш токсичних органічних розчинників.

Один із «зелених синтезів» отримання нафазоліну гідрохлориду описаний у патенті CN112209880 A [121]. Винахід описує процес одержання нафазоліну гідрохлориду (схема 1.6). У винаході як сировина для отримання цільового продукту використовуються α -НОК (альфа-нафтилоцтова кислота), етилендіамін і ацетон, причому сировина є легко доступна і має низьку ціну. Винахід використовує конденсацію, циклізацію та утворення солі за допомогою

хлористоводневої кислоти, має м'які умови робочої реакції, уникає великої кількості побічних реакцій і забезпечує високий вихід. Процес виробництва має чітку послідовність, короткий час реакції та високу ефективність. Метод має переваги простого процесу синтезу та м'яких умов реакції, дозволяє уникнути забруднення навколишнього середовища.

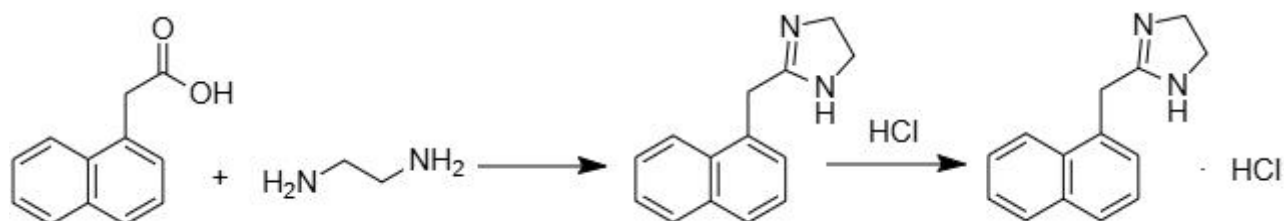


Схема 1.6 Синтез нафазоліну гідрохлориду

Також у патенті CN113912545 A [122] представлений винахід, який стосується отримання та очищення неорганічних солей нафазоліну. Зокрема, спосіб отримання складається з наступних стадій (схема 1.7):

1. реакція конденсації 1-нафталінацетонітрилу та етилендіаміну в присутності каталізатора (один або декілька змішаних каталізаторів тіогліколевої кислоти, 3-меркаптопропіонової кислоти, тіоацетаміду та тіопропіонаміду) з отриманням 4,5-дигідро-2-(1-нафтилметил)-1H-імідазолу;
2. реакція солеутворення продукту стадії (1) з концентрованою неорганічною кислотою з отриманням технічної неорганічної солі нафазоліну;
3. очищення продукту стадії (2) шляхом розчинення в етанолі з отриманням очищеної неорганічної солі нафазоліну.

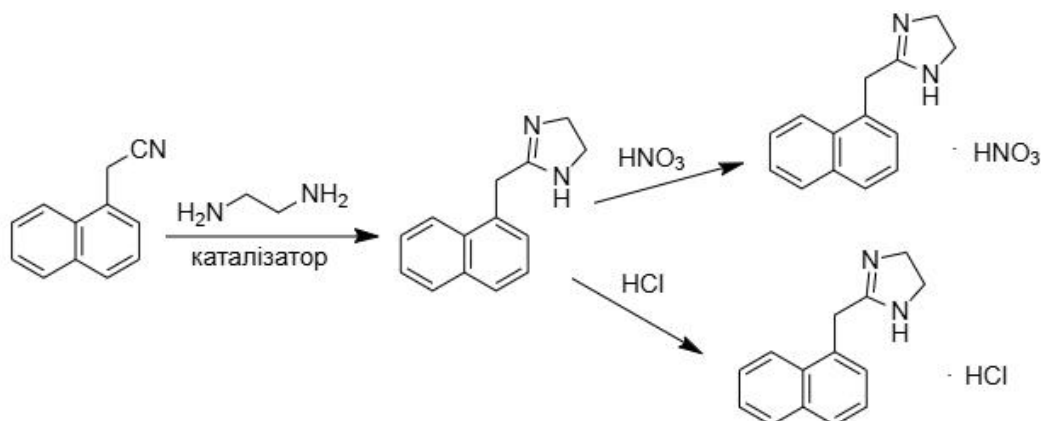


Схема 1.7 Синтез солей нафазоліну

Синтез за цим способом відрізняється простотою процесу і зручністю роботи для отримання неорганічних солей нафазоліну з високою чистотою до 99,5%, а також придатною для промислового виробництва.

Інший винахід (CN115636790 А) розкриває отримання нафазоліну гідрохлориду, перевагами якого є проста операція, високий вихід і чистота продукту, низька вартість та короткий час проходження реакції. Нафазоліну гідрохлорид отримували додаванням метанолу до 1-нафтилацетонітрилу, гетероциклізації етилендіаміном та солеутворення концентрованою хлористоводневою кислотою [123].

1.3.2 Загальні відомості про ксилометазолін та перспективи створення препаратів в комбінаціях з іншими речовинами

Протинабрякові назальні спреї з ксилометазоліном використовуються для лікування гострого риносинуситу більше 30 років [124]. Ксилометазоліну гідрохлорид (2-[4-(1,1-диметилетил)-2,6-диметилбензил]-4,5-дигідро-1Н-імідазолу гідрохлорид) (рис. 1.2) добре зарекомендував себе як протинабряковий засіб, який належить до фармакотерапевтичної групи симпатоміметичних препаратів і вибірково діє на α -адренорецептори як агоніст [125].

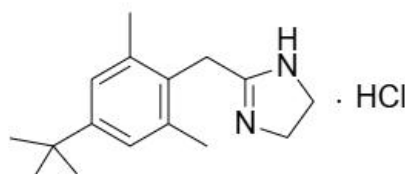


Рис. 1.2 Структурна формула ксилометазоліну гідрохлориду

Ксилометазоліну гідрохлорид використовується в країнах ЄС для лікування закладеності носа, спричиненої ринітом/синуситом, з 1959 року. З того часу була схвалена та продається в кількох європейських країнах велика кількість препаратів,

що містять ксилометазоліну гідрохлорид [126]. У деяких країнах він доступний у вигляді комбінованих препаратів з іпратропіумом, доміфеном або декспантенолом.

Наприклад, згідно з патентом EP1446119B1 описані нові стабільні композиції, що містять комбінацію місцево активного вазоконстриктора та місцево активного антихолінергічного препарату. Переважно композиція містить іпратропій або його сіль у комбінації з ксилометазоліну гідрохлоридом. При місцевому введенні таких композицій на слизову оболонку носа у хворих на застуду значно зменшуються симптоми ринореї [127]. На даний час існує препарат такого складу як Отривін Екстра виробника ГСК Консьюмер Хелскер САПЛ / GSK Consumer Healthcare SARL. Також існує композиція ксилометазоліну та декспантенолу наприклад Ксилазол, Назік, Галазолін комбі, Тизин® Пантенол.

Патент CN1832726A описує стабільний водний розчин, що містить оксиметазолін та/або ксилометазолін, сіль цинку та буферну сіль. Водний розчин особливо підходить для місцевого введення в ніс для деконгестації слизової оболонки [128]. Більшість препаратів з ксилометазоліном є водними розчинами. Згідно з інструкцією для медичного застосування цих препаратів одним з побічних ефектів є сухість слизової оболонки носа.

Відомо, що ефірні олії мають значну антисептичну, антибактеріальну, противірусну, антиоксидантну, протипаразитарну, протигрибкову та інсектицидну дію та володіють зволожувальним ефектом. Важливою характеристикою ефірних олій та їх компонентів є гідрофобність, яка дозволяє їм розділятися з ліпідами, присутніми в клітинній мембрані бактерій і мітохондрій, роблячи їх більш проникними, порушуючи клітинні структури. Це зрештою призводить до загибелі бактеріальної клітини через витік критичних молекул та іонів з бактеріальної клітини значною мірою [129]. Таким чином, антимікробна дія компонентів ефірних олій пов'язана з ліпофільністю вуглеводнів і гідрофільністю їх основних функціональних груп [130].

Згідно з дослідженнями [131] ефірні олії продемонстрували протизапальну дію та потенціал у лікуванні пацієнтів з алергічним ринітом.

З огляду на це створення композицій ксилометазоліну з ефірними оліями є перспективним напрямком для отримання мультифакторної дії і все більше береться на озброєння фармацевтичними компаніями. Водночас ксилометазолін у формі гідрохлориду через свою іонну природу є гідрофільним і практично нерозчинним у неполярних розчинниках, зокрема у жирних та ефірних оліях, що унеможливорює створення стабільних лікарських форм. Для створення подібних композицій науковці очікувано використовують ксилометазолін у вигляді основи, що є ліпофільною молекулою, практично нерозчинною у воді, що дає можливість створення формуляції з ефірними оліями.

Резюме до розділу 1

1. Впровадження принципів «зеленої хімії» в розробку шляхів синтезу АФІ дозволяє уникнути чи суттєво мінімізувати небажаний негативний вплив процесів синтезу на людину і навколишнє середовище. Здебільшого «озеленення» реалізується застосуванням альтернативних органічних розчинників, які не завдають шкоди навколишньому середовищу, і технологій, які мінімізують використання енергії, таких як мікрохвильовий та ультразвуковий синтез, на додаток до безпосереднього використання природної відновлюваної енергії, як, наприклад фотохімічні органічні реакції без розчинників. За відсутності можливості синтезу без розчинника регенерація відпрацьованого розчинника є дієвим способом покращення екологічності промислових процесів, оскільки розчинники з органічних відходів повністю відновлюються та повторно використовуються.

2. В літературі описано різні методи одержання солей нафазоліну. Огляд винаходів показує наявність як промислових, так і непромислових методів синтезу даних сполук. Ці способи часто є старими і екологічно «недружніми». Отже, важливим є розробка нових «зелених» шляхів синтезу цих речовин.

3. Композиції ксилометазоліну з ефірними оліями стали досить популярними завдяки своїй комплексній дії. Для одержання стабільних лікарських форм необхідно синтезувати основу ксилометазоліну.

РОЗДІЛ 2

ДИЗАЙН ДОСЛІДЖЕННЯ, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

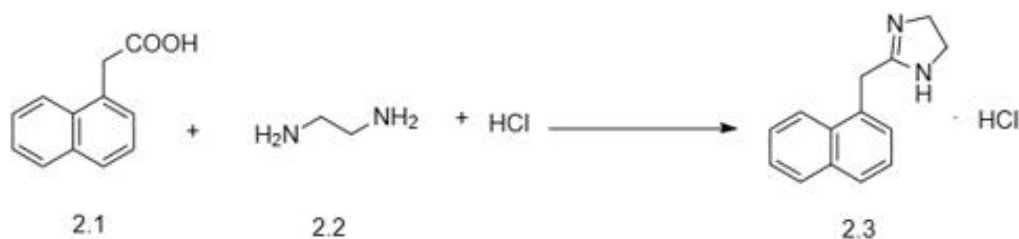
Основним трендом наукових розробок підприємств з синтезу АФІ є їх розробка або модифікація з широкою імплементацією принципів «зеленої хімії» для зменшення впливу на навколишнє середовище та персонал, а також заощадження ресурсів. Для формування методології та дизайну дослідження нами було попередньо проаналізовано традиційну технологію синтезу солей нафазоліну та спроби її удосконалення.

2.1 Традиційний спосіб одержання солей нафазоліну

Нафазоліну гідрохлорид технічний (привін) раніше використовувався тільки як напівпродукт для синтезу нафазоліну нітрату без додаткового очищення. Оптимальним для підприємства було визначено наявність технологій синтезу обох солей нафазоліну (гідрохлориду і нітрату) належної якості для можливості розробки готових лікарських засобів на їх основі.

2.1.1 Синтез та очищення привіну

На підприємстві АТ Фармак традиційний синтез нафазоліну нітрату (схема 2.1) за технологічним регламентом здійснювався з вихідної сировини α -НОК **2.1** та етилендіаміну **2.2**, а одним з проміжних продуктів є нафазоліну гідрохлорид технічний **2.3** (привін).



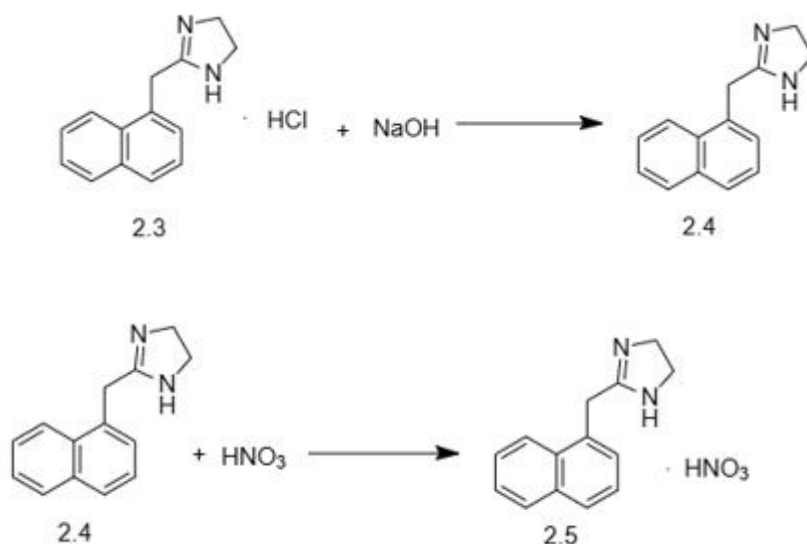


Схема 2.1 Схема синтезу нафазоліну нітрату (традиційна технологія)

У процесі взаємодії α -НОК 2.1 з етилендіаміном 2.2 у присутності хлористоводневої кислоти очікувано утворюються продукти осмолення, тому процедура очищення є дуже важливою для одержання продукту фармакопейної якості. Для одержання фармакопейного нафазоліну гідрохлориду 2.3 технічний продукт очищали шляхом переведення його в основу 2.4 з наступною обробкою хлористоводневою кислотою в суміші розчинників дихлоретан – 2-пропанол. Надалі необхідно було визначити співвідношення розчинників, що дозволяє одержати максимальний вихід продукту після очищення. За результатами експериментальних досліджень визначено оптимальне співвідношення дихлоретану та 2-пропанолу (1:3), а також встановлено, що для одержання фармакопейного продукту необхідна подвійне очищення технічного нафазоліну гідрохлориду. Це забезпечило одержання фармакопейного нафазоліну гідрохлориду з виходом 36,6 % у перерахунку на вихідний технічний продукт і 16,05 % на α -НОК.

Концепція мінімізації відходів передбачає за можливості регенерацію розчинників, що використовуються в синтезі або при рекристалізації, для зменшення впливу на навколишнє середовище. Було проведено дослідження щодо визначення ефективності регенерації маточних розчинів, які використовуються для

очищення технічного нафазоліну гідрохлориду (суміш дихлоретан – 2-пропанол – вода). Процес регенерації полягав у перегонці суміші розчинників при атмосферному тиску і температурі 76-88 °С. За даних умов вихід суміші розчинників складає 87-89%. Вміст води у відгоні становить 15-20%. Такі результати є задовільними. З метою повторного використання регенованих маточників, вони піддавались сушці прожареним карбонатом калію до вмісту води не більше 1%. Проте, у зв'язку з близькими температурами кипіння даних розчинників, їх не вдалося розділити на окремі компоненти.

Крім того, у процесі регенерації маточних розчинів вдалося одержати додаткову кількість нафазоліну гідрохлориду, що збільшило вихід фармакопейного Нафазоліну гідрохлориду на 8% в перерахунку на технічний.

Незважаючи на збільшення виходу в процесі регенерації, схема очищення Нафазоліну гідрохлориду фармакопейного не відповідає принципам «зеленої хімії» з огляду на низький вихід готового продукту та використання токсичних речовин, таких як хлористоводнева кислота (прекурсор) та дихлоретан, який є канцерогеном та сильним наркотичним засобом, що належить до першого класу розчинників яких слід уникати під час синтезу субстанцій [132].

Згідно з протоколом напрацювання дослідно-промислової серії стадія одержання привіну має наступні особливості проведення процесу:

- нагрівання реакційної маси на стадії конденсації необхідно проводити протягом 8 – 10 годин, оскільки збільшення часу нагрівання призводить до утворення більшої кількості продуктів осмолення та зниження виходу та якості привіну, який потім важко очистити;
- підвищення температури реакційної маси вище 230-235 °С також призводить до утворення більшої кількості продуктів осмолення та зниження виходу та якості привіну;
- завантаження диметилформаміду в реактор при температурі реакційної маси нижче 150 °С може привести до збільшення в'язкості розчину і порушення роботи мішалки та як наслідок її ламання. Крім того розчинення

в'язкої реакційної маси в диметилформаміді збільшує час проведення процесу;

- підвищення температури кристалізації і температури суміші розчинників, які використовуються для промивки призводить до втрати продукту з маточником і зниження виходу привіну.

Зважаючи на велику кількість особливостей проведення процесу, які призводять до порушення виходу та якості цільової АФІ ця схема синтезу нафазоліну гідрохлориду фармакопейного була визнана неприйнятною для промислового впровадження і такою, що підлягала модифікації.

2.1.2 Традиційний спосіб синтезу нафазоліну нітрату

Нафазоліну нітрат технічний одержували наступним шляхом:

- отримання основи нафазоліну **2.4** додаванням до привіну 40% розчину гідроксиду натрію. Одержану основу на фільтрі промивали водою до нейтрального значення рН;
- додавання до основи **2.4** азотної кислоти. Спочатку в реактор завантажували воду очищену, злегка нагрівали після чого завантажували основу нафазоліну і витримували при перемішуванні близько 20 хвилин. Після витримки завантажували азотну кислоту, потім активоване вугілля та підігрівали і витримували масу протягом 30 хвилин. Одержану реакційну масу охолоджували та витримували 2 години після чого одержану пасту промивали очищеною водою. Далі пасту технічного нафазоліну обробляли активованим вугіллям.

Згідно з технологічним регламентом стадія одержання технічного нафазоліну має наступні особливості проведення процесу:

- завантаження більшої кількості води призводить до втрати продукту з маточником;

- завантаження більшої кількості азотної кислоти призводить до погіршення якості цільового продукту;
- завантаження меншої кількості азотної кислоти призводить до втрати продукту і в результаті неповне виділення нафазоліну.

Для одержання нафазоліну нітрату фармакопейного нафазолін технічний перекристалізують з води та вугілля активованого. У випадку невідповідності вимогам СП продукт ще раз перекристалізують.

Згідно з технологічним регламентом стадія одержання фармакопейного нафазоліну **2.5** має наступні особливості проведення процесу:

- на розчинення нафазоліну технічного беруть очищену воду у співвідношенні 5:1 для уникнення втрати продукту з маточником. В залежності від якості технічного нафазоліну співвідношення може буде зменшено до 4:1 (у випадку кращої якості);
- при підвищенні температури кристалізації вище 20 °C збільшується розчинність нафазоліну у воді, що призводить до втрати продукту з маточником;
- при зниженні температури кристалізації нижче 20 °C разом з продуктом висаджуються і продукти осмолення, що дають неприйнятне забарвлення продукту та погіршення його якості.

Згідно з цієї технології було отримано наступну якість нафазоліну нітрату фармакопейного згідно з таблиці.

Однак, незважаючи на належну якість одержаного нафазоліну нітрату, через низький вихід (близько 10-15% в перерахунку на альфа-нафтилову кислоту) цю технологію не можна вважати прийнятною для промислового синтезу.

З огляду на низькі виходи фармакопейних продуктів та утворення великої кількості відходів синтезу пізніше було прийнято рішення модифікувати технологію синтезу нафазоліну гідрохлориду та нафазоліну нітрату [133].

2.2 Дизайн дослідження

2.2.1 Планування досліджень з удосконалення синтезу солей нафазоліну

Метою цього етапу роботи стала розробка промислової технології синтезу нафазоліну нітрату шляхом модифікації традиційного способу з урахуванням принципів «зеленої хімії», а саме використання менш токсичних розчинників, забезпечення їх регенерації та мінімізація утворення відходів синтезу та їх знешкодження. В цьому випадку планується оцінити можливість зміни сировини синтезу для запобігання утворення продуктів осмолення відповідно до традиційної технології. Важливим є очищення проміжного продукту синтезу – привіну з одержанням нафазоліну гідрохлориду фармакопейної якості. Контроль якості солей нафазоліну проводився згідно з монографією Європейської фармакопеї на досліджувані АФІ (0147 для нафазоліну нітрату та 0730 для нафазоліну гідрохлориду) [112]. Важливим завданням є порівняння традиційної технології синтезу нафазоліну нітрату з новою оптимізованою технологією, а саме порівняння відходів синтезу, порівняння аналітичних показників якості (супровідні домішки, кількісне визначення), практичний вихід продукту та значення Е-фактора.

Після вибору сировини синтезу необхідно оцінити її потенційну токсичність шляхом розрахунку RPN. Процес регенерації розчинників є одним з інструментів «зеленої хімії». У випадку доцільності регенерації необхідно розробити методику проведення регенерації для мінімізації негативного впливу на навколишнє середовище. Важливим завданням є визначення впливу регенованого розчинника на профіль домішок, якість субстанції та її поліморфізм, а також порівняння з субстанцією напрацьованої на свіжій сировині. Надалі необхідно провести порівняння кількості утворених відходів синтезу на свіжій та регенованій сировині. Також важливим є контроль вмісту даної сировини в кінцевій АФІ. Для цього необхідно розробити і валідувати методику контролю допустимого вмісту в АФІ.

Для узагальнення поставлених цілей нами було створено «дерево рішень» для вибору напрямку дослідження (рис. 2.1).

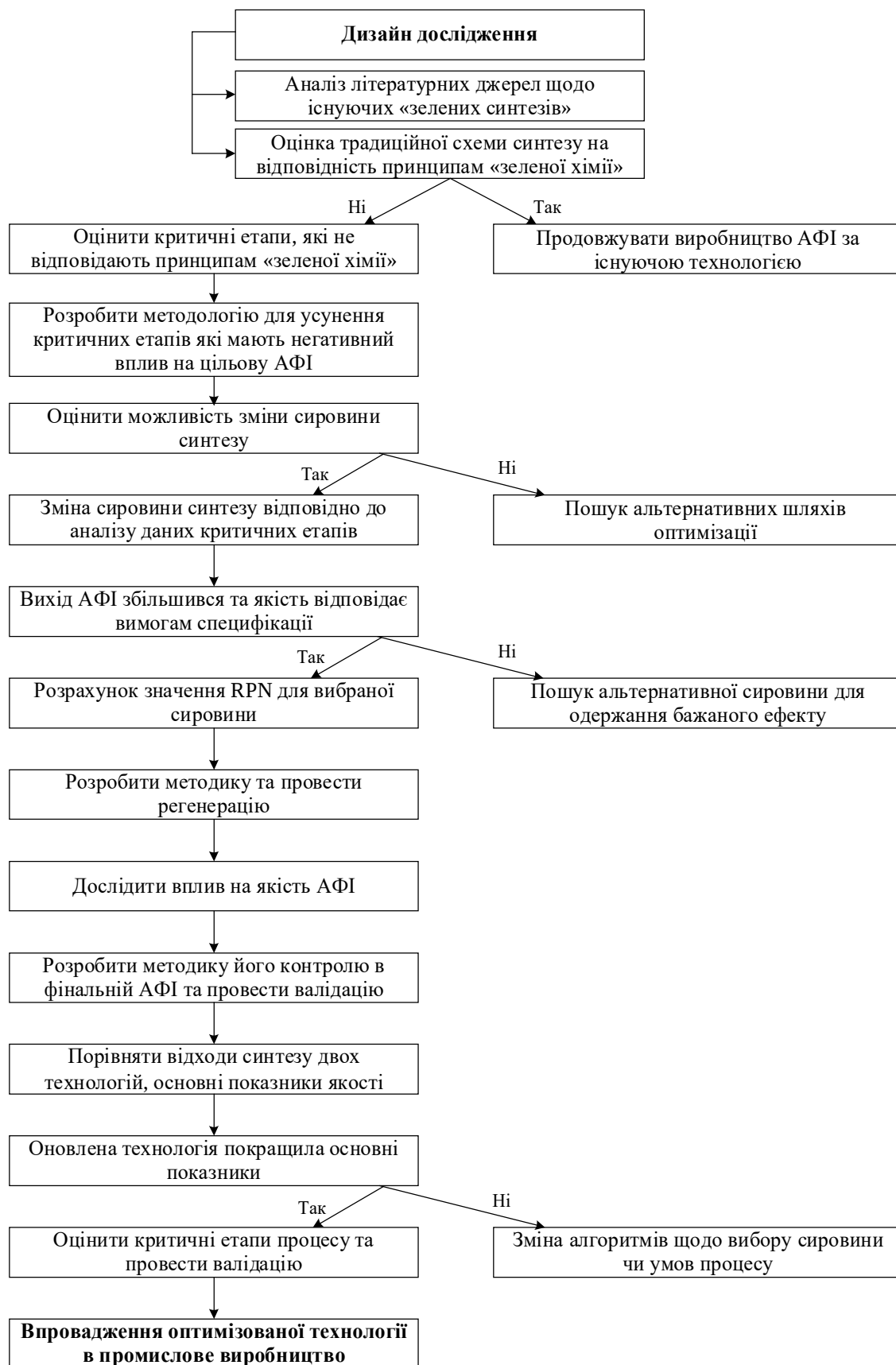


Рис. 2.1 «Дерево рішень» при оптимізації методик солей нафазоліну

2.2.2 Планування досліджень з синтезу основи ксилометазоліну

АТ Фармак випускає наступний асортимент препаратів на основі водних розчинів ксилометазоліну гідрохлориду: Фармазолін, Евказолін аква, та Фармазолін з м'ятою та евкаліптом. Більшість препаратів з ксилометазоліном є водними розчинами. Згідно з інструкцією для медичного застосування цих препаратів одним з побічних ефектів є сухість слизової оболонки носа. Проте, для усунення сухості носа можна використовувати в комбінації з ефірними оліями. Але для застосування у таких композиціях з огляду на фізико-хімічні властивості слід використовувати ліпофільну основу ксилометазоліну.

Оскільки АТ Фармак випускає ряд препаратів з ксилометазоліном гідрохлоридом, то дана сировина існує на підприємстві і на неї наявна ВСП (внутрішня специфікація). Тому вихідною сировиною для одержання основи ксилометазоліну було вирішено обрати ксилометазоліну гідрохлорид як комерційно доступну сировину, якість якої легко перевіряти за наявною ВСП на АТ Фармак.

Дизайн дослідження передбачав етапи наведені в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Дизайн дослідження з синтезу основи ксилометазоліну

Етап	Завдання	Індикатор оцінки ефективності
1	2	3
Синтез	Оцінка можливості використання NaOH	Вихід та чистота продукту. Доказ структури цільової АФІ
Очищення	Промивка від хлорид-іонів на фільтрі за допомогою води	Для підтвердження вимивання хлорид-іонів пропонується перевіряти граничний вміст хлоридів в кінцевій субстанції з нормуванням не більше 200 ppm

Продовження табл. 2.1

1	2	3
Сушка	Підібрати оптимальний температурно-часовий режим, який дозволяє висушити субстанцію і не призводить до утворення домішок внаслідок деградації продукту	На цій стадії передбачається контролювати показник втрата в масі при висушуванні з нормуванням не більше 0,5% та вміст супровідних домішок методом РХ
Розробка та валідація аналітичних методів контролю	Розробити аналітичні методи контролю якості та провести валідацію методик супровідні домішки (Ph. Eur. 2.2.29, 2.2.46) та кількісне визначення (Ph. Eur. 2.2.20).	Визначати наступні показники: опис, розчинність, температура плавлення, ідентифікація, прозорість та кольоровість розчину, хлориди, супровідні домішки, втрата в масі при висушуванні, сульфатна зола, мікробіологічна чистота, кількісне визначення. Розробити протокол валідації аналітичних методик
Розробка внутрішньої специфікації та контроль якості АФІ	На основі визначених показників та одержаних результатів валідації сформувавши внутрішню специфікацію та провести повний аналіз для серій АФІ	Погоджена внутрішня специфікація з відділом контролю якості. Відповідність проаналізованих серій АФІ вимогам розробленої внутрішньої специфікації
Дослідження стабільності	Встановлення терміну придатності	Дослідити стабільність для одержаної субстанції за довгострокового та прискореного режимів

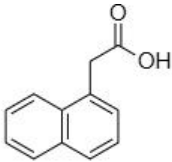
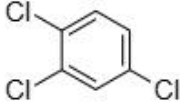
2.3 Опис виробничого процесу одержання АФІ похідних 4,5-дигідро-1Н-імідазолу

2.3.1 Вихідна сировина та обладнання, що використовується в синтезі солей нафазоліну

Вся сировина, допоміжні та пакувальні матеріали, що надходять у виробництво, підготовка приміщень, персоналу та обладнання проходять контроль у відповідності вимогам стандартів підприємства інтегрованої системи менеджменту якості згідно з вимогами GMP, в національній та міжнародній системах сертифікації по ISO 9001:2008, ISO 14001 та ISO 13485. Специфікації на вихідну сировину синтезу наведено в додатках. Перелік сировини наведено в таблиці 2.2.

Таблиця 2.2

Перелік сировини синтезу

№п/п	Назва сировини	Виробнича роль	Структурна формула
1	2	3	4
1	α -НОК	Вихідна сировина	
2	Етилендіамін	Вихідна сировина	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$
3	Етилендіамін дигідрохлорид	Вихідна сировина	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$
4	1,2,4-трихлорбензол	Розчинник	
5	Етаноламін*	Реагент	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$

Продовження табл. 2.2

1	2	3	4
6	2-пропанол	Розчинник	—
7	Кислота азотна*	Реагент	
8	Вода очищена	Розчинник	
9	Вугілля активоване	Реагент	

Примітка. * – не використовується для отримання солі гідрохлориду.

Виробництво нафазоліну нітрату згідно з оптимізованою технологією впроваджено в цеху №6, місто Шостка у відділенні №9.

Промислове обладнання, яке використовується для синтезу: промислові реактори з мішалками (K630 L, виробник «ZIBOTAIJI», Китай та HRX-600 «HAOXIN», Китай), ваги для зважування сировини (CAW1S4-300II-L), центрифуга (LDG-1350), виробник «Jiangsu Saideli», Китай), друк-фільтр (FiB-wiH-27-mem, виробник «МААР», Чехія), збірники (HXR-800 горизонтальний, виробник «HAOXIN», Китай та K 400L вертикальний, виробник «Kavalierglass»), завантажувальні воронки.

2.3.2 Промислова технологія одержання нафазоліну нітрату

Одержання нафазоліну гідрохлориду технічного ((2-(α -нафтилметил)-імідазоліну гідрохлорид (привін))

У реактор завантажують 1,2,4-ТХБ (1,2,4-трихлорбензол), етилендіамін **3.2** та етилендіаміну дигідрохлорид **3.3**, суміш перемішують, нагрівають до температури 180 °С та витримують протягом 1 години. До реакційної маси додають попередньо приготовану суспензію альфа-нафтилоцтової **3.1** кислоти у 1,2,4-трихлорбензолі, яку додають до суміші 1,2,4-ТХБ. Суміш поступово нагрівають до температури 216 °С та кип'ятять суміш протягом 3 годин. Ця реакція конденсації проводиться

одночасно відганяючи азеотроп реакційної води з трихлорбензолом. Закінчення реакції контролюють по об'єму відгону який повинен становити від 55% до 63% від початкового об'єму 1,2,4-ТХБ. Після закінчення реакції реакційну масу охолоджують, додають ізопропіловий спирт, кип'ятять протягом 30 хвилин, охолоджують одержаний технічний привін та фільтрують. Далі суміш змішують з водою очищеною, нагрівають до 85-95 °С та фільтрують гарячий розчин. Після самоохолодження фільтрату спочатку до близько 40 °С, а потім до близько 11 °С, центрифугують та промивають кристали нафазоліну гідрохлориду технічного (привіну) ізопропіловим спиртом.

Одержання нафазоліну нітрату технічного

Отриманий на попередній стадії привін та 2-пропанол завантажують у реактор, додають етаноламін **3.6** і перемішують при нагріванні до 40-45 °С протягом 1 години. Отриманий розчин фільтрують. До фільтрату, попередньо охолодженого до 15-20 °С додають азотну кислоту з контролем температури не більше 30 °С і рН не більше 4. Отриманий розчин витримують та охолоджують спочатку до 20-25 °С, а потім до 10-12 °С. Одержані кристали технічного нафазоліну фільтрують і промивають ізопропіловим спиртом. Отримані кристали висушують. Отримують технічний нафазолін нітрат.

Одержання нафазоліну нітрату фармакопейного (3.7)

У реактор завантажується субстанція **3.7**, отримана на попередньому етапі, очищена вода і активоване вугілля. Суміш нагрівають до температури 70-80 °С і витримують. Потім реакційну суміш фільтрують від вугілля, охолоджують до 15 °С і витримують. Утворений осад фільтрують і промивають водою.

Отриману речовину нафазоліну нітрат **3.7** висушують, просіюють і передають на стадію фасування. Шлях синтезу наведено на схемі 3.1. Для одержаної АФІ було доведено доказ структури за допомогою наступних методів: ^1H та ^{13}C ЯМР-спектроскопії, мас-спектрометрії та елементного аналізу (додаток Д).

2.3.3 Промислова технологія одержання нафазоліну гідрохлориду

Очищення привіну з одержанням нафазоліну гідрохлориду апробовано в цеху №2, місто Київ на виробничій ділянці №1. Планується апробація та трансфер технології в цех №6 як на схемі напруцювання нафазоліну нітрату.

Одержання нафазоліну гідрохлориду технічного ((2-(α -нафтилметил)-імідазоліну гідрохлорид (привін))

Нафазолін гідрохлорид технічний або (привін) одержують тим же самим способом як і в наведеній вище технології одержання солі нітрату.

Одержання нафазоліну гідрохлориду фармакопейного (3.5)

Одержаний привін змішують з водою очищеною, нагрівають до кипіння, витримують та фільтрують гарячий розчин. Фільтрат самоохолоджують до 35-40 °С, потім охолоджують до температури 3-7 °С. Витримують, центрифугують та промивають водою кристали нафазоліну гідрохлориду технічного.

У реактор завантажують одержану у попередній стадії субстанцію та воду очищену. Суміш нагрівають до кипіння і витримують. Потім реакційну масу фільтрують від вугілля, фільтрат самоохолоджують до 35-40 °С, потім охолоджують до температури 3-7 °С. Витримують, центрифугують та промивають кристали нафазоліну гідрохлориду фармакопейного 3.5 водою. Одержану субстанцію висушують, просіюють, передають на стадію пакування. Для одержаної АФІ було доведено доказ структури за допомогою наступних методів: ^1H та ^{13}C ЯМР-спектроскопії, мас-спектрометрії та рентгенофазового аналізу (додаток Е).

2.3.4 Технологія одержання ксилометазоліну основи

Виробництво ксилометазоліну основи впроваджено в цеху №2, місто Київ на виробничій ділянці №2.

Промислове обладнання яке використовується для синтезу: реактор Р-62, мірник М-59, ваги КП-В, мірник М-65, нутч-фільтр Ф-61, збірник С-67, сушарка СШ-115, сито ГФ-114.

В реактор завантажують 19 кг води очищеної Р. При перемішуванні в реактор завантажують попередньо зважений на вагах 1,3 кг ксилометазоліну гідрохлориду **4.1**. Масу в реакторі перемішують при кімнатній температурі протягом 10 – 15 хвилин до повного розчинення. Після розчинення безперервно при перемішуванні тонким струменем завантажують 2% розчин натрію гідроксиду. Після завантаження гідроксиду натрію масу в реакторі перемішують протягом 2 – 2,5 годин для повноти виділення основи і для повноти кристалізації. Далі масу фільтрують та промивають на фільтрі 21 л води очищеної Р та добре віджимають. Після промивки перевіряють вміст хлорид-іонів (згідно з методикою, описаною в р. 2.4.2). Допустимий вміст становить не більше 200 ppm. Продукт вигружають з фільтра та направляють на стадію сушки. Сушку проводять при температурі 25 – 30 °С до досягнення показника втрата в масі при висушуванні не більше 0,5 %. Далі отриману речовину **4.2** вивантажують, після чого просіюють та фасують. Шлях синтезу наведено на схемі 4.1.

2.4 Аналітичні методи контролю якості

2.4.1. Контроль якості нафазоліну нітрату і нафазоліну гідрохлориду

Аналіз нафазоліну нітрату проводився згідно монографією Ph. Eur. 01/2008:0147 «*Naphazoline nitrate*», а нафазоліну гідрохлориду Ph. Eur. 01/2009:0730 «*Naphazoline hydrochloride*» [112].

Методика контролю залишкових кількостей органічних розчинників в нафазоліну нітраті

Визначення проводять методом газової хроматографії (ДФУ*, 2.2.28) на газовому хроматографі Agilent GC 7890B.

Випробовуваний розчин. 2,00 г субстанції розчиняють у диметилформаміді Р і доводять об'єм тим самим розчинником до 10,0 мл.

Розчин порівняння. У мірну колбу місткістю 10,0 мл поміщають 1000,0 мг 2-пропанолу Р, 200,0 мг етаноламіну Р та 72,0 мг трихлорбензолу Р, доводять диметилформамідом Р до позначки і перемішують.

1,0 мл отриманого розчину доводять диметилформамідом Р до об'єму 100,0 мл.

Хроматографування проводять на газовому хроматографі з полуменево-іонізаційним детектором за таких умов:

- колонка кварцова капілярна РТА-5 (5 % дифеніл, 95 % диметилсілоксан) розміром 30 м × 0,53 мм, з товщиною шару 3,0 мкм;

- температура колонки, що програмується: 120 °С у момент введення проби, витримують 0,5 хв, приріст температури 20 °С/хв до 200 °С, при 200 °С витримують протягом 3 хв;

- температура блоку вводу проб 220 °С;

- температура детектора 240 °С;

- поділ потоку 1:5;

- газ-носій: гелій для хроматографії Р;

- швидкість газу-носія 3,5 мл/хв.

Хроматографують 1 мкл розчину порівняння та 1 мкл диметилформаміду Р.

Хроматографічна система вважається придатною, якщо:

- відносне стандартне відхилення, розраховане для площ піків 2-пропанолу або етаноламіну, або 1,2,4-трихлорбензолу, становить не більше 15 %;

- на хроматограмі диметилформаміду відсутні піки, що співпадають з часом утримання піків 2-пропанолу або етаноламіну, або 1,2,4-трихлорбензолу на хроматограмі розчину порівняння.

Хроматографують 1 мкл випробовуваного розчину.

Вміст 2-пропанолу (X_3) в субстанції, у відсотках, розраховують за формулою:

$$X_3 = \frac{S_1 \times 0,5}{S_0}, \quad (2.1)$$

де:

S_1 – середнє значення площі піків 2-пропанолу, обчислене з хроматограм випробовуваного розчину;

S_0 – середнє значення площі піків 2-пропанолу, обчислене з хроматограм розчину порівняння

Вміст етаноламіну (X_4) в субстанції, у відсотках, розраховують за формулою:

$$X_4 = \frac{S_1 \times 0,1}{S_0}, \quad (2.2)$$

де:

S_1 – середнє значення площі піків етаноламіну, обчислене з хроматограм випробовуваного розчину;

S_0 – середнє значення площі піків етаноламіну, обчислене з хроматограм розчину порівняння.

Вміст 1,2,4-трихлорбензолу (X_5), в субстанції, у відсотках, розраховують за формулою:

$$X_5 = \frac{S_1 \times 0,036}{S_0}, \quad (2.3)$$

де: S_1 – середнє значення площі піків 1,2,4-трихлорбензолу, обчислене з хроматограм випробовуваного розчину;

S_0 – значення площі піків 1,2,4-трихлорбензолу, обчислене з хроматограм розчину порівняння.

Нормування:

- вміст 2-пропанолу в субстанції не має перевищувати 0,5 %;
- вміст етаноламіну в субстанції не має перевищувати 0,05 %;
- вміст 1,2,4-трихлорбензолу в субстанції не має перевищувати 0,036 %.

2.4.2 Контроль якості ксилометазоліну основи

Вхідний контроль якості вихідної сировини ксилометазоліну гідрохлориду проводили відповідно до монографії Європейської фармакопеї (Ph. Eur. 1162 Xylometazoline hydrochloride) [113].

1. Опис. Дрібнокристалічний порошок білого, або майже білого кольору.

2. Розчинність (ДФУ*, 1.4). Дуже легко розчинний в 96 % спирті Р, легко розчинний в хлороформі Р, розчинний в ацетоні Р, мало розчинний в гексані Р, практично не розчинний в воді Р.

3. Ідентифікація. 3.1 (ДФУ*, 2.2.24). Інфрачервоний спектр поглинання субстанції, попередньо висушеної до постійної маси при температурі від 100 °С до 105 °С, отриманий в дисках з калію бромідом Р (1 мг субстанції в 300 мг калію броміду), в області від 2000 cm^{-1} до 400 cm^{-1} , має відповідати спектру, що додається (рис. 2.2). Для вимірювання використовували інфрачервоний Фур'є спектрометр ALPHA Bruker.

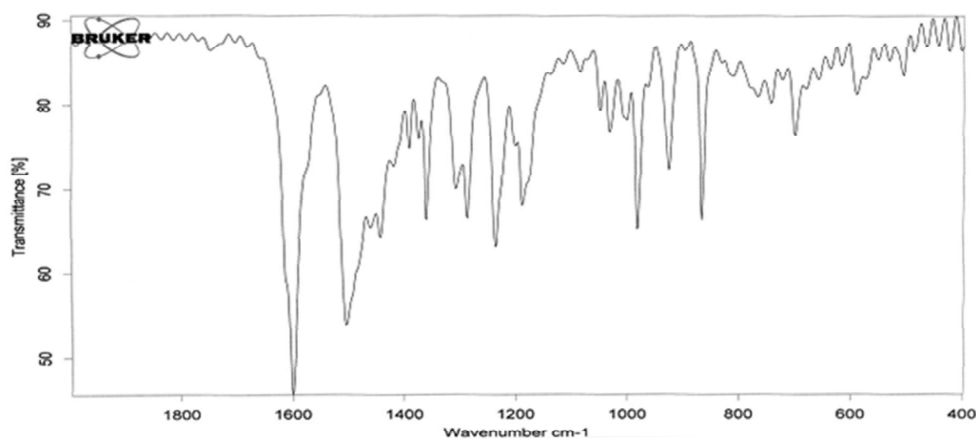


Рис. 2.2 ІЧ-спектр ксилометазоліну основи

3.2. 0,05 г субстанції розчиняють в суміші 50 мл розчину 12,40 г/л борної кислоти Р і 2,60 мл розчину 8 г/л натрію гідроксиду Р. Ультрафіолетовий спектр поглинання (ДФУ*, 2.2.25) одержаного розчину в області від 250 нм до 350 нм повинен мати максимум за довжини хвилі (264 ± 2) нм і мінімум за довжини хвилі

(256±2) нм. Вимірювання проводили на спектрофотометрі UV5 фірми Mettler Toledo.

4. Температура плавлення (ДФУ*, 2.2.14). Від 135 °С до 140 °С. Використовували прилад МР 70 фірми Mettler Toledo.

Розчин S. 1,0 г субстанції розчиняють в 20 мл 96 % спирту Р.

5. Прозорість розчину (ДФУ*, 2.2.1). Розчин S має бути прозорим.

6. Кольоровість розчину (ДФУ*, 2.2.2, метод 2). Забарвлення розчину S має бути не інтенсивнішим за еталон GY6.

7. Супровідні домішки. Визначення проводять методом рідинної хроматографії (ДФУ*, 2.2.29). Аналіз проводиться на хроматографі Agilent 1260.

Розчинник. Рухома фаза А - рухома фаза В (60 : 40).

Випробуваний розчин. 50,0 мг субстанції розчиняють в розчиннику та доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 50,0 мл.

Розчин порівняння (а). 5,0 мл випробуваного розчину доводять розчинником до об'єму 100,0 мл. 2,0 мл одержаного розчину доводять розчинником до об'єму 100,0 мл.

Розчин порівняння (b). 5,0 мг стандартного зразка (СЗ) ксилометазоліну домішки А (ЕР CRS) і 5,0 мг СЗ ксилометазоліну (РСЗ АТ Farmak) розчиняють в розчиннику і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 50,0 мл. 10,0 мл одержаного розчину доводять розчинником до об'єму 50,0 мл.

Розчин порівняння (с). 5,0 мл розчину порівняння (b) доводять розчинником до об'єму 50,0 мл.

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі з УФ-детектором за таких умов:

- колонка Waters Atlantis C18 розміром 250×4,6 мм з розміром часток 5 мкм або аналогічна, для якої виконуються вимоги тесту придатності хроматографічної системи;

- рухома фаза А: розчин 1,36 г/л калію дигідрофосфату Р, доведений фосфорною кислотою Р до рН 3,0 (термін придатності рухомої фази – 1 місяць);

- рухома фаза В: ацетонітрил Р1;

- використовують таку програму градієнта:

Час, хв	Рухома фаза А, %, v/v	Рухома фаза В, %, v/v
0–5	60	40
5–20	60→15	40→85
20–35	15	85
35–37	15→60	85→40
37–47	60	40

- швидкість рухомої фази 1,0 мл/хв;
- детектування за довжини хвилі 220 нм;
- об'єм проби, що вводиться, 10 мкл.

Хроматографують розчин порівняння (b).

Хроматографічна система вважається придатною, якщо коефіцієнт розділення піків ксилометазоліну домішки А і ксилометазоліну становить не менше 2,5.

Хроматографують розчинник, розчини порівняння (a), (c) і випробовуваний розчин.

Вміст ксилометазоліну домішки А (X_{1i}), у відсотках, обчислюють за формулою:

$$X_{1i} = \frac{S_i \cdot 0.2}{S_0}, \quad (2.4)$$

де: S_i – середнє значення площі піків ксилометазоліну домішки А, обчислене з хроматограм випробовуваного розчину;

S_0 – середнє значення площі піків ксилометазоліну домішки А, обчислене з хроматограм розчину порівняння (c).

Вміст будь-якої іншої домішки (X_{2i}), у відсотках, обчислюють за формулою:

$$X_{2i} = \frac{S_i \cdot 0.1}{S_0}, \quad (2.5)$$

де: S_i – середнє значення площі піків будь-якої іншої домішки, обчислене з хроматограм випробовуваного розчину;

S_0 – середнє значення площі піків ксилометазоліну, обчислене з хроматограм розчину порівняння (a);

Нормування:

- ксилометазоліну домішки А - не більше 0,2 %.
- будь-якої іншої домішки – не більше 0,1 %.
- сума домішок: рахують як суму всіх домішок - не більше 0,5 %.
- не враховують: піки, одержані на хроматограмі розчинника та піки, площа яких менше ніж 0,5 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (а) (0,05 %).

В аналізі використовували наступні СЗ:

- ксилометазоліну домішка А – каталожний номер – X0101000, European Pharmacopoeia (EP) Reference Standard;
- ксилометазолін – номер серії XILg/h05-13, PC3 AT Farmak з кількісним вмістом 100,2%.

8. Хлориди (ДФУ*, 2.4.4). Не більше 0,02 % (200 ppm).

Випробовуваний розчин. 0,25 г субстанції розчиняють в 7 мл 96 % спирту Р, додають 8 мл води Р і перемішують. До отриманого розчину додають 1 мл кислоти азотної розведеної Р і виливають суміш за один раз у пробірку, що містить 1 мл розчину срібла нітрату Р2.

Розчин порівняння. До 10 мл еталонного розчину хлориду (5 ppm) Р і 5 мл води Р додають 1 мл кислоти азотної розведеної Р і виливають суміш за один раз у пробірку, що містить 1 мл розчину срібла нітрату Р2.

Пробірки поміщають у захищене від світла місце. Через 5 хв пробірки переглядають на чорному фоні горизонтально (перпендикулярно до осі пробірок). Опалесценція випробовуваного розчину не має перевищувати опалесценцію еталона.

9. Втрата в масі при висушуванні (ДФУ*, 2.2.32). Не більше 0,5 %.

1,000 г субстанції сушать при температурі від 100 °С до 105 °С до постійної маси. Як обладнання використовували сушильну шафу Pol-Eko Aparatura SLW 53.

10. Сульфатна зола (ДФУ*, 2.4.14). Не більше 0,1 %.

Визначення проводять з 1,0 г субстанції. Як обладнання використовували муфельну піч L3/11/B410 фірми Nabertherm.

11. Мікробіологічна чистота. Випробування проводять згідно вимог ЄФ* 2.6.12, 2.6.13, 5.1.4.

10 г субстанції поміщають у флакон, доводять об'єм до 100 мл буферним розчином із натрію хлоридом і пептоном рН 7,0, який містить 50 г/л полісорбат-80, 1 г/л гістидину, 3 г/л лецитину та перемішують.

10 мл підготовленого зразка поміщають у флакон та доводять об'єм до 100 мл тим же розчинником (зразок № 1).

Випробування проводять методом мембранної фільтрації на колекторі Міліпор, використовуючи стерильні мембранні фільтри EZ Pak EZHAWG 474 з розміром пор 0,45 мкм.

Для визначення загального числа аеробних мікроорганізмів (ТАМС) 10 мл випробовуваного зразка № 1 з розведення 1:100 фільтрують крізь мембранний фільтр. Після закінчення фільтрації мембранний фільтр відмивають трьома порціями по 100 мл буферного розчину із натрію хлоридом і пептоном рН 7,0 та поміщають в чашку Петрі на поверхню соєво-казеїнового агару.

Для визначення загального числа дріжджових і пліснявих грибів (ТУМС) 10 мл випробовуваного зразка № 1 з розведення 1:100 фільтрують крізь мембранний фільтр. Після закінчення фільтрації мембранний фільтр відмивають трьома порціями по 100 мл буферного розчину із натрію хлоридом і пептоном рН 7,0 та поміщають в чашку Петрі на поверхню сабуро-декстрозного агару.

Посіви на соєво-казеїновому агарі інкубують протягом (3-5) діб при температурі (30-35) °С, сабуро-декстрозному агарі протягом (5-7) діб при температурі (20-25) °С.

Критерій прийнятності: в 1 г субстанції допускається 10^3 КУО аеробних мікроорганізмів (ТАМС) і 10^2 КУО дріжджових і пліснявих грибів (ТУМС).

12. Кількісне визначення. 0,200 г субстанції, попередньо висушеної до постійної маси, розчиняють в 20 мл оцтової кислоти льодяної Р, додають 5 мл оцтового ангідриду Р і титрують 0,1 М розчином хлорної кислоти, використовуючи як індикатор 0,15 мл розчину кристалічного фіолетового Р, до переходу

фіолетового забарвлення розчину в зелене, або потенціометрично (ДФУ*, 2.2.20). Використовували титратор DL-53 фірми Mettler Toledo.

Паралельно проводять контрольний дослід.

Вміст ксилометазоліну (X) в субстанції, у відсотках, розраховують за формулою:

$$X = \frac{(V - V_k) \cdot K \cdot 0.02444 \cdot 100 \cdot 100}{m \cdot (100 - W)}, \quad (2.6)$$

де: V – кількість 0,1 М розчину хлорної кислоти, витраченої на титрування субстанції, в мілілітрах;

V_к – кількість 0,1 М розчину хлорної кислоти, витраченої на титрування контрольного дослід, в мілілітрах;

K – поправковий коефіцієнт до молярності 0,1 М розчину хлорної кислоти;

W – значення втрати в масі при висушуванні субстанції ксилометазоліну, у відсотках;

0,02444 – кількість ксилометазоліну, що відповідає 1 мл 0,1 М розчину хлорної кислоти, в грамах;

m – маса наважки субстанції, в грамах.

Вміст ксилометазоліну в субстанції (X) має бути від 99,0 % до 101,0 %, в перерахуванні на суху речовину.

Вхідний контроль якості ксилометазоліну гідрохлориду фірми BASF Pharma Chemicalien GmbH & Co. KG, проводили відповідно до монографії Європейської фармакопеї (Ph. Eur. 1162 Xylometazoline hydrochloride) [113].

Для доказу структури використовували рідинний хроматограф з діодно-матричним та мас-спектрометричним детектором – Agilent 1290 Infinity II G7102A, MASS G6125B, DAD G7117 та спектри ЯМР виміряні на приладі Varian UNITY plus 400 з робочою частотою 400 МГц.

2.4.3 Контроль водного розчину гідроксиду натрію

Кількісне визначення. В конічну колбу місткістю 100 мл поміщають 5 мл випробовуваного розчину натрію гідроксиду, додають 20 мл води Р, близько 0,3 мл розчину фенолфталеїну Р і титрують 0,1 М розчином кислоти хлористоводневої до зникнення рожевого забарвлення.

Вміст натрію гідроксиду в розчині (X) визначають за формулою:

$$X = \frac{V \times K \times 0.004}{5} \times 1000 = \frac{V \times K \times 4}{5}, \quad (2.7)$$

де: V - об'єм 0,1 М розчину хлористоводневої кислоти, витрачений на титрування, мл;

5 – об'єм розчину натрію гідроксиду, взятий для аналізу, мл;

0,004 – кількість натрію гідроксиду, що відповідає 1 мл 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої;

K - поправковий коефіцієнт до молярності 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої.

Вміст натрію гідроксиду (X) в розчині має бути від 19,0 г/л до 21,0 г/л.

2.5 Валідація аналітичних методик

2.5.1 Валідація методики залишкових кількостей органічних розчинників в нафазоліні нітраті

Приготування модельних розчинів для дослідження лінійності і правильності

Розчин порівняння для лінійності (RS). 100 мг/мл 2-пропанолу, 20 мг/мл етаноламіну, 7,2 мг/мл 1,2,4-трихлорбензолу у диметилформаміді Р (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

Модельні розчини для лінійності

Розчин	Концентраційний рівень, %	Теоретично розрахована концентрація розчинників, мг/мл			Аліквота RS, мл	Об'єм колби, мл
		етаноламін	1,2,4-ТХБ	2-пропанол		
L1	20	0,04	0,014	0,2	0,2	100,0
L2	40	0,08	0,029	0,4	0,4	100,0
L3	60	0,12	0,043	0,6	0,6	100,0
L4	80	0,16	0,058	0,8	0,8	100,0
L5	100	0,20	0,072	1,0	1,0	100,0
L6	120	0,24	0,086	1,2	1,2	100,0

2.5.2 Валідація методики супровідні домішки для ксилометазоліну основи

Для підтвердження працездатності аналітичної методики перевірялися наступні валідаційні характеристики: специфічність та придатність хроматографічної системи, лінійність, діапазон застосування (табл. 2.4), межа виявлення та межа кількісного визначення.

Таблиця 2.4

Діапазон застосування методики

Речовина	Нормування домішок	Досліджуваний діапазон
Ксилометазолін	Не більше 0,1%	0,02% – 0,12%
Домішка А	Не більше 0,2%	0,04% – 0,024%

Для встановлення придатності хроматографічної методики хроматографують розчин порівняння (b). Для дослідження специфічності хроматографують наступні розчини:

- розчинник
- розчин порівняння (a)

- випробовуваний розчин.

Приготування модельних розчинів для дослідження лінійності

Розчинник: рухома фаза А – рухома фаза В (60:40)

Розчин порівняння для лінійності (RS). 0,1 мг/мл СЗ (стандартного зразка) ксилометазоліну домішки А і 0,05 мг/мл РСЗ (робочого стандартного зразка) ксилометазоліну АТ Фармак в рухомій фазі (табл. 2.5).

Таблиця 2.5

Досліджувані модельні розчини (для ксилометазоліну та домішки А)

Розчин	Концентраційний рівень, %		Теоретично розрахована концентрація, мг/мл		Аліквота RS, мл	Об'єм колби, мл
	Дом А	ксилометазолін	Дом А	ксилометазолін		
L1	0,04	0,02	0,0004	0,0002	0,4	100,0
L2	0,08	0,04	0,0008	0,0004	0,8	100,0
L3	0,12	0,06	0,0012	0,0006	1,2	100,0
L4	0,16	0,08	0,0016	0,0008	1,6	100,0
L5	0,20	0,10	0,0020	0,001	2,0	100,0
L6	0,24	0,12	0,0024	0,0012	2,4	100,0

2.5.3 Валідація методики кількісне визначення для ксилометазоліну основи

Для підтвердження працездатності аналітичної методики перевірялися наступні валідаційні характеристики: специфічність, лінійність, діапазон застосування (табл. 2.6), правильність, збіжність (табл. 2.7).

Таблиця 2.6

Діапазон застосування методики

Речовина	Нормування згідно ВСП	Досліджуваний діапазон
Ксилометазолін	99,0% – 101,0%	80% – 120%

Таблиця 2.7

Досліджувані модельні розчини

Модельні розчини	Наважка АФІ, m_i , мг	Заданий вміст відносно номінальної наважки, X_i , %
M1	160,0	80,00
M2	170,0	85,00
M3	180,0	90,00
M4	190,0	95,00
M5	200,0	100,00
M6	210,0	105,00
M7	220,0	110,00
M8	230,0	115,00
M9	240,0	120,00

2.5.4 Валідація методики визначення води в 1,2,4-ТХБ

Визначення вмісту води проводили напівмікрометодом згідно ДФУ*, 2.5.12 використовуючи 2,000 г субстанції. Нормування – не більше 0,1%. Валідацію проводили на титраторі Т 70 фірми Mettler Toledo.

Для підтвердження працездатності методики необхідно було перевірити наступні характеристики:

- придатність системи
- правильність
- прецизійність

Дослідження прецизійності

2 аналітики з використанням 2-х різних одиниць обладнання (або різних електродів) проводять вимірювання вмісту води відповідно методики.

Кожен аналітик проводить вимірювання тричі.

Дослідження придатності системи та правильності

Проводять визначення вмісту води у об'єкті контролю з добавкою стандарту води. Одержане значення записують.

Розраховують кількість СЗ води (V_i), що необхідно додати за формулами:

$$m_i = \frac{m_{H_2O} \cdot n_i}{100} \quad (2.8)$$

$$V_i = \frac{m_i}{C} \quad (2.9)$$

де:

m_{H_2O} – виміряний вміст води в об'єкті контролю (об'єкті контролю) з добавкою води, мг;

m_i – кількість води, що необхідно додати, в міліграмах;

n_i – рівень вмісту води (50%, 75%, 100%, 125% та 150%), у відсотках;

V_i – аліквота стандарту води, яку необхідно додати, в мілілітрах;

C – концентрація води, у стандартному зразку води.

Використовують наступний СЗ води: hydranal test solution 5.0, кат. номер – 34813, номер серії – M1790. Вміст води – 5 мг/мл або 5,83 мг/г.

Примітка. * – реактиви, титровані розчини приведені в цьому документі, описані у відповідних розділах ДФУ*.

Всі реактиви постачаються на підприємство АТ Фармак відділом закупки.

2.6 Проведення регенерації 1,2,4-трихлорбензолу

Для регенерації 1,2,4-трихлорбензолу беруть маточники від фільтрації хлоргідрату 2-(α -нафтилметил)-імідозоліну зі стадії конденсації та відігнаний водний 1,2,4-ТХБ поміщають в скляний реактор, обладнаний мішалкою, термометром та прямим холодильником. Підігрівають при перемішуванні при атмосферному тиску та ведуть відгонку 1,2,4-ТХБ, відбираючи фракцію з температурою кипіння від 210 °С до 218 °С. Одержаний 1,2,4-ТХБ регенований з виходом близько 70% направляють на першу стадію конденсації.

Першу фракцію водного розчину етилендіаміну с домішками 1,2,4-ТХБ (температура кипіння до 210 °C) відправляють на утилізацію відходів.

Висновки до розділу 2

1. Проведено аналіз традиційної технології синтезу нафазоліну нітрату та його напівпродукту – привіну, а також спроб її удосконалення. Визначено, критичні точки, що впливають на невідповідність принципам «зеленої хімії» для кожного з етапів.

2. Створено «дерево рішень» для одержання двох АФІ – нафазоліну гідрохлориду та нафазоліну нітрату шляхом модифікації традиційної технології синтезу.

3. Обґрунтовано методологію промислового синтезу ксилометазоліну основи, етапи дослідження та визначено індикатори ефективності за кожним етапом.

4. Наведено перелік сировини синтезу та технології одержання нафазоліну нітрату, нафазоліну гідрохлориду та основи ксилометазоліну.

4. Наведено розроблені методики контролю якості нафазоліну нітрату, нафазоліну гідрохлориду та основи ксилометазоліну та розроблену внутрішню специфікацію основи ксилометазоліну. Представлено опис методології валідації не фармакопейних методів контролю.

РОЗДІЛ 3

ОПТИМІЗАЦІЯ ТЕХНОЛОГІЇ СИНТЕЗУ СОЛЕЙ НАФАЗОЛІНУ

3.1 Оптимізація технології синтезу нафазоліну нітрату з використанням принципів «зеленої хімії»

Згідно з традиційною технологією синтезу нафазоліну нітрату проведення стадії конденсації за високої температури без розчинника призвело до утворення великої кількості продуктів осмолення, що мало негативний вплив на якість проміжного продукту – привіну та його вихід, що в результаті призвело до низького виходу і самого цільового продукту. Утворення великої кількості продуктів осмолення унеможливило очищення привіну для одержання солі гідрохлориду фармакопейної якості через неефективність використання «зелених розчинників» (вода, 2-пропанол, етанол, етилацетат, пентан) [132] для його очищення, а саме продукт розчинявся значно краще ніж смоли. Складність полягала в розчиненні та видаленні побічних продуктів з пасти привіну.

Тому для збільшення виходу привіну та як результат – цільового нафазоліну нітрату, важливими стали пошук шляхів, які дозволять запобігти утворенню продуктів осмолення шляхом введення в реакцію розчинника, а також очищення привіну з можливістю використання «зелених розчинників». Для можливості розбавлення реакційної маси та утворення максимального виходу проміжного продукту привіну та поліпшення його якості, а також зменшення кількості утворених відходів доцільним було ввести в першу стадію конденсації розчинник. Важливо було також оцінити можливість використання замість хлористоводневої кислоти альтернативні сполуки, оскільки кип'ятіння з кислотою також може провокувати утворення продуктів осмолення, а присутня в кислоті вода може збільшувати час перебігу реакції через зниження температури реакційної суміші. Також необхідно оцінити можливість зміни основи на стадії одержання основи нафазоліну, оскільки водний розчин гідроксиду натрію може висаджувати сам продукт (нафазолін основу) через його погану розчинність у воді.

3.1.1 Обґрунтування вибору розчинника синтезу

Під час вибору розглядалися наступні розчинники: толуен, ксилени, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, 1,2,4-трихлорбензол, N-метилпіролідон та диметилсульфоксид.

Температури кипіння для даних розчинників наведено в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Температура кипіння розчинників

№п/п	Розчинник	CAS номер	Температура кипіння
1	Толуен	108-88-3	110-111 °C
2	Ксилени	1330-20-7	137-140 °C
3	N,N-диметилформамід	68-12-2	153 °C
4	N,N-диметилацетамід	127-19-5	164,5-166 °C
5	1,2,4-трихлорбензол	120-82-1	213,5 °C
6	N-метилпіролідон	872-50-4	202 °C
7	Диметилсульфоксид	67-68-5	189 °C

Практично всі ці розчинники описані в ICH Q3C «Impurities: guideline for residual solvents» і для них встановлені допустимі ліміти в фармацевтичних продуктах в залежності від класу токсичності [132]. Інформація щодо класу токсичності та нормування розчинників в кінцевих продуктах наведено в таблиці 3.2, згідно з якою видно, що практично всі досліджувані розчинники належать до другого класу токсичності, тобто розчинники, яких необхідно уникати під час виробництва субстанцій. Проте, якщо забезпечити відсутність їх в фармацевтичних продуктах на рівні нижче допустимого рівня, то застосування їх в фармацевтичній промисловості є допустимим [132].

Таблиця 3.2

Нормування та клас токсичності для досліджуваних розчинників

№п/п	Розчинник	Клас токсичності	Допустимий вміст, ppm
1	Толуен	II	890
2	Ксилени	II	2170
3	N,N-Диметилформамід	II	880
4	N,N-диметилацетамід	II	1090
5	1,2,4-трихлорбензол	II	360
6	N-метилпіролідон	II	530
7	Диметилсульфоксид	III	5000

В керівництві ICH Q3C саме для розчинника 1,2,4-ТХБ не вказано допустимі ліміти в кінцевих продуктах, а вказано тільки в загальному для хлорбензолів. Керуючись наявною інформацією допустимих лімітів хлорбензолів, було прийнято рішення використовувати ліміт 360 ppm для 1,2,4-ТХБ.

В цьому випадку при виборі розчинника важливим була властивість розчинника не змішуватися з водою. Оскільки в процесі реакції виділяється вода, то важливо було підібрати розчинник, який не змішується з водою, для можливості відгонки води з реакційної маси та зміщення рівноваги реакції в сторону утворення продукту відповідно до принципу Ле Шательє. Також присутність води в реакції значно знижує температуру реакції, що призводить до збільшення часу її проходження та утворення побічних продуктів синтезу, які можуть переноситися на наступні стадії у вигляді органічних домішок. Так, наприклад толуен, ксилени та 1,2,4-ТХБ не змішуються з водою, проте толуен та ксилени мають недостатню температуру кипіння (табл. 3.1) для повноти перебігу циклізації.

N,N-диметилацетамід та N-метилпіролідон змішуються з водою, що призводить до зміщення рівноваги реакції в сторону вихідних продуктів, а також падіння температури. Тому даний розчинник є неприйнятним для наших цілей. Диметилсульфоксид в свою чергу може розкладатися за високої температури, що

значно ускладнює процес проходження реакції. Для даних розчинників експериментальні дослідження не проводилися.

Надалі розглянемо детальніше процес утворення привіну та залежність ступеня проходження реакції утворення привіну від вибраного розчинника.

Процес утворення привіну *in situ* відбувається в 2 етапи (схема 3.1):

- утворення напівпродукту НАЕД (нафтилацетилетилендіамін) або домішки А згідно з монографією ЄФ – продукт ацилювання. Згідно з монографією ЄФ [112] домішка А контролюється в нафазоліні гідрохлориді з нормуванням не більше 0,1 % та в нафазоліні нітраті з нормуванням не більше 0,5 %.
- утворення гідрохлориду 2-(α -нафтилметил)-імідазоліну (привін) – продукт циклізації.

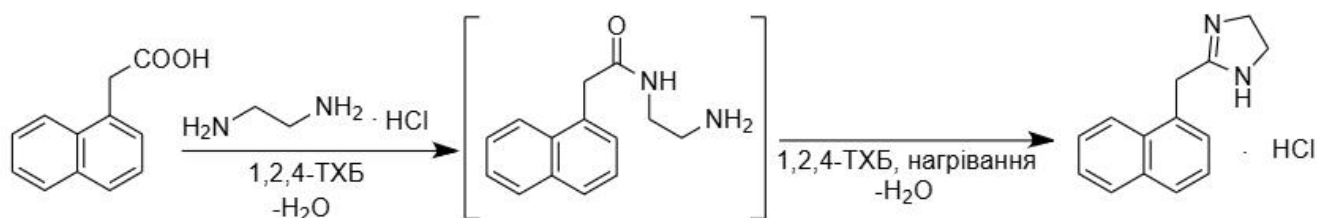


Схема 3.1 Реакція утворення привіну

Було досліджено, що на першому етапі одержання привіну напівпродукт НАЕД утворюється у всіх розчинниках з високим відсотковим вмістом (табл. 3.3). На 2 етапі утворення проміжного продукту – привіну з високим вмістом спостерігається тільки в 1,2,4-ТХБ, що пов'язано з необхідністю використання високих температурних режимів для циклізації імідазольного кільця. Перебіг реакцій перетворення α -НОК в НАЕД та НАЕД в привін досліджували методом рідинної хроматографії відповідно до методики ЄФ на нафазоліну нітрат та гідрохлорид як і для готової АФІ. Повноту проходження реакцій оцінювали відповідно за вмістом НАЕД (домішки А) (формула 3.1) та привіну (формула 3.2).

Розрахунки проводили методом нормалізації за площами піків:

$$X_1 = \frac{S_{\text{дом.А}}}{S_{\text{дом.А}} + S_{\alpha\text{-НОК}}} \cdot 100 \% \quad (3.1)$$

де:

- $S_{\text{дом. А}}$ – площа піка домішки А (нафтилацетилетилендіамін)
- $S_{\alpha\text{-НОК}}$ – площа піка α -НОК

$$X_2 = \frac{S_{\text{привін}}}{S_{\alpha\text{-НОК}} + S_{\text{привін}}} \cdot 100 \% \quad (3.2)$$

де:

- $S_{\text{привін}}$ – площа піка привіну
- $S_{\alpha\text{-НОК}}$ – площа піка α -НОК

Таблиця 3.3

Ступінь проходження реакції в різних розчинниках

№п/п	Розчинник	$X_1, \%$	$X_2, \%$
		Напівпродукт (НАЕД)	Привін
1	Толуен	87	2
2	Ксилени	88	8
3	Диметилформамід	89	15
4	1,2,4-трихлорбензол	98	99

З одержаних експериментальних даних (табл. 3.3) видно, що розчинником, який забезпечує найбільш повне проходження реакції з утворення привіну, є 1,2,4-ТХБ.

Ще однією перевагою що свідчила на користь 1,2,4-ТХБ, є його здатність не змішуватися з водою та легкою відгонкою води, що утворюється в процесі синтезу, у вигляді азеотропної суміші з 1,2,4-ТХБ. В результаті цього забезпечується прийнятний вихід привіну. Вихід привіну на даній стадії склав близько 65-70% на α -НОК з показником втрата в масі при висушуванні – не більше 10%. У порівнянні з традиційним синтезом вихід привіну збільшився в більш ніж 4 рази за рахунок зменшення утворених побічних продуктів на стадії конденсації.

3.1.2 Обґрунтування вибору реагенту для одержання гідрохлориду

Використання в традиційній технології хлористоводневої кислоти призводило до збільшення часу проведення реакції через наявність води, що як було зазначено раніше, знижує температуру реакції та зміщує рівновагу реакції. Через наявність досить значної кількості води витримку реакційної маси після досягнення температури кипіння доводилось проводити протягом 6 годин. Крім того, хлористоводнева кислота є прекурсором, що викликає певні незручності під час промислового виробництва АФІ.

Для можливості зменшення часу реакції та уникнути використання прекурсорів для проведення конденсації з α -НОК було заплановано застосування етилендіаміну гідрохлориду. Проте, визначивши неможливість закупівлі цього реактиву у необхідних кількостях, було прийнято рішення отримувати етилендіамін гідрохлорид самостійно через його комерційну недоступність. Для цього його отримують *in situ* реакцією комерційно доступних етилендіаміну та етилендіаміну дигідрохлориду в середовищі 1,2,4-ТХБ. Далі для видалення надлишку етилендіаміну гідрохлориду привін змішують з водою в якому етилендіамін гідрохлорид добре розчинний. В результаті такого змішування забезпечується повне вимивання етилендіаміну гідрохлориду з пасти привіну.

Відсутність води, яка утворюється в результаті реакції, забезпечувалась завдяки одночасному проведенню відгонки азеотропу реакційної води з 1,2,4-трихлорбензолом та частково 1,2,4-трихлорбензолу на стадії конденсації. Час витримки реакційної маси при кип'ятінні становив 3 години. Таким чином очікувано відсутність води в етилендіаміні дигідрохлориді позитивно вплинула на проведення реакції, оскільки потрібно було видаляти тільки реакційну воду, що привело до пришвидшення перебігу реакції у порівнянні з традиційною технологією [134, 135].

3.1.3 Обґрунтування вибору основи

Згідно з традиційною технологією привін переводили в нафазолін основу, використовуючи 40% розчин гідроксиду натрію [133]. Проте, додавання великої кількості води призводило до випадіння в осад не тільки продуктів осмолення, а й частини основи нафазоліну, яка мало розчинна у воді. Фільтрування осаду, що утворився, призводило до зменшення виходу нафазоліну основи, а отже надалі і нафазоліну нітрату. Для уникнення цього було вирішено замінити водний гідроксид натрію на іншу органічну основу. Така основа мала бути достатньо сильною для переведення привіну в основу, але разом з тим не викликати утворення осаду продукту. Результати по підбору основи наведено в таблиці 3.4. Дану реакцію доводили до одержання фінального нафазоліну нітрату згідно з оптимізованою методикою як вказано в розділі 2 і аналізували вміст домішок згідно з монографією ЄФ методом рідинної хроматографії [112].

Таблиця 3.4

Вибір основи для одержання нафазоліну основи

№п/п	Основа	Вихід нафазоліну нітрату, %	Вміст домішок, %
1	Гідроксид натрію 40 %	30	0,3
2	Триетиламін	45	0,2
3	Етилендіамін	45	0,2
4	Етаноламін	50 – 60	менше 0,05

З таблиці видно, що з-поміж інших реакція утворення основи за допомогою етаноламіну забезпечує найбільш прийнятну якість цільового продукту та більший вихід у порівнянні з іншими основами.

Для реакції утворення основи нафазоліну брали надлишок етаноламіну, щоб частина витратилась на перетворення нафазоліну гідрохлориду на його основу, а частина – на висадження побічних продуктів. При цьому основа нафазоліну не

випадала в осад, оскільки в реакції відсутня вода. Дану реакцію було вирішено проводити в 2-пропанолі, в якому основа є розчинною і, як результат, використання даного розчинника не призводила до втрати продукту. При додаванні етаноламіну реакційна маса нагрівалась, після чого вона відфільтровувалась від побічних продуктів, які утворилися при додаванні етаноламіну, в тому числі і від органічних домішок. Далі до фільтрату додавали азотну кислоту і після витримки при перемішуванні, і подальшому охолодженні утворені кристали технічного нафазоліну фільтрували і промивали ізопропіловим спиртом та надалі висушували до досягнення показника «втрати в масі при висушуванні» – не більше 0,5%. Важливим в цьому випадку було завантаження азотної кислоти, оскільки як і в традиційній технології описаній вище завантаження меншої кількості призводить до меншого виходу нафазоліну технічного, а більшої кількості до погіршення його якості. Надалі цей етап було покращено за рахунок контролю завантаження азотної кислоти вимірюванням значення рН, а саме експериментально було встановлене оптимальне значення рН – не більше 4. При даному значенні рН кількість азотної кислоти була оптимальною для проведення реакції.

3.1.4 Кристалізація кінцевого продукту

Згідно з традиційною технологією велике значення має температура кристалізації, а саме при підвищенні температури вище 20 °С збільшується розчинність нафазоліну у воді, що призводить до втрати продукту з маточником, а при зниженні нижче 20 °С разом з продуктом висаджуються і продукти осмолення, що дають неприйнятне забарвлення продукту та погіршення його якості. Згідно з оптимізованою технологією за рахунок введення розчинника і заміни хлористоводневої кислоти на етилендіамін гідрохлорид значно знизилася утворення побічних продуктів на стадії конденсації. Таким чином, випадку зниження температури не матиме негативного ефекту. Також кристалізацію нафазоліну технічного проводять при температурі 15 °С, що не призведе до збільшення розчинності і втрати продукту. Тим більше в оптимізованій технології

підібране співвідношення для кристалізації нафазолін – вода була 1:2 у порівнянні з традиційною яке було 1:4 чи 1:5 у випадку різної якості технічного нафазоліну, що в свою чергу призводило до можливої втрати частини продукту. Проте підібране нове співвідношення запобігало такому небажаному ефекту.

3.1.5 Загальна схема модифікованої технології синтезу та показники якості нафазоліну нітрату

Оптимізований шлях синтезу наведено на схемі 3.2.

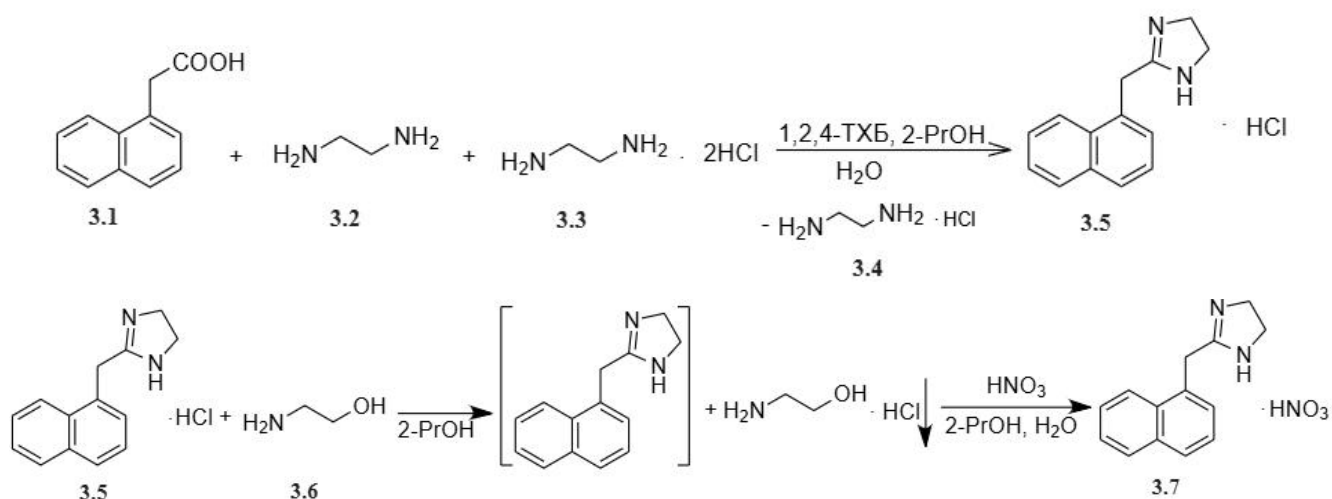


Схема 3.2 Синтез нафазоліну нітрату (оптимізована технологія)

Перелік реагентів та їх кількості, які використовуються для модифікованої технології синтезу нафазоліну нітрату наведено в таблиці 3.5.

Таблиця 3.5

Перелік сировини синтезу та кількості для одержання однієї серії субстанції (60 кг)

Сировина	Молекулярна маса, г/моль	Маса компонентів, кг	Кількість речовини, моль
1	2	3	4
α-НОК	186,21	90,0	483

Продовження табл. 3.5

1	2	3	4
Етилендіаміну дигідрохлорид	133,02	66,0	496
Етилендіамін	60,10	28,0	466
1,2,4-Трихлорбензол	181,45	580,0	3196
Спирт ізопропіловий	60,10	525,0	8735
Етаноламін	61,08	100,0	1637
Кислота азотна	63,01	202,65	3216
Вода очищена	18,02	700,0	38846
Вугілля активоване	н/в	1,0	н/в

Оцінка якості кінцевого продукту нафазоліну нітрату, одержаного за модифікованою технологією, проведена для трьох комерційних серій та здійснювалась відповідно до вимог ЄФ [112]. Дані наведені в таблиці 3.6 і свідчать, що всі показники відповідають вимогам ЄФ [112, 133].

Таблиця 3.6

Якість одержаних зразків нафазоліну нітрату (оптимізована технологія)

Номер серії		612	101	203
Показник якості	Вимоги ЄФ та ВСП	Результати		
1	2	3		
<u>Опис</u>	Кристалічний порошок білого або майже білого кольору	Кристалічний порошок майже білого кольору		
<u>Розчинність</u>	Помірно розчинний у воді Р, розчинний в 96% спирті Р	Відповідає		

Продовження табл. 3.6

1	2	3		
<u>Ідентифікація</u>	Інфрачервоний спектр поглинання субстанції має відповідати спектру стандартного зразка нафазоліну нітрату	Відповідає		
<u>Прозорість</u>	Розчин S має бути прозорим	Відповідає		
<u>Кольоровість</u>	Розчин S має бути безбарвним	Відповідає		
<u>pH</u>	Від 5,0 до 6,5	6,2	6,4	6,3
<u>Супровідні домішки</u> <i>нафазоліну</i> <i>домішки А</i> <i>будь-якої</i> <i>невідомої домішки</i> <i>сума домішок</i>	Не більше 0,5%, не більше 0,10%, не більше 1,0%	Н.м.в.* Н.м.в.* Н.м.в.*		
<u>Хлориди</u>	Не більше 0,033% (330 ppm)	Відповідає		
<u>Втрата в масі при висушуванні</u>	Не більше 0,5%	0,3%	0,4%	0,2%
<u>Сульфатна зола</u>	Не більше 0,1%	менше 0,1%		
<u>Мікробіологічна чистота</u>	10 ³ КУО/г 10 ² КУО/г	Відповідає Відповідає		
<u>Кількісне визначення</u>	Від 99,0% до 101,0% в перерахуванні на суху речовину	99,4%	100,6%	99,9%

Примітка. *- нижче межі виявлення (0,03%)

Модифікована технологія синтезу нафазоліну нітрату була впроваджена в промислове виробництво на АТ Farmak.

3.2 Очищення привіну для одержання нафазоліну гідрохлориду фармакопейного з використанням принципів «зеленої хімії»

Для введення у подальше виробництво АФІ нафазоліну гідрохлориду нами було розроблено технологію його очистки (кристалізації) для одержання субстанції фармакопейної якості. Згідно з традиційною технологією очищення привіну проводили використовуючи суміш розчинників суміш дихлоретан – 2-пропанол – вода. Як було сказано раніше через наявність великої кількості побічних продуктів, очистити привін за допомогою «зелених розчинників» (вода, 2-пропанол, етанол, етилацетат, пентан) було неефективно, через що синтез солі гідрохлориду не змогли впровадити у промислове виробництво. Після введення в схему синтезу розчинника та зміну реагентів, актуальним було реалізувати технологію очищення привіну для одержання цільової сполуки фармакопейної якості.

Оскільки для одержання нафазоліну нітрату фармакопейного використовувався процес кристалізації з води, то і для солі гідрохлориду було вирішено вибрати такий же розчинник для кристалізації. Через меншу кількість процесів обробки у порівнянні з технологією нафазоліну нітрату було проведено подвійну кристалізацію з води і вугілля для більш повного вимивання залишків етилендіаміну гідрохлориду та одержання належної якості кінцевої субстанції (схема 3.2). Одержані результати наведено в таблиці 3.7 [133].

Таблиця 3.7

Якість одержаних зразків нафазоліну гідрохлориду (оптимізована технологія)

Номер серії		104	204	304
Показник якості	Вимоги ЄФ та ВСП	Результати		
1	2	3		
<u>Опис</u>	Кристалічний порошок білого або майже білого кольору	Кристалічний порошок майже білого кольору		

Продовження табл. 3.7

1	2	3		
<u>Ідентифікація</u>	Інфрачервоний спектр поглинання субстанції має відповідати спектру СЗ нафазоліну гідрохлориду	Відповідає		
<u>Прозорість</u>	Розчин S має бути прозорим	Відповідає		
<u>Кольоровість</u>	Розчин S має бути безбарвним	Відповідає		
Кислотність чи лужність	Не більше 0,6 мл 0,01 М хлористоводневої кислоти змінює забарвлення розчину на червоний	Відповідає		
Супровідні домішки нафазоліну домішки А будь-якої невідомої домішки сума домішок	не більше 0,1%, не більше 0,10%, не більше 0,5%	Н.м.в.* 0,06% 0,12%	Н.м.в.* 0,06% 0,08%	Н.м.в.* 0,06% 0,12%
<u>Втрата в масі при висушуванні</u>	Не більше 0,5%	0,07%	0,08%	0,2%
<u>Сульфатна зола</u>	Не більше 0,1%	менше 0,1%		
<u>Мікробіологічна чистота</u>	10 ³ КУО/г 10 ² КУО/г	Відповідає Відповідає		
<u>Кількісне визначення</u>	Від 99,0% до 101,0% в перерахуванні на суху речовину	100,2%	100,2%	100,5%

*- нижче межі виявлення (нижче 0,03%)

Вихід нафазоліну гідрохлориду з двома очистками становив близько 50% на α -НОК з показником втрата в масі при висушуванні – не більше 0,5%, в той час, як згідно з традиційною технологією вихід солі гідрохлориду становив – 16,66%, а з регенерацією маточників – близько 24,66% [133].

Порівнюючи з традиційною технологією очищення привіну дана оптимізована технологія є більш «зеленою», оскільки очищення проводять за допомогою одного з найбільш «зеленого розчинника» – води.

Також було зменшено ризик виникнення критичних моментів, які були присутні при традиційному очищенні привіну, а саме:

- внаслідок введення в схему синтезу розчинника, температура реакційної маси на стадії конденсації становила 216 °C замість 230-235 °C. Це запобігало утворенню побічних продуктів у великій кількості;

- поступове нагрівання реакційної маси до температури кипіння внаслідок наявності розчинника не призводила до утворення великої кількості побічних продуктів у порівнянні з традиційним методом очищення;

- використання спочатку ізопропілового спирту для відмивки від 1,2,4-ТХБ а пізніше води для відмивки від етилендіаміну гідрохлориду не призводила до утворення в'язкої маси, оскільки 2-пропанол та вода завантажувались при контрольованих умовах та попередньо встановлених оптимальних загрузках даних розчинників;

- згідно з традиційною методикою очищення підвищення температури кристалізації та температури суміші розчинників, які використовуються для промивки осаду можуть призводити до втрати продукту, то в оптимізованому методі очищення внаслідок наявності нового обладнання з холодильною установкою ці процеси є чітко контрольованими і ризик неконтрольованого підвищення температури є мінімальним. Також використання співвідношення для кристалізації 1:2 (продукт – вода) забезпечувало належний вихід продукту, оскільки спостерігалось більш повне випадіння осаду цільової АФІ, а також відсутність домішок, які є добре розчинними у воді.

3.3 Розробка регенерації розчинника

Нами було проведено оцінку ризиків щодо шкідливості для речовин, що використовуються у модифікованій технології синтезу – 1,2,4-трихлорбензолу, етилендіамін дигідрохлориду та етаноламіну та α -НОК.

Із залученням експертів – представників АТ Фармак та Національного фармацевтичного університету розраховано пріоритетні коефіцієнти ризику RPN (табл. 3.8) при використанні даних речовин [133].

Таблиця 3.8

Пріоритетні коефіцієнти ризику RPN (оптимізована технологія)

Назва речовини	RPN	Критерій прийнятності
1,2,4-трихлорбензол	24	Від 11 до 33
етилендіамін дигідрохлорид	23	
етаноламін	22	
альфа-нафтилоцтова кислота	21	

За вимогами цей показник повинен знаходитися в межах від 10 до 33. Чим більшим є це значення, тим більшим є ризик використання даного розчинника.

Наприклад, для 1,2,4-трихлорбензолу розрахунок такий: $RPN = (\Sigma \text{ низький ризик } X1) + (\Sigma \text{ високий ризик } X2) + (\Sigma \text{ високий ризик } X3) = 3 + 6 + 15 = 24$.

За результатами розрахунків пріоритетний коефіцієнт ризику для всіх речовин знаходиться в допустимих межах і запропоновані розчинники є дозволеними та відносно безпечними для використання у промисловому синтезі субстанції.

Найбільшу небезпеку несе застосування в синтезі розчинника 1,2,4-ТХБ, який є доволі токсичною сполукою. Проте, саме його використання забезпечує значне збільшення виходу цільових продуктів та їх належну якість [133, 136].

Керуючись одним з принципів «зеленої хімії» – використання відновлюваної сировини (у більшості випадків, коли це технічно можливо та економічно вигідно,

слід віддавати перевагу відновлюваній сировині) важливим завданням було провести регенерацію потенційно токсичного розчинника – 1,2,4-ТХБ з метою зменшення токсичного впливу на навколишнє середовище та людину. Регенерація та багаторазове використання регенерованого розчинника може мати позитивний ефект і на економічний показник. Тому наступним етапом стало питання щодо можливості регенерації розчинника 1,2,4-ТХБ та використання його в синтезі, а також вплив його на якість цільової АФІ [137]. Методика регенерації описана в розділі 2.6. Вплив регенерованого 1,2,4-ТХБ вивчалось тільки для нітрату, оскільки ризики якості визначено ідентичними, а саме показники якості нафазоліну нітрату могли продемонструвати віддалений вплив використання регенерованого розчинника.

Основним завданням було визначення можливого впливу використання регенерованого 1,2,4-ТХБ на властивості та показники якості нафазоліну нітрату у порівнянні з використанням свіжого розчинника. Дизайн дослідження передбачав такі етапи:

- порівняння якості свіжого та регенерованого 1,2,4-ТХБ;
- дослідження стабільності регенерованого 1,2,4-ТХБ;
- порівняльне дослідження кристалічної структури одержаного продукту.
- порівняння показників якості серій АФІ, напрацьованих на свіжому та регенерованому 1,2,4-ТХБ та їх відповідність вимогам монографії ЄФ Нафазоліну нітрат.
- порівняльне дослідження профілю домішок.
- розробка та валідація методики контролю ЗКОР в готовій АФІ.
- порівняння кількості відходів при використанні свіжого та регенерованого 1,2,4-ТХБ для синтезу АФІ [138, 139].

3.3.1 Порівняння якості регенерованого 1,2,4-ТХБ з якістю свіжого

Для підтвердження можливості застосування регенерованого розчинника в синтезі на першому етапі проводили порівняльне дослідження свіжого та регенерованого 1,2,4-ТХБ на відповідність показників якості регенерованого 1,2,4-ТХБ згідно ВСП. Нижче наведена порівняльна таблиця (табл. 3.9) даних показників якості для свіжого та регенерованого 1,2,4-ТХБ.

Таблиця 3.9

Порівняльна таблиця для свіжого та регенерованого 1,2,4-ТХБ згідно з вимогами ВСП

Назва показника	Вимоги ВСП	Результати свіжого 1,2,4-ТХБ	Результати регенерованого 1,2,4-ТХБ
Опис	При температурі близько 17 °С прозора, безбарвна рідина	Відповідає	
Ідентифікація	1. Відносна густина 2. Показник заломлення: 1,571 – 1,573	Відповідає 1,571	Відповідає 1,572
Відносна густина	1,443 to 1,457	1,446	1,454
Вода	Не більше 0,1%	0,04%	0,02%

Згідно з отриманими даними, наведених у таблиці 2 видно, що якість регенерованого 1,2,4-ТХБ не відрізняється від якості свіжого 1,2,4-ТХБ та відповідає вимогам ВСП. А отже, регенерація розчинника не впливає на його якість та повторне використання даного розчинника для синтезу АФІ є прийнятним [138].

3.3.2 Дослідження стабільності 1,2,4-ТХБ регенованого

Після проведення регенерації 1,2,4-ТХБ як описано в розділі 2.6 важливим завданням було дослідити його стабільність протягом як мінімум 2 місяців, оскільки саме з такою періодичністю субстанція напрацьовується в цеху. Проте, дизайн дослідження передбачає контроль стабільності протягом 6 місяців для можливості його використання протягом довшого періоду часу, тим самим запобігти подальшій його утилізації у разі не використання протягом 2 місяців. Дослідження стабільності проводили за двох режимів: довгострокового $(25\pm 2)^{\circ}\text{C}/(60\pm 5)\% \text{ RH}$ та прискореного $(40\pm 2)^{\circ}\text{C}/(75\pm 5)\% \text{ RH}$ з наступним проміжком часу: 0 точка, 1 місяць, 2 місяці та 6 місяців. Контролювали наступні показники: опис, ідентифікація, відносна густина і вода. Згідно з отриманими результатами приймали рішення про термін придатності регенованого 1,2,4-ТХБ та можливість його використання протягом даного терміну для напрацювання комерційних серій субстанції нафазоліну нітрат.

Результати дослідження стабільності в умовах довгострокових та прискорених умов наведено в таблиці 3.10.

Таблиця 3.10

Стабільність регенованого 1,2,4-ТХБ

Номер серії – 305	Довгострокові				Прискорені			
Умови зберігання	(25±2) °C / (60±5) % RH				(40±2) °C / (75±5) % RH			
Місяць								
	0	1	2	6	0	1	2	6
Опис	Відповідає				Відповідає			
Ідентифікація Відносна густина	Відповідає				Відповідає			
Показник заломлення	1,572	1,571	1,572	1,571	1,572	1,572	1,571	1,571
Відносна густина	1,454	1,453	1,453	1,454	1,454	1,452	1,452	1,453
Вода	0,02%	0,03%	0,02%	0,03%	0,02%	0,02%	0,03%	0,03%

Отримані результати дослідження стабільності регенованого 1,2,4-ТХБ за довгострокового та прискореного режимів показують, що отримані результати відповідають знаходяться в межах критерії згідно ВСП протягом терміну дослідження 6 місяців та може повторно використовуватися для синтезу АФІ [138].

3.3.3 Дослідження впливу регенованого 1,2,4-ТХБ на кристалічну структуру АФІ

Загальновідомо, що окрім очевидної функції розчинників, які дозволяють сполукам ефективно реагувати в розчині, вони можуть ще більше впливати на розмір частинок АФІ та впливати на витрати виробництва, спричиняючи складні виділення або вимагаючи помелу. Використання розчинників також приносить недолік включення розчинника в кінцеву субстанцію. Крім того, заміна розчинника на будь-якому етапі синтезу або очищення субстанції може призвести до одержання іншої поліморфної модифікації цільового продукту. Це в свою чергу може стати причиною змін у біодоступності АФІ [19]. З огляду на це поліморфізм речовин привертає велику увагу науковців, а при внесенні змін у регламент синтезу подібність кристалічної структури речовин є обов'язковою умовою для подібності фармакокінетики. Враховуючи вищезазначене, першочерговими завданнями дослідження було визначення та порівняння поліморфних модифікацій речовин, отриманих на свіжому та регенованому 1,2,4-ТХБ. За допомогою рентгенофазового аналізу отримували дифрактограми субстанції, синтезованої з використанням свіжого та регенованого 1,2,4-ТХБ та порівнювали їх для розуміння збереження кристалічної структури субстанції.

Для порівняння використовувались літературні дані, знайдені в Кембриджському банку структурних даних, версія 5.42, оновлення від листопада 2020 р. [140]. Результати аналізу серій наведені в таблиці 3.11, а дифрактограми на рис. 3.1.

Таблиця 3.11

Результати рентгенофазного аналізу

Зразок	a, Å	b, Å	c, Å	$\alpha, \beta, \gamma^\circ$	Просторова група	мас, %	Середній розмір кристалітів, nm
Монокристалльні дані							
нафазолін	12.028 (1)	14.408 (2)	15.894 (2)	90 90 90	Pbca	CCDC=KORYOF	
Досліджувані зразки							
F310_z 194	12.0389 (11)	14.448 4(20)	15.879 3(14)	90 90 90	Pbca	100(2)	27
F311_z 195	12.0335 (8)	14.482 6(15)	15.880 0(10)	90 90 90	Pbca	100(6)	26
F312_z 196	12.0305 (11)	14.457 9(20)	15.866 2(13)	90 90 90	Pbca	100(2)	31

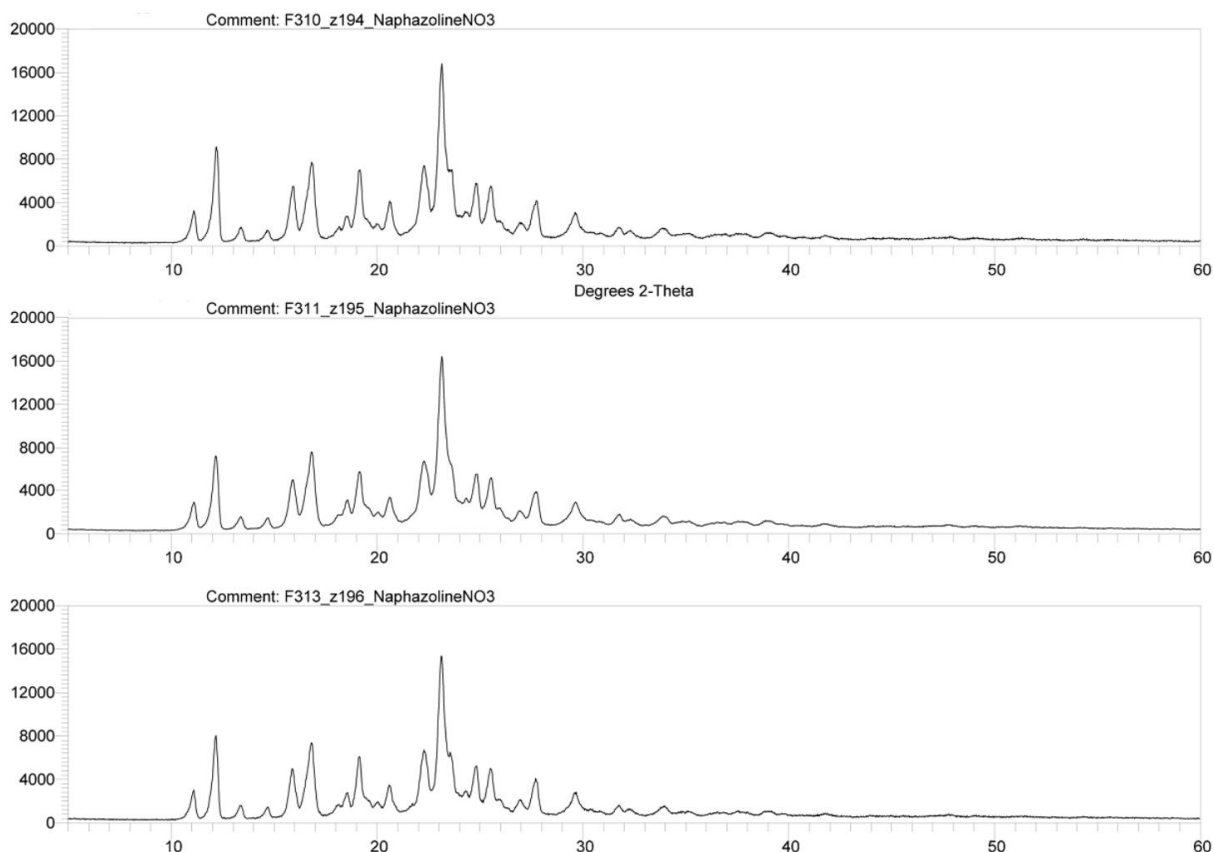


Рис. 3.1 Дифрактограми субстанції: зразок F310_z194 напрацьований на свіжому 1,2,4-ТХБ, зразки F311_z195 та F313_z196 на регенерованому 1,2,4-ТХБ

Результати розрахунку отриманих рентгенограм показують, що всі зразки є чистими, однофазними і належать до однієї поліморфної модифікації. Дисперсність (середній розмір кристалітів у таблиці 3.11) майже однакова для всіх зразків і наближається до нанокристалічної. Тобто, використання регенерованого 1,2,4-ТХБ не має негативного впливу на поліморфну форму кінцевої АФІ.

3.3.4 Контроль якості субстанції

Наступним етапом стало порівняння показників якості субстанцій, напрацьованих на свіжому (серії 612, 101, 203, табл. 3.6) та регенерованому (серії 305, 101, 207, табл. 3.12) розчинниках.

Таблиця 3.12

**Результати серій нафазоліну нітрату, напрацьованих на
регенерованому 1,2,4 трихлорбензолі**

Показник якості	Вимоги ЄФ та ВСП	Номер серії		
		305	101	207
<u>Опис</u>	Кристалічний порошок білого або майже білого кольору	Відповідає		
<u>Розчинність</u>	Помірно розчинний у воді Р, розчинний в 96% спирті Р	Відповідає		
<u>Ідентифікація</u>	ІЧ-спектрофотометрія	Відповідає		
<u>Прозорість</u>	Розчин S має бути прозорим	Відповідає		
<u>Кольоровість</u>	Розчин S має бути безбарвним	Відповідає		
<u>pH</u>	Від 5,0 до 6,5	5,8	6,3	6,3
<u>Супровідні домішки</u> <i>нафазоліну</i> <i>домішки А</i> <i>будь-якої невідомої</i> <i>домішки</i> <i>сума домішок</i>	не більше 0,5% не більше 0,10% не більше 1,0%	Н.м.в. Н.м.в. Н.м.в		
<u>Хлориди</u>	Не більше 0,033%	Відповідає		
<u>Втрата в масі при висушуванні</u>	Не більше 0,5%	0,2%	0,2%	0,3%
<u>Сульфатна зола</u>	Не більше 0,1%	Відповідає		
<u>Мікробіологічна чистота</u>	10 ³ КУО/г 10 ² КУО/г	Відповідає		
<u>Кількісне визначення</u>	Від 99,0% до 101,0% в перерахуванні на суху речовину	99,8%	100,1%	99,9%

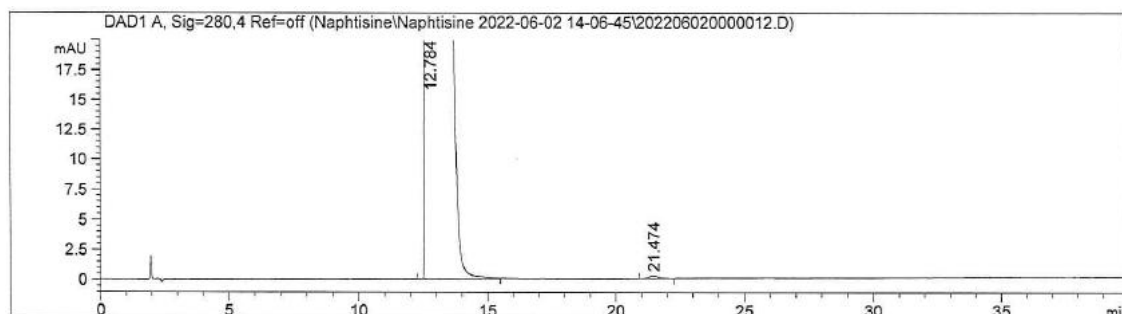
*- нижче межі виявлення (нижче 0,03%)

Як видно з таблиці 3.12, всі досліджувані серії субстанції напрацьовані на регенованому 1,2,4-ТХБ відповідають вимогам ЄФ та ВСП, що свідчить про прийнятність використання для синтезу АФІ регенованого розчинника [138].

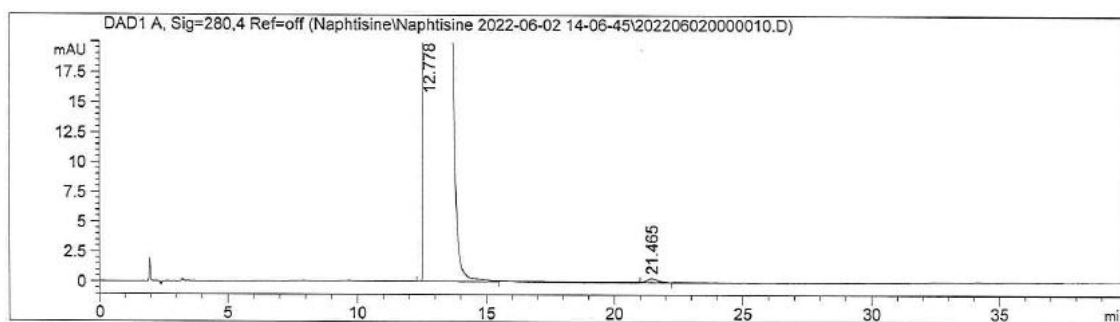
3.3.5 Порівняння профілів домішок

Оскільки в регенованому 1,2,4-ТХБ як і в свіжому згідно ВСП контроль домішок не проводиться, то важливо було порівняти профілі домішок серій, отриманих на свіжому та регенованому 1,2,4-ТХБ для підтвердження відсутності зміни профілю домішок. При зміні регламенту синтезу може відбутись зміна профілю домішок. Це в свою чергу може значною мірою вплинути на фармакологічну дію та токсичність АФІ. Також через відсутність показника супровідні домішки згідно ВСП в регенованому і свіжому 1,2,4-ТХБ, нами додатково були заплановані дослідження з порівнянням профілю домішок в субстанціях синтезованих з використанням свіжого та регенованого 1,2,4-ТХБ. Для визначення впливу на профіль домішок проводили визначення методом рідинної хроматографії відповідно до методики, наведеної в монографії ЄФ [112] та у ВСП.

В даному експерименті досліджували профілі субстанцій, одержаних з використанням свіжого та регенованого ТХБ. Результати визначення наведено на рис 3.2.



А



Б

Рис. 3.2 Хроматограми аналізу домішок (методика ЄФ) у субстанціях, одержаних з використанням свіжого (А) та регенерованого (Б) 1,2,4-ТХБ

Як видно з рис. 3.2 обидві хроматограми містять крім піка основної речовини (час утримування 12,784 та 12,778 хв відповідно) пік при 21,474 та 21,465 хвилини відповідно, що відповідає часу утримування домішки α -НОК, що є вихідним продуктом синтезу. Піків інших домішок в обох випадках не виявлено. Отже, використання в технологічному процесі регенерованого розчинника не має негативного впливу на профіль та вміст супровідних домішок в субстанції [138].

3.3.6 Валідація аналітичних методик

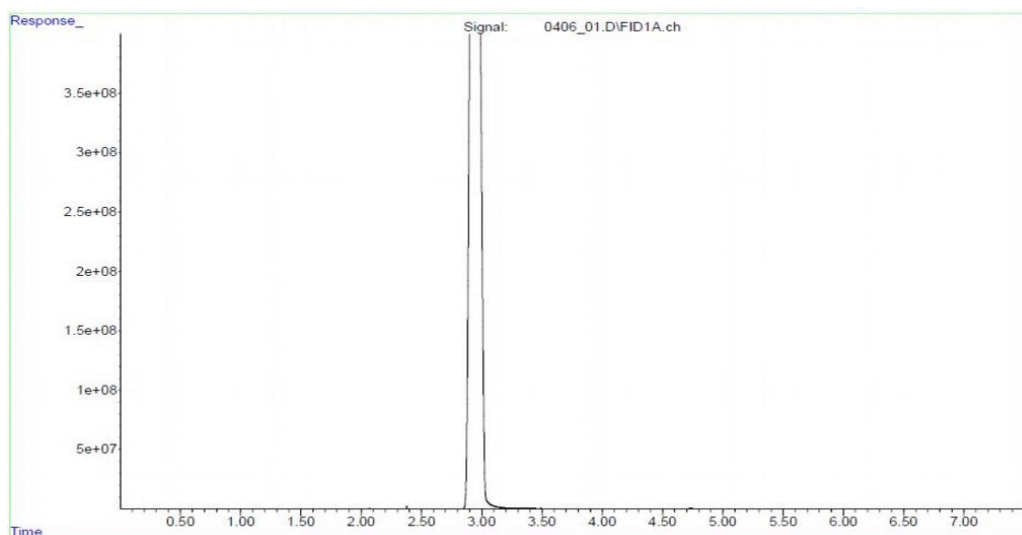
Для введення в специфікацію нами було розроблено та валідовано методику визначення залишкової кількості органічних розчинників (1,2,4-трихлорбензол, етаноламін, 2-пропанол) у нафазоліну нітраті. Необхідно також було провести валідацію фармакопейної методики кількісного визначення води в 1,2,4-ТХБ, оскільки низький вміст його в розчиннику, а саме не більше 0,1% має велике значення для проведення першої стадії синтезу для зміщення рівноваги реакції в сторону утворення продукту.

3.3.6.1 Валідація аналітичної методики кількісного визначення вмісту залишкових кількостей органічних розчинників

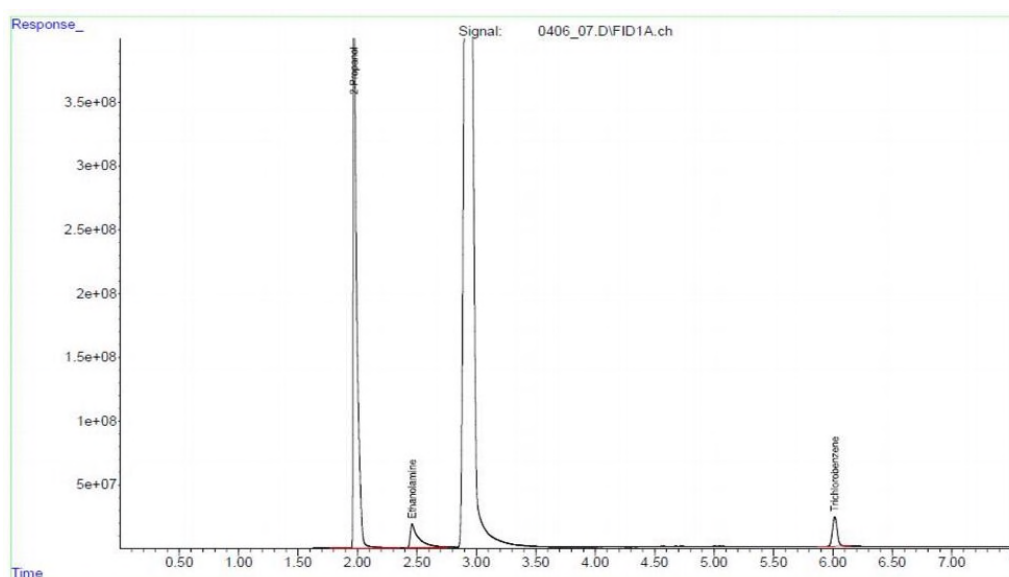
Для доказу відсутності 1,2,4-ТХБ та інших розчинників синтезу (етаноламін, 1,2,4-ТХБ та 2-пропанол) важливо було розробити та провести валідацію методики кількісного визначення даних розчинників в кінцевій АФІ. При виборі умов хроматографування та валідаційних параметрів, а також розрахунку критеріїв прийнятності нами використано вимоги ІСН Q3С [132].

Специфічність. Придатність хроматографічної системи

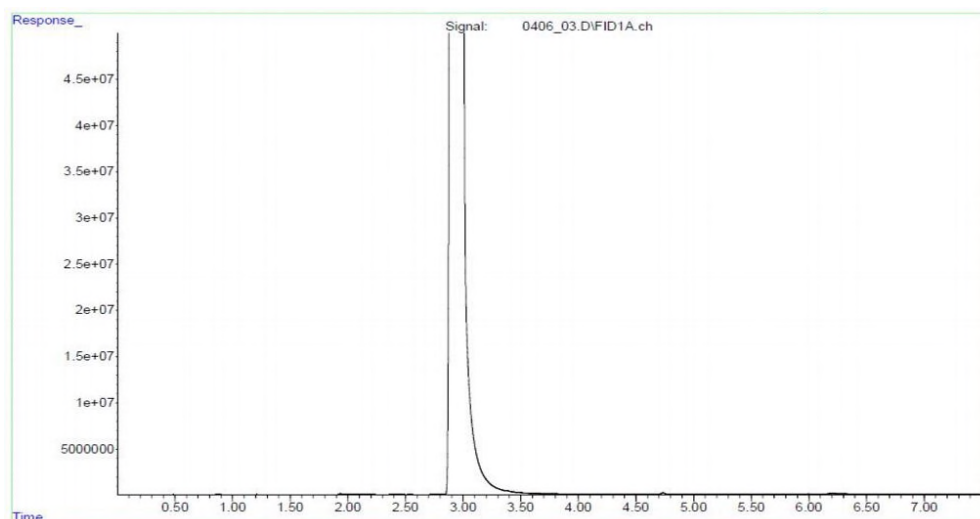
Типові хроматограми, отримані для розчинника (диметилформамід), розчину порівняння та випробовуваного розчину, наведені на рис. 3.3. Результати придатності хроматографічної системи наведено в таблиці 3.13.



A



B



B

Рис. 3.3 Типові хроматограми: А – розчинника; Б – розчину порівняння;
В – випробовуваного розчину

На хроматограмі розчинника не виявлено жодних піків із часом утримування, подібним до часу утримування піків 2-пропанолу, етаноламіну та 1,2,4-ТХБ.

Таблиця 3.13

Придатність хроматографічної системи

Параметер придатності системи		Критерій	Результат
RSD, %	2-пропанол	≤ 15 %	10,77
	етаноламін		8,56
	1,2,4-ТХБ		10,44
На хроматограмі розчинника відсутні піки, які співпадають з часом утримування піків 2-пропанолу, етаноламіну та 1,2,4-ТХБ			Відповідає

Вимоги до придатності хроматографічної системи витримуються.
Специфічність аналітичної методики достатня.

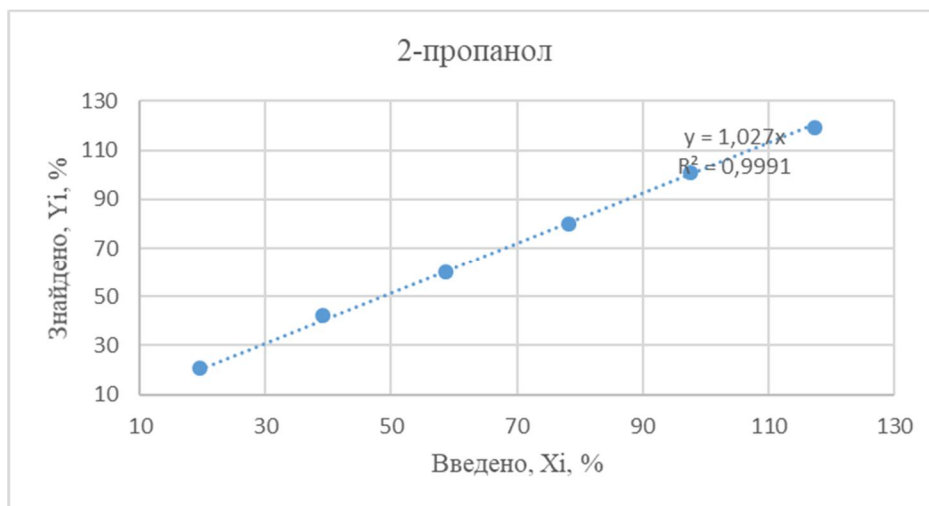
Лінійність

Для оцінки лінійності модельні розчини L1-L6 (згідно табл. 2.3) аналізували згідно з хроматографічними умовами, описаних в методиці. Для кожного розчину було отримано щонайменше три паралельні хроматограми, а для оцінки результатів розраховано середнє значення площ піків. Дані лінійної регресії, зведені в таблицю 3.14, показують лінійну залежність між концентрацією та площами піків у діапазоні концентрацій 10-120% для досліджуваних розчинників (рис. 3.14).

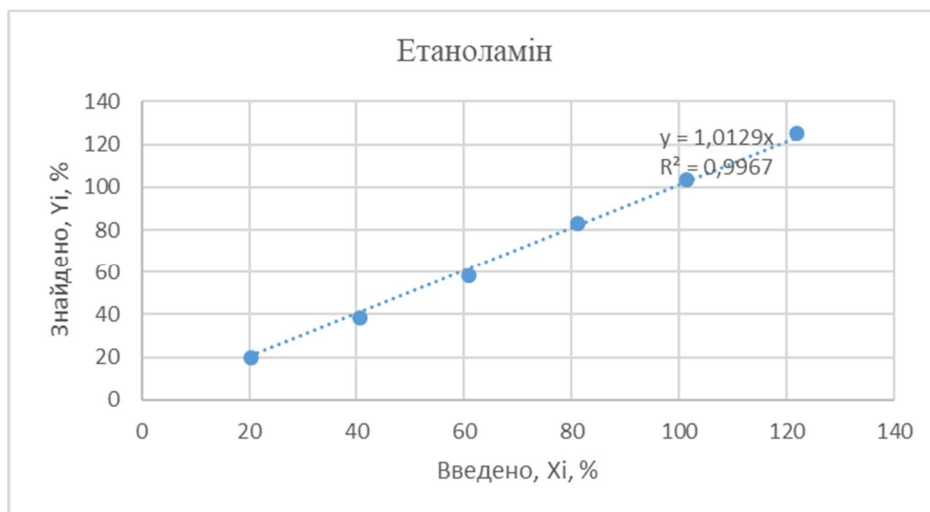
Таблиця 3.14

Параметри лінійної регресії

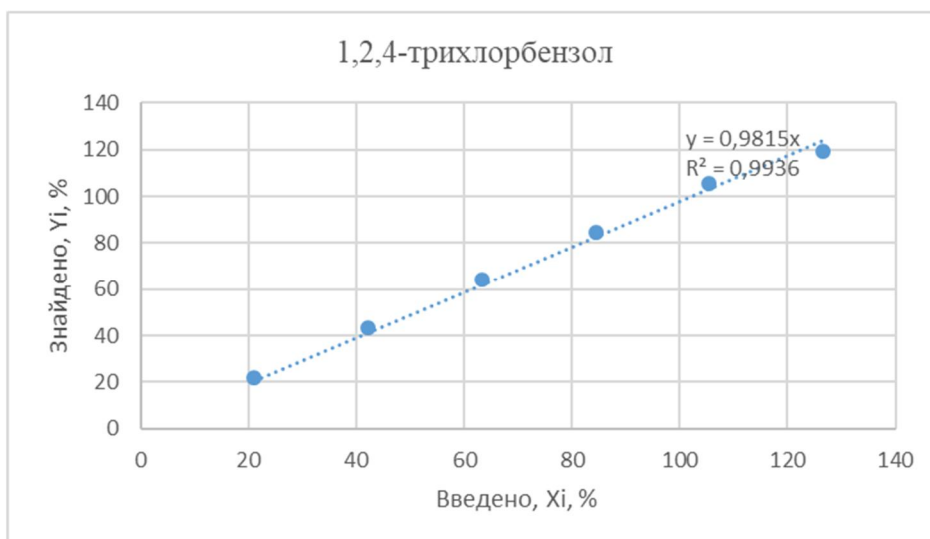
	a	B	R	S _b	S _a	S _R	LOD, %	LOQ, %
2-пропанол	1,69	1,01	1,000	0,01	0,76	0,8	0,01	0,04
етаноламін	3,65	1,05	0,999	0,019	1,5	1,6	0,002	0,007
1,2,4-ТХБ	3,83	0,94	0,998	0,030	2,4	2,6	0,003	0,009
Критерії	≤5,0	-	≥0,990	-	-	-	-	-



А



Б



В

Рис. 3.4. Графік залежності аналітичного сигналу від концентрації розчинників у модельному розчині: А – 2-пропанол; Б – етаноламін; В – 1,2,4-ТХБ

Лінійність методики доведена для всіх трьох розчинників синтезу.

3.3.6.2 Валідація методики визначення води в 1,2,4-ТХБ

Для визначення води в 1,2,4-ТХБ за основу покладено методику ДФУ визначення вмісту води напівмікрометодом.

Дослідження прецизійності

Після проведення трьох паралельних вимірювань кожним з двох аналітиків були одержані наступні результати (табл. 3.15 і 3.16).

Таблиця 3.15

Результати вимірювання (Аналітик 1)

Наважка:	2136,97 мг	Виміряний вміст води:	0,01 %
Наважка:	2136,43 мг	Виміряний вміст води:	0,01 %
Наважка:	2244,13 мг	Виміряний вміст води:	0,01 %

Таблиця 3.16

Результати вимірювання (Аналітик 2)

Наважка:	2311,32 мг	Виміряний вміст води:	0,01 %
Наважка:	2249,35 мг	Виміряний вміст води:	0,01 %
Наважка:	2267,41 мг	Виміряний вміст води:	0,01 %

Дослідження придатності системи та правильності

Одержані результати по визначенні вмісту води у об'єкті контролю з добавкою стандарту води наведені в таблиці 3.17.

Таблиця 3.17

Результати вимірювання з добавкою стандарту води

Наважка, мг	V_{test} , мл	Виміряний вміст води (m_{H_2O}), мг
2229,64	0,47	2,5457

В рамках дослідження правильності виміряний вміст води в міліграмах наведено в таблиці 3.18.

Таблиця 3.18

Дослідження придатності системи та правильності

Рівень вмісту води (n_i), %	Кількість води, що необхідно додати (m_i), мг	Аліквота СЗ води (V_i), мл	Наважка аліквоти СЗ води, г	Виміряний вміст води, мг
1	2	3	4	5

Продовження табл. 3.18

1	2	3	4	5
50	1,2729	0,2546	0,22478	1,2871
75	1,9093	0,3819	0,32441	1,8645
100	2,5457	0,5091	0,45226	2,6552
125	3,1821	0,6364	0,53750	3,1463
150	3,8186	0,7637	0,71027	4,1220

Ступінь вилучення аналіту з матриці розраховували за формулою:

$$Recovery = \frac{m_{ti}}{m_{mi}} \cdot 100 \% \quad (3.3)$$

де: m_{ti} – внесена кількість води, мг;

m_{mi} – виміряна кількість води, мг.

Внесену кількість води розраховували за формулою:

$$m_{ti} = m_i \cdot C \quad (3.4)$$

де: m_i – наважка аліквоти води, у грамах;

C – вміст води, у СЗ води, мг/г (5,83 мг/г).

Результати вимірювань наведено у таблиці 3.19.

Таблиця 3.19

**Результати вимірювань для дослідження придатності системи та
правильності**

Наважка СЗ води, г	Внесено води, мг	Знайдено води, мг	Ступінь вилучення, %	Сумарний вміст води	
				Х, мг	У, мг
0,2248	1,310	1,2871	98,217	1,3105	3,8328
0,3244	1,891	1,8645	98,582	3,2018	5,6973
0,4523	2,637	2,6552	100,703	5,8385	8,3525
0,5375	3,134	3,1463	100,404	8,9721	11,4988
0,7103	4,141	4,1220	99,544	13,1130	15,6208

Середнє значення ступеня вилучення становить 99,5%, що відповідає критерію прийнятності (від 97,5% до 102,5%). RSD між ступенями вилучення становить 1,1%.

Графік залежності сумарної знайденої кількості води від сумарної веденої кількості води наведено на рис. 3.5.

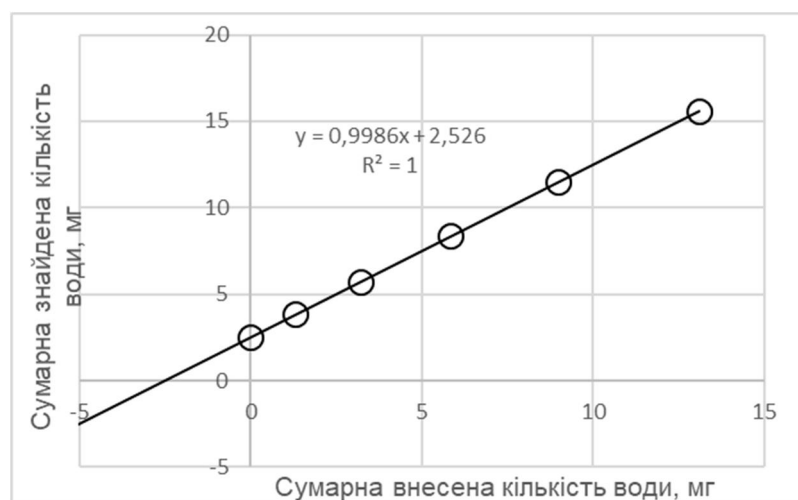


Рис 3.5 Графік залежності сумарної знайденої кількості води від сумарної веденої кількості води

Похибки калібровки розраховували за формулами:

$$|e_1| = 100 \cdot \left| \frac{a - m_{H_2O}}{m_{H_2O}} \right| \quad (3.5)$$

$$|e_2| = 100 \cdot \left| \frac{|d| - m_{H_2O}}{m_{H_2O}} \right| \quad (3.6)$$

де: a – точка перетину з віссю ординат, мг;

d – екстрапольована точка перетину з віссю абсцис, мг;

m_{H_2O} - вміст води в зразку, мг.

Результати розрахунку наведено у таблиці 3.20.

Таблиця 3.20

Параметри калібрувальної кривої

Параметр	Критерій прийнятності	Результат
Кутовий коефіцієнт	0,975-1,025	0,99865
Коефіцієнт кореляції	н/в	0,99999
Перетин з віссю у	н/в	2,526
Перетин з віссю х	н/в	2,529
Похибка $ e_1 $	$\leq 2,5\%$	0,773
Похибка $ e_2 $	$\leq 2,5\%$	0,642

Для дослідження прецизійності два аналітики проводили вимірювання вмісту води тричі. Розраховували абсолютну різницю між результатами отриманими кожним з аналітиків та абсолютну різницю між середніми результатами отриманими обома аналітиками. Отримані результати наведено у таблиці 3.21.

Таблиця 3.21

Результати вимірювань для дослідження прецизійності

Паралель	Аналітик 1	Аналітик 2
Індивідуальні результати, %	0,01	0,01
	0,01	0,01
	0,01	0,01
Середнє (для 3-х значень), %	0,01	0,01
Δ (для 3-х значень), %	0,0	0,0
Середнє (для 6 значень), %	0,01	
RSD (для 6 значень), %	0,0	

Усі отримані значення задовольняють критерії прийнятності. Методика може бути відтворена з достатнім рівнем прецизійності та правильності [141].

3.3.7 Вплив регенерації 1,2,4-ТХБ на «зеленість» методу синтезу

Для можливості оцінки позитивного впливу процесу регенерації на синтез цільової АФІ є порівняння кількості утворених відходів в випадку використання свіжого та у випадку використання регенованого 1,2,4-ТХБ.

В таблиці 3.22 наведено результати кількості відходів синтезу АФІ нафазоліну нітрат під час використання свіжого та регенованого 1,2,4-ТХБ.

Таблиця 3.22

Порівняння відходів синтезу АФІ

Технологія на регенованому 1,2,4-ТХБ (для 1 кг АФІ)		Технологія на свіжому 1,2,4-ТХБ (для 1 кг АФІ)	
Відходи	Кількість, кг	Відходи	Кількість, кг
Кубовий залишок та 1,2,4-ТХБ	2,3	Відгін 1,2,4-трихлорбензолу	8,3
Маточник (спирт ізопропіловий і домішки) та кубовий залишок відгону 1,2,4-трихлорбензолу	14,0	Маточник (спирт ізопропіловий і домішки)	13,0
Маточник (вода очищена та домішки)	16,1	Маточник (вода очищена та домішки)	16,1
Паста вугілля активованого відпрацьованого	0,03	Паста вугілля активованого відпрацьованого	0,03
Разом	32,4		37,4

З таблиці 3.22 видно, що завдяки проведенню процесу регенерації розчинника було зменшено кількість відходів на 1 кг продукту, а саме було

отримано 5 кг регенованого 1,2,4-ТХБ, який надалі використовувався для синтезу. А це означає, що завдяки регенерації та повторному використанню 1,2,4-ТХБ для синтезу АФІ, вплив на навколишнє середовище суттєво знижується, що відповідає принципам «зеленої хімії» [138].

3.4 Порівняння традиційної та оптимізованої технологій синтезу нафазоліну нітрату на відповідність принципам «зеленої хімії»

Наступним етапом стала оцінка відповідності модифікованої технології принципам «зеленої хімії» та її порівняння з попередньою традиційною технологією. Одним із ключових і важливих моментів зеленої хімії є розрахунок Е-фактора, так званого екологічного фактора. Розглянуто глобальний вплив за останні 25 років принципів екологічної хімії та сталого розвитку, а також ключову роль концепції Е-фактора в стимулюванні ресурсоефективності та мінімізації відходів у хімічній та суміжних галузях промисловості. Після вступу до початків екологічної хімії та концепції Е-фактора обговорюються різні показники для вимірювання екологічності. Підкреслюється, що показники, засновані на масі, такі як атомна ефективність, коефіцієнти Е та інтенсивність маси процесу, повинні бути доповнені показниками, зокрема оцінкою життєвого циклу, які вимірюють вплив відходів на навколишнє середовище та, щоб оцінити стійкість, за допомогою метрики, яка вимірює економічну життєздатність. Роль каталізу в мінімізації відходів обговорюється та ілюструється прикладами екологічних каталітичних процесів, таких як аеробне окислення спиртів, каталітичне утворення С-С зв'язків та метатезис олефінів. Втрати розчинників є основним джерелом відходів у фармацевтичній та хімічній промисловості, тому розглядаються стратегії зменшення та заміни розчинників, включаючи можливе використання розчинників, таких як іонні рідини та глибокі евтектичні розчинники. Вищий коефіцієнт Е означає більше відходів і, як наслідок, більший негативний вплив на навколишнє середовище. Ідеальний Е-фактор дорівнює нулю [142].

Концепції атомної ефективності та Е-факторів спонукали промислових і академічних хіміків у всьому світі чітко враховувати утворення відходів, на додаток до загальних критеріїв, таких як синтетична конвергенція, хімічний вихід і вартість товарів, при проєктуванні синтезу цільової молекули.

Використовуючи даний підхід для розуміння переваг нової технології синтезу сформовано таблицю 3.23 по кількості утворених відходів з розрахунком на основі цих даних Е-фактором [133].

Таблиця 3.23

Зведена таблиця по матеріальному балансу для обох технологій

Технологія оптимізована (для 1 кг АФІ)		Технологія традиційна (для 1 кг АФІ)	
Відходи	Кількість, кг	Відходи	Кількість, кг
1	2	3	4
Кубовий залишок 1,2,4-трихлорбензолу	2,3	Маточник від промивки і фільтрації Нафазоліну фармакопейного	10,38
Маточник (спирт ізопропіловий і домішки) та кубовий залишок відгону 1,2,4-трихлорбензолу	14,0	Маточник від промивки і фільтрації Нафазоліну технічного	11,49
Маточник (вода очищена та домішки)	16,1	Маточник від промивки і фільтрації основи Нафазоліну	55,95
Паста вугілля активованого відпрацьованого	0,03	Маточник від промивки і фільтрації Нафазоліну технічного	15,17

1	2	3	4
Напівпродукт		Паста вугілля активованого відпрацьованого	1,46
1,2,4-трихлорбенхол регенерований	5	Вода від промивки обладнання	167,08
Втрати		Втрати	
Нафазолін, порошок (субстанція)	0,01	Вода, диметилформамід, етиловий спирт, нафазолін під час сушки	2,2
Разом	37,4	Разом	263,7

Узагальнена таблиця 3.24 крім розрахованих Е-факторів дозволяє порівняти дані щодо практичного виходу готового продукту при одержанні 1 кг субстанції, а також сумарний вміст домішок та кількісний вміст субстанції для двох технологій синтезу нафазоліну.

Таблиця 3.24

Порівняльна таблиця обох технологій синтезу нафазоліну нітрату

	Відходи, кг	Вихід, %	Вміст домішок в кінцевій АФІ, %	Кількісний вміст, %	Е-фактор
Технологія 1	263	10-15	0,5	98,7	263
Технологія 2	37	50-60	менше 0,1	100,0	37

Отже, для зменшення токсичного впливу запропонована оптимізована технологія передбачає регенерацію даного розчинника, що приводить до зменшення кількості відходів та можливості його подальшого багаторазового використання [133, 143]. Регенерація розчинника проводиться в середньому 3-4 рази, оскільки для синтезу змішують свіжий та регенерований розчинник у співвідношенні 1:1,2 відповідно. Тобто за 3-4 цикли регенерації 1,2,4-ТХБ повністю оновлюється.

Крім того, в процесі синтезу однією з критичних точок є встановлення відсутності залишків розчинника, що визначається шляхом відгонки та контролю відігнаного об'єму. Подальша кристалізація Нафазоліну технічного з водного розчину ізопропілового спирту, у якому 1,2,4-трихлорбензол добре розчинний, забезпечує повне його видалення з одержаного продукту. Додатково також контролюється вміст 1,2,4-ТХБ в кінцевій субстанції методом газової хроматографії [134, 138]. У жодному з досліджуваних зразків даний розчинник не був виявлений як і етаноламін (таблиця 3.25).

Таблиця 3.25

Результати визначення вмісту розчинників в АФІ

Номер серії	Знайдений вміст етаноламіну, %	Знайдений вміст 1,2,4-ТХБ, %
103	Нижче межі виявлення	Нижче межі виявлення
205	Нижче межі виявлення	Нижче межі виявлення
305	Нижче межі виявлення	Нижче межі виявлення
405	Нижче межі виявлення	Нижче межі виявлення
511	Нижче межі виявлення	Нижче межі виявлення
612	Нижче межі виявлення	Нижче межі виявлення
101	Нижче межі виявлення	Нижче межі виявлення
203	Нижче межі виявлення	Нижче межі виявлення
305	Нижче межі виявлення	Нижче межі виявлення
101	Нижче межі виявлення	Нижче межі виявлення
207	Нижче межі виявлення	Нижче межі виявлення

Отже, порівняльний аналіз двох регламентів синтезу нафазоліну гідрохлориду і нафазоліну нітрату та оцінка ризиків показали, що модифікована технологія одержання цих субстанцій відповідає принципам «зеленої хімії», а саме забезпечує збільшення практичного виходу кінцевого продукту та його чистоту, зменшення кількості відходів, можливість подальшого багаторазового

використання розчинників. Також останнім розчинником синтезу є вода, тобто «зелений розчинник». За кількістю відходів на кілограм продукту (Е-фактор) модифікована технологія одержання нафазоліну нітрату є у 7 разів ефективнішою ніж традиційний спосіб. А враховуючи, що розмір однієї серії субстанції становить від 40 до 50 кг і за рік напрацьовується від 5 до 10 серій, то використання регенованого розчинника має дуже сприятливий вплив і на навколишнє середовище і на економічний показник в результаті здешевлення технології синтезу [133, 138].

3.5 Визначення критичних параметрів технологічного процесу синтезу солей нафазоліну та валідація

Визначення критичних параметрів процесу під час виробництва активних фармацевтичних інгредієнтів має великий вплив на якість кінцевого продукту. Варіабельність певного параметра процесу може впливати на критичний показник якості, і, як наслідок, необхідно проводити його контроль та моніторинг для забезпечення необхідної якості отриманої в результаті цього процесу продукції. Критичні стадії виробничого процесу під час синтезу АФІ й істотні зміни процесу повинні пройти валідацію.

Оскільки нами було проведено модифікацію традиційної технології синтезу нафазоліну нітрату та розроблено технологію синтезу нафазоліну гідрохлориду, то важливим є надати документальні докази того, що процес виробництва солей нафазоліну призводить до результатів, що відповідають заздалегідь встановленим критеріям прийнятності, тобто необхідно провести валідацію технологічного процесу.

В ході проведення робіт під час синтезу солей нафазоліну нітрату і гідрохлориду було визначено критичні параметри процесу на основі якісного та кількісного аналізу ризиків.

Критичні стадії і контрольні параметри для нафазоліну нітрату наведено в таблиці 3.26.

Таблиця 3.26

Критичні параметри технологічного процесу

Стадія	Критичні параметри
Отримання етилендіаміну моногідрохлориду	Температура реакційної суміші, час витримки
Конденсація альфа-нафтилоцтової кислоти з моногідрохлоридом етилендіаміну	Температура реакційної суміші, час витримки
	Температура реакційної суміші, час витримки, об'єм відігнаної реакційної води та 1,2,4-трихлорбензолу
Кристалізація нафазоліну гідрохлориду з ізопропілового спирту	Температура реакційної суміші, час витримки
Кристалізація нафазоліну гідрохлориду з води	Температура реакційної суміші, час витримки
Одержання основи нафазоліну	Температура реакційної суміші, час витримки
Одержання нафазоліну нітрату технічного	Температура реакційної суміші
	pH реакційної суміші
	Температура реакційної суміші, час витримки
Одержання нафазоліну нітрату, субстанція	Температура реакційної суміші, час витримки
	Сушка АФІ: температура, час

Контроль якості проміжних продуктів здійснювався для нафазоліну гідрохлориду технічного (привіну) і технічного нафазоліну. Контролювали наступні показники якості: опис, втрата в масі при висушуванні та мікробіологічна

чистота. Отримані наступні результати згідно таблиці 3.27 для привіну та технічного нафазоліну.

Таблиця 3.27

Результати контролю проміжних продуктів синтезу

Показник якості	Вимоги	Номер серії		
		101	207	309
Опис	Кристалічний порошок білого або майже білого кольору	Відповідає		
Втрата в масі при висушуванні	привін: $\leq 10\%$	$\leq 9,0\%$	$\leq 9,0\%$	$\leq 3,0\%$
	нафазолін технічний.: $\leq 0,5\%$	$\leq 0,4\%$	$\leq 0,3\%$	$\leq 0,2\%$
Мікробіологічна чистота	ТАМС: 10^3 КУО/г ТУМС: 10^2 КУО/г	Відповідає		

Для нафазоліну гідрохлориду критичними параметрами згідно таблиці 3.26 є всі стадії до кристалізації нафазоліну гідрохлориду з води, оскільки подальші процеси характерні тільки для нафазоліну нітрату. Оскільки привін є проміжним продуктом синтезу нафазоліну нітрату, і нафазолін гідрохлорид фармакопейної якості одержують шляхом подальшої кристалізації привіну, то було проведено аналіз ризиків по результатах якого було прийнято рішення проводити контроль під час валідації процесу одержання нафазоліну гідрохлориду тільки для фінальної АФІ. Нижче в таблицях 3.28 і 3.29 наводяться результати контролю для фінальних солей нафазоліну. Результати надаються тільки для критичних показників якості, хоча контроль проводився для всіх показників згідно з затверджених внутрішніх специфікацій.

Таблиця 3.28

Результат контролю нафазоліну нітрату

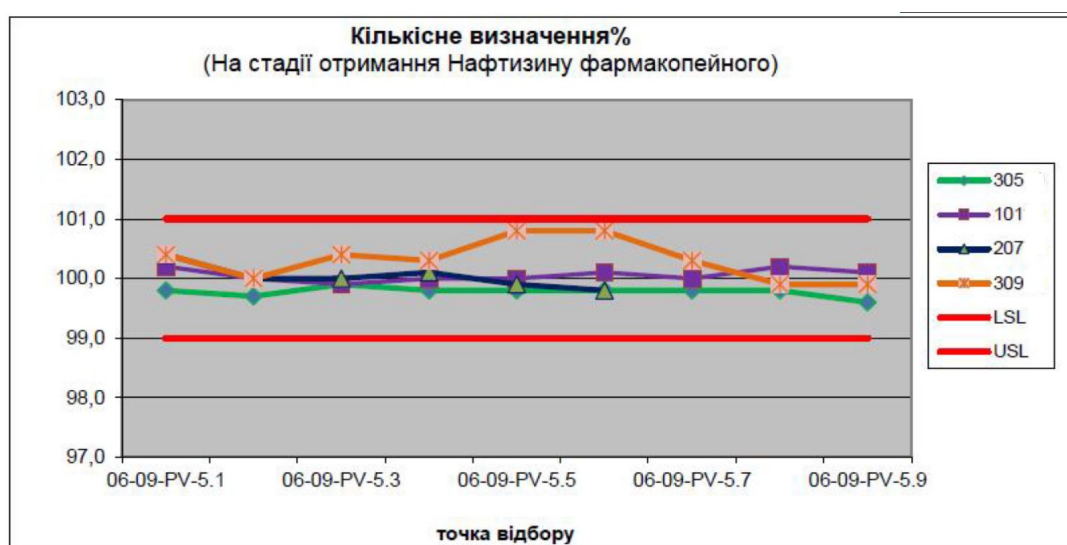
Показник якості	Вимоги	Номер серії		
		101	207	309
Втрата в масі при висушуванні	Не більше 0,5%	$\leq 0,3\%$	$\leq 0,3\%$	$\leq 0,2\%$
pH	Від 5,0 до 6,5	6,3 – 6,4	6,3 – 6,4	5,4 – 5,5
Хлориди	Не більше 0,033%	Менше 0,033 %		
Супровідні домішки нафазоліну домішки А	не більше 0,5%	Н.м.в.	Н.м.в.	Н.м.в.
будь-якої домішки	не більше 0,1%	0,03%	0,02%	0,03%
сума домішок	не більше 1,0%	0,03%	0,02%	0,03%
Етаноламін	не більше 0,05%	Н.м.в.	Н.м.в.	Н.м.в.
1,2,4-трихлорбензол	не більше 0,036%	Н.м.в.	Н.м.в.	Н.м.в.
2-пропанол	не більше 0,5%	Н.м.в.	Н.м.в.	Н.м.в.
Кількісне визначення	99,0% – 101,0%	$\geq 99,9\%$	$\geq 99,8\%$	$\geq 99,9\%$

Таблиця 3.29

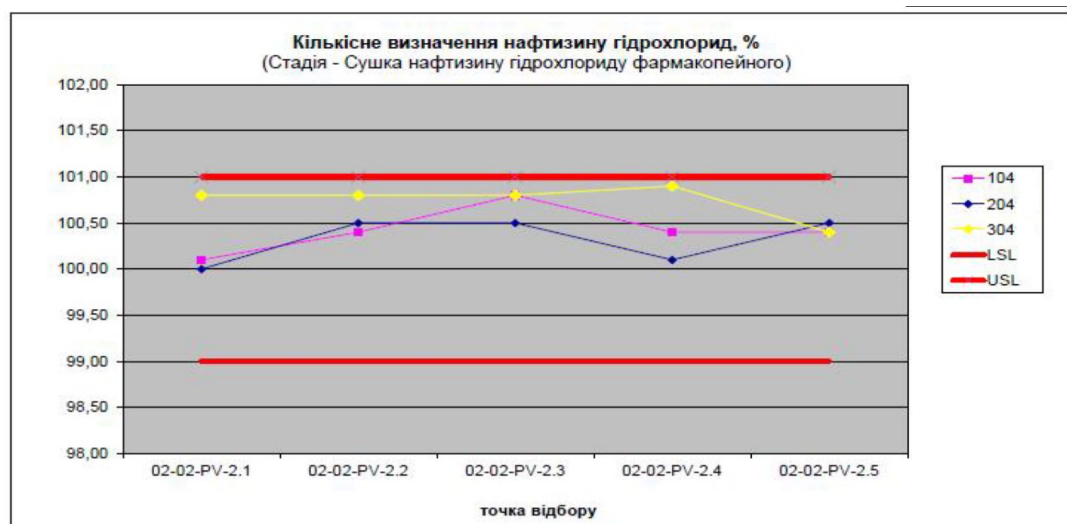
Результат контролю нафазоліну гідрохлориду

Показник якості	Вимоги	Номер серії		
		104	204	304
Втрата в масі при висушуванні	Не більше 0,5%	0,07% – 0,22%		
Супровідні домішки нафазоліну домішки А	не більше 0,1%	Н.м.в.	Н.м.в.	Н.м.в.
будь-якої домішки	не більше 0,10%	0,06%	0,06%	0,06%
сума домішок	не більше 0,5%	0,06%	0,06%	0,06%
Кількісне визначення	99,0% – 101,0%	100,0% – 100,9%		

Згідно з таблицями наведених нижче видно, що всі показники якості знаходяться в межах критеріїв прийнятності. Важливим є відсутність домішок на межі виявлення для нафазоліну нітрату. Це означає, що контроль критичних параметрів згідно таблиці 3.29 забезпечує повне очищення від можливих домішок які можуть утворюватися під синтезу та переноситися в кінцеві продукти. Нижче на рисунках надається графічне відображення результатів контролю валідаційних точок для показника кількісне визначення для обох солей нафазоліну (рис. 3.6) та показника втрата в масі при висушуванні для нафазоліну гідрохлориду (рис. 3.7).



А



Б

Рис. 3.6 Результати контролю показника кількісне визначення в різних точках відбору: А – для нафазоліну нітрату; Б – для нафазоліну гідрохлориду

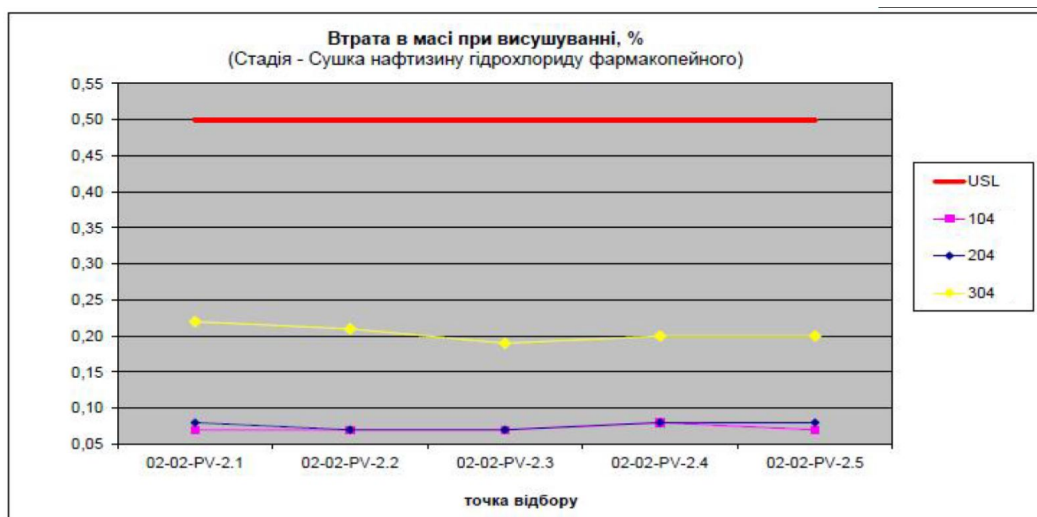


Рис. 3.7 Результати контролю показника втрата в масі при висушуванні для нафазоліну гідрохлориду

Під час виробництва нафазоліну нітрату і нафазоліну гідрохлориду було продемонстровано і підтверджено, що: параметри технологічного процесу забезпечують однорідність розподілу активної речовини в субстанціях; технологічне обладнання забезпечує відтворюваність параметрів технологічного процесу в установленому діапазоні, і це призводить до очікуваного рівня якості проміжних і готових продуктів; кваліфікація виробничого персоналу і дотримання ним приписаних параметрів забезпечують відтворюваність і стандартність показників якості субстанцій відповідно до нормативної документації [144].

Висновки до розділу 3

1. Проведено дослідження щодо вибору розчинника на першій стадії синтезу – циклізації альфа-нафтилоцтової кислоти. Теоретично обґрунтовано та експериментально підтверджено доцільність використання 1,2,4-трихлорбензолу. Вихід привіну за цих умов становить близько 65-70% у перерахунку на α -НОК з показником втрата в масі при висушуванні – не більше 10%. Така модифікація умов синтезу дозволила збільшити вихід привіну більш ніж 4 рази за рахунок зменшення утворених побічних продуктів на стадії конденсації. Проведено експериментальні

дослідження щодо вилучення прекурсору - хлористоводневої кислоти з технології синтезу. Для одержання гідрохлориду нафазоліну застосовано етилендіаміну гідрохлорид, що одержують в ході реакції з етилендіаміну та його дигідрохлориду.

2. Внесено зміни до стадії нейтралізації привіну та одержання нітрату. На цьому етапі замінено водний розчин натрію гідроксиду на надлишок етаноламіну. Розчинником було обрано 2-пропанол. Такі зміни в подальшому сприяють збільшенню виходу кінцевого продукту. Введено обов'язковий контроль рН при завантаженні азотної кислоти, що забезпечило повноту перебігу реакції.

3. Експериментально визначено оптимальні умови кристалізації нафазоліну нітрату: співвідношення нафазолін-вода 1:2, температура - 15°C. Після перекристалізації нафазолін має високу чистоту, відповідний розмір частинок, об'ємні частинки, хорошу плинність, однорідність. Оцінка якості трьох комерційних серій нафазоліну нітрату, одержаного за модифікованою технологією, підтвердила його відповідність вимогам ЄФ.

4. Розроблено методику очищення привіну для одержання нафазоліну гідрохлориду фармакопейної якості шляхом подвійної перекристалізації з води з вугіллям. Вихід нафазоліну гідрохлориду з двома очистками становив близько 50% на α -НОК, в той час, як за традиційною технологією – 16,66%, а з регенерацією маточників – близько 24,66%.

5. Експериментально обґрунтовано можливість використання регенованого розчинника 1,2,4-трихлорбензолу в промисловій технології синтезу субстанції нафазоліну нітрату. Результати досліджень показали, що регенований 1,2,4-трихлорбензол відповідає всім вимогам ВСП для 1,2,4-трихлорбензолу і є стабільним протягом 6 місяців. Доведено відсутність впливу регенованого 1,2,4-ТХБ на поліморфну форму кінцевої АФІ методом рентгеноструктурного аналізу. При цьому незмінним лишається і профіль домішок у кінцевому продукті. Промислові серії, одержані на регенованому розчиннику відповідають вимогам монографії ЄФ.

6. Згідно з вимогами ІСН Q3С розроблена та валідована методика контролю залишкового вмісту органічних розчинників - 1,2,4-трихлорбензолу, етаноламіну

та 2-пропанолу в фінальному продукті методом газової хроматографії. Отримані результати контролю ЗКОР показують, що їх вміст знаходиться нижче межі детектування, що свідчить про повноту стадії конденсації та процесу відмивки від інших розчинників на наступних стадіях синтезу. Валідовано методику визначення води в 1,2,4-трихлорбензолі напівмікрометодом.

7. Введення в схему синтезу регенованого 1,2,4-трихлорбензолу дозволило суттєво зменшити кількість відходів на 1 кг продукту. Е-фактор, розрахований для обох технологій виробництва субстанції нафазоліну показав, що модифікована технологія є у 7 разів ефективнішою з точки зору утворення відходів.

8. Проведено валідацію технологічного процесу промислового синтезу нафазоліну нітрату та дослідно-промислового синтезу нафазоліну гідрохлориду. Доведено прийнятність запропонованої технології для одержання солей нафазоліну належної якості.

Результати досліджень за розділом наведено в таких публікаціях:

[1] Solominchuk T, Rudiuk V, Sidorenko L, Mishchenko V, Georgiyants V. Modification and scaling of industrial synthesis of naphazoline nitrate substance using green chemistry approaches. *Journal of Research in Pharmacy*. 2024. Vol. 28 (3), P. 661–673. **(Scopus, Q3)** doi: <http://dx.doi.org/10.29228/jrp.728>.

[2] Solominchuk, T., Rudiuk, V., Sidorenko, L., Kobzar, N., Rakhimova, M., Vislous, O., & Georgiyants, V. Solvents in the industrial synthesis of naphazoline nitrate: implementation of the principles of Green chemistry and analysis. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2024. Vol. 1 (47), P. 86–98. **(Scopus, Q3)** doi: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.291468>.

[3] Соломинчук Т. Н., Рудюк В. В., Георгиянц В. А.. Использование 1,2,4-трихлорбензола в качестве растворителя для синтеза субстанции нафазолина нитрата с учетом принципов «зеленой химии». *Приоритеты фармации и стоматологии: от теории к практике* : матер. IX Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. памяти проф. Кияшева Даулеткелды Каримовича, в рамках «90-летия

Казахского Национального медицинского университета им. С. Д. Асфендиярова», г. Алматы, 27 нояб. 2020 г. Алматы, 2020. С. 165–166.

[4] Соломінчук Т. М., Рудюк В. В., Георгіянц В. А.. Імплементация концепції «quality by design» та принципів «зеленої хімії» при промисловому синтезі нафазоліну нітрату. *Управління якістю в фармації*: матеріали XIV наук.-практ. конф., м. Харків, 22 трав. 2020 р. – Х. : НФаУ, 2020. С. 166–167.

[5] Соломінчук Т.М., Рудюк В.В., Сидоренко Л.В., Георгіянц В.А.. Принципи «зеленої хімії» під час розробки промислової технології синтезу нафазоліну нітрату. XI Міжнародна науково-практична інтернет-конференція здобувачів вищої освіти та молодих учених «Хімія і сучасні технології» / тези доповідей, м. Дніпро, 06-07 грудня. – У 6-и томах. – Т. II. – Дніпро: ДВНЗ УДХТУ. 2023. С. 82.

[6] Соломінчук Т. М., Рудюк В. В., Георгіянц В. А.. Використання 1,2,4-трихлорбензолу в якості розчинника для синтезу субстанції нафазоліну нітрат з врахуванням принципів «зеленої хімії». Записки Української науково-дослідницької асоціації : тези доповідей Всеукраїнської конференції наукових дослідників (Львів, 19-25 вересня 2021 року). – Львів : ЛНУ імені Івана Франка, 2021. С. 113.

[7] Соломінчук Т. М., Рудюк В. В., Георгіянц В. А.. Використання 1,2,4-трихлорбензолу в якості розчинника для синтезу субстанції нафазоліну нітрат з врахуванням принципів «зеленої хімії». *Записки Української науково-дослідницької асоціації*: тези доповідей Всеукраїнської конференції наукових дослідників, м. Львів, 19-25 вересня 2021 р. – Львів : ЛНУ імені Івана Франка, 2021. С. 113.

[8] Соломінчук Т.М., Рудюк В.В., Сидоренко Л.В., Георгіянц В.А.. Визначення технологічних параметрів процесу виробництва субстанції нафазоліну нітрату з метою зменшення вмісту залишкових розчинників. Збірник наукових праць VII Міжнародної науково-практичної конференції «Хімічна технологія: наука, економіка та виробництво», м. Шостка, 22-24 листопада 2023 р. – Суми : Сумський державний університет, 2023. С. 171–174.

[9] Соломінчук Т.М., Рудюк В.В., Георгіянц В.А.. Валідація методики кількісного визначення вмісту води в 1,2,4-трихлорбензолі. *Modern chemistry of medicines*: матеріали Міжнародної Internet-конференції «Modern chemistry of medicines», м. Харків, 25 вересня 2024 р. – Х. : НФаУ, 2024. С. 124.

[10] Соломінчук Т.М., Рудюк В.В., Георгіянц В.А.. Визначення критичних етапів синтезу солей нафазоліну та валідація технологічного процесу. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології*: Збірник наукових матеріали IV Міжнародної наук.-практ. конф., м. Харків, 25 жовтня 2024 р. – Х. : НФаУ, 2024. С. 267–268.

РОЗДІЛ 4

РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ ОДЕРЖАННЯ КСИЛОМЕТАЗОЛІНУ

ОСНОВИ. РОЗРОБКА ТА ВАЛІДАЦІЯ АНАЛІЧНИХ МЕТОДІВ

КОНТРОЛЮ

4.1 Одержання ксилометазоліну основи

Схему отримання ксилометазоліну основи з ксилометазоліну гідрохлориду наведено на схемі 4.1.

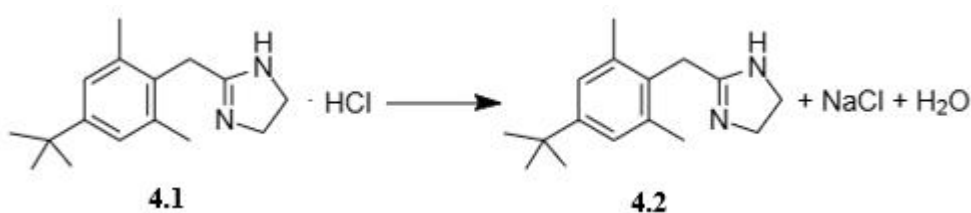


Схема 4.1 Одержання ксилометазоліну основи

Вихідною сировиною одержання основи ксилометазоліну **4.2** було обрано ксилометазолін гідрохлорид **4.1** як комерційно доступну сировину, якість якої легко перевіряти за наявною ВСП на АТ Фармак. Одержання основи **4.2** проводять дією водного розчину лугу, а саме було обрано гідроксид натрію через його доступність та вищу розчинність як самого гідрохлориду, так і утвореного в результаті реакції натрію хлориду. Було обрано наступне співвідношення: на 4,6 моль вихідної речовини беруть 4,5 моль гідроксиду натрію.

Одержану пасту основи ксилометазоліну фільтрували та промивали водою на фільтрі від залишків натрію хлориду. Провели аналіз показника хлориди згідно ВСП АТ Фармак. Вміст хлоридів не перевищував 200 ppm.

Далі проводили сушку промитої пасти при температурі 25-30 °С до досягнення показника втрата в масі при висушуванні не більше 0,5%. Час сушки становив близько 7-8 годин. При даній температурі сушки деградація продукту не відбувається (рис. 4.9). Готова основа ксилометазоліну **4.2** має вигляд білого дрібнокристалічного порошку. Вихід становить близько 89% [145-147].

4.2 Доказ структури одержаної основи ксилометазоліну

Процес переведення ксилометазоліну гідрохлориду в основу за допомогою водного розчину гідроксиду натрію може супроводжуватись побічним процесом, а саме розкриття імідазольного кільця, яке можна розглядатися як «прихований амід» і гідролізуватися в лужних умовах. Подібний процес може відбуватися і при невідповідній температурі сушіння. Тому саме збереження імідазольного кільця та відсутність відповідних домішок є підтвердженням структури отриманої АФІ. Для доведення будови використовували методи ^1H та ^{13}C ЯМР-спектроскопії та мас-спектрометрії.

Спектри ЯМР ^1H (рис. 4.1) та ^{13}C (рис. 4.2) зразку ксилометазоліну, був знятий у розчиннику DMSO- d_6 . У таблиці 4.1 наведено хімічні зсуви та ідентифіковані протони молекули ксилометазоліну. У таблиці 4.2 наведено хімічні зсуви та ідентифіковані атоми вуглецю молекули ксилометазоліну

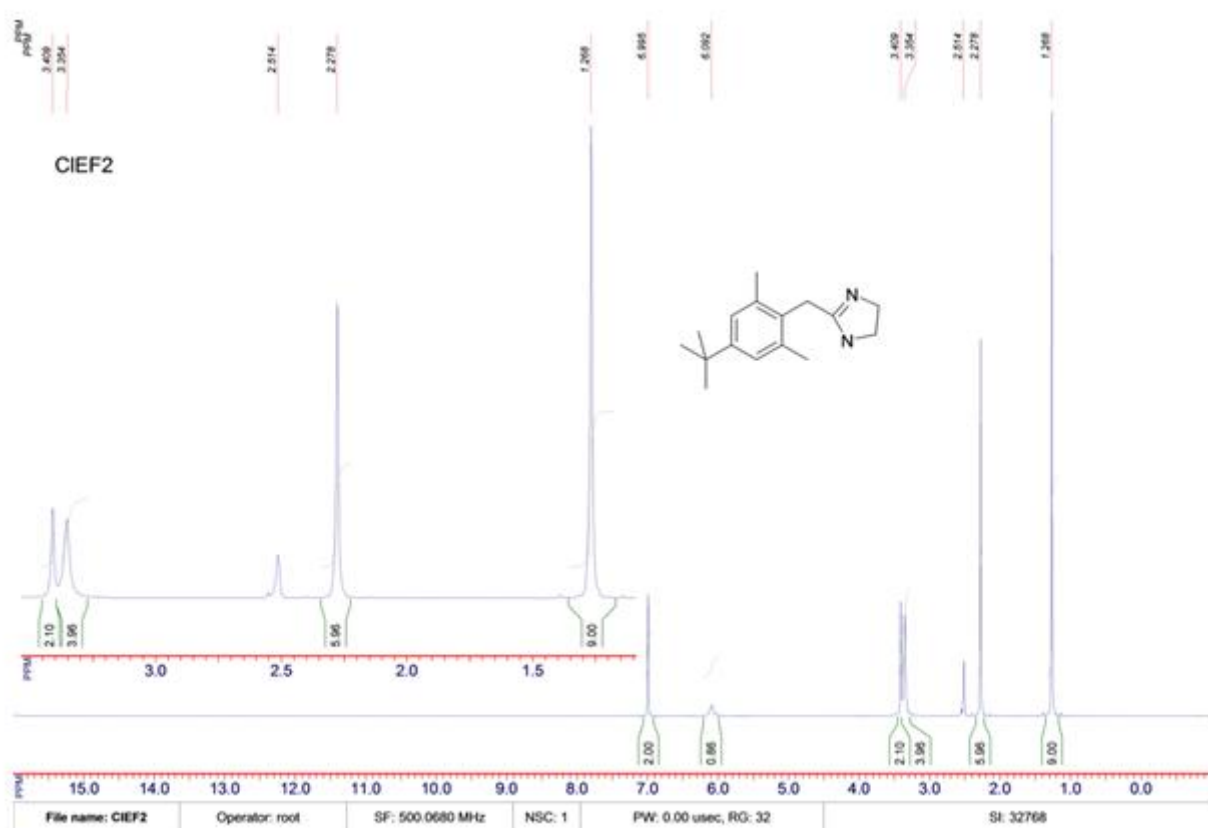
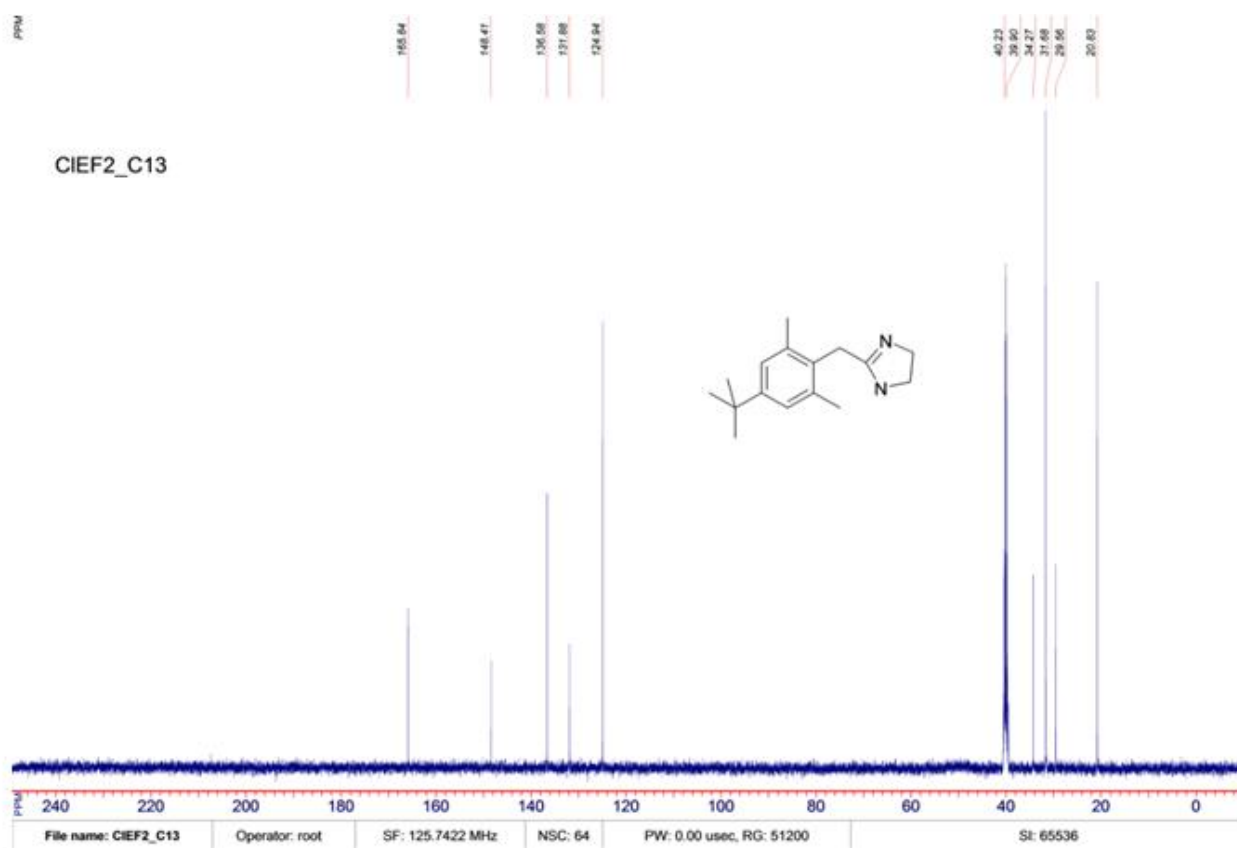


Рис. 4.1 ^1H ЯМР спектр ксилометазоліну основи

Таблиця 4.1

Хімічні зсуви та ідентифіковані протони молекули ксилометазоліну

Протон	Кількість ядер	Мультиплетність	Хімічні зсуви, ppm
$(\text{CH}_3)_3\text{-C-}$	9	s	1,27
$\text{CH}_3\text{-Ar}$	6	s	2,28
$=\text{CN-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CN-}$	4	s	3,35
$\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_2\text{-C}<$	2	s	3,41
-NH-	1	br. s	6,09
$\text{-CH}_{\text{Ar}}\text{-}$	2	s	7,00

Рис. 4.2 ^{13}C ЯМР спектр ксилометазоліну основи

Таблиця 4.2

**Хімічні зсуви та ідентифіковані атоми вуглецю молекули
кислометазоліну**

Вуглець		Результат
CH ₃ -	C _{11,12}	20.83
-CH ₂ -	C ₁₃	29.56
CH ₃ -	C _{1,2,3}	31.68
(CH ₃)-C-	C ₄	34.27
-CH ₂ -	C _{15,16}	40.07
-CH _{аром.} =	C _{5,7}	124.94
=CH _{аром.} -	C ₉	131.88
-CH _{аром.} =	C _{8,10}	136.58
=CH _{аром.} -	C ₆	148.41
=CH _{аром.} -	C ₁₄	165.84

Мас-спектр наведено на рис. 4.3. На ньому спостерігається йон $[M+H]^+$ з $m/z = 245$ та характерна фрагментація молекули.

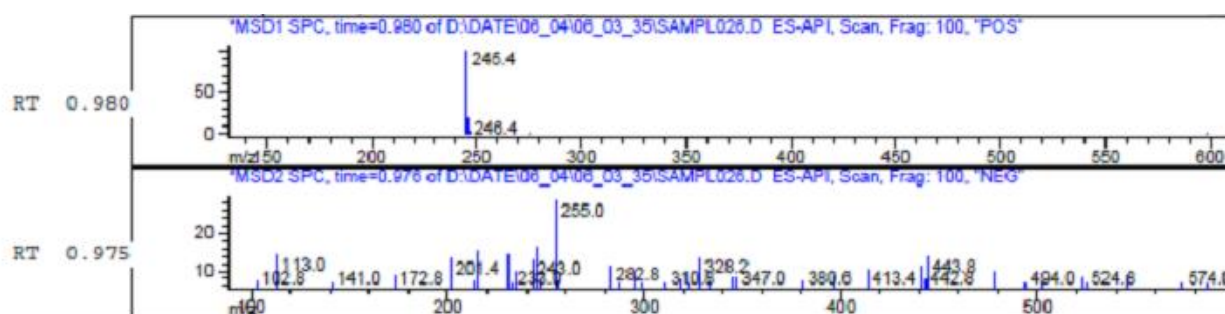


Рис. 4.3 Мас-спектр кислометазоліну основи (пік $[M+H]^+$ з $m/z = 245$)

Також для доведення структури одержаної молекули використано елементний аналіз (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Елементний аналіз основи ксилометазоліну

Хімічний елемент	Теоретичний вміст, %	Практичний вміст, %		
		ω_1	ω_2	$\omega_{\text{сер.}}$
C	78,64	77,68	77,91	77,80
H	9,90	9,98	10,11	10,05
N	11,46	11,07	11,21	11,14

Результати дослідження за допомогою спектру ЯМР ^1H (рис. 4.1 та табл. 4.1), ЯМР ^{13}C (рис. 4.2 та табл. 4.2) та мас-спектру (рис. 4.3) повністю відповідають структурі ксилометазоліну основи. Дані елементного аналізу (табл. 4.3) повністю підтверджують структуру ксилометазоліну.

Отже, відповідність структури ксилометазоліну одержаним спектрам, свідчить про відсутність побічних реакцій при дії лугу та відсутність деградації субстанції під час сушки, що приводило би утворення домішок на рівні більше встановленого ВСП.

4.3 Розробка аналітичних методів контролю

Оскільки ксилометазолін основа не описаний в монографії ЄФ, то за основу нами було взято монографію *Ph. Eur. 01/2008:1162 «Xylometazoline hydrochloride»* [112] з модифікацією методик відповідно до розчинності субстанції. Було розроблено методи контролю для наступних показників:

- розчинність. Проведено оцінку розчинності у воді *P*, 96% спирті *P*, ацетоні *P*, хлороформі *P* та в гексані *P*;

- ідентифікація. Як і для ксилометазоліну гідрохлориду використовували ІЧ-спектроскопію як метод ідентифікації. Проте, через відсутність стандартного зразка на дану АФІ, було одержано референтний ІЧ-спектр, який було додано у

ВСП. Другий метод ідентифікації проводили згідно *Ph. Eur.* 2.2.25 (адсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовому і видимому діапазоні);

- прозорість та кольоровість розчину. Згідно з монографією ЄФ на ксилометазолін гідрохлорид, субстанцію розчиняють у воді, що не підходить для розчинення основи. Тому, необхідно було підібрати інший розчинник, в якому основа ксилометазоліну легко розчинна та інший еталон кольоровості;

- температура плавлення. Додано новий показник.

- хлориди та супровідні домішки. Аналіз нового показника «хлориди» проводять відповідно до *Ph. Eur.* 2.4.4. Для визначення супровідних домішок методику згідно з монографією ЄФ на ксилометазолін гідрохлорид було адаптовано для основи, оскільки випробовуваний розчин ксилометазоліну гідрохлориду готують у воді. Тому було підібрано інший розчинник та оптимізовано градієнт, а саме було незначно зменшено об'єм водної фази, в даному випадку фосфатного буферу з 70 об'ємів до 60 об'ємів і відповідно збільшено об'єм ацетонітрилу з 30 об'ємів до 40. Як розчинник для приготування досліджуваних розчинів використовують рухому фазу А – рухому фазу В у співвідношенні 60:40, тобто як і початкове співвідношення рухомих фаз в градієнті;

- втрата в масі при висушуванні, сульфатна зола. Контроль даних показників якості проводиться аналогічно як і відповідно монографії на ксилометазолін ГХ;

- мікробіологічна чистота, кількісне визначення. Згідно з монографією ЄФ на ксилометазолін гідрохлорид контроль показника кількісне визначення проводять потенціометрично, використовуючи як розчинник: суміш оцтова кислота – оцтовий ангідрид. Для контролю ксилометазоліну основи необхідно визначити оптимальне співвідношення даних розчинників.

Найбільш критичними показниками в даному аналізі є розчинність та хлориди, оскільки саме ці показники свідчать про повноту конверсії гідрохлориду ксилометазоліну в його основу.

Фінальні розроблені методики наведено в розділі 2.4.2. В даному розділі наводиться їх валідація.

4.4 Валідація аналітичних методик та контроль якості

4.4.1 Валідація методики «супровідні домішки»

Специфічність. Придатність хроматографічної системи

Для встановлення придатності хроматографічної методики хроматографували розчин порівняння (b) як вказано в розділі 2.5.2) (рис. 4.4).

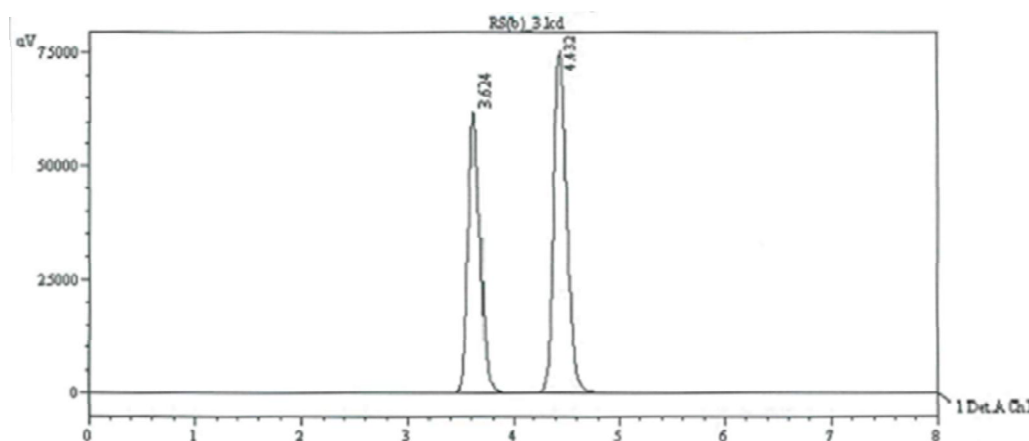


Рис. 4.4 Хроматограма розчину порівняння (b)

Згідно таблиці 4.4 придатність системи знаходиться в межах критерію прийнятності.

Таблиця 4.4

Придатність хроматографічної системи

Параметр придатності	Критерій	Результат
Коефіцієнт розділення піків ксилометазоліну домішки А і ксилометазоліну	Не менше 2,5	3,5

Хроматограми для доведення специфічності методики наведено на рис. 4.5.

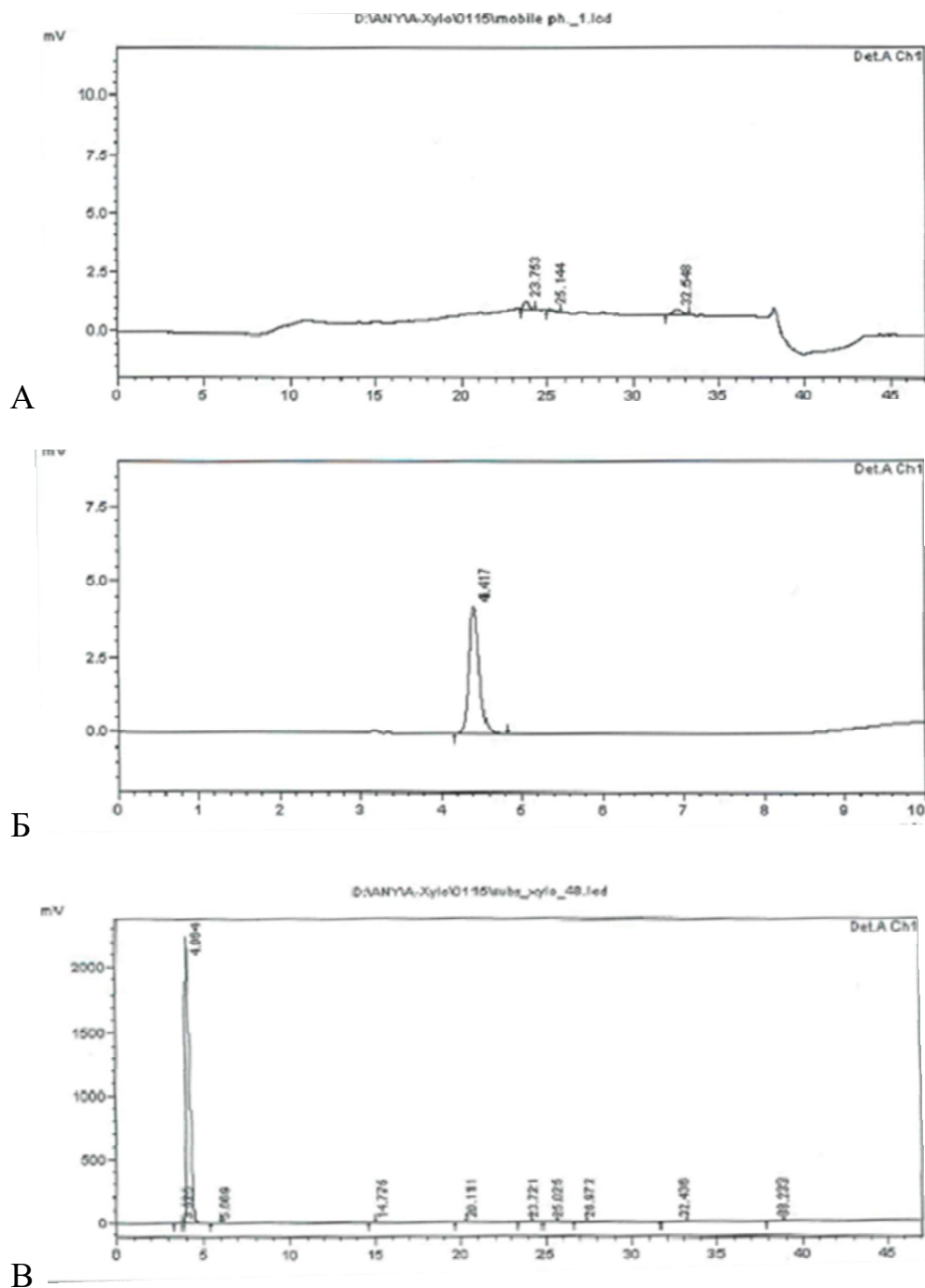


Рис. 4.5 Хроматограми: А – розчинника; Б – розчину порівняння (а);
В – випробовуваного розчину

Показано відсутність інтерференції піка основної речовини, будь-якої домішки та ідентифікованої домішки з піками розчинника.

Специфічність аналітичної методики достатня.

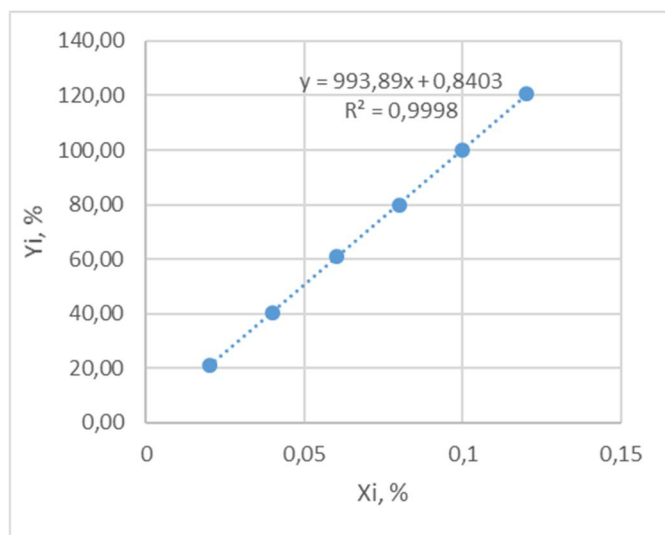
Лінійність

Для оцінки лінійності модельні розчини L1-L6 аналізували в хроматографічних умовах, визначених методикою (табл. 2.5). Для кожного розчину було отримано по три паралельні хроматограми, і для оцінки результатів розраховували середнє значення площ піків. Дані лінійної регресії, зведені в таблиці 4.5, показують хорошу лінійну залежність відгуку приладу від концентрації ксилометазоліну та домішки А в діапазоні концентрацій 20% - 120% (рис. 4.6 та 4.7).

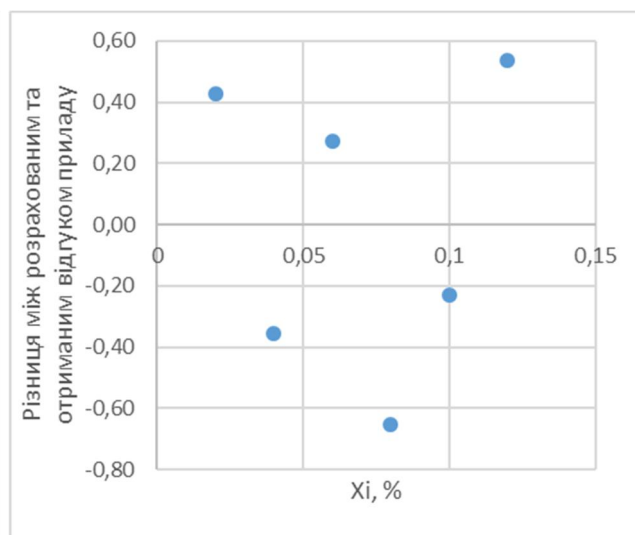
Таблиця 4.5

Параметри лінійної регресії

	a	b	r	s _b	s _a	s _r	LOD, %	LOQ, %
ксилометазолін	0,84	993,89	0,9999	6.4	0.5	0.54	0.0017	0.005
домішка А	1,18	517,41	0,9988	12.45	1.94	2.08	0.0012	0.0037
Критерій	≤5,0	-	≥0,990	-	-	-	-	-



А



Б

Рис. 4.6 Графік залежності відгуку приладу від коцентрації ксилометазоліну в модельних розчинах: А – графік регресії; Б – графік залишків

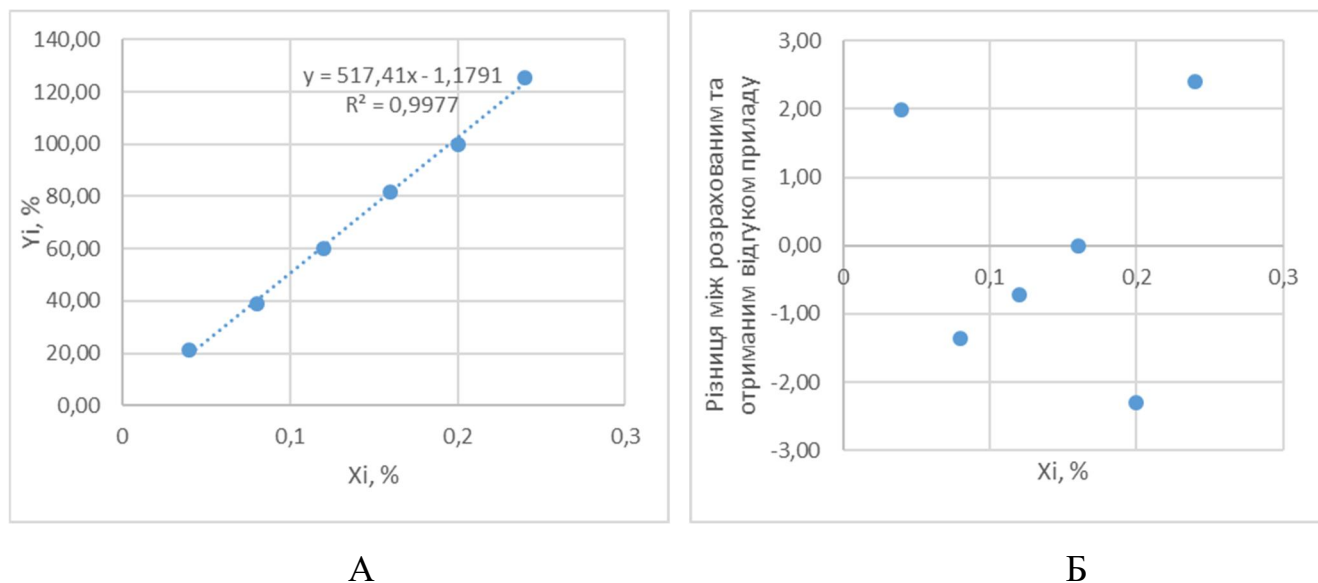


Рис. 4.7 Графік залежності відгуку приладу від коцентрації домішки А в модельних розчинах: А – графік регресії; Б – графік залишків

Методика є лінійною у дослідженому діапазоні та має достатній рівень чутливості як для неідентифікованих домішок, так і для домішки А [145].

4.4.2 Валідація методики «кількісне визначення»

За 9 модельними розчинами (табл. 4.6) була розрахована, методом найменших квадратів, залежність знайденої кількості АФІ ($Y_i, \%$) до заданої кількості АФІ ($X_i, \%$), тобто розрахована залежність виду $Y=B \cdot X+A$. Одержані значення наведено в таблицях 4.7 та 4.8 та на рис. 4.8.

Таблиця 4.6

Досліджувані модельні розчини

Модельні розчини	Наважка АФІ, m_i , мг	Заданий вміст відносно номінальної наважки, $X_i, \%$
1	2	3
М1	159,7	79,89
М2	169,7	84,89

Продовження табл. 4.6

1	2	3
M3	179,9	89,99
M4	189,7	94,90
M5	199,9	100,00
M6	209,7	104,85
M7	219,6	109,85
M8	229,6	114,86
M9	239,8	119,96

Таблиця 4.7

Параметри лінійної регресії

Параметр	Отримані значення	Критерії	Висновок
A	0,65	$\leq 1,0$	Відповідає
R	1,000	$\geq 0,999$	Відповідає
Z_{aver}	100,1	$99,5\% \leq Z_{aver} \leq 100,5\%$	Відповідає
Z_{min}	99,9	$\geq 99,0\%$	Відповідає
Z_{max}	100,3	$\leq 101,0\%$	Відповідає

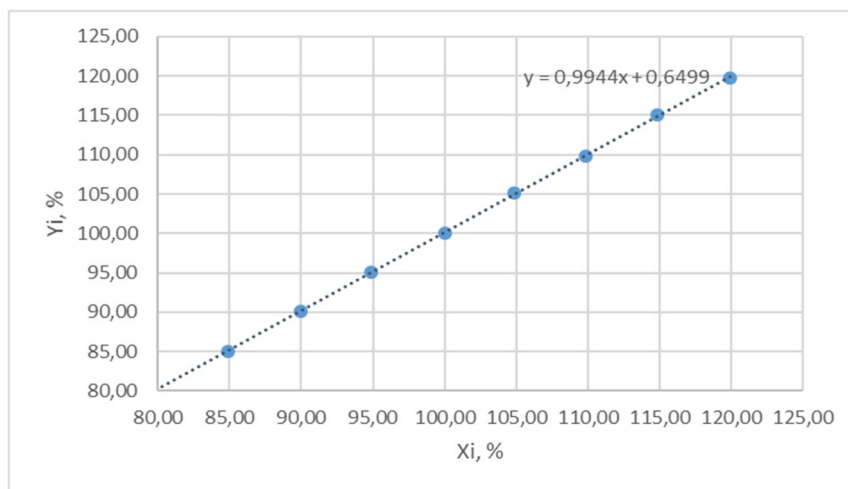
Таблиця 4.8

Результат аналізу 9 модельних розчинів і їх статистична обробка по кількісному визначенню ксилонітрогену

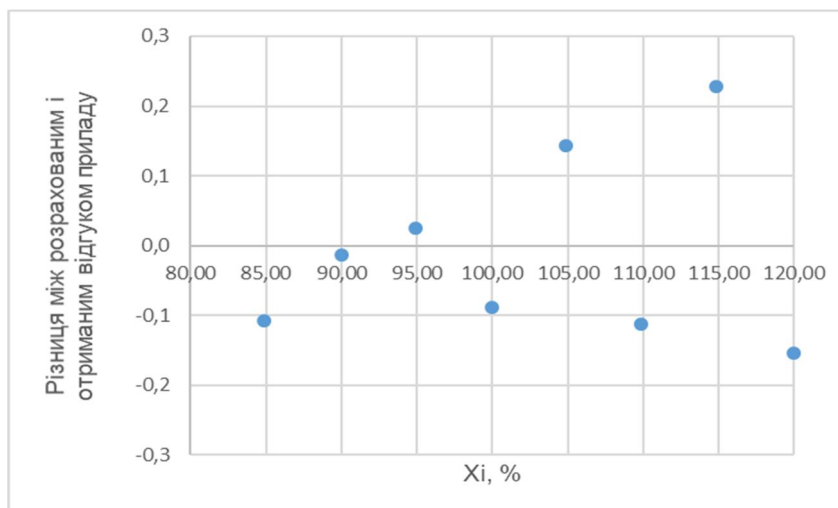
Параметр	Отримані значення	Висновок
1	2	3
Z average, %	100,1	Відповідає
SD _z , %	0,15	Відповідає
RSD _z , %	0,15	Відповідає
Довірчий інтервал збіжності результатів $\Delta z \% = t(95 \%, 8) \cdot RSD_z$	0,28	Відповідає

Продовження табл. 4.8

1	2	3
Критичне значення для збіжності результатів, $\Delta_Z \leq \Delta_{AS} \%$	$0,28 < 1,0\%$	Відповідає
Систематична похибка, $\delta = Z-100 , \%$	0,10	Відповідає
Критерій невизначеності систематичної похибки, $\delta \leq \max \delta = 0.32 \%$	$0,10 < 0,32\%$	Відповідає



А



Б

Рис. 4.8 Графік залежності знайденої кількості АФІ ($Y_i, \%$) до заданої кількості АФІ ($X_i, \%$): А – графік регресії; Б – графік залишків

На титрування розчинника титрант не витрачається, що вказує на специфічність методики.

Всі досліджувані параметри лінійної регресії знаходяться в межах критеріїв прийнятності (табл. 4.7 і рис. 4.8).

Згідно таблиці 4.8 методика немає значущої систематичної похибки (δ) і володіє достатньою збіжністю для результатів аналізу [145].

4.4.3 Контроль якості ксилометазоліну основи згідно з розробленою ВСП та дослідження стабільності

Після розробки методів контролю якості для показників наведених вище і валідації АМ було сформовано та затверджено фінальну ВСП.

Після напрацювання серії ксилометазоліну основи було проведено повний аналіз отриманої субстанції згідно з вимогами розробленої ВСП. Отримані дані наведені у таблиці 4.9. Також згідно з хроматограмою, наведеної на рис. 4.9 сушка АФІ не призводить до її деградації.

Таблиця 4.9

Якість ксилометазоліну основи згідно ВСП

Назва показника	Вимоги ВСП	с. 104	с. 102
1	2	3	4
Опис	Дрібнокристалічний порошок білого або майже білого кольору	Відповідає	
Розчинність	Дуже легко розчинний в 96 % спирті Р, легко розчинний в хлороформі Р, розчинний в ацетоні Р, мало розчинний в гексані Р, практично не розчинний в воді Р	Відповідає	

Продовження табл. 4.9

1	2	3	4
<u>Ідентифікація</u>	Інфрачервоний спектр поглинання субстанції, попередньо висушеної в області від 2000 см^{-1} до 400 см^{-1} , має відповідати спектру, що додається	Відповідає	Відповідає
	Ультрафіолетовий спектр поглинання одержаного розчину в області від 250 нм до 350 нм повинен мати максимум за довжини хвилі (264 ± 2) нм і мінімум за довжини хвилі (256 ± 2) нм	Відповідає	Відповідає
Температура плавлення	Від $135\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $140\text{ }^{\circ}\text{C}$	$135,9\text{ }^{\circ}\text{C}$	$138,0\text{ }^{\circ}\text{C}$
Прозорість розчину	Розчин S має бути прозорим	Відповідає	Відповідає
Кольоровість розчину	Розчин S має бути не інтенсивніше еталону GY ₆	$< 200\text{ ppm}$	$< 200\text{ ppm}$
Супровідні домішки ксилометазоліну	Не більше 0,2%	Н.м.в.*	Н.м.в.*
домішки A			
кожної окремої неідентифікованої домішки	не більше 0,1%	Н.м.в.*	Н.м.в.*
суми домішок	не більше 0,5%	Н.м.в.*	Н.м.в.*
Хлориди	Не більше 0,02% (200 ppm)	$< 200\text{ ppm}$	$< 200\text{ ppm}$

Продовження табл. 4.9

1	2	3	4
Втрата в масі при висушуванні	Не більше 0,5%	0,24%	0,26%
Сульфатна зола	Не більше 0,1%	0,0%	0,0%
Мікробіологічна чистота	Критерій прийнятності: - 10^3 КУО аеробних мікроорганізмів (ТАМС); - 10^2 КУО дріжджових і пліснявих грибів (ТУМС)	Відповідає Відповідає	Відповідає Відповідає
Кількісне визначення <i>ксилометазолін</i>	Від 99,0% до 101,0%	99,02%	100,2%

Примітка. * – нижче межі виявлення.

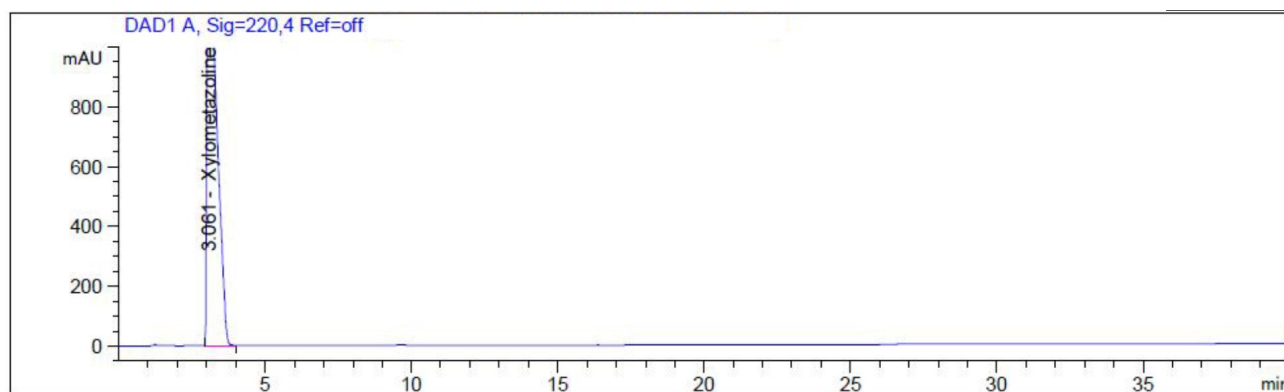


Рис. 4.9 Хроматограма випробовуваного розчину ксилометазоліну основи

Дані рис. 4.9 та таблиці 4.9 показують, що якість отриманої ксилометазоліну основи відповідає вимогам ВСП.

В процесі виробництва ксилометазоліну, де головною стадією є процес нейтралізації, неорганічні домішки, присутність яких можлива у субстанції ксилометазоліну – це хлорид натрію. Хлорид натрію з'являється та видаляється у

процесі виробництва на стадії нейтралізації. Залишкові кількості хлорид-іону контролюються на стадії технологічного контролю під час виробництва.

Важливим також була якість вихідної сировини, а саме ксилометазоліну гідрохлориду, що впливає на профіль домішок і кінцеву якість в цілому. Хроматограма наведена на рис. 4.10.

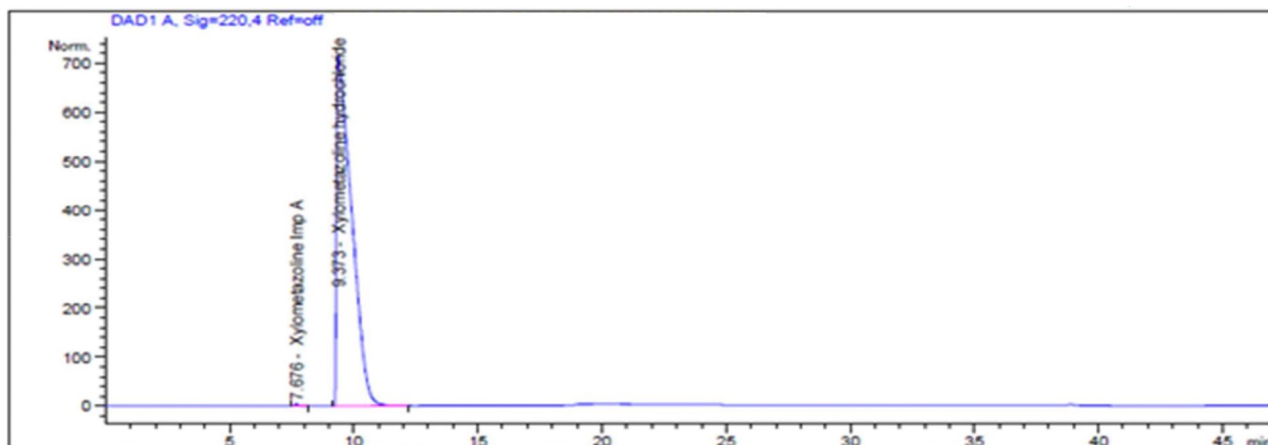


Рис. 4.10 Хроматограма випробовуваного розчину ксилометазоліну гідрохлориду

Результати дослідження стабільності ксилометазоліну основи в умовах довгострокового та прискореного досліджень наведено в таблиці 4.10 для основних показників якості субстанції [145].

Таблиця 4.10

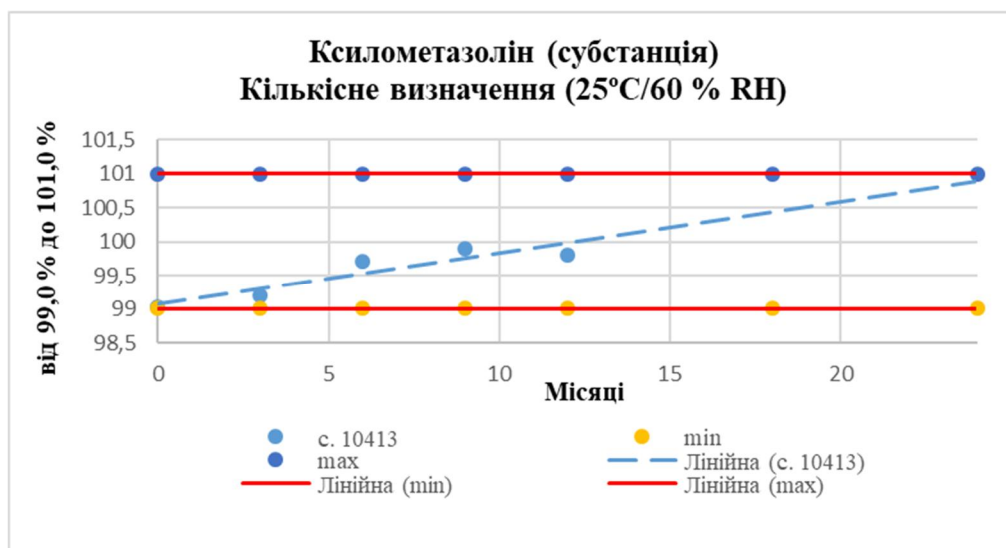
Стабільність субстанції ксилометазоліну основи

с. 104	Довгострокові умови					Прискорені умови		
Умови	(25±2) °C / (60±5)% RH					(40±2) °C / (75±5)% RH		
Місяці								
	0	3	6	9	12	0	3	6
Розчинність	Відповідає					Відповідає		
Температура плавлення	135,9	136,0	136,1	136,0	136,2	135,9	136,1	136,2

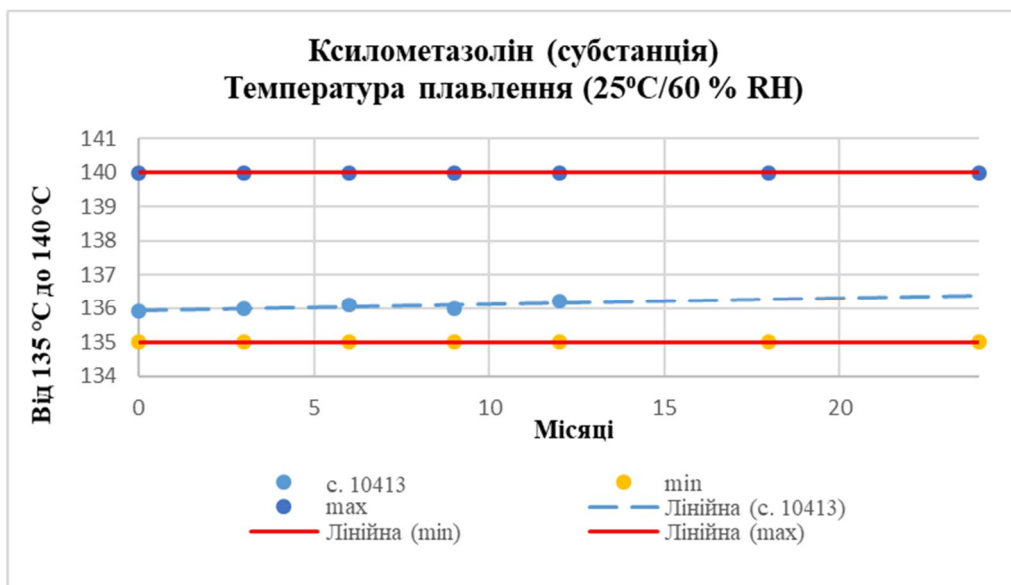
Хлориди	< 200 ppm					< 200 ppm		
Супровідні домішки	Н.м.в					Н.м.в		
Втрата в масі при висушуванні	0,24	0,27	0,28	0,27	0,30	0,24	0,28	0,32
Кількісне визначення	99,02	99,2	99,7	99,9	99,8	99,02	99,4	99,7

Дослідження стабільності ксилометазоліну основи, проведені за режимів довгострокового та прискореного досліджень, показують відсутність помітної деградації протягом принаймні 12 місяців, що за відсутності значних змін при прискореному дослідженні дозволяє екстраполювати на термін придатності до 24 місяців. Екстраполяцію проведено для основних показників якості: кількісне визначення, втрата в масі при висушуванні, температура плавлення. Оскільки для показника «супровідні домішки» числові дані відсутні (домішки нижче межі виявлення), то і екстраполяція не проводиться.

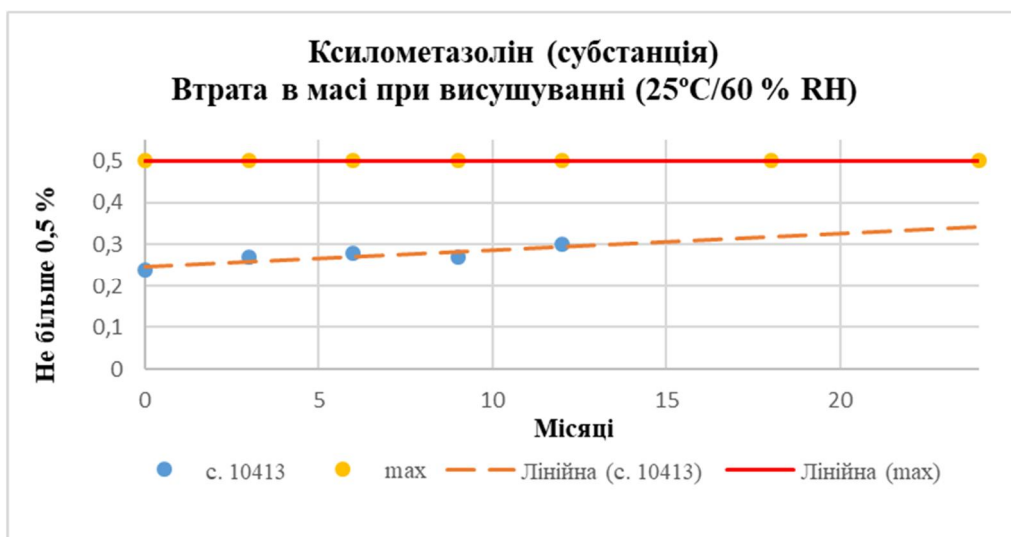
Результати екстраполяції представлені на рис. 4.11.



А



Б



В

Рис. 4.11 Результати екстраполяції на 24 місяці для показника: А –кількісне визначення; Б – температура плавлення; В – втрата в масі при висушуванні

Отримані лінії тренду свідчать про те, що протягом терміну придатності 24 місяців відповідні характеристики не зазнають значних змін та знаходяться в межах специфікації.

Висновки до розділу 4

1. Розроблено технологію промислового синтезу ліпофільної форми ксилометазоліну, придатної для введення у формуляції на основі олій реакцією нейтралізації ксилометазоліну гідрохлориду 2% розчином гідроксиду натрію. Встановлено оптимальне співвідношення реагентів 4,6 моль ксилометазоліну гідрохлориду на 4,5 моль розчину гідроксиду натрію та умови сушіння - 25–30 °С, протягом 7 – 8 годин.

2. За допомогою методів ^1H та ^{13}C ЯМР-спектроскопії, мас-спектрометрії та елементного аналізу доведено, що обрані умови синтезу однозначно приводять до цільового продукту і не викликають його деградації.

3. Для розроблення внутрішньої специфікації визначено тести та запропоновано методики їх визначення. Проведено валідацію методик контролю якості одержаної основи ксилометазоліну за показниками супровідні домішки та кількісне визначення.

4. Доведено, що розроблена технологія забезпечує належну якість субстанції відповідно до вимог внутрішньої специфікації.

6. Стабільність субстанції вивчено протягом 1 року. Результати контролю за прискорених умов дослідження, відповідають вимогам специфікації, що дозволяє провести екстраполяцію та встановити термін придатності 2 роки.

Результати досліджень за розділом наведено в таких публікаціях:

[1] Solominchuk, T., Rudiuk, V., Smielova, N., Deyneka, A., Nesteruk, T., & Georgiyants, V. Xylometazoline base suitable for use in lipophilic drug products: development of production technology and analytical methods for quality control. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2024. Vol. 4 (50), P. 14–22. **(Scopus, Q3)** doi: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.310656>.

[2] Соломінчук Т.М., Рудюк В.В., Георгіянець В.А.. Одержання ліпофільної форми ксилометазоліну. *Актуальні питання створення нових лікарських засобів:*

матеріали XXX міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених та студентів, м. Харків, 17-19 квітня 2024 р. – Х. : НФаУ, 2024. С. 34.

[3] T.M. Solominchuk, V.V. Rudiuk, L.V. Sidorenko, V.A. Georgiyants. Synthesis of Xylometazoline Suitable for Lipophilic Dosage Forms. International Conference «*Contemporary Pharmacy: Issues, Challenges and Expectations 2024*», Lithuania, Kaunas, 22 March 2024, P. 107.

[4] Міжнародна Інтернет-конференція «*Modern chemistry of medicines*» (Харків, 25 вересня 2024 р. – постерна доповідь).

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено експериментальне вирішення наукової задачі щодо оптимізації/розробки промислової технології синтезу солей нафазоліну та ксилометазоліну основи з врахуванням принципів «зеленої хімії». Використання інструментів «зеленої хімії» дозволило збільшити вихід цільових продуктів, зменшити кількість відходів у порівнянні з традиційною технологією та забезпечило належну якість отриманих АФІ.

1. Проведено критичний аналіз літературних даних з метою оптимізації синтезу солей нафазоліну та основи ксилометазоліну. Літературні дані було покладено при формуванні методології досліджень – «дерева рішень» для оптимізації технології синтезу солей нафазоліну та дизайну досліджень з синтезу основи ксилометазоліну.

2. За результатами проведених експериментальних досліджень з модифікації процесу синтезу солей нафазоліну в традиційну технологію внесено зміни:

- видалено зі схеми синтезу на першій стадії хлористоводневу кислоту;
- обґрунтовано використання етилендіаміну гідрохлориду;
- введено в першу стадію синтезу розчинник – 1,2,4-ТХБ, з огляду на мінімізацію утворення побічних продуктів реакції та смол за допомогою розбавлення реакційної маси;
- для одержання нафазоліну основи замість 40% розчину гідроксиду натрію використано етаноламін, що збільшило вихід нафазоліну нітрату технічного, а в подальшому і фармакопейного через відсутність води, яка призводила до випадіння основи нафазоліну.
- модифіковано процес очищення привіну: підібране співвідношення для кристалізації привіну 1:2 (продукт – вода) забезпечувало належний вихід продукту, а також відсутність домішок, які є добре розчинними у воді.

3. Експериментально доведено прийнятність використання регенованого розчинника 1,2,4-ТХБ для отримання нафазоліну нітрату належної якості та відсутність негативного впливу на профіль домішок та кристалічну структуру.

Завдяки проведенню процесу регенерації розчинника було зменшено кількість відходів на 1 кг продукту.

4. Розроблено та валідовано методику контролю залишкових кількостей розчинників 1,2,4-ТХБ, етаноламіну та 2-пропанолу в нафазоліні нітраті методом газової хроматографії. Для вхідного контролю 1,2,4-ТХБ та контролю якості регенованого розчинника розроблено та валідовано методику визначення води напівмікрометодом.

5. Обґрунтовано виробничу рецептуру та обрано схему для масштабування синтезу нафазоліну нітрату в промислових умовах. Використання модифікованої технології синтезу забезпечило значне зменшення кількості відходів, що підтверджується зниженням Е-фактору з 263 до 37. Визначено критичні параметри процесу на основі якісного та кількісного аналізу ризиків. Проведено валідацію технологічного процесу, в ході якої проводився контроль критичних показників якості проміжних продуктів. Якість комерційних серій солей нафазоліну відповідала вимогам специфікації.

5. Обґрунтовано та розроблено технологію синтезу ксилометазоліну основи нейтралізацією ксилометазоліну гідрохлориду. Підібрано оптимальні умови проведення процесу: співвідношення 4,6 моль вихідної речовини на 4,5 моль 2% розчину гідроксиду натрію, сушіння пасти при 25-30 °С близько 7-8 годин. Вихід становить близько 89 %. Обґрунтовано критичний показник синтезу – «хлориди», нормування для якого було встановлено на рівні 200 ppm.

Будову одержаної основи ксилометазоліну підтверджено методами ^1H та ^{13}C ЯМР-спектроскопії, мас-спектрометрії, а також елементного аналізу.

6. Проведено дослідження зі стандартизації основи ксилометазоліну. Розроблено аналітичні методи контролю основи ксилометазоліну. Для оригінальних методик визначення показників «Супровідні домішки» та «Кількісне визначення» проведено валідацію, результати якої показали відповідність встановленим критеріям прийнятності та можливість їх використання для контролю АФІ за даними показниками. За результатами сформовано та затверджено внутрішню специфікацію.

Напрацьовані зразки основи ксилометазоліну відповідають вимогам розробленої специфікації. Стабільність субстанції вивчено протягом 1 року за довгострокових та прискорених умов. За результатами дослідження стабільності обґрунтовано термін придатності 2 роки.

7. Розроблені в ході досліджень технології синтезу нафазоліну гідрохлориду, нафазоліну нітрату та ксилометазоліну основи апробовано та масштабовано у промислове виробництво АТ Фармак.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients: ICH Q7. 2000. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q7-good-manufacturing-practice-active-pharmaceutical-ingredients-scientific-guideline> (Date of access: 30.04.2024).
2. Anastas P. T., Williamson T. C. *Green Chemistry: Frontiers in Benign Chemical Syntheses and Processes*. Oxford : University Press, 1998. 364 p.
3. Anastas P., Warner J. *Green Chemistry: Theory and Practice*. Oxford : University Press, 1998. 135 p.
4. Green Chemistry. U.S. Environmental Protection Agency. URL: <https://www.epa.gov/greenchemistry> (Date of access: 30.04.2024).
5. Constable D., Curzons A., Cunningham V. Metrics to «green» chemistry – Which are the best? *Green Chemistry*. 2002. Vol. 4 (6). P. 521–527.
6. Buzz Cue: How is Pharma Gauging its Greenness? April 19. 2011. URL: <https://www.pharmamanufacturing.com/facilities/facility-design-management/article/11359594/green-chemistry-buzz-cue-how-is-pharma-gauging-its-greenness-pharmaceutical-manufacturing> (Date of access: 30.04.2024).
7. Roschangar F., Sheldon R. A., Senanayake C. H. Overcoming barriers to green chemistry in the pharmaceutical industry – the green aspiration level concept. *Green Chem.* 2015. Vol. 17 (2). P. 752–768. DOI: 10.1039/c4gc01563k.
8. Sheldon R. A. The E-factor: Fifteen years on. *Green Chemistry*. 2007. Vol. 9. P. 1273–1283.
9. Design of an invitro biocatalytic cascade for the manufacture of islatravir / M. A Huffman et al. *Science*. 2019. Vol. 366 (6470). P. 1255–1259. DOI: 10.1126/science.aay8484 10.1126/science.aay8484.
10. Design of a kilogram scale, plug flow photoreactor enabled by high power LEDs / F. Levesque et al. *Org. Process Res. Dev.* 2020. Vol. 24 (12). P. 2935–2940. DOI: 10.1021/acs.oprd.0c00373.

11. Electrochemical activation of galactose oxidase: mechanistic studies and synthetic applications / S. G. Zhang et al. *ACS Catalysis*. 2021. Vol. 11 (12). P. 7270–7280. DOI: 10.1021/acscatal.1c01037.
12. Application of flow and biocatalytic transaminase technology for the synthesis of a 1-Oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-amine / J. T. Kohrt et al. *Org. Process Res. Dev.* 2021. Vol. 26 (3). P. 1567–1578. DOI: 10.1021/acs.oprd.1c00075.
13. Photocatalysis in the life science industry / L. Candish et al. *Chem. Rev.* 2021. Vol. 122 (2). P. 2907–2980. DOI: 10.1021/acs.chemrev.1c00416.
14. Scalable flow electrochemical alcohol oxidation: maintaining high stereochemical fidelity in the synthesis of levetiracetam / X. Zhong et al. *Org. Process Res. Dev.* 2021. Vol. 25 (12). P. 2601–2607. DOI: 10.1021/acs.oprd.1c00036.
15. Tay N. E. S., Lehnher D., Rovis T. Photons or electrons? A critical comparison of electrochemistry and photoredox catalysis for organic synthesis. *Chem. Rev.* 2022. Vol. 122 (2). P. 2487–2649. DOI: 10.1021/acs.chemrev.1c00384.
16. Advancing flow chemistry portability: a simplified approach to scaling up flow chemistry / F. Levesque et al. *Org. Process Res. Dev.* 2018. Vol. 22 (8). P. 1015–1021. DOI: 10.1021/acs.oprd.8b00063.
17. Dunn P. J., Wells A. S., Williams M. T. *Green Chemistry in the Pharmaceutical Industry*. Wiley-VCH Verlag GmbH Co, 2010. 388 p. DOI: 10.1002/9783527629688.
18. Veleva V., Sarkar M. *Pfizer: Environmental and Business Benefits of Green Chemistry*. 2015. Ivey Publishing, 19 p. URL: <https://www.thecasecentre.org/products/view?id=128905> (Date of access: 30.04.2024).
19. Cue B. W., Zhang J. Green process chemistry in the pharmaceutical industry: Recent Case Studies. *Green Chemistry Letters and Reviews*. 2009. Vol. 2 (4). P. 193–211. DOI: 10.1080/17518250903258150.
20. Calcaterra A., D'Acquarica I. The market of chiral drugs: chiral switches versus de novo enantiomerically pure compounds. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2018. Vol. 147. P. 323–340. DOI: 10.1016/j.jpba.2017.07.008.

21. Jiang W., Fang B. Synthesizing chiral drug intermediates by biocatalysis. *Appl. Biochem. Biotechnol.* 2020. Vol. 192 (1). P. 146–179. DOI: 10.1007/s12010-020-03272-3.
22. Approaches for multi-gram scale isolation of enantiomers for drug discovery / D. Rossi et al. *Expert Opin Drug Discovery.* 2017. Vol. 12 (12). P. 1253–1269. DOI: 10.1080/17460441.2017.1383981.
23. Jiang W., Fang B. Synthesizing chiral drug intermediates by biocatalysis. *Appl. Biochem. Biotechnol.* 2020. Vol. 192 (1). P. 146–179. DOI: 10.1007/s12010-020-03272-3.
24. Biocatalysis / E. L. Bell et al. *Nat Rev Methods Primers.* 2021. Vol. 1 (1). P. 1–21. DOI: 10.1038/s43586-021-00044-z.
25. Biocatalysis as key to sustainable industrial chemistry / A. R. Alcántara et al. *Chem. Sus Chem.* 2022. Vol. 15 (9). P. e202102709. DOI: 10.1002/cssc.202102709.
26. Application of enzymes in regioselective and stereoselective organic reactions / R. Muet al. *Catalysts.* 2020. Vol. 10 (8). P. 832. DOI: 10.3390/catal10080832.
27. Biocatalysis explained: from pharmaceutical to bulk chemical production / E. M. M. Abdelraheem et al. *React Chem Eng.* 2019. Vol. 4 (11). P. 1878–1894. DOI: 10.1039/C9RE00301K.
28. Sheldon R. A., Brady D., Bode M. L. The Hitchhiker's guide to biocatalysis: recent advances in the use of enzymes in organic synthesis. *Chem. Sci.* 2020. Vol. 11 (10). P. 2587–2605. DOI: 10.1039/C9SC05746C.
29. Sheldon R. A., Woodley J. M. Role of biocatalysis in sustainable chemistry. *Chem Rev.* 2018. Vol. 118 (2). P. 801–838. DOI: 10.1021/acs.chemrev.7b00203.
30. Nikulin M., Švedas V. Prospects of using biocatalysis for the synthesis and modification of polymers. *Molecules.* 2021. Vol. 26 (9). P. 2750 DOI: 10.3390/molecules26092750.
31. Hernandez K., Fernandez–Lafuente R. Control of protein immobilization: coupling immobilization and site-directed mutagenesis to improve biocatalyst or biosensor performance. *Enzyme Microb. Technol.* 2011. Vol. 48 (2). P. 107–122. DOI: 10.1016/j.enzmictec.2010.10.003.

32. Nestl B. M., Nebel B. A., Hauer B. Recent progress in industrial biocatalysis. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2011. Vol. 15 (2). P. 187–193. DOI: 10.1016/j.cbpa.2010.11.019.
33. Development of a chemoenzymatic manufacturing process for pregabalin / C. A Martinez et al. *Org. Process. Res. Dev.* 2008. Vol. 12 (3). P. 392–398. DOI: 10.1021/op7002248.
34. Biocatalysis: A smart and green tool for the preparation of chiral drugs / G. Rossino et al. *Chirality in Pharmaceutical Research and Development*. 2022. Vol. 34 (11). P. 1403–1418. DOI: 10.1002/chir.23498.
35. Bhattacharya A., Akasapu S., Bandichhor R. Green Chemistry in Drug Development. *Scalable Green Chemistry*. New York : Jenny Stanford Publishing, 2013. P. 45–62. DOI: 10.1201/b15466-6.
36. Microwave Assisted Green Synthesis of Benzimidazole Derivatives and Evaluation of Their Anticonvulsant Activity / B. M. Sahoo et al. *Current Microwave Chemistry*. 2019. Vol. 6 (1). P. 23–29. DOI: 10.2174/2213335606666190429124745.
37. Clark J. H., Macquarrie D. J. Handbook of green chemistry and technology. Wiley-Blackwell, 2007. 560 p.
38. Mukherjee N., Maity P., Ranu B. C. Use of ball milling for the synthesis of biologically active heterocycles. *Green Synthetic Approaches for Biologically Relevant Heterocycles*. Elsevier, 2021. P. 167–187.
39. Seed-Assisted, OSDA-Free, Solvent-Free Synthesis of ZSM-5 Zeolite from Iron Ore Tailings / P. Zhang et al. *Waste Biomass Valorization*. 2020. Vol. 11 (8). P. 4381–4391.
40. Mechanochemical Regulation of Unstable Acyl Azide: Ir (III)-Catalyzed Nitrene Transfer C–H Amidation under Solvent-Free Ball Milling Conditions / K. Yoo et al. *ACS Sustain Chem Eng.* 2021. Vol. 9 (26). P. 8679–8685.
41. Synthesis and cytotoxic activity of some novel benzocoumarin derivatives under solvent free conditions / A. Abdel-Aziem et al. *Green Chem. Lett. Rev.* 2019. Vol. 12 (1). P. 9–18.
42. Kumar H., Parmar A. Ultrasound promoted ZrCl₄ catalyzed rapid synthesis of substituted 1, 2, 3, 4-tetrahydropyrimidine-2-ones in solvent or dry media. *Ultrason Sonochem.* 2008. Vol. 15 (2). P. 129–132.

43. Efficient, solventless N-Boc protection of amines carried out at room temperature using sulfamic acid as recyclable catalyst / D. J. Upadhyaya et al. *Tetrahedron Lett.* 2007. Vol. 48 (47). P. 8318–8322.
44. Convenient ultrasound-mediated synthesis of 1, 4-diazabutadienes under solvent-free conditions / J–Y. He et al. *Ultrason Sonochem.* 2011. Vol. 18 (1). P. 466–469.
45. Solvent free synthesis of 1, 3-diaryl-2-propenones catalyzed by commercial acid-clays under ultrasound irradiation / M. Chtourou et al. *Ultrason Sonochem.* 2010. Vol. 17 (1). P. 246–249.
46. Sonocatalysis in solvent free conditions: An efficient eco-friendly methodology to prepare chalcones using a new type of amino grafted zeolites / E. Perozo–Rondón et al. *Catal. Today.* 2006. Vol. 114 (2–3). P. 183–187.
47. One–pot and solventless synthesis of ionic liquids under ultrasonic irradiation / J. Estager et al. *Syn. lett.* 2007. Vol. 13. P. 2065–2068.
48. Puri S., Parmar A., Chopra H. K. Ultrasound assisted reactions. *Handbook of Greener Synthesis of Nanomaterials and Compounds.* Elsevier, 2021. P. 177–246.
49. Szabados M., Sipos P., Pálkó I. Application of sonochemical activation in synthetic organic chemistry. *Nontraditional Activation Methods in Green and Sustainable Applications.* Elsevier, 2021. P. 137–170.
50. Faisal M. Sonochemical protocol for solvent-free organic synthesis. *Green Sustainable Process for Chemical and Environmental Engineering and Science.* Elsevier, 2020. P. 113–139.
51. Khumraksa B., Phakhodee W., Pattarawarapan M. Ultrasound–assisted solventless synthesis of amines by in situ oxidation/reductive amination of benzyl halides. *RSC Adv.* 2014. Vol. 4 (39). P. 20454–20458.
52. Kerton F. M., Marriott R. Alternative solvents for green chemistry. 2013. 350 p. DOI: 10.1039/9781849736824.
53. Avila–Ortiz C. G., Juaristi E. Novel methodologies for chemical activation in organic synthesis under solvent–free reaction conditions. *Molecules.* 2020. Vol. 25 (16). P. 3579.

54. Obst M., König B. Organic synthesis without conventional solvents. *European J. Org. Chem.* 2018. Vol. 31. P. 4213–4232.
55. Alternative reaction conditions: Enabling technologies in solvent-free protocols / P. Cintas et al. *Curr. Opin. Green Sustain Chem.* 2020. Vol. 21. P. 44–49.
56. Nagendrappa G. Organic synthesis under solvent-free condition: An environmentally benign procedure–I. *Resonance*. 2002. Vol. 7 (10). P. 59–68.
57. Pellegatti L., Sedelmeier J. Synthesis of Vildagliptin Utilizing Continuous Flow and Batch Technologies. *Organic Process Research Development*. 2015. Vol. 19 (4). P. 551–554. DOI: 10.1021/acs.oprd.5b00058.
58. Zhang P., Russell M. G., Jamison T. F. Continuous Flow Total Synthesis of Rufinamide. *Organic Process Research Development*. 2014. Vol. 18 (11). P. 1567–1570. DOI: 10.1021/op500166n.
59. A flow-based synthesis of telmisartan / A. D. Martin et al. *Journal of Flow Chemistry*. 2015. Vol. 5 (3). P. 145–147. DOI: 10.1556/jfc-d-15-00002.
60. The Continuous-Flow Synthesis of Ibuprofen / A. R. Bogdan et al. *Angewandte Chemie International Edition*. 2009. Vol. 48 (45). P. 8547–8550. DOI: 10.1002/anie.200903055.
61. Snead D. R., Jamison T. F. A Three-Minute Synthesis and Purification of Ibuprofen: Pushing the Limits of Continuous-Flow Processing. *Angewandte Chemie International Edition*. 2014. Vol. 54 (3). P. 983–987. DOI: 10.1002/anie.201409093.
62. Snead D. R., Jamison T. F. End-to-end continuous flow synthesis and purification of diphenhydramine hydrochloride featuring atom economy, in-line separation, and flow of molten ammonium salts. *Chemical Science*. 2013. Vol. 4 (7). P. 2822. DOI: 10.1039/c3sc50859e.
63. Ghislieri D., Gilmore K., Seeberger P. H. Chemical Assembly Systems: Layered Control for Divergent, Continuous, Multistep Syntheses of Active Pharmaceutical Ingredients. *Angewandte Chemie International Edition*. 2014. Vol. 54 (2). P. 678–682. DOI: 10.1002/anie.201409765.
64. Solvents for sustainable chemical processes / P. Pollet et al. *Green Chem.* 2014. Vol. 16. P. 1034–1055.

65. Green Solvents / S. W Breeden et al. *Green techniques for organic synthesis and medicinal chemistry*. Wiley, 2012. P. 241–261.
66. Earle M. J., Seddon K. R. Ionic liquids green solvents for the future. *Pure Appl Chem*. 2000. Vol. 72. P. 1391–1398.
67. Pena–Pereira F., Kloskowski A., Namieśnik J. Perspectives on the replacement of harmful organic solvents in analytical methodologies: a framework toward the implementation of a novel generation of eco-friendly alternatives. *Green Chem*. 2015. Vol. 17. P. 3687–3705.
68. Opportunities for bio-based solvents created as petrochemical and fuel products transition towards renewable resources / J. H. Clark et al. *J. Mol. Sci*. 2015. Vol. 16. P. 17101–17159.
69. Tunable solvents: shades of green / S. Abou–Shehada et al. *Chem. Eng. Process*. 2016. Vol. 99. P. 88–96.
70. Constable D. J. C., Jimenez–Gonzalez C., Henderson R. K. Perspective on solvent use in the pharmaceutical industry. *Org. Process. Res. Dev*. 2007. Vol. 11. P. 133–137.
71. DNA damage and cytotoxicity in pathology laboratory technicians exposed to organic solvents / T. Aquino et al. *An Acad. Bras. Cienc*. 2016. Vol. 88 (1). P. 227–236.
72. Emission characteristics and probabilistic health risk of volatile organic compounds from solvents in wooden furniture manufacturing / R. Tong et al. *J. Clean. Prod*. 2019. Vol. 208. P. 1096–1108.
73. Emission characteristics and ozone formation potentials of VOCs from ultra–low–emission waterborne automotive painting / R. Ou et al. *Chemosphere*. 2022. Vol. 305. P. 135469.
74. A new classification approach to enhance future VOCs emission policies: Taking solvent–consuming industry as an example / X. Zhang et al. *Environmental Pollution*. 2021. Vol. 268. P. 115868.
75. Cue B. W., Zhang J. Green process chemistry in the pharmaceutical industry. *Green Chemistry Letters and Reviews*. 2009. Vol. 2 (4). P. 193–211. DOI: 10.1080/17518250903258150.

76. Constable D. J. C., Jimenez–Gonzalez C., Henderson R. K. Perspective on Solvent Use in the Pharmaceutical Industry. *Org. Process Res.* 2007. Vol. 11 (11). P. 133–137. DOI: 10.1021/op060170h.
77. Dunn P. J., Wells A. S., Williams M. T. Future Trends for Green Chemistry in the Pharmaceutical Industry. *Green Chemistry in the Pharmaceutical Industry*. Wiley Online Books. 2010. DOI: 10.1002/9783527629688.ch16.
78. Organic solvents in sustainable synthesis and engineering / L. Cseri et al. *Green Chemistry*. Elsevier, 2018. P. 513–553. DOI: 10.1016/B978-0-12-809270-5.00020-0.
79. Aboagye E. A., Chea J. D., Yenkie K. M. Systems level roadmap for solvent recovery and reuse in industries. *iScience*. 2021. Vol. 24 (10). P. 103114. DOI: 10.1016/j.isci.2021.103114.
80. Welton T. Solvents and sustainable chemistry. *Proc. Math. Phys. Eng. Sci.* 2015. Vol. 471 (2183). P. 20150502. DOI: 10.1098/rspa.2015.0502.
81. Gu Y., Jerome F. Glycerol as a sustainable solvent for green chemistry. *Green Chemistry*. 2010. Vol. 12. P. 1127–1138.
82. Koller M., Niebelschütz H., Braunegg G. Strategies for recovery and purification of poly[(R)-3-hydroxyalkanoates](PHA) biopolyesters from surrounding biomass. *Engineering in Life Sciences*. 2013. Vol. 13 (6). P. 549–562.
83. Dimethyl carbonate and switchable anionic surfactants: Two effective tools for the extraction of polyhydroxyalkanoates from microbial biomass / C. Samorì et al. *Green Chemistry*. 2015. Vol. 17 (2). P. 1047–1056.
84. Extraction of short-chain-length poly-[(R)-hydroxyalkanoates] (scl-PHA) by the «anti-solvent» acetone under elevated temperature and pressure / M. Koller et al. *Biotechnology Letters*. 2013. Vol. 35 (7). P. 1023–1028.
85. Murugesan S., Iyyaswami R. Nonionic surfactants induced cloud point extraction of Polyhydroxyalkanoate (PHA) from *Cupriavidus necator*. *Separation Science and Technology*. 2017. Vol. 52 (12). P. 1929–1937.
86. A new biological recovery approach for PHA using mealworm, *Tribolium molitor* / P. Murugan et al. *Journal of Biotechnology*. 2021. Vol. 369. P. 98–105.

87. Updating and further expanding GSK's solvent sustainability guide / C. M. Alder et al. *Green. Chem.* 2016. Vol. 18. P. 3879–3890. DOI: 10. 1039/C6GC00611F.
88. Tools and techniques for solvent selection: green solvent selection guides / F. P. Byrne et al. *Sustain. Chem. Process.* 2016. Vol. 4. P. 1–24. DOI: 10.1186/s40508-016-0051-z.
89. Expanding GSK's solvent selection guide – embedding sustainability into solvent selection starting at medicinal chemistry / R. K. Henderson et al. *Green. Chem.* 2011. Vol. 13. P. 854. DOI: 10.1039/ c0gc00918k.
90. Diorazio L. J., Hose D. R. J., Adlington N. K. Toward a more holistic framework for solvent selection. *Org. Process Res. Dev.* 2016. Vol. 20. P. 760–773. DOI: 10.1021/acs.oprd. 6b00015.
91. Muralikrishna I. V., Manickam V. Hazardous waste management. *Environmental Management*. Elsevier, 2017. P. 463–494. DOI: 10.1016/B978-0-12-811989-1.00017-8.
92. Evaluation of solvent recovery options for economic feasibility through a superstructure-based optimization framework / J. D. Chea et al. *Ind. Eng. Chem. Res.* 2020. Vol. 59. P. 5931–5944. DOI: 10.1021/acs.iecr.9b06725.
93. Raymond M. J., Slater C. S., Savelski M. J. LCA approach to the analysis of solvent waste issues in the pharmaceutical industry. *Green. Chem.* 2010. Vol. 12. P. 1826. DOI: 10.1039/ c003666h.
94. Design of a Continuous Solvent Recovery System for End-to-End Integrated Continuous Manufacturing (ICM) of Pharmaceuticals / B. T. Shores et al. *Organic Process Research Development*. 2020. Vol. 24 (10). P. 1996–2003. DOI: 10.1021/acs.oprd.0c00092.
95. Control of extractive distillation process for separating heterogeneous ternary azeotropic mixture via adjusting the solvent content / Y Wang et al. *Sep. Purif. Technol.* 2018. Vol. 191. P. 8–26.
96. Luyben W. L. Distillation column pressure selection. *Sep. Purif. Technol.* 2016. Vol. 168. P. 62–67.

97. Effect of solvent content on the separation and the energy consumption of extractive distillation columns / M. F. De Figueiredo et al. *Chem. Eng. Commun.* 2015. Vol. 202. P. 1191–1199.
98. Rundquist E. M., Pink C. J., Livingston A. G. Organic solvent nanofiltration: a potential alternative to distillation for solvent recovery from crystallisation mother liquors. *Green Chem.* 2012. Vol. 14. P. 2197–2205.
99. Solvent recovery from soybean oil/hexane miscella by polymeric membranes / A. P. B. Ribeiro et al. *J. Membrane Sci.* 2006. Vol. 282. P. 328–336.
100. White L. S., Nitsch A. R. Solvent recovery from lube oil filtrates with a polyimide membrane. *J. Membrane Sci.* 2000. Vol. 179. P. 267–274.
101. Schlosser Š., Kertész R., Martak J. Recovery and separation of organic acids by membrane-based solvent extraction and pertraction: An overview with a case study on recovery of MPCA. *Sep. Purif. Technol.* 2005. Vol. 41. P. 237–266.
102. Simultaneous determination of pesticide residues and antioxidants in blended oil using a liquid-liquid extraction combined with dispersive solid phase extraction method / Y. Fang et al. *Food Chem.* 2017. Vol. 229. P. 347–353.
103. Liquid–liquid extraction system with microstructured coiled flow inverter and other capillary setups for singlestage extraction applications / S. K. Kurt et al. *Chem. Eng. J.* 2016. Vol. 284. P. 764–777.
104. Utilization of milli-scale coiled flow inverter in combination with phase separator for continuous flow liquid–liquid extraction processes / I. V. Gürsel et al. *Chem. Eng. J.* 2016. Vol. 283. P. 855–868.
105. Low-cost high-efficiency solar steam generator by combining thin film evaporation and heat localization: Both experimental and theoretical study / G. Peng et al. *Appl. Therm. Eng.* 2018. Vol. 143. P. 1079–1084.
106. Speciation and reactivity of lead and zinc in heavily and poorly contaminated soils: Stable isotope dilution, chemical extraction and model views / Z.-l. Ren et al. *Environ. Pollut.* 2017. Vol. 225. P. 654–662.
107. CO₂ process intensification of algae oil extraction to biodiesel / G. Yadav et al. *AIChE J.* 2020. Vol. 67 (1). P. e16992. DOI: 10.1002/aic. 16992.

108. Ooi J., Ng D. K. S., Chemmangattuvalappil N. G. A systematic molecular design framework with the consideration of competing solvent recovery processes. *Ind. Eng. Chem. Res.* 2019. Vol. 58. P. 13210–13226. DOI: 10.1021/acs.iecr.9b01894.
109. Sweetman S. C. Martindale: The complete drug reference. London : Pharmaceutical Press, 2011. 4142 p.
110. Johnson D. A., Hricik J. G. The pharmacology of alpha-adrenergic decongestants. *Pharmacotherapy.* 1993. Vol. 13 (6). P. 110–115.
111. Ramey J. T., Bailen E., Lockey R. F. Rhinitis medicamentosa. *J. Investig Allergol Clin. Immunol.* 2006. Vol. 16 (3). P. 148–155.
112. European Pharmacopoeia. 11th ed. Council of Europe. Strasbourg, 2023. 590 p.
113. Hild A. M. Privine Ciba, a new preparation for reducing congestion of the nasal mucosa. *Schweiz med Wchnschr.* 1941. Vol. 71. P. 557–561.
114. Putnam L. E., Herwick R. P. Privine dependence of two years' duration. *JAMA.* 1946. Vol. 130 (11). P. 702–703.
115. Yonkman F. F., Rennick B., Schwerma H. L. Pharmacologic studies of anew vasoconstrictor: 2-naphthyl-1`-methylimidazoline hydrochloride (Privine or Naphazoline). *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1944. Vol. 82 (3). P. 2752–2787.
116. Andrew W. Pharmaceutical Manufacturing Encyclopedia. 3rd ed. Elsevier Science, 2013. 3846 p.
117. Martindale: The Complete Drug Reference. 38th ed. London : Pharmaceutical Press, 2014. 4109 p.
118. Production of naphazoline or its salt : pat. JPH06345737 A ; appl. 10.06.1993 ; publ. 20.12.1994.
119. Spychała J. A general synthesis of diarylcyclicdiamidines. *Tetrahedron Letters.* 1999. Vol. 40 (14). P. 2841–2844. DOI: 10.1016/S0040-4039(99)00307-X.
120. Dash P., Kudav D. P., Parihar J. A. Thioacetamide catalysed transformation of nitriles to 2–substituted imidazolines. *Journal of Chemical Research.* 2004. Vol. 7. P. 490–491. DOI: 10.3184/0308234042037310.
121. Preparation method of naphazoline hydrochloride : pat. CN112209880 A ; appl. 20.11.2020 ; publ. 12. 01. 2021.

122. Preparation and purification of inorganic salt of naphazoline : pat. CN113912545 A ; publ. 11. 01.2022.
123. Preparation of naphazoline hydrochloride : pat. CN115636790 A ; appl. 11.01.2022 ; publ. 24.01.2023.
124. Observational study investigating Ectoin[®] Rhinitis Nasal Spray as natural treatment option of acute rhinosinusitis compared to treatment with Xylometazoline / N. Werkhäuser et al. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2022. Vol. 279. P. 1371–1381. DOI: 10.1007/s00405-021-06916-0.
125. Alpha-adrenoceptor agonistic activity of oxymetazoline and xylometazoline / B. Haenisch et al. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2010. Vol. 24 (6). P. 729–739.
126. Development of a nasal spray containing xylometazoline hydrochloride and iota-carrageenan for the symptomatic relief of nasal congestion caused by rhinitis and sinusitis / C. Graf et al. *International Journal of General Medicine.* 2018. Vol. 11. P. 275–283. DOI: 10.2147/ijgm.s167123.
127. Compositions comprising ipatropium and xylometazoline for treatment of the common cold : pat. EP1446119 B1 ; appl. 18.09.2002 ; publ. 01.03.2006.
128. Aqueous pharmaceutical solution containing oxymetazoline and/or xylometazoline : pat. CN1832726 A ; appl. 14.07.2004 ; publ. 13.09.2009.
129. Chouhan S., Sharma K., Guleria S. Antimicrobial Activity of Some Essential Oils—Present Status and Future Perspectives. *Medicines.* 2017. Vo. 4 (3). P. 58. DOI: 10.3390/medicines4030058.
130. Kalembe D., Kunicka A. Antibacterial and Antifungal Properties of Essential Oils. *Current Medicinal Chemistry.* 2003. Vol. 10 (10). P. 813–829. DOI: 10.2174/0929867033457719.
131. Effect of the Use of Intranasal Spray of Essential Oils in Patients with Perennial Allergic Rhinitis: A Prospective Study / D. Caimmia et al. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2021. Vol. 182 (3). P. 182–189. DOI: 10.1159/000510592.
132. ICH Q3C Guideline, Impurities: Residual solvents. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q3c-r8-residual-solvents-scientific-guideline> (Date of access: 30.04.2024).

133. Solominchuk T, Rudiuk V, Sidorenko L, Mishchenko V, Georgiyants V., Modification and scaling of industrial synthesis of naphazoline nitrate substance using green chemistry approaches. *Journal of Research in Pharmacy*. 2024. Vol. 28 (3), P. 661–673. doi: <http://dx.doi.org/10.29228/jrp.728>.
134. Соломінчук Т.М., Рудюк В.В., Сидоренко Л.В., Георгіянц В.А.. Визначення технологічних параметрів процесу виробництва субстанції нафазоліну нітрату з метою зменшення вмісту залишкових розчинників. Збірник наукових праць VII Міжнародної науково-практичної конференції «Хімічна технологія: наука, економіка та виробництво», м. Шостка, 22-24 листопада 2023 р. – Суми : Сумський державний університет, 2023. С. 171-174.
135. Соломинчук Т. Н., Рудюк В. В., Георгиянц В. А.. Использование 1,2,4-трихлорбензола в качестве растворителя для синтеза субстанции нафазолина нитрата с учетом принципов «зеленой химии». *Приоритеты фармации и стоматологии: от теории к практике*: матер. IX Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. памяти проф. Кияшева Даулеткелды Каримовича, в рамках «90-летия Казахского Национального медицинского университета им. С. Д. Асфендиярова», г. Алматы, 27 нояб. 2020 г. Алматы, 2020. С. 165-166.
136. Соломінчук Т. М., Рудюк В. В., Георгіянц В. А.. Використання 1,2,4-трихлорбензолу в якості розчинника для синтезу субстанції нафазоліну нітрат з врахуванням принципів «зеленої хімії». *Записки Української науково-дослідницької асоціації*: тези доповідей Всеукраїнської конференції наукових дослідників, м. Львів, 19-25 вересня 2021 р. – Львів : ЛНУ імені Івана Франка, 2021. С. 113.
137. Соломінчук Т.М., Рудюк В.В., Сидоренко Л.В., Міщенко В.А., Георгіянц В.А.. Розчинники в синтезі субстанції нафазоліну нітрат: проблеми та їх вирішення. *Modern chemistry of medicines*: матеріали Міжнародної Internet-конференції «Modern chemistry of medicines», м. Харків, 18 трав. 2023 р. – Х. : НФаУ, 2023. С. 234.
138. Solominchuk, T., Rudiuk, V., Sidorenko, L., Kobzar, N., Rakhimova, M., Vislous, O., & Georgiyants, V. Solvents in the industrial synthesis of naphazoline nitrate:

- implementation of the principles of Green chemistry and analysis. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2024. Vol. 1 (47), P. 86–98. doi: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.291468>
139. Соломінчук Т.М., Рудюк В.В., Сидоренко Л.В., Георгіянц В.А.. Принципи «зеленої хімії» під час розробки промислової технології синтезу нафазоліну нітрату. XI Міжнародна науково-практична інтернет-конференція здобувачів вищої освіти та молодих учених «Хімія і сучасні технології» / тези доповідей, м. Дніпро, 06-07 грудня. – У 6-и томах. – Т. II. – Дніпро: ДВНЗ УДХТУ. – 2023. С. 82.
 140. The Cambridge Structural Database / C. R. Groom et al. *Acta Crystallographica B*. 2016. Vol. 72. P. 171–179. DOI: 10.1107/S2052520616003954.
 141. Соломінчук Т.М., Рудюк В.В., Георгіянц В.А.. Валідація методики кількісного визначення вмісту води в 1,2,4-трихлорбензолі. *Modern chemistry of medicines: матеріали Міжнародної Internet-конференції «Modern chemistry of medicines»*, м. Харків, 25 вересня 2024 р. – Х. : НФаУ, 2024. С. 124.
 142. Roschangar F., Sheldon R. A., Senanayake C. H. Overcoming barriers to green chemistry in the pharmaceutical industry – the green aspiration level concept. *Green Chem.* 2015. Vol. 17 (2). P. 752–768. DOI: 10.1039/c4gc01563k.
 143. Соломінчук Т. М., Рудюк В. В., Георгіянц В. А.. Імплементация концепції «quality by design» та принципів «зеленої хімії» при промисловому синтезі нафазоліну нітрату. *Управління якістю в фармації: збірник матеріалів XIV Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Управління якістю в фармації»*, м. Харків, 22 трав. 2020 р. – Х. : НФаУ, 2020. С. 166-167.
 144. Соломінчук Т.М., Рудюк В.В., Георгіянц В.А.. Визначення критичних етапів синтезу солей нафазоліну та валідація технологічного процесу. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології: Збірник наукових матеріалів IV Міжнародної наук.-практ. конф.*, м. Харків, 25 жовтня 2024 р. – Х. : НФаУ, 2024. С. 267–268.
 145. Solominchuk, T., Rudiuk, V., Smielova, N., Deyneka, A., Nesteruk, T., & Georgiyants, V. Xylometazoline base suitable for use in lipophilic drug products:

development of production technology and analytical methods for quality control. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 2024. Vol. 4 (50), P. 14–22. doi: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.310656>

146. Соломінчук Т.М., Рудюк В.В., Георгіянц В.А.. Одержання ліпофільної форми ксилометазоліну. *Актуальні питання створення нових лікарських засобів: матеріали XXX міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених та студентів*, м. Харків, 17-19 квітня 2024 р. – Х. : НФаУ, 2024. С. 34.
147. T.M. Solominchuk, V.V. Rudiuk, L.V. Sidorenko, V.A. Georgiyants. Synthesis of Xylometazoline Suitable for Lipophilic Dosage Forms. International Conference «*Contemporary Pharmacy: Issues, Challenges and Expectations 2024*», Lithuania, Kaunas, 22 March 2024, P. 107.

Додаток А

Список публікацій здобувача

[1] Solominchuk T, Rudiuk V, Sidorenko L, Mishchenko V, Georgiyants V. Modification and scaling of industrial synthesis of naphazoline nitrate substance using green chemistry approaches. *Journal of Research in Pharmacy*. 2024. Vol. 28 (3), P. 661–673. **(Scopus, Q3)** doi: <http://dx.doi.org/10.29228/jrp.728> (Особистий внесок – брала участь в плануванні та проведенні експерименту, узагальненні результатів та підготовці статті).

[2] Solominchuk, T., Rudiuk, V., Sidorenko, L., Kobzar, N., Rakhimova, M., Vislous, O., & Georgiyants, V. Solvents in the industrial synthesis of naphazoline nitrate: implementation of the principles of Green chemistry and analysis. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2024. Vol. 1 (47), P. 86–98. **(Scopus, Q3)** doi: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.291468> (Особистий внесок – брала участь в плануванні та проведенні експерименту, узагальненні результатів та підготовці статті).

[3] Solominchuk, T., Rudiuk, V., Smielova, N., Deyneka, A., Nesteruk, T., & Georgiyants, V. Xylometazoline base suitable for use in lipophilic drug products: development of production technology and analytical methods for quality control. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2024. Vol. 4 (50), P. 14–22. **(Scopus, Q3)** doi: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.310656> (Особистий внесок – брала участь в плануванні та проведенні експерименту, узагальненні результатів та підготовці статті).

[4] Соломинчук Т. Н., Рудюк В. В., Георгиянц В. А.. Использование 1,2,4-трихлорбензола в качестве растворителя для синтеза субстанции нафазолина нитрата с учетом принципов «зеленой химии». *Приоритеты фармации и стоматологии: от теории к практике*: матер. IX Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. памяти проф. Кияшева Даулеткелды Каримовича, в рамках «90-летия Казахского Национального медицинского университета им. С. Д. Асфендиярова», г. Алматы, 27 нояб. 2020 г. Алматы, 2020. С. 165–166.

[5] Соломінчук Т. М., Рудюк В. В., Георгіянц В. А.. Імплементация концепції «quality by design» та принципів «зеленої хімії» при промисловому синтезі нафазоліну нітрату. *Управління якістю в фармації: матеріали XIV наук.-практ. конф.*, м. Харків, 22 трав. 2020 р. – Х. : НФаУ, 2020. С. 166–167.

[6] Соломінчук Т. М., Рудюк В. В., Георгіянц В. А.. Використання 1,2,4-трихлорбензолу в якості розчинника для синтезу субстанції нафазоліну нітрат з врахуванням принципів «зеленої хімії». *Записки Української науково-дослідницької асоціації: тези доповідей Всеукраїнської конференції наукових дослідників*, м. Львів, 19-25 вересня 2021 р. – Львів : ЛНУ імені Івана Франка, 2021. С. 113.

[7] Соломінчук Т.М., Рудюк В.В., Сидоренко Л.В., Міщенко В.А., Георгіянц В.А.. Розчинники в синтезі субстанції нафазоліну нітрат: проблеми та їх вирішення. *Modern chemistry of medicines: матеріали Міжнародної Internet-конференції «Modern chemistry of medicines»*, м. Харків, 18 трав. 2023 р. – Х. : НФаУ, 2023. С. 234.

[8] Соломінчук Т.М., Рудюк В.В., Сидоренко Л.В., Георгіянц В.А.. Принципи «зеленої хімії» під час розробки промислової технології синтезу нафазоліну нітрату. XI Міжнародна науково-практична інтернет-конференція здобувачів вищої освіти та молодих учених «Хімія і сучасні технології» / тези доповідей, м. Дніпро, 06-07 грудня. – У 6-и томах. – Т. II. – Дніпро: ДВНЗ УДХТУ. 2023. С. 82.

[9] Соломінчук Т.М., Рудюк В.В., Сидоренко Л.В., Георгіянц В.А.. Визначення технологічних параметрів процесу виробництва субстанції нафазоліну нітрату з метою зменшення вмісту залишкових розчинників. Збірник наукових праць VII Міжнародної науково-практичної конференції «Хімічна технологія: наука, економіка та виробництво», м. Шостка, 22-24 листопада 2023 р. – Суми : Сумський державний університет, 2023. С. 171–174.

[10] Соломінчук Т.М., Рудюк В.В., Георгіянц В.А.. Одержання ліпофільної форми ксилометазоліну. *Актуальні питання створення нових лікарських засобів:*

матеріали XXX міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених та студентів, м. Харків, 17-19 квітня 2024 р. – Х. : НФаУ, 2024. С. 34.

[11] T.M. Solominchuk, V.V. Rudiuk, L.V. Sidorenko, V.A. Georgiyants. Synthesis of Xylometazoline Suitable for Lipophilic Dosage Forms. International Conference «*Contemporary Pharmacy: Issues, Challenges and Expectations 2024*», Lithuania, Kaunas, 22 March 2024, P. 107.

[12] Соломінчук Т.М., Рудюк В.В., Георгіянц В.А.. Валідація методики кількісного визначення вмісту води в 1,2,4-трихлорбензолі. *Modern chemistry of medicines: матеріали Міжнародної Internet-конференції «Modern chemistry of medicines»*, м. Харків, 25 вересня 2024 р. – Х. : НФаУ, 2024. С. 124.

[13] Соломінчук Т.М., Рудюк В.В., Георгіянц В.А.. Визначення критичних етапів синтезу солей нафазоліну та валідація технологічного процесу. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології: Збірник наукових матеріали IV Міжнародної наук.-практ. конф.*, м. Харків, 25 жовтня 2024 р. – Х. : НФаУ, 2024. С. 267–268.

Продовж. дод. А

Апробація результатів дисертації

Основні положення роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня:

1. IX международная научно-практическая конференция «Приоритеты фармации и стоматологии: от теории к практике», посвященной. памяти проф. Кияшева Даулеткелды Каримовича, в рамках «90-летия Казахского Национального медицинского университета (г. Алматы, 27 ноября 2020 г., форма участі – публікація тез);

2. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Управління якістю в фармації» (м. Харків, 22 травня 2020 р., форма участі – публікація тез);

3. Всеукраїнська конференція наукових дослідників, Записки Української науково-дослідницької асоціації (м. Львів, 19-25 вересня 2021 року, форма участі – публікація тез);

4. Міжнародна Internet-конференція «Modern chemistry of medicines» (м. Харків, 18 травня 2023 р., форма участі – публікація тез);

5. XI міжнародна науково-практична інтернет-конференція здобувачів вищої освіти та молодих учених «Хімія і сучасні технології» (м. Дніпро, 06-07 грудня 2023 р., форма участі – публікація тез);

6. VII міжнародна науково-практична конференція «Хімічна технологія: наука, економіка та виробництво» (м. Шостка, 22 - 24 листопада 2023 року, форма участі – публікація тез);

7. XXX міжнародна науково-практична конференція молодих вчених та студентів (м. Харків, 17-19 квітня 2024 р., форма участі – публікація тез);

8. International Conference «Contemporary Pharmacy: Issues, Challenges and Expectations 2024» (с. Lithuania, 22 March 2024, форма участі – публікація тез);

9. Міжнародна Internet-конференція «Modern chemistry of medicines» (м. Харків, 25 вересня 2024 р., форма участі – публікація тез);

10. Міжнародна Internet-конференція «Modern chemistry of medicines» (м. Харків, 25 вересня 2024 р. – постерна доповідь);
11. IV міжнародна науково-практична конференція (м. Харків, 25 жовтня 2024 р, форма участі – публікація тез).

Додаток Б

Акти впровадження

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор ЗВО Тернопільського
національного медичного університету
імені І.Я. Горбачевського з наукової
роботи

проф. І.М. Кліщ
« 17 » « бересня » 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Найменування пропозицій для впровадження:** матеріали експериментальних досліджень щодо оптимізації методики синтезу Нафазоліну нітрату.
- 2. Установа, автор:** 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, НФаУ, кафедра фармацевтичної хімії, кандидат Ph.D. Соломінчук Т.М., канд. фарм. наук Міщенко В.А., доктор фарм. наук Сидоренко Л.В., проф. Георгіянц В.А., канд. фарм. наук Кобзар Н.П., канд. фарм. наук Рахімова М.В., канд. фарм. наук Віслоус О.О.
04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63 АТ Фармак, начальник Лабораторії синтезу АФІ, доктор філософії Рудюк В.В.
- 3. Джерела інформації:** 1. Solominchuk T, Rudiuk V, Sidorenko L, Mishchenko V, Georgiyants V., Modification and scaling of industrial synthesis of naphazoline nitrate substance using green chemistry approaches. Journal of Research in Pharmacy. 2024; Vol. 28 (3): 661-673. doi: <http://dx.doi.org/10.29228/jrp.728>.
2. Solominchuk, T., Rudiuk, V., Sidorenko, L., Kobzar, N., Rakhimova, M., Vislous, O., & Georgiyants, V. (2024). Solvents in the industrial synthesis of naphazoline nitrate: implementation of the principles of Green chemistry and analysis. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, Vol. 1 (47), 86–98. doi: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.291468>
- 4. Де впроваджено:** в навчальний процес та наукову роботу кафедри фармацевтичної хімії ТНМУ імені І. Я. Горбачевського.
- 5. Форма впровадження:** навчальний курс, у лекційному курсі.
- 6. Ефект від впровадження:** поглиблення знань студентів у розробці методик синтезу з врахуванням принципів «зеленої хімії».
- 7. Строки впровадження:** 2024 – 2025 навчальний рік.
« 09 » « бересня » 2024 р.

Відповідальний за впровадження:

В.о. завідувача кафедри фармацевтичної хімії

ТНМУ ім. І. Я. Горбачевського к. фарм. наук, доц.

Н.О. Зарівна



«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Проректор з наукової роботи
Львівського національного
медичного університету
імені Данила Галицького
доктор медичних наук,
проф. Вікторія СЕРПІЄНКО
«07» «листопада» 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Найменування пропозицій для впровадження:** матеріали експериментальних досліджень щодо оптимізації методики синтезу Нафазоліну нітрату.
- 2. Установа, автор:** 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, НФаУ, кафедра фармацевтичної хімії, кандидат Ph.D. Соломінчук Т.М., канд. фарм. наук Міщенко В.А., доктор фарм. наук Сидоренко Л.В., проф. Георгіянц В.А., канд. фарм. наук Кобзар Н.П., канд. фарм. наук Рахімова М.В., канд. фарм. наук Віслоус О.О.
04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63 АТ Фармак, начальник Лабораторії синтезу АФІ, доктор філософії Рудюк В.В.
- 3. Джерела інформації:** 1. Solominchuk T, Rudiuk V, Sidorenko L, Mishchenko V, Georgiyants V., Modification and scaling of industrial synthesis of naphazoline nitrate substance using green chemistry approaches. *Journal of Research in Pharmacy*. 2024; Vol. 28 (3): 661-673. doi: <http://dx.doi.org/10.29228/jrp.728>.
2. Solominchuk, T., Rudiuk, V., Sidorenko, L., Kobzar, N., Rakhimova, M., Vislous, O., & Georgiyants, V. (2024). Solvents in the industrial synthesis of naphazoline nitrate: implementation of the principles of Green chemistry and analysis. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, Vol. 1 (47), 86–98. doi: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.291468>
- 4. Де впроваджено:** в навчальний процес та наукову роботу кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії ЛНМУ ім. Д. Галицького. Дисципліна: «Фармацевтична хімія».
- 5. Форма впровадження:** навчальний курс, у лекційному курсі.
- 6. Ефект від впровадження:** поглиблення знань студентів у розробці методик синтезу з врахуванням принципів «зеленої хімії».
- 7. Строки впровадження:** 2024 – 2025 навчальний рік.

«07» «листопада» 2024 р.

Відповідальний за впровадження:

Зав. каф. фармацевтичної, органічної і
біоорганічної хімії ЛНМУ імені Данила Галицького
д.фарм. наук, проф.

Роман ЛЕСИК



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Начальник ЛС АФІ

 В. В. Рудюк
«29» «жовтня» 2024 р.
29.10.2024 № 2910/16

На № _____ від _____

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Цей акт впровадження складений на основі результатів наукової роботи по апробації оптимізованого шляху синтезу субстанцій нафазоліну нітрат і нафазоліну гідрохлорид на виробничих дільницях АТ «Фармак» та розробці аналітичних методів контролю. Субстанція нафазоліну нітрат входить до складу готових лікарських засобів – Нафтизин, краплі назальні 0,05 % та Нафтизин, краплі назальні 0,1 %.

Результати роботи по даному дослідженню опубліковані в наступних джерелах:

1. Solominchuk T, Rudiuk V, Sidorenko L, Mishchenko V, Georgiyants V., Modification and scaling of industrial synthesis of naphazoline nitrate substance using green chemistry approaches. *Journal of Research in Pharmacy*. 2024; Vol. 28 (3): 661-673. doi: <http://dx.doi.org/10.29228/jrp.728>.

2. Solominchuk, T., Rudiuk, V., Sidorenko, L., Kobzar, N., Rakhimova, M., Vislous, O., & Georgiyants, V. (2024). Solvents in the industrial synthesis of naphazoline nitrate: implementation of the principles of Green chemistry and analysis. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, Vol. 1 (47), 86–98. doi: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.291468>

Відповідальний за впровадження:



Соломінчук Т.М.

0066013



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Керівник департаменту досліджень та розробки АТ Фармак

 Р.О. Смішко
«04» «листопада» 2024 р.

На № 0411.2024 від № 0411/11

На № _____ від _____

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозицій для впровадження: матеріали експериментальних досліджень щодо розробки методики одержання ксилометазоліну основи, розробка та валідація аналітичних методів контролю якості АФІ.

2. Установа, автор: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, НФаУ, кафедра фармацевтичної хімії, кандидат Ph.D. Соломінчук Т.М., проф. Георгіянц В.А., канд. фарм. наук Смелова Н.М.

33019, м. Рівне, вул. М. Карнаухова, 53, Комунальний заклад вищої освіти «Рівненська медична академія» Рівненської обласної ради, кафедра хіміко-фармацевтичних дисциплін, доктор філософії Дейнека А.С., доктор філософії Нестерук Т.М.

04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63 АТ Фармак, начальник Лабораторії синтезу АФІ, доктор філософії Рудюк В.В.

3. Джерела інформації: Solominchuk, T., Rudiuk, V., Smielova, N., Deyneka, A., Nesteruk, T., & Georgiyants, V. (2024). Xylometazoline base suitable for use in lipophilic drug products: development of production technology and analytical methods for quality control. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, Vol. 4 (50), 14–22. doi: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.310656>

4. Де впроваджено: методику одержання апробовано на виробничих дільницях АТ Фармак. Проведено трансфер аналітичних методик в ВКЯ.

5. Форма впровадження: напрацювання реєстраційних серій субстанції.

6. Ефект від впровадження: одержану ліпофільну форму ксилометазоліну, яку в подальшому використовували для розробки препаратів на основі ефірних олій.

7. Строки впровадження: 2024 – 2025.

«04» «листопада» 2024 р.

Відповідальний за впровадження:
Начальник ЛІС АФІ



В.В. Рудюк

Додаток В

Специфікації на вихідну сировину синтезу

Таблиця В.1

Альфа-нафтилоцтова кислота

НАЗВА ПОКАЗНИКА	МЕТОДИ КОНТРОЛЮ за НД	ВИМОГИ НД
<u>Опис</u>	Візуально	Порошок білого або майже білого кольору
<u>Ідентифікація</u>	ДФУ*, 2.2.14	Має витримувати випробування „Температура плавлення”
<u>Температура плавлення</u>	ДФУ*, 2.2.14	Від 130 °С до 132 °С
<u>Втрата в масі при висушуванні</u>	ДФУ*, 2.2.32	Не більше 0,5 %
<u>Супровідні домішки</u> <i>бета-нафтилоцтової кислоти</i> <i>будь-якої домішки</i> <i>сума домішок</i>	ДФУ*, 2.2.29, 2.2.46	не більше 1,5 % не більше 0,5 % не більше 2,0 %
<u>Кількісне визначення</u>	Ручне титрування	Не менше 98,0 %

Таблиця В.2

Етилендіамін

НАЗВА ПОКАЗНИКА	МЕТОДИ КОНТРОЛЮ за НД	ВИМОГИ НД
1	2	3
<u>Опис</u>	Візуально	Прозора безбарвна або злегка жовтувата рідина. Гігроскопічна
<u>Розчинність</u>	ДФУ*, 1.4	Змішується з водою Р та безводним етанолом
<u>Ідентифікація</u>	ДФУ*, 2.2.5 ДФУ*, 2.2.14, 2.2.60	Відносна густина: 0,895 to 0,905 Температура плавлення похідної: від 173 °С до 177 °С
<u>Прозорість</u>	ДФУ*, 2.2.1	Розчин S має бути прозорим
<u>Кольоровість</u>	ДФУ*, 2.2.2 (метод II)	Розчин S не має бути інтенсивнішим за розчин порівняння ВУ ₆
<u>Карбонати</u>	ДФУ*, 2.2.1	Суміш 4 мл розчину S і 6 мл розчину кальцію гідроксиду Р за ступенем каламутності не повинна перевищувати еталон І
<u>Вода</u>	ДФУ*, 2.5.12	Не більше 1,0 %
<u>Хлориди</u>	ДФУ*, 2.4.4	Не більше 100 ppm
<u>Аміак та інші основи</u>	Згідно монографії ЄФ 0716 на Етилендіамін	Відсотковий вміст етилендіаміну (C ₂ H ₈ N ₂) не відрізняється більше ніж на 0,5 від відсоткового вмісту, визначеного в розділі кількісне визначення

Продовж. табл. В.2

1	2	3
<u>Залізо</u>	ДФУ*, 2.4.9	Не більше 10 ppm
<u>Сухий залишок</u>	Згідно монографії ЄФ 0716 на Етилендіамін	Не більше 0,3 %
<u>Кількісне визначення</u>	Ручне титрування, Згідно монографії ЄФ 0716 на Етилендіамін	Від 98,0 % до 101,0 %

Таблиця В.3

Етилендіамін дигідрохлорид

НАЗВА ПОКАЗНИКА	МЕТОДИ КОНТРОЛЮ за НД	ВИМОГИ НД
<u>Опис</u>	Візуально	Кристалічний порошок білого кольору
<u>Розчинність</u>	ДФУ*, 1.4	Легко розчинний у воді Р
<u>Ідентифікація</u>	ДФУ*, 2.2.24	ІЧ-спектр
<u>pH</u>	ДФУ*, 2.2.3	Від 3,9 до 5,0
<u>Кількісне визначення</u>	ДФУ*, 2.2.20	Не менше 98,0 %

Таблиця В.4

Етаноламін

НАЗВА ПОКАЗНИКА	МЕТОДИ КОНТРОЛЮ за НД	ВИМОГИ НД
<u>Опис</u>	Візуально	Прозора, безбарвна або блідо-жовта рідина
<u>Розчинність</u>	ДФУ*, 1.4	Змішується з водою Р та 96 % спиртом Р, мало розчинна в ефірі
<u>Ідентифікація</u>	ДФУ*, 2.2.5 ДФУ*, 2.2.6	Має витримувати вимоги тесту „Відносна густина” та „Показник заломлення”
<u>Густина</u>	ДФУ*, 2.2.5,	Від 1,014 г/см ³ до 1,023 г/см ³
<u>Показник заломлення</u>	ДФУ*, 2.2.6	Від 1,453 до 1,459
<u>Сульфатна зола</u>	ДФУ*, 2.4.14	Не більше 0,05 %
<u>Важкі метали</u>	ДФУ*, 2.4.8, (метод А)	Не більше (0,001 %) 10 ppm
<u>Залізо</u>	ДФУ*, 2.4.9	Не більше (0,001 %) 10 ppm
<u>Кількісне визначення</u>	Ручне титрування	Від 98,0 % до 100,5 %

Таблиця В.5

1,2,4 – Трихлорбензол та 1,2,4-трихлорбензол регенерований

НАЗВА ПОКАЗНИКА	МЕТОДИ КОНТРОЛЮ за НД	ВИМОГИ НД
<u>Опис</u>	За п. 1 (візуально)	При температурі близько 17 °С прозора, безбарвна рідина
<u>Ідентифікація</u>		
<i>відносна густина</i>	ДФУ*, 2.2.5	Від 1,443 до 1,457
<i>показник заломлення</i>	ДФУ*, 2.2.6	Від 1,571 до 1,573
<u>Відносна густина</u>	ДФУ*, 2.2.5	Від 1,443 до 1,457
<u>Вода</u>	ДФУ*, 2.5.12	Не більше 0,1 %

Таблиця В.6

2-пропанол

НАЗВА ПОКАЗНИКА	МЕТОДИ КОНТРОЛЮ за НД	ВИМОГИ НД
1	2	3
<u>Опис</u>	Візуально	Безбарвна прозора рідина
<u>Розчинність</u>	ДФУ*, 1.4	Змішується з водою <i>P</i> , 96 % <i>спиртом P</i>
<u>Ідентифікація</u>	ДФУ*, 2.2.6 ДФУ*, 2.2.24	Показник заломлення від 1,376 до 1,379 ІЧ-спектр субстанції має відповідати інфрачервоному спектру ізопропілового спирту <i>EP CRS</i>
<u>Прозорість розчину</u>	ДФУ*, 2.2.1	Субстанція має бути прозорою
<u>Кольоровість розчину</u>	ДФУ*, 2.2.2, метод II	Субстанція має бути безбарвною
<u>Кислотність або лужність</u>	Внутрішня методика	Має витримувати вимоги
<u>Оптична густина</u>	ДФУ*, 2.2.25 (СФ – метод)	Не більше 0,30 при довжині хвилі 230 нм, не більше 0,10 при 250 нм, не більше 0,03 при 270 нм, не більше 0,02 при 290 нм та не більше 0,01 при 310 нм

Продовж. табл. В.6

1	2	3
<u>Бензол і супровідні домішки</u>	ДФУ*, 2.2.28, 2.2.46 (метод ГХ)	Бензол – не більше 2 ppm. Сума домішок – не більше 0,3 %
<u>Пероксиди</u>	Внутрішня методика	Кольорова реакція
<u>Нелеткий залишок</u>	Внутрішня методика	Не більше 20 ppm
<u>Вода</u>	ДФУ*, 2.5.12	Не більше 0,5 %
<u>Мікробіологічна чистота</u>	ЄФ*, 2.6.12, 2.6.13, 5.1.4	Критерій прийнятності: - (ТАМС) 10^3 КУО/мл (ТУМС) 10^2 КУО/мл

Таблиця В.7

Кислота азотна

НАЗВА ПОКАЗНИКА	МЕТОДИ КОНТРОЛЮ за НД	ВИМОГИ НД
<u>Опис</u>	Візуально	Прозора, безбарвна або майже безбарвна рідина
<u>Хлориди</u>	ДФУ*, 2.4.4	Не більше 0,00005 % (0,5 ppm)
<u>Сульфати</u>	ДФУ*, 2.4.13	Не більше 0,0002 % (2 ppm)
<u>Арсен</u>	ДФУ*, 2.4.2, метод А	Не більше 0,000002 % (0,02 ppm)
<u>Важкі метали</u>	ДФУ*, 2.4.8, метод А	Не більше 0,0002 % (2 ppm)
<u>Залізо</u>	ДФУ*, 2.4.9	Не більше 0,0001 % (1 ppm)
<u>Сульфатна зола</u>	Внутрішня методика	Не більше 0,001 %
<u>Кількісне визначення</u>	ДФУ*, 2.2.20	Не менше 56 %

Вода очищена

НАЗВА ПОКАЗНИКА	МЕТОДИ КОНТРОЛЮ за НД	ВИМОГИ НД
<u>Опис</u>	Візуально	Безбарвна прозора рідина
<u>Речовини, що окиснюються</u> або <u>Загальний органічний вуглець</u>	Внутрішня методика Ф США <643>	<u>виробнича площадка м. Київ</u> Розчин має залишатися слабо-рожевим <u>виробнича площадка м. Шостка</u> Не більше 0,5 мг/л
<u>Питома електропровідність</u>	ДФУ*, 2.2.38 Ф США <645>	<u>виробнича площадка м. Київ</u> Не більше 4.3 $\mu\text{S cm}^{-1}$ при температурі 20 °C <u>виробнича площадка м. Шостка</u> Не більше 1.1 $\mu\text{S cm}^{-1}$ при температурі 20 °C
<u>Нітрати</u>	Внутрішня методика	Не більше 0,00002 % (0,2 ppm)
<u>Важкі метали</u>	ДФУ*, 2.4.8 (метод А)	Не більше 0,00001 % (0,1 ppm)
<u>Мікробіологічна чистота</u>	ЄФ*, 2.6.12	В 1 мл води очищеної допускається не більше 100 колонієутворюючих одиниць

Таблиця В.9

Вугілля активоване

НАЗВА ПОКАЗНИКА	МЕТОДИ КОНТРОЛЮ за НД	ВИМОГИ НД
1	2	3
<u>Опис</u>	Візуально	Легкий порошок чорного кольору, вільний від сторонніх включень. Практично не розчинний у всіх звичайних розчинниках
<u>Ідентифікація</u>	Внутрішня методика	При прожарюванні повільно згорає, без полум'я Має витримувати випробування «Адсорбційна активність»
<u>Кислотність або лужність</u>	Внутрішня методика	Має витримувати вимоги
<u>Речовини, розчинні в кислоті</u>	Внутрішня методика	Маса залишку має бути не більше 30 мг (3 %)
<u>Забарвленні речовини, розчинні в лузі</u>	ДФУ*, 2.2.2, метод II	Забарвлення розчину має бути не інтенсивнішим за еталонGY ₄
<u>Речовини, розчинні в 96 % спирті</u>	ДФУ*, 2.2.2 метод II	Маса залишку має бути не більше 8 мг (0,5 %)
<u>Сульфіди</u>	Внутрішня методика	Пара, що виділилась, не має забарвлювати свинцево-ацетатний папір Р у коричневий колір

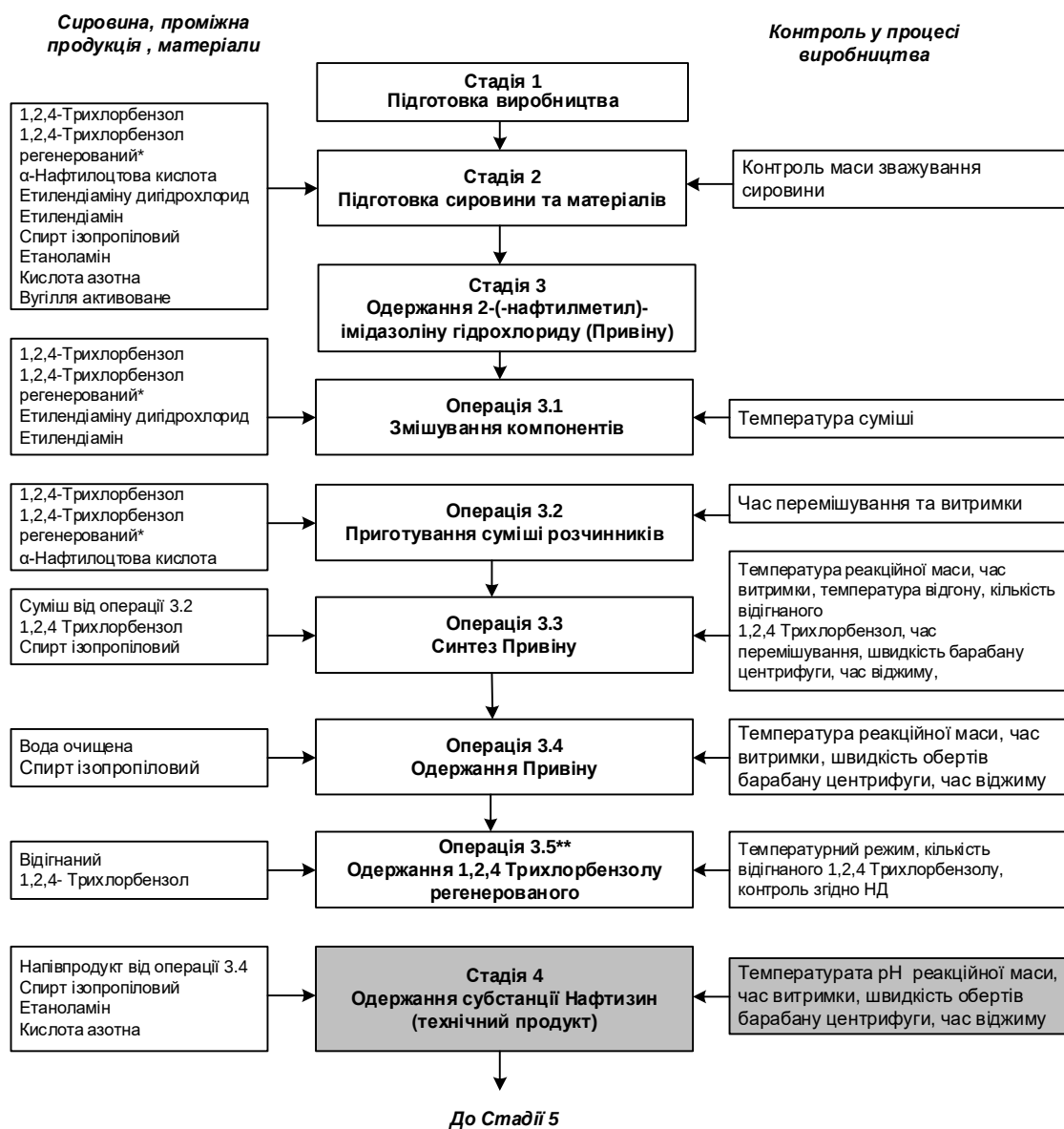
Продовж. табл. В.9

1	2	3
<u>Втрата в масі при висушуванні</u>	ДФУ*, 2.2.32	Не більше 15 %
<u>Сульфатна зола</u>	ДФУ*, 2.4.14	Не більше 5,0 %
<u>Флуоресціюючі речовини</u>	Внутрішня методика	Має витримувати вимоги
<u>Адсорбційна активність</u>	Внутрішня методика	Не менше 40 г феназону на 100 г активованого вугілля
<u>Мікробіологічна чистота</u>	ДФУ*, ЄФ*, 2.6.12, 2.6.13, 5.1.4	Критерій прийнятності: загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) 10^3 КУО/г; загальне число дріжджових та пліснявих грибів (ТУМС) 10^2 КУО/г

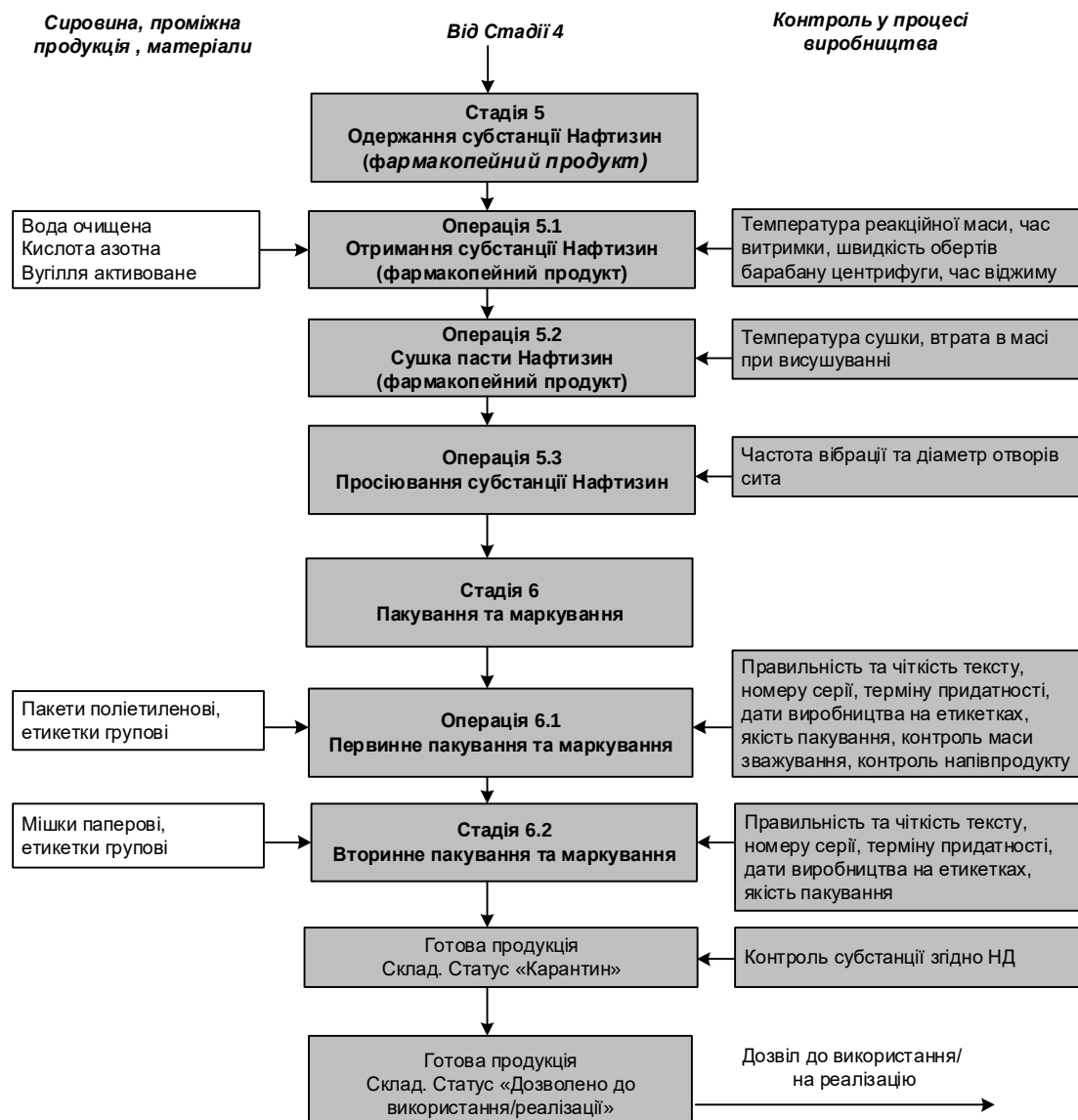
* - діюче видання

Додаток Г

Технологічна схема виробництва



Продовж. дод. Г



Додаток Д

Доказ структури для нафазоліну нітрату

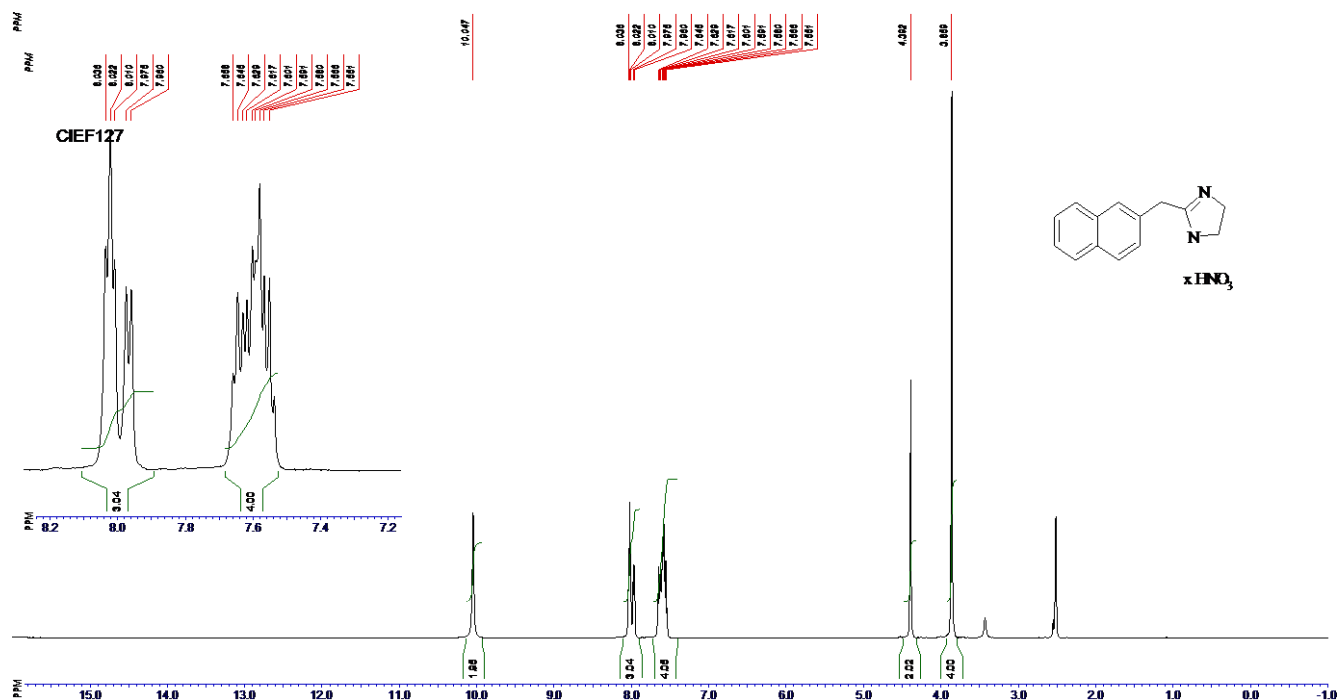


Рис. Г. 1 ¹H ЯМР спектр нафазоліну нітрату

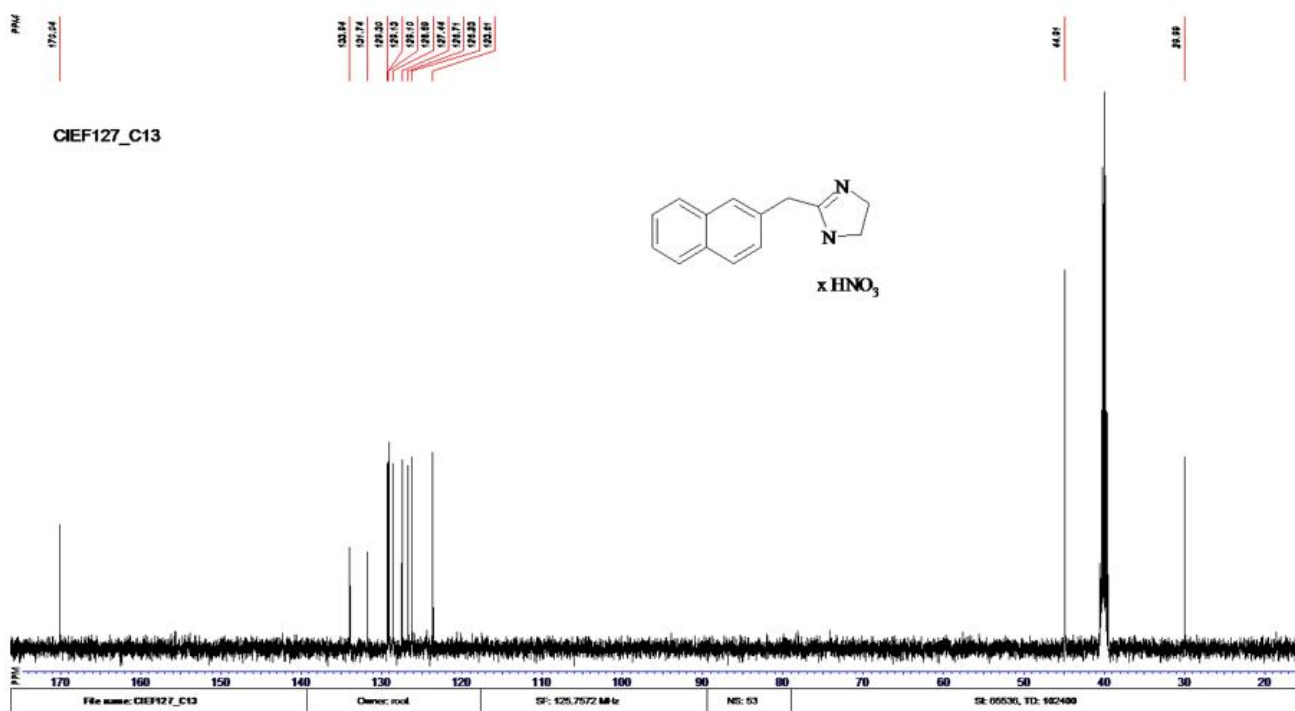
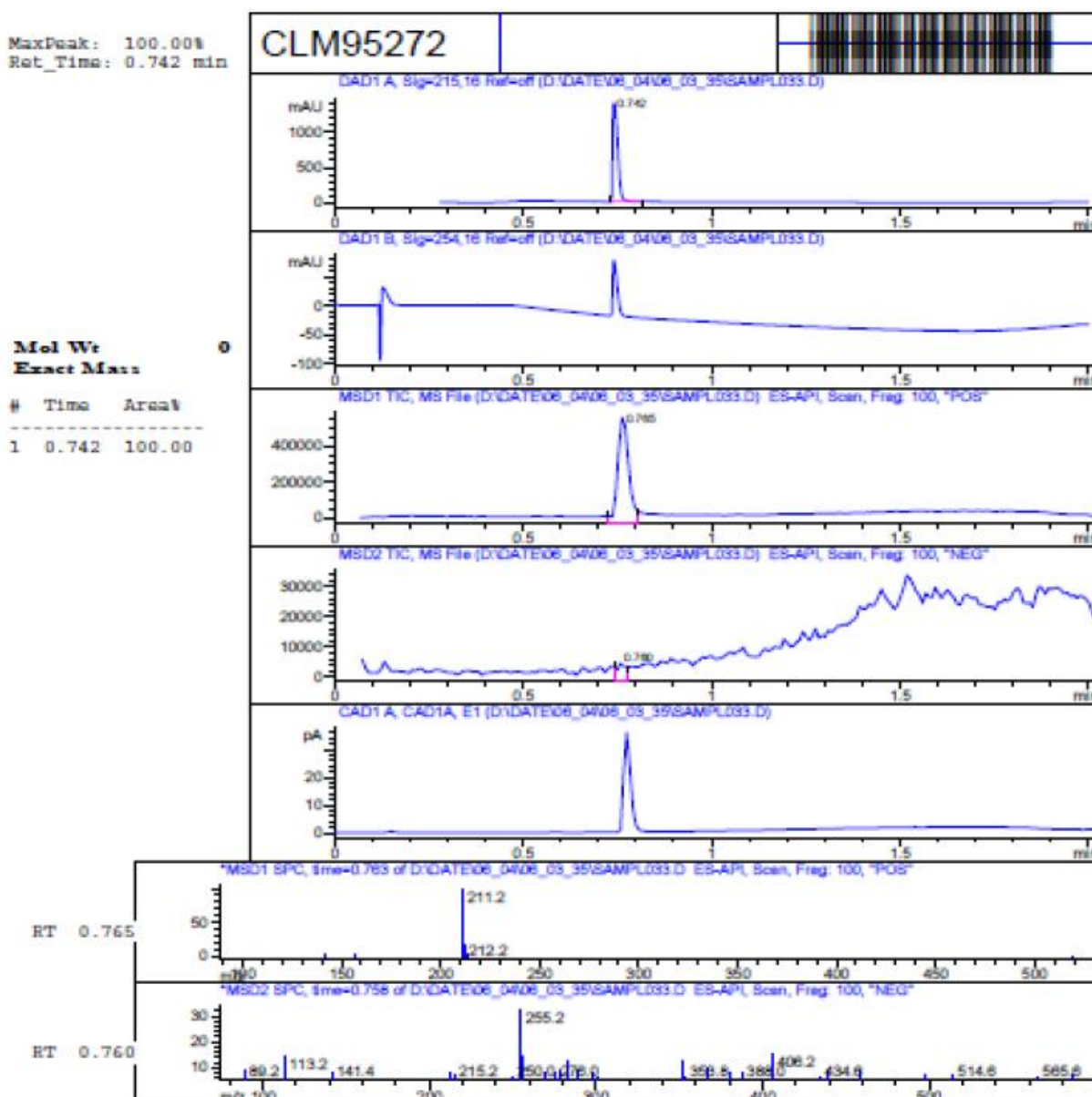


Рис. Г. 2 ¹³C ЯМР спектр нафазоліну нітрату

Продовж. дод. Д

Рис. Г. 3 Мас-спектр нафазоліну нітрату (пік $[M+H]^+$ з $m/z = 211,2$)

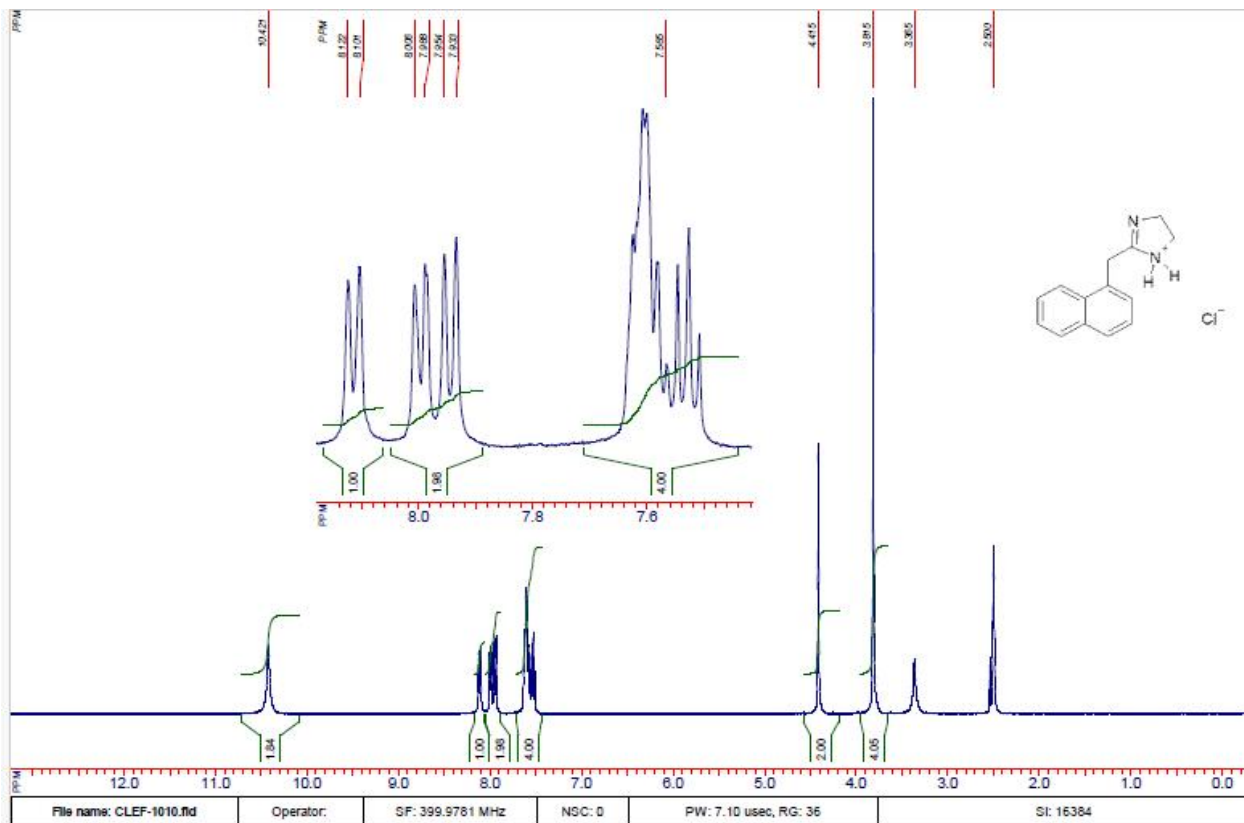
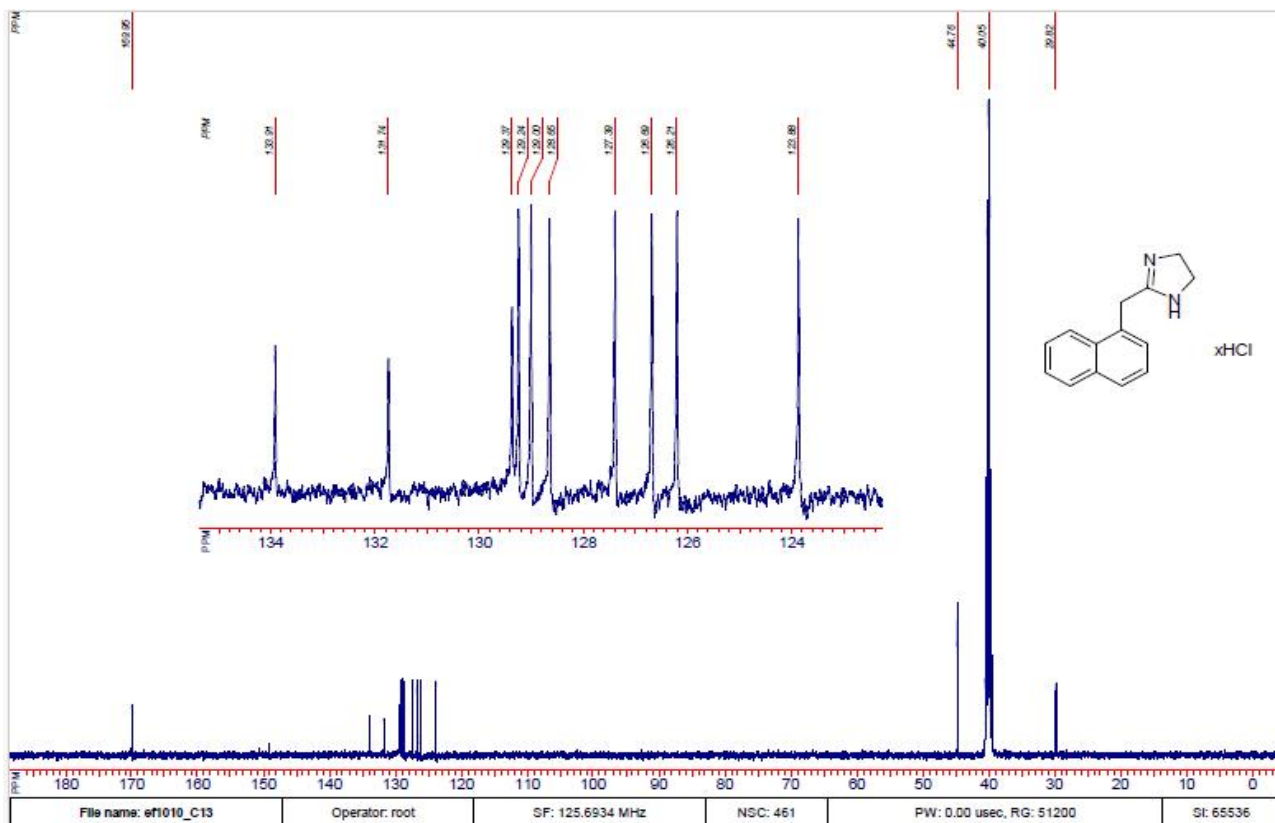
Таблиця Е.1

Елементний аналіз нафазоліну нітрату

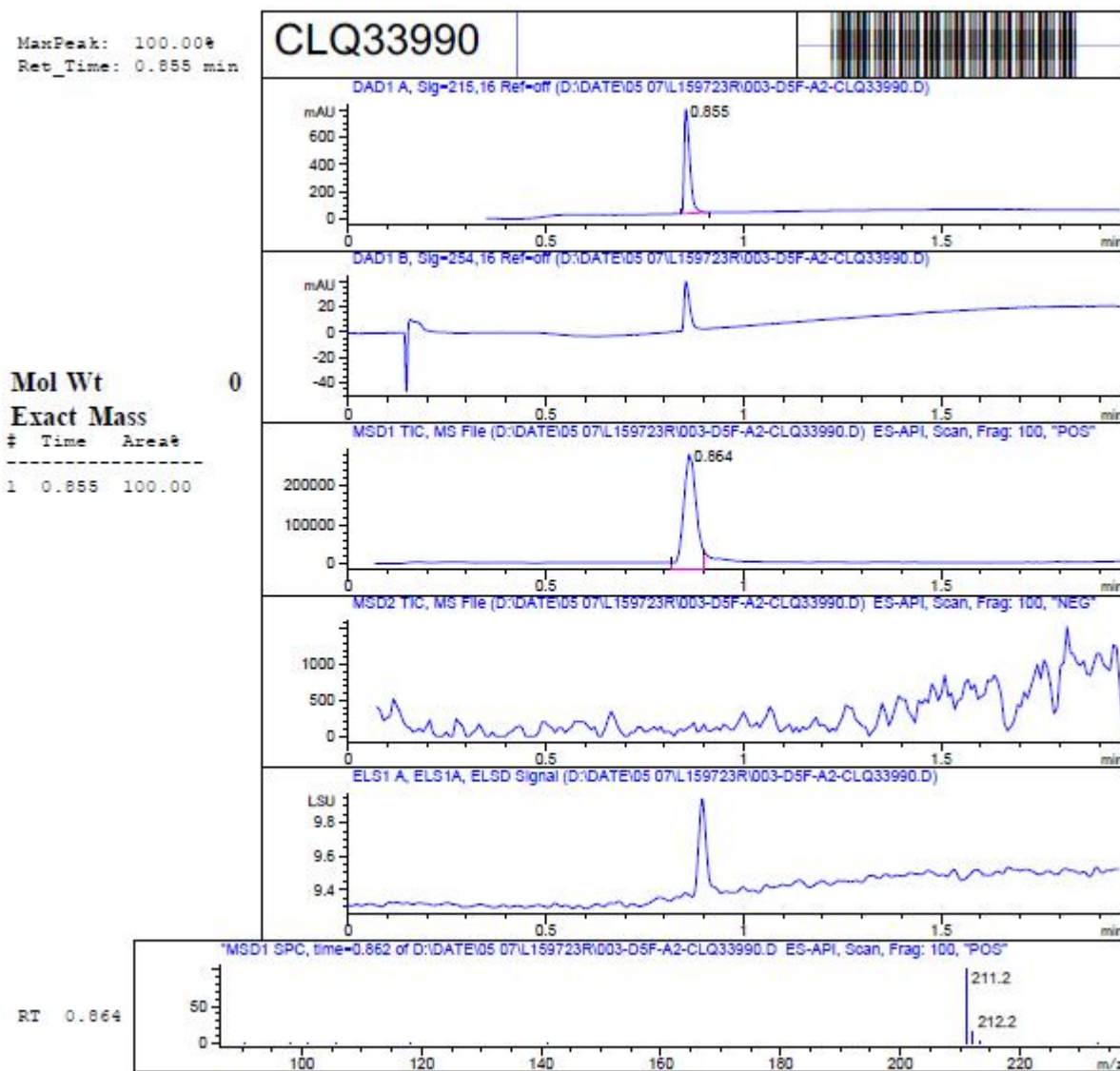
Хімічний елемент	Теоретичний вміст, %	Практичний вміст, %		
		с. 612	с.101	с. 203
C	61.53	61,40	61,61	61,64
H	5.53	5,27	5,30	5,40
N	15.38	15,41	15,04	15,12

Додаток Е

Доказ структури нафазоліну гідрохлориду

Рис. Е. 1 ^1H ЯМР спектр нафазоліну гідрохлоридуРис. Е. 2 ^{13}C ЯМР спектр нафазоліну гідрохлориду

Продовж. дод. Е

Рис. Е. 3 Мас-спектр нафазоліну гідрохлориду (пік $[M+H]^+$ з $m/z = 211,2$)

Продовж. дод. Е

Поліморфізм нафазоліну гідрохлориду

Через відсутність опублікованих даних було проведено визначення монокристалічної структури нафазоліну гідрохлориду. Визначення структури показало, що ця речовина знаходиться в формі солі 2- (1-нафтилметил)-4,5-дигідро-1Н-імідазол-3-ий хлориду. Отримані моделі структур були використані для розрахунку рентгенограм порошкових зразків за методом Рітвельда. Ці розрахунки показують, що зразки нафазоліну гідрохлориду є чистими, однофазними і належать до однієї і тієї ж поліморфної модифікації, структура якої визначена монокристалічним дослідженням (рентгенограми представлені нижче).

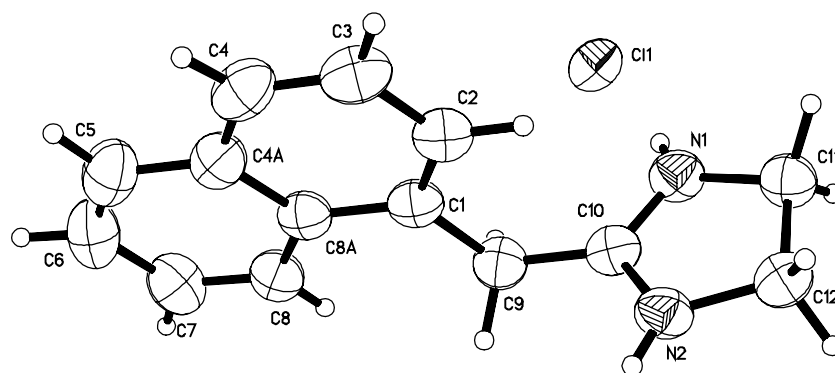


Рис. Е. 4 Будова молекули в структурі нафазоліну гідрохлориду

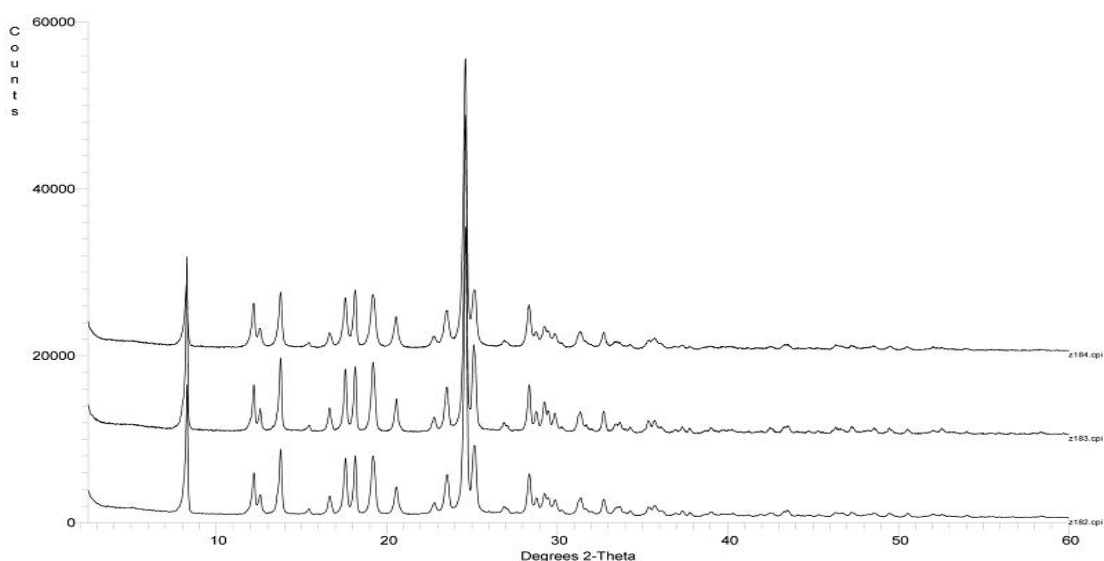


Рис. Е. 5 Рентгенограми серій нафазоліну гідрохлориду