

УДК 615.012/.014:[54-145.8:54.057:577.164.15]

В. А. Георгиянц¹, В. Н. Кушнирук^{1,2}, Н. В. Гарная¹**Обоснование выбора растворителя при промышленном производстве субстанции йодметилата бензиламида изоникотиновой кислоты**¹Национальный фармацевтический университет, г. Харьков,²ОАО «Фармак», г. Киев**Ключевые слова:** бензиламид изоникотиновой кислоты, йодметилат, промышленный синтез, контроль качества, растворители.

Для обеспечения качества фармацевтических субстанций при промышленном производстве необходимым условием является стандартизация всех процессов, особенно непосредственно синтеза. Изучили и обобщили экспериментальные данные по выбору растворителя при промышленном производстве субстанции йодметилата бензиламида изоникотиновой кислоты с использованием методов и принципов концепции Quality by design. При анализе полученных данных учитывали выходы полупродукта синтеза (бензиламида изоникотиновой кислоты) и конечного продукта, класс токсичности растворителей, количественное содержание действующего вещества и чистоту субстанции после перекристаллизации, а также ее соответствие требованиям Государственной фармакопеи Украины. В результате установлено, что наиболее высоких выходов и чистоты целевого продукта удается достичь при использовании полярных органических растворителей. Полученные результаты свидетельствуют, что оптимальным растворителем для синтеза является изопропанол, а для кристаллизации – водный этанол.

Обґрунтування вибору розчинника при промисловому виробництві субстанції йодметилату бензиламіді ізонікотинінової кислоти

В. А. Георгіянци, В. М. Кушнірук, Н. В. Гарна

Для забезпечення якості фармацевтичних субстанцій при промисловому виробництві необхідною умовою є стандартизація всіх процесів, особливо безпосередньо синтезу. Вивчили та узагальнили експериментальні дані щодо вибору розчинника при промисловому виробництві йодметилату бензиламіді ізонікотинінової кислоти з використанням методів і принципів концепції Quality by design. Під час аналізу даних враховували виходи напівпродукту синтезу (бензиламіді ізонікотинінової кислоти) і кінцевого продукту, клас токсичності розчинників, кількісний вміст діючої речовини та чистоту субстанції після перекристалізації, а також її відповідність вимогам Державної фармакопеї України. Встановили, що найбільших виходів і чистоти цільового продукту вдається досягти за умови використання полярних органічних розчинників. Результати дослідження свідчать, що оптимальним розчинником для синтезу є ізопропанол, а для кристалізації – водний етанол.

Ключові слова: бензиламід ізонікотинінової кислоти, йодметилат, промисловий синтез, контроль якості, розчинники.*Запорізький медичний журнал. – 2014. – №4 (85). – С. 86–89***Justification of the solvent choice for the industrial amizon substance production**

V. A. Georgiyants, V. N. Kushniruk, N. V. Garnaya

Aim. The experimental data of solvent selection for the industrial production of amizon substance considering the conception «Quality by design» have been given in this article.

Methods and results. The yield of intermediate (benzylamide isonicotinic acid) and final product, solvents class of toxicity, quantitative content of the active substance, substance purity after recrystallization and its compliance with the requirements of the Ukrainian State Pharmacopoeia have been taken into account during analyzing the obtained data.

Conclusion. As a result choice of solvents has been justified, therefore isopropanol is suggested for synthesis and aqueous ethanol for crystallization.

Key words: Amizon, Synthesis, Quality Control, Solvents.*Zaporozhye medical journal 2014; №4 (85): 86–89*

В последние годы стремительно внедряются в фармацевтическую отрасль принципы управления качеством. Следует отметить, что на смену механическому контролю качества, связанному с химическими показателями фармацевтических субстанций и готовых лекарственных препаратов, приходят инновационные способы обеспечения качества, предусматривающие, прежде всего, понимание процессов, происходящих при их производстве.

К сожалению, в последние годы отмечают тенденцию к снижению производства активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) в Украине (как и в других странах СНГ).

По данным FDA, наибольшее количество АФИ выпускают в США, ненамного опережая Китай. Стремительно развивается рынок производства АФИ в странах Латинской Америки. Однако ряд препаратов, которые разработаны в Украине, за границей не синтезируют, и их синтез должен обеспечиваться самими производителями. К таким препаратам относится, например, йодметилат бензиламида изоникотиновой кислоты, лекарственные препараты которого выпускаются на украинских предприятиях. В условиях фармацевтического предприятия производство АФИ должно осуществляться с учетом требований GMP. Валидация процессов направлена



на получение субстанции стабильного качества, снижение рисков загрязнения субстанции посторонними и сопутствующими примесями, а также высокой стабильности.

Цель работы

Обоснование выбора растворителя для промышленного синтеза йодметилата бензиламида изоникотиновой кислоты с использованием современной концепции Quality by design [1–3].

Материалы и методы исследования

В работе использованы субстанции: изоникотиновая кислота, йодистый метил, бензиламин (все Sigma-Aldrich); растворители: спирт этиловый, изопропанол, ацетон технические после перегонки, вода дистиллированная. Химическая посуда – стеклянная производства Lachema (Чешская Республика).

Растворимость определяли в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Украины [4].

Методика синтеза. Раствор 0,1 моль изоникотиновой кислоты в 0,12 моль бензиламина нагревают при температуре 160–185°C в течение 4–5 часов с отгонкой воды и избытка бензиламина. Полученный плав бензиламида изоникотиновой кислоты охлаждают, растворяют в ацетоне, отфильтровывают. Используют в дальнейшем синтезе без дополнительной очистки. Содержание примесей исходных веществ определяют методом ТСХ (пластинки «Сорбфил») в системе растворителей бутанол – уксусная кислота – вода 10:40:1, проявитель – пары йода.

0,1 моль бензиламида изоникотиновой кислоты растворяют в 0,6 л соответствующего растворителя, к раствору добавляют при комнатной температуре 0,12 моль йодистого метила, смесь нагревают при температуре 40–50°C в течение 3–4 ч. Реакционную смесь охлаждают, отфильтровывают продукт, сушат.

После расчета выхода продукт перекристаллизовывают из соответствующего растворителя. Количественное содержание субстанции определяли методом кислотно-основного титрования в неводной среде (фиксация конечной точки титрования – потенциметрически). Содержание примеси бензиламида изоникотиновой кислоты – методом ВЭЖХ.

Результаты и их обсуждение

Стандартно процесс синтеза АФИ представлен такими основными процессами, как собственно химическая реакция (реакции), выделение АФИ, его очистка и сушка. Естественно, что в таких условиях одним из ключевых параметров при планировании перечисленных процессов является выбор растворителей на всех стадиях (за исключением сушки).

Выбор растворителя является ключевым фактором в обеспечении качества конечного продукта – его выхода, чистоты и кристаллической структуры. Кроме того, огромное значение при выборе растворителя имеет его пожаро- и взрывоопасность, токсичность, безопасность для персонала и окружающей среды [5,6].

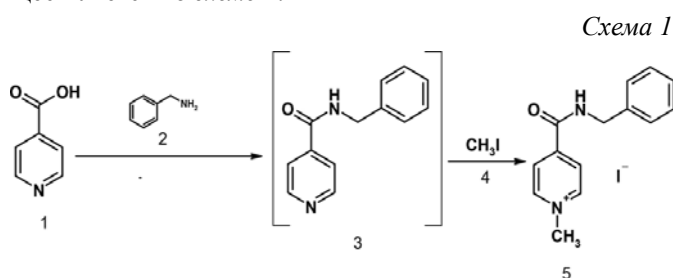
Выбор растворителя подразумевает безусловное понимание процесса синтеза – он должен обеспечивать максимально полное прохождение реакции, легко отго-

няться (удаляться) из реакционной среды, обеспечивать максимальное отделение целевого продукта, подвергаться утилизации, обеспечивать экономичность.

В процессе кристаллизации растворитель непосредственным образом влияет на форму образующихся кристаллов и, как следствие, на дальнейшую биодоступность лекарственного препарата, а также обеспечивает отмывку от сопутствующих примесей.

Об эффективности выбора растворителя для синтеза и кристаллизации свидетельствует конечный выход продукта реакции, его чистота (хроматографически) и минимальные остаточные количества растворителей в субстанции после отмывки. Выбор растворителя в процессе весьма важен, поскольку остаточные количества этих растворителей при превышении определенных лимитов могут оказывать токсическое действие на организм человека. Кроме того, большой проблемой в производстве является возможность загрязнения окружающей среды.

Ранее мы отработали методику лабораторного синтеза субстанции, позволяющую осуществить его синтез с высоким выходом и без выделения полупродуктов с учетом последующего выпуска в промышленных условиях. Синтез йодметилата бензиламида изоникотиновой кислоты осуществляется по схеме 1.



Как видно из схемы 1, первой стадией синтеза является амидирование изоникотиновой кислоты (1) бензиламином (2), на второй стадии осуществляется получение целевого йодметилата (5) без предварительного выделения и очистки бензиламида (3).

Для выбора растворителя в производстве субстанции мы рассматривали возможность использования различных растворителей [6]. Учитывая высокую реакционную способность бензиламина, для первой стадии – амидирования – не требуется ни высококипящих растворителей, ни использования дополнительных катализаторов. Установлено, что для удовлетворительного выхода полупродукта (2) достаточно использование незначительного избытка амина [7]. Кроме того, с учетом высокой температуры кипения бензиламина такие реакции иногда проводят без растворителя. Дополнительным требованием к растворителю при его использовании является высокая растворяющая способность для бензиламина, что будет способствовать его удалению из реакционной среды. Считаем, что отгонка растворителя и избытка бензиламина на первой стадии – обязательный технологический процесс, снижающий количество примесей, образованных в ходе реакции. При получении йодметилата требования к растворителям аналогичны. В отличие от

первой стадии проведение этой реакции без растворителя невозможно.

Для амидирования изоникотиновой кислоты бензиламином и последующего солеобразования используют многие органические и полярные, и неполярные растворители. В специализированной литературе описаны несколько способов лабораторного синтеза этой субстанции, что отличаются необходимостью предварительного выделения бензиламида изоникотиновой кислоты и использованием различных растворителей (ДМФА, ацетона, изопропанола и этанола) [7–9]. При их предварительном выборе для промышленного производства руководствовались, прежде всего, данными безопасности и экономичности. Так, мы сразу отказались от использования растворителей 1-го (бензол, четыреххлористый углерод и хлорэтаны) и 2-го классов (хлороформ, циклогексан, метанол, гексан, диоксан, пиридин, толуол, ксилол, этилацетат) [4–6]. Нежелательные свойства этих растворителей: высокая токсичность и загрязнение окружающей среды. Кроме того, неполярные органические растворители неудобны в промышленном производстве, так как требуют экстрагирования, разделения и отгонки растворителя, что приводит к неизбежным потерям.

К наименее токсичным растворителям, традиционно используемым в фармацевтическом производстве, относят 2-пропанол и этанол (предельное содержание остаточных количеств этих растворителей, допустимое ГФУ в субстанциях, составляет 0,5% и 1% соответственно) [4]. Поэтому именно эти растворители как наиболее близкие по свойствам и приемлемые по стоимости мы рассматривали для возможного использования при промышленном производстве йодметилата бензиламида изоникотиновой кислоты.

На первом этапе изучили растворимость полупродукта синтеза (БИНК) и конечного продукта в этих растворителях. Результаты эксперимента показали, что БИНК при температуре кипения растворителей хорошо растворяется в этаноле, изопропаноле, ацетоне и не растворяется в воде. Растворимость йодметилата в этих растворителях и их смесях приведена в *таблице 1*.

Таблица 1

Растворимость йодметилата бензиламида изоникотиновой кислоты в органических растворителях

Растворитель	Растворимость, мл/1 г	
	20°C	Кипящий растворитель
Вода	22	0,32
Этанол	≈1300	6,4
Этанол 30%	22	0,62
Этанол 50%	29	0,71
Этанол 70%	46	1,3
Изопропанол	≈1400	98
Изопропанол 30%	29	1,1
Изопропанол 50%	34	1,5
Изопропанол 70%	62	1,9
Ацетон	500	140
Ацетон 30%	3,3	0,72
Ацетон 50%	4,3	1,05
Ацетон 70%	4,8	1,1

Как видно, целевой продукт очень мало растворим в органических растворителях на холоде и легко растворим при кипячении, добавление к этим растворителям воды в различных соотношениях значительно улучшает растворимость, а наилучшей растворяющей способностью, как и следовало ожидать, обладает вода.

Критерием для выбора растворителя при синтезе является не только растворимость в нем реагентов и продуктов синтеза, но и достижение максимального выхода и минимального количества примесей. Для обоснования выбора растворителей на первой и второй стадии синтеза, а также для кристаллизации провели экспериментальное изучение эффективности использования этанола, ацетона и 2-пропанола в различных процессах синтеза. При этом оценивали выход конечного продукта и количество сопутствующих примесей до и после кристаллизации [10].

Данные, полученные в результате эксперимента, приведены в *таблице 2*.

Таблица 2

Влияние растворителей на выход йодметилата бензиламида изоникотиновой кислоты и его чистоту

Растворитель	Выход	Содержание действующего вещества	Содержание примеси БИНК
1. Амидирование			
этанол	85	-	-
изопропанол	87	-	-
ацетон	89	-	-
без растворителя	92	-	-
3. Солеобразование*			
этанол	94	93,7	-
изопропанол	97	94,2	-
4. Кристаллизация**			
Этанол + вода	83	99,3	0,4
этанол	87	99,0	
вода	78	99,2	0,5

Примечание: * – в пересчете на БИНК; ** – в пересчете на технический конечный продукт после двух кристаллизаций.

Как видно из приведенных данных, использование в синтезе этанола по сравнению с изопропаноном приводит к уменьшению выхода конечного продукта-сырца, что может быть связано с несколькими факторами: наличием воды в растворителе и несколько лучшей растворимостью амизона в этаноле, что затрудняет его выделение из реакционной массы. При этом интенсивность пятен примесей на хроматографических пластинках практически одинакова.

Для кристаллизации оптимальным, по нашему мнению, является этанол. Во-первых, с ним кристаллизация обеспечивается меньшим количеством растворителя. Во-вторых, этанол, по-видимому, лучше растворяет сопутствующие примеси, которые достаточно полно отмываются и удаляются в процессе кристаллизации и остаются в случае использования этанола в следовых количествах. Дополнительным преимуществом использования этанола в данном процессе является его более низкая стоимость и токсичность.

Учитывая результаты экспериментальных исследований, спроектирован дизайн выбора растворителей для синтеза йодметилата бензиламида изоникотиновой кислоты в условиях промышленного предприятия. Доказано, что на



стадии синтеза целесообразно использовать 2-пропанол, а для кристаллизации – водный этанол.

Выводы

Проведены экспериментальные исследования по обоснованию выбора растворителя для промышленного син-

теза субстанции йодметилата бензиламида изоникотиновой кислоты с учетом концепции Quality by design и классов токсичности растворителей.

Установлено, что в синтезе оптимально использование 2-пропанола, а для кристаллизации – водного этанола.

Список литературы

1. Patel H. A comprehensive review on Quality by Design (QbD) in pharmaceuticals / H. Patel, S. Parmar, B. Patel // *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* – 2013. – Vol. 21. – № 37. – P. 223–236.
2. Gawade A. Pharmaceutical Quality by Design: A new approach in product development / A. Gawade, S. Chemate, A. Kuchekar // *Res. Rev.: J. Pharm. Pharm. Sci.* – 2013. – Vol. 2. – № 3. – P. 5–12.
3. Trivedi B. Quality by design (QbD) in pharmaceuticals / B. Trivedi // *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* – 2012. – Vol. 4. – № 1. – P. 17–29.
4. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – X. : PIPEГ, 2001. – 556 с.
5. Grodowska K. Organic solvents in the pharmaceutical industry / K. Grodowska, A. Parczewski // *Acta Pol. Pharm. Drug Res.* – 2010. – Vol. 67. – № 1. – P. 3–12.
6. Kushwaha P. Organic volatile impurities: A regulatory overview / P. Kushwaha // *Pharma Times* – 2012. – Vol. 44. – № 5. – P. 43–45.
7. Структура и противовоспалительная активность ариламидов изоникотиновой и никотиновой кислот / [Т.А. Бухтиярова, Ф.П. Тринус, В.Ф. Даниленко и др.] // *Химико-фармацевтический журнал.* – 1997. – Т. 31. – С. 30–32.
8. Пат. 6752. Україна, МПК А 61 К 31/44, С 07 213/20. 4-(N-бензил)амінокарбоніл-1-метилпіридинію йодид – знеболюючий засіб з інтерферогенними, протизапальними та жарознижуючими властивостями / [Ф.П. Тринус, В.П. Даниленко, Т.А. Бухтиярова та ін.] // *Промислова власність.* – 1994. – Бюл. № 8–1.
9. Пат. 2 429 230 РФ. МПК С07D 213/02, А61К 31/14. Способ получения N-метил-4-бензилкарбамино-пиридиния йодида / [С.В. Сысолятин, Г.В. Сакович, Ю.А. Крюков и др.]. – Изобретения. Полезные модели. Официальный бюллетень Федеральной службы по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам. – 2011. – № 26.
10. Laboratory techniques of purification and isolation / [P. Zala, P.K. Patel, K.S. Patel et al.] // *Int. J. Drug Dev. Res.* – 2012. – Vol. 4. – № 2. – P. 41–55.

References

1. Patel, H., Parmar, S., & Patel, B. (2013) A comprehensive review on Quality by Design (QbD) in pharmaceuticals. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.*, 21(37), 223–236.
2. Gawade, A., Chemate, S., & Kuchekar, A. (2013) Pharmaceutical Quality by Design: A new approach in product development. *Res. Rev.: J. Pharm. Pharm. Sci.*, 2(3), 5–12.
3. Trivedi, B. (2012) Quality by design (QbD) in pharmaceuticals. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.*, 4(1), 17–29.
4. (2001) *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy [State Pharmacopoeia of Ukraine]* Kharkov: RIREG. [in Ukrainian].
5. Grodowska, K., & Parczewski, A. (2010) Organic solvents in the pharmaceutical industry. *Acta Pol. Pharm. Drug Res.*, 67(1), 3–12.
6. Kushwaha, P. (2012) Organic Volatile Impurities: A Regulatory Overview. *Pharma Times*, 44(5), 43–45.
7. Bukhtiarova, T. A., Trinus, F. P., Danilenko, V. F., Danilenko, G. I., Ovruckij, V. M., & Sharykina, N. I. (1997) Структура і протівовоспалительна активність ариламідів ізонікотинової і нікотинової кислот [Structure and anti-inflammatory activity of isonicotinic and nicotinic amides]. *Khimiko-pharmaceuticheskij zhurnal*, 31, 30–32. [in Russian].
8. Trinus, F. P., Danylenko, V. P., Bukhtiarova, T. A., Rybalko, S. L., Arkadiev, V. G., Klebanov, B. M., et al. (1994) M-L.I. Tarnavska. 4-(N-benzyl)aminocarbonyl-1-methylpyridinium iodide – analgesic remedy with interferonogenic, anti-inflammatory and antipyretic properties. Pat. 6752 Ukraine, Int.Cl. A 61 K 31/44, C 07 213/20. *Promyslova vlasnist. Biul.*, 8–1.
9. Sysoliatin, S. V., Sakoich, G. V., Kriukov, Yu. A., Rogova, A. I., Bubelo, V. D., Chernov, A. I. (2011) Pat. 2 429 230 Russian Federation. Int. Cl. C07D 213/02, A61K 31/14. Method for obtaining N-methyl-4-benzylamidocarbonyl-pyridinium iodide. *Izobreteniia. Poleznye modeli*, 26.
10. Zala, P., Patel, P. K., Patel, K. S., Palmar, J. P., Sen, D. J. (2012) Laboratory techniques of purification and isolation. *Int. J. Drug Dev. Res.*, 4(2), 41–55.

Сведения об авторах:

Георгиянц В.А., д. фарм. н., профессор, зав. каф. фармацевтической химии, Национальный фармацевтический университет, E-mail: vgeog@ukr.net.

Кушнирук В.Н., зам. начальника цеха, ОАО «Фармак», аспирант, Национальный фармацевтический университет.

Гарная Н.В., к. фарм. н., доцент, каф. фармацевтической химии, Национальный фармацевтический университет.

Поступила в редакцию 03.03.2014 г.