

ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕХНОЛОГИИ И СОСТАВЛЕНИЕ НОРМАТИВНОЙ ДОКУМЕНТАЦИИ НА НОВУЮ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКУЮ СУБСТАНЦИЮ «АЛЛАТРАМ»

Курбатов Е.Р.¹, Коркодинова Л.М.¹, Кылосова И.А.¹, Ярыгина Т.И.¹, Никитина С.М.¹

¹ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пермь, Россия (614990, Пермь, ул. Полевая, 2), e-mail: perm@pfa.ru

Статья посвящена внедрению в производство новых фармацевтических субстанций. Изучено влияние соотношения реагентов амида антралиловой кислоты и бромистого аллила, а также введения в реакцию триэтиламина на выход амида N-аллилантралиловой кислоты («Аллатрам»). Установлено, что оптимальный выход целевого продукта (85%) наблюдается при соотношении реагентов 1:1,5 и введении триэтиламина в два приема. На основе проведенных исследований предложена усовершенствованная методика синтеза, которая использована при составлении лабораторного регламента. Проведенные расчеты технико-экономических нормативов позволили считать производство «Аллатрама» рентабельным. Разработанный лабораторный регламент может быть использован при составлении опытно-промышленного регламента для дальнейшего внедрения в производство новой фармацевтической субстанции.

Ключевые слова: фармацевтическая субстанция, аллатрам, регламент, синтез

OPTIMIZATION OF TECHNOLOGY AND DRAWING UP STANDARD DOCUMENTATION ON THE NEW PHARMACEUTICAL SUBSTANCE «ALLATRAM»

Kurbatov E.R.¹, Korkodinova L.M.¹, Kylosova I.A.¹, Yarygina T.I.¹, Nikitina S.M.¹

¹GBOU VPO «Perm State Pharmaceutical Academy» of Ministry of Health of the Russian Federation, Perm, Russia (614990, Perm, Polevaya St., 2), e-mail: perm@pfa.ru

The article is devoted to introduction of new pharmaceutical substances in production. The influence of a ratio of reagents of amide of anthranilic acid and bromic allil, and also introduction of triethylamine to an exit of reaction of amide of N-allilantranilic acid («Allatram») is studied. It is established that the way out of a target product (85%) is observed at a ratio of reagents 1:1,5 and introduction of triethylamine in two steps. On the basis of the conducted researches the advanced technique of synthesis which is used by drawing up laboratory regulations is offered. The carried-out calculations of technical and economic standards allowed to consider production of "Allatram" substance profitable. The developed laboratory regulations can be used by drawing up the next regulations for further introduction of new pharmaceutical substance in production.

Keywords: pharmaceutical substance, allatram, regulations, synthesis

Одной из основных задач современной фармацевтической науки является внедрение в производство новых оригинальных препаратов. Производные антралиловой кислоты проявляют широкий спектр фармакологической активности при низкой токсичности. На кафедре фармацевтической химии ФОО ПГФА в результате многолетних исследований в этой области были получены соединения, обладающие выраженными противовоспалительной и анальгетической активностями. Среди амидов N-замещенных антралиловых кислот запатентован амид N-аллилантралиловой кислоты («Аллатрам») [1, 2], который не уступает диклофенаку натрия, а по анальгетической и жаропонижающей активности проявляет эффект, превышающий действие препаратов сравнения [3]. Кроме того, «Аллатрам» обладает антигипоксической активностью. Малая опасность этого соединения подтверждается большой величиной условной широты фармакологического

действия (УШФД) [4].

Целью исследования является оптимизация синтеза и разработка лабораторного регламента, являющегося одним из документов регистрационного досье на вновь синтезированную фармацевтическую субстанцию «Аллатрам».

Материалы и методы исследования

Амид N-аллилантраниловой кислоты представляет собой белый кристаллический порошок, нерастворимый в воде, практически нерастворимый в бензоле, хлороформе, ацетоне, растворимый в 95%-ном этаноле и диметилсульфоксиде. Структура полученного соединения подтверждена данными ИК-, ЯМР¹H- и хроматомасс-спектров, а чистота методами обращенно-фазной ВЭЖХ и ТСХ [5].

Результаты исследований и их обсуждение

Ранее была предложена методика получения амида N-аллилантраниловой кислоты в одну стадию алкилированием амида антраниловой кислоты бромистым аллилом при перемешивании в водной среде при температуре 18–20°C в течение 1 ч с выходом продукта 64% [1, 3] (схема 1).

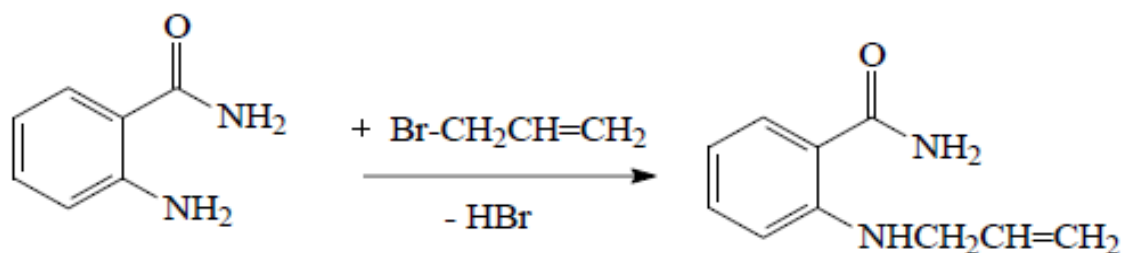


Схема 1. Синтез амида N-аллилантраниловой кислоты

Модификация вышеизложенной методики заключалась в изучении влияния изменения соотношения реагентов (табл. 1) и введении триэтиламина с целью повышения выхода конечного продукта.

Таблица 1

Зависимость выхода продукта от соотношения ингредиентов

Соотношение амид антраниловой кислоты и бромистый аллил (моль : моль)	Выход, %
1:1,1	53
1:1,2	64
1:1,3	71
1:1,4	79
1:1,5	85
1:1,6	82
1:1,7	78
1:1,8	69
1:1,9	65
1:2	60

Как видно из таблицы, при увеличении соотношения реагентов от 1:1,1 до 1:1,5 происходит повышение выхода конечного продукта от 53% до 85%. Дальнейшее повышение соотношения реагентов до 1:2 нецелесообразно.

Проведенные исследования показали, что введение в реакционную смесь триэтиламина эквивалентно количеству бромистого аллила, способствует повышению выхода целевого продукта. По-видимому, это можно объяснить увеличением реакционной способности аминогруппы и связыванием бромоводородной кислоты.

Для дальнейшего внедрения в производство необходимо провести регистрацию новой активной фармацевтической субстанции, которая представляет собой ряд последовательных этапов, каждый из которых должен отвечать определенным положениям и стандартам. Процесс создания новых лекарственных средств должен выполняться в соответствии с международным стандартом GLP, который устанавливает строгие требования к ведению и хранению документации.

Одним из основных документов регистрационного досье является технологический регламент. Нами разработан лабораторный регламент на субстанцию «Аллатрам» согласно ОСТ 64-02-003-2002 «Продукция медицинской промышленности. Технологические регламенты производства. Содержание, порядок разработки, согласование и утверждения». Составлены следующие разделы: характеристика готовой продукции, полупродуктов, исходных веществ и упаковочных материалов; химическая, технологическая и аппаратурные схемы производства; изложен технологический процесс; составлены производственные инструкции, материальный баланс и технико-экономические нормативы (табл. 2); проработаны разделы «Контроль производства», «Переработка и обезвреживание отходов», «Безопасная эксплуатация производства», «Охрана окружающей среды».

Оптимизированная методика синтеза легла в основу предложенной химической схемы производства и представлена на схеме 2.

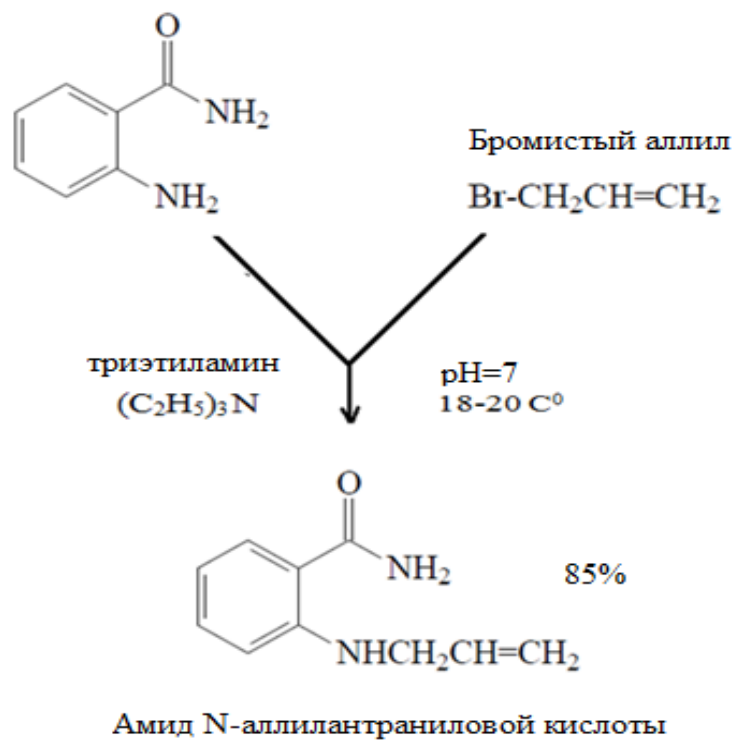


Схема 2. Химическая схема производства

Основываясь на предложенной методике синтеза, авторами разработана технологическая схема производства субстанции амида N-аллилантраниловой кислоты (рис. 1).

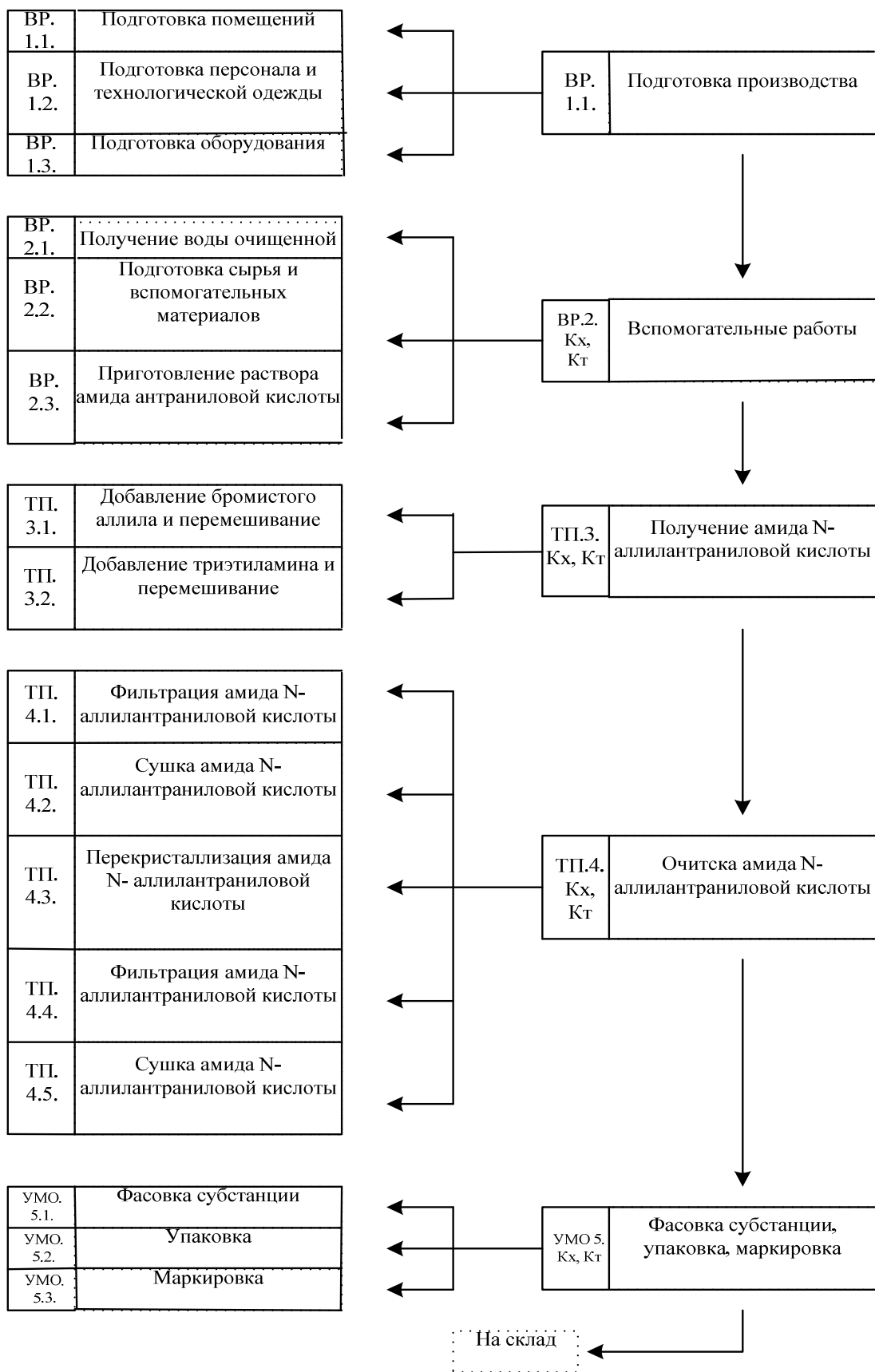


Рис. 1. Технологическая схема производства амида N-аллилантраниловой кислоты («Аллатрама»)

В разделе лабораторного регламента «Технико-экономические нормативы» приведены параметры, характеризующие технический уровень и эффективность производства, гарантируемые регламентом, в том числе: коэффициенты полезного использования сырья и материалов; оптимальные выходы целевых продуктов; нормы расхода технологических энергозатрат, основных видов сырья и материалов; а также технические показатели, определяющие мощность производства и эффективность использования основных фондов и трудозатраты на единицу конечного продукта.

Таблица 2

Коэффициенты полезного использования сырья и материалов

Стадия	Наименование сырья и материалов	Наименование получаемого продукта	Загружено г	Получено г (%)	K _T	K _P	K _{исп}
ТП.3	Амид N-аллилантраниловой кислоты		1,76		1,000	1,180	0,85
ТП.4		субстанция		1,49 (85%)			

Согласно приведенным расчетам производство амида N-аллилантраниловой кислоты по предложенной нами методике можно считать рентабельным. Разработанный лабораторный регламент может быть использован при составлении опытно-промышленного регламента (ОПР) с целью дальнейшего внедрения в производство новой фармацевтической субстанции.

Выводы:

1. Исследовано соотношение реагентов амида антраниловой кислоты и бромистого аллила.
2. Установлено, что соотношение реагентов 1:1,5 и добавление в реакцию триэтиламина в два приема повышает выход конечного продукта до 85%.
3. Разработан лабораторный регламент на новую фармацевтическую субстанцию «Аллатрам» согласно ОСТ 64-02-003-2002, который может быть использован при разработке ОПР.

Список литературы

1. Курбатов, Е.Р. Синтез, физико- химические свойства и биологическая активность амида N-аллилантраниловой кислоты / Е.Р. Курбатов [и др.] // Вестн. Рос. ун - та дружбы народов. Сер. Медицина. — № 4 . – 2010. — С. 295–297.
- 2 Пат. 2180656. Амид N-аллилантраниловой кислоты, проявляющий противовоспалительную, анальгетическую и антигипоксическую активности / А.Б

Шакирова, Л.М. Коркодинова, М.Ю. Васильева [и др.]; Перм. гос. фармац. акад. — №2000119954; заявл. 26.07.00 ; опубл. 20.03.02 ; приор. 26.07.00 (Россия). – 3 с.

3. Курбатов Е.Р., Басс С.М., Ярыгина Т.И., Коркодинова Л.М., Карпенко Ю.Н., Перевозчикова Г.Г. Исследования по модификации методики синтеза субстанции аллатрама (амида *n*-аллилантраниловой кислоты) // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 2; URL: www.science-education.ru/116-12303.

4. Васильева М. Ю. Биологическая активность производных *N*-замещенных антраниловых кислот и их амидов: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.25 / Васильева Марьяна Юрьевна. – Уфа, 2002. — С. 23.

5. Курбатов Е.Р. и др. Синтез, свойства и биологическая активность амидов *N*-ацил (алкенил)-5- йод (H) антраниловых кислот / Е.Р. Курбатов и др. // Химико-фармацевтический журнал. — 2014. — Т. 48. — № 12. — С. 23–26.

Рецензенты:

Пулина Н.А., д.фарм.н., профессор, заведующая кафедрой фармацевтической технологии ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России, г. Пермь;

Фомин А.Н., д.фарм.н., доцент, заведующий кафедрой фармацевтической и токсикологической химии ГБОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ярославль.