энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук (ИПХЭТ СО РАН), г. Бийск, ул. Социалистическая, 1, 659322, e-mail: ipcet@mail.ru.

Рогова Алла Ивановна, старший лаборант Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук (ИПХЭТ СО РАН), г. Бийск, ул. Социалистическая, 1, 659322, e-mail: **ipcet@mail.ru.**

Сысолятин Сергей Викторович, д.х.н., доцент, директор, Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук (ИПХЭТ СО РАН), г. Бийск, ул. Социалистическая, 1, 659322, e-mail: ipcet@mail.ru.

ИССЛЕДОВАНИЕ КРИСТАЛЛИЗАЦИИ 2,7-БИС-[2(ДИЭТИЛАМИНО)ЭТОКСИ]-ФЛУОРЕНОНА-9 ДИГИДРОХЛОРИДА ИЗ ВОДНЫХ РАСТВОРОВ ИЗОПРОПИЛОВОГО СПИРТА В СИНТЕЗЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ СУБСТАНЦИИ ТИЛОРОН

Ю.А. Крюков, С.В. Сысолятин

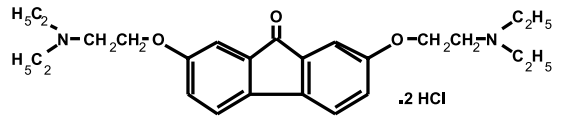
Изучена кристаллизация Тилорона в системе «изопропиловый спирт – вода», определен технологический режим перекристаллизации, позволяющий получать лекарственную субстанцию, соответствующую требованиям нормативного документа, разработан новый способ перекристаллизации Тилорона.

Ключевые слова: Тилорон, 2,7-бис-[2(диэтиламино)этокси]-флуоренона-9 дигидрохлорид, изопропиловый спирт, перекристаллизация.

ВВЕДЕНИЕ

В связи с многочисленностью звеньев патогенеза большинства известных в наше время заболеваний все большее предпочтение в клинической практике отдается препаратам, обладающим полифункциональным фармакологическим действием, что дает возможность сократить общее количество одновременно назначаемых больным лекарственных средств. Перспективными считаются разработка и выпуск новых лекарственных препаратов, которые способны существенно влиять на различные аспекты этиологии и патогенеза инфекционных заболеваний – оказывать противовирусное действие, регулировать на оптимальном для организма уровне процессы воспаления и иммунитета, оказывать обезболивающий эффект и т.д.

Одним из таких универсальных препаратов, обладающим широким спектром фармакологических свойств, является Тилорон [1].



Тилорон – 2,7-бис-[2(диэтиламино)этокси]-флуоренона-9 дигидрохлорид – низкомолекулярный синтетический индуктор интерферона, Препарат обладает ярко выраженным интерфероиндуцирующим и противовирусным действием против широкого спектра вирусных инфекций [2]. Показана противоопухолевая активность тилорона и его способность стимулировать иммунный ответ организма [3].

Применяется для лечения разных типов вирусных гепатитов, гриппа, герпеса, при комплексной терапии инфекционно-аллергических и вирусных энцефаломиэлитов, а также для профилактики гриппа, гепатита и острых респираторно-вирусных заболеваний. В хирургической практике [4] применяется в послеоперационный период для повышения эффективности лечения и предупреждения рецидивов. В последние годы опубликован ряд работ по применению Тилорона при лечении кожных заболеваний [5].

Препарат оказывает положительное влияние на течение болезни, хорошо переносится больными и ускоряет выздоровление.

Выпуск лекарственных веществ, в отличие от других химических производств, связан с

получением конечных продуктов производства высокого качества. Поэтому важное место в производственном цикле занимают процессы очистки фармацевтических субстанций.

При разработке и внедрении технологии получения лекарственной субстанции Тилорона одной из важных задач является очистка препарата до требований нормативного документа.

В известных способах данная задача решается перекристаллизацией технического Тилорона из смесей метанола с изопропиловым [6, 7] и бутиловым спиртами [8,9]. Однако применение метанола в промышленных условиях осложняется необходимостью принятия дополнительных мер технической безопасности производства. Иногда (при использовании в технологическом процессе этилового спирта) применение метанола оказывается неприемлемым вовсе [10].

В результате предварительных исследований установлено, что растворимость Тилорона находится в прямой зависимости от полярности растворителя. В воде продукт растворяется практически неограниченно, в метаноле и горячем этаноле – хорошо. В малополярном изопропиловом спирте растворимость Тилорона существенно ниже и в кипящем растворителе составляет всего 6,2 г/л. В неполярных растворителях, таких как ацетон, толуол, гексан и др. вещество практически нерастворимо. Добавление воды в смешивающиеся с водой органические растворители (различные спирты, ацетон, ацетонитрил и др.), повышая их полярность, способствует увеличению растворимости Тилорона. Очевидно, что метанол добавляют в другие спирты с целью увеличения полярности растворителей.

Целью настоящей работы является изучение кристаллизации Тилорона в системе «изопропиловый спирт – вода» и возможности использования водных растворов изопропилового спирта для практического применения при перекристаллизации препарата.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение растворимости Тилорона в водных растворах изопропилового спирта (рисунок 1) показало наличие высокого положительного температурного коэффициента растворимости вещества.

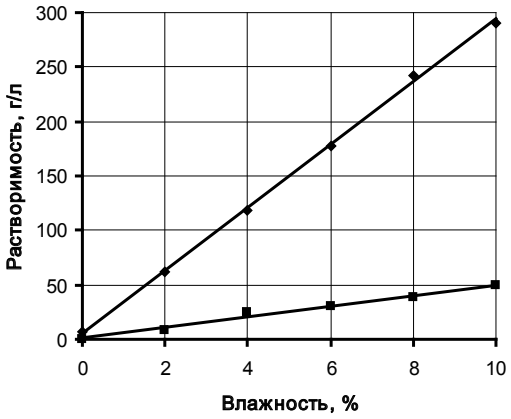


Рисунок 1 – Растворимость Тилорона в водных растворах изопропилового спирта 1 – при 20ºС, 2 – при температуре кипения.

При влажности изопропанола 2 %, величина ΔС/Δt составляет всего 0,9 г/л на один градус; в 6 %-ном растворителе – 2,47 г/л; а при влажности 10 % эта величина составляет уже 4,02 г/л. Это позволяет использовать систему «изопропиловый спирт – вода» для перекристаллизации Тилорона с невысоким значением модуля по растворителю.

Поскольку растворимость вещества в обводненном изопропаноле значительна, было изучено влияние влажности растворителя на выход и качество продукта.

Результаты исследований показали улучшение качества продукта при увеличении влажности растворителя. (рисунок 2).

Рисунок 2 – Зависимость качества Тилорона от влажности растворителя

Существенное влияние влажность растворителя оказывает и на выход продукта (рисунок 3).

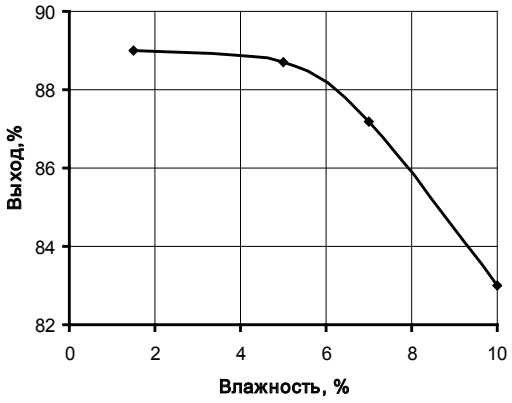


Рисунок 3 – Влияние влажности растворителя на выход продукта

При увеличении влажности наблюдается заметное снижение выхода тилорона.

Важным технологическим параметром, определяющим технико-экономические показатели производства, является количество растворителя, используемого в технологическом процессе. Изучено влияние количества растворителя на выход и качество продукта. Зависимость качества продукта от модуля приведена на рисунке 4.

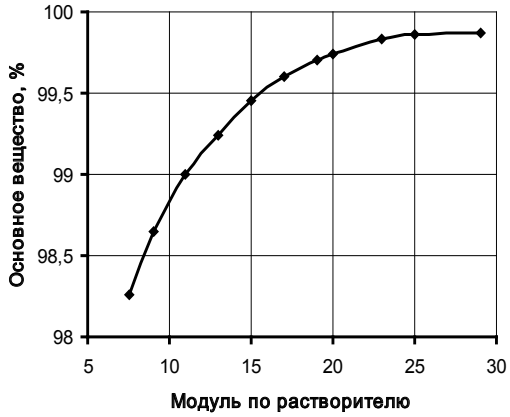


Рисунок 4 – Зависимость качества Тилорона от количества растворителя

Результаты эксперимента показали заметное влияние модуля по растворителю на качество препарата.

Выход продукта, в отличие от его качества, в гораздо меньшей степени зависит от количества растворителя, чем от его влажности (рисунок 5).

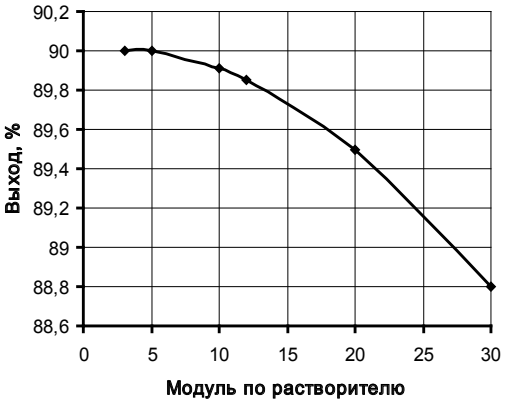


Рисунок 5 – Влияние количества растворителя на выход продукта

Таким образом, в результате исследований было установлено, что кристаллизация тилорона с модулем 12–15 при влажности системы 3–5 % позволяет получить качественную субстанцию с высоким выходом. При влажности изопропанола более 5 % снижается выход продукта, а при влажности менее 3 % – его качество. Уменьшение модуля ниже оптимальных значений приводит к ухудшению качества, а чрезмерное увеличение – к снижению выхода и увеличению расхода изопропилового спирта.

Отработку технологических режимов перекристаллизации проводили на опытно-промышленной установке, показанной на рисунке 6.

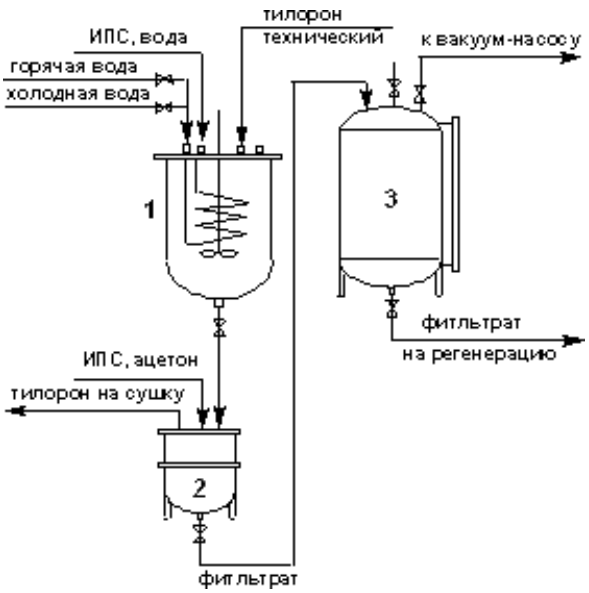


Рисунок 6 – Аппаратурно-технологическая схема установки для перекристаллизации Тилорона; 1 – реактор, 2 – вакуумный фильтр, 3 – сборник фильтрата

Опытно-промышленные испытания показали возможность применения способа в промышленном масштабе и подтвердили результаты лабораторных исследований (таблица 1).

Таблица 1 – Зависимость выхода и качества тилорона от количества и влажности растворителя

№ операции	Модуль по растворителю	Влажность Изопропанола, %	Выход,%	Содержание основного вещества,%
1	16,9	4,3	82,0	99,89
2	28,6	2,5	85,3	99,85
3	19,0	4,0	82,6	99,88
4	14,5	3,4	88,5	99,83
5	15,6	3,0	89,0	99,77
6	13,8	3,0	89,5	99,90
7	8,6	4,5	86,1	99,68
8	12,4	3,9	87,4	99,80
9	11,0	4,3	88,0	99,75

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Перекристаллизация тилорона при влажности 3,5 % с модулем по растворителю 15.

В химический стакан емкостью 100 мл заливают 85 мл изопропилового спирта, 2,4 мл воды очищенной, включают перемешивание и загружают 5,8 г технического тилорона с содержанием основного вещества 98,5 %. Реакционную массу нагревают до кипения на магнитной мешалке и выдерживают при перемешивании до полного растворения осадка. После растворения технического Тилорона раствор охлаждают до температуры 12–15 ºС на ледяной бане. Полученную суспензию фильтруют на вакуумной воронке через двойной бумажный фильтр. Осадок на фильтре промывают 10 мл ацетона и сушат в вакуумном сушильном шкафу при температуре 105ºС.

Получают 5,14 г Тилорона с содержанием основного вещества 99,85 % (выход 88,7%).

Перекристаллизация тилорона при влажности 5 % с модулем по растворителю 8

В химический стакан емкостью 100 мл заливают 85 мл изопропилового спирта, 3,5 мл воды очищенной, включают перемешивание и загружают 11 г технического Тилорона с содержанием основного вещества 98,5 %. Реакционную массу нагревают до кипения на магнитной мешалке и выдерживают при перемешивании до полного растворения осадка. После растворения технического Тилорона раствор охлаждают до температуры 12 – 15 ºС на ледяной бане. Полученную суспензию фильтруют на вакуумной воронке через двойной бумажный фильтр. Осадок на фильтре промывают 10 мл ацетона и сушат в вакуумном сушильном шкафу при температуре 105ºС.

Получают 9,68 г Тилорона с содержанием основного вещества 99,7 % (выход 87,5%).

Перекристаллизация тилорона при влажности 4 % с модулем по растворителю 12

В химический стакан емкостью 100 мл заливают 85 мл изопропилового спирта, 2,8 мл воды очищенной, включают перемешивание и загружают 7,32 г технического Тилорона с содержанием основного вещества 98,5 %. Реакционную массу нагревают до кипения на магнитной мешалке и выдерживают при перемешивании до полного растворения осадка. После растворения технического Тилорона раствор охлаждают до температуры 12–15ºС на ледяной бане. Полученную суспензию фильтруют на вакуумной воронке через двойной бумажный фильтр. Осадок на фильтре промывают 10 мл ацетона и сушат в вакуумном сушильном шкафу при температуре 105ºС.

Получают 6,14 г Тилорона с содержанием основного вещества 99,85 % (выход 89%).

Перекристаллизация тилорона при влажности 2 % с модулем по растворителю 20

В химический стакан емкостью 100 мл заливают 85 мл изопропилового спирта, 3,1 мл воды очищенной, включают перемешивание и загружают 7 г технического Тилорона с содержанием основного вещества 98,5 %. Реакционную массу нагревают до кипения на магнитной мешалке и выдерживают при перемешивании до полного растворения осадка. После растворения технического Тилорона раствор охлаждают до температуры 12–15ºС на ледяной бане. Полученную суспензию фильтруют на вакуумной воронке через двойной бумажный фильтр. Осадок на фильтре промывают 10 мл ацетона и сушат в вакуумном сушильном шкафу при температуре 105ºС.

Получают 6,51 г Тилорона с содержанием основного вещества 99,85 % (выход 89%).

Перекристаллизация тилорона на опытно-промышленной установке (таблица 1, пример 4)

В стеклянный реактор емкостью 0,1 м^3 (поз. 1, рисунок 6) заливают 85 л изопропилового спирта, 2,3 л воды очищенной, включают перемешивание и загружают 6 кг технического Тилорона с содержанием основного вещества 98,5 %. Включают перемешивание, в

змеевик реактора подают горячую воду и нагревают реакционную массу до кипения. Реакционную массу выдерживают при перемешивании до получения прозрачного раствора. После этого перекрывают подачу теплоносителя в змеевик реактора и подают холодную воду. Раствор охлаждают до температуры 15ºС и останавливают мешалку реактора. Полученную суспензию фильтруют на эмалированном вакуумном фильтре (поз. 2), заправленном полипропиленовой тканью и двумя слоями фильтровальной бумаги. Фильтрат собирают в сборнике емкостью 0,1 м^3 (поз. 3), сливают в переносные емкости и направляют на регенерацию изопропилового спирта. Осадок на фильтре промывают 10 л ацетона, отжимают вакуумом и передают на сушку. Промывной раствор собирают в сборнике (поз. 3), сливают в переносные емкости и направляют на регенерацию.

После сушки под вакуумом при температуре 105ºС получают 5,31 кг Тилорона с содержанием основного вещества 99,83 % (выход 88,5%).

ВЫВОДЫ

Изучена кристаллизация Тилорона в системе «изопропиловый спирт – вода», установлено влияние параметров растворителя на выход и качество препарата.

Показана возможность использования водных растворов изопропилового спирта для практического применения в технологическом процессе очистки Тилорона.

Определен оптимальный технологический режим перекристаллизации, позволяющий получать лекарственную субстанцию, соответствующую требованиям нормативного документа.

Разработан новый способ перекристаллизации Тилорона.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mayer, G.D. Tilorone Hydrochloride: Mode of Action / G.D. Mayer and R.F. Krueger // Science. 1970. – Vol. 169. – P. 1214 – 1215.

2. Николаева, И.С. Синтез и противовирусная активность тилорона и его аналогов / И.С. Николаева [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. –1988. – № 7. – С. 977 – 979.

3. Munson, A. B. Effect off Tilorone Hydrochloride and Congeners on Reticuloendothelial System, Tumors, and the Immune Response / A.B. Munson [et al] // Cancer Research. – 1972. – Vol. 32. – P. 1397 – 1403.

4. Пат. 2144331 РФ, МПК7 A 61 B 17/24. Способ лечения хронического гиперпластического ларингита / Е.В. Демченко [и др.]. – № 98120237/14; заявлено 05.11.1998; опубл. 20.01.2000.

5. Пат. 2343914 РФ, МПК A 61 K 31/352, A 61 P 17/00. Способ лечения атопического дерматита / Н.И. Косякова. – № 2007114449/14; заявлено 18.04.2007; опубл. 20.01.10, Бюл. №

6. Andrews, E. R. Bis-Basic-Substituted Polycyclic Aromatic Compounds. A New Class of Antiviral Agents. 2. Tilorone and Related Bis-Basic-Ethers of Fluorenone, Fluorenol, and Fluorene / E.R. Andrews [et al.] // J. Med. Chem. – 1974. – Vol. 17. – No. 8. – P. 882 – 886.

7. Пат. 3592819 США, МПК C 07 D 29/36. Bis-basic ethers and thioethers of fluorenone, fluorenol and fluorene / Roberrt W. Fleming [et al.]. – No. 788038; заявлено 30.12.1968; опубл. 13.07.1971.

8. Пат. 3869496 США, МПК C 07 C 69/76, C 07 C 121/78. 2,7-Bis-basic ethers and ethers of 9-benzylidenefluorence / Edwin R. Andrews [et al.]. – No. 317138; заявлено 21.12.1972; опубл. 04.03.1975.

9. Пат. 3947593 США, МПК2 A 61 K 31/135. Pharmaceutically useful bis-amine derivatives / Irving Shemano. – No. 370290; заявлено 15.06.1973; опубл. 30.03.1976.

10. Общие санитарные правила при работе с метанолом. ОСП 4132-86; введ. 14.07.86. / Сборник важнейших официальных материалов по санитарным и противоэпидемиологическим вопросам. Т. I .Санитарные правила и нормы (СанПиН), гигиенические нормативы и перечень методических указаний и рекомендаций по гигиене труда. Ч. 1. – М.: МП «Papor», 1991. – 400 с.

Крюков Юрий Андреевич, начальник производства Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук (ИПХЭТ СО РАН), г. Бийск, ул. Социалистическая, 1, 659322, e-mail: ipcet@mail.ru

Сысолятин Сергей Викторович, д.х.н., доцент, директор, Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук (ИПХЭТ СО РАН), г. Бийск, ул. Социалистическая, 1, 659322, e-mail: ipcet@mail.ru.