

УДК 547.581.2:547.583.5

*В.О.ОРИДОРОГА, д-р фармац. наук, проф., Є.Я.ЛЕВІТИН, д-р фармац. наук, проф.,  
О.П.ШМАТЕНКО, канд. фармац. наук, доц.*

*Національний фармацевтичний університет,  
Українська військово-медична академія*

## **ПРОМИСЛОВА ТЕХНОЛОГІЯ ОДЕРЖАННЯ КАЛІЄВОЇ СОЛІ 2,4-ДИХЛОРБЕНЗОЙНОЇ КИСЛОТИ**

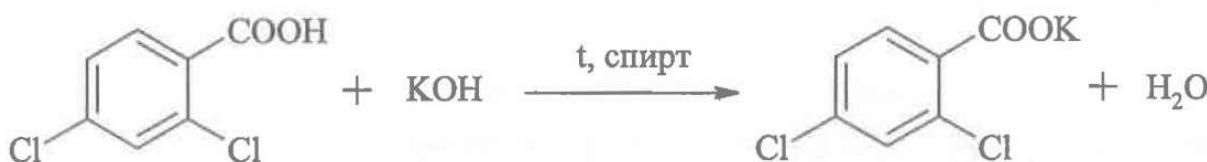
**Ключові слова:** промислова технологія, калієва сіль 2,4-дихлорбензойної кислоти, дослідно-промисловий регламент

Як лікарська субстанція калієва сіль 2,4-дихлорбензойної кислоти (К-2,4-ДХБК) запропонована в таблетованій лікарській формі під назвою «Анальбен» для купірування болю різного генезу (головний, зубний, міалгія, радикуліт та ін.) і для

лікування захворювань, які супроводжуються запальними процесами (артрити, ревматизм, остеохондроз та ін.) [1]. Доклінічні дослідження субстанції К-2,4-ДХБК, проведені в ЦНІЛ НФаУ, свідчать, що в дозах від 0,001 до 0,01 г вона не токсична, виявляє виражену периферичну анальгетичну дію, що перевищує активність анальгіну в 460 разів, а вольтарену – в 40 разів. Основні результати клінічних випробувань «Аналъбену» в таблетках по 0,01 г, проведені на кафедрі клінічної фармації НФаУ, в українському НДІ ортопедії і травматології (м. Київ), НДІ ортопедії і травматології (м. Харків), Інституті терапії АМН (м. Харків) свідчать, що препарат не зумовлює психічної та фізіологічної залежності, не має побічних ефектів, не впливає на перебіг супутніх захворювань, не взаємодіє з препаратами інших фармакологічних груп, купірує бальовий синдром на  $2,7 \pm 0,9$  доби, легко переноситься. Ці властивості препарату разом з простотою технології його одержання, яка буде розглянута нижче, надають йому перевагу над аналогічними за дією препаратами [2].

К-2,4-ДХБК – це білий або майже білий кристалічний порошок без запаху і смаку, з температурою плавлення 252–256 °C, добре розчинний у воді, розчинний у спиртах, pH його 1 % водного розчину перебуває в межах 6–7. Втрата маси при висушуванні не повинна перевищувати 4 %, вміст основної речовини у висушенні субстанції не менше ніж 99 %.

Одержану К-2,4-ДХБК реакцією нейтралізації 2,4-дихлорбензойної кислоти калію гідроксидом (КОН) за схемою:



Технологічний процес одержання К-2,4-ДХБК складається з двох стадій: ТП-1. Одержання К-2,4-ДХБК і ПО-1. Переробка спиртових маточників. У свою чергу, стадія ТП-1 включає дві операції: ТП-1.1. Приготування спиртового розчину КОН і ТП-1.2. Одержання К-2,4-ДХБК.

Одержання готового продукту, що відповідає вимогам аналітичної нормативної документації, забезпечується суворим дотриманням технологічних параметрів у наведеній нижче послідовності на устаткуванні, апаратурна схема якого представлена на рисунку.

### ТП-1 Одержання К-2,4-ДХБК

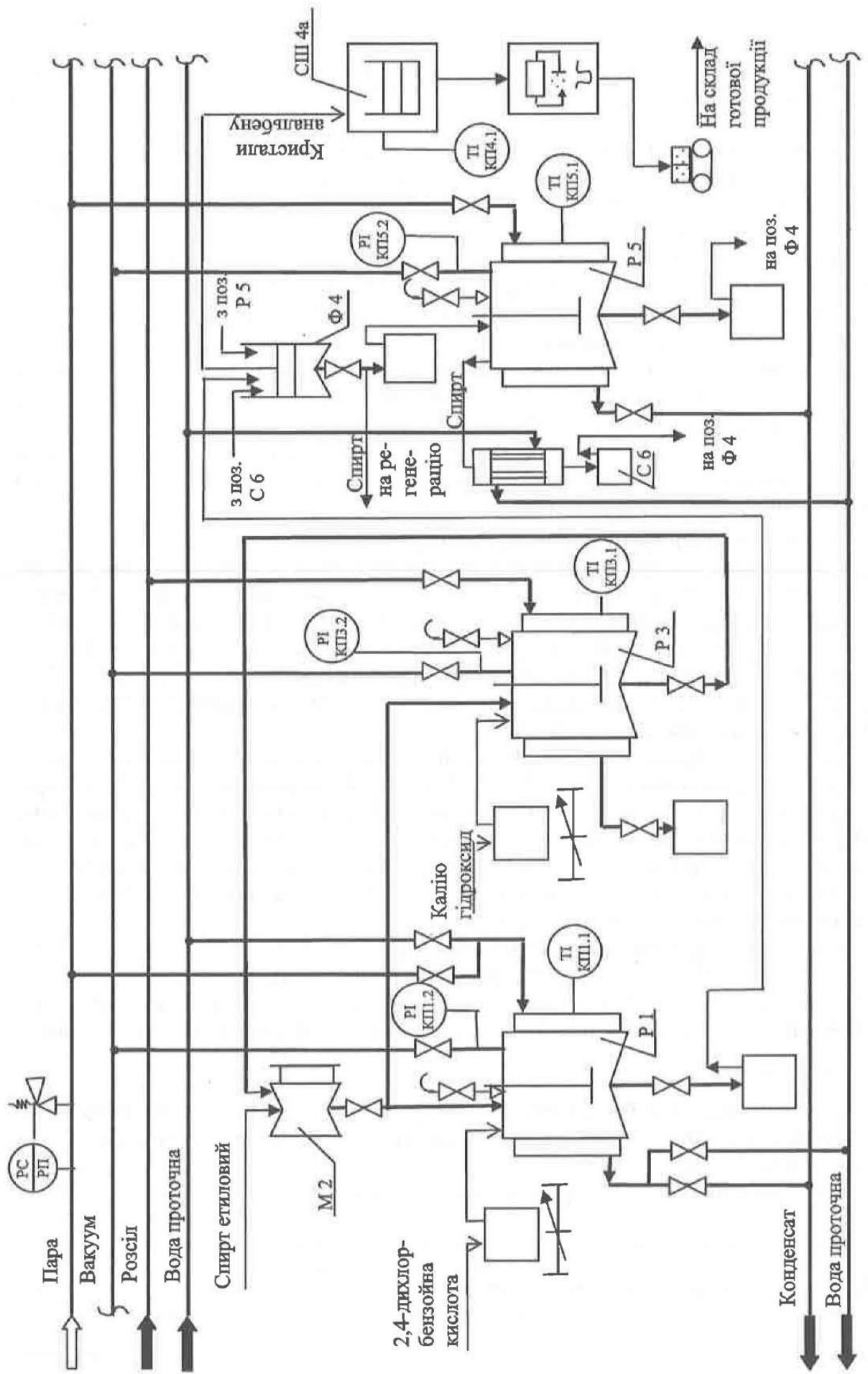
#### ТП-1.1 Приготування спиртового розчину КОН

До реактора (поз. Р 3) за допомогою технічного вакуума через мірник (поз. М 2) завантажують 5 л спирту етилового і пуском розсолу в сорочку реактора з включеною мішалкою охолоджують масу до температури 10–15 °C. Потім через люк реактора невеликими порціями завантажують 0,93 кг КОН (0,79 кг у перерахунку на 100 % речовини). Завантаження ведуть таким чином, щоб температура не перевищувала 50 °C.

Після закінчення завантаження подачу розсолу припиняють, масу розмішують протягом 40–60 хв до повного розчинення кристалів КОН (проба піпеткою з дна реактора). Приготовлений спиртовий розчин КОН використовують на операції одержання К-2,4-ДХБК.

#### ТП-1.2 Одержання К-2,4-ДХБК

До реактора (поз. Р 3) через мірник (поз. М 2) за допомогою технічного вакуума завантажують 16 л спирту етилового, а через люк реактора – 2,8 кг (2,74 кг у перерахунку на 100 % речовини) 2,4-дихлорбензойної кислоти (ДХБК). Вмикають мішалку і пуском пари в сорочку реактора нагрівають його вміст до температури 50–60 °C. При досягненні вказаної температури масу перемішують 40–60 хв до одержання прозорого розчину (проба піпеткою з дна реактора). За наявності осаду



Апаратура схема виробництва калю 2,4-дихлорбензоату

перемішування і нагрівання продовжують ще протягом 20–30 хв при температурі 50–60 °С.

Після закінчення витримування до одержаного розчину ДХБК додають з реактора (поз. Р 3) приготовлений спиртовий розчин КОН протягом 15–20 хв, підтримуючи температуру реакційної маси 50–60 °С (можливе розігрівання маси до температури 15–20 °С).

Закінчивши витримування, закривають пару і пуском води в сорочку реактора охолоджують реакційну масу до температури 20–25 °С. При цьому випадає кристалічний осад К-2,4-ДХБК. При періодичному перемішуванні кристалізацію проводять при температурі  $20 \pm 5$  °С протягом 3–4 год.

Масу, що виділилася, К-2,4-ДХБК передають на нутч-фільтр (поз. Ф 4), упакований двома шарами бязі, і ретельно віджимають, маточники в кількості 19–21 л збирають із збірника. Віджатий осад промивають двічі по 2,5 л спирту етилового, маточники направляють також у збірник. Добре віджатий осад знімають з нутч-фільтра і викладають тонким шаром на лотки, які поміщають у сушильну шафу (поз. 4а), де висушують протягом 6–8 год при температурі 50–60 °С. Показник втрати маси після висушування має не перевищувати 4 %.

Закінчивши сушіння, лотки з осадом К-2,4-ДХБК охолоджують до температури 20–25 °С. При цьому одержують 2,7–2,8 кг К-2,4-ДХБК, що становить 79,4 % від теоретичного виходу з розрахунку на ДХБК.

### **ПО-1.1 Регенерація спиртових маточників**

Регенерацію спиртових маточників здійснюють на устаткуванні, що складається з перегонного куба, прямого холодильника і приймача для спирту-відгону. Спиртовий маточник завантажують у перегінний куб, пуском пари в його сорочку нагрівають вміст до температури 78 °С і відганяють спирт у збірник відгону. Досягнувши температури 82 °С, перегонку припиняють. Усього одержують 17,5 л (15,8 кг) спирту-відгону, який може бути використаний на промивання К-2,4-ДХБК, що виділяється з кубового залишку.

Закінчивши відгонку, закривають пару і масу залишають самоохолоджуватися. При цьому додатково випадає К-2,4-ДХБК, яку в кількості 0,30–0,33 кг переносять на нутч-фільтр і ретельно віджимають. Осад на фільтрі промивають тричі по 0,3 л спирту-відгону і знову віджимають. Промитий осад сушать, як описано вище. Одержану 0,3 кг К-2,4-ДХБК, яку приєднують до основного продукту.

Загальний вихід готового продукту – 3,0–3,1 кг, що становить 88 % від теоретичного з розрахунку на 2,4-ДХБК.

Вищеписаний технологічний процес одержання К-2,4-ДХБК здійснено у виробничих умовах ДП «Завод хімічних реагентів» НТК «Інститут монокристалів» НАН України. Одержаній продукт повністю відповідав вимогам розробленого проекту аналітичної нормативної документації, основні з яких викладені вище.

## **Висновки**

1. Розроблена і пройшла успішну перевірку в промислових умовах ДП «Завод хімічних реагентів» НТК «Інститут монокристалів» НАН України технологія одержання К-2,4-ДХБК.

2. Розроблено дослідно-промисловий регламент.

1. Левітін Е.Я. Синтез і біологічна активність похідних галогенбензойних кислот та створення на їх основі акридинів: Автореф. дис. канд. фармац. наук. – Харків, 2004. – 372 с.
2. Пат. 2101011 РФ. ЛЕКИ 6А61К 01/19, 9/20. Засоби, що володіють анальгетичною дією / Е.Я.Левітін, В.І.Кабачний, Л.В.Яковлєва, В.П.Черних (Україна). – 94004615: заявлене 00.02.94; Опубл. 10.01.98. – Бюл. №1.

Надійшла до редакції 15.04.2008.

*B.A.Oridoroga, E.Ya.Levitin, A.P.Shmatenko*

ПРОМЫШЛЕННАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ КАЛИЕВОЙ СОЛИ  
2,4-ДИХЛОРБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ

**Ключевые слова:** промышленная технология, калиевая соль 2,4-дихлорбензойной кислоты, опытно-промышленный регламент

Разработана и осуществлена промышленная технология получения калиевой соли 2,4-дихлорбензойной кислоты. Разработан опытно-промышленный регламент на ее получение.

*V.A.Oridoroga, Ye.Ya.Levitin, A.P.Shmatenko*

INDUSTRIAL TECHNOLOGY OF POTASSIUM SALT  
OF 2,4-DIHLORBENZOIC ACID PREPARATION

**Key words:** industrial technology, potassium salt of 2,4-dihlorbenzoic acid, experimental-industrial regulation

S U M M A R Y

Industrial technology of potassium salt of 2,4-dihlorbenzoic acid preparation is developed and carried out. Experimental-industrial regulation on its preparation is developed.