

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Тольяттинский государственный университет»

Институт химии и энергетики
(наименование института полностью)

Кафедра «Химическая технология и ресурсосбережение»
(наименование)

18.04.01 Химическая технология
(код и наименование направления подготовки)

Химия и технология продуктов органического и нефтехимического синтеза
(направленность (профиль))

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА (МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ)

на тему Синтез и разработка принципиальной технологической схемы получения
LSD1 ингибитора

Студент

Т.В. Гереженко
(И.О. Фамилия)

(личная подпись)

Научный
руководитель

к.п.н., доцент, М.В. Кравцова
(ученая степень, звание, И.О. Фамилия)

Тольятти 2021

Содержание

	Стр.
Перечень сокращений и обозначений.....	3
Введение.....	4
1 Литературный обзор	8
1.1 Биологическая значимость пиримидинов	8
1.2 Способы получения пиримидинов.....	9
1.3 Технологии производства действующих компонентов лекарственных препаратов	31
2 Синтетический подход к получению целевого соединения	60
2.1 Синтез производного (3,4,5-триметоксифенил) пиримидина.....	60
3 Разработка принципиальной технологической схемы производственного процесса.....	63
3.1 Материальный баланс производства	63
3.2 Технологическая схема производства	75
3.3 Расчет размеров реакторов	78
4 Расчет экономической эффективности производства.....	84
Заключение	98
Список используемой литературы и используемых источников.....	100

Перечень сокращений и обозначений

В данной работе применяются следующие термины:

АФИ	активный фармацевтический ингредиент
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
ДМФА	диметилформамид
НИЛ	научно исследовательская лаборатория
СВЧ	сверхвысокая частота
ФГС	функциональные гетероциклические соединения
ЭМТ	эпителиально-мезенхимальный переход
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
LSD1	лизин специфическая деметилаза

Введение

Актуальность и научная значимость настоящего исследования

Лизин специфический фермент деметилазы LSD1 регулирует функцию гистоновых белков в клетках посредством деметилирования специфических аминокислотных остатков лизина. Являясь сверхэкспрессированным при различных видах рака, LSD1 рассматривается как проверенная мишень при лечении различных видах опухолевых заболеваний.

К сегодняшнему дню регуляция функций гистоновых белков были изучены в течение длительного времени. Широкое изучение процесса метилирования было изучено только в последние 15 лет. До 2004 года метилирование гистонов считалось необратимой реакцией до LSD1, которая официально подтвердила метилирование гистонов обратимым процессом. Революционное открытие дало новые исследовательские идеи для развития гистоновых модификаций в эпигенетике [8]. Известно, что LSD1 сверхэкспрессируется при многих видах рака: рак легких и мочевого пузыря, нейробластомы и рак молочной железы. Некоторые ингибиторы LSD1 были синтезированы и оценены в доклинических исследованиях.

Гетероциклические соединения широко распространены в природе и имеют большое значение для жизни, поскольку их структурные субъединицы присутствуют во многих природных продуктах, таких как витамины, гормоны и антибиотики; следовательно, они привлекли значительное внимание при разработке биологически активных молекул и передовой органической химии. Также в семействе гетероциклических соединений азотсодержащие гетероциклы являются важным классом соединений в медицинской химии и вносят вклад в общество с биологической и промышленной точек зрения [8]. Соединения, содержащие пиримидиновое ядро, проявляют широкий спектр фармакологической активности. В дополнение к этому, различные аналоги пиримидинов обладают антибактериальными, противогрибковыми, противовоспалительными,

обезболивающими, гипотензивными, жаропонижающими, противовирусными, противодиабетическими, противоаллергическими, противосудорожными, антиоксидантными, антигистаминными, и противоопухолевыми свойствами, а также действуют как блокаторы кальциевых каналов [8]. Поиск мощных и специфических фармакологических ингибиторов LSD1, имеющих ферментативную активность, является важнейшей задачей современной медицинской химии, разработка технологической схемы их производства и расчет материального баланса процесса является актуальной задачей.

Объект исследования: промышленное производство целевого (3,4,5-триметоксифенил)-пиримидина.

Предмет исследования: синтез производного (3,4,5-триметоксифенил)-пиримидина двухстадийным методом.

Цель: синтез производного (3,4,5-триметоксифенил)-пиримидина и разработка принципиальной технологической схемы его производства в мультиграммовых количествах.

Гипотеза исследования состоит в предположении возможности промышленного получения (3,4,5-триметоксифенил)-пиримидина.

Для успешной реализации цели были сформулированы следующие задачи:

- Провести анализ способов получения пиримидинов.
- Провести синтез целевого пиримидина.
- Рассчитать материальный баланс процесса получения производного (3,4,5-триметоксифенил)-пиримидина.
- Разработать принципиальную технологическую схему процесса получения производного (3,4,5-триметоксифенил)-пиримидина.
- Предложить реактор для производства целевого пиримидина.
- Рассчитать экономическую эффективность процесса получения производного (3,4,5-триметоксифенил)-пиримидина.

Теоретико-методологическую основу исследования составили научные работы зарубежных ученых в области исследования методов получения производных пиримидина.

Методы исследования: анализ литературных источников, аналитические исследования, расчеты технологических процессов и оборудования. В работе были использованы такие методы, как высокоэффективная жидкостная хроматография и спектроскопия ядерного магнитного резонанса.

Опытно-экспериментальная база исследования: исследования, описанные в данной работе, проводились в НИЛ «Функциональные-гетероциклические соединения», НИЛ «Физико-химические методы анализа» и НИЛ «Медицинская химия низкомолекулярных ингибиторов киназ» Института химии и энергетики Тольяттинского государственного университета.

Научная новизна исследования:

– Синтез принципиально нового производного (3,4,5-триметоксифенил)-пиримидина.

– Предложение принципиальной технологической схемы производства целевого соединения.

Теоретическая значимость исследования заключается в анализе и систематизировании научных работ по существующим методам синтеза производных пиримидина и предложении принципиальной технологической схемы производства целевого соединений.

Практическая значимость исследования заключается в предложении оптимизированных условий синтеза производных пиримидина, в синтезе новой структуры (3,4,5-триметоксифенил)-пиримидина и в предложении технологии серийного производства целевого соединения в мультиграммовых количествах.

Достоверность и обоснованность результатов исследования обеспечивались на основании результатов экспериментальных исследований.

Личное участие автора в организации и проведении исследования состоит в поиске и анализе научной литературы по теме исследования, подготовке и проведении экспериментальной части исследования, расчете и проектировании технологической части работы, и формулировке выводов.

Апробация и внедрение результатов велась в течение всего исследования. Результаты докладывались на Всероссийской студенческой научно-практической междисциплинарной конференция «Молодежь.Наука.Общество», Тольятти.

На конференции представлен доклад по теоретической и практической частям диссертационной работы. По результатам конференции были опубликованы тезисы в сборнике конференции: Гереженко Т.В. Синтез и разработка принципиальной технологической схемы производства ингибитора LSD1 // Сборник конференции «Молодежь.Наука.Общество». 2021. С. 695–698.

На защиту выносятся:

– Предложение по синтезу нового производного (3,4,5-триметоксифенил)-пиримидина двухстадийным методом: в качестве первой стадии проводилось алкилирование тиомочевины с соответствующим бензилхлоридом в этиловом спирте, на второй стадии - реакция трехкомпонентной циклизации изотиурониевой соли, полученной на первой стадии, 3,4,5-триметоксибензальдегида и этилцианоацетата в условиях основного катализа (карбонат калия).

– Предложение принципиальной технологической схемы производства производного (3,4,5-триметоксифенил)-пиримидина.

Структура магистерской диссертации.

Работа состоит из введения, 4 разделов, заключения, списка используемой литературы и используемых источников (85 источников) и содержит 49 рисунков, 39 схем, 13 таблиц, 40 формул. Основной текст работы изложен на 107 страницах.

1 Литературный обзор

1.1 Биологическая значимость пиримидинов

Исследования гетероциклических соединений составляют около 50% всех современных исследований в области органической химии. Основная причина в том, что гетероциклические структуры каким-то образом являются основой многих разработанных или разрабатываемых продуктов в различных областях, включая агрохимическую, медицинскую и ветеринарную химию. В медицинской химии среди известных гетероциклических соединений пиримидины (рисунок 1) являются одними из наиболее важных, поскольку проявляют замечательную фармакологическую активность. Пиримидины являются важными составляющими всех клеток и, следовательно, всего биологического живого вещества. С химической точки зрения изучение пиримидинов началось в 1884 г. Пиннером, который синтезировал производные пиримидина путем конденсации этилацетоацетата с амидинами. По структуре пиримидин аналогичен пиридину, при этом один атом углерода заменен на атом азота. По сравнению с пиридином, N-алкилирование и N-окисление для пиримидинов более трудны. Кроме того, пиримидины менее основные, чем пиридин. Значение pK_a для протонированного пиримидина составляет 1,23 по сравнению с 5,30 для пиридина.



Рисунок 1 – Структура пиримидина

Производные пиримидина составляют разнообразную и интересную группу лекарств, которые чрезвычайно важны по своей биологической активности. Многие пиримидиновые каркасы были разработаны и

использованы медицинскими химиками для разработки новых терапевтических средств с широким спектром фармакологической активности, включая антипролиферативную, противовирусную, противоопухолевую, противовоспалительную, антибактериальную, противогрибковую, анти- β -глюкуронидазу, антиальцгеймеровскую и антибактериальную, антитуберкулярные свойства. Кроме того, пиримидиновое кольцо содержится в таких витаминах, как тиамин, рибофлавин, барбитон и фолиевая кислота (рисунок 2) [51].

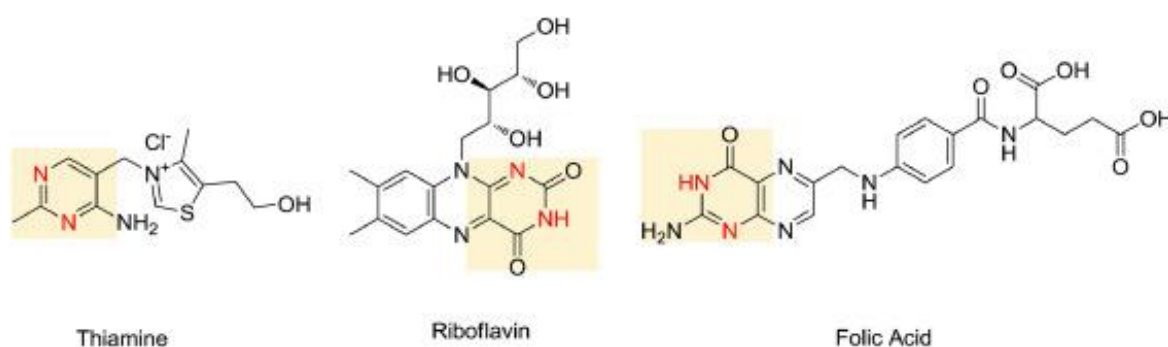


Рисунок 2 – Структура витаминов, содержащих пиримидиновый фрагмент

1.2 Способы получения пиримидинов

В большинстве этих реакций именно азот мочевины, тиомочевины, изотиомочевины или амидина является нуклеофилом для добавления к соответствующим образом расположенному электрофильному углероду. Условия, которые усиливают электрофильный характер углерода или нуклеофильность азота, способствуют циклизации. Чаще всего на эту циклизацию влияет добавление азота к электрофильному β -углероду акцептора Майкла, и она может выполняться в кислотных или основных условиях. «Синтетически этот подход обычно используется для синтеза карбоциклических нуклеозидов и других *N*-1-замещенных урацилов 3, где вновь созданная связь находится между позициями урацила *N*-1 и *C*-6. Синтез исходных *N*-ацилмочевин 2 достигается реакцией амина с 3-метокси-

или 3-этокси-2-пропенилизоцианатом 1, и улучшенный синтез последнего реагента означает, что общий синтез от амина до производного урацила может быть достигнут довольно эффективно. Закрытие кольца обычно выполняется с использованием кислотного катализа (схема 1)» [44], [80].

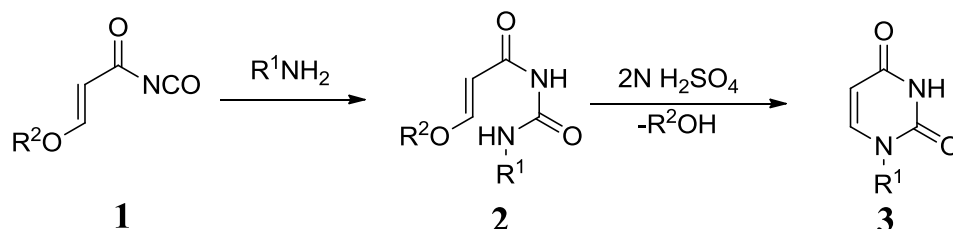


Рисунок 3 – Схема 1

1.2.1 Синтез цикла из двух компонентов, соединенных через первый и пятый кольцевые атомы

В большинстве реакций одним компонентом атома является N-1, N-3 или C-2.

N-1 или N-3 атом в циклизации

В этой синтетической стратегии образование кольца обычно осуществляется реакцией исходного соединения с аммиаком или первичным амином. Новый путь к 3-замещенным 3Н-пиримидин-4-онам 6 включает циклизацию энамидных эфиров 4, полученных из β-кето-эфиров, с триметилалюминием (схема 2) и первичными аминами [11]. Реакция протекает через промежуточное звено оксазинона 5, которое подвергается открытию кольца и последующему закрытию кольца в результате реакции с первичным амином. Можно использовать как алифатические, так и ароматические первичные амины.

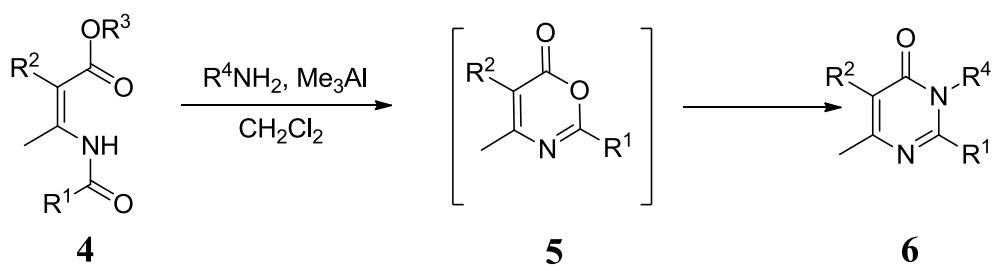


Рисунок 4 – Схема 2

С-2 атом в циклизации

Этот подход обычно используется для синтеза восстановленных пиримидинов из 1,3-пропандиаминов [49], [25], и более ранние примеры этого подхода были рассмотрены. Циклические гуанидины, циклические мочевины и циклические тиомочевины представляют собой частые мишени и в настоящее время разработаны процедуры с использованием СВЧ для синтеза как циклических мочевины, так и циклических тиомочевины [5], [16], [30], [37], [65]. Например, реакция 1,3-пропандиамина 7 с мочевиной 8 при микроволновом облучении с использованием оксида цинка в качестве катализатора дала 99%-ный выход тетрагидро-2(1H) - пиримидинона 9 (схема 3) [47].

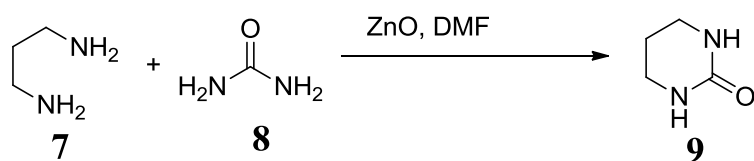


Рисунок 5 – Схема 3

Реакция 2-замещенных 1,3-пропандиаминов 10 с дисульфидом углерода с последующим замыканием кольца в микроволновых условиях дала 2-пиримидинтионы 12 (схема 4), в то время как реакция тех же

диаминов с бромистым цианогеном в однократной микроволновой процедуре дала циклические гуанидины **14** (схема 5) [73].

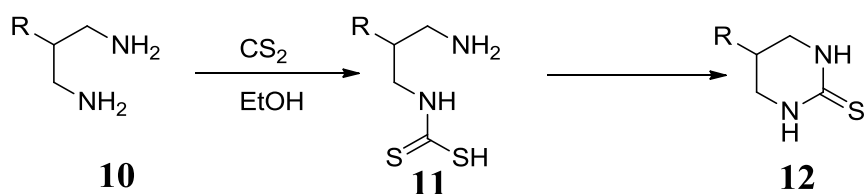


Рисунок 6 – Схема 4

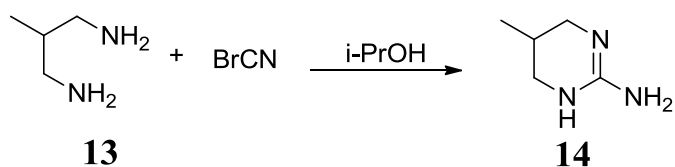


Рисунок 7 – Схема 5

C-4/C-6 атом в циклизации

Использование веществ, имеющих активный C-4 или C-6 атом в качестве реагентов не является обычным путем синтеза пиримидина, хотя в примере этого подхода 4-арил-2-хлорпиримидины **16** были получены из ацетофеноновых цианоиминов **15** (схема 6), где углерод C-6 поступал из ДМФА через реагент Вильсмайера [56].

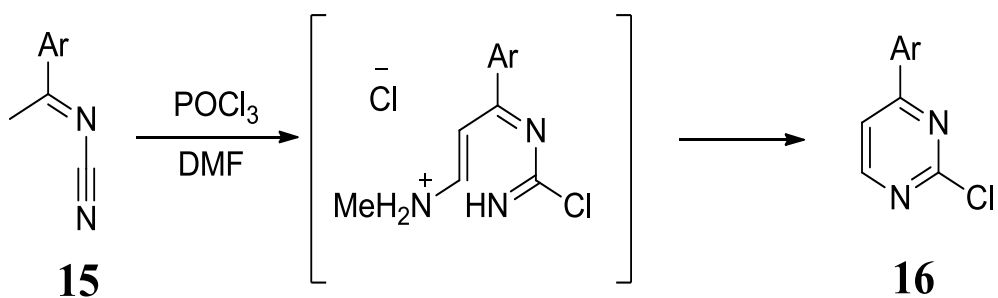


Рисунок 8 – Схема 6

1.2.2 Синтез цикла из двух компонентов, соединенных через второй и четвертый кольцевые атомы

Синтез из компонентов N (2) + C (2)

«В этом подходе четырехатомная единица представляет собой ненасыщенный β-аминоэфир, α-амино нитрил, α-аминоамид или эквивалентную структуру, а двухатомная единица может быть множеством различных видов. Недавний пример включает образование 2-трихлорметил- и 2-трифторметилпиримидинов 18 путем термической реакции соответствующих нитрилов с аминоазабутадиеном 17 (схема 7)» [5], [80].

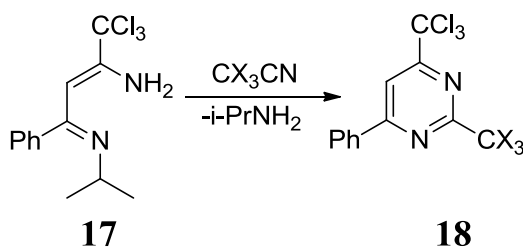


Рисунок 9 – Схема 7

Синтез из компонентов N(3)-C(4)

«Новый путь к 4-замещенным пиримидинам включает конденсацию нитрилов с N-виниламидами, которые активируются трифторметансульфоновым ангидридом и 2-хлорпиридином. Метод иллюстрируется синтезом 4-циклогексил-2,5-дифенилпиримидина 21 из N-стирилбензамида 19 и циклогексанкарбонитрила 20 (схема 8)» [6], [80].

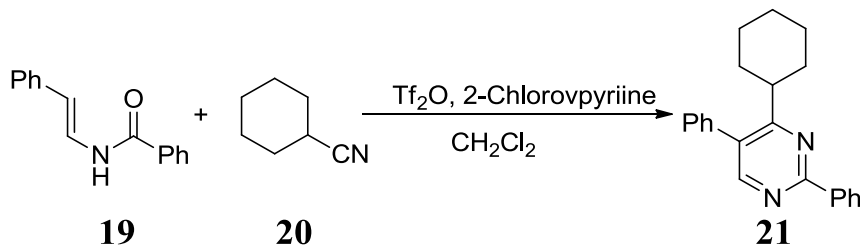


Рисунок 10 – Схема 8

Синтез из компонентов C(4)+C(5)

Циклоприсоединение [4+2] кетенов 22 с 1,3-дизабутадиенами 23 в настоящее время является хорошо известным путем к 5,6-дигидро-4-пиримидинонам 24 (схема 9) [9].

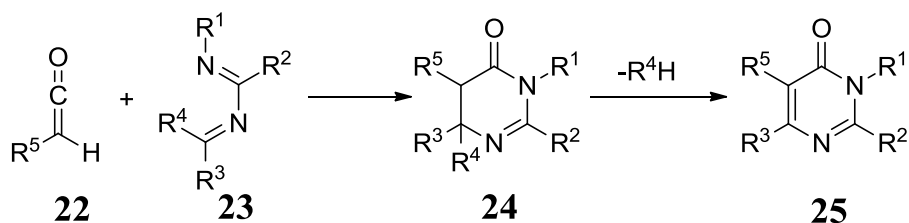


Рисунок 11 – Схема 9

S-метилаза- и диазацидиййодиды, легко полученные реакцией тиоамидов с йодистым метилом, были введены в качестве стабильных и универсальных реагентов для получения различных производных пиримидина [7], [47], [58], [67]. Например, реакция диазацидийов 26 с диметилацетилендикарбоксилатом дала пиримидин-4,5-дикарбоксилаты 27 (схема 10) [45]. Реакция изомерных диазацидийов 28 с кетенами дала 3-замещенные 2-метилтио-4-пиримидиноны 29 (схема 11) [7].

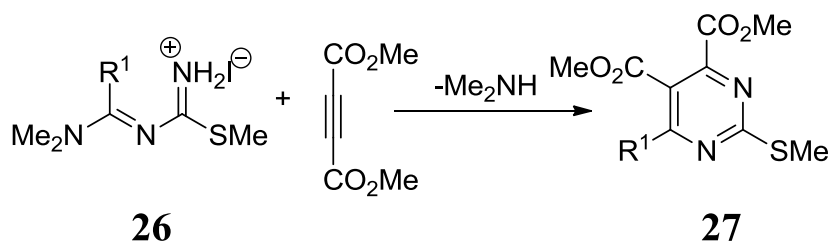


Рисунок 12 – Схема 10

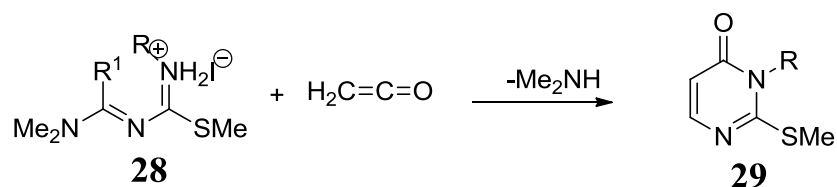


Рисунок 13 – Схема 11

Моноазидаиновая соль 30 вступает в реакцию с изотиоцианатами с образованием 1-замещенных 4-метилтио-2-пиримидинтионов 31 (схема 12) [66], [67], и при использовании гликозилизотиоцианатов образуются аналоги пиримидиновых нуклеозидов. «Реакция с арилизоцианатами протекала аналогично с получением 1-арил-4 - метилтио-2-пиримидинонов, но для получения аналогичных 1-алкил-2-пиримидинонов 33 потребовалась двухэтапная процедура с алкилизотиоцианатами» [66], [67], [80].

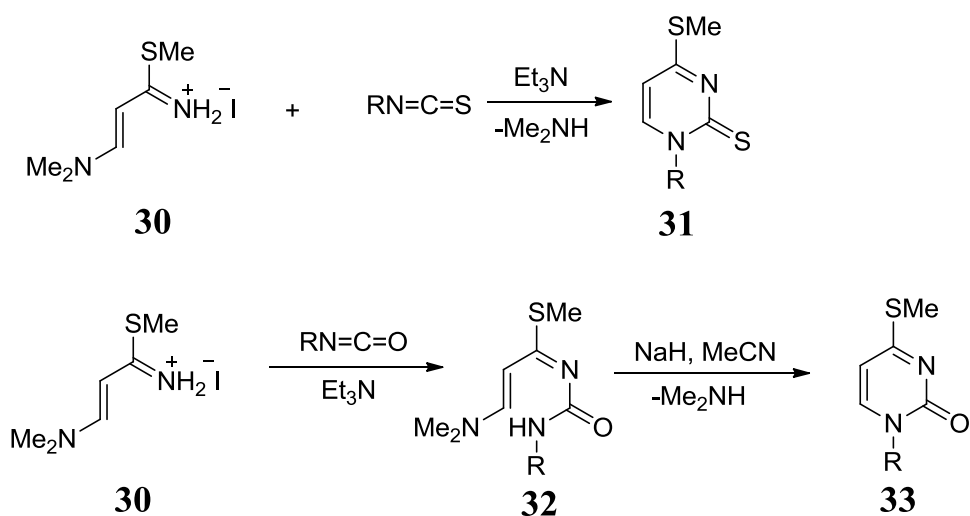


Рисунок 14 – Схема 12

1.2.3 Синтез цикла из двух компонентов с тремя кольцевыми атомами

Это, безусловно, самый важный путь для получения пиримидинов. Пути получения можно разделить на два основных класса: комбинация N(1)–

C(2)–N(3) с компонентом C(4)–C(5)–C(6) и комбинация C(2)–N(3)–C(4) с компонентом C(5)–C(6)–N(1).

Комбинация N(1)-C(2)-N(3) + C(4)-C(5)-C(6)

Традиционно кольцевые атомы в 3-углеродном компоненте являются производными 1,3-дикарбонила, но в последнее время использование алкинилкетонов стало более распространенным. Для производного 1,3-дикарбонила оксо-группой может быть группа альдегида, кетона, сложного эфира или эквивалентов, таких как амид или нитрил, в любой комбинации. Компонент N(1)–C(2)–N(3) чаще всего представляет собой амидин, гуанидин, мочевины или тиомочевины или их эквиваленты [73], [74].

β -Диальдегиды, α -альдегидокетоны и β -дикетоны

Малоновый альдегид нестабилен и поэтому используется в качестве его диацетала, 1,1,3,3-тетраметоксипропана 36, в реакциях с гидрохлоридами амидина 35 (схема 13) [75].

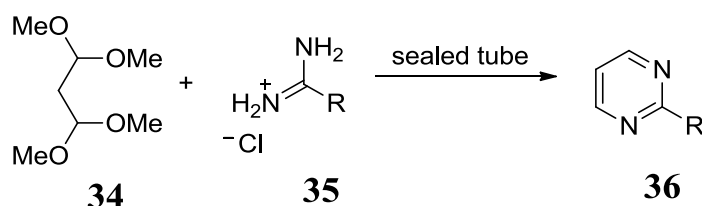


Рисунок 15 – Схема 13

Замещенные малоновые диальдегиды образуют пиримидины, замещенные в 5-положении алкильным, арильным, гало-или гетерозаместителем. Пиримидин не замещен в 4- и 6-положениях. β -Диальдегидные эквиваленты часто используются в этих реакциях, например, 3-алкокси - или 3-аминоакролеины. «С альдегидокетонами пиримидин несет заместитель в 4- или 6-положении. Формильная группа в кетоне обычно маскируется как алкоксиметиленкетон или как аминометиленкетон. Обычно используемая процедура включает получение диметиламинометиленкетона

38 реакцией метилкетона 37 с димилацеталем ДМФ и последующую реакцию с амидином или гуанидином с образованием целевого пиримидина 39 (схема 14)» [60], [80].

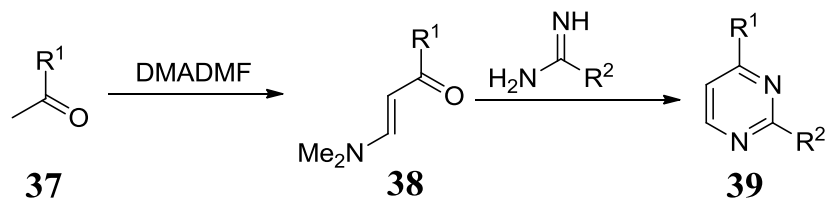


Рисунок 16 – Схема 14

Этот подход был использован синтетически для получения большого количества биологически важных производных пиримидина, включая противоопухолевое средство Gleevec (иматиниб) и его аналоги [12], [13], [14], [76]. Была разработана безрастворительная модификация реакции диметиламинометилкетона с использованием DBU (идиазабициклоундецен) в качестве основы, и метод аминометилена также был использован на твердой фазе. Особенно примечателен аминокетон 40, где прикрепление к твердой подложке происходит через аминоконтакт. Вытеснение продукта 42 из носителя произошло на заключительном этапе элиминации амина в рамках стратегии "улавливания и высвобождения", которая позволила рециркулировать связанный амин 41 (схема 15) [54].

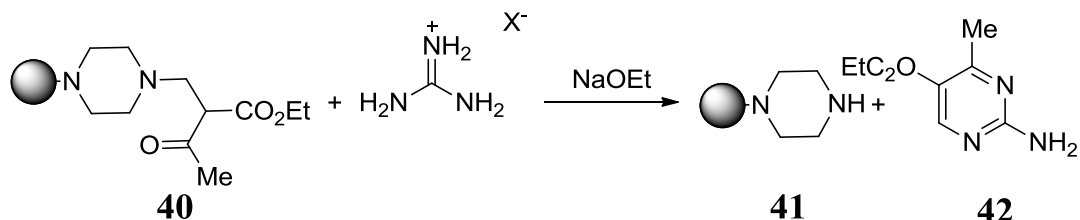


Рисунок 17 – Схема 15

«Енолаты также могут функционировать как замаскированные альдегиды или кетоны, и в новом синтезе 2-замещенных пиримидин-5-карбоновых эфиров 45 использовался дважды замаскированный диальдегид 44, где один альдегид был защищен в виде ацетала, а другой использовался в виде его енолата натрия (схема 16)» [22], [80].

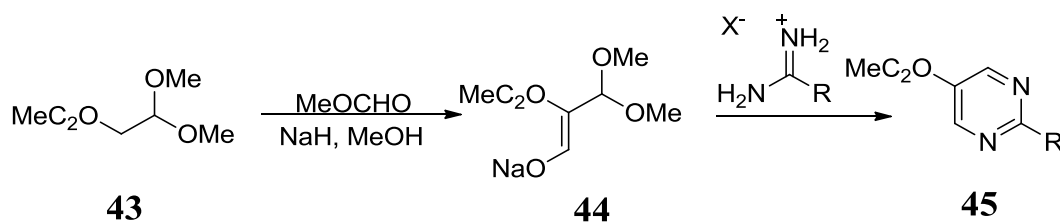


Рисунок 18 – Схема 16

Тиомочевины легко реагируют с β -дикетонами, и реакции с тиомочевинами во многих случаях дают более высокие выходы, чем мочевины при циклизации пиримидина. S-Алкилизотиомочевины часто используются вместо тиомочевин, о чем свидетельствует реакция S-метилтиурония сульфата 47 с хлорной кислотой (2,3-дихлормалеальдегидной кислотой) 46, которая представляет собой пример реакции с замаскированным кетоальдегидом, где кетон защищен в виде винилхлорида (схема 17) [46].

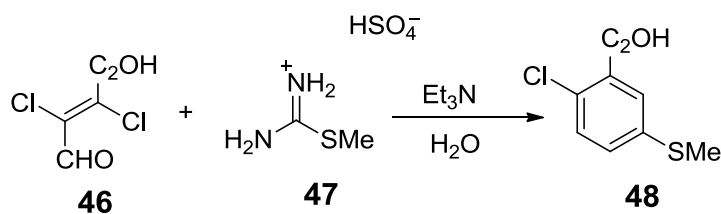


Рисунок 19 – Схема 17

β-Альдегидоэфиры, β-кетоефиры и β-диэфиры

Есть несколько случаев, когда свободные β-альдегидные эфиры успешно конденсировались с мочевиной. Обычно используются сложные эфиры алкоксиметилена. Начальная реакция приводит к ациклическому промежуточному продукту, который может потребовать отдельной обработки, чтобы вызвать замыкание кольца. Реакция β-кетоефира с мочевиной может быть двухступенчатым процессом, в котором кислотный катализ может быть использован для образования ациклического промежуточного продукта с замыканием кольца под действием сильной щелочи. Когда сложноэфирным компонентом является лактон или хромон, продукт содержит гидроксиалкил или 2-гидроксифенильный заместитель, как показано синтезом 5-(2-гидроксиэтил)-4-пиримидинона **50** и 6-(2-гидроксифенил)-пиримидина **52** (схема 18) [57].

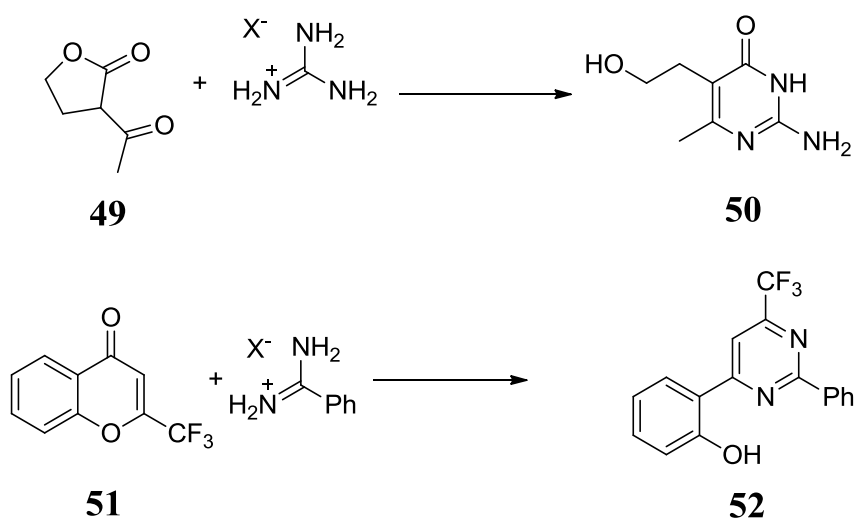


Рисунок 20 – Схема 18

Реакция с β-кето-эфирами **53** также была проведена, когда амидиновый компонент **54** был присоединен к твердому носителю, как показано синтезом 2,4-пиримидиндионов **56**, где окисление тио-линкера **55** сопровождалось гидролитическим расщеплением от твердого носителя [69].

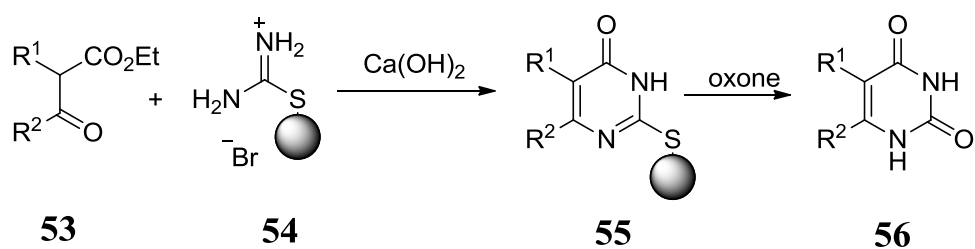


Рисунок 21 – Схема 19

β -Диэфиры являются малонатами и часто используются для синтеза барбитуратов. Малонилдихлориды могут быть использованы вместо малонилдихлоридов, в этом случае реакцию можно проводить при комнатной температуре, как показано синтезом N-фениловой и N-пиридил 2-тиобарбитуровой кислот 59 из малонилдихлорида 57 и N¹,N³-диарилмочевины 58 (схема 20) [36].

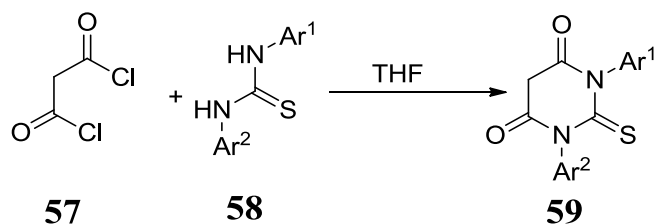


Рисунок 22 – Схема 20

«Также были разработаны методы синтеза с использованием СВЧ для конденсации замещенных амидинов и мочевины с производными малоновой кислоты. Например, реакция замещенных мочевины 61 с малоновой кислотой 60 в присутствии уксусного ангидрида дала 1,3-дизамещенные барбитуровые кислоты 62, в то время как аналогичная конденсация с цианоуксусной кислотой 63 дала производные 6-аминоурацила 64 (схема 21)» [24], [80].

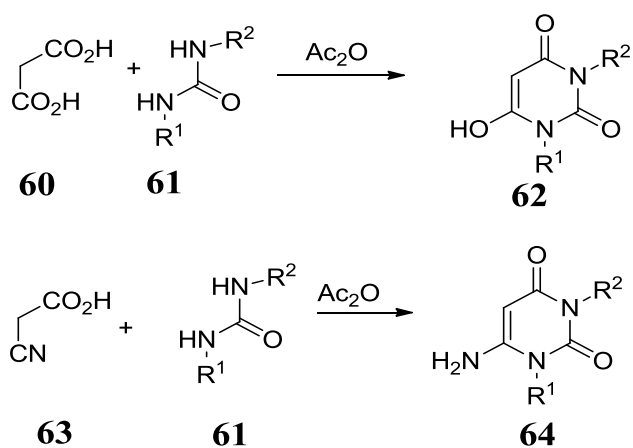


Рисунок 23 – Схема 21

Кетеновые дитиоацетали представляют собой замаскированные тиоэферы, и они могут быть использованы для размещения тиоалкильной группы в 4- или 6-положении пиримидина для последующего вытеснения аминами или другими нуклеофилами. Например, реакция 3,3-бис(метилтио)-2-цианоакрилонитрила **65** с 2-алкилтиоамидами **66** дает 4-амино-2,6-диалкилтиопиримидин-5-нитрилы **67**, из которых 6-метилтиогруппа может быть селективно вытеснена аминами (схема 22) [26], [33].

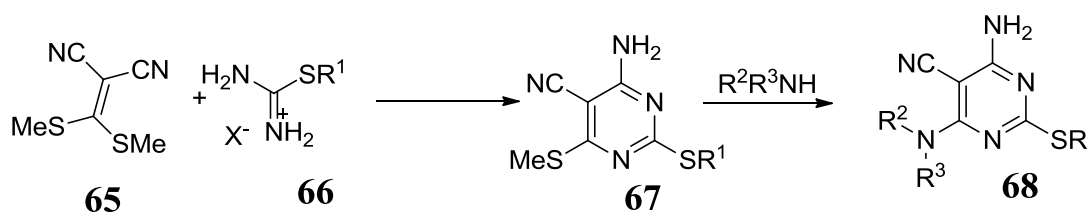


Рисунок 24 – Схема 22

Вытеснение метилтиогруппы также может быть выполнено с помощью алкоксидов в однократной процедуре без выделения промежуточного метилтио, как показано синтезом 2-амино-6-этоксипиримидин-4-карбальдегида **72** из защищенных альдегидов **69** и **71** (схема 23) [23].

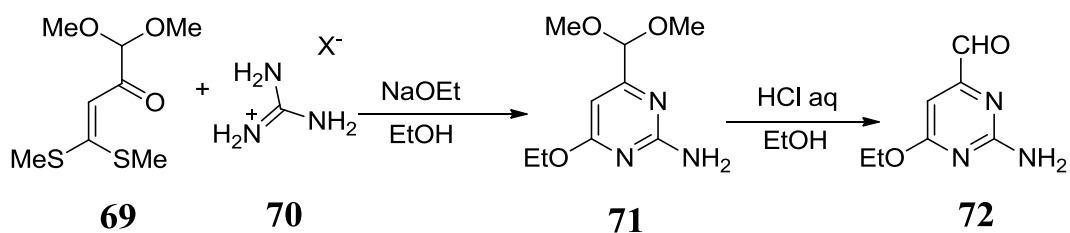


Рисунок 25 – Схема 23

«Группа кетеновых дитиоацетальных методов оказалась полезной для синтеза ряда биологически интересных молекул [15], [39], включая производные 5-цианопириимидина, которые являются перорально активными ингибиторами киназы p38 α MAP» [19], [80].

β -Альдегидонитрилы, β -кетонитрилы, β -эфиронитрилы и β -динитрилы

« β -Альдегидонитрилы и их эквиваленты могут быть использованы для получения 4-амино-6-незамещенных пириимидинов, несущих один или несколько заместителей в любом из других положений. Малонитрилы и замещенные малонитрилы легко вступают в реакцию с тиомочевинной и *N*-замещенными тиомочевинами с образованием пириимидин-4,6-диаминов» [80]. Примером может служить реакция малонитрила 73 с тиомочевинной 74 с получением $^{15}\text{N}_4$ -4,6-диамино-2-(1*H*)-пириимидинтиона 75 (схема 24) [2].

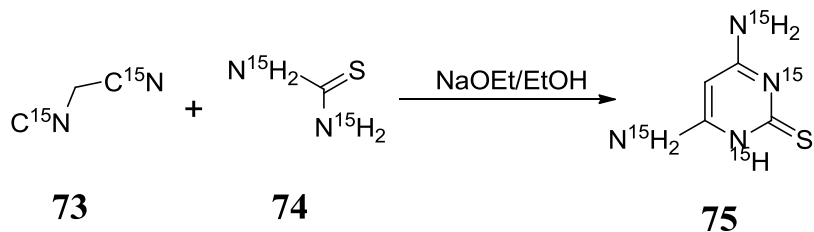


Рисунок 26 – Схема 24

2-Пропинальдегиды, 2-пропинилкетоны и 2-пропиниловые эфиры

«Алкиновые группы формально можно рассматривать как сильно замаскированные альдегидные или кетоновые эквиваленты, и на практике 2-пропинилкетоны **76** легко реагируют с производными амидина **77**, давая 2,4-дизамещенные пиримидины **78** с хорошими выходами (схема 25)» [17], [36], [49], [80]. С диацетиленовыми кетонами **79** реакция происходит на более электронодефицитной тройной связи с образованием 4- или 6-алкинилпиримидинов **80** (схема 25) [43], [62].

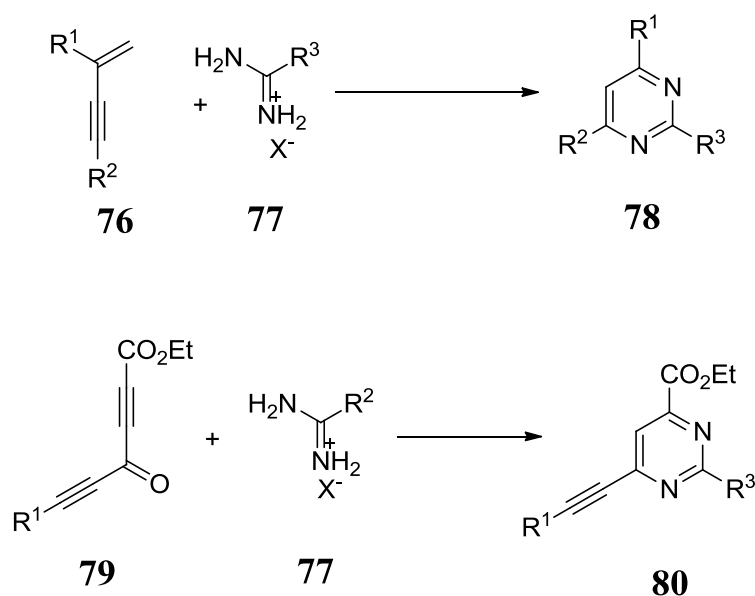


Рисунок 27 – Схема 25

Было также показано, что 2-пропиниловые альдегиды подвергаются реакции [68], [72], и, хотя они используются реже, 2-пропиниловые эфиры также используются для получения 4Н-пиримидинонов [42]. Метод поддается микроволновой помощи, и применение этой технологии позволило алкинилкетонам стать высокоурожайным источником производных пиримидина. «Например, 2,4-дифенилпиримидин **81** был получен с выходом более 98% после 40 мин микроволнового облучения, независимо от того,

использовался ли фенилалкиниловый альдегид 81 или алкинилфенилкетон 82 в качестве исходного материала (схема 26) [68], [72].

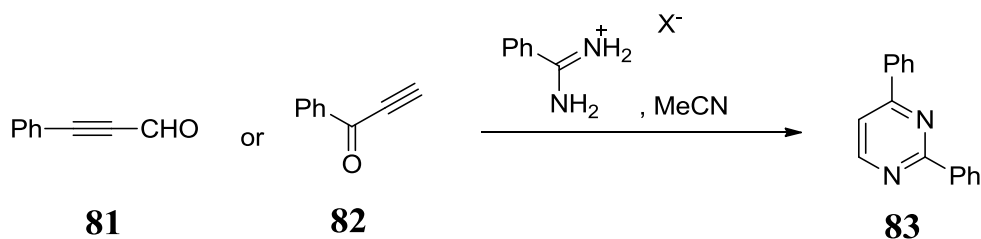


Рисунок 28 – Схема 26

Доступность пропирилкетонов из хлоридов кислот по модифицированному маршруту Соногаширы [12]-[14] помогла сделать этот метод очень ценным путем к пиримидинам. Были разработаны процедуры, позволяющие проводить как стадии реакции соединения Соногаширы, так и реакции амидина в одном сосуде, как показано на примере превращения хлоридов 84 ариловой кислоты в 4-арилпиримидины 86 с помощью триметилсилилалкинов 85 (схема 27)» [28], [32], [80]

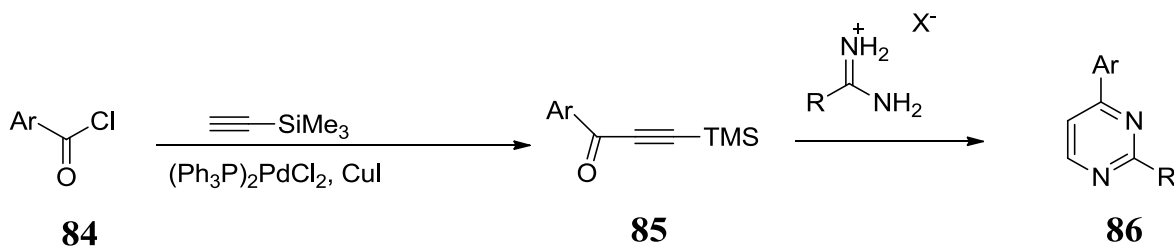


Рисунок 29 – Схема 27

«Альтернативным источником алкинилкетона является добавление алкина к альдегиду с последующим окислением алкинилового спирта. Было использовано несколько различных окислителей, хотя наиболее часто используется диоксид марганца [27], [40], [55], [64]. Была разработана

одноразовая процедура для выполнения как стадий окисления, так и стадий замыкания колец при микроволновом облучении, что продемонстрировано синтезом 4-фенилпиримидинов 88 из алкинилового спирта 87 (схема 28) [64].

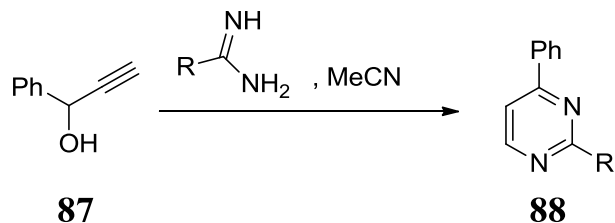


Рисунок 30 – Схема 28

Путь алкинилкетона к пиримидинам в настоящее время хорошо известен синтетически, и примером его использования в химии натуральных продуктов является синтез нескольких аналогов меридианина, включая меридиниан D 90 из предшественника индола 89 (схема 29)» [3], [80].

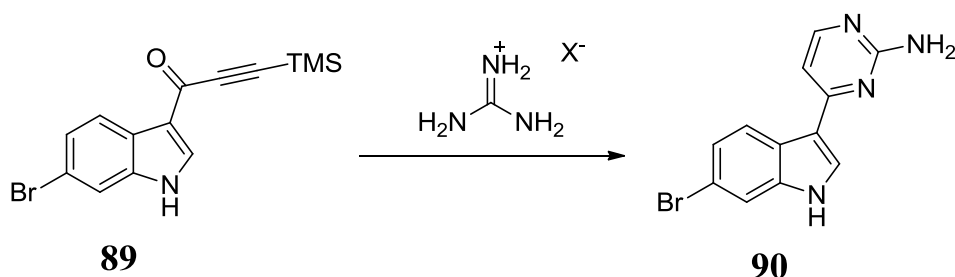


Рисунок 31 – Схема 29

Алкенильные кетоны

«Хотя алкенилкетоны 91 или хальконы находятся на более низком уровне окисления, чем алкинилкетоны, и не имеют выходящей группы аминокетонов, они все еще могут использоваться в качестве источника полностью конъюгированных производных пиримидина при условии, что может произойти окисление промежуточного 4,5-дигидропиримидина 93

(схема 30). Во многих случаях добавление окислителя не требуется, и кислорода в воздухе достаточно для обеспечения выделения пиримидинов 94 с хорошим выходом [29], [31], [79]. Когда требуется дополнительный окислитель, было обнаружено, что пероксид водорода полезен [83], и палладий на древесном угле также использовался» [80].

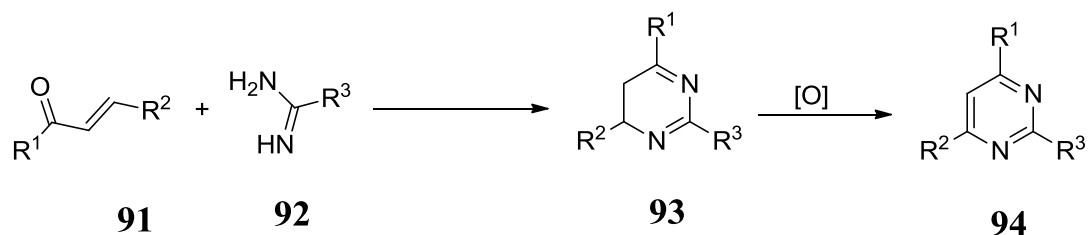


Рисунок 32 – Схема 30

Синтез из компонентов C(2)–N(3)–C(4) + C(5)–C(6)–N(1)

Традиционно компонентом C(5)–C(6)–N(1) был енамин, который реагирует с ацил-изотиоцианатом с образованием 4(3*H*) - пиримидинтионов 97, и это продемонстрировано конденсацией сложных эфиров 95 с ацил-изотиоцианатами 96 (схема 31) [4], [80].

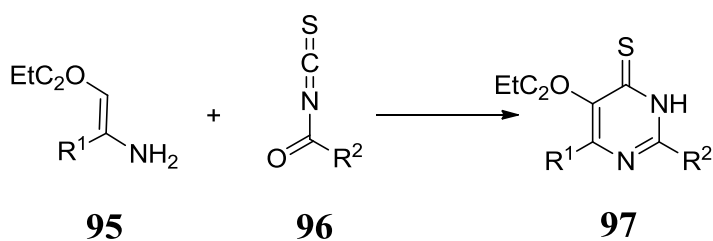


Рисунок 33 – Схема 31

Новый подход к этой категории синтеза включает димеризацию галогенированных оксимовых эфиров 98 реакцией с реагентами Гриньяра, где атом C-2 продукта 99 возникает в результате перегруппировки, которая,

как предполагается, протекает через промежуточные азирены (схема 32) [82], [84].

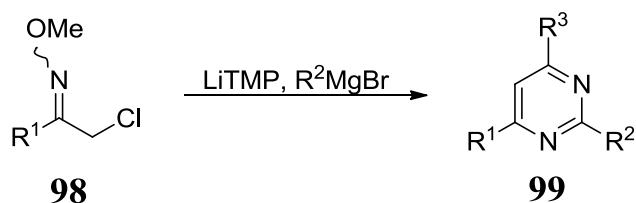


Рисунок 34 – Схема 32

Синтез цикла из трех компонентов

Синтез из компонентов C(2)–N(3), C(4)–C(5), И C(6)–N(1)

«При таком подходе компоненты C(2)–N(3) и C(6)–N(1) обычно одинаковы. Формамид или нитрилы являются распространенными компонентами C–N. Классическим примером является тримеризация ацетонитрила с получением 2,6-диметил-4-пиримидинамина [58], в то время как современный пример включает аналогичную тримеризацию различных алкильных и бензильных нитрилов 100 в микроволновых условиях [84].

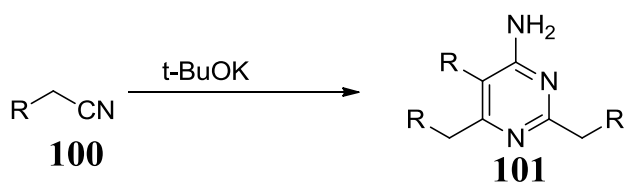


Рисунок 35 – Схема 33

Другим недавним примером является конденсация этилцианоацетата 102 с 2 экв трифторацетонитрила в присутствии трет-бутоксид калия с получением 5-циано-2,6-бис(трифторметил)-4(3H)-пиримидинона 103 с выходом 84% (схема 34)» [80], [84].

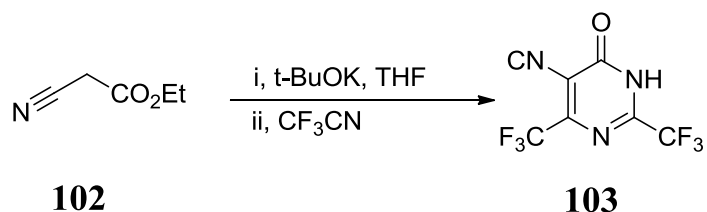


Рисунок 36 – Схема 34

Трифловый ангидрид также может быть использован для активации сложных эфиров 104 для конденсации с нитрилами, в этом случае получают 4-алкоксипиримидины 105 (схема 35) [78].

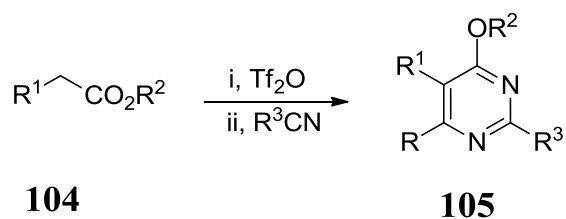


Рисунок 37 – Схема 35

При использовании кетонов 106 в той же реакции вместо сложного эфира получают три- или тетраалкилпиримидины, а при использовании метилтиоцианата вместо нитрила получают 2,4- или 2,6-бис(метилтио)пиримидины 107 (схема 36).

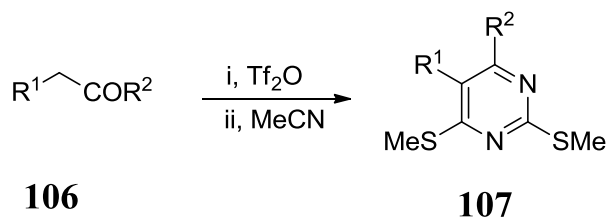


Рисунок 38 – Схема 36

Синтез из компонентов N(1)–C(2)–N(3)+C(4)–C(5)+C-6

«Наиболее важным синтезом в этой подгруппе является реакция Бигинелли, которая включает реакцию между метиленкетонем 108, альдегидом 109 и мочевиной 110 (Z=O) или тиомочевиной 110 (Z=S) с получением дигидро-2-пиримидинона 111 (Z=O) или дигидро-2-пиримидинтиона 111 (Z=S) (схема 37).

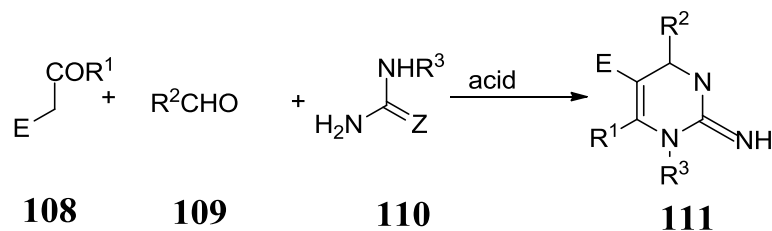


Рисунок 39 – Схема 37

В принятом в настоящее время механизмическом пути, описанном на схеме 7, ключевой этап последовательности Бигинелли включает катализируемое кислотой образование промежуточного иона N-ацилиминия типа 112 из предшественников альдегида и мочевины. Перехват иона 112 иминия СН-кислым карбонильным компонентом 110, предположительно через его енольный таутомер, приводит к образованию уреида 113 с открытой цепью, который впоследствии циклизуется до гексагидропиримидина 114. Катализируемое кислотой удаление воды из 114 в конечном итоге приводит к конечному продукту дигидропиримидинона 111. Таким образом, механизм реакции может быть классифицирован как α -амидоалкилирование или, более конкретно, как α -уреидоалкилирование. В соответствии с этой механизмической формулировкой монозамещенные мочевины и тиомочевины обеспечивают исключительно N-1 алкилированные дигидропиримидиноны. N,N¹-дизамещенные мочевины не реагируют в условиях реакции» [80].

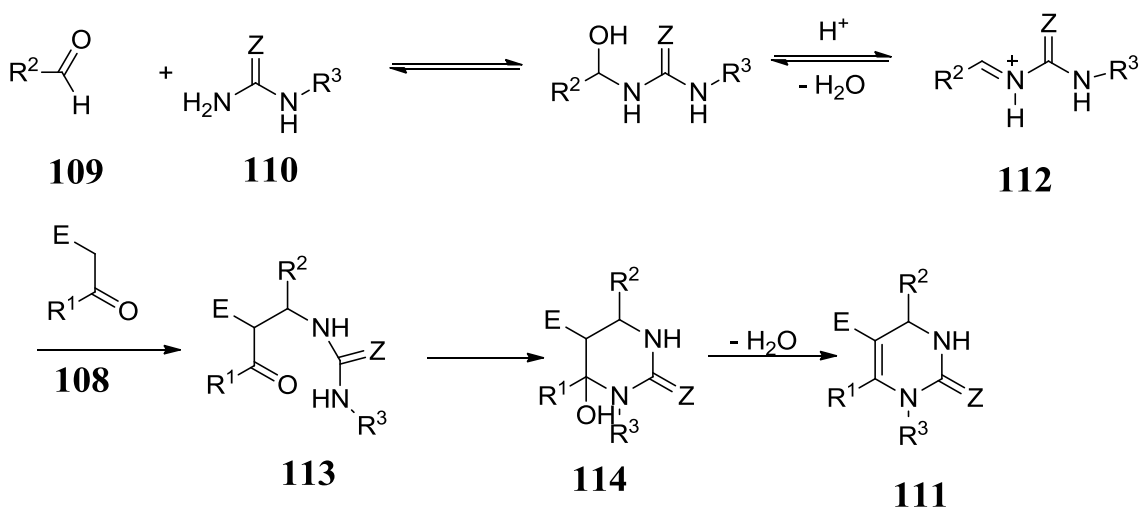


Рисунок 40 – Схема 38

«S-метилизотиомочевина также использовалась вместо тиомочевины для получения производных 2-метилтио-5-цианопиримидинона, и связанные с полимером соли тиурония 117 также использовались для получения производных 118, которые могут быть вытеснены из твердой фазы окислением атома серы с образованием сульфона 119 и последующим вытеснением аминами (схема 39)» [80].

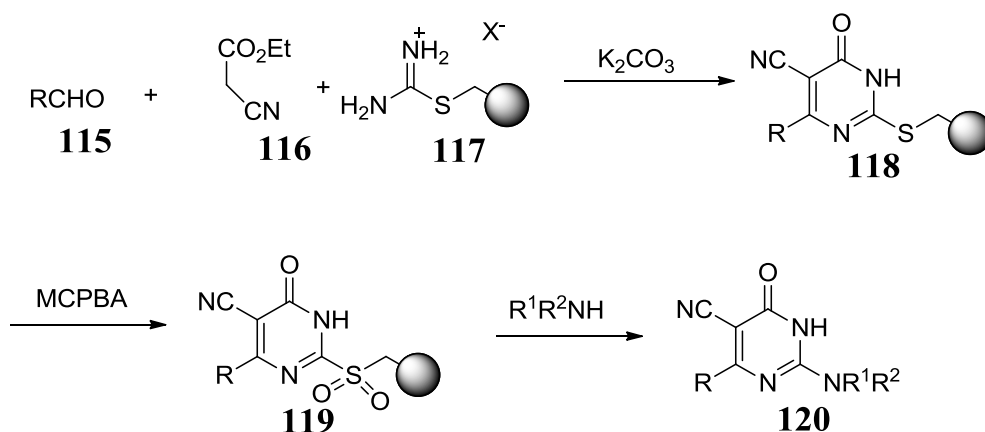


Рисунок 41 – Схема 39

1.3 Технологии производства действующих компонентов лекарственных препаратов

1.3.1 Использование гибких химико-технологических систем в производстве лекарственных веществ

В настоящее время многие производства, занимающиеся выпуском химических реактивов, химико-фармацевтических, лакокрасочных и другие отраслей, являются малотоннажными, но обладают высоким разнообразием ассортимента, а в производстве используют гибкие технологические системы.

Такие производства, в большинстве случаев оснащены аппаратами периодического действия, хотя более прогрессивными и производительными являются непрерывные процессы. Однако, они имеют ряд недостатков, таких как неполная загруженность основного оборудования и большое количество вспомогательных операций.

«Но у периодических процессов также есть преимущества перед непрерывными:

- частичная независимость отдельных технологических стадий, пространственная и временная обособленность;
- возможность управления качеством промежуточных продуктов через промежуточную, постадийную корректировку технологических параметров;
- неизменность технологических стадий от аппаратного оформления, т.е. стадии возможно реализовывать на аппаратах разных типов, которые могут конструктивно различаться, или выполнять различные стадии процесса на одном аппарате;
- отсутствие «строгих» материальных и энергетических связей между различными аппаратными стадиями;
- простота проектирования и использования химико-технологических систем периодического действия.

Гибкие автоматизированные технологические системы химической промышленности – это многостадийные производственные комплексы,

используемые в производстве многономенклатурной продукции переменного ассортимента, которые способны быстро и при небольших ресурсных затратах изменяться для выпуска новых видов продукции, осуществления новых технологических процессов или обработке новых видов сырья» [85]. В своем составе они имеют многообразное оборудование и систему гибких коммуникаций, которые позволяют производить перестроение системы под новые требования производителя продукции, при этом изменяется структура, аппаратный состав и алгоритм управления системой. Подводя итоги, можно сказать, что химико-технологические схемы – это изменяющаяся и постоянно развивающаяся система [76].

1.3.2 Особенности технологии производства лекарственных препаратов

«Химическая технология лекарственных субстанций, витаминов, коферментных препаратов – это не что-то специфическое и не относящееся к основной химической технологии. Она органично вписывается в технологию продуктов тонкого органического синтеза, но имеет ряд существенных особенностей:

- сильные отличия в химии и технологии ассортимента целевых продуктов;
- различия в мощности производства разных видов продукции;
- частые изменения ассортимента продукции;
- отсутствие единой градации все продукции, так как она обязана соответствовать всем требованиям соответствующей статьи Государственной Фармакопеи;
- качество продукции определяется по многим параметрам;
- строгие требования к стерильности производства и отсутствию различного рода загрязненности готовой продукции;
- высокие требования по условиям и срокам хранения готовой продукции;
- экологические сложности производства;

- высокий материальный индекс многих производств;
- полное отсутствие в открытом доступе типовых аппаратурно-технологических схем для производства лекарственных субстанций;
- низкие суммарные выходы, вследствие многостадийности производства;
- необходимость в специальном оформлении технологических схем, строгом соблюдении условий протекания реакций, эффективной вентиляции, герметизации и т.д. для сохранения физиологической активности выпускаемой продукции;
- необходимость коррозионной защиты и поддержания работоспособности оборудования в разнообразных реакционных средах.

Фармацевтическое производство - самая экологически неблагоприятная отрасль химической промышленности. В рамках Зеленой химии введено понятие E-фактора, который представляет собой отношение массы всех побочных продуктов или, другими словами, отходов производства к массе целевого продукта. Для фармацевтической промышленности E-фактор имеет значение 25 – 100, тогда как нефтепереработка, например, характеризуется значением данного показателя – 0,1» [83].

При разработке технологии производства химико-фармацевтического препарата, следует в первую очередь отметить, что выбранный метод выполним, т.е. для него на рынке имеется необходимое сырье или разные промежуточные продукты. При этом всегда следует обращать внимание является ли постоянным или достаточно обеспеченным наличие этого сырья или полупродукта. Иногда предпочтение отдается не лучшему методу, так как сырье для него более обеспечено. Также, возможно позволять некоторые изменения в молекуле, которая будет использована к производству препарата, если сырье необходимое для полного повторения строения данного препарата находится в недостаточном количестве или отсутствует. Например, при производстве гваякола существует трудность в снабжении

производства метиловым спиртом, однако, можно заменить производство гваякола на гюэтола, путем замены метилового спирта на этиловый, при чем действие конечного препарата не будет хуже, чем действие гваякола. Можно провести аналогичные изменения в технологии производства анисового альдегида, он может быть заменен соответствующим этиловым гомологом. Также, при ацетилировании вместо уксусной кислоты иногда уместно использовать муравьиную, другими словами, ацетилирование будет заменено на формилование.

Однако подобные изменения всегда должны быть многосторонне продуманы и в первую очередь со стороны влияния этой замены на фармакологическое действие препарата. К примеру, замена метоксильной группы на этоксильную при производстве плазмохиноподобных субстанций недопустима, так как она заметно отражается на силе действия производимого препарата.

При выборе растворителей и других второстепенных материалов часто приходится выбирать не только более доступные на рынке, то и более безопасные в пожарном отношении, а не те, что указаны в литературе. То же самое необходимо иметь в виду и при выборе метода для каждой стадии производства препарата. Предпочтительно выбирать методы, при которых возможно избежать возникновения неприятных инцидентов, а также получить возможность полного использования отбросов производства.

Также следует внимательно относиться к уточнениям, указанным в методе, например, к степени сухости исходных реагентов, в том числе и растворителей, так как недостаточная безводность спирта, к примеру, за частую приводит к заметному снижению выходов.

До начала осуществления какого-либо производства, методы синтеза необходимо проверить не только лабораторно, но и в полужаводских масштабах на аппаратуре уже имеющейся на предприятии. Таким способом становится возможным предположить различные технологические усложнения, которые всегда имеют место быть.

При планировании аппаратуры для нового производства, следует стремиться не только к максимальной автоматизации процессов, которая будет способна сохранить здоровье обслуживающего персонала, так как производство лекарственных препаратов не редко сопровождается ядовитыми продуктами, газами и т.п., но и учитывать малотоннажность производства, при которой излишняя механизация часто является не обоснованной.

Предпочтительно избегать громоздких аппаратов (перегонные аппараты, реакционные котлы и т.д.), отдавая предпочтение их замене на несколько более мелких. Особенно это будет выгодно, когда процесс протекает достаточно долго, иногда по несколько дней. Замена в этом случае облегчит достижение безостановочного хода процесса производства.

Стоит обратить внимание на контроль выхода продуктов для каждой стадии и по возможности осуществлять контроль качества продуктов на каждой отдельной стадии, а также не оставлять без учета контроль по отдельным побочным продуктам и по отбросам производства [80], [81].

1.3.3 Внедрение новых технологий для решения проблем фармацевтического производства

Одним из путей решения указанных проблем является внедрение новых производственных технологий. Формирующуюся технологию можно рассматривать как технологию, обладающую потенциалом модернизации системы знаний фармацевтического производства для поддержки более надежных, предсказуемых или экономически эффективных процессов. Примеры таких элементов включают инновационную или новую:

- технологию производства продукта (например, лекарственные формы и системы доставки);
- производственный процесс (например, проектирование, масштабирование и автоматизация);
- технологию тестирования и мониторинга.

Как поясняется далее, внедрение новых технологий может помочь продвинуть сектор к видению максимально эффективного, гибкого фармацевтического производственного сектора, который надежно производит высококачественные лекарства без широкого надзора со стороны регулирующих органов.

Непрерывное производство-это новая фармацевтическая технология. Эта технология производства не является новой концепцией сама по себе, так как она широко используется в нефтяной, химической и пищевой промышленности (среди многих других) в течение нескольких десятилетий. Однако в настоящее время имеется ограниченный опыт внедрения этой технологии в фармацевтической промышленности. Серийное производство традиционно используется для производства фармацевтической продукции. В этом типе процесса материалы с одного этапа обрабатываются в течение периода времени, установленного рецептурой, затем обычно тестируются в автономном режиме в соответствии с элементами управления в процессе и, наконец, хранятся перед отправкой на следующий этап обработки. Если материал не соответствует ожиданиям качества, он может быть отброшен или, при определенных обстоятельствах, переработан перед переходом к следующему этапу процесса. В непрерывном производстве материалы, произведенные на каждом этапе процесса, направляются непосредственно и непрерывно на следующий этап для дальнейшей обработки. Каждая стадия обработки должна надежно производить свой промежуточный выходной материал или продукт с приемлемыми характеристиками. Изменение скорости обработки отдельных операций блока (например, синтеза, кристаллизации, смешивания, сушки) для достижения желаемого качества может оказаться невозможным для непрерывного производства, поскольку это может привести к нарушению работы нижестоящих операций блока, если в системе не предусмотрена буферная емкость.

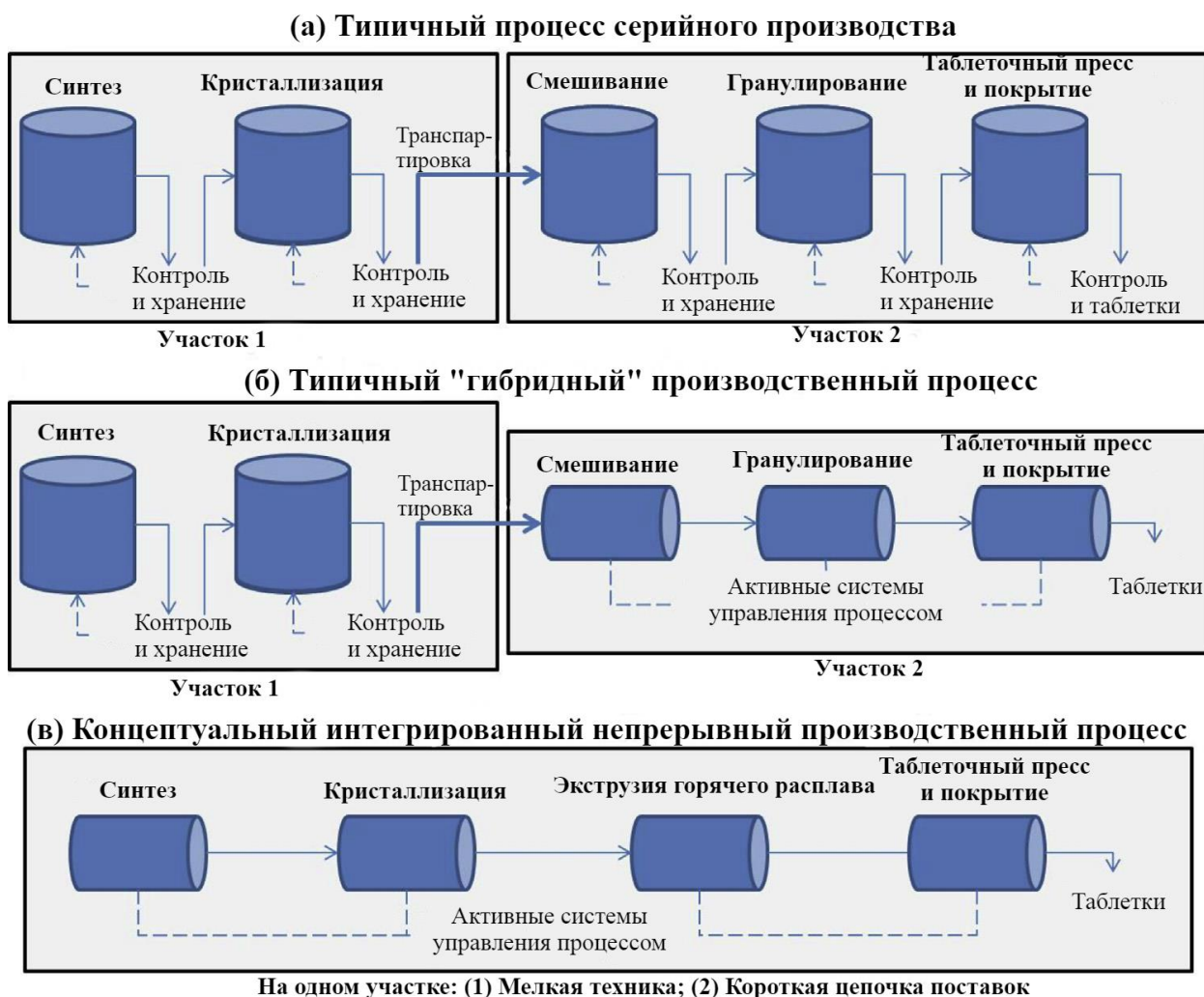
Непрерывное производство, по сравнению с серийным производством, таким образом, как правило, включает в себя более высокоинтегрированный

уровень проектирования и эксплуатации технологического процесса, чтобы обеспечить непрерывный контроль атрибутов качества продукции. Существуют различные типы моделей реализации непрерывного производства. На рисунке 42 изображены две такие модели реализации (т. е. гибридная и сквозная) для непрерывного фармацевтического производства. На рисунке 42 б показана гибридная модель лекарственного продукта, в которой АФИ производится отдельно с использованием пакетной технологии, а лекарственный продукт, начиная с АФИ, производится с помощью интегрированного непрерывного процесса. Гибридная модель также может быть применена к производству лекарственных субстанций, где АФИ, начиная с сырья, производится интегрированным непрерывным процессом, а лекарственный продукт производится отдельно. На рисунке 42 в показан пример сквозных моделей, в которых непрерывный процесс начинается с сырья и производит окончательную лекарственную форму. Чтобы воспользоваться преимуществами уникальных аспектов непрерывного производства, сквозные процессы могут привести к разработке и использованию новых технологических процессов. Будущее видение непрерывного производства для обеих моделей заключается в том, что:

- отдельные операции непрерывного блока соединяются для формирования интегрированного производственного процесса,

- процесс аналитической технологии используются для предоставления данных в режиме реального времени для мониторинга и контроля технологических процессов

- инженерные системы управления технологическими процессами внедряются для смягчения влияния изменчивости сырья и технологических процессов на качество готовой продукции.



(а) пример процесса серийного производства, когда АФИ и конечная лекарственная форма производятся на различных предприятиях и автономное тестирование используется для проверки качества продукта между этапами обработки, (б) пример гибридного подхода, когда АФИ производится с использованием технологии серийного производства, но лекарственный продукт, начинающийся с АФИ, производится непрерывно и контролируется активной системой контроля, обеспечивающей качество, (в) пример сквозного непрерывного производственного процесса от сырья до конечной лекарственной формы. Использование уникальных аспектов непрерывных сквозных процессов может привести к использованию новых технологий обработки, таких как распылительная сушка, экструзия горячего расплава и печать

Рисунок 42 - Концептуальные примеры внедрения непрерывного производства

По сравнению с традиционным серийным производством, непрерывное производство предоставляет несколько потенциальных возможностей для улучшения контроля качества продукции и тем самым повышения эффективности, гибкости и подвижности производства.

Непрерывные единичные операции, как правило, более эффективны, чем их серийные аналоги, и обеспечивают гораздо более высокую пропускную способность на единицу объема и в единицу времени, что часто значительно сокращает размер технологического оборудования. Объем производства еще больше сокращается, поскольку материал перетекает с одного этапа обработки на другой и не нуждается в изолированных наборах или выделенных модулях. По этой причине можно добиться существенного снижения как капитальных, так и операционных затрат на непрерывный процесс. Кроме того, непрерывная обработка может уменьшить количество потенциально дорогостоящих АФИ, необходимых для исследований разработки технологического процесса, что значительно снижает материальные затраты на разработку и оптимизацию технологического процесса.

Непрерывное производство может также повысить эффективность процесса, способствуя рационализации производственного процесса за счет устранения корректирующих операций блока. Одним из возможных примеров интенсификации процесса (разбиения многоступенчатого процесса на меньшее число стадий или единичных операций) является реакция, которая способствует производству лекарственного вещества. Традиционные реакции обычно включают в себя несколько стадий реакции с последующей изоляцией и очисткой после каждой стадии реакции. Этапы постреакционной обработки могут быть очень трудоемкими и приводить к большим объемам отходов. Чтобы избежать этого длительного процесса, телескопирование может быть идеальной альтернативой и хорошо подходит для химии непрерывного потока. Другие примеры включают:

- возможность устранения последующих корректирующих операций единицы лекарственного продукта, таких как этапы калибровки (например, гранулирование, измельчение), благодаря лучшему контролю распределения частиц по размерам во время кристаллизации
- снижению риска сегрегации при непрерывном смешивании.

Непрерывное производство может также способствовать внедрению новых технологий обработки, которые хорошо подходят для непрерывных операций.

Непрерывное производство также имеет потенциал для повышения гибкости фармацевтического производственного сектора. Фармацевтическая промышленность в настоящее время имеет ограниченную способность быстро наращивать производство в условиях нехватки лекарств или других чрезвычайных ситуаций, таких как пандемии. Создание нового объекта или производственной линии в ответ на такие чрезвычайные ситуации может занять до нескольких месяцев или даже лет. Непрерывное производство потенциально может позволить увеличить объем производства без нынешних препятствий, связанных с масштабированием, обеспечивая больший потенциал реагирования. В процесс проектирования и верификации могут быть встроены варианты масштабирования, такие как эксплуатация процесса в течение более длительных периодов времени, использование параллельных технологических линий или увеличение расхода через процесс. Модульные установки непрерывного действия с ползьями также обеспечивают возможность быстрого ввода в эксплуатацию дополнительных производственных мощностей. Кроме того, из-за небольшого объема материалов, необходимых для запуска непрерывных производственных систем, может быть возможно спроектировать и оптимизировать непрерывную систему на оборудовании коммерческого масштаба.

Непрерывное производство обеспечивает преимущества для решения сложных проблем цепочки поставок в связи с глобализацией. Непрерывное производство позволяет производить продукцию в различных масштабах с заданным процессом, что может облегчить региональное или внутригосударственное производство. В непрерывном рабочем режиме время удержания между шагами может быть исключено. Это значительное преимущество для АФИ или промежуточных продуктов, которые могут деградировать с течением времени или чувствительны к условиям

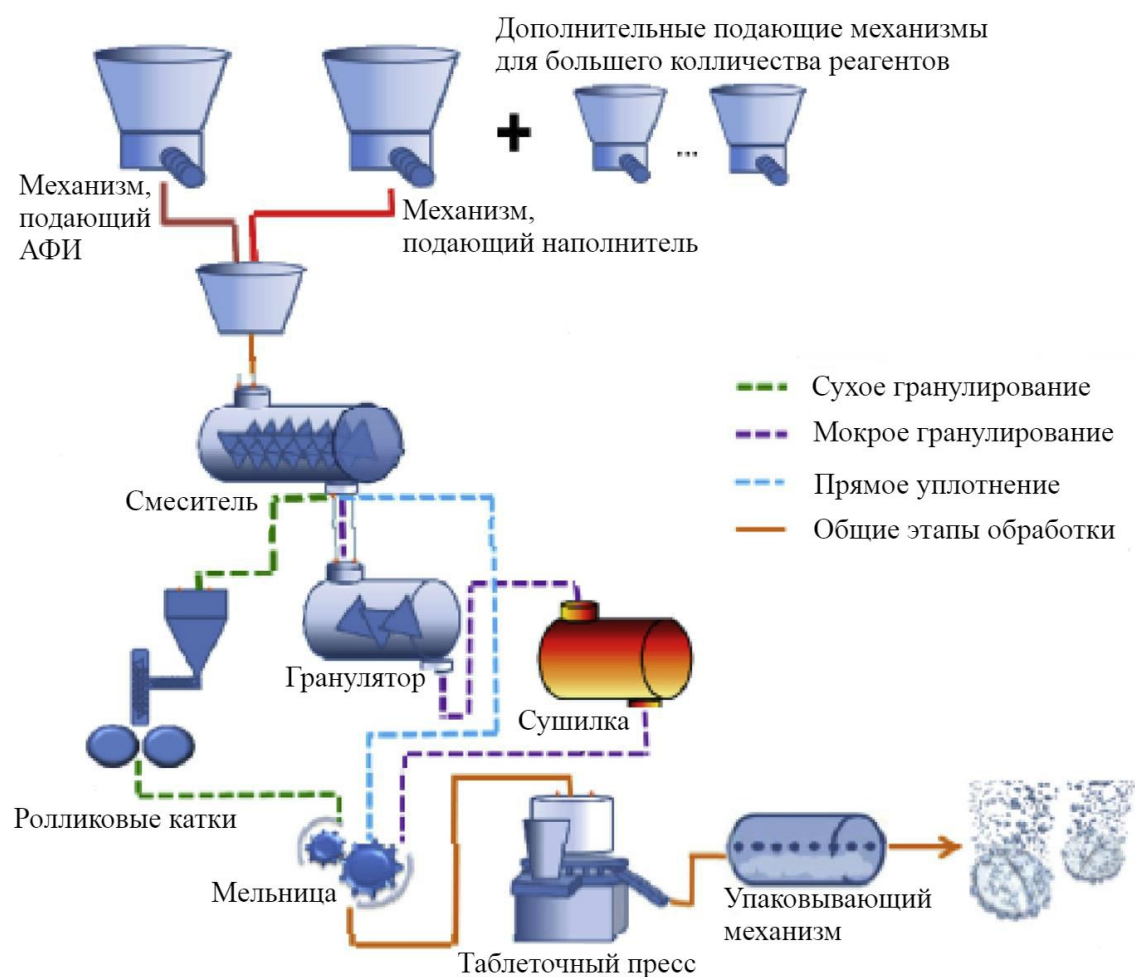
окружающей среды, непосредственно улучшая общее качество лекарственной продукции. Кроме того, малые масштабы непрерывного производства могут снизить риски для безопасности, связанные с высокоэнергетическими или опасными материалами, и потенциально обеспечить большую гибкость в использовании неспециализированных производственных мощностей.

Разработка надежного процесса основывается на использовании понимания продукта и процесса для выявления источников изменения качества продукта и разработки соответствующих стратегий контроля для решения этих областей риска. Непрерывное производство дает возможность использовать расширенное понимание продукта и процесса для внедрения передовых методов управления производством и производства равномерно высококачественных продуктов с уменьшенными отходами, получаемыми в результате производства материалов, не соответствующих спецификациям.

1.3.4 Технология непрерывного производства лекарственных средств

Конструкция процесса изготовления твердых лекарственных форм варьируется от соединения к соединению, поскольку свойства молекулы АФИ играют значительную роль в разработке соответствующей рецептуры. Большинство твердых пероральных лекарственных средств производится с использованием одного из нескольких способов производства: прямое прессование, влажное гранулирование или сухое гранулирование. Имеются технологии для реализации интегрированной непрерывной технологической линии для каждого из этих вариантов проектирования. На рисунке 43 изображены единичные операции, используемые для трех непрерывных производственных маршрутов. Новые технологии также разрабатываются или адаптируются для фармацевтической промышленности (например, распылительная сушка, экструзия горячего расплава, литье и 3D-печать), чтобы использовать преимущества непрерывной обработки, чтобы

объединить функцию нескольких этапов в один процесс или уменьшить объем обработки твердых веществ.



Показаны три технологических маршрута непрерывного производства фармацевтических таблеток. Общие этапы обработки для всех трех маршрутов включают подачу, смешивание и таблетирование. Сухой путь гранулирования включает в себя уплотнение роликов с последующим измельчением полученных лент, в то время как мокрый путь гранулирования включает в себя мокрое гранулирование с последующей сушкой, а затем измельчение гранул. В случае прямого уплотнения отсутствует стадия гранулирования, и поэтому измельчение не требуется перед таблетированием

Рисунок 43 - Непрерывные маршруты производства лекарственных препаратов

Эти технологии могут обеспечить сквозное производство от сырья до конечной лекарственной формы в рамках единого интегрированного непрерывного процесса. В целом, даже если лекарственное вещество и лекарственные процессы физически не интегрированы, процессы должны быть спроектированы как единая система с согласованной целью

проектирования, чтобы нижестоящие процессы не были реализованы для исправления проблем, которые могли бы контролироваться выше по течению.

Независимо от маршрута производства, непрерывное производство естественным образом поддается внедрению передовых подходов для мониторинга и управления технологическим процессом в реальном времени из-за отсутствия изолированных промежуточных звеньев и обычно более быстрой динамики для непрерывного процесса, что может потребовать более частых измерений. Эти системы мониторинга и управления процессами, как правило, являются важным компонентом стратегии управления непрерывным процессом.

1.3.4.1 Подача реагентов

Целью операции подачи реагентов является обеспечение правильного соотношения сырья, указанного в рецептуре лекарственного средства. В непрерывном процессе это требует подачи каждого материала с определенной скоростью, так что конечный продукт будет иметь правильный состав. Если скорость подачи одного ингредиента изменяется даже в течение короткого промежутка времени, то результирующее изменение состава технологического потока может распространяться вниз по течению, потенциально приводя к выходу из спецификации единиц продукта. Способность подавать порошки последовательно и непрерывно обычно достигается за счет использования питателей с потерей веса (LIW).

Питатели LIW представляют собой объемный питатель, установленный на верхней части весовой платформы, который измеряет массу питателя и содержание в нем порошка. Наиболее распространенный механизм подачи использует бункер, установленный на верхней части винтового элемента с принудительным смещением. Когда шнеки находятся в движении, порошок подается из бункера для материала в процесс, и общий вес системы подачи шнека и бункера уменьшается со скоростью, эквивалентной скорости, с которой материал подается в процесс. Гравиметрический контроллер

непрерывно контролирует этот LIW, чтобы регулировать скорость шнека так, чтобы скорость, с которой материал поступает в процесс, оставалась на заданном уровне. В качестве альтернативы, подающие устройства могут работать в объемном режиме, где скорость шнека поддерживается на постоянном уровне на основе предварительно определенной калибровки для достижения желаемой заданной скорости подачи. Объемный режим не может регулировать те изменения плотности порошка, которые обычно возникают при опорожнении и повторном заполнении бункера; однако, когда гравиметрический режим управления невозможен, например, при запуске и заполнении бункера, необходим объемный режим.

Даже при гравиметрическом контроле гранулярность материалов накладывает ограничение на то, насколько точно можно контролировать добавление материала. Это связано с тем, что порошки состоят из трех фаз:

- твердой (то есть частиц);
- жидкости (то есть содержания влаги, связанного с молекулами воды на поверхности или между частицами);
- газа (то есть воздуха между частицами).

Поведение сыпучего порошка зависит от того, как эти три фазы взаимодействуют. Порошки могут течь при подаче энергии, но затем могут сохранять форму при удалении энергии. Такое сложное поведение приводит к изменениям во взаимодействии между шнеком подачи и материалом как внутри шнека, так и на выходе из устройства подачи, что приводит к изменениям скорости подачи. Амплитуда и частота колебаний подачи зависят от свойств материала порошка, а также от конструкции и конфигурации питателя.

Общая методология проектирования операции подачи была изложена на основе следующих шагов:

- выберите потенциальные питатели и инструменты (например, шнековый тип и выходной экран) на основе требуемой объемной пропускной способности;

– проверять потенциальные варианты оснастки для проблем совместимости (например, материал, прилипший к полям винтов и засорение экранов связующим материалом);

– проверить совместимость и контролировать скорость подачи.

Во время испытаний подачи выбор правильного интервала выборки важен, потому что интервал выборки, который является слишком длинным относительно последующей обработки, не будет адекватно обнаруживать переходные колебания или помехи. При высокой производительности подачи дискретный характер потока порошка становится менее значительным и точность подачи значительно улучшается. Основная проблема заключается в точной подаче твердых материалов при низких скоростях потока, где отклонения могут стать большими по сравнению со скоростью подачи материала. Незначительные компоненты (например, смазочные материалы и дезинтегранты), таким образом, более восприимчивы к ограничениям подачи. Это ограничение обычно также усугубляется свойствами порошка этих материалов (например, материала с низкой плотностью, такого как SiO_2 , и материала с плохими текучими свойствами). Однако становятся доступны точные питатели, которые могут смягчить проблемы, связанные с низкими скоростями потока.

1.3.4.2 Смешивание

Цель смешивания в последующих фармацевтических применениях состоит в том, чтобы уменьшить вариабельность состава и таким образом минимизировать пространственные и временные вариации состава материала, выходящего из смесителя. Конвективные смесители являются наиболее распространенным типом непрерывного смесителя, состоящего из горизонтальной или наклонной трубы с лопастным рабочим колесом, идущим вниз по ее центральной оси, в результате чего вращающиеся лопасти вызывают конвективное перемешивание. Конструктивными параметрами для этого типа блендера являются длина и диаметр трубки, а также размер лезвия, форма и конфигурация. Материальные и рабочие параметры, которые

могут повлиять на производительность, - это скорость рабочего колеса, расход потока, насыпная плотность и когезия. Хорошо спроектированный смеситель непрерывного действия должен быть способен производить равномерно распределенные (не сегрегированные) смеси с хорошим контролем состава с течением времени. Достижение этой цели можно описать в терминах радиального и осевого перемешивания. Степень радиального перемешивания изменяется в зависимости от расстояния, пройденного по длине смесителя. Таким образом, снимок радиального поперечного сечения трубки блендера вблизи входа в стационарное состояние показал бы два незамкнутых порошка. Если блендер правильно сконструирован и работает, то на снимке радиального поперечного сечения вблизи выхода из блендера будут показаны два порошка, смешанные вместе. Радиальное перемешивание является стационарным процессом и в значительной степени может рассматриваться как инвариантный ко времени процесс, в отличие от процесса дозированного смешивания, где однородность порошковой смеси изменяется в зависимости от времени.

Осевое смешивание (то есть обратное смешивание) относится к смешиванию по длине трубчатого смесителя. Как обсуждалось в разделе "Снабжение", скорость подачи компонентов лекарственного препарата будет варьироваться в пределах желаемых скоростей потока. Если бы непрерывный питатель просто радиально смешивал поступающие материалы, то любое нарушение от подачи прошло бы прямо через блендер и заканчивалось бы изменением конечного лекарственного продукта. Осевое перемешивание может уменьшить влияние колебаний скорости подачи компонентов на выходе из смесителя, поскольку оно классифицирует смешивание между сегментами порошка, которые входят в смеситель в разное время. В непрерывном процессе очень важно понимать, что системы подачи и смешивания должны быть спроектированы таким образом, чтобы работать вместе как единая система. Амплитуда и частота колебаний скорости подачи компонентов должны быть полностью поняты, поскольку это

непосредственно приводит к степени осевого смешивания, которая требуется на стадии смешивания. Скорость рабочего колеса и когезия показали значительное взаимодействующее влияние на осевое смешивание с когезией, увеличивая осевое смещение при высоких скоростях рабочего колеса, но оказывая незначительное влияние при более низких скоростях рабочего колеса. В результате осевого смешивания частицы в порошковой смеси будут испытывать распределение времени обработки. Это распределение времени пребывания (РВП), вероятностное распределение, которое описывает количество времени, в течение которого твердый или жидкий элемент, вероятно, останется в конкретном блоке или процессе, может быть использовано для характеристики смесителя непрерывного действия (например, фильтруемость входящих возмущений), и РВП будет зависеть от конструктивных и эксплуатационных параметров смесителя, а также физико-химических свойств порошковой смеси. Моделирование процессов, включая моделирование РВП, ожидается, что он будет играть важную роль в определении баланса между осевым и радиальным смешиванием, что приводит к желаемым качественным характеристикам продукта, учитывая конкретные характеристики подачи материала, для лекарственного продукта.

Еще одна отличительная черта между процессом периодического и непрерывного смешивания заключается в том, что риск сегрегации (т. е. демикширования) ниже в непрерывном процессе. Сегрегация происходит, когда частицы разделяются из-за различий в их размере, форме или плотности. В процессе серийного производства вся "партия" присутствует в смесителе в течение всего времени обработки, в то время как только небольшая часть партии присутствует в непрерывном смесителе в данный момент времени. Таким образом, радиальная длина шкалы, по которой происходит перемешивание в непрерывном процессе, значительно меньше, что повышает эффективность перемешивания. В то время как при непрерывной обработке установившийся материальный баланс описывает, что поток материала, поступающего в систему, должен быть равен

выходному потоку, независимо от размера и плотности частиц, в противном случае в смесителе будет происходить накопление либо меньших, либо больших частиц. Однако существует вероятность того, что РТД частиц разного размера может отличаться во время динамических фаз процесса, таких как запуск и выключение.

1.3.4.3 Гранулирование

Влажное гранулирование

Непрерывное влажное гранулирование может быть выполнено с использованием различных методов и оборудования, причем наиболее распространенными из них являются грануляторы с жидким слоем и экструзия. Наиболее распространенными непрерывными грануляторами с жидким слоем являются горизонтальные грануляторы/сушилки с подвижным слоем, которые в основном используются в химической, молочной и пищевой промышленности. Хотя концепция непрерывных грануляторов с подвижным слоем может быть использована в фармацевтической промышленности, их применение для производства твердых лекарственных форм практически невозможно, главным образом потому, что они идеально подходят для крупносерийных продуктов. Другой категорией грануляторов с жидким слоем является конструкция с округлым слоем, в которой материал ограничен замкнутым пространством, но способен непрерывно выпускать агломерированный материал через выпускное отверстие в нижней части экрана (круглой формы). Это позволяет оборудованию функционировать в большем диапазоне производственных мощностей. Противоточный воздушный поток через трубу, расположенную в центре нижней пластины, обеспечивает выпуск только агломерированных частиц. Только более крупные частицы способны преодолеть скорость воздуха, в то время как встречный поток воздуха несет мелкие частицы обратно в камеру обработки, пока они не будут достаточно агломерированы. Это позволяет процессу производить по существу беспыльный продукт, так как скорость встречного воздушного потока определяет размер частиц конечного продукта.

Экструзия является наиболее изученным непрерывным процессом гранулирования для фармацевтического применения. Это отчасти связано с тем, что экструзия легко масштабируется и поэтому поддается процессу разработки фармацевтических препаратов, где количество необходимого продукта увеличивается по мере прохождения клинических стадий разработки. Фармацевтическую грануляцию часто проводят в двухшнековых экструдерах с совместно вращающимися шнеками. В процессе экструзионного гранулирования жидкое связующее непрерывно добавляется в бочку, а движущийся порошок смачивается и образует экструдат. Этот экструдат затем разбивается на более мелкие куски из-за силы сдвига, которая существует во время процесса. Затем материал перемещается транспортирующими элементами в зоны смешивания, где он смешивается, уплотняется и удлиняется месильными дисками зон смешивания. Смешивание и агломерация происходят по мере того, как материал транспортируется по длине ствола. Также требуется стадия сушки. В этих процессах основными конструктивными параметрами являются длина ствола, количество винтов (один или два), геометрия винтов и расположение точки или точек вдоль ствола, в которые добавляется связующий раствор. Экструдеры, используемые для гранулирования, работают открытым способом без матрицы на конце ствола. Грануляция включает в себя различные процессы скорости, такие как зарождение, Коалесценция, а также консолидация (рост) и разрушение. В отличие от процессов периодического гранулирования, где процессы скорости гранулирования могут происходить одновременно, доминирующий механизм гранулирования обычно существует в каждом из отсеков по длине экструдера. Разделение процессов скорости гранулирования вдоль экструдера должно привести к лучшему контролю свойств гранул, таких как размер и плотность, однако обычно наблюдается, что экструзия имеет тенденцию производить гранулы с мультимодальным распределением размеров и большей пористостью, обычно требуя уменьшения размера после обработки. Наблюдаемые более

широкие распределения по размерам обусловлены главным образом относительно большим размером капель гранулирующей жидкости, методом добавления жидкости и плохим распределением жидкости, усугубленным относительно коротким временем пребывания в грануляторе. Улучшения в конструкции экструдера могут быть в состоянии смягчить эти проблемы.

Для описания различных скоростных процессов в двухшнековом грануляторе важно понимать роль различных шнековых элементов (таких как транспортирующие и месильные элементы). Транспортирующие шнековые элементы обладают свойствами осевого смещения, которые отвечают за транспортировку подаваемого порошка и жидких материалов в месильную секцию. Месильные элементы обеспечивают интенсивную зону сдвига, которая позволяет формировать гранулы путем интенсивного смешивания жидкости и порошка; однако полученные гранулы обычно характеризуются широким бимодальным распределением по размерам, с наличием комков и негранулированных мелких частиц. Исследования показывают, что уплотненные материалы также измельчаются транспортирующими винтами, что приводит к наблюдаемым нерегулярным и пористым гранулам, а плохое распределение жидкости от капания связующей жидкости в транспортную секцию приводит к наблюдаемому бимодальному широкому распределению гранул по размерам. Распределительные смесительные элементы (РСЭ) также были изучены на предмет их использования в двухшнековом экструзионном гранулировании. Этот тип шнекового элемента производит распределительное перемешивание через резку и рекомбинацию, чтобы обеспечить столкновение между входящими зернистыми материалами. В зависимости от их конфигурации относительно поступающего материала, элементы РСЭ производили гранулы с более узким распределением по размерам и улучшенным распределением жидкости. Это предполагает возможность адаптировать морфологию частиц и потенциал для исключения операций последующего измельчения.

Рабочие параметры, представляющие интерес, включают скорость вращения шнека, температуру гранулирования и соотношение жидкости и твердого вещества. Свойства порошка и связующего вещества, включая вязкость и поверхностное натяжение, также могут влиять на этот процесс. Экспериментально исследованы свойства гранул в зависимости от условий эксплуатации, включая скорость вращения шнека и соотношение жидкости и твердого тела. Разработаны режимные карты для процесса, описывающие геометрию экструдера в терминах режимов гранулирования (т. е. зарождения и роста гранул), экструзии (т. е. формирования материала в непрерывную форму, например, волокна или пленки) и разрушения (т. е. расщепления агломератов на более мелкие частицы). Полученные карты режимов показывают, что желаемая производительность гранулирования (узкое распределение гранул по размерам и большой средний размер гранул) может быть достигнута при более высоком соотношении жидкости к твердому веществу и более высокой скорости вращения шнека. Однако увеличение соотношения жидкость-тосолит должно производиться с осторожностью, чтобы избежать быстрого роста и уплотнения гранул за пределами обрабатывающей способности нижестоящих агрегатов. Равномерность распределения по размерам может быть улучшена путем переработки и / или более тщательного смешивания. Экструдаты, полученные при определенном соотношении жидкости и твердого вещества, обычно имеют пастообразную консистенцию.

Сушка гранул является неотъемлемой частью процесса мокрого гранулирования. Сушка обычно осуществляется с использованием псевдоожиженного слоя, хотя могут быть разработаны и другие подходы, такие как выжимная сушка, ленточная сушка и сушка с помощью шнека. Процесс сушки в псевдоожиженном слое можно контролировать путем изменения температуры воздуха, скорости воздуха, скорости подачи продукта или высоты порошка в слое, который может регулировать с помощью водослива, установленного на выходе. Результат процесса сушки в

жидком слое сильно зависит от РТД внутри слоя. Среднее время пребывания в сушилке существенно влияет на склонность к нежелательной вторичной агломерации, возникающей в процессе сушки. Таким образом, ключевой задачей в этой операции является достижение достаточного высыхания за разумное время пребывания.

Сухое гранулирование

Непрерывное гранулирование также может быть достигнуто путем сухого гранулирования с помощью роликового уплотнения. В процессе уплотнения роликов порошок подается в набор встречно вращающихся валков, которые сжимают и транспортируют порошок вперед с движением валков. Там, где валки расположены ближе всего друг к другу, образуется компактная лента, которая непрерывно подается на мельницу, преобразующую ленту в гранулы. Роликовое уплотнение может быть жизнеспособным подходом к обработке порошков с хорошей текучестью и сжимаемостью, но может плохо работать для порошков с низкой насыпной плотностью, малым размером частиц или очень когезионными свойствами. Таким образом, разработка надежного процесса может быть сложной задачей из-за сильной зависимости от свойств сырья, однако, поскольку уплотнение роликов приводит к удалению стадии сушки, капитальные и эксплуатационные затраты снижаются, и он может быть использован для чувствительных к влаге АФИ.

Оборудование для непрерывного прессования роликов мало чем отличается от современных методов серийного производства. Роликовые уплотнители различаются в основном по конфигурации. Ориентация рулонов может быть организована либо горизонтально (с лентами, выходящими параллельно полу), вертикально (с лентами, выходящими перпендикулярно полу), либо под некоторым промежуточным углом. Кроме того, зазор между валками можно фиксировать на протяжении всего процесса или регулировать с учетом изменения поступающего материала. Диаметр и ширина рулона варьируются от одной единицы оборудования к другой. Поверхность валков

также может варьироваться от гладкой до шероховатой с канавками до карманных конструкций. Наконец, порошок можно подавать либо гравиметрически, либо с помощью шнекового питателя. Склонность к получению мелкодисперсных частиц может быть больше при вальцовом уплотнении, по сравнению с мокрым гранулированием, в зависимости от свойств порошка. Плотность ленты и вариabельность плотности ленты могут быть использованы для оценки влияния технологических параметров (например, скорости подачи, скорости рулона и зазора между валками) на производительность. Если плотность ленты слишком высока, то процесс может дать гранулы как с низкой твердостью, так и с высокой рассыпчатостью, в то время как если плотность ленты слишком низка, полученные гранулы могут обладать широким распределением частиц по размерам, что приводит к гранулам с повышенной вариabельностью веса. Содержание влаги является еще одним качественным признаком производимых гранул, поскольку оно влияет на текучесть, когезионность и сжимаемость гранул. Основное различие при переходе к непрерывному производству заключается в том, что процесс сухого гранулирования будет интегрирован с восходящими и нисходящими операциями, и таким образом скорость подачи и другие свойства будут зависеть от восходящих блоков и, следовательно, должны контролироваться и управляться с помощью надлежащим образом разработанной стратегии управления.

1.3.4.4 Уменьшение размера частиц

Наиболее часто используемым оборудованием для уменьшения размеров в промышленности является коническая мельница. В ней используется рабочее колесо для проталкивания поступающего материала через конический экран. Основные конструктивные параметры мельницы включают размер сетки экрана, размер конуса, форму рабочего колеса и расстояние между рабочим колесом и экраном, которое можно регулировать с помощью прокладок. В дополнение к достижению желаемого распределения частиц по размерам, выход также может быть проблемой при

операциях уменьшения размера частиц, поскольку производство большого количества мелких частиц может привести к значительным потерям потенциально дорогостоящего АФИ.

Конические мельницы по своей сути являются непрерывным оборудованием, однако способ их эксплуатации будет несколько иным. При серийном производстве измельчаемый материал загружается поверх мельницы, и она работает с заданной скоростью до тех пор, пока весь материал не будет обработан. В непрерывном процессе необходимо будет сопоставить скорость, с которой мельница обрабатывает материал, со скоростью, с которой работают вышестоящие агрегаты.

1.3.5 Новые технологии непрерывного производства лекарственных средств

Новые технологии непрерывного производства лекарственных средств включают технологии, при которых компоненты, в первую очередь АФИ и полимерные наполнители, смешиваются и гомогенизируются. Такие технологии уменьшают вероятность сегрегации и уменьшают потенциальные проблемы, связанные с текучестью материалов. Одна из проблем, если АФИ и вспомогательные вещества смешиваются в растворе, заключается в том, что кристаллизация АФИ должна быть учтена при проектировании процесса, чтобы либо получить желаемую кристаллическую форму АФИ, либо избежать кристаллизации, если требуется аморфная дисперсия. Свойства полученной смеси должны быть рассчитаны таким образом, чтобы обеспечить возможность непосредственного производства лекарственного препарата. Это может быть более сложным для высокодозных лекарственных препаратов, где свойства АФИ оказывают значительное влияние на свойства смеси и, таким образом, существует меньшая гибкость в настройке свойств смеси путем корректировки рецептуры. Новые непрерывные технологии, использующие преимущества этих подходов, включают распылительную сушку, экструзию расплава, литье и 3D-печать.

Распылительная сушка является хорошо зарекомендовавшей себя и широко применяемой технологией для производства порошков и выгодна для продуктов, где желаемое твердое состояние АФИ является аморфным. Аморфная форма может быть использована для улучшения биодоступности плохо растворимых АФИ, поскольку скорость сушки обычно достаточно высока, чтобы предотвратить зарождение и рост кристаллов. Отжиг может быть использован для запуска кристаллизации, если это необходимо, но этого может быть недостаточно для АФИ, инкапсулированных в полимерную матрицу, поскольку быстрая сушка приводит к быстрому увеличению вязкости, кинетически захватывая АФИ в матрице-носителе. Распылительная сушка-это по своей сути непрерывный процесс, в котором раствор распыляется через сопло в сосуд, где газ, такой как азот, вдувается для того, чтобы высушить воздушно-капельные частицы. Процесс распылительной сушки состоит из четырех основных стадий: распыление жидкости, смешивание жидкости с осушающим газом, испарение жидкости и отделение высушенных частиц от газа. Понимание взаимосвязи между параметрами процесса (например, температурой на входе, свойствами сушильного газа (влажность, расход), скоростью подачи и расходом распыляющего воздуха) и свойствами рецептуры (т. е. составом сырья [АФИ, носитель, растворитель], содержанием твердых веществ в сырье, типом растворителя, вязкостью и поверхностным натяжением сушильного раствора) имеет решающее значение для воспроизводимого производства качественного материала. Для того, чтобы эти капли достаточно высохли, коммерческое оборудование для распылительной сушки часто требуется быть довольно большим, хотя для разработки технологического процесса доступны мелкомасштабные системы. Основная проблема включения распылительной сушки в непрерывный процесс заключается в том, что сопутствующие восходящие и нисходящие стадии по своей сути не являются непрерывными. В частности, непрерывное смешивание полимера/АФИ/растворителя выше по потоку, где медленная динамика растворения полимеров может повлиять на производительность

смешивания, и вторичная сушка ниже по потоку, где обычно требуется длительное время обработки для соблюдения пределов для остаточных растворителей. Для обработки термолабильных молекул с достаточно высокой вязкостью и проводимостью может быть использован связанный с ними метод электроспрейной сушки, при котором испарение растворителя из распыленных капель происходит с использованием электрического поля при температуре окружающей среды и давлении. Экструзия расплава - это непрерывный процесс, обладающий значительным потенциалом для изготовления различных лекарственных форм и повышения растворимости малорастворимых лекарственных средств за счет образования твердой дисперсии в полимерной матрице. Этот процесс хорошо известен и широко используется в пластмассовой промышленности. Экструзия расплава объединяет несколько единичных операций в одном процессе для получения однородных нитей расплавленного материала. Материал обычно подается с объемными или LW-питателями во впускную зону экструдера. Твердые частицы плавятся в зоне пластификации за счет высоких сдвиговых усилий и, в меньшей степени, за счет теплопередачи через барабан экструдера. Экструзия расплава обычно ограничивается производством лекарственных препаратов со стабильными АФИ, нечувствительными к термическим нагрузкам, поскольку тепло применяется к рецептуре во время обработки. Затем расплав девольтизируется и затем выталкивается в экструзионную матрицу. Параметры обработки скорости подачи, скорости вращения шнека, профиля температуры ствола и конфигурации шнека влияют на степень заполнения, время пребывания и теплопередачу. Конфигурация шнека, например, будет влиять на степень перемешивания и, следовательно, на однородность твердой дисперсии. Кроме того, энергетические вклады от нагретого ствола и от количества перемешивающих шнековых элементов в сочетании с РТД будут влиять на максимальную температуру расплавленной фазы и любые термически связанные атрибуты. Таблетки представляют собой относительно простые формы, которые могут быть непосредственно

сформированы при смешивании АФИ с текучим наполнителем, например, в полимерных дисперсиях. Другой технологией является 3D-печать, при которой капли рецептур АФИ печатаются на съедобных субстратах, таких как пленки или вспомогательные таблетки, с помощью такого подхода, как струйная печать. Это позволяет заменить обработку порошка более легко контролируемыми операциями жидкостной обработки. Жидкие составы могут включать растворы, расплавы полимеров, эмульсии или суспензии. Кроме того, твердые отложения могут быть получены с помощью АФИ либо в кристаллической, либо в аморфной форме. Этот подход позволяет автоматизировать и точно контролировать свойства материала, температуру жидкости и осадка, морфологию препарата, размер капель и скорость растворения и потенциально может быть использован для персонализированного лечения. Хотя этот подход наиболее выгоден для низкодозированных лекарств, 3D-печать с использованием более традиционного многослойного осаждения также возможна для высокодозных лекарств и была использована для коммерческого производства одобренного лекарственного продукта.

1.3.6 Интеграция процессов

При проектировании непрерывного производственного процесса, хотя анализ и оптимизация отдельного технологического оборудования остаются важными, основной целью является выявление и оценка элементов конструкции, которые представляют потенциальный риск для качества продукции для полностью интегрированной системы. В интегрированном процессе отдельные части оборудования (то есть единичные операции) соединяются последовательно. В таком процессе цепочка из нескольких блоков, один за другим, соединяется через трубопроводы для последовательного выполнения, например, производства порошка в таблетку без выделения промежуточных продуктов. Выход предыдущего блока становится входом последующего блока, при этом материал непрерывно перетекает из одного блока в другой. Для непрерывного производства

понимание динамики этого потока материала через процесс является критическим аспектом понимания процесса и обеспечивает прослеживаемость материала (способность сохранять и получать доступ к идентичности и атрибутам материала на протяжении всего процесса). Такое понимание динамики процесса может быть получено путем характеристики РВП с помощью трассировочного эксперимента и/или моделирования процесса. РВП - это распределение вероятностей, которое описывает количество времени, в течение которого масса или жидкий элемент остаются в процессе. В экспериментах с трассерами импульсное или ступенчатое изменение трассера добавляется на вход непрерывного оборудования, и измеряется отклик профиля концентрации трассера на выходе. Общий РВП для производственного процесса может быть вычислен из экспериментов для каждой единичной операции, измеренной отдельно, с использованием интеграла свертки.

Кривая РВП может быть использована для прогнозирования распространения материала или возмущений через систему или, при ретроспективном анализе, для определения того, когда ингредиенты в данной единице продукта были поданы в производственную систему. РТД зависит от нескольких факторов, таких как время обработки, параметры оборудования и свойства материала, и поэтому может целенаправленно управляться посредством активного контроля этих переменных процесса.

Одним из вариантов описания материала, проходящего через систему, является определение единицы ресурса прослеживаемости (TRU). TRU может быть определен как сегмент материала, который протекает через процесс вместе, а затем может служить уникальным идентификатором с точки зрения истории процесса для достижения прослеживаемости на протяжении всего интегрированного непрерывного процесса. Понимание динамики процессов оказывает влияние на мониторинг и контроль процессов, как описано ниже.

1.3.7 Мониторинг и контроль технологических процессов

Стратегия управления непрерывным процессом должна быть разработана таким образом, чтобы контролировать качество продукта в ответ на потенциальные изменения в процессе, условиях оборудования, поступающем сырье или факторах окружающей среды с течением времени. Из-за отсутствия изолированных промежуточных продуктов и обычно более быстрой динамики процесса непрерывный процесс может потребовать более частых измерений с мониторингом параметров процесса и качественных характеристик материалов в процессе в реальном времени, что обычно составляет существенный компонент стратегии управления непрерывным процессом. Внедрение активной системы управления технологическим процессом, обеспечиваемой наличием данных о технологическом процессе и качестве в режиме реального времени, дает возможность повысить эффективность, снизить эксплуатационные расходы и улучшить контроль качества продукции. В частности, активная система управления технологическим процессом позволяет регулировать параметры технологического процесса в ответ на возмущения для обеспечения того, чтобы атрибуты качества последовательно соответствовали установленным критериям приемки. Активная система управления технологическими процессами для интегрированных процессов должна быть способна адекватно реагировать как на быстрые (в пределах работы блока), так и на медленные (распространяющиеся от вышестоящих операций блока) возмущения. Риск производства нестандартного продукта снижается за счет внедрения адаптивных инженерных средств управления [80].

Выводы по разделу: в данном разделе рассмотрены различные способы получения производных пиримидинов. При рассмотрении методов сделан вывод о том, что наиболее селективным и удобным в обращении является метод получения пиримидинов путем трёхкомпонентной циклизации. Также были рассмотрены основные аспекты фармацевтического производства и процесса проектирования принципиальной технологической схемы.

2 Синтетический подход к получению целевого соединения

2.1 Синтез производного (3,4,5-триметоксифенил) пиримидина

В лаборатории Центра медицинской химии НИЛ ФГС на базе Тольяттинского государственного университета была доказана эффективность использования пиримидинового скаффолда с различными заместителями для разработки ингибитора LSD1, а также проведена оптимизация цепочки превращений для получения различных производных пиримидина.

«За ходом реакции и чистотой целевых соединений оценивали с применением ВЭЖХ на хроматографе «Agilent 1220 м» со спектрофотометрическим детектором на колонке ZORBAX C-18. Элюент: ацетонитрил и вода в соотношении 8:2; скорость потока 1 мл/мин. Обработка данных проводилась с применением программы OpenLab» [80]. Структура продуктов реакций подтверждена спектроскопией ЯМР на ядрах ^1H . Температуры плавления определены в блоке.

2.1.1 Предварительно провели подготовку растворителей.

Метанол: к 1 л этилового спирта добавляли 7 г металлического натрия и 25 г диэтилового эфира щавелевой кислоты. Далее спирт кипятили в колбе, снабженной обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой в течении 3 часов, затем растворитель перегоняли при атмосферном давлении. $T_{\text{кип.}}=78.3^{\circ}\text{C}$, $d^{25} = 0.7893$, $n_{\text{D}}^{20} = 1.3611$.

2.1.2 Синтез изотиуруниевой соли

S-изотиуруниевая соль 122 была получена в ходе алкилирования тиомочевины с соответствующим бензилхлоридом в этиловом спирте.

Получение S-изотиуруниевой соли: исходную тиомочевину (15,22 г, 20 ммоль) растворили в этиловом спирте (150 мл), далее добавляли бензоилхлорид (26,58 г, 21 ммоль, 23,8 мл) и кипятили в течении 24 часов в

колбе с обратным холодильником. Затем реакционную смесь упаривали на роторном испарителе. Выход продукта составил 83 %.

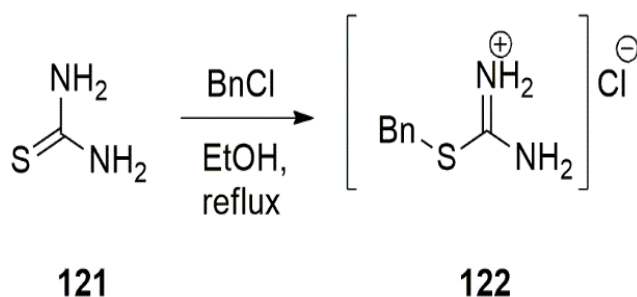


Рисунок 44 – Синтез S-изотиуруниевой соли

2.1.3 Синтез 2-(бензилтио)-4-гидрокси-6-(3,4,5-триметоксифенил) пиридин-5-карбонитрила

Синтез пиридина 125 проводили в ходе трехкомпонентной циклизации соли 1, 3,4,5-триметоксибензальдегида и этилцианоацетата в условиях основного катализа (карбонат калия).

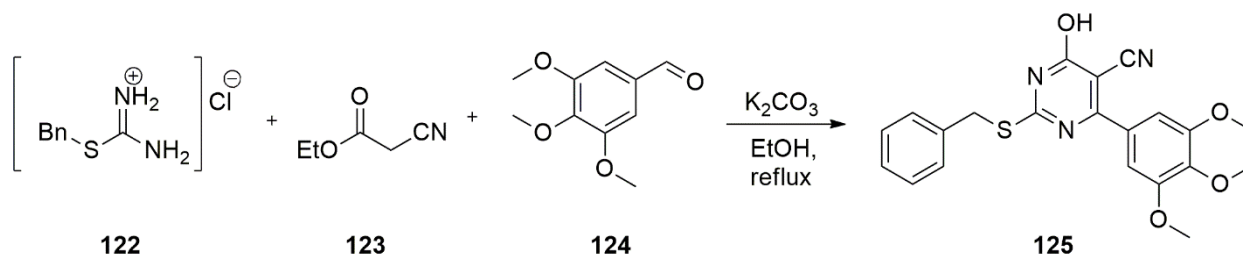


Рисунок 45 - Синтез целевого пиридина

Получение 2-(бензилтио)-4-гидрокси-6-(3,4,5-триметоксифенил) пиридин-5-карбонитрила: полученную на первой стадии S-изотиуруниевую соль (3,04 г, 1,5 ммоль) растворили в этиловом спирте (50 мл), далее добавили 3,4,5-триметоксибензальдегида (2,94 г, 1,5 ммоль, 1,76 мл) и этилцианоацетат (1,70 г, 1,5 ммоль, 1,60 мл). Полученную смесь кипятили в присутствии карбоната калия (1,1 г, 0,8 ммоль) при постоянном

перемешивании в течение 8 часов. Далее реакционную смесь разбавляли водой в соотношении 2:8 и подкисляли раствором соляной кислоты. Выпавший в виде осадка продукт отфильтровали и промывали водой. Выход продукта составил 46 %.

ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ 7.47 – 7.38 (м, 2H), 7.31 – 7.26 (м, 2H), 7.23 (с, 2H), 7.22 – 7.17 (м, 1H), 5.33 (с, 2H), 3.90 (с, 6H), 3.84 (с, 3H).

Выводы по разделу: была приведена методика синтеза целевого соединения, состоящего из 2 последовательных реакций: алкилирования тиомочевины с соответствующим бензилхлоридом в этиловом спирте и реакции трехкомпонентной циклизации соли 1, полученной на первой стадии, 3,4,5-триметоксибензальдегида и этилцианоацетата в условиях основного катализа (карбонат калия).

3 Разработка принципиальной технологической схемы производственного процесса

3.1 Материальный баланс производства

Производим технoхимический расчет процесса производства соединений 122 и 125. В основе материального расчета положен закон сохранения массы вещества. Основа данного закона - в любой замкнутой системе масса вещества сохраняется постоянной, при этом на постоянство не влияют никакие изменения, которые происходят с веществами. Относительно материального баланса формулировка закона примет вид: масса исходных продуктов процесса равна массе конечных продуктов. Отсюда следует, что при расчете материального баланса учитываются массы всех реагирующих веществ, поступающих в аппарат, и массы всех уходящих компонентов. Соответственно, сумма массы компонентов прихода должна быть равна сумме масс компонентов расхода.

Материальный баланс производственного процесса составляем на основе закона сохранения массы.

$$\sum G_{\text{исх}} = \sum G_{\text{кон}}, \#(1)$$

где $\sum G_{\text{исх}}$ – это сумма масс исходных веществ,

$\sum G_{\text{кон}}$ – это сумма масс продуктов реакции.

Для расчета материального баланса производства использовали формулы, показанные ниже.

Массу продукта с учетом потерь производства рассчитываем по формуле (2):

$$m_{\text{п}} = m_{\text{т}} \cdot \frac{100}{100 - n}, \#(2)$$

где m_T – масса продукта без учета потерь, [г];

n – потери производства, [%].

Массы реагентов, необходимые для получения заданного количества продукта рассчитываем по формуле (3):

$$m_p'' = m_{\Pi} \cdot \frac{M_p}{M_{\Pi}}, \#(3)$$

где M_p – молярная масса реагента, массу которого необходимо определить, [г/моль];

M_{Π} – молярная масса продукта, [г/моль].

Массы реагентов с учетом процентного выхода продукта рассчитываем по формуле (4):

$$m_p' = \frac{m_p''}{W_{\Pi}}, \#(4)$$

где W_{Π} – практический выход продукта реакции, [масс.доли].

Массы реагентов с учетом примесей находим по формуле (5):

$$m_p = \frac{m_p'}{\omega_p/100}, \#(5)$$

где ω_p – чистота реагента, [%].

Массу примесей, содержащихся в реагенте находим по формуле (6):

$$m_p^{\text{прим.}} = m_p - m_p'' \#(6)$$

Массу непрореагировавшего реагента находим по формуле (7):

$$m_p^{\text{непр.}} = m_p - m_p'' - m_p^{\text{прим.}}. \#(7)$$

Для расчета количества растворителя применяли формулу (8):

$$n_{\text{р-ля}} = \frac{m_{\text{р-ля}}}{M_{\text{р-ля}}}, \#(8)$$

где $n_{\text{р-ля}}$ – количество растворителя, [моль];

$m_{\text{р-ля}}$ – масса растворителя, [г];

$M_{\text{р-ля}}$ – молярная масса растворителя, [г/моль].

Объем растворителя из расчета на 1 кг продукта рассчитывали по формуле (9):

$$V_{\text{р-ля}} = \frac{n'_{\text{р-ля}} \cdot V'_{\text{р-ля}}}{n_{\text{р-ля}}}, \#(9)$$

где $V'_{\text{р-ля}}$ – объем растворителя в лабораторных условиях, [л];

$n'_{\text{р-ля}}$ – количество растворителя в лабораторных условиях, [моль];

$n_{\text{р-ля}}$ – количество растворителя из расчета на 1 кг продукта, [моль].

Пересчет объема растворителя на массу проводили по формуле (10):

$$m_{\text{р-ля}} = V_{\text{р-ля}} \cdot \rho_{\text{р-ля}}, \#(10)$$

где $\rho_{\text{р-ля}}$ – плотность растворителя, [г/см³].

Рассчитаем материальный баланс синтеза 1 кг целевого продукта с учетом потерь производства 2%. Расчет начнем с последней стадии. Производство организовано как периодический процесс.

II. Стадия. Получение целевого соединения

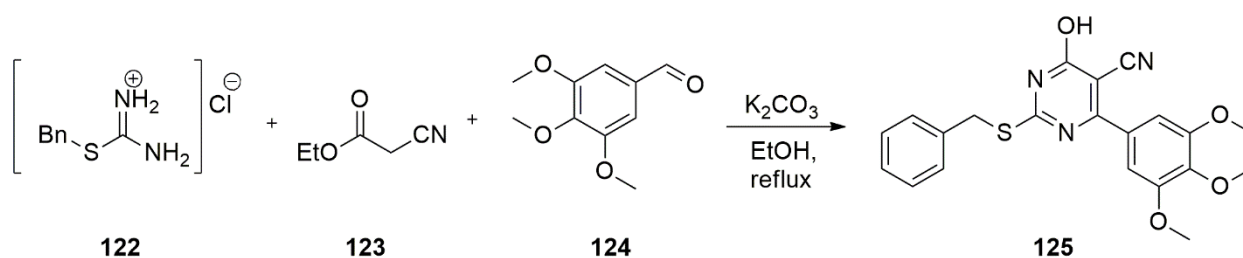


Рисунок 46 – Уравнение реакции II стадии

Исходные данные по реакции приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Исходные данные по уравнению реакции II стадии

Вещество	122	123	124	K ₂ CO ₃	125
Молярная масса, г/моль	202.7	113.11	196.20	138.21	395.43
Количество по уравнению, моль	1	1	1	1	1
Содержание основного вещества (по паспорту или данным ВЭЖХ), %	97.0	99.0	99.7	99,0	0.95
Масса, г	-	-	-	-	1000.0

Рассчитаем массу продукта 125 с учетом потерь производства 2% по формуле (2):

$$m_5 = \frac{1000,0}{1 - 2/100} = 1020 \text{ г}$$

Рассчитаем массу изотиуруниевой соли 122 по формуле (3):

$$m_2'' = 1020 \cdot \frac{202,7}{395,43} = 522,9 \text{ г}$$

С учетом 46% выхода продукта вычислим по формуле (4) массу амина:

$$m_2' = \frac{522,9}{0,46} = 1136,7 \text{ г}$$

С учетом примесей в исходной изотиурониевой соли вычислим массу по формуле (5):

$$m_2 = \frac{1136,7}{0,97} = 1171,9 \text{ г}$$

Массу примесей, содержащихся в соли 122, найдем по формуле (6):

$$m_2^{\text{прим.}} = 1171,9 - 1136,7 = 35,2 \text{ г}$$

Рассчитаем массу непрореагировавшей изотиурониевой соли 122 по формуле (7):

$$m_2^{\text{непр.}} = 1171,9 - 522,9 - 35,2 = 613,8 \text{ г}$$

Рассчитаем массу этилцианоацетата 123:

$$m_3'' = 1020 \cdot \frac{113,11}{395,43} = 291,8 \text{ г}$$

С учетом 46% выхода продукта этилцианоацетата необходимо:

$$m_3' = \frac{291,8}{0,46} = 634,3 \text{ г}$$

С учетом примесей в исходном этилцианоацетате:

$$m_3 = \frac{634,3}{0,99} = 640,7 \text{ г}$$

Масса примесей, содержащихся в этилцианоацетате:

$$m_3^{\text{прим.}} = 640,7 - 634,3 = 6,4 \text{ г}$$

Рассчитаем массу непрореагировавшего этилцианоацетата:

$$m_3^{\text{непр.}} = 640,7 - 291,8 - 6,4 = 342,5 \text{ г}$$

Рассчитаем массу 3,4,5-триметоксибензальдегида 124:

$$m_4'' = 1020 \cdot \frac{196,2}{395,43} = 506,1 \text{ г}$$

С учетом 46% выхода продукта 3,4,5-триметоксибензальдегида необходимо:

$$m_4' = \frac{506,1}{0,46} = 1100,2 \text{ г}$$

С учетом примесей в исходном 3,4,5-триметоксибензальдегиде

$$m_4 = \frac{1100,2}{0,997} = 1103,5 \text{ г}$$

Масса примесей, содержащихся в 3,4,5-триметоксибензальдегиде

$$m_4^{\text{прим.}} = 1103,5 - 1100,2 = 3,3 \text{ г}$$

Рассчитаем массу непрореагировавшего 3,4,5-триметоксибензальдегида:

$$m_4^{\text{непр.}} = 1103,5 - 506,1 - 3,3 = 594,1 \text{ г}$$

Рассчитаем количество карбоната калия необходимого для нейтрализации реакционной массы:

$$m'_{\text{K}_2\text{CO}_3} = 1020 \cdot \frac{138,2}{395,43} = 356,5 \text{ г}$$

С учетом примесей в исходном карбонате калия 99%

$$m_{\text{K}_2\text{CO}_3} = \frac{356,5}{0,99} = 360,1 \text{ г}$$

Масса примесей, содержащихся в 3,4,5-триметоксибензальдегиде

$$m_{\text{K}_2\text{CO}_3}^{\text{прим.}} = 360,1 - 356,5 = 3,6 \text{ г}$$

Рассчитаем количество этанола:

По условию реакции 15 ммоль изотиурониевой соли растворяют в 50 мл этанола. Из расчета на получение 1000 г продукта берется 1136,7 г соли 122. Переведем это количество в моль по формуле (8):

$$n'_2 = \frac{1136,7}{202,7} = 5,6 \text{ моль}$$

Необходимое количество этанола из расчета на изотиурониевую соль 122 вычислим по формуле (9):

$$V_{EtOH}^2 = \frac{5,6 \cdot 50}{15 \cdot 10^{-3}} = 18,7 \text{ л}$$

Плотность этанола: $\rho_{EtOH} = 0,801 \text{ г/см}^3$. Переведем объем в массу по формуле (10):

$$m_{EtOH} = 18,7 \cdot 10^3 \cdot 0,801 = 14978,7 \text{ г}$$

По условию реакции используется 96% раствор этанола. Тогда масса раствора:

$$m_{EtOH}^{p-pa} = 14978,7 \cdot 100/96 = 15602,8 \text{ г}$$

Где общая масса воды составляет:

$$m'_{H_2O} = m_{EtOH}^{p-pa} - m_{EtOH} = 15602,8 - 14978,7 = 624,1 \text{ г}$$

Составим таблицу материального баланса (табл. 2):

Таблица 2 – Материальный баланс реакционного узла стадии получения целевого соединения 125

Приход			Расход		
Вещество	m, г	ω, %	Вещество	m, г	ω, %
Изотиуруниевая соль 2	1136.7	6.02	Продукт реакции 5	1020.0	5.99
Примеси 2	35.2	0.19	Изотиуруниевая соль 2	613.8	3.6
Этилцианоацетат 3	634.3	3.36	Примеси 2	35.2	0.21
Примеси 3	6.4	0.03	Этилцианоацетат 3	324.5	1.90
3,4,5-триметоксибензальдегид 4	1100.2	5.83	Примеси 3	6.4	0.04
Примеси 4	3.3	0.02	3,4,5-триметоксибензальдегид 4	594.1	3.49
Карбонат калия	356.5	1.89	Примеси 4	3.3	0.02
Примеси K ₂ CO ₃	3.6	0.02	Карбонат калия	356.5	2.09
Этанол	14978.7	79.34	Примеси K ₂ CO ₃	3.6	0.02
Вода	624.1	3.3	Этанол	14978.7	79.34
-	-	-	Вода	624.1	3.3
Итого:	18879	100.0		18879	100,0

Рассчитаем материальный баланс первой стадии процесса. Исходные данные по I стадии внесены в таблицу 3.

I. Стадия. Получение изотиуруниевой соли 122

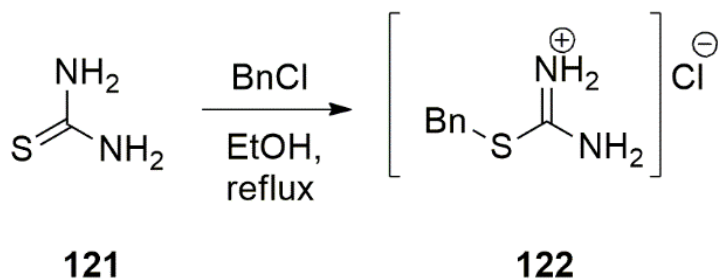


Рисунок 47 – Уравнение реакции I стадии

Таблица 3 – Исходные данные по уравнению реакции I стадии

Вещество	1	BnCl	2
Молярная масса, г/моль	76.12	126.58	202.7
Количество по уравнению, моль	1	1.05	1
Содержание основного вещества (по паспорту или данным ВЭЖХ), %	97.4	99	97
Масса, г	-	-	1136.7

Рассчитаем массу изотиуруниевой соли 122 с учетом потерь производства 2%:

$$m_2 = \frac{1137.6}{1 - 2/100} = 1159.9 \text{ г}$$

Рассчитаем массу мочевины 121:

$$m_1'' = 1159.9 \cdot \frac{76,12}{202,7} = 435,6 \text{ г}$$

С учетом 85% выхода продукта мочевины необходимо:

$$m_1' = \frac{435,6}{0,85} = 512,5 \text{ г}$$

С учетом примесей в исходной мочеvine:

$$m_1 = \frac{512,5}{0,974} = 526,2 \text{ г}$$

Масса примесей, содержащихся в мочеvine:

$$m_1^{\text{прим.}} = 526,2 - 512,5 = 13,7 \text{ г}$$

Рассчитаем массу непрореагировавшей мочевины:

$$m_1^{\text{непр.}} = 526,2 - 435,6 - 13,7 = 76,9 \text{ г}$$

Рассчитаем массу бензоилхлорида:

$$m_{\text{BnCl}_2}'' = 1159,9 \cdot \frac{126,58}{202,7} = 724,3 \text{ г}$$

С учетом 85% выхода продукта соединения 122 необходимо:

$$m_{\text{BnCl}_2}' = \frac{724,3}{0,85} = 852,1 \text{ г}$$

С учетом примесей в исходном бензоилхлориде:

$$m_{\text{BnCl}_2} = \frac{852,1}{0,99} = 860,7 \text{ г}$$

Масса примесей, содержащихся в бензоилхлориде:

$$m_{\text{BnCl}_2}^{\text{прим.}} = 860,7 - 852,1 = 8,6 \text{ г}$$

По условию реакции бензоилхлорид берется в 1,05-кратном избытке:

$$m_{\text{BnCl}_2}^{\text{изб.}} = 852,1 \cdot 1,05 - 852,1 = 42,6 \text{ г}$$

Рассчитаем массу непрореагировавшего бензоилхлорида:

$$m_{\text{BnCl}_2}^{\text{непр.}} = 860,7 - 724,3 - 8,6 = 127,8 \text{ г}$$

Рассчитаем количества метанола:

По условию реакции 0,2 моль мочевины 121 растворяют в 150 мл этанола. Из расчета на получение 1000 г целевого продукта необходимо взять 512,5 г мочевины 121. Вычислим количество в моль:

$$n_2' = \frac{512,5}{76,12} = 6,7 \text{ моль}$$

Из расчета на это количество мочевины 121 необходимо взять этанола:

$$V'_{EtOH} = \frac{6,7 \cdot 150}{0,2} = 5,0 \text{ л}$$

Плотность 96% этанола: $\rho_{EtOH} = 0,801 \text{ г/см}^3$. Переведем объем в массу по формуле (10):

$$m_{EtOH} = 5,0 \cdot 10^3 \cdot 0,801 = 4005,0 \text{ г}$$

По условию реакции используется 96% раствор этанола. Тогда масса раствора:

$$m_{EtOH}^{p-pa} = 4005 \cdot 100/96 = 4171,9 \text{ г}$$

Где общая масса воды составляет:

$$m'_{H_2O} = m_{EtOH}^{p-pa} - m_{EtOH} = 4171,9 - 4005,0 = 166,9 \text{ г}$$

Составим таблицу материального баланса (табл. 4):

Таблица 4 – Материальный баланс реакционного узла стадии получения изотиуруниевой соли 122

Приход			Расход		
Вещество	m, г	ω, %	Вещество	m, г	ω, %
Мочевина 1	512.5	9.23	Продукт реакции 2	1159.9	10.45
Примеси 1	13.7	0.25	Мочевина 1	76.9	0.69
BnCl ₂	852.1	15.35	Примеси 1	13.7	0.12
Избыток BnCl ₂	42.6	0.77	BnCl ₂	127.8	1.15
Примеси BnCl ₂	8.6	0.15	Избыток BnCl ₂	42.6	0.38
Этанол	4005.0	72.14	Примеси BnCl ₂	8.6	0.08
Вода	116.9	2.11	Этанол	4005.0	36.07
-	-	-	Вода	116.9	1.05
Итого:	5551.4	100.0		5551.4	100.0

3.2 Технологическая схема производства

В данном разделе приведена разработанная принципиальная технологическая схема производства 2-(бензилтио)-4-гидрокси-6-(3,4,5-триметоксифенил) пиримидин-5-карбонитрила, полученного нами в лабораторных условиях, с полным описанием технологического процесса по каждой стадии. Разработанная технологическая схема приведена на рисунке 49. Разработка схемы основана на экспериментальных данных проведения синтеза целевого соединения и данных материального баланса реакций. Помимо этого, приведен расчет основных параметров аппаратов Р-3 и Р-12 разработанной схемы производственного процесса.

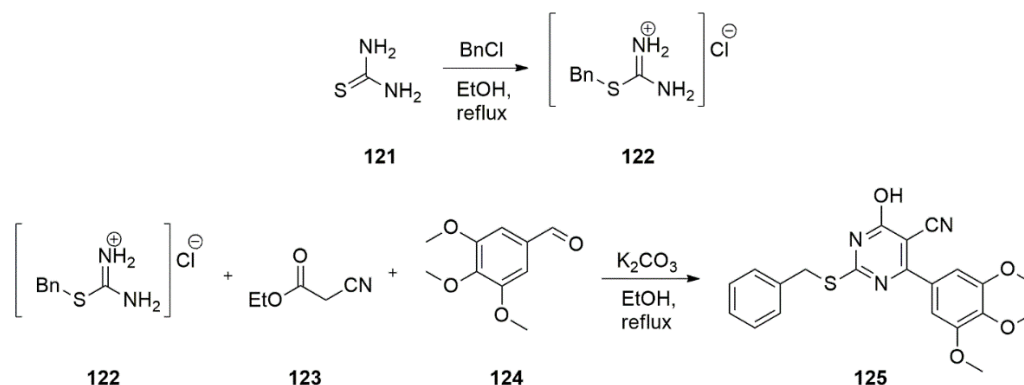


Рисунок 48 – Схема синтеза целевого соединения

Предварительно была получена изотиурониевая соль путем взаимодействия тиомочевины с бензоилхлоридом при кипячении в этаноле. Соль выделяли упариванием реакционной массы на роторном испарителе. Выход составил 83%.

Далее в ходе трехкомпонентной циклизации 2-бензилизотиоурониевой соли с этилцианоацетатом и 3,4,5-триметоксибензальдегидом в присутствии карбоната калия при длительном кипячении в этаноле. Реакционную смесь промывали водой и подкисляли раствором соляной кислоты. Затем выпавший целевой продукт отфильтровали и просушили. Выход составил 46%.

За ходом реакции следили посредством обратно-фазной ВЭЖХ, чистоту целевого соединения определяли при помощи данного метода.

Разработана принципиальная технологическая схема получения целевого 2-(бензилтио)-4-гидрокси-6-(3,4,5-триметоксифенил) пиримидин-5-карбонитрила (Рисунок 49). Технологический процесс описан постадийно.

I. Стадия:

Тиомочевина из емкости E-1 и этанол из емкости E-2 поступают в реактор P-3, снабженный мешалкой, паровой рубашкой и обратным холодильником X-5. После растворения тиомочевины в реактор поступает бензилхлорид из емкости E-4. Реакционная смесь кипятится 24 часа. Затем смесь при помощи насоса H-6 подается в выпарной аппарат B-7. Растворители собираются в конденсаторе K-8, откуда далее идут на регенерацию, а упаренная реакционная смесь собирается в емкости E-9, откуда далее идет на вторую стадию реакционного процесса.

II. Стадия:

Предварительно изотиурониевая соль из емкости E-9 по средствам насоса H-10 и этанол из емкости E-11 поступают в реактор P-12, где происходит растворение изотиурониевой соли. Этилцианоацетат из емкости E-13 и 3,4,5-триметоксибензальдегид из емкости E-14 также поступают в реактор P-12, снабженный мешалкой, паровой рубашкой и обратным

холодильником X-15. Реакционная смесь кипит при перемешивании в реакторе 8 часов. Далее смесь при помощи насоса Н-16 подается в емкость E-17, снабженную мешалкой, в которую поступает охлажденная, подкисленная соляной кислотой вода. Насосом Н-18 смесь подается на фильтр Ф-19, после которого фильтрат удаляется на утилизацию, а твердый осадок подается в сушилку С-20 и отправляется на склад.

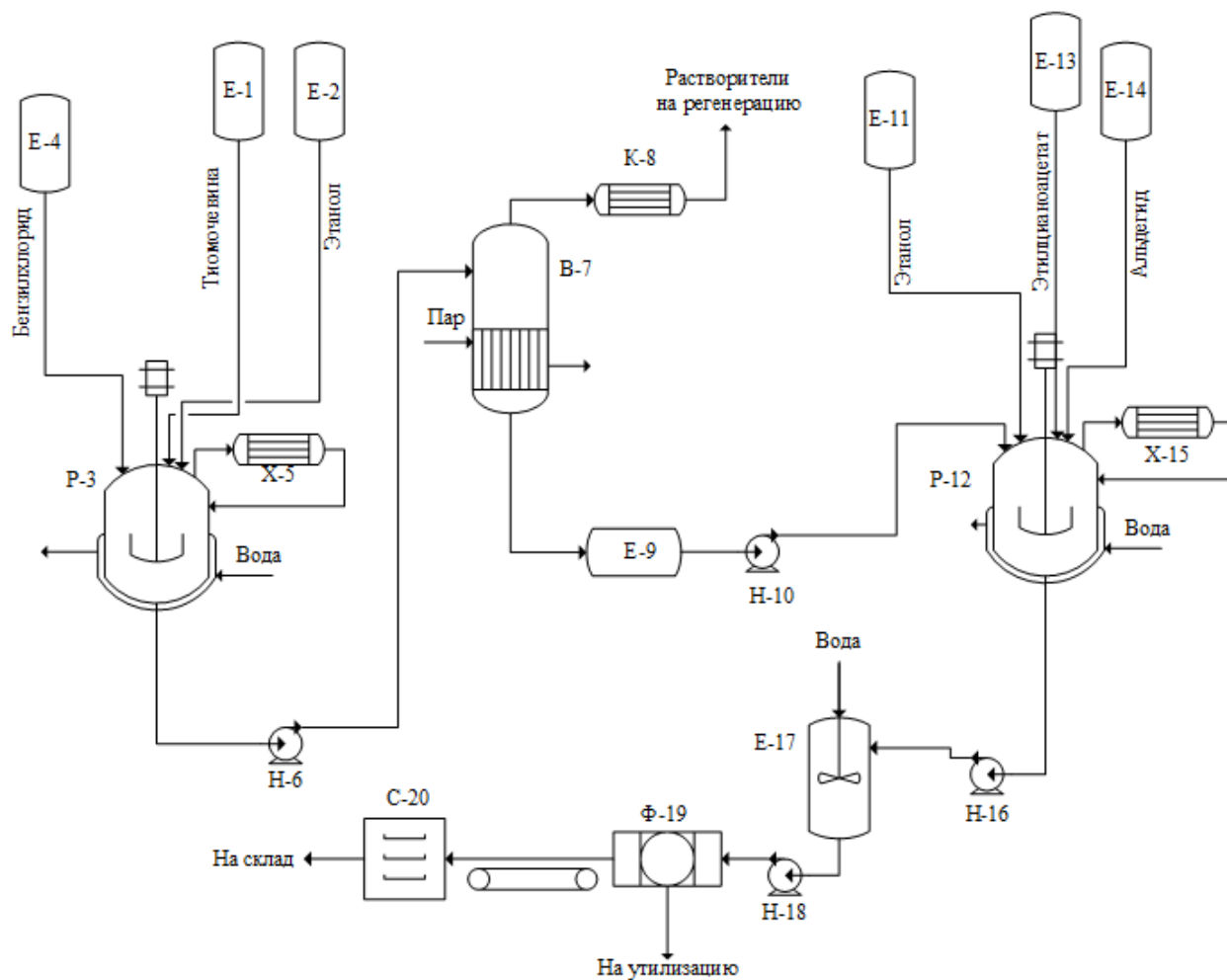


Рисунок 49 - Технологическая схема получения целевого соединения 125

Для удобства обозначения аппаратов технологической схемы сведены в таблицу (см. табл. 5).

Таблица 5 - Обозначение аппаратуры технологической схемы, изображенной на рисунке 49

Наименование	Обозначение	Наименование	Обозначение
Е-1, 2, 4, 9, 11, 13, 14, 17	Емкость	Х-5, 15	Обратный холодильник
Е-17	Емкость с мешалкой	Н-6, 10, 16, 18	Насос
Р-3, 12	Реактор, снабженный мешалкой и паровой рубашкой	В-7	Выпарная установка
К-8	Конденсатор	Ф-19	Фильтр
С-20	Сушка		

Таким образом, нами была разработана принципиальная технологическая схема получения функционального 2-(бензилтио)-4-гидрокси-6-(3,4,5-триметоксифенил) пиримидин-5-карбонитрила на основании лабораторного способа получения с применением программного обеспечения Microsoft Visio 2013

3.3 Расчет размеров реакторов

Одной из основных задач технологического расчета является определение размеров и основных параметров аппаратов, обеспечивающих заданную производительность процесса. Исходными данными для расчета аппаратов являются: предварительная технологическая схема, иллюстрирующая характер аппаратов и их взаимосвязь в материальном потоке; длительность стадий технологического процесса; объемы исходного сырья и получаемых продуктов реакционного процесса. По завершению всех необходимых расчетов необходимо определить вид конструктивного материала, из которого должен быть изготовлен аппарат.

В данной работе технологический процесс разрабатывается в периодическом режиме.

Так как у нас нет информации по кинетике протекаемых реакций, расчет реакторов будет проводиться исходя из объемов загружаемых реагентов.

Проведем расчет реакторов смешения периодического действия Р-3, Р-12 изображенных на разработанной технологической схеме (Рисунок 49):

Определим объем реактора Р-3

Объем реактора в большой мере будет определяться объемом растворителя, т.к. он составляет большую часть от объема реакционной массы. Из расчета материального баланса в пункте 2 найдено, что объем растворителя – этанола составляет 5,0 л. Помимо этанола вклад вносит бензилхлорид, входящая в состав 96%-ного раствора этанола вода, что суммарно составляет примерно 1,1 л. Таким образом, суммарный объем растворителей составляет (формула 11):

$$V_p = V_{\text{MeOH}} + V_{\text{H}_2\text{O} + \text{BnCl}_2}, \#(11)$$

где V_{MeOH} – объем метанола, [л];

$V_{\text{H}_2\text{O} + \text{BnCl}_2}$ – объем воды и бензилхлорида, [л].

$$V_p = 5,0 + 1,1 = 6,1 \text{ л}$$

Примем объем реактора Р-3 6,1 л.

Определим рабочую емкость аппарата Р-3 по формуле (12):

$$V_p = \frac{V}{\varphi}, \#(12)$$

где V – принятый объем реактора;

φ – коэффициент заполнения аппарата [2].

По условию химическая реакция I стадии технологического процесса протекает 24 часа при кипячении. По справочным данным находим, что коэффициент заполнения аппарата для процессов, сопровождающихся пенообразованием (экзотермические реакции, кипячение) составляет $0,4 \div 0,6$.

Для расчетов возьмем значение – 0,5. Тогда рабочая емкость реактора Р-3 равна:

$$V_p = \frac{6,1}{0,5} = 12,2 \text{ л}$$

Определение диаметра аппарата Р-3

Пусть высота реактора составляет $H=1,5D$. Тогда из выражения объема аппарата, найдем его диаметр по формуле (13):

$$V = \pi R^2 H = \frac{\pi D^2 H}{4} = \frac{1,5 \cdot \pi D^3}{4}, \#(13)$$

где R – радиус аппарата, [м];

H – высота аппарата, [м];

D – диаметр аппарата, [м].

Тогда формула (14) для расчета диаметра:

$$D = \sqrt[3]{\frac{4V}{1,5\pi}}, \#(14)$$

Подставив известные величины получаем:

$$D = \sqrt[3]{\frac{4 \cdot 12,2 \cdot 10^{-3}}{1,5 \cdot 3,14}} \approx 0,22 \text{ м}$$

Отсюда высота аппарата составляет:

$$H = 1,5 \cdot 0,22 = 0,33 \text{ м}$$

Проведем расчет реактора смешения периодического действия Р-12, изображенного на разработанной технологической схеме (Рисунок 49):

Определим объем реактора Р-12

Найдено, что объем растворителя – этанола и воды составляет 18,6 л. Помимо этанола вклад вносит, этилцианоацетат и 3,4,5-триметоксибензальдегид, что составляет примерно 2,8 л. Таким образом, суммарный объем растворителей составляет (формула 11):

$$V_p = V_{\text{MeOH}} + V_{\text{р-тов}+\text{H}_2\text{O}}, \#(11)$$

где V_{MeOH} – объем метанола, [л];

$V_{\text{р-тов}+\text{H}_2\text{O}}$ – объем воды, этилцианоацетата и 3,4,5-триметоксибензальдегид [л].

$$V_p = 18.6 + 2.8 = 21.4 \text{ л}$$

Примем объем реактора Р-12 21.4 л.

Определим рабочую емкость аппарата Р-12 по формуле (12):

$$V_p = \frac{V}{\varphi}, \#(12)$$

где V – принятый объем реактора;

φ – коэффициент заполнения аппарата.

По условию химическая реакция II стадии технологического процесса протекает 8 часов при кипячении. По справочным данным находим, что коэффициент заполнения аппарата для процессов, сопровождающихся пенообразованием (экзотермические реакции, кипячение) составляет $0,4 \div 0,6$. Для расчетов возьмем значение – 0,5. Тогда рабочая емкость реактора Р-12 равна:

$$V_p = \frac{21.4}{0,5} = 42.8 \text{ л}$$

Определение диаметра аппарата Р-12

Пусть высота реактора составляет $H=1,5D$. Тогда из выражения объема аппарата, найдем его диаметр по формуле 18:

$$D = \sqrt[3]{\frac{4 \cdot 42,8 \cdot 10^{-3}}{1,5 \cdot 3,14}} \approx 0,33 \text{ м}$$

Отсюда высота аппарата составляет:

$$H = 1,5 \cdot 0,33 = 0,50 \text{ м}$$

Выбор конструктивного материала реактора Р-3 и Р-12

Предприятия, занимающиеся малотоннажной фармацевтической промышленностью, чаще всего используют стеклянные реакторы. Поэтому идеальным конструктивным материалом для реакторов Р-3 и Р-12 является боросиликатное стекло. Этот материал обладает такими преимуществами как: химическая стойкость к кислотам, щелочам и растворителям; высокая коррозионная стойкость; способность выдерживать перепады температур в пределах ± 110 °С, прозрачность материала для наблюдения за ходом реакции.

Поиск по каталогам

По результатам поиска, было определено, что необходимыми параметрами, описанными выше, обладают реактора из каталогов компаний «МИДА» и «ВИЛИТЕК». Позиции стандартного технического оборудования, удовлетворяющие характеристикам аппаратов:

Р-3: объем реактора – 15 литров; габаритная высота реактора – 0,20 метра; объем теплоносителя в рубашке – 3 литра; диаметр аппарата – 0,20 метра.

P-12: объем реактора – 50 литров; габаритная высота реактора – 0,50 метра; объем теплоносителя в рубашке – 16 литров; диаметр аппарата – 0,30 метра.

Выводы к разделу:

– приведен расчет теоретического материального баланса по уравнениям реакций из расчета на получение 1 кг целевого продукта;

– в данном разделе была приведена разработанная принципиальная технологическая схема процесса производства целевого производного пиримидина с постадийным описанием процессов;

приведен расчет размеров реакторов: объем реактора P-3 – 15 литров; габаритная высота реактора – 0,20 метра; объем теплоносителя в рубашке – 3 литра; диаметр аппарата – 0,20 метра; объем реактора P-12 – 50 литров; габаритная высота реактора – 0,50 метра; объем теплоносителя в рубашке – 16 литров; диаметр аппарата – 0,30 метра., а также, исходя из условий реакций и анализа каталогов производителей, изложены рекомендации по выбору конструктивного материала для каждого реактора- боросиликатное стекло.

4 Расчет экономической эффективности производства

Для химической промышленности, как отрасли крупномасштабного материального производства, имеет значение не только технический, но и тесно связанный с ним экономический аспект, от которого зависит нормальное функционирование и развитие производства. Экономика химической промышленности изучает уровень использования всех видов ресурсов химического производства и разрабатывает на основе его анализа наиболее эффективные пути и методы организации и развития химического производства.

Важнейшим критерием, характеризующим совершенство химического производства, является его экономическая эффективность. Величина экономической эффективности зависит:

- от научного и технического уровня, на котором осуществляется технологический процесс,
- мощностей технологических установок, используемых в производстве, на которых вырабатывается продукция.

Эффективность производства описывает отношение фактического объема производства к стандартному объему производства, ожидаемому от процесса. Экономический аспект эффективности производственного процесса подчеркивает важность анализа и оценки себестоимости продукции. Прямые производственные затраты определяются расходом материалов, рабочей силы, энергии и долей незавершенного производства. Соотношение между прямыми и общими затратами на производство является экономическим критерием для оценки функционирования производственного процесса. Анализ эффективности производственного процесса требует широкой перспективы, которая включает в себя также логистические процессы и вопросы обслуживания клиентов. Многомерный анализ эффективности позволяет сбалансировать все ресурсы производственного процесса. Однако стремление к максимизации

эффективности производственного процесса может создать некоторые риски [85].

Количество затрат на сырье определяется по формуле:

$$Z_c = \sum_{i=1}^{n_i} M_{c_i} \cdot C_{c_i}, \#(15)$$

где Z_c -затраты на сырье, руб.;

M_{c_i} – количество компонентов, кг;

C_{c_i} – цена за 1 кг компонента, руб.

Рассчитаем затраты на сырье на 1 кг продукта.

Затраты на сырье по первой стадии процесса:

$$Z_c = 0,512 \cdot 2000,0 + 0,852 \cdot 6091,0 + 4,005 \cdot 205,0 = 7034,5 \text{ руб.}$$

Затраты на сырье по второй стадии процесса:

$$Z_c = 0,634 \cdot 9344,8 + 1,100 \cdot 94020,0 + 0,357 \cdot 250,0 + 14,979 \cdot 205,0 = 112506,5 \text{ руб.}$$

Общая сумма затрат на сырье:

$$Z_c = 7034,5 + 112506,5 = 119541,0 \text{ руб.}$$

Определим количество затрат на сырье побочной продукции по формуле:

$$Z_{п.п} = \sum_{i=1}^{n_i} M_{п.п_i} \cdot C_{п.п_i}, \#(16)$$

где $Z_{п.п}$ -затраты на побочную продукцию, руб.;

$M_{п.п_i}$ – количество компонентов, кг;

$C_{п.п_i}$ – цена за 1 кг компонента, руб.

Так как в ходе реакций не образуется побочных продуктов, то затраты на побочную продукцию равны:

$$Z_{п.п} = 0$$

Сумма затрат на сырье, приходящаяся на выпуск целевой продукции за один цикл производства (48 часов) определяем по формуле:

$$Z_{ц.п} = Z_c - Z_{п.п} \#(17)$$

$$Z_{ц.п} = 26686,1 - 0 = 26686,1 \text{ руб.}$$

Полученные данные приведены в таблице 6.

Таблица 6 – Расход сырья

Сырье	Расход на 1 кг продукции, кг	Цена на единицу, руб	Общая сумма, руб
Тиомочевина	0,512	2000,0	1024,0
Бензоилхлорид	0,852	6091,0	5189,5
Этанол	18,905	205,0	3875,5
Этилцианоацетат	0,634	9344,8	5924,6
3,4,5-триметоксибензальдегид	1,100	94020,0	103422,0
Карбонат калия	0,357	250,0	89,25
Итого:			119541,0

Капитальные затраты на приобретение (изготовление) и монтаж оборудования складываются из прямых затрат на его приобретение и сопутствующих затрат: формула (22):

$$K_{П.об} = K_{об} + K_{соп} \quad \#(18)$$

где $K_{П.об}$ – капитальные затраты на оборудование;

$K_{об}$ – прямые затраты на приобретение (изготовление) оборудования;

$K_{соп}$ – сопутствующие затраты на оборудование.

Прямые капитальные вложения в основное оборудование приведены в таблице 7.

Таблица 7 – Прямые капитальные вложения в основное оборудование

Наименование оборудования	Количес тво	Стоимость оборудования, руб.	
		за ед.	всего
Реактор, снабженный мешалкой (15 л)	1	105450	105450
Реактор, снабженный мешалкой (50 л)	1	255150	255150
Обратный холодильник	2	20100	40200
Вакуумный выпарной аппарат	1	325000	325000
Конденсатор	1	150000	150000
Емкость (1 л)	4	5000	20000
Емкость (10 л)	3	15000	45000
Емкость (20 л)	1	30000	30000
Насос	4	15000	60000
Вакуумный НУТЧ - фильтр	1	86800	86800
Сушилка	1	53800	53800
Конвейер	1	15600	15600
Итого:			$K_{об} = 1187000$

Затраты на проектирование рассчитываются по формуле (19).

$$K_{пр} = T_{пр} \cdot Z_{Кчас} \quad (19)$$

где $T_{пр}$ – трудоёмкость проектирования (в часах) техники, технологии;
 $Z_{час}$ – часовая заработная плата конструктора, руб.

$$K_{пр} = 800 \cdot 150 = 120000 \text{ руб}$$

Затраты на доставку и монтаж (демонтаж) оборудования, обвязку трубопроводами, оснащение КИП принимаются по укрупнённым нормам в процентах от стоимости оборудования:

- доставка – 2 % ($K_{дост}$);
- монтаж оборудования – 10...15% ($K_{монт}$);
- обвязка трубопроводами – 8...12% ($K_{труб}$);
- оснащение КИП – 3...5% ($K_{кип}$);
- пуско-наладочные работы – 2...3% ($K_{пн}$);

Сопутствующие капитальные затраты на оборудование рассчитываются по формуле (20):

$$K_{соп} = K_{пр} + K_{об} \frac{K_{дост} + K_{монт} + K_{труб} + K_{кип} + K_{пн}}{100\%} \quad (20)$$

$$K_{соп} = 120000 + 1187000 \frac{2 + 13 + 10 + 3 + 2}{100\%} = 476100 \text{ руб}$$

$$K_{п.об} = 1187000 + 476100 = 1663100 \text{ руб}$$

В статье расходов на содержание и эксплуатацию оборудования учтены следующие затраты:

– амортизация оборудования (при отсутствии данных приняли норму амортизации 15% от стоимости оборудования). Амортизацию оборудования рассчитали по формуле:

$$H_{ам} = 0,15 \cdot C_{об} \quad \#(21)$$

$$N_{ам} = 0,15 \cdot 1187000 = 178050 \text{ руб.}$$

– текущий ремонт и содержание оборудования (затраты на запасные части, материалы и накладные расходы) – составляет 30% от амортизации оборудования;

– износ и восстановление инструментов и приспособлений – 5% от амортизации оборудования;

– прочие расходы – 1% от амортизации оборудования.

Полученные данные свели в таблицу 8

Таблица 8 - Расходы на содержание и эксплуатацию оборудования

Наименование статей	Сумма, руб., P _{об}
Амортизация оборудования. $N_{ам} =$ %	178050
Текущий ремонт и содержание оборудования	53415
Износ и восстановление инструментов	8902,5
Прочие расходы	1780,5
Итого:	242148

Затраты содержание и эксплуатацию оборудования исходя на 1 кг продукции находится по формуле:

$$P_{об.уд} = \frac{P_{об}}{M} \quad (22)$$

$$P_{об.уд} = \frac{242148}{724} = 370 \text{ руб}$$

Далее проведем расчет расходов на топливо и энергию. Годовой расход электроэнергии рассчитывается по формуле:

$$P_{Э.год} = \frac{\sum N_{дв} \cdot K_{здв} \cdot K_{ЗН} \cdot \Phi_{эф}}{\eta_{дв} \cdot \eta_c} \quad (23)$$

где, $\Sigma N_{\text{дв}}$ – суммарная мощность электродвигателей;
 $K_{\text{здв}}$ – коэффициент загрузки электродвигателей по времени;
 $K_{\text{зN}}$ – коэффициент загрузки электродвигателей по мощности
(0,7...0,9);
 $\eta_{\text{дв}}$ – КПД электродвигателей (0,85...0,95);
 $\eta_{\text{с}}$ – КПД электросети завода (0,9...0,95).

$$P_{\text{Э.год}} = \frac{\Sigma 130 \cdot 1 \cdot 0,8 \cdot 8160}{0,85 \cdot 0,9} = 1109333 \text{ Вт/год} = 1109,3 \text{ МВт/год}$$

Расход электроэнергии на один килограмм продукции находится по формуле:

$$P_{\text{Э.дв}} = \frac{P_{\text{Э.год}}}{M} \quad (24)$$

$$P_{\text{Э.дв}} = \frac{1109,3}{724} = 1,70 \text{ МВт/кг}$$

Расчет фонда заработной платы производится в соответствии с принятой системой оплаты труда на установке и включает основную и дополнительную зарплату. В таблице 9 приведено штатное расписание установки.

Заработная плата обслуживающего персонала за год составляет:

$$\Phi_{\text{т}} = 784080 \cdot 12 = 9408960 \text{ руб.}$$

Доплата за работу в ночное время равна 40% от тарифной ставки, в вечернее – 20%. Фонд оплаты труда в ночное и вечернее время определяем по формуле:

$$\Phi_{\text{н.и.в.}} = \frac{\Phi_{\text{т}} \cdot \text{Н}_{\text{н}}}{3 \cdot 100\%} + \frac{\Phi_{\text{т}} \cdot \text{Н}_{\text{в}}}{3 \cdot 100\%} \quad \#(25)$$

где $\Phi_{\text{н.и.в.}}$ – фонд оплаты за ночное и вечернее время, руб.;

$\text{Н}_{\text{н}}$ – норматив ночных, $\text{Н}_{\text{н}} = 40\%$;

$\text{Н}_{\text{в}}$ – норматив вечерних, $\text{Н}_{\text{в}} = 20\%$.

$$\Phi_{\text{н.и.в.}} = \frac{9408960 \cdot 40}{3 \cdot 100\%} + \frac{9408960 \cdot 20}{3 \cdot 100\%} = 1881792 \text{ руб}$$

Фонд оплаты труда в праздничные дни определяем по формуле:

$$\Phi_{\text{пр.д.}} = \text{Пр} \cdot \text{С}_{\text{т}} \quad \#(26)$$

где $\Phi_{\text{пр.д.}}$ – фонд за работу в праздничные дни, руб.;

Пр – количество праздников в году;

$\text{С}_{\text{т}}$ – часовая тарифная ставка.

$$\Phi_{\text{пр.д.}} = 10 \cdot 24 \cdot 102 = 24478 \text{ руб.}$$

Основной заработный фонд определяем по формуле

$$\Phi_{\text{о}} = \Phi_{\text{т}} + \Phi_{\text{н.и.в.}} + \Phi_{\text{пр.д.}} \quad \#(27)$$

$$\Phi_{\text{о}} = 9408960 + 1881792 + 24478 = 11315230 \text{ руб.}$$

Дополнительный заработный фонд определяем по формуле

$$\Phi_{\text{д}} = \frac{\Phi_{\text{т}} \cdot \text{Н}_{\text{д}}}{100\%} \quad \#(28)$$

где $\Phi_{\text{д}}$ – дополнительный фонд, руб.;

$\text{Н}_{\text{д}}$ – норматив дополнительной зарплаты.

Таблица 9 - Штатное расписание установки

Наименование должностей	Количество в смену, чел.	Штат, чел.	Оклад, руб.	Разряд	Часовая тарифная ставка	Тариф за месяц
Начальник установки 1	1	1	31000	-	-	-
Начальник установки 12	1	1	31000	-	-	-
Заместитель начальника установки 1	1	1	27000	-	-	-
Продолжение таблицы 9						
Заместитель начальника установки 12	1	1	27000	-	-	-
Старший механик	1	1	25000	-	-	-
Механик	2	2	22000	-	-	-
Старший оператор	1	5	-	7	54,6	196560
Оператор	6	12	-	-	48,9	422496
Машинист технологических насосов	1	6	-	-	38,2	165024
Итого:	15	30	163000	-	-	784080

$$\Phi_{д} = \frac{9408960 \cdot 67.6}{100\%} = 6360456 \text{ руб}$$

Годовой фонд заработной платы рабочих определяем по формуле:

$$\Phi_{\text{год,р}} = \Phi_{\text{о}} + \Phi_{\text{д}} \quad \#(29)$$

где $\Phi_{\text{год}}$ – годовой фонд рабочих, руб.

$$\Phi_{\text{год,р}} = 11315230 + 6360456 = 17675686 \text{ руб.}$$

Зарплата ИТР определяем по формуле:

$$\Phi_{\text{итр}} = (\Phi_{\text{ну}} + \Phi_{\text{му}}) \cdot 12 \quad \#(30)$$

где $\Phi_{н.у}$ – среднемесячная зарплата начальника установки;

$\Phi_{м.у}$ – среднемесячная зарплата механика установки.

$$\Phi_{итр} = (31000 \cdot 2 + 27\,000 \cdot 2 + 25\,000 + 22000) \cdot 12 = 1956000 \text{ руб.}$$

Годовой фонд заработной платы определяем по формуле:

$$\Phi_{год} = \Phi_{год.р} + \Phi_{год.итр} \quad \#(31)$$

$$\Phi_{год} = 11315230 + 1956000 = 13271230 \text{ руб.}$$

Среднемесячную заработную плату определяем по формуле:

$$\Phi_{ср.м} = \frac{\Phi_{год}}{12 \cdot K_{чел}} \quad \#(32)$$

где $\Phi_{ср.м}$ – среднемесячная зарплата, руб.

$$\Phi_{ср.м} = \frac{13271230}{12 \cdot 30} = 36864 \text{ руб.}$$

Рассчитаем единый социальный налог по формуле:

$$З_{с.н.} = \frac{\Phi_{год} \cdot N_{с.н}}{100\%} \quad \#(33)$$

где $N_{с.н.}$ – норматив на социальные нужды, %.

$$З_{с.н.} = \frac{13271230 \cdot 22\%}{100\%} = 2919670 \text{ руб.}$$

По статье цеховых расходов учитываются следующие затраты:

- амортизация зданий (норма амортизации зданий принимается по данным базового предприятия или 2% его стоимости);
- содержание зданий (стоимость содержания одного квадратного метра здания определяется по данным базового предприятия);
- затраты на научно-исследовательские, опытно-конструкторские работы и рационализацию (по данным базового предприятия или 2% от общей заработной платы всех работников);
- затраты на охрану труда – 5% от зарплаты всех работающих;
- прочие расходы – 1% от зарплаты всех работающих.

Результаты расчётов сводятся в таблицу 10.

Таблица 10 – Расчёт цеховых расходов

Наименование статей расхода	Сумма, руб., Р _ц
Амортизация зданий	60000
Содержание зданий	2500
Затраты на НИОКР	265424
Затраты на охрану труда	663561
Прочие расходы	132712
Итого	1124197

Расчет цеховых расходов на 1 кг продукции:

$$P_{\text{Об.уд}} = \frac{1124197}{724} = 1722 \text{ руб.}$$

Анализ себестоимости одного килограмма продукции сводит все рассчитанные величины и производит окончательный расчет для нахождения себестоимости одного килограмма продукции. Данные приведены в таблице 11.

Таблица 11 – Себестоимость продукции

Наименование статей	Сумма, руб
Сырьё и материалы	119541,0
Топливо и энергия	6580
Основная заработная плата	36864
Расходы на содержание и эксплуатацию оборудования	370
Цеховые расходы	1722
Цеховая себестоимость:	301682
Общезаводские расходы:	94003
Производственная себестоимость	395686
Внепроизводственные расходы:	19784
Полная себестоимость:	415470

Расчёт экономической эффективности продукта. Стоимость годовой продукции определяется произведением цены единицы продукции на ее количество (формула 38).

$$R = Ц \cdot N \quad \#(34)$$

где стоимость продукции - R рублей.

Для расчета прибыли берем стоимость продукции как 120% от ее себестоимости.

$$R = 415470 \cdot 1,2 \cdot 724 = 325462579 \text{ руб.}$$

Прибыль рассчитывается по формуле (39):

$$Пр = R - C_{п} \quad \#(35)$$

Рентабельность производства находится по формуле (40):

$$РП = \frac{R - C_{п}}{C_{п}} \quad \#(36)$$

Индекс доходности рассчитывается по формуле (41):

$$\text{ИД} = \frac{R}{Ц \cdot M} \#(37)$$

$$\text{ИД} = \frac{325462579}{415470 \cdot 724} = 1,20$$

$$\text{Пр} = 325462579 - (415470 \cdot 724) = 54243763 \text{ руб.}$$

$$\text{РП} = \frac{325462579 - (415470 \cdot 724)}{(415470 \cdot 724)} = 0,20 \text{ руб/руб.}$$

Далее определим налог на прибыль по формуле (42):

$$H_{\text{пр}} = \frac{\text{Пр}_{\text{ож}} \cdot K_{\text{нал}}}{100} \#(38)$$

где $K_{\text{нал}}$ – ставка налога на прибыль (20%).

$$H_{\text{пр}} = \frac{54243763 \cdot 20}{100} = 10848753 \text{ руб}$$

Определим чистую ожидаемую прибыль по формуле (43):

$$\text{Пр}_{\text{чист}} = \text{Пр}_{\text{ож}} - H_{\text{пр}} \#(39)$$

$$\text{Пр}_{\text{чист}} = 54243763 - 10848753 = 43395101 \text{ руб}$$

После определения чистой прибыли определили расчётный срок окупаемости капитальных вложений (инвестиций), необходимых для осуществления проектируемого варианта, по формуле (44):

$$T_{\text{ок}} = \frac{K_{\text{общ}}}{\text{Пр}_{\text{чист}}} \#(40)$$

где $T_{\text{ок}}$ – срок окупаемости капитальных вложений.

$$T_{\text{ок}} = \frac{1663100+1124197}{43395101} = 0,06 \text{ года} = 22 \text{ дня}$$

Полученные данные представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Показатели экономической эффективности

Наименование показателя	Сумма за 1 кг продукции, руб
Ожидаемая прибыль	43395101
Налог на прибыль	8679020
Чистая прибыль	34716081
Рентабельность производства	0,20

В заключении составили таблицу технико-экономических показателей (табл. 13).

Таблица 13 – Техничко-экономические показатели представленной разработки

Показатели	Значение показателя
Производственная мощность	724 кг/год = 2 кг/сутки
Себестоимость продукции	415470 руб/кг
Капитальные вложения	1663100 руб
Чистая прибыль	34716081 руб/год
Срок окупаемости	0,06 года

Выводы по разделу:

Проведен анализ экономической эффективности, в ходе которого произведен расчет себестоимости продукции, рентабельности производства и срока окупаемости капитальных затрат, данные по которым приведены в таблице 13.

По результатам анализа можно предположить, что данное технологическое решение является экономически выгодным со сроком окупаемости около 1-2 месяцев.

Заключение

В данной работе проведен анализ методов синтеза производных пиримидина, в результате которого было определено, что наиболее применимым способом синтеза является трехкомпонентная циклизация изотиурониевой соли, альдегида и цианоацетата в условиях основного катализа с использованием этилового спирта в качестве растворителя.

В магистерской диссертации представлен синтез нового производного (3,4,5-триметоксифенил)-пиримидина, состоящий из двух последовательных реакций: алкилирования тиомочевины с соответствующим бензилхлоридом в этиловом спирте, выход составил 83%, и реакцией трехкомпонентной циклизации изотиурониевой соли, 3,4,5-триметоксибензальдегида и этилцианоацетата в условиях основного катализа (карбонат калия), выход продукта составил 46%.

Чистота полученных соединений была проанализирована методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Структуры соединений подтвердили методом ядерно-магнитного резонанса расшифровкой спектров ^1H .

Был проведен расчет материального баланса исходя из теоретических уравнений реакций и практических данных по выходу полученных соединений. Произведено масштабирование лабораторной методики, на основании которого был рассчитан теоретический объем реакторов для производственной установки мощностью 1 кг целевого продукта в день. Определено, что для производства необходимого количества (3,4,5-триметоксифенил)-пиримидина объем реактора Р-3 должен составлять 15 литров, объем реактора Р-12 – 50 литров.

Разработана принципиальная технологическая схема получения производного (3,4,5-триметоксифенил) -пиримидина, на основе которой может быть разработана полная технологическая схема малотоннажного производства целевых соединений.

Для оценки рентабельности предлагаемой принципиальной технологической схемы для процесса получения производного (3,4,5-триметоксифенил)-пиримидина был проведен анализ экономической эффективности производственного процесса, из результатов которого видна выгодность и окупаемость предлагаемой технологии. Чистая прибыль от продажи килограмма продукции составит 95000 рублей. По произведенным расчетам видно, что процесс в теории является выгодным и по предварительным расчетам полные капитальные затраты окупаются в течение 1-2 месяцев.

Список используемой литературы и используемых источников

1. AL-Radha N. A. A. et al. Synthesis and identification of new derivatives of pyrimidine analogous via Suzuki reaction //Al-Qadisiyah Journal Of Pure Science. 2017. T. 22. №. 3. С. 1-19.
2. Amente S. et al. LSD1-mediated demethylation of histone H3 lysine 4 triggers Myc-induced transcription // Oncogene 2010. Vol. 29. P. 3691–3702.
3. Bagley M. C. et al. Microwave-assisted synthesis of N-pyrazole ureas and the p38 α inhibitor BIRB 796 for study into accelerated cell ageing //Organic & biomolecular chemistry. 2006. T. 4. №. 22. С. 4158-4164.
4. Baxendale I. R., Ley S. V. Formation of 4-aminopyrimidines via the trimerization of nitriles using focused microwave heating //Journal of combinatorial chemistry. 2005. T. 7. №. 3. С. 483-489.
5. Bissantz C., Kuhn B., Stahl M. A medicinal chemist's guide to molecular interactions //Journal of medicinal chemistry. 2010. T. 53. №. 14. С. 5061-5084.
6. Clark J. D. et al. Pilot plant preparation of an $\alpha\beta3$ integrin antagonist. Part 1. Process research and development of a (S)- β -amino acid ester intermediate: Synthesis via a scalable, diastereoselective imino-reformatsky reaction //Organic process research & development. 2004. T. 8. №. 1. С. 51-61.
7. Collins I. Rapid analogue syntheses of heteroaromatic compounds //Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1. 2002. №. 17. С. 1921-1940.
8. Connolly D. J. et al. Synthesis of quinazolinones and quinazolines //Tetrahedron. 2005. T. 61. №. 43. С. 10153-10202.
9. Cuccia S. J., Fleming L. B., France D. J. A novel and efficient synthesis of 4-phenyl-2-chloropyrimidines from acetophenone cyanoimines //Synthetic communications. 2002. T. 32. №. 19. С. 3011-3018.
10. Deady L. W. et al. On the synthesis of pyridinylthiobarbituric acids //Australian journal of chemistry. 2002. T. 55. №. 4. С. 287-289.

11. Erian A. W. β -Enaminoesters as building blocks in heterocyclic synthesis. A novel synthesis of fused azines by using Blaise reaction as a key step //Journal für praktische Chemie. 1999. T. 341. №. 2. C. 147-151.
12. Fabbro D. et al. Protein kinases as targets for anticancer agents: from inhibitors to useful drugs //Pharmacology & therapeutics. 2002. T. 93. №. 2-3. C. 79-98.
13. Fernandez F., Garcia-Mera X., M. Morales, and J. E. Rodríguez-Borges, Synthesis, 2001, 239;
14. Friot C. et al. New 1, 3-Diazadienes Used in Heterocyclic Synthesis //Synthesis. 2000. T. 2000. №. 05. C. 695-702.
15. Goswami S. et al. Microwave-expedited one-pot, two-component, solvent-free synthesis of functionalized pyrimidines //Australian journal of chemistry. 2007. T. 60. №. 2. C. 120-123.
16. Groziak M. P. .2 Six-membered ring systems: Diazines and benzo derivatives //Progress in heterocyclic chemistry. Elsevier, 2005. T. 16. C. 347-384.
17. Gudmundsson K. S. et al. FLB Jr, CJ Sexton, DW Selleseth, KR Monirib and KL Creech //Bioorg. Med. Chem. 2005. T. 13. C. 5346.
18. Jeong J. U. et al. An Efficient Synthesis of 3-Substituted 3 H-Pyrimidin-4-ones //Organic letters. 2004. T. 6. №. 6. C. 1013-1016.
19. Jeong J. U. et al. An Efficient Synthesis of 3-Substituted 3 H-Pyrimidin-4-ones //Organic letters. 2004. T. 6. №. 6. C. 1013-1016.
20. Jochims J. C. et al. Comprehensive Heterocyclic Chemistry II //Pergamon Press: Oxford. 1996. T. 4. C. 179.
21. Johns B. A. et al. Pyrazolo [1, 5-a] pyridines: synthetic approaches to a novel class of antiherpetics //Tetrahedron. 2003. T. 59. №. 45. C. 9001-9011.
22. Johns B. A. et al. Pyrazolopyridine antiherpetics: SAR of C2' and C7 amine substituents //Bioorganic & medicinal chemistry. 2005. T. 13. №. 7. C. 2397-2411.

23. Kakiya H. et al. Reaction of α, α -dibromo oxime ethers with grignard reagents: Alkylative annulation providing a pyrimidine core //Journal of the American Chemical Society. 2002. T. 124. №. 31. C. 9032-9033.
24. Kamal E. D. AM, and Abdel-Moneam, ME //Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem. 2002. T. 177. №. 12. C. 2745-2751.
25. Kappe C. O. 100 years of the Biginelli dihydropyrimidine synthesis //Tetrahedron. 1993. T. 49. №. 32. C. 6937-6963.
26. Kappe C. O. Recent advances in the Biginelli dihydropyrimidine synthesis. New tricks from an old dog //Accounts of Chemical Research. 2000. T. 33. №. 12. C. 879-888.
27. Kappe C. O., Stadler A. The Biginelli Dihydropyrimidine Synthesis //Organic reactions. 2004. T. 63. C. 1-116.
28. Karpov A. S. et al. Concise syntheses of meridianins by carbonylative alkynylation and a four-component pyrimidine synthesis //Angewandte Chemie International Edition. 2005. T. 44. №. 42. C. 6951-6956.
29. Karpov A. S., Müller T. J. J. New entry to a three-component pyrimidine synthesis by TMS– Ynones via Sonogashira coupling //Organic letters. 2003. T. 5. №. 19. C. 3451-3454.
30. Katritzky A. R., Khashab N. M., Gromova A. V. Preparations of diversely substituted thiosemicarbazides and N-hydroxythioureas //Arkivoc. 2006. T. 3. C. 226-236.
31. Kim M. et al. Expanding the Substrate Scope for C– H Amination Reactions: Oxidative Cyclization of Urea and Guanidine Derivatives //Organic letters. 2006. T. 8. №. 6. C. 1073-1076.
32. Kim Y. J., Varma R. S. Microwave-assisted preparation of cyclic ureas from diamines in the presence of ZnO //Tetrahedron Letters. 2004. T. 45. №. 39. C. 7205-7208.
33. Knochel P. et al. Synthese hoch funktionalisierter Organomagnesiumreagentien durch Halogen-Metall-Austausch //Angewandte Chemie. 2003. T. 115. №. 36. C. 4438-4456.

34. Landreau C. et al. Cationic 1, 3-diazadienes in annulation reactions. Synthesis of pyrimidine, thiadiazinedioxide and triazine derivatives //Journal of Heterocyclic Chemistry. 2001. T. 38. №. 1. C. 93-98.
35. Landreau C., Deniaud D., Reliquet F. [4+ 2] Cycloaddition reactions between 2, 4-diamino-1-thia-3-azabutadienes and ketene. Synthesis of new 1, 3-thiazin-6-ones, 1, 3-thiazine-6-thiones and 2-thioxopyrimidin-4-ones //Heterocycles. 2000. T. 53. №. 12. C. 2667-2677.
36. Laxer A. et al. (15N5)-Labeled adenine derivatives: synthesis and studies of tautomerism by 15N NMR spectroscopy and theoretical calculations //The Journal of organic chemistry. 2001. T. 66. №. 16. C. 5463-5481.
37. Liang Y. et al. Efficient synthesis of a new pyrimidine derivative //Synthetic communications. 2002. T. 32. №. 1. C. 153-157.
38. Liang Y. et al. Efficient synthesis of a new pyrimidine derivative //Synthetic communications. 2002. T. 32. №. 1. C. 153-157.
39. Mahata P. K. Syamkumar UK. Sriram V. Ila H. Junjappa H //Tetrahedron. 2003. T. 59. C. 2631.
40. Marmillon C., Bompart J., Calas M. Solution parallel synthesis of cyclic guanidines //Heterocycles. 2000. T. 53. №. 6. C. 1317-1328.
41. Martínez A. G. et al. New procedures for the synthesis of heterocyclic substituted and 2, 4-difunctionalized pyrimidines //Tetrahedron. 1996. T. 52. №. 23. C. 7973-7982.
42. Martinez-Palou R. Advances in microwave-assisted combinatorial chemistry without polymer-supported reagents //Molecular diversity. 2006. T. 10. №. 3. C. 435-462.
43. Marzinzik A. L., Felder E. R. Key intermediates in combinatorial chemistry: access to various heterocycles from α , β -unsaturated ketones on the solid phase //The Journal of organic chemistry. 1998. T. 63. №. 3. C. 723-727.
44. Medwid J. B. et al. Preparation of triazolo [1, 5-c] pyrimidines as potential antiasthma agents //Journal of medicinal chemistry. 1990. T. 33. №. 4. C. 1230-1241.

45. MFA A. Adlington RM. Baldwin JE. Pritchard GJ. Rathmell RE //Tetrahedron. 2003. T. 59. C. 2197.
46. Morimoto H. et al. Potent and Selective ET-A Antagonists. 1. Syntheses and Structure– Activity Relationships of N-(6-(2-(Aryloxy) ethoxy)-4-pyrimidinyl) sulfonamide Derivatives //Journal of medicinal chemistry. 2001. T. 44. №. 21. C. 3355-3368.
47. Movassaghi M., Hill M. D. Single-step synthesis of pyrimidine derivatives //Journal of the American Chemical Society. 2006. T. 128. №. 44. C. 14254-14255.
48. O'Connor, T., Lee, S. Emerging Technology for Modernizing Pharmaceutical Production // Developing Solid Oral Dosage Forms (Second Edition). 2017. T. 3. Г. 37. C. 1031–1046.
49. Obrecht D. et al. A novel and efficient approach for the combinatorial synthesis of structurally diverse pyrimidines on solid support //Helvetica chimica acta. 1997. T. 80. №. 1. C. 65-72.
50. Otero I. et al. Nucleoside analogues from branched-chain pyranosides //Australian journal of chemistry. 2005. T. 58. №. 2. C. 104-111.
51. Parker M. H. A convenient preparation of trifluoroacetonitrile: application to the synthesis of a novel pyrimidinone building block //Synthetic communications. 2004. T. 34. №. 5. C. 903-907.
52. Parlato M. C. et al. Solid phase synthesis of 5, 6-disubstituted pyrimidinone and pyrimidindione derivatives //Arkivoc. 2004. T. 349. C. 363.
53. Pearson M. S. M. et al. An efficient route to pyrimidine nucleoside analogues by [4+ 2] cycloaddition reaction //The Journal of organic chemistry. 2003. T. 68. №. 22. C. 8583-8587.
54. Porcheddu A. et al. A “catch and release” strategy for the parallel synthesis of 2, 4, 5-trisubstituted pyrimidines //Journal of combinatorial chemistry. 2004. T. 6. №. 1. C. 105-111.
55. Prashad M. et al. An efficient and practical N-methylation of amino acid derivatives //Organic letters. 2003. T. 5. №. 2. C. 125-128.

56. Robin A. et al. Straightforward pyrimidine ring construction: A versatile tool for the synthesis of nucleobase and nucleoside analogues //European journal of organic chemistry. 2006. T. 2006. №. 3. C. 634-643.
57. Sandin H., Swanstein M. L., Wellner E. A fast and parallel route to cyclic isothioureas and guanidines with use of microwave-assisted chemistry //The Journal of organic chemistry. 2004. T. 69. №. 5. C. 1571-1580.
58. Scavengers M. Polymer-Supported Catalysts and Reagents //Polymer. T. 5. №. 11.
59. Sharma A. K., Mahajan M. P. Synthesis and [4+ 2] cycloaddition reactions of 4-(N-allyl-N-aryl) amino-1, 3-diaza-1, 3-butadienes with vinyl-, isopropenyl-and chloroketenes: Entry to novel pyrimidinone/fused pyrimidinone derivatives //Tetrahedron. 1997. T. 53. №. 40. C. 13841-13854.
60. Sharma V., Chitranshi N., Agarwal A.K. Significance and Biological Importance of Pyrimidine in the Microbial World // Int. J. Med. Chem. 2014. Vol. 2014. P. 1–31.
61. Smith J. D., Walton D. R. M. The organometallic chemistry of the main group elements—a guide to the literature //Advances in Organometallic Chemistry. Academic Press, 1975. T. 13. C. 453-542.
62. Sosnovskikh V. Y. et al. Reaction of polyhaloalkyl-substituted chromones, pyrones, and furanones with salicylaldehydes as a direct route to fused 2 H-chromenes //The Journal of organic chemistry. 2006. T. 71. №. 12. C. 4538-4543.
63. Sosnovskikh V. Y., Usachev B. I., Sizov A. Y., and Barabanov M.A., Synthesis, 2004, 942;
64. Suryawanshi S. N. et al. Chemotherapy of leishmaniasis. Part XI: Synthesis and bioevaluation of novel isoxazole containing heteroretinoid and its amide derivatives //Bioorganic & medicinal chemistry letters. 2012. T. 22. №. 21. C. 6559-6562.
65. TJJ M. Braun R. Ansorge M //Org. Lett. 2000. T. 2. C. 1967.

66. TSURITANI T., SHINOKUBO H., OSHIMA K. Comprehensive Heterocyclic Chemistry II Comprehensive Heterocyclic Chemistry II 1A, 1996 //Chemistry letters. 2004. T. 33. №. 2. C. 122-123.

67. Tu S. J. et al. A convenient ferric chloride catalyzed synthesis of 5-alkoxycarbonyl-4-aryl-3, 4-dihydropyrimidin-2 (1H)-ones under microwave irradiation //Synthetic communications. 2002. T. 32. №. 1. C. 147-151.

68. Tuğcu F. T., Turhan K. Synthesis and spectroscopic studies of substituted 6, 7-dihydrocyclopentapyrimidin-2-amine compounds via one-pot method //Journal of Molecular Structure. 2018. T. 1174. C. 90-95.

69. Ultimo S. et al. PI3K isoform inhibition associated with anti Bcr-Abl drugs shows in vitro increased anti-leukemic activity in Philadelphia chromosome-positive B-acute lymphoblastic leukemia cell lines //Oncotarget. 2017. T. 8. №. 14. C. 23213.

70. Vardaki M. Z., Kontoyannis C. G., Orkoula M. G. Raman Spectroscopy of Osteoporotic Rat Tibiae //Carcinogenesis. 1988. T. 9. C. 2065-2072.

71. Varga L. et al. Solution-phase parallel synthesis of 4, 6-diaryl-pyrimidine-2-ylamines and 2-amino-5, 5-disubstituted-3, 5-dihydro-imidazol-4-ones via a rearrangement //Tetrahedron. 2003. T. 59. №. 5. C. 655-662.

72. Wang T., Cloudsdale I. S. One-Pot Synthesis of 2-Aryl-and 2-Alkyl-pyrimidines //Synthetic communications. 1997. T. 27. №. 14. C. 2521-2526.

73. Willy B., Rominger F., Mueller T. J. J. Novel microwave-assisted one-pot synthesis of isoxazoles by a three-component coupling-cycloaddition sequence //Synthesis. 2008. T. 2008. №. 02. C. 293-303.

74. Yu S. Y., Cai Y. X. Synthesis of polysubstituted pyrimidines from ketene dithioacetals using KF/Al₂O₃ catalyst //Synthetic communications. 2003. T. 33. №. 22. C. 3989-3995.

75. Zarenezhad E., Farjam M., Iraj A. Synthesis and biological activity of pyrimidines-containing hybrids: Focusing on pharmacological application // J. Mol. Struct. Elsevier B.V., 2021. Vol. 1230. P. 129833.

76. Zimmermann J. et al. Phenylamino-pyrimidine (PAP) derivatives: a new class of potent and selective inhibitors of protein kinase C (PKC) //Archiv der Pharmazie. 1996. Т. 329. №. 7. С. 371-376.

77. Zimmermann J. et al. Potent and selective inhibitors of the Abl-kinase: phenylamino-pyrimidine (PAP) derivatives //Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 1997. Т. 7. №. 2. С. 187-192.

78. Вартамян Р.С. Синтез основных лекарственных средств. М.: Медицинское информационное агентство, 2004. 845 с.

79. Вилитек. Каталог оборудования [Электронный ресурс]. URL: <https://vilitek.ru/catalogs> (дата обращения: 10.12.2020).

80. Дуданова В.В. Синтез и разработка принципиальной технологической схемы производства селективного ингибитора EGFR-киназы SV-350 : магистерская диссертация / Дуданова Виктория Владимировна. ТГУ, Тольятти, 2020. 86 с.

81. Майофис Л.С. Технология химико-фармацевтических препаратов. Л.: МЕДГИЗ, 1958. 539 с.

82. Мида. Каталог оборудования [Электронный ресурс]. URL: <https://mida.ru/catalogs/catalogs> (дата обращения: 10.12.2020).

83. Михайличенко А.И. Основы проектирования химических производств: Академкнига. 2005. С. 256

84. Островский В.А. Гибкие производства малотоннажных химических продуктов // Соросовский образовательный журнал. 2000. Т. 6, № 12. С. 56–63.

85. Сухонослова Е.В. Синтез селективного ингибитора протеинкиназы ES013 и разработка принципиальной технологической схемы : магистерская диссертация / Сухонослова Елена Владимировна. ТГУ, Тольятти, 2017. 39 с.