

## СПАЗМОЛИТИЧЕСКОЕ ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО «НОВОВАЛИДОЛ»

Х.А. Суербаев, Г.Ж. Жаксылыкова

Казахский национальный университет им. аль-Фараби

*Разработана новая улучшенная технология получения лекарственного средства «Нововалидол», основанной на одностадийном синтезе l-ментилизовалерата гомогеннокаталитической реакцией гидроментоксикарбонилирования изобутилена.*

Нововалидол [1] является аналогом широкоприменяемого лекарственного средства валидол [2-4]. Валидол относится к числу старейших в мире официально запатентованных лекарственных средств. Впервые он был произведен и запатентован в Германии в 1897 году.

Долгое время валидол изготавливали в аптеках или на небольших предприятиях как галеновый препарат из натурального сырья: изовалериановой кислоты, выделяемой из валерианового корня, и ментола из листьев и стеблей мяты перечной. Извлечение изовалериановой кислоты и ментола из натурального сырья – процесс очень сложный и дорогостоящий, поэтому все дальнейшие работы исследователей были направлены на разработку технологии получения валидола с использованием синтетического сырья. Первые описанные способы получения валидола были химически сложными и многостадийными, и при этом не позволяли получать валидол высокого качества. Производство его было дорогостоящим и маломощным.

Исторически сложилось так, что впервые в мире крупнотоннажное промышленное производство субстанции валидола было разработано и налажено в бывшем Советском Союзе на химико-фармацевтическом заводе им. М.В. Ломоносова (ныне ОАО «Фармак») в Киеве в 1937 году. Тогда же он был введен под этим же названием на рынок. Во время СССР Киевский химико-фармацевтический завод им. М.В. Ломоносова (в настоящее время ОАО «Фармак») монополично производил валидол на всю страну. После распада СССР валидол начали производить в Российской Федерации и на Украине в различных фармацевтических предприятиях (ЗАО «Фармацевтическая фирма «Дарница»», (Украина, Киев), ОАО «Щелковский витаминный завод (Россия), ОАО «Ирбитский химико-фармацевтический завод» (Россия)) по той же технологии, что ОАО «Фармак». Валидол производится также в Казахстане в ОАО «Химфарм» (Шымкент) на основе субстанции, получаемой из России.

Промышленное производство валидола основано на синтезе ментилового эфира изовалериановой кислоты (МИВ) реакцией этерификации изовалериановой кислоты ментолом в присутствии серной кислоты [5]. Исходную изовалериановую кислоту получают двухстадийным окислением изоамилового спирта, получаемого из сивушных масел. Такой способ получения изовалериановой кислоты обуславливает наличие в ней многих примесей, например, оптически активной метилэтилуксусной кислоты. Синтетическая изовалериановая кислота более высокого качества и содержит меньше примесей. Однако использование синтетической изовалериановой кислоты намного удорожает производство валидола из-за необходимости приобретать ее из дальнего зарубежья; в странах СНГ синтетическая изовалериановая кислота не производится.

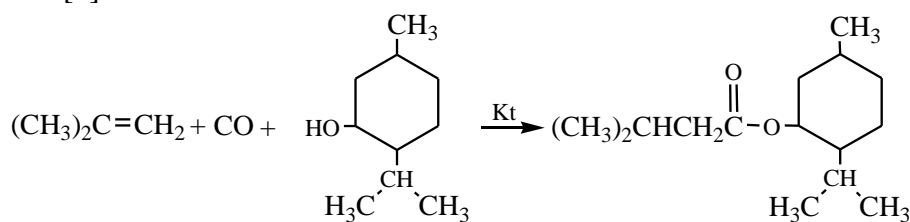
Существующая технология синтеза МИВ характеризуется низкими технико-экономическими (длительность процесса составляет 48 ч, выход продукта не более 75%) и экологическими (большое количество сточных вод на стадиях нейтрализации и промывки) показателями и низким качеством товарного продукта (валидол) из-за наличия посторонних примесей. Большая продолжительность процесса приводит к протеканию многих побочных реакций, например, реакции дегидратации ментола с образованием изомеров ментена.

Таким образом, существующая технология получения валидола обуславливает наличие

в товарном продукте многих посторонних примесей. Последних особенно много при использовании промышленной изовалериановой кислоты и синтетического d, l-ментола. По данным НТД на валидол [4] количество таких примесей составляет 11, причем содержание их (без учета содержания ментилового эфира метилэтилуксусной кислоты) доходит до 8 %.

Ранее нами был разработан новый, более экономичный и экологичный способ получения МИВ, позволяющий получать целевой продукт более высокого качества. Синтез МИВ осуществляется в одну стадию реакцией гидрментоксикарбонилирования изобутилена монооксидом углерода и l-ментом в присутствии каталитических систем на основе фосфиновых комплексов палладия [6-8].

В качестве катализаторов реакции гидрментоксикарбонилирования изобутилена монооксидом углерода и l-ментом изучены различные одно-, двух- и трехкомпонентные системы на основе фосфиновых комплексов палладия: Pd(OAc)<sub>2</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub>-PPh<sub>3</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub>-TsOH, Pd(OAc)<sub>2</sub>-PPh<sub>3</sub>-TsOH, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-PPh<sub>3</sub>, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-TsOH, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-PPh<sub>3</sub>-TsOH, PdCl<sub>2</sub>-PPh<sub>3</sub>-TsOH. Наиболее оптимальным катализатором оказалась система PdCl<sub>2</sub>-PPh<sub>3</sub>-TsOH [8].



Kt = Pd(OAc)<sub>2</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub>-PPh<sub>3</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub>-TsOH, Pd(OAc)<sub>2</sub>-PPh<sub>3</sub>-TsOH, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-PPh<sub>3</sub>, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-TsOH, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-PPh<sub>3</sub>-TsOH, PdCl<sub>2</sub>-PPh<sub>3</sub>-TsOH

На основании способа получения МИВ с использованием каталитической системы PdCl<sub>2</sub>-PPh<sub>3</sub>-TsOH [8] разработана новая технология получения лекарственного средства валидол, качественные показатели которого превосходят показатели своего аналога, выпускаемого АФ «Фармак» (г. Киев). Препарат, полученный по новой технологии, прошел весь необходимый комплекс токсикологических, фармакологических и фармакопейных испытаний и экспертиз, на него разработана Временная Фармакопейная статья [1] и ему было присвоено название «Нововалидол». Нововалидол зарегистрирован в Республике Казахстан в качестве лекарственного средства и освоение его промышленного производства по новой технологии в 1997 году включено в «Государственную программу развития фармацевтической и медицинской промышленности Республики Казахстан» (Утвержден Указом Президента РК №3621 от 20 августа 1997 года).

Нововалидол – лекарственное средство седативно-спазмолитического действия, представляет собой 23-25%-ный раствор ментола в ментиловом эфире изовалериановой кислоты. Оказывает успокаивающее влияние на центральную нервную систему, обладает умеренным рефлекторным сосудорасширяющим действием. Назначают при легких приступах стенокардии, неврозах, истерии; применяют также как противорвотное средство при морской и воздушной болезнях. Препарат может выпускаться в трех лекарственных формах: в виде жидкой субстанции, в виде таблеток и в виде капсул в желатиновой оболочке.

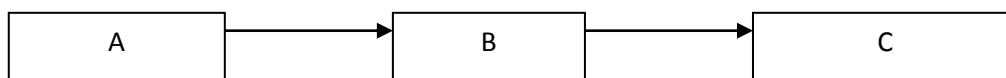
О потребности в препарате. В бывшем СССР потребность в валидоле составляла 150 т в год (по данным Минздрава СССР). Исходя из этого потребность Казахстана в нововалидоле (жидкая субстанция) составляет ~ 10 т в год.

Нами внесен ряд существенных усовершенствований в новую технологию получения нововалидола. Существенным недостатком вышеприведенных патентных способов [6-8] получения ментилизовалерата является содержание в каталитических системах хлора, т.к. наличие последнего нежелательно в лекарственных препаратах и вызывает необходимость обязательного контроля на содержание хлора в конечном фармацевтическом препарате. Поэтому нами была поставлена цель найти активные каталитические системы на основе не

содержащих хлора фосфиновых комплексов палладия. Поставлена также задача максимального упрощения проведения процесса – уменьшение расходов исходных реагентов и катализатора, а также нахождение оптимальных условий проведения процесса. Для решения поставленных задач нами подробно исследована реакция гидроментоксикарбонилирования изобутилена при низких давлениях монооксида углерода (5-30 атм) в присутствии ряда не содержащих хлора каталитических систем:  $\text{Pd}(\text{Acac})_2\text{-PPh}_3\text{-TsOH}$ ,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4\text{-TsOH}$  и  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4\text{-PPh}_3\text{-TsOH}$ . Проведено сравнение каталитической активности последних и других систем на основе комплексов Pd, Ni и Co в реакции гидроментоксикарбонилирования изобутилена. Наиболее оптимальными катализаторами оказались системы  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4\text{-PPh}_3\text{-TsOH}$  и  $\text{Pd}(\text{Acac})_2\text{-PPh}_3\text{-TsOH}$  [9, 10].

На основании использования в качестве катализатора системы  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4\text{-PPh}_3\text{-TsOH}$  для реакции гидроментоксикарбонилирования изобутилена нами разработана усовершенствованная технология получения нововалидола. Полученный по усовершенствованной технологии товарный продукт (нововалидол) по многим качественным показателям превосходит своего аналога, выпускаемого АФ «Фармак» (г. Киев).

В технологическом отношении организация производства нововалидола по предлагаемой нами технологии не представляет трудности. Сырье (твердое, жидкое и газообразное) дозируется и подается в реактор А, где происходит реакция. В перегонной установке В проводится выделение продукта реакции (МИВ) фракционированием. В реакторе С путем смешивания МИВ с *l*-менолом осуществляют получение товарного продукта (нововалидол), который далее подается на линию розлива (таблетирование) и фасовки. Можно использовать серийно выпускаемое оборудование. Проработаны вопросы сырьевого обеспечения, приобретения необходимого оборудования и т.д. Себестоимость получения нововалидола по новой технологии в 3-4 раза ниже себестоимости его производства по существующей в настоящее время технологии.



В силу совершенной технологии нововалидол, полученный по новой технологии, имеет более высокие качественные показатели. При использовании природного *l*-ментола товарный продукт содержит не более 3-х примесей, в сумме не превышающих 1%. Полностью отсутствуют ментены и ментиловый эфир метилэтилуксусной кислоты.

Разработан лабораторный регламент получения нововалидола по новому способу в соответствии с требованиями ОСТ 64-002-86 [11] и определены оптимальные технологические параметры проведения процесса на укрупненной лабораторной установке.

### Литература

1. Нововалидол. ВФС РК 42-2-94.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Т.1. 10-е изд. - М.: Медицина, 1987. - С.349-350.
3. Валидол. Государственная фармакопея СССР. 10-е изд. - М.: Медицина, 1968. - С.732-733.
4. Валидол. ВФС 42. 1883-89.
5. Яскина Д.С., Трубников В.И., Хейфиц Л.А. и др. Исследование состава валидола, полученного из различного вида сырья // Хим. фарм.ж. – 1974. - №4. –С.51-54.
6. Патент Республики Казахстан № 273. Способ получения ментилового эфира изовалериановой кислоты / Суербаев Х.А., Эльман А.Р., Цуканов И.А., Жубанов К.А., Сливинский Е.В., Локтев С.М. // Бюлл. нац. патентного ведомства РК. -1993. -№ 3. -С.73.
7. Патент Российской Федерации № 2036897. Способ получения ментилового эфира изовалериановой кислоты / Суербаев Х.А., Эльман А.Р., Цуканов И.А., Жубанов К.А., Сливинский Е.В., Локтев С.М. // Бюлл. изобретения. -1995. -№ 16. -С.135.

8. Патент Республики Казахстан №757. Способ получения ментилового эфира изовалериановой кислоты / Х.А.Суербаев, И.А.Цуканов, К.А.Жубанов // Промышл. собственность. Офиц. бюлл. -1996. -№2. - С.128.

9. Пред. патент Республики Казахстан №18985. Способ получения ментилового эфира изовалериановой кислоты / Х.А. Суербаев, Г.Ж. Жаксылыкова, Г.М. Абызбекова // Промышл. собственность. Офиц. бюлл. -2007. -№2. -С.99.

10. Инновационный патент Республики Казахстан №21934. Способ получения ментилового эфира изовалериановой кислоты / Х.А. Суербаев, Г.Ж. Жаксылыкова, Г.М. Абызбекова // Промышл. собственность. Офиц. бюлл. -2009. -№2. -С.49.

11. ОСТ 64-002-86. Продукция медицинской и микробиологической промышленности. Технологические регламенты производства. Содержание, порядок разработки, согласования и утверждения. Срок введения 1.04.1987 г.

## **«НОВОВАЛИДОЛ» СПАЗМОЛИТИК ДӘРІСІ**

**Х.А. Суербаев, Г.Ж. Жаксылықова**

*Изобутиленді гомогендікаталитикалық реакциямен гидроментоксикарбонилдеу арқылы l-ментилизовалератты бір сатылы синтездеуге негізделген «Нововалидол» дәрілік затын алудың жаңа жақсартылған технологиясы жасалды.*

## **SPASMOLYTIC MEDICINE NOVOVALIDOLUM**

**Kh.A. Suerbaev, G.Zh. Zhaksylikova**

*A new effective technology of obtaining medicine Novovalidolium based on in one stage synthesis by hydromentoxycarbonylation of the isobutylene was worked.*

## **ПОЛУЧЕНИЕ БИТУМОВ ИЗ ОРГАНИЧЕСКОЙ ЧАСТИ НЕФТЕБИТУМИНОЗНЫХ ПОРОД РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН**

**Тилеуберди Е., Онгарбаев Е.К., Тулеутаев Б.К., Мансуров З.А.**

Институт проблем горения Казахского национального университета  
имени аль-Фараби, г. Алматы, Казахстан

*В работе рассмотрена проблема обеспечения битумом дорожно-строительной отрасли с применением нефтебитуминозных пород. С этой целью были проведены исследования нефтебитуминозных пород месторождений Беке-Таспас и Карамурат.*

### **Введение**

Разработка методов переработки нефтебитуминозных пород (НБП) с целью их применения в дорожном строительстве является актуальной задачей на данный период времени для стабильного экономического развития Республики Казахстан. Нефтебитуминозные породы, содержащие в себе природные битумы и высоковязкие нефти - уникальное сырье, научные основы технологии их добычи, транспортировки и комплексной переработки должны закладываться уже сегодня. Запасы НБП в Западном Казахстане весьма значительны и привлечение их как ценного материала для дорожного строительства, темпы которого возрастают, является актуальной задачей, решение которого позволит удешевить дорожное строительство в целом.

Цель работы – разработка способа получения битумов из нефтебитуминозных пород