

Переработка отхода фармацевтической промышленности - тебаина в кодеин

Гулнар Кемелбекова, Гулзира Абсаттар*, Маржан Сыздыкова, Ергазы Жатканбаев, Аяулым Тілеуберді

Южно-Казахстанский университет им. М.Ауэзова;
gkemelbekova@mail.ru, ms_gulzira@mail.ru, maksat.marzhan@mail.ru,
ergazy-1980@mail.ru, t.n.ayaulym@bk.ru

*Корреспонденция: ms_gulzira@mail.ru

Цитирование: Кемелбекова, Г., Абсаттар, Г., Сыздыкова, М., Жатканбаев, Е., Тілеуберді, А. (2026). Переработка отхода фармацевтической промышленности – тебаина в кодеин. Journal of Ecology and Sustainability, 155(2), 106-117.
<https://doi.org/10.32523/y29ezp74>

Академический редактор:
А. Зандыбай

Поступила: 25.02.2026
Исправлена: 09.05.2026
Принята: 23.05.2026
Опубликована: 30.06.2026



Copyright: © 2026 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY NC) license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>)

Аннотация. В статье рассмотрена возможность утилизации токсичного отхода фармацевтической промышленности тебаина с получением ценного лекарственного препарата кодеина. Актуальность исследования обусловлена необходимостью снижения экологической нагрузки на окружающую среду, рационального использования вторичных ресурсов и создания малоотходных технологий переработки промышленных отходов, образующихся на фармацевтических предприятиях. Предложенный подход направлен на формирование замкнутых технологических циклов и развитие принципов «зеленой химии» в фармацевтическом производстве. Теоретической основой работы послужило применение реакции Мейервейна - Пандорфа - Верлея для синтеза кодеина из тебаина, что позволило обосновать выбор мягких условий восстановления, высокой селективности процесса и минимального образования побочных продуктов. Экспериментальные исследования проводились на стандартной лабораторной установке с использованием изопропилового спирта в качестве реакционной среды и изопропилата алюминия как восстановителя. Подобранные условия обеспечили стабильность протекания реакции, технологическую воспроизводимость и возможность масштабирования процесса. Полученный продукт был подвергнут комплексному физико-химическому анализу в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи X издания. Установлено, что кодеин-основание и кодеина фосфат по показателям подлинности, чистоты, растворимости и количественного содержания полностью соответствуют фармакопейным стандартам. Содержание кодеина основания составило не менее 99,0 %, выход целевого продукта – 43-47 % от исходного тебаина. Проведённая оценка технологической эффективности показала экономическую целесообразность предложенного метода. Результаты исследования подтверждают принципиальную возможность глубокой переработки отходов фармацевтического производства с получением востребованных лекарственных веществ. Предложенная технология может способствовать повышению экологической безопасности, снижению объёмов опасных отходов и эффективному использованию вторичных ресурсов в промышленности.

Ключевые слова: тебаин; кодеин; фармацевтические отходы; утилизация; синтез; реакция Мейервейна-Пандорфа-Верлея; экологическая безопасность.

1. Введение

Качество жизни человека и уровень его благосостояния зависят от многих составляющих окружающей его среды и собственного здоровья (Nazarbayev, 2012). Пункт 1 статьи 29 Основного Закона нашей страны гласит: «Граждане Республики Казахстан имеют право на охрану здоровья» (Constitution of the RK, 1995). В Послании Президента Республики Казахстан народу Казахстана «Нұрлы Жол - путь в будущее» говорится:

«Наши программы развития, здравоохранения, будут продолжены» (Nazarbayev, 2014).

Согласно сегодняшним воззрениям, человек и человеческий капитал являются основным фундаментом экономического обоснования устойчивого развития любого государства. То есть человек и человеческий капитал, а не размер ВВП (внутренний валовый продукт и правительственные активы), определяют качество жизни населения (Miege et.al., 2009).

Следует отметить, что среди факторов, способствующих укреплению здоровья, наряду с другими, особое место занимают следующие:

- общественное здравоохранение;
- экологическая безопасность и состояние окружающей среды.

С позиции общественного здравоохранения качество жизни человека и, соответственно общества, можно представить схемой, которая четко и ясно показывает, что:

- уровень здоровья, от которой зависит продолжительность жизни, является определяющим фактором для формирования уровня жизни;
- уровень жизни, в свою очередь, определяет образ жизни;
- все эти три фактора (уровень здоровья, уровень жизни и образ жизни) являются характерными индикаторами и в совокупности наглядно показывают качество жизни (Niemenen et.al., 2020).

В настоящее время окружающая человека среда постоянно подвергается усиленному загрязнению отходами промышленного происхождения, в том числе - твердых (Al-Ani et.al, 2019; Fairbairn et.al., 2015). Они в большинстве случаев не подвергаются утилизации, а просто накапливаются и, в лучшем случае, складываются. Однако это не является решением указанной задачи, а, наоборот, разрушает природный экологический баланс (Dalai et al., 2022; Baroka et al., 2025). А если учитывать тот факт, что количество таких отходов и их объемы ежегодно увеличиваются, то на первый план выдвигается задача создания малоотходных технологий с полной, по возможности, утилизацией образующихся.

Среди современного комплекса промышленного производства особо следует выделить фармацевтическое производство. Отходы, образующиеся в этом секторе экономики, отличаются высокой токсичностью для объектов окружающей среды и особенно для теплокровных организмов, к которым относится и человек (Elkham et al., 2021).

Среди такого комплекса фармацевтического производства специфичным, с точки зрения образования высокотоксичных отходов, является производство главных алкалоидов из опия (млечного сока коробочек семейства маковых) (Manske, 1965). Данные вещества относятся к лекарственным основам медицинских препаратов первой жизненной необходимости (морфин, папаверин, кодеин) в экстремальных ситуациях. Однако при их производстве образуется в больших количествах токсичный отход - тебаин, который в настоящее время является источником загрязнения окружающей среды (Hesse, 2002).

Как следует из вышеизложенного, существует необходимость изучения возможности создания технологии утилизации тебаина с получением другого, полезного для медицины продукта (Kurbanova et al., 2017). В рамках исследуемой темы особую важность приобретает теоретическое обоснование и практическая реализация идеи синтеза лекарственного вещества - кодеина из тебаина. Основанием для этого служит генетическое сходство структур кодеина

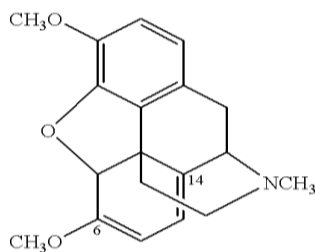
и тебаина. С этой точки зрения актуальность исследуемой темы является несомненной (Johnson, 1999).

Цель исследования - на основе теоретического обоснования применимости реакции Мейервейна - Пандорфа - Верлея изучить возможность и разработать эффективный метод синтеза лекарственного препарата - кодеина - из отхода фармацевтической промышленности тебаина.

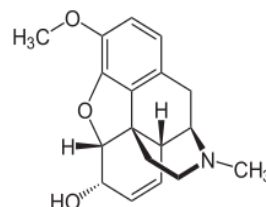
В основе превращения тебаина в кодеин лежит их генетически обусловленное сходство химического строения. Именно близость структур делает такую трансформацию возможной и обоснованной.

В химическом отношении разница между тебаином и кодеином заключается в следующем:

- у тебаина в фенантроновом кольце имеется сопряженная двойная связь в положениях 6 и 8, в то время как у кодеина имеется только одна двойная связь в положении 7;
- в фенантроновом кольце тебаина имеется метоксильная группа в положении 6 в отличие от кодеина, у которого в этом положении находится гидроксильная группа (рисунок 1):



(a)



(б)

Рисунок 1. Структурные формулы молекул тебаина (а) и кодеина (б) (Источник: разработка авторов)

Немаловажным фактором в данном случае является то, что и тебаин, и кодеин в растительном сырье встречаются всегда вместе, что связано с течением различных биохимических процессов в материнском растении (Bansal, 2004; Cseke et.al., 2006). То есть за исключением вышеуказанных различий сама стереохимическая структура обоих веществ является абсолютно одинаковой (Pratyusha et.al., 2022; Goh et al., 2021).

Следовательно, на пути достижения главной задачи данного исследования (получение полезного продукта кодеина из промышленного отхода - тебаина) нам приходится решать две основные задачи:

Перевести сопряженную двойную связь в тебаине (положения 6 и 8) в одинарную двойную связь (положение 7), что отвечает локальной структуре кодеина.



Найти возможность перевода метоксильной группы (положение 6) тебаина в гидроксильную группу.



Решение указанных задач позволяет получить кодеин, идентичный природному по физико-химическим и фармакологическим характеристикам. Однако традиционные многостадийные схемы синтеза сопровождаются рядом существенных технологических и экологических ограничений (Fisher et al., 2022; Goyanes et al., 2019).

При реализации многоступенчатого процесса суммарный выход целевого продукта, как правило, не превышает 35-45 %, что обусловлено потерями на отдельных стадиях (до 10-20 % на каждую реакцию) и необходимостью промежуточной очистки. Образование деметилированных, изомерных и перегруппированных производных тебаина существенно усложняет процесс выделения кодеина и требует применения высокоэффективной жидкостной хроматографии, увеличивая производственные затраты на 15-25 %.

Кроме того, фармацевтическое производство характеризуется высоким коэффициентом E-factor (25 - 100 кг отходов на 1 кг продукта), что свидетельствует о значительной экологической нагрузке. Использование большого количества органических растворителей и вспомогательных реагентов повышает себестоимость продукции и усложняет систему очистки сточных вод (Voronina et al., 2018; Zholdasbay et al., 2023).

В связи с этим актуальной задачей является разработка одностадийного или объединенного (one-pot) процесса, обеспечивающего:

- повышение атомной экономичности реакции;
- сокращение числа технологических операций;
- минимизацию применения токсичных реагентов;
- снижение экологической нагрузки;
- увеличение выхода целевого продукта до 60-70 % и выше;
- уменьшение себестоимости производства.

Предлагаемый подход соответствует принципам «зеленой химии» и ориентирован на одновременное решение задачи утилизации тебаина и получения фармакологически ценного продукта.

2. Материалы и методы

Методология научного исследования заключается в использовании структурно-логической схемы анализа получаемого продукта, начиная от теоретического обоснования планируемого химического процесса синтеза кодеина из тебаина и заканчивая его практической реализацией.

В работе использовались следующие реагенты: тебаин ($C_{19}H_{21}NO_3$) - исходное вещество для получения целевого продукта; изопропиловый спирт (C_3H_8O) - применялся в качестве растворителя и реакционной среды; этиловый спирт (C_2H_6O) - использовался для перекристаллизации продукта; ортофосфорная кислота (H_3PO_4) - служила осадителем; алюминий (Al) - применялся для получения изопропилата алюминия (в виде нарезанной алюминиевой проволоки).

Эксперименты по синтезу кодеина из тебаина проводились на стандартной лабораторной установке, включающей в себя следующие элементы и составные части:

- реакционная колба с боковым отводом объемом 2 л;
- обратный холодильник;
- термометр стеклянный, ртутный с пределами измерения: $-30 +200\text{ }^{\circ}\text{C}$;
- электроплитка, напряжение питания 220 В, мощность регулируемая до 1 кВт;
- штатив лабораторный.

Принципиальная схема лабораторной установки приведена на рисунке 2.

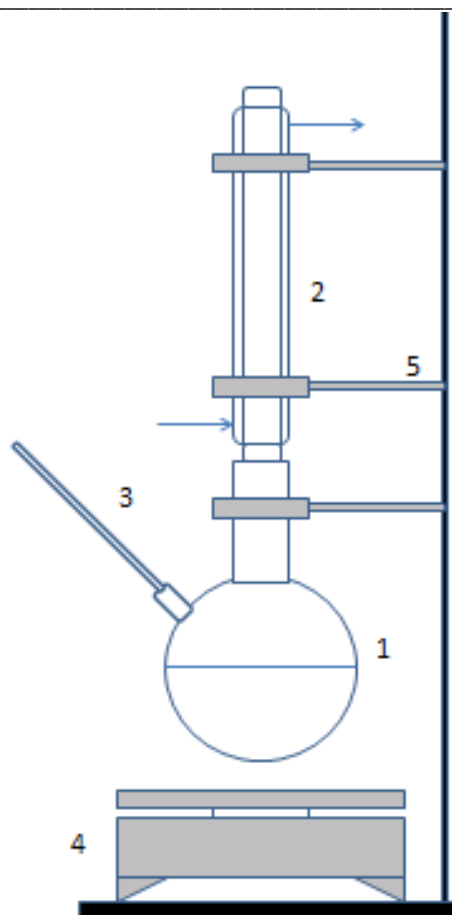


Рисунок 2. Принципиальная схема экспериментальной установки. 1 - реакционная колба; 2 - обратный холодильник; 3 - термометр; 4 - электроплитка; 5 - штатив лабораторный (Источник: разработка авторов)

Алгоритм выполнения эксперимента:

1. Подготовка расчетного количества исходных растворов.
2. В колбу через боковое горлышко заливается раствор тебаина в изопропиловом спирте.
3. Далее заливается в колбу раствор изопропилата алюминия.
4. После этого в колбу заливается изопропиловый спирт.
5. В боковой отвод колбы вставляется термометр.
6. В верхнее горлышко колбы вставляется обратный холодильник.
7. Включается электроплитка.
8. Через обратный холодильник пропускается постоянный ток охлаждающей воды.
9. После окончания реакции синтеза выключается электроплитка.
10. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры колба снимается со штатива.
11. В колбу приливается расчетное количество раствора ортофосфорной кислоты и реакционная смесь перемешивается.
12. Далее выпавший осадок кодеина фосфата отфильтровывается на бумажном фильтре.
13. Отфильтрованный осадок сушится при комнатной температуре.
14. Высушенный осадок переносится в химический лабораторный стакан и заливается расчетным количеством этилового спирта и нагревается до полного растворения.
15. После этого нагрев прекращается, и стакан ставится на охлаждение до комнатной температуры.
16. Выпавший осадок кодеина фосфата отфильтровывается и ставится на сушку.

17. После сушки кодеина фосфат подвергается анализу по установленным методикам с определением его физико-химических характеристик.

18. При необходимости кодеина фосфат опять перекристаллизовывается до получения фармакопейной чистоты.

19. По достижении кодеина фосфата чистоты, соответствующей степени фармакопейной чистоты, определяется его выход по веществу.

Физико-химические анализы, реакции на подлинность и чистоту полученного кодеина проводилась по методикам, приведенным в статье 170 Государственной фармакопеи X издания.

3. Результаты

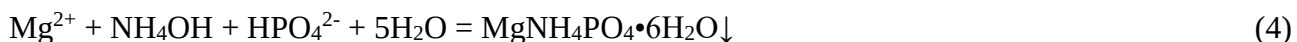
Анализ кодеина-основания проводился в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи X издания по показателям подлинности, чистоты и количественного содержания (Lewis, 1998).

Кодеин-основание - белый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса, мало растворимый в воде и хорошо растворимый в спирте и хлороформе (Movchan, 2016). Подлинность подтверждалась характерными цветными реакциями: при взаимодействии с реактивом Марки (формальдегид в концентрированной H_2SO_4) появлялось сине-фиолетовое окрашивание; при добавлении $FeCl_3$ в среде концентрированной H_2SO_4 с последующим внесением HNO_3 окраска переходила из синей в красную. При действии концентрированной азотной кислоты образовывалось устойчивое оранжевое окрашивание, что отличает кодеин от морфина.

Температура плавления составила 154-157 °С. Содержание морфина и органических примесей не превышало фармакопейных норм. Потеря в массе при высушивании составила не более 6 %, сульфатная зола не более 0,1 %. Количественное определение методом ацидиметрического титрования показало содержание кодеина не менее 99,0 %.

В связи с тем, что в лекарственных формах кодеин применяется преимущественно в виде фосфата, был проведен анализ кодеина фосфата. Установлено, что, вещество представляет собой белый кристаллический порошок, хорошо растворимый в воде.

Подлинность подтверждалась следующими реакциями:



Отличие кодеина от морфина проявлялось в нерастворимости в щелочной среде и сохранении оранжевой окраски при взаимодействии с концентрированной HNO_3 . Чистота препарата соответствовала установленным требованиям.

Количественное определение кодеина-основания проводилось методом ацидиметрии:



Кодеина фосфат определяли методом неводного титрования $HClO_4$ в среде ледяной уксусной кислоты с индикатором кристаллическим фиолетовым. Полученные результаты подтвердили соответствие препарата фармакопейным стандартам.

Сводная таблица результатов анализа приводится ниже в таблице 1.

Таблица 1. Результаты анализа по показателям

Показатель	Значение показателя	
	Кодеин-основание	Кодеина фосфат
Описание	Соответствует ГФ Х	Соответствует ГФ Х
Растворимость	Соответствует ГФ Х	Соответствует ГФ Х
Подлинность	Соответствует ГФ Х	Соответствует ГФ Х
Температура плавления, °С	155 - 156	
Наличие морфина	Соответствует ГФ Х	Соответствует ГФ Х
Органические примеси	Отсутствуют	
Потеря веса при высушивании, %	5,1 - 5,7	
Сульфатная зола	Отсутствует	
Фосфат ион		Соответствует ГФ Х
Количественное содержание, %	99,2	69,8 - 70,1
Чистота		Соответствует ГФ Х

*ГФ Х - Государственная фармакопея Х издание

Результаты проведенных физико-химических и фармакопейных анализов (таблица 1) свидетельствуют о соответствии исследуемых образцов требованиям Государственной фармакопеи Х издания. По органолептическим показателям (описание, растворимость, подлинность) как кодеин-основание, так и кодеина фосфат полностью соответствуют нормативной документации. Температура плавления кодеина-основания составила 155-156°С, что соответствует литературным и фармакопейным данным и подтверждает высокую степень его химической чистоты.

Содержание органических примесей и сульфатной золы в образце кодеина-основания не выявлено, что свидетельствует об отсутствии посторонних веществ неорганической и органической природы. Потеря в массе при высушивании составила 5,1-5,7 %, что находится в пределах допустимых значений и указывает на стабильность вещества.

4. Обсуждение

Определение количественного содержания показало, что массовая доля кодеина-основания составила 99,2 %, что соответствует требованиям к субстанциям фармакопейного качества. Для кодеина фосфата содержание действующего вещества находилось в диапазоне 69,8-70,1 %, что соответствует теоретическому содержанию и нормативам ГФ Х. Наличие фосфат-иона в образце кодеина фосфата подтверждено качественной реакцией, соответствующей фармакопейным требованиям. Примеси морфина не обнаружены, что является важным критерием фармацевтической безопасности.

Таким образом, результаты комплексного анализа подтверждают, что полученные образцы кодеина-основания и кодеина фосфата полностью соответствуют фармакопейным требованиям и являются идентичными стандартным лекарственным субстанциям.

5. Заключение

По результатам проведённых комплексных экспериментальных и теоретических исследований, направленных на утилизацию тебаина как отхода фармацевтической промышленности и разработку научно обоснованного метода синтеза кодеина, сформулированы следующие расширенные выводы:

В ходе работы подтверждена принципиальная возможность рациональной утилизации тебаина - побочного продукта переработки опийных алкалоидов. Показано, что данный алкалоид может рассматриваться не только как отход производства, требующий специальной обработки и контроля, но и как ценное вторичное сырьё для получения фармакологически значимых соединений. Тем самым обоснована целесообразность внедрения ресурсосберегающего подхода, направленного на снижение экологической нагрузки и повышение экономической эффективности фармацевтического производства.

В результате серии поисковых и оптимизационных экспериментов получено вещество медицинского назначения кодеин, относящийся к группе опиоидных анальгетиков и противокашлевых средств. Полученный продукт соответствует целевому соединению по совокупности физико-химических характеристик, что подтверждает корректность выбранного направления синтеза и воспроизводимость разработанной методики в лабораторных условиях.

Теоретически обосновано и экспериментально подтверждено применение реакции Мейервейна-Пандорфа-Верлея как ключевого этапа восстановления в процессе трансформации тебаина в кодеин. Выбор данного метода обусловлен его селективностью по отношению к карбонильной группе, мягкими условиями проведения и возможностью использования изопропилового спирта одновременно в качестве растворителя и донора водорода. Показано, что использование изопропилата алюминия обеспечивает направленное протекание реакции и минимизацию побочных процессов, что повышает чистоту конечного продукта.

Выход кодеина по веществу составил 43-47 % от исходного количества тебаина, что для многостадийной трансформации алкалоидной структуры можно считать удовлетворительным результатом. Полученные показатели свидетельствуют о перспективности дальнейшей оптимизации технологических параметров - температуры, соотношения реагентов, времени реакции и условий очистки - с целью повышения выхода и снижения потерь целевого продукта.

На основании теоретических расчётов и экспериментальных данных предложена химическая схема синтеза кодеина из тебаина в среде изопропилового спирта с применением изопропилата алюминия. Разработанная схема отражает последовательность стадий превращения, механизм восстановления и условия проведения процесса. Она может служить основой для дальнейшего масштабирования технологии и разработки регламентированной методики получения кодеина из вторичного алкалоидного сырья.

Таким образом, выполненное исследование демонстрирует научную и практическую значимость предложенного подхода к утилизации тебаина и синтезу кодеина, открывая перспективы для создания экологически ориентированных и экономически целесообразных технологий в фармацевтической промышленности.

6. Вспомогательный материал: нет вспомогательного материала.

7. Вклады авторов

Концептуализация - К.Г., А.Г.; методология - С.М; программное обеспечение - Ж.Е.; валидация - К.Г.; формальный анализ - С.М.; исследование - С.М.; ресурсы - Ж.Е.; курирование данных - К.Г.; написание - подготовка оригинального черновика - Г.А.; написание - рецензирование и редактирование - С.М.; визуализация - Т.А.; руководство - К.Г.;

администрирование проекта - С.М.; получение финансирования - Т.А. Все авторы прочитали и согласились с опубликованной версией рукописи.

8. Информация об авторах

Кемелбекова, Гулнар - старший преподаватель, Южно-Казахстанский университет им. М. Ауэзова, ул. Тауке Хана, 5, Шымкент, Казахстан, 160021; gkemelbekova@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0005-3305-3971>

Абсаттар, Гулзира - старший преподаватель, Южно-Казахстанский университет им. М. Ауэзова, ул. Тауке Хана, 5, Шымкент, Казахстан, 160021; ms_gulzira@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2158-6437>

Сыздыкова, Маржан - старший преподаватель, PhD, Южно-Казахстанский университет им. М. Ауэзова, ул. Тауке Хана, 5, Шымкент, Казахстан, 160021; maksat.marzhan@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9603-9748>

Жатканбаев, Ергазы - доцент, Южно-Казахстанский университет им. М. Ауэзова, ул. Тауке Хана, 5, Шымкент, Казахстан, 160021; ergazy-1980@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6955-806X>

Тілеуберді, Аяулым - старший преподаватель, PhD, Южно-Казахстанский университет им. М. Ауэзова, ул. Тауке Хана, 5, Шымкент, Казахстан, 160021; t.n.ayaulym@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2275-5493>

9. Финансирование: Нет внешнего финансирования

10. Благодарности: Нет

11. Конфликты интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

12. Список литературы

1. Al-Ani, R. R., Al Obaidy, A. M. J., & Hassan, F. M. (2019). Multivariate analysis for evaluation of the water quality of Tigris River within Baghdad City in Iraq. *Iraqi Journal of Agricultural Sciences*, 50, 332-341. <https://jcoagri.uobaghdad.edu.iq/index.php/intro/article/view/299>
2. Bansal, R. K. (2004). A textbook of organic chemistry (4th ed.). *New Age International*. <https://books.google.tt/books?id=dk5J2eQlpboC&printsec=frontcover#v=onepage&q&f=false>
3. Baroka, I. (2025). Pharmaceutical waste management: Sources, environmental impacts, and sustainable solutions. *Pharmacy Reports*, 5, 95. <https://doi.org/10.51511/pr.95>
4. Cseke, L. J., Kirakosyan, A., Kaufman, P. B., Warber, S., Duke, J. A., & Brielmann, H. L. (2006). *Natural products from plants* (2nd ed.). CRC Press. <https://doi.org/10.1201/9781420004472>
5. Dalai, S., Marthati, M. B., Datla, A. V., Maturu, M. V. S., & Yellapu, R. N. (2022). Multiple ruptured aneurysms over basilar artery fenestration: *Endovascular management*. *Cureus*, 14(1). <https://www.semanticscholar.org/reader/8590bac907f349220c90ebca8013148fc48c14de>
6. Elkham, E. A., & Romanova, T. A. (2021). The impact of pharmaceutical waste on the environment and the problems of its management. *International Research Journal*, (6-2(108)), 15-17. doi:[10.1504/ijewm.2025.10074722](https://doi.org/10.1504/ijewm.2025.10074722)
7. Fairbairn, D. J., Karpuzcu, M. E., Arnold, W. A., Barber, B. L., Kaufenberg, E. F., Koskinen, W. C., Novak, P. J., Rice, P. J., & Swackhamer, D. L. (2015). Sediment-water distribution of contaminants of emerging concern in a mixed-use watershed. *Science of the Total Environment*, 505, 896-904. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2014.10.046>
8. Fisher, A. C., Liu, W., Schick, A., Ramanadham, M., Chatterjee, S., Brykman, R., Lee, S. L., Kozlowski, S., Boam, A. B., Tsinontides, S. C., & Kopcha, M. (2022). An audit of pharmaceutical continuous manufacturing regulatory submissions and outcomes in the US.

- International Journal of Pharmaceutics*, 622, 121778.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.121778>
9. Goh, W. J., Tan, S. X., Pastorin, G., Ho, P. C. L., Hu, J., & Lim, S. H. (2021). 3D printing of four-in-one oral polypill with multiple release profiles for personalized delivery of caffeine and vitamin B analogues. *International Journal of Pharmaceutics*, 598, 120360.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120360>
10. Goyanes, A., Madla, C. M., Umerji, A., Duran Pineiro, G., Giraldez Montero, J. M., Lamas Diaz, M. J., Gonzalez Barcia, M., Sánchez-Pintos, P., Couce, M. L., Gaisford, S., & Basit, A. W. (2019). Automated therapy preparation of isoleucine formulations using 3D printing for the treatment of MSUD. *International Journal of Pharmaceutics*, 567, 118497.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118497>
11. Hesse, M. (2002). Alkaloids: Nature's curse or blessing. Wiley-VCH.
<https://doi.org/10.1002/anie.200385928>
12. Ionescu, A.-M., & Cazan, C. (2024). Pharmaceutical waste management: a comprehensive analysis of Romanian practices and perspectives. *Sustainability*, 16(15), 6571.
<https://doi.org/10.3390/su16156571>
13. Johnson, A. W. (1999). Invitation to organic chemistry. Jones & Bartlett Publishers.
https://books.google.kz/books/about/Invitation_to_Organic_Chemistry.html?hl=de&id=IvuBPwAACAAJ&redir_esc=y
14. Kurbanova, L. B., Khaydarov, M. Kh., Mirzakhodzhayeva, Z. P., Karimsakov, K. E., & Kucherbaev, K. D. (2017). Preparative synthesis of codeine from pharmaceutical waste-thebaine. <https://doi.org/10.1021/ol5023849>
15. Lewis, R. A. (1998). Lewis 'dictionary of toxicology. CRC Press.
https://books.google.kz/books/about/Lewis_Dictionary_of_Toxicology.html?id=caTqdbD7j4AC&redir_esc=y
16. Manske, R. H. F. (1965). The alkaloids: Chemistry and physiology (Vol. 8). Academic Press.
<https://uodiyala.edu.iq/uploads/PDF%20ELIBRARY%20UODIYALA/EL34/THE%20ALKALOIDS%20Chemistry%20and%20Physiology.pdf>
17. Movchan, K. S. (2016). Control system of utilization of medical waste: *Experience of the EU and Russia*. *π-Economy*, (5(251)), 41-46.
https://economy.spbstu.ru/userfiles/files/articles/2016/5/04_movchan.pdf
18. Miege, C., Choubert, J. M., Ribeiro, L., Eusèbe, M., & Coquery, M. (2009). Fate of pharmaceuticals and personal care products in wastewater treatment plants. *Environmental Pollution*, 157(5), 1721-1726. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2008.11.045>
19. Nazarbayev, N. A. (2012, December 14). Strategy "Kazakhstan-2050": *New political course of the established state*. <http://www.akorda.kz>
20. Nazarbayev, N. A. (2014, November 11). *Nurly Zhol – Path to the Future*. https://www.akorda.kz/en/events/astana_kazakhstan/astana_other_events/the-address-of-the-head-of-state-to-the-people-of-kazakhstan
21. Nieminen, J., Anugwom, I., Kallioinen, M., & Mänttari, M. (2020). Green solvents in recovery of aluminium and plastic from waste pharmaceutical blister packaging. *Waste Management*, 107, 20-27. <https://doi.org/10.1016/j.wasman.2020.03.014>
22. Pratyusha, K., Gaikwad, N. M., Phatak, A. A., & Chaudhari, P. D. (2022). Waste material management in pharmaceutical industry. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 16(2), 121-129.
<https://www.globalresearchonline.net/journalcontents/v16-2/27.pdf>
23. The Constitution of the Republic of Kazakhstan. (1995, August 30). <https://www.parlam.kz/en/Home/OpenFile?speechId=&culture=en&npaId=1>
24. Voronina, L. P., Pozdnyakov, S. A., Balagur, L. A., & Kesler, K. E. (2018). Problem of classification of pharmaceutical waste and approaches to solution. *International Journal of Applied and Fundamental Research*, 12(2), 340-345. <https://doi.org/10.17513/mjpf.12572>

25. Zholdasbay, E. E., Argyn, A. A., Kurmanseitov, M. B., Tazhiyev, E. B., & Ichev, V. A. (2023). On the choice of technology for recycling e-waste. *International Journal of Applied and Fundamental Research*, 7, 28-33. <https://doi.org/10.17513/mjpf.13559>

Фармацевтикалық өндіріс қалдығы - тебаинді кодеинге қайта өңдеу

Гулнар Кемелбекова, Гулзира Абсаттар, Маржан Сыздыкова, Ергазы Жатқанбаев, Аяулым Тілеуберді

Аңдатпа. Мақалада фармацевтикалық өнеркәсіптің улы қалдықтарының бірі тебаинді қайта өңдеу арқылы кодеин дәрілік препаратын алу мүмкіндігі жан-жақты қарастырылған. Зерттеудің өзектілігі қоршаған ортаға түсетін антропогендік жүктемені төмендету, қауіпті өндірістік қалдықтардың жиналуын азайту және оларды пайдалы өнімге айналдыратын аз қалдықты технологияларды дамыту қажеттілігімен негізделеді. Зерттеу фармацевтикалық өндірісте ресурстарды ұтымды пайдалану және қалдықтарды басқарудың заманауи тәсілдерін енгізуге бағытталған. Жұмыстың теориялық негізі ретінде тебаиннен кодеин синтездеуде Мейервейн–Пондорф–Верлей реакциясын қолдану таңдалды. Бұл реакция жұмсақ жағдайларда жүретіндігімен, жоғары селективтілігімен және жанама өнімдердің аз түзілуімен ерекшеленеді. Эксперименттік зерттеулер стандартты зертханалық қондырғыда жүргізіліп, реакциялық орта ретінде изопропил спирті, ал тотықсыздандырғыш ретінде алюминий изопропилаты қолданылды. Таңдалған технологиялық параметрлер процестің тұрақтылығын қамтамасыз етіп, алынған нәтижелердің жақсы қайталанымдылығын көрсетті. Сонымен қатар, алынған деректер процесті өндірістік деңгейде масштабтауға мүмкіндік бар екенін айқындайды. Алынған өнім Мемлекеттік фармакопея талаптарына сәйкес кешенді физика-химиялық талдаудан өтті. Кодеин негізі мен кодеин фосфатының түпнұсқалығы, тазалығы, ерігіштігі және сандық құрамы фармакопеялық стандарттарға толық сәйкес келетіні анықталды. Кодеин негізінің мөлшері кемінде 99,0 % болып, мақсатты өнімнің шығымы бастапқы тебаиннің 43-47 % құрады. Зерттеу нәтижелері фармацевтикалық өндіріс қалдықтарын тиімді қайта өңдеу мүмкіндігін дәлелдеп, экологиялық қауіпсіздікті арттыруға, экономикалық тиімділікті көтеруге және қайталама ресурстарды кешенді пайдалануға негіз бола алады.

Түйін сөздер: тебаин; кодеин; фармацевтикалық қалдықтар; қайта өңдеу; синтез; Мейервейн–Пондорф–Верлей реакциясы; экологиялық қауіпсіздік.

Processing of pharmaceutical industry waste - thebaine to codeine

Gulnar Kemelbekova, Gulzira Absattar, Marzhan Syzdykova, Yergazy Zhatkanbayev, Ayaulym Tileuberdi

Abstract. The article examines the possibility of recycling toxic pharmaceutical industry waste, specifically thebaine, to obtain the valuable medicinal drug codeine. The relevance of the research is determined by the growing need to reduce environmental impact, minimize hazardous waste accumulation, and develop resource-efficient, low-waste technologies for industrial waste processing. The study also contributes to the implementation of green chemistry principles in pharmaceutical production and supports the transition toward sustainable and circular technological approaches. The theoretical basis of the work is the application of the Meerwein - Ponndorf - Verley reaction for the synthesis of codeine from thebaine. This reaction was selected due to its mild reaction conditions, high selectivity, and reduced formation of by-products. Experimental studies were carried

out on a standard laboratory setup using isopropyl alcohol as the reaction medium and aluminum isopropylate as the reducing agent. The selected reaction parameters ensured process stability, reproducibility of results, and the potential for future scale-up to industrial production. The resulting product was subjected to comprehensive physicochemical analysis in accordance with the requirements of the State Pharmacopoeia, tenth edition. It was established that codeine base and codeine phosphate meet pharmacopeial standards in terms of identity, purity, solubility, and quantitative content. The content of codeine base was at least 99.0 %, and the yield of the target product reached 43-47 % of the initial thebaine. The obtained results confirm the feasibility of recycling pharmaceutical waste into valuable medicinal substances and demonstrate the technological and environmental potential of the proposed approach. Implementation of this method may help reduce hazardous waste, improve environmental safety, and enhance the efficient use of secondary resources in pharmaceutical manufacturing.

Keywords: thebaine; codeine; pharmaceutical waste; recycling; synthesis; Meyerwein - Pandorf-Wehrlei reaction; environmental safety.