

РЕЦЕНЗІЯ

доцента кафедри фармацевтичної хімії, кандидата фармацевтичних наук Головченко Ольги Сергіївни на дисертаційну роботу **Соломінчук Тетяни Миколаївни** на тему **«Імплементація принципів «зеленої хімії» у розробку промислової технології синтезу АФІ похідних 4,5-дигідро-1H-імідазолу»**, подану у спеціалізовану вчену раду ДФ 64.605.100 Національного фармацевтичного університету МОЗ України, що утворена для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація»

Актуальність теми. Дисертаційна робота Соломінчук Тетяни Миколаївни на тему «Імплементація принципів «зеленої хімії» у розробку промислової технології синтезу АФІ похідних 4,5-дигідро-1H-імідазолу» присвячена оптимізації промислової технології синтезу симпатоміметичних активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) з врахуванням принципів «зеленої хімії». Протягом останнього сторіччя розробка нових фармацевтичних препаратів саме шляхом органічного синтезу призвела до значного прориву у медицині, суттєво зменшивши частоту госпіталізацій та рівень летальності. Однак ефективність цих досягнень може бути поставлена під сумнів у разі їх несприятливого впливу на стан навколишнього середовища. Тому, одним з викликів в процесі виробництва АФІ є розробка методик синтезу, які мають мінімальний вплив на навколишнє середовище. Основною метою є зменшення обсягів відходів, що утворюються під час виробничих процесів, яке досягається за рахунок використання менш токсичної вихідної сировини, оптимізації проходження синтетичних стадій, а також регенерації та повторного використання розчинників, застосованих у процесі синтезу. Сукупність зазначених принципів і підходів формується в концепцію «зеленої хімії».

Дисертант імплементувала принципи «зеленої хімії» в розробку наступних симпатоміметичних АФІ:

- ✓ нафазолін – 2-(1-нафтилметил)-2-імідазолін), який існує у вигляді двох солей – нітрату та гідрохлориду;
- ✓ ксилометазолін – (2-(4-трет-бутил-2,6-диметилбензил)-2-імідазолін.

За механізмом фармакокінетичної дії вони є агоністами α -адренергічних рецепторів (симпатоміметики), які за рахунок стимуляції α -адренорецепторів гладкої мускулатури судинної стінки зменшують набряк слизової оболонки порожнини носа.

Дослідження було спрямоване на оптимізацію традиційної технології синтезу нафазоліну нітрату та удосконалення процесу очищення інтермедіату синтезу — технічного нафазоліну гідрохлориду. Зважаючи на те, що препарат

«Нафтизин» виробляється на підприємстві «Farmak» з 1967 року та широко відомий споживачам, оптимізація методу його синтезу з метою зменшення негативного впливу на довкілля та здоров'я людини є надзвичайно актуальним науковим завданням.

Лікарські засоби на основі ксилометазоліну на сьогодні випускаються у вигляді водних розчинів його гідрохлориду. Перспективним напрямом є розробка лікарських форм на основі ксилометазоліну у комбінації з ефірними оліями, що забезпечить додатковий ефект у вигляді пом'якшення слизової оболонки носа та зменшення сухості.

Враховуючи все вище сказане, актуальність та новизна вибраної теми дисертаційного дослідження є безсумнівною.

Наукова новизна одержаних результатів. В дисертаційній роботі представлена повноцінна розробка симпатоміметичних АФІ від обґрунтування вибору вихідної сировини для синтезу, до розробки аналітичних методів контролю. В межах дослідження виконано контроль якості сировини, проміжних продуктів та фінальних АФІ, проведено валідацію аналітичних методик і технологічного процесу, доведено структуру отриманих АФІ та досліджено їхню стабільність у часі. Використання дисертантом підходів та інструментів «зеленої хімії» дозволило значно знизити кількість відходів на кілограм продукту (показник Е-фактору), збільшити кількісний вміст основної речовини та зменшити вміст домішок в АФІ. Регенерація розчинника забезпечила отримання 5 кг напівпродукту, який був використаний у подальших синтетичних процесах, що сприяло значному зменшенню екологічного впливу виробництва та підвищенню безпеки для персоналу. Коректність і доцільність запропонованих підходів підтверджено, що відкриває можливість їх впровадження у промислову технологію синтезу симпатоміметичних АФІ.

Практичне значення одержаних результатів. Оптимізовані шляхи синтезу симпатоміметичних АФІ з протинабряковою дією впроваджено у виробничий процес на Farmak (акти впровадження від 29.10.2024 та 04.11.2024). Для субстанцій нафазоліну нітрат та ксилометазолін основа розроблено МКЯ (методи контролю якості). За допомогою оптимізації традиційної технології синтезу солі нафазоліну нітрату вдалося очистити інтермедіат синтезу – сіль нафазоліну гідрохлориду технічного, в результаті чого було одержано нафазоліну гідрохлорид фармакопейної якості.

Крім того, фрагменти роботи впроваджено а навчальний процес і наукову роботу фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії ЛНМУ ім. Д. Галицького та кафедри фармацевтичної хімії ТНМУ імені І. Я. Горбачевського.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій дисертації, їх достовірність. Дисертаційну роботу виконано на сучасному науковому рівні. Для контролю якості вихідної сировини, проміжної та кінцевої продукції використовувались сучасні фізико-хімічні методи аналізу, такі як: абсорбційна спектрофотометрія в інфрачервоному діапазоні, абсорбційна

спектрофотометрія в ультрафіолетовому і видимому діапазоні, газова та рідинна хроматографія, потенціометричне титрування, титрування методом К. Фішера для визначення вмісту води напівмікрометодом та інші. Для доказу структури використовували метод ^1H ЯМР та ^{13}C ЯМР-спектроскопії, мас-спектрометрії (LCMS), рентгенофазовий та елементний аналіз. Слід відзначити, що контроль якості всієї вихідної сировини здійснюється відповідно до вимог ДФУ та внутрішніх специфікацій з достатньою кількістю показників якості, що свідчить про отримання повноцінних та достовірних даних щодо якості вихідної сировини.

Висновки, наведені у дисертаційній роботі, цілком аргументовані, коректні та цілком відповідають поставленим завданням.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях. За матеріалами дисертації опубліковано 14 наукових робіт, зокрема 3 статті, які цитуються наукометричною базою даних SCOPUS, 10 тез та 1 постерна доповідь. Опубліковані матеріали достатньо повно відображають зміст дисертаційної роботи.

Оцінка структури та змісту дисертації. Дисертація оформлена згідно з Вимогами до оформлення дисертації, затвердженими Міністерством освіти та науки №40 від 12.01.2017 р.

Дисертаційна робота, викладена на 188 сторінках машинописного тексту (основний текст складає 132 сторінки) та складається з анотації, вступу, чотирьох розділів, висновків, списку використаних джерел, що містить 147 найменувань, та додатків.

У першому розділі роботи викладено основні принципи «зеленої хімії» та систематизовано різні підходи до екологізації хімічних синтезів, що застосовуються провідними фармацевтичними компаніями. Розглянуто значення вибору розчинників для синтезу, їх вплив на навколишнє середовище, а також аспекти утилізації та регенерації з можливістю повторного використання. Проведено патентний аналіз основних методів синтезу солей нафазоліну — нітрату та гідрохлориду. Також наведено огляд використання препаратів на основі ксилометазоліну, проаналізовано різні формуляції цієї речовини в комбінації з іншими активними компонентами, а також досліджено наявність стабільніших форм на фармацевтичному ринку.

У другому розділі наведено традиційну схему синтезу нафазоліну нітрату та описано основні недоліки технологічного процесу на кожній із стадій синтезу. У роботі обґрунтовано методологічний підхід до досліджень та розроблено «дерево рішень» для визначення напрямів модифікації технології синтезу солей нафазоліну. Детально описано технологічні процеси синтезу солей нафазоліну та основи ксилометазоліну. Розроблено дизайн досліджень для вдосконалення синтезу та методів контролю якості основи ксилометазоліну. Наведено аналітичні методики контролю якості основи ксилометазоліну, включаючи методику визначення залишкових кількостей органічних розчинників (ЗКОР) у нафазоліну нітраті, а також методику контролю водного розчину гідроксиду натрію за

параметром «кількісне визначення». Розроблено та описано методику регенерації 1,2,4-трихлорбензолу. Окрему увагу приділено методології валідації нефармакопейних методів аналізу.

У третьому розділі представлені результати по оптимізації методу синтезу нафазоліну нітрату та очистці нафазоліну гідрохлориду технічного; надано оновлений шлях синтезу та виробничу рецептуру; контроль якості одержаних АФІ. Обґрунтовано використання оновленої сировини синтезу. Наведено результати по регенерації 1,2,4-трихлорбензолу та вплив регенерованого розчинника на якісні та кількісні показники фінального нафазоліну нітрату. Надано результати валідації технологічного процесу солей нафазоліну. Доведено прийнятність запропонованої технології для одержання субстанції належної якості.

У четвертому розділі описано технологію синтезу основи ксилометазоліну та розробка аналітичних методів контролю. Підтверджено будову одержаної основи ксилометазоліну методами ^1H та ^{13}C ЯМР-спектроскопії, мас-спектрометрії, а також елементного аналізу. Наведено результати валідації аналітичних методик контролю показників «супровідні домішки» та «кількісне визначення». Одержані результати свідчать про можливість використання розроблених аналітичних методик для рутинного контролю якості АФІ. За результатами сформовано та затверджено внутрішню специфікацію. Вивчено та встановлено стабільність одержаної субстанції за умов довготривалого та прискореного режимів, що дало змогу встановити термін придатності у 2 роки.

Зауваження щодо змісту та оформлення дисертації. Дисертаційна робота написана сучасною науковою мовою, логічно викладена та добре структурована. Загальна оцінка роботи безумовно є позитивною. Проте поряд з позитивними відгуками щодо дисертації є певні зауваження:

1. на сторінках 22 і 23 повторюється речення, а саме: «для випуску конкурентної продукції слід застосовувати сучасні підходи хімічної технології на виробництві АФІ»
2. у дисертації присутні технічні недоліки оформлення роботи, такі як оформлення таблиці 3.6 на ст. 85-86 та таблиці 3.7 на ст. 88-89
3. відсутні критерії прийнятності для показників якості в таблиці 3.10 «стабільність регенерованого 1,2,4- трихлорбензолу»
4. не наведено тип та модель приладу, який використовується для дослідження поліморфної форми субстанцій
5. у огляді літератури зустрічаються поодинокі невдалі стилістичні вирази та формулювання.

У процесі аналізу дисертаційної роботи виникли кілька **запитань**, що потребують додаткового роз'яснення:

1. Яку методологію ви використовували для розрахунку показника Е-фактору, і які конкретні підходи були застосовані при його визначенні в контексті вашого дослідження?

2. Які конкретні принципи «зеленої хімії» були реалізовані у вашій роботі, і як їх застосування сприяло зменшенню екологічного впливу виробничих процесів?

Наведені зауваження і запитання мають характер наукової дискусії і жодним чином не впливають на високу оцінку дисертаційної роботи.

Рекомендації щодо використання результатів дослідження. Інтеграція принципів «зеленої хімії» на фармацевтичних підприємствах під час виробництва субстанцій та інших продуктів є ключовим фактором для мінімізації негативного впливу виробничих процесів на навколишнє середовище та здоров'я людини.

Також, варто продовжити впровадження результатів дослідження у навчальний процес при викладанні професійно-орієнтованих дисциплін фармацевтичного та хімічного профілю.

Висновок. За результатами аналізу дисертаційної роботи Соломінчук Тетяни Миколаївни на тему «Імплементація принципів «зеленої хімії» у розробку промислової технології синтезу АФІ похідних 4,5-дигідро-1H-імідазолу», наукових публікацій, в яких висвітлені основні її положення, можна зробити висновок, що за обсягом проведених досліджень, актуальністю, науковою новизною, практичною значущістю, ступенем обґрунтованості наукових положень та висновків вона відповідає вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 року № 44, та її автор Соломінчук Тетяна Миколаївна, заслуговує на присудження ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація» галузі знань 22 «Охорона здоров'я».

Рецензент:

Доцент ЗВО кафедри фармацевтичної хімії
Національного фармацевтичного університету,
кандидат фармацевтичних наук,
доцент

Ольга
ГОЛОВЧЕНКО