

ВІДГУК

рецензента – професора кафедри фармацевтичної хімії, доктора фармацевтичних наук Северіної Ганни Іванівни на дисертаційну роботу **Соломінчук Тетяна Миколаївна** на тему **«Імплементація принципів «зеленої хімії» у розробку промислової технології синтезу АФІ похідних 4,5-дигідро-1Н-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 Тетяна Миколаївна на тему «Імплементація принципів «зеленої хімії» у розробку промислової технології синтезу АФІ похідних 4,5-дигідро-1Н-імідазолу», присвячена актуальній та важливій темі сучасної фармацевтичної науки – вдосконаленню промислового процесу отримання симпатоміметичних активних фармацевтичних інгредієнтів, похідних 4,5-дигідро-1Н-імідазолу з урахуванням сучасних принципів «зеленої хімії».

Рациональне лікування гострих риносинуситів є актуальним завданням як терапевтичної, так і педіатричної практики. Значна поширеність респіраторних захворювань, які супроводжуються закладеністю носа, та широке застосування симпатоміметичних активних фармацевтичних інгредієнтів з протинабряковою дією, обґрунтовує актуальність представленого дослідження. Згідно з даними клініко-фармацевтичного аналізу, на ринку України станом на 2021 рік було зареєстровано 146 протинабрякових препаратів для місцевого застосування при захворюваннях порожнини носа. Серед них превалюють засоби на основі похідних імідазоліну, через їх вищу ефективність у зменшенні набряку слизової оболонки носа завдяки дії на α -адренорецептори, таких як нафазоліну нітрат, нафазоліну гідрохлорид та ксилометазолін гідрохлорид. Особливої уваги заслуговує ксилометазолін, який, за даними досліджень, має нижчу системну біодоступність та менший ризик розвитку побічних ефектів.

Сучасні тенденції у фармацевтичній промисловості спрямовані на оптимізацію синтезу активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) з урахуванням принципів «зеленої хімії», що дозволяє підвищити вихід продукту, мінімізувати відходи та зменшити вплив на навколишнє середовище. АТ Фармак є провідним підприємством вітчизняної фармацевтичної промисловості, що забезпечує виробництво лікарських засобів у різних формах, а також активно розвиває напрямок промислового синтезу АФІ. Важливим аспектом діяльності компанії є

стратегія імпортозаміщення, яка дозволяє зменшити залежність українського фармацевтичного ринку від імпортової сировини, забезпечуючи внутрішній ринок високоякісними АФІ власного виробництва. Такий підхід сприяє зниженню економічних ризиків, пов'язаних із зовнішніми ринками, та підвищенню конкурентоспроможності вітчизняної продукції. Інтеграція принципів «зеленої хімії» у промислове виробництво АФІ компанії є не лише науково обґрунтованим, а й практично необхідним кроком для досягнення екологічної безпеки, економічної ефективності та відповідності міжнародним регуляторним вимогам. Це забезпечує конкурентоспроможність фармацевтичних підприємств на світовому ринку та сприяє розвитку інноваційних технологій у галузі фармацевтичного синтезу. Колаборація науковців АТ Farmak та Національного фармацевтичного університету вже має значущі результати щодо вдосконалення ряду методик промислового синтезу АФІ, а отже є наукове підґрунтя для нових досліджень та значний досвід у впровадженні принципів "зеленої хімії" у промисловий синтез АФІ. Тому, авторка мала суттєву платформу актуальності для планування та реалізації досліджень щодо удосконалення технологій синтезу симпатоміметичних АФІ, з метою підвищення ефективності та безпеки фармацевтичних препаратів, а також зменшенню їх негативного впливу на навколишнє середовище.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота виконана згідно з планами науково-дослідної роботи Національного фармацевтичного університету за темою: «Органічний синтез та аналіз БАР, розробка лікарських засобів на основі синтетичних та напівсинтетичних субстанцій» (№ державної реєстрації 0114U000943).

Наукова новизна одержаних результатів. Наукова новизна роботи не викликає сумнівів та ґрунтується на магістральному результаті – розробці, оптимізації та відпрацюванні методики синтезу активних фармацевтичних інгредієнтів та методів їх очищення – нафазоліну нітрату та гідрохлориду, основи ксилومتазоліну з використанням принципів «зеленої хімії».

Хотіла б зазначити декілька конститутивних напрямків новизни рецензованого дослідження:

1. Впровадження принципів «зеленої хімії» у промисловий синтез АФІ – вперше для синтезу нафазоліну нітрату та гідрохлориду запропоновано використання розчинника 1,2,4-трихлорбензолу з його подальшою регенерацією, що дозволяє зменшити кількість відходів і знизити екологічний вплив виробництва; встановлено оптимальні умови кристалізації нафазоліну нітрату, що дозволяють значно підвищити вихід і чистоту кінцевого продукту; запропоновано технологічні рішення для зниження утворення побічних продуктів, що відповідає сучасним екологічним стандартам.

2. Розробка та масштабування нової технології синтезу основи ксилометазоліну – вперше розроблено промислову технологію отримання ліпофільної форми ксилометазоліну, яка може бути використана у фармацевтичних препаратах на основі ефірних олій.
3. Модифікація традиційних методів синтезу нафазоліну – запропоновано новий метод очищення проміжного продукту (привіну) для отримання нафазоліну гідрохлориду фармакопейної якості, який дозволяє значно знизити вміст домішок у кінцевій субстанції; підвищено вихід продукту у 3 рази та зменшити рівень домішок до 0,1%, що відповідає європейським фармакопейним вимогам.
4. Розробка та валідація нових аналітичних методик контролю якості, зокрема методики кількісного визначення залишкових розчинників (1,2,4-трихлорбензолу, етаноламіну, 2-пропанолу) методом газової хроматографії,
5. Екологічна та економічна ефективність – доведено, що застосування принципів «зеленої хімії» дозволяє знизити екологічне навантаження виробництва шляхом зменшення кількості утворених відходів у 7 разів (зниження Е-фактору з 263 до 37); підтверджено можливість повторного використання розчинника 1,2,4-трихлорбензолу до 3-4 циклів без втрати якості кінцевого продукту, що забезпечує значну економію ресурсів.

Практичне значення одержаних результатів. У роботі наведено системне та комплексне практичне вирішення наукового завдання – модифікація, оптимізація та апробація промислової технології синтезу солей нафазоліну та ксилометазоліну основи з врахуванням принципів «зеленої хімії».

Успішно впроваджено модифіковану та оптимізовану технологію синтезу нафазоліну нітрату та нафазоліну гідрохлориду у виробничий процес АТ Фармак. Для субстанції нафазоліну нітрату було розроблено та валідовано методику контролю залишкових кількостей розчинників, що відповідають сучасним вимогам фармацевтичного виробництва. Оптимізована технологія синтезу нафазоліну нітрату впроваджена на виробничих потужностях підприємства та реалізується в місті Шостка. Технологічний процес синтезу нафазоліну гідрохлориду пройшов апробацію на виробничих потужностях підприємства в місті Київ. Виробництво українських високоякісних АФІ відповідно до міжнародних стандартів – це ключова практична цінність одержаних результатів дисертаційного дослідження. Вони можуть бути використані у фармацевтичному виробництві для підвищення ефективності та екологічності технологічних процесів, забезпечення високої якості продукції, зниження виробничих витрат на виробництво.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Експериментальні дослідження виконані на високому науковому рівні, що забезпечено використанням сучасних методів синтезу та фізико-хімічних досліджень. Слід відзначити, що контроль якості вихідних, проміжних та кінцевих продуктів здійснювався відповідно до вимог ДФУ, Європейської фармакопеї та внутрішньої специфікації АТ Farmaк, зокрема метод ВЕРХ – контроль супровідних домішок; метод газової хроматографії – контроль вмісту залишкової кількості органічних розчинників - 1,2,4-трихлорбензолу, етаноламіну та 2-пропанолу в нафазоліні нітраті; абсорбційна спектрофотометрія в інфрачервоному діапазоні та метод ЯМР – для ідентифікації; гравіметричний метод – втрата в масі при висушуванні та інші.

Наукові положення, висновки та рекомендації, щодо впливу різноманітних факторів на перебіг реакцій, вихід продуктів та їх чистоту, які сформульовані в дисертаційній роботі, є достатньо обґрунтованими та достовірними. Висновки за окремими розділами та загальні висновки є науково обґрунтованими, викладені досить чітко, коректно та відповідають завданням.

Повнота викладення дисертації в опублікованих працях.

За результатами дисертації опубліковано 13 наукових робіт, з них 3 статті у наукових виданнях, що індексується базою даних Scopus, 10 тез доповідей у матеріалах конференцій. Вважаю, що опубліковані результати достатньо повно відображають зміст дисертаційної роботи.

Оцінка структури та змісту дисертації.

Дисертація складається з чотирьох розділів, третій та четвертий присвячений різним аспектам дослідження впровадження принципів «зеленої хімії» у розробку промислової технології синтезу активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) похідних 4,5-дигідро-1Н-імідазолу.

У першому розділі проведено огляд сучасного стану досліджень і технологій у сфері синтезу АФІ з акцентом на екологічні та економічні аспекти. Проаналізовано основні принципи «зеленої хімії» та їх застосування у фармацевтичному виробництві, розглянуто сучасні підходи до використання розчинників, методи їх регенерації та повторного використання; наведено літературні дані щодо методів синтезу похідних 4,5-дигідро-1Н-імідазолу, зокрема нафазоліну та ксилометазоліну;

У другому розділі детально описані методологічні підходи до дослідження, включаючи традиційні методи синтезу нафазоліну (гідрохлориду і нітрату) та їх основні недоліки; детальний план експериментальних досліджень з удосконалення технології синтезу з урахуванням принципів «зеленої хімії»; опис процесу отримання АФІ, включаючи вихідні матеріали, обладнання та умови проведення

синтезу; специфікацію та розроблені методики визначення супровідних домішок та кількісного вмісту ксилометазоліну основи; застосовані аналітичні методи контролю якості кінцевих продуктів (ВЕРХ, ГХ, спектрофотометрія тощо); методики валідації аналітичних методів.

Третій розділ присвячений розробці та оптимізації синтезу нафазоліну нітрату та нафазоліну гідрохлориду шляхом модифікації традиційних підходів. Основними аспектами, що висвітлюються в розділі є обґрунтування вибору розчинників та реагентів з погляду екологічності та ефективності; оптимізація умов синтезу, зокрема температурного режиму, стадій очищення та кристалізації; впровадження нових методів очищення проміжного продукту (привіну) для отримання продукту фармакопейної якості; розробка методики регенерації розчинника 1,2,4-трихлорбензолу, дослідження його стабільності та впливу на якість кінцевого продукту; порівняння традиційної та модифікованої технологій за критеріями виходу, чистоти та екологічного впливу.

Четвертий розділ присвячений розробці методики синтезу основи ксилометазоліну, придатної для створення ліпофільних лікарських форм. Розглянуто вибір сировини та реакційних умов для отримання ксилометазоліну основи; проведено аналіз структурних характеристик отриманого продукту за допомогою спектроскопічних методів (ЯМР, ІЧ-спектроскопія); здійснено стандартизацію одержаної субстанції шляхом модифікації та адаптації методик Ph. Eur. 01/2008:1162 «Xylometazoline hydrochloride»; досліджено стабільність, субстанції та визначення терміну зберігання.

За результатами дослідження досить вдало зроблено висновки, які повністю відповідають поставленим завданням. **В додатках** наведено специфікації на вихідну сировину та розчинники; технологічна схема виробництва, а також дані доведення будови нафазоліну нітрату та нафізоліну гідрохлориду.

Робота структурована та охоплює ключові питання від аналізу літературних даних до практичного впровадження розроблених методик. Дисертація оформлена згідно з Вимогами до оформлення дисертації, затвердженими наказом Міністерства освіти та науки № 40 від 12.01.2017 р.

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

Зауваження щодо змісту та оформлення дисертації. Дисертаційна робота написана сучасною науковою мовою, логічно викладена та добре структурована. Під час рецензування дисертації та публікацій здобувачки порушень академічної доброчесності виявлено не було. Загальна оцінка роботи безумовно є позитивною. Поряд з позитивними характеристиками дисертації варто зазначити деякі зауваження:

1. ст. 57 таблиця 2.2 – етилендіаміну дигідрохлорид візуалізовано як гідрохлорид;
2. ст. 79 нумерація структур НАЕД (домішки А) (формула 3.1) та привіну (формула 3.2) не відповідає зазначеній нумерації на схемах 2.1 та 3.2 – привін пронумерований як 2.3 та 3.5, відповідно, а НАЕД взагалі не пронумеровано;
3. в методиках синтезу (розділ 2) в експериментальних частинах не вказано жодних кількісних одиниць, варто було б вказати мольне співвідношення, або хоча б масове співвідношення, як це подано у розділі 3;
4. варто було б навести методики за якими проводилася оцінка якості синтезованих за модифікованою методикою субстанції нафазоліну нітрату, зокрема контроль супровідних домішок;
5. іноді по тексту зустрічаються граматичні та стилістичні помилки.

Під час аналізу виникли деякі питання, які варто обговорити під час захисту:

1. Чи не розглядали можливість використання каталітичних методів для підвищення ефективності синтезу, зокрема в реакції утворення нафтилацетилетилендіаміну?
2. Чи не проводився аналіз вартості виробництва за новою технологією порівняно з традиційною методикою?
3. Для одержання основи ксилометазоліну використано розчин натрію гідроксиду, хоча і в еквівалентних кількостях щодо ксилометазоліну гідрохлориду, але це не виключає можливість його присутності як домішки. Чому не проводили його визначення в субстанції?
4. Як ви вважаєте з якими аспектами може бути пов'язане різне нормування домішки А в нафазоліні гідрохлориді (не більше 0,1 %) та в нафазоліні нітраті (не більше 0,5 %) в монографіях Європейської фармакопеї?

Проте, робота мені безперечно сподобалася, а наведені зауваження і запитання мають характер наукової дискусії та жодним чином не впливають на високу оцінку дисертаційної роботи.

Рекомендації щодо використання результатів дослідження. Одержані в результаті дисертаційного дослідження дані розширюють можливості для українського виробника, оскільки розроблені, відпрацьовані та оптимізовані умови та параметри синтезу дозволяють синтезувати власні субстанції нафазоліну нітрату, нафазоліну гідрохлориду та ксилометазоліну та відповідно, окреслює можливість напращування зразків субстанції у промислових масштабах.

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

Висновок. За результатами аналізу дисертаційної роботи Соломінчук Тетяна Миколаївна на тему: «Імплементація принципів «зеленої хімії» у розробку

промислової технології синтезу АФІ похідних 4,5-дигідро-1Н-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 р. № 44, а її автор, Соломінчук Тетяна Миколаївна, заслуговує на присудження ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація» галузі знань 22 «Охорона здоров'я».

Рецензент:

Професор ЗВО кафедри фармацевтичної хімії
Національного фармацевтичного університету,
доктор фармацевтичних наук,
професор

Ганна СЕВЕРІНА