

## **ВІДГУК**

офіційного опонента **Леги Дмитра Олександровича**  
на дисертаційну роботу **Соломінчук Тетяни Миколаївни**  
**«ІМПЛЕМЕНТАЦІЯ ПРИНЦИПІВ «ЗЕЛЕНОЇ ХІМІЇ» У РОЗРОБКУ**  
**ПРОМИСЛОВОЇ ТЕХНОЛОГІЇ СИНТЕЗУ АФІ ПОХІДНИХ 4,5-**  
**ДИГІДРО-1*H*-ІМІДАЗОЛУ»**

подану на здобуття наукового ступеня доктора філософії  
в галузі знань 22 «Охорона здоров'я»  
за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація»

### **1. Актуальність обраної теми**

Сучасна хімічна і фармацевтична промисловість стикаються з численними викликами щодо зменшення негативного впливу на довкілля і, як наслідок, впровадження принципів «зеленої хімії» в технологічні процеси. Проблема оптимізації синтезу активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) для підвищення їх ефективності та екологічності є важливою складовою для забезпечення конкурентоспроможності підприємств та відповідності їх діяльності сучасним регуляторним вимогам.

На фармацевтичному ринку останнім часом спостерігається зростання попиту на деконгестанти, які містять симпатоміметичні АФІ з протинабряковою дією. Ця тенденція характерна як для глобального, так і для українського фармацевтичного ринку, де частка таких препаратів у доходах компаній є суттєвою. Зокрема, аналітичні дослідження свідчать, що глобальний ринок деконгестантів оцінювався у 3,87 млрд \$ у 2022 році, і, за прогнозами, до 2030 року досягне 5,92 млрд \$, демонструючи середньорічний темп зростання на рівні 5,5% у період з 2024 до 2030 року. За іншими оцінками, обсяг ринку препаратів з цієї групи становив 25,30 млрд \$ у 2022 році, і прогнозується, що він зросте з 27,47 млрд \$ у 2023 році до 49,54 млрд \$ до 2030 року, демонструючи CAGR на рівні 8,8% у період з 2023 до 2030 року. Така динаміка не є несподіваною та зумовлена зростанням поширеності респіраторних захворювань, таких як алергії та застуда, що стимулює попит на протинабрякові препарати. Підвищення обізнаності про переваги безрецептурних протинабрякових засобів також сприяє стабільному зростанню ринку. Такий стан справ стимулює фармацевтичні компанії фокусувати свої зусилля на розвитку цього напрямку своєї діяльності не лише за рахунок розробки нових субстанцій, але й за рахунок адаптації технологічних процесів для підвищення їх економічної ефективності.

Похідні дигідроімідазолу – нафазолін та ксилометазолін, є одними з перших АФІ з групи деконгестантів та мають більш, ніж 60-річну історію застосування у медичній практиці. Завдяки великому масиву даних щодо їх практичного використання та зрозумілому профілю безпеки та ефективності

вони здобули широку популярність для симптоматичного лікування ринітів, а нафазолін також і у офтальмологічній практиці. Збільшення попиту на ці АФІ вимагає вдосконалення методів їх виробництва, адже багато існуючих технологій синтезу є застарілими і не відповідають сучасним екологічним та економічним викликам. Оптимізація технологічних процесів, підвищення якості та виходу продукту також стають пріоритетними завданнями для забезпечення конкурентоспроможності продукції українських фармкомпаній. Одним із інноваційних підходів до вирішення цієї проблеми є імплементація у виробничий процес елементів парадигми «зеленої» хімії, зокрема процесу рециклізації розчинників, мінімізації утворення відходів та підвищення енергетичної ефективності процесу. Це має дозволити вирішувати питання сталого розвитку підприємства, що є пріоритетом не лише для промисловості, а й для академічної науки. Впровадження інноваційних технологій у промисловий синтез АФІ, має сприяти імпортозаміщенню та підвищенню незалежності української фармацевтичної галузі, що є одним з аспектів формуванням сильної національної економіки. Окрім того, важливим елементом цього процесу є покращення якісних характеристик лікарських форм з метою зменшення небажаних ефектів АФІ на організм пацієнта, що дозволить вдихнути нове життя у відомі препарати та підвищити якість лікування.

Своєю роботою Соломінчук Т. М. вносить суттєвий внесок у вирішення згаданих вище проблем та надає теоретичні і практичні інструменти, а також методологічні аспекти імплементації принципів «зеленої хімії» у процес промислової технології синтезу субстанцій нафазоліну та ксилометазоліну, що робить її перспективним та сучасним дослідженням у галузі фармацевтичної хімії та стратегічною експериментальною роботою для української фармацевтичної промисловості.

## **2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Дисертаційну роботу виконано відповідно до комплексної науково-дослідної роботи Національного фармацевтичного університету за темою «Органічний синтез та аналіз БАР, розробка лікарських засобів на основі синтетичних та напівсинтетичних субстанцій» (№ держреєстрації 0114U000943), а також планів МОЗ та НАМН України.

## **3. Загальні відомості про структуру дисертації та аналіз її змісту**

Дисертаційна робота *Соломінчук Тетяни Миколаївни* виконана на 188 сторінках друкованого тексту (основний текст – 132 сторінки), містить анотацію, вступ, 4 розділи, загальні висновки, список використаних джерел (147 найменувань) та додатки. Роботу ілюстровано 46 таблицями, 22 рисунками та 11 схемами.

Опис дисертаційного дослідження складається з чотирьох розділів, чітко структурованих і пов'язаних між собою, що дозволяє створити чітке та комплексне враження про дослідження. Структура роботи свідчить про системний підхід автора до вирішення досліджуваних завдань, а широкий перелік використаних джерел вказує на глибину аналізу.

**Перший розділ** дисертаційної роботи є коротким, проте змістовним та комплексним літературним оглядом кола питань, які безпосередньо стосуються теми дослідження та допомагають створити уявлення про його актуальність та сучасний стан досліджень у сфері «зеленої хімії» та фармацевтичного виробництва. Зокрема, висвітлено глобальні тенденції до заміни токсичних реагентів та небезпечних розчинників більш екологічними аналогами, що зменшує вплив виробництва на навколишнє середовище. Автор описує інноваційні методи, такі як flow chemistry, фотохімія, використання біокатализаторів, ультразвукове прискорення реакцій та інші методики, що забезпечують підвищення ефективності та зменшення енергетичних витрат. Також у розділі акцентується увага на фармацевтичних сполуках, зокрема нафазоліні та ксилометазоліні, які широко використовуються у виробництві препаратів для симптоматичного лікування риніту. Визначено, що існуючі методи синтезу цих сполук мають суттєві обмеження, такі як висока токсичність побічних продуктів, значне споживання енергоресурсів та складність очищення. Розглянуто перспективи впровадження ліпофільних форм ксилометазоліну у вигляді активної фармацевтичної субстанції для створення сучасних лікарських форм.

У **другому розділі** дисертації наведено системний підхід до вдосконалення традиційних методів синтезу нафазоліну шляхом впровадження принципів «зеленої хімії». Автор аналізує недоліки існуючих методів, серед яких використання токсичних реагентів, низький вихід продукту та утворення великої кількості побічних речовин. Дисертантом було запропоновано «дерево рішень» для оптимізації ключових етапів процесу. Основну увагу приділено вдосконаленню стадій синтезу нафазоліну гідрохлориду та нафазоліну нітрату. Одним із ключових досягнень є впровадження регенерації 1,2,4-трихлоробензену, що значно знижує витрати на розчинники та їх утилізацію. Окрім того, автор проводить ретельний аналіз залишкових органічних розчинників у продуктах, а також визначає їх вплив на фармакопейні характеристики отриманих субстанцій. У розділі детально описано методики очищення та нейтралізації продуктів, які забезпечують зниження токсичності та підвищення виходу чистого продукту. У цій частині роботи також наведено результати щодо розроблення та обґрунтування методологій промислового синтезу основи ксилометазоліну, детально проаналізовано етапи досліджень і визначено ключові індикатори ефективності для кожного з них. Додатково наведено технологічні підходи до отримання нафазоліну нітрату, нафазоліну

гідрохлориду та основи ксилометазоліну, що забезпечують їх якість і відповідність сучасним вимогам виробництва.

**Третій розділ** присвячено опису елементів розробки, оптимізації та експериментальної перевірки технологій одержання солей нафазоліну хлориду та нітрату. Автор детально описує умови, за яких проведено синтез нафазоліну нітрату та гідрохлориду у напівпромислових масштабах. Використання 1,2,4-трихлорбензолу як розчинника дозволило досягти значного підвищення ефективності процесу за рахунок регенерації розчинника та зменшення витрат на його утилізацію. Проведено серію експериментів, спрямованих на вдосконалення етапів кристалізації субстанцій, які забезпечують одержання продуктів із високою чистотою та відповідністю фармакопейним нормам. Важливим елементом цієї частини дисертації є заміна на стадії нейтралізації натрій гідроксиду на етаноламін та використання 2-пропанолу як розчинник, що підвищило вихід основи нафазоліну порівняно з традиційним підходом. Також запроваджено контроль рН для забезпечення повноти реакції нафазоліну з нітратною кислотою. Крім того, у розділі обговорено аспекти контролю залишкових розчинників, екологічної ефективності процесів та валідації розробленої технології. Загалом, дослідження дозволили зменшити кількість відходів синтезу нафазоліну нітрату аж у 7 разів і підвищити його вихід у 4 рази.

**Четвертий розділ** зосереджено на розробці нового підходу до отримання ліпофільної форми ксилометазоліну. Автор встановлює оптимальні умови нейтралізації, сушіння та очищення продукту, що забезпечують максимальну стабільність активної фармацевтичної субстанції. Наведено докладний опис проведених досліджень стабільності отриманого продукту при різних умовах зберігання. Валідація запропонованих аналітичних методів дозволила підтвердити їх відповідність фармакопейним стандартам, що є важливим елементом для впровадження технології у промислове виробництво.

#### **4. Наукова новизна дослідження та отриманих результатів**

Отримані здобувачем наукового ступеня результати експериментальних досліджень, які викладено у анотації, вступній, основній частині роботи та висновках дисертації, повністю відповідають критеріям новизни в галузі фармацевтичної хімії. Наукова новизна дослідження базується на експериментальних результатах, отриманих у процесі розробки, оптимізації, валідації та імплементації у промислове виробництво технології синтезу нафазоліну та ксилометазоліну. Зокрема, за результатами дослідження автор вперше запропонував низку новаторських підходів до синтезу та очищення цільових АФІ, які базуються на принципах «зеленої хімії» та враховують сучасні екологічні й технологічні виклики.

Зокрема, розроблено модифікований промисловий метод синтезу нафазоліну нітрату, а також метод очищення нафазоліну гідрохлориду із використанням екологічно орієнтованих підходів. Особливо важливим є впровадження 1,2,4-трихлорбензену як розчинника з його подальшою регенерацією, що дозволяє мінімізувати вплив на навколишнє середовище. Розроблено методику одночасного визначення вмісту 1,2,4-трихлорбензену, етаноламіну та 2-пропанолу у субстанції нафазоліну нітрату методом газової хроматографії, що забезпечує високу точність і надійність аналізу.

Також у роботі вперше здійснено кількісну оцінку ризиків, пов'язаних із застосуванням вихідних речовин у синтезі нафазоліну. Крім того, автор вперше розробив та масштабував методику одержання ліпофільної форми ксилометазоліну, яка придатна для введення у формуляції на основі ефірних олій. Ця методика відкриває нові можливості для створення інноваційних лікарських форм, що мають покращені фармакологічні властивості.

Результати експериментальних досліджень підтверджують коректність запропонованих підходів і їхню доцільність для впровадження в промислову технологію синтезу АФІ. Робота має значний практичний потенціал і може суттєво сприяти розвитку вітчизняної фармацевтичної промисловості, забезпечуючи створення конкурентоспроможних і екологічно безпечних технологій.

## **5. Теоретичне та практичне значення одержаних результатів**

Дисертаційне дослідження *Соломінчук Тетяни Миколаївни* є цікавим як з теоретичної, так і з практичної точки зору. Теоретична складова полягає у створенні нових методологічних засад щодо застосування «зеленої хімії» у фармацевтичній промисловості, зокрема в аспектах регенерації розчинників, зменшення екологічних ризиків і підвищення ефективності синтезу. Проте основний внесок роботи стосується її практичної складової, що зумовлено специфікою вирішуваних завдань. Так, на виробничих потужностях АТ «Фармак» було впроваджено нову оптимізовану технологію синтезу нафазоліну нітрату та нафазоліну гідрохлориду, розроблену з урахуванням принципів «зеленої хімії». Це дозволило значно зменшити кількість відходів синтезу та суттєво підвищити вихід цільової сполуки. Крім того, було розроблено методики контролю якості для нафазоліну нітрату та основи ксилометазоліну, які валідовано та активно використовуються в процесі виробництва. Внутрішня специфікація на субстанції також була адаптована відповідно до результатів розробок.

Особливої уваги заслуговує створення ліпофільної форми ксилометазоліну, яка придатна для використання у рідких лікарських формах на основі ефірних олій, що відкриває перспективи для розробки інноваційних

препаратів. Усі розроблені технологічні рішення сприяють посиленню екологічної та технологічної ефективності виробничих процесів, забезпечуючи стабільну якість продукції та конкурентоспроможність на фармацевтичному ринку.

## **6. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації**

Аналіз матеріалів дисертаційної роботи в цілому засвідчив, що вона ґрунтується на достатній кількості експериментальних досліджень, виконаних на високому науковому рівні.

Наукові положення і рекомендації обґрунтовано комплексним підходом до дослідження:

- автор використовує сучасні методи аналізу (ЯМР-спектроскопія, ВЕРХ, ГХ, рентгеноструктурний аналіз) для підтвердження достовірності результатів;
- проведено ретельний аналіз стабільності продуктів та оптимізовано ключові технологічні параметри;
- представлено докладну статистичну обробку даних, яка підтверджує точність експериментів;
- результати обговорюються з урахуванням сучасних тенденцій у фармацевтичній хімії, що підтверджує їх актуальність та надійність.

Експериментальна частина роботи містить повний набір даних, що підтверджують обґрунтованість та справедливність висновків.

Логіка, тактика та планування експерименту базується на багаторічному досвіді наукової школи кафедри фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету. Одержані результати послідовно викладені автором у роботі, що забезпечує легкість сприйняття матеріалу.

З огляду на вищезазначене, достовірність даних, одержаних протягом досліджень, рекомендацій та висновків, які сформульовано дисертантом, не викликають сумнівів.

## **7. Повнота викладення матеріалів дослідження в опублікованих роботах**

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 13 наукових праць, зокрема 3 статі у наукових фахових виданнях *Journal of Research in Pharmacy* (реферується наукометричними базами даних **Scopus** та **Web of Science**, квартал **Scopus Q3**) та *ScienceRise: Pharmaceutical Science* (реферується наукометричною базою даних **Scopus**, квартал **Scopus Q3**). Також, результати дисертаційних досліджень було повідомлено на 10 Міжнародних та Всеукраїнських науково-

практичних конференціях. Варто зазначити, що публікації повністю відображають основний зміст дисертаційної роботи.

## **8. Академічна доброчесність**

Порушень академічної доброчесності у тексті дисертаційної роботи *Соломінчук Тетяни Миколаївни*, а також наукових публікаціях, на яких базується ця робота, не виявлено.

## **9. Зауваження щодо змісту і оформлення дисертації, завершеності дисертації в цілому**

Загалом дисертаційна робота **Соломінчук Тетяни Миколаївни** є цілісним науковим дослідженням високого рівня, яке заслуговує позитивної оцінки. Автор дійсно виконав об'ємні експериментальні дослідження, що мають високий науковий рівень, теоретичну та практичну цінність, а результати обговорені з сучасних позицій. Проте хотілося б поставити декілька дискусійних питань, які потребують коментарів дисертанта та вказати на деякі несуттєві недоліки, які зустрічаються у дисертації.

1. У дисертації зустрічаються невдалі вислови, граматичні та стилістичні помилки, а також деякі аспекти оформлення, трапляються *невдалі терміни* (хіміокаталіз, потокова хімія (с. 2, 33)), *некоректні та невдалі фрази* «каталітичні процеси з максимально можливою селективністю прийнятніші стехіометричних реакцій» (с. 32), «концепції атомної економіки» (с. 33) та інші.
2. У роботі присутні деякі неточності викладення матеріалу, як то некоректна Схема 1.2 (не вказані умови перебігу реакцій), не зазначено (с. 52) або помилковий номер таблиці (с. 92), некоректна формула для етилендіаміну дигідрохлориду (Таблиця 2.2).
3. Потребує додаткового пояснення твердження щодо критерію вибору розчинника, а саме його властивість не змішуватися з водою. Ця особливість не має впливати на можливість відгонки води з реакційної суміші чи то у вигляді азеотропу, або індивідуальної сполуки (с. 78).
4. Не зовсім зрозуміла мотивація проводити дослідження впливу регенерованого 1,2,4-ТХБ на кристалічну структуру АФІ, оскільки розчинник не змінюється і його якість відповідає необхідним критеріям. Тим більше, що регенерований розчинник змішувався зі свіжим 1,2,4-ТХБ, а не використовувався самостійно.
5. Висновок до Розділу 4.2 виглядає суперечливо, оскільки відповідність структури ксилометазоліну спектральним даним не виключає наявності домішок, які важко ідентифікувати за допомогою наведених результатів.

Питання для дискусії:

1. В огляді літератури зазначається, що мікрохвильовий синтез, механохімія, фотохімія та активація реакцій за допомогою ультразвуку є одними із підходів до розробки більш екологічних протоколів синтезу. Проте, враховуючи направленість роботи, хотілося б почути думку автора, якою мірою ці методи застосовні саме для промислового виробництва АФІ на великих масштабах проведення реакцій.
2. Цікаво, чи було проведено дослідження щодо масштабування синтезу привіну за зміни технологічного процесу та додавання розчинника?
3. Чи проводилися перед додаванням розчинника в технологічну схему кінетичні дослідження за різної температури без розчинника? Цікавить думка автора, чи можливо, що зменшення температури до 216°C призведе до подовження часу конденсації, проте знизить кількість побічних продуктів та прибере необхідність використання розчинника.
4. Чи проводилася під час розробки синтезу ксилометазоліну оптимізація концентрації NaOH та чи контролювалася температура реакційного середовища, що є важливими факторами для розкриття імідазоліну? Чи спостерігалось експериментально гідролітичне розкриття імідазолінового фрагмента у процесі синтезу основи ксилометазоліну?
5. Прокоментуйте, які елементи «зеленої хімії» присутні в одержанні основи ксилометазоліну, оскільки у дисертації не було зроблено акцент на цьому ключовому елементі роботи.

*Усі зауваження не є принциповими і не знижують цінність та значимість виконаної роботи, а також одержаних результатів.* Окреслені автором мета та задачі дисертаційного дослідження виконано повною мірою.

## **10. Висновок про відповідність дисертації умовам положення**

За результатами аналізу дисертаційної роботи **Соломінчук Тетяна Миколаївни** на тему *“Імплементація принципів «зеленої хімії» у розробку промислової технології синтезу АФІ похідних 4,5-дигідро-1H-імідазолу”*, наукових публікацій, в яких висвітлено її основні положення, можна зробити висновок, що за обсягом проведених досліджень, актуальністю, науковою новизною, практичною значимістю, ступенем обґрунтованості наукових положень та висновків вона повністю відповідає вимогам наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» (з наступними змінами) та «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 № 44 від 12 січня 2022 року, а її автор **Соломінчук Тетяна Миколаївна** заслуговує на присудження наукового

ступеня доктора філософії у галузі 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

**Офіційний опонент:**

доцент кафедри супрамолекулярної хімії  
Навчально-наукового Інституту високих технологій  
Київського національного університету  
імені Тараса Шевченка  
кандидат фармацевтичних наук

Дмитро ЛЕГА