

ВІДГУК

офіційного опонента – завідувача кафедри фармацевтичної хімії Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, доктора фармацевтичних наук, професора Логойди Лілії Святославівни на дисертаційну роботу Соломінчук Тетяни Миколаївни на тему «Імплементация 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, що утворена для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація»

Актуальність теми. Забезпечення населення якісними вітчизняними лікарськими засобами є одним із пріоритетних напрямків фармацевтичної науки та практики. В більшості випадків вітчизняні фармацевтичні компанії для виробництва лікарських засобів застосовують АФІ іноземного виробництва, проте в останні роки вектор кардинально змінився на застосування АФІ вітчизняного виробництва. Це вимагає і належної якості АФІ. Не можна забувати про сучасні підходи до масштабування синтезу АФІ в промислових умовах, що дозволяють зменшити негативні наслідки виробництва на навколишнє середовище. Все це є непростим завданням та вимагає комплексної роботи синтетиків та аналітиків для подальшого впровадження на заводах. Симпатоміметичні АФІ похідних 4,5-дигідро-1Н-імідазолу широко застосовуються в медичній практиці, проте підходи до промислової технології синтезу АФІ є досить застарілими. Модернізовані підходи до розробки та масштабування синтезу АФІ похідних 4,5-дигідро-1Н-імідазолу є важливими для розвитку вітчизняного виробництва і дають змогу отримати екологічно безпечну та економічно вигідну стратегію.

Виходячи з вищенаведеного, представлена дисертаційна робота Соломінчук Тетяни Миколаївни є, безумовно, актуальною, оскільки присвячена оптимізації промислової технології синтезу симпатоміметичних АФІ похідних

4,5-дигідро-1Н-імідазолу – нафазоліну нітрату, нафазоліну гідрохлориду та ксилометазоліну основи з урахуванням принципів «зеленої хімії».

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота виконана згідно з планами науково-дослідної роботи Національного фармацевтичного університету «Органічний синтез та аналіз БАР, розробка лікарських засобів на основі синтетичних та напівсинтетичних субстанцій» (номер державної реєстрації 0114U000943).

Наукова новизна одержаних результатів. В дисертаційній роботі представлено комплексне дослідження оптимізації промислової технології синтезу симпатоміметичних АФІ похідних 4,5-дигідро-1Н-імідазолу з урахуванням принципів «зеленої хімії». Автором розроблено оптимізований промисловий метод синтезу нафазоліну нітрату та метод очищення нафазоліну гідрохлориду з урахуванням принципів «зеленої хімії» для подальшого впровадження на АТ «Farmak».

Автором запропоновано застосування 1,2,4-трихлорбензолу та його регенерацію, що відповідає принципам «зеленої хімії». Розроблено аналітичну методику одночасного визначення 1,2,4-трихлорбензолу, етаноламіну та 2-пропанолу в субстанції нафазоліну нітрату методом газової хроматографії. Автором описано можливості здійснення промислового синтезу та масштабовання методики одержання ліпофільної форми ксилометазоліну.

Практичне значення одержаних результатів. В результаті проведених експериментальних досліджень автором запропоновано зміни у технологію синтезу нафазоліну на АТ «Farmak» на новий оптимізований шлях синтезу з урахуванням принципів «зеленої хімії». Оптимізовану технологію синтезу нафазоліну нітрату та нафазоліну гідрохлориду впроваджено на АТ «Farmak». Автором розроблено МКЯ на субстанцію Нафазоліну нітрату. Окрім того, цінними є запропоновані автором підходи та імплементація принципів «зеленої

хімії» під час вибору розчинника, вихідних речовин та матеріалів для нафазоліну нітрату та нафазоліну гідрохлориду.

Автором одержано ліпофільну форму ксилометазоліну, придатну для розробки формуляцій на основі ефірних олій, розроблено МКЯ.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій дисертації, їх достовірність. Експериментальні дослідження виконані на високому науковому рівні. Це забезпечено використанням сучасних методів дослідження, великою кількістю повторних експериментальних досліджень, підтвердженням достовірності та коректності результатів відповідними методами математичної статистики. Наукові положення, висновки і рекомендації, сформульовані в дисертаційній роботі, є достатньо обґрунтованими і достовірними.

Повнота викладення дисертації в опублікованих працях. За матеріалами дисертації опубліковано 13 наукових праць, з них 3 статті (усі 3 статті у фахових наукових виданнях, що індексуються наукометричною базою *Scopus*), 10 публікації в матеріалах вітчизняних і міжнародних конгресів та конференцій.

Оцінка структури та змісту дисертації. 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, складається з анотації, вступу, чотирьох розділів, висновків, списку використаних джерел, що містить 147 найменувань (9 кирилицею та 138 латиницею), додатків. Робота ілюстрована 46 таблицями, 22 рисунками, 11 схемами.

У першому розділі представлено аналіз сучасних підходів та вимог до якості і безпеки промислового виробництва АФІ. Автором описано основні принципи «зеленої хімії» в синтезі АФІ, розчинники в фармацевтичному виробництві та їх регенерація, загальні властивості та способи одержання АФІ

похідних 4,5-дигідро-1Н-імідазолу. Зроблено висновок щодо застарілих та економічноневигідних методах синтезу та необхідність подальшої розробки нових «зелених» шляхів синтезу.

У **другому розділі** описано дизайн дослідження, представлено традиційний спосіб одержання солей нафазоліну, опис виробничого процесу одержання АФІ похідних 4,5-дигідро-1Н-імідазолу, аналітичні методи контролю якості, валідація аналітичних методик, проведення регенерації 1,2,4-трихлорбензолу. В даному розділі автором представлено «Дерево рішень» при оптимізації методик солей нафазоліну.

Третій розділ присвячено оптимізації технології синтезу нафазоліну нітрату з використанням принципів «зеленої хімії», очистці привіну для одержання нафазоліну гідрохлориду фармакопейного з використанням принципів «зеленої хімії», розробці методики регенерації розчинника, порівняння традиційної та оптимізованої технологій синтезу нафазоліну нітрату на відповідність принципам «зеленої хімії» та визначенню критичних параметрів технологічного процесу синтезу солей нафазоліну та валідації. Автором здійснено вибір розчинника на першій стадії синтезу – циклізації альфа-нафтилоцтової кислоти (α -НОК) – та прийнято рішення щодо застосування 1,2,4-трихлорбензол (1,2,4-ТХБ), що дало змогу отримати вихід привіну близько 65-70% у перерахунку на α -НОК (збільшення виходу привіну більш ніж 4 рази за рахунок зменшення утворених побічних продуктів на стадії конденсації). З метою отримання гідрохлориду нафазоліну автором використано етилендіаміну гідрохлорид, що одержують в ході реакції з етилендіаміну та його дигідрохлориду.

Автором проведено зміни до стадії нейтралізації привіну і одержання нітрату. Замінено водний розчин натрію гідроксиду на надлишок етаноламіну та обрано 2-пропанол як розчинник, що дало можливість збільшити вихід кінцевого продукту. Оптимальними умовами кристалізації нафазоліну нітрату були співвідношення нафазолін-вода 1:2, температура – 15 °С. Оцінка якості 3 комерційних серій нафазоліну нітрату підтвердила його відповідність вимогам ЄФ. Розроблено методику очищення привіну для отримання нафазоліну

гідрохлориду фармакопейної якості подвійною перекристалізацією з води з вугіллям.

Методом рентгеноструктурного аналізу підтверджено відсутність впливу регенованого 1,2,4-ТХБ на поліморфну форму кінцевої АФІ. Не змінив залишився також профіль домішок у кінцевому продукті. Промислові серії, отримані на регенованому розчиннику, відповідають вимогам ЄФ.

Методом газової хроматографії автором розроблено та валідовано методику контролю залишкового вмісту органічних розчинників - 1,2,4-трихлорбензолу, етаноламіну та 2-пропанолу в кінцевому продукті.

Показником ефективності методики з огляду на екологічнобезпечність є Е-фактор, розрахований для обох технологій виробництва субстанції нафазоліну, який показав, що модифікована технологія є у 7 разів ефективнішою з точки зору утворення відходів.

Автором зроблено валідацію технологічного процесу промислового синтезу нафазоліну нітрату та дослідно-промислового синтезу нафазоліну гідрохлориду.

Четвертий розділ присвячено одержанню ксилометазоліну основи, підтвердженню структури одержаної основи ксилометазоліну, розробці та валідації аналітичних методик. Автором розроблено технологію промислового синтезу ліпофільної форми ксилометазоліну та встановлено оптимальне співвідношення реагентів 4.6 моль ксилометазоліну гідрохлориду на 4.5 моль розчину гідроксиду натрію, умови сушіння - 25–30 °С впродовж 7 – 8 год. З використанням методів ^1H та ^{13}C ЯМР-спектроскопії, мас-спектрометрії та елементного аналізу підтверджено структуру одержаної основи ксилометазоліну. Розроблено методики контролю якості одержаної основи ксилометазоліну за показниками «Супровідні домішки» та «Кількісне визначення». Проведено валідацію розроблених аналітичних методик. Вивчено стабільність на довгострокових та прискорених умовах.

Висновки добре сформульовані і відповідають поставленим завданням і змісту дисертаційної роботи.

Під час рецензування дисертації та публікацій здобувачки порушень академічної доброчесності (фабрикації, фальсифікації) виявлено не було.

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 характеристиками дисертації варто відмітити деякі зауваження:

1. На ст. 25 завдання не мають нумерації.
2. Вважаю некоректною назву розділу 1.
3. В розділі 2 вказано не все застосоване обладнання.
4. На рис. 3.6, 3.7 вісь у не підписана.
5. Висновки потребують деталізації.
6. В роботі зустрічаються окремі друкарські помилки.

Запитання:

1. Чи проводили Ви вивчення продуктів деградації?
2. Чи застосовували Ви метрики для оцінки «озеленення»?

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

Рекомендації щодо використання результатів дослідження.

Запропоновані підходи до розробки та масштабування синтезу АФІ похідних 4,5-дигідро-1Н-імідазолу мають важливе значення для розвитку вітчизняного виробництва та можуть використовуватися як приклад екологічної безпечної та економічно вигідної стратегії при розробці і масштабуванні синтезу інших АФІ в промислових умовах українського виробника.

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-1Н-

імідазолу», наукових публікацій, в яких висвітлені основні її положення, можна зробити висновок, що за обсягом проведених досліджень, актуальністю, науковою новизною, практичною значимістю, 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 авторка, Соломінчук Тетяна Миколаївна, заслуговує на присудження ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація» галузі знань 22 «Охорона здоров'я».

Офіційний опонент:

завідувач кафедри фармацевтичної хімії

Тернопільського національного медичного університету

імені І.Я. Горбачевського МОЗ України

доктор фармацевтичних наук, професор

Лілія ЛОГОЙДА