

Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0825U000626

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 20-02-2025

Статус: Запланована

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:



II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Соломінчук Тетяна Миколаївна

2. Tetiana M. Solominchuk T

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Вид дисертації: доктор філософії

Аспірантура/Докторантура: так

Шифр наукової спеціальності: 226

Назва наукової спеціальності: Фармація, промислова фармація

Галузь / галузі знань: охорона здоров'я

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: фармація

Дата захисту: 18-02-2025

Спеціальність за освітою: фармація

Місце роботи здобувача: Акціонерне товариство "Фармак"

Код за ЄДРПОУ: 00481198

Місцезнаходження: вул. Кирилівська, буд. 63, Київ, 04080, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR:

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): PhD 7415

Повне найменування юридичної особи: Національний фармацевтичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010936

Місцезнаходження: вул. Пушкінська, буд. 53, Харків, Харківський р-н., 61002, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

IV. Відомості про підприємство, установу, організацію, в якій було виконано дисертацію

Повне найменування юридичної особи: Національний фармацевтичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010936

Місцезнаходження: вул. Пушкінська, буд. 53, Харків, Харківський р-н., 61002, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації: Українська

Коди тематичних рубрик: 76.31.29.15, 76.31.35

Тема дисертації:

1. Імплементация принципів «зеленої хімії» у розробку промислової технології синтезу АФІ похідних 4,5-дигідро-1Н-імідазолу
2. Implementation of the principles of "green chemistry" in the development of industrial technology for the synthesis of API derivatives of 4,5-dihydro-1H-imidazole

Реферат:

1. Дисертація присвячена оптимізації промислової технології синтезу симпатоміметичних активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) з врахуванням принципів «зеленої хімії». Дотримання цих принципів дозволило значно знизити потенційно негативний вплив токсичних відходів синтезу АФІ на навколишнє середовище та стан і здоров'я людини. Оптимізація полягала у введенні в схему синтезу розчинника – 1,2,4-трихлорбензолу для мінімізації утворення відходів та поліпшення якості і кінцевого виходу субстанції у порівнянні з традиційною технологією виробництва. Згідно з традиційною технологією синтезу на першій стадії конденсації відбувалося утворення великої кількості смол в результаті реакції з хлористоводневою кислотою за високих температур. Було видалено зі схеми синтезу хлористоводневу кислоту і введено етилендіамін гідрохлорид, для уникнення використання прекурсорів під час виробництві АФІ. Для одержання нафазоліну основи замість 40% розчину гідроксиду натрію використано етаноламін, що

збільшило вихід нафазоліну нітрату технічного, а в подальшому і фармакопейного через відсутність води, яка призводила до випадіння основи нафазоліну. Для одержання фармакопейного нафазоліну гідрохлориду було підбрано розчинник для кристалізації привіну, а саме було обрано воду у співвідношенні продукт – вода 1:2. Це дозволило одержати належний вихід продукту та очиститись від домішок, які є добре розчинними у воді. Для 1,2,4-трихлорбензолу розроблено та впроваджено у виробництво методику проведення регенерації. Під час проведення регенерації було зменшено кількість відходів на 1 кг продукту, а саме отримано 5 кг регенерованого розчинника. Надалі регенерований розчинник використовують для одержання АФІ. Було досліджено вплив регенерованого розчинника на якість нафазоліну нітрату, його кристалічну структуру та профіль домішок. Використання регенерованого розчинника немає негативного впливу на якість цільової АФІ. Було розроблено та валідовано методику визначення залишкових кількостей органічних розчинників (1,2,4-ТХБ, етаноламіну та 2-пропанолу) в нафазоліні нітраті. Було сформовано фінальну схему одержання АФІ, розраховано необхідні кількості сировини та матеріалів синтезу та описано кінцеву виробничу рецептуру для отримання нафазоліну нітрату. Доведено, що оптимізована технологія забезпечує більший вихід нафазоліну нітрату, його чистоту та нижчий вміст домішок. Кількість відходів зменшилась у порівнянні з традиційною технологією, що підтверджується зниженням E-фактору у 7 разів. З огляду на внесення змін в традиційну технологію синтезу, було проведено валідацію технологічного процесу для обох солей нафазоліну, в ході якої проводився контроль критичних показників якості проміжних продуктів. Одержані результати підтверджують прийнятність запропонованої технології синтезу. Проаналізувавши ринок препаратів з ксилометазоліном актуальним є одержання основи ксилометазоліну, яка є розчинною в ефірних оліях та придатна для розробки препаратів на їх основі. Було розроблено методику одержання основи ксилометазоліну за допомогою реакції ксилометазоліну гідрохлориду з 2% розчином гідроксиду натрію. Було підбрано оптимальне співвідношення: на 4,6 моль вихідної речовини беруть 4,5 моль гідроксиду натрію. Сушку пасти після промивки водою проводять протягом 7-8 годин при температурі 25-30 °C для запобігання утворення продуктів деградації. Вихід ксилометазоліну основи становить близько 89%. Доведено структуру одержаної основи ксилометазоліну за допомогою методів ¹H та ¹³C ЯМР-спектроскопії, мас-спектрометрії та елементного аналізу. Розроблені методи контролю якості одержаної основи ксилометазоліну. Оскільки ксилометазолін не описаний в Європейській монографії, то для розробки методик за основу брали монографію на ксилометазолін гідрохлорид – Ph. Eur. 01/2008:1162 «Xylometazoline hydrochloride». Для основи ксилометазоліну було додано нові показники такі, як «хлориди» і «температура плавлення». Для інших показників якості підбрано належні розчинники. Проведено валідацію методик контролю якості одержаної основи ксилометазоліну за показниками якості «супровідні домішки» та «кількісне визначення». По результатам розроблено внутрішню специфікацію. Доведено, що розроблена технологія забезпечує належну якість субстанції відповідно до вимог внутрішньої специфікації. Доведено стабільність АФІ протягом 1 року та проведено екстраполяцію на термін придатності 2 роки.

2. The dissertation is devoted to the optimization of industrial technology for the synthesis of sympathomimetic active pharmaceutical ingredients (API), taking into account the principles of "green chemistry". Adherence to these principles allows you to avoid the negative impact of toxic waste from pharmaceutical industries on the environment and human health and condition. The optimization consisted in the introduction of the solvent – 1,2,4-trichlorobenzene into the synthesis scheme to minimize the generation of waste and improve the quality and final yield of the substance in comparison with the traditional production technology. According to the traditional synthesis technology, at the first stage of condensation, a large amount of resins were formed as a result of the reaction with hydrochloric acid at high temperatures. Hydrochloric acid was removed from the synthesis scheme and ethylenediamine hydrochloride was introduced to avoid the use of precursors during API production. To obtain naphazoline base instead of 40% sodium hydroxide solution, ethanolamine was used, which increased the yield of technical naphazoline nitrate, and subsequently pharmacopoeial naphazoline nitrate due to the lack of water, which led to the precipitation of naphazoline base. To obtain pharmacopoeial naphazoline hydrochloride, a solvent for crystallization of privin was selected, namely water in a product-water ratio of 1:2. This made it possible to obtain a proper yield of the product and clean it of impurities that are well soluble in water. For 1,2,4-

trichlorobenzene, a regeneration technique has been developed and introduced into production. During regeneration, the amount of waste per 1 kg of product was reduced, namely 5 kg of regenerated solvent was obtained. In the future, the regenerated solvent is used to obtain API. The influence of the regenerated solvent on the quality of naphazoline nitrate, its crystal structure and impurity profile was investigated. The use of a regenerated solvent has no negative effect on the quality of the target API. A method for determining residual solvents (1,2,4-TCB, ethanolamine and 2-propanol) in naphazoline nitrate was developed and validated. The final scheme for obtaining API was formed, the necessary quantities of raw materials and synthesis materials were calculated, and the final production recipe for obtaining naphazoline nitrate was described. It has been proven that the optimized technology provides a higher yield of naphazoline nitrate, its purity and a lower content of impurities. The amount of waste has decreased compared to traditional technology, which is confirmed by a 7-fold decrease in the E-factor. Considering the introduction of changes in the traditional synthesis technology, the validation of the technological process was carried out for both naphazoline salts, during which the control of critical indicators of the quality of intermediate products was carried out. The obtained results confirm the acceptability of the proposed synthesis technology. Having analyzed the market of preparations with xylometazoline, it is important to obtain the basis of xylometazoline, which is soluble in essential oils and is suitable for the development of preparations based on them. A method of obtaining xylometazoline base by reacting xylometazoline hydrochloride with a 2% sodium hydroxide solution was developed. The optimal ratio was chosen: 4.5 mol of sodium hydroxide is taken for 4.6 mol of the starting substance. After washing with water, the paste is dried for 7-8 hours at a temperature 25-30 °C to prevent the formation of degradation products. The yield of xylometazoline base is about 89%. The structure of the obtained xylometazoline base was proved using the methods of ¹H and ¹³C NMR spectroscopy, mass- spectrometry, and elemental analysis. Developed methods of quality control of the obtained xylometazoline base. Since xylometazoline is not described in the European monograph, for the development of methods based on the monograph on xylometazoline hydrochloride – Ph. Eur. 01/2008:1162 "Xylometazoline hydrochloride". For the xylometazoline base, new indicators such as "chlorides" and "melting point" were added. Appropriate solvents are selected for other quality indicators. The validation of the quality control methods of the obtained xylometazoline base was carried out according to the quality indicators "related substances" and "assay". Based on the results, an internal specification was developed. It has been proven that the developed technology ensures the proper quality of the substance in accordance with the requirements of the internal specification. The stability of API for 1 year was proven and extrapolation was carried out for a shelf-life of 2 years.

Державний реєстраційний номер ДіР:

Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки: Науки про життя, нові технології профілактики та лікування найпоширеніших захворювань

Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності: Впровадження нових технологій та обладнання для якісного медичного обслуговування, лікування, фармацевтики

Підсумки дослідження: Нове вирішення актуального наукового завдання

Публікації:

- 1. Solominchuk T, Rudiuk V, Sidorenko L, Mishchenko V, Georgiyants V. Modification and scaling of industrial synthesis of naphazoline nitrate substance using green chemistry approaches. *Journal of Research in Pharmacy*. 2024. Vol. 28 (3), P. 661–673. (Scopus, Q3) doi: <http://dx.doi.org/10.29228/jrp.728>.
- 2. Solominchuk, T., Rudiuk, V., Sidorenko, L., Kobzar, N., Rakhimova, M., Vislous, O., & Georgiyants, V. Solvents in the industrial synthesis of naphazoline nitrate: implementation of the principles of Green chemistry and analysis. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2024. Vol. 1 (47), P. 86–98. (Scopus, Q3) doi: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.291468>.

- 3. Solominchuk, T., Rudiuk, V., Smielova, N., Deyneka, A., Nesteruk, T., & Georgiyants, V. Xylometazoline base suitable for use in lipophilic drug products: development of production technology and analytical methods for quality control. ScienceRise: Pharmaceutical Science. 2024. Vol. 4 (50), P. 14–22. (Scopus, Q3) doi: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.310656>.

Наукова (науково-технічна) продукція: проекти нормативно-правових документів; методичні документи; аналітичні матеріали

Соціально-економічна спрямованість: поліпшення якості життя та здоров'я населення, ефективності діагностики та лікування хворих

Охоронні документи на ОПВ:

Впровадження результатів дисертації: Впроваджено

Зв'язок з науковими темами: 0114U000943 - органічний синтез та аналіз БАР, розробка лікарських засобів на основі синтетичних та напівсинтетичних субстанцій

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Георгіянец Вікторія Акопівна
2. Victoria A. Georgiyants

Кваліфікація: д.фарм.н., професор, 15.00.02

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Національний фармацевтичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010936

Місцезнаходження: вул. Пушкінська, буд. 53, Харків, Харківський р-н., 61002, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Логойда Лілія Святославівна
2. Liliya S. Logoyda

Кваліфікація: д. фармац. н., професор, 15.00.02

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України

Код за ЄДРПОУ: 02010830

Місцезнаходження: Майдан Волі, буд. 1, Тернопіль, Тернопільський р-н., 46001, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Лега Дмитро Олександрович

2. Dmytro O. Lega

Кваліфікація: к.фарм.н., доц., 15.00.02

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-4505-3646

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Київський національний університет імені Тараса Шевченка

Код за ЄДРПОУ: 02070944

Місцезнаходження: вул. Володимирська, буд. 60, Київ, 01033, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Рецензенти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Головченко Ольга Сергіївна

2. Olga S. Golovchenko

Кваліфікація: к. фармац. н., доц., 15.00.02

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Національний фармацевтичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010936

Місцезнаходження: вул. Пушкінська, буд. 53, Харків, Харківський р-н., 61002, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Северіна Ганна Іванівна

2. Hanna I. Severina

Кваліфікація: д. фармацевт. н., професор, 15.00.02

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Національний фармацевтичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010936

Місцезнаходження: вул. Пушкінська, буд. 53, Харків, Харківський р-н., 61002, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

VIII. Заключні відомості

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові
голови ради**

Баюрка Сергій Васильович

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові
головуючого на засіданні**

Баюрка Сергій Васильович

**Відповідальний за підготовку
облікових документів**

Орленко Інна Вікторівна

Реєстратор

УкрІНТЕІ

**Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є
відповідальним за реєстрацію наукової
діяльності**



Юрченко Тетяна Анатоліївна