

## **РЕЦЕНЗІЯ**

на дисертаційну роботу

**Рудюка Віталія Володимировича**

на тему «Синтез нових поліморфних форм активних фармацевтичних інгредієнтів та їх вплив на фізико-хімічні та фармакологічні властивості»,  
представлену на здобуття ступеня доктора філософії  
в галузі знань 16 Хімічна та біоінженерія  
за спеціальністю 161 Хімічні технології та інженерія

### **Актуальність теми дисертації.**

Отримання нових поліморфних форм активних фармацевтичних інгредієнтів та їх вплив на фізико-хімічні та фармакологічні характеристики представляє важливий аспект у сучасній науці та фармацевтичній промисловості. Процес синтезу різних кристалічних форм цих інгредієнтів відкриває можливості для модифікації їх структури та властивостей з метою покращення ефективності та безпеки лікарських засобів. Дослідження нових поліморфних форм дозволяє вивчити варіації у кристалічній структурі активних інгредієнтів, а це може впливати на їх розчинність, стабільність та інші фізико-хімічні параметри. Отримання різних поліморфів може також мати важливий вплив на процеси усмоктування та метаболізму в організмі, що визначає фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості лікарських засобів. Засвідчення нових поліморфних форм активних фармацевтичних інгредієнтів вимагає детального дослідження їхніх властивостей, включаючи кристалічну структуру, термодинамічну стабільність та реакцію на вплив зовнішніх факторів, таких як температура і тиск. Дисертаційна робота Рудюка В. В. націлена на отримання нових поліморфних форм активних фармацевтичних інгредієнтів, а саме АФІ 6-Метилурацил, АФІ Енісаміум, АФІ Дезлоратодин та визначення їх впливу на фізико-хімічні та фармакологічні властивості. Також увага приділена вивченню особливості молекулярної і кристалічної будови отриманих форм різними інструментальними методами. Отже, обрана тема дисертації Рудюка В. В. є актуальною на сьогоднішній день.

### **Оцінка обґрунтованості наукових результатів дисертації, їх достовірності та новизни.**

Розроблені автором і викладені у дисертації наукові положення, висновки та рекомендації мають високий рівень обґрунтованості. Дисертантом опрацьовано і осмислено значну кількість літературних джерел як вітчизняних, так і зарубіжних вчених, якісно проаналізовано сучасні напрацювання. При дослідженні питань, що витікають із теми дисертації, у кожному конкретному випадку автор критично осмислює, здобутки науковців, обов'язково



висловлюючи при цьому свою думку. Обґрунтованість і достовірність отриманих результатів дослідження, наукових положень та рекомендацій дисертанта підтверджено їхньою апробацією та схваленням на науково-практичних конференціях. Достовірність одержаних автором результатів щодо синтезованих сполук ґрунтовно підтверджено даними елементного аналізу та спектральними методами аналізу (ІЧ-спектроскопія). Слід відмітити коректне та вдале використання рентгеноструктурного методу, що дозволило дисертанту достовірно трактувати структуру нових поліморфних форм активних фармацевтичних інгредієнтів. Порядок викладення матеріалу у дисертаційній роботі відображає логіку проведеного наукового дослідження. Наукові положення, викладені в дисертації, характеризуються повнотою дослідження. Про це свідчить структурна побудова та зміст роботи, широкий перелік використаних літературних джерел, узагальнення та систематизація автором фундаментальних теоретичних положень, детально опрацьованих наукових концепцій вітчизняних і зарубіжних учених

Наукова новизна роботи викладена конкретно, послідовно і системно. **Наукова новизна** результатів дисертаційного дослідження полягає в наступному:

Були виявлені дві нові поліморфні форми 6-Метилурацилу, які раніше не були описані. Умови отримання вивчені для двох відомих і двох нових поліморфних модифікацій. Структура всіх поліморфних модифікацій 6МУ була досліджена за допомогою монокристалного рентгеноструктурного дослідження. Отримані кристалічні форми також були характеризовані за допомогою методів порошкової рентгенівської дифракції, диференціальної скануючої калориметрії та ІЧ-спектроскопії.

Встановлена розчинність Енісаміум йодиду в 46 органічних розчинниках, при цьому 21 з них виявилися перспективними для подальших досліджень кристалізаційної поведінки. У випадку інших розчинників Енісаміум йодид або не розчинявся, або розчинявся з деструкцією. Для 11 розчинників було можливо отримати кристалічні зразки.

Синтезовано та досліджено три солі 4-[(бензиламіно)карбоніл]-1-метилпіридинію з різними аніонами галогенів (хлорид, бромід, йодид). Енісаміум бромід не описано в літературі. Енісаміум хлорид кристалізується в центросиметричній просторовій групі  $P2_1/n$ , тоді як Енісаміум бромід і Енісаміум йодид утворюють кристали з просторовою групою Сонке  $P2_12_12_1$ . Кристали Енісаміум бромід і Енісаміум йодид є ізоструктурними. Катіон і аніон зв'язані водневим зв'язком  $N-H\cdots Hal$ . Аналіз поверхні Гіршфельда використовувався для порівняння різних типів міжмолекулярних взаємодій у трьох досліджуваних структурах.



Було синтезовано та досліджено монокристалічним та порошковим рентгеноструктурним методом не описаний раніше напівгідрат 4-[(бензиламіно)карбоніл]-1-метилпіридиній броміду ( $C_{14}H_{15}N_2O^+ \cdot Br^- \cdot 0.5H_2O$ ). В асиметричній частині елементарної комірки присутні два органічних катіони подібної конформації, два бромід-аніони та одна молекула води. У кристалі водневі зв'язки  $N-H \cdots Br$  з'єднують катіони та аніони. Утворення набору міжмолекулярних взаємодій  $C-H \cdots Br$  і  $C-H \cdots \pi$  призводить до формування подвійних ланцюгів, що простягаються паралельно площині (011).

Було синтезовано та досліджено не описані раніше дві йодисті солі, 4-[(бензиламіно)карбоніл]-1-метилпіридинію йодид-йод (2/1),  $C_{14}H_{15}N_2O^+ \cdot I^- \cdot 0.5I_2$ , та 4-[(бензиламіно)карбоніл]-1-метилпіридинію трийодид,  $C_{14}H_{15}N_2O^+ \cdot I_3^-$ , з різним співвідношенням катіон:йод. Сіль I містить один катіон, один йодид-аніон і половину нейтральної молекули  $I_2$  в асиметричній частині елементарної комірки (співвідношення катіон:йод 1:2). Сіль II містить два катіони, один трийодид-аніон ( $I_3^-$ ) і дві половини трийодид-аніону (співвідношення катіон:йод 1:3). Група NH утворює водневі зв'язки  $N-H \cdots I$  з аніоном  $I^-$  у кристалічній формі I та водневі зв'язки  $N-H \cdots O$  в формі II, де присутні лише трийодид-аніони.

В субстанції Дезлоратадин, яка отримана при масштабуванні на 100 кг кінцевого продукту, знайдено три поліморфні модифікації Дезлоратадину. Поліморф 1 відповідає описаний в літературі модифікації Дезлоратадину. Поліморф 2 має структуру, подібну першій формі, але містить молекули Дезлоратадину в іншій конформації. Поліморф 3 є метастабільною фазою і побудований з молекул, знайдених у поліморфах 1 і 2. Він утворюється тільки при промисловому синтезі Дезлоратадину, і будь-яка подальша обробка свіжоотриманого Дезлоратадину призводить до його аморфізації або переходу в поліморфні форми 1 та 2.

Наукові дослідження були виконані здобувачем на кафедрі органічної хімії та технології органічних речовин хіміко-технологічного факультету Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського» та в рамках планів розробки лабораторії синтезу АФІ департаменту дослідження та розробки АТ «Фармак» під керівництвом доцента кафедри органічної хімії та технології органічних речовин хіміко-технологічного факультету, кандидата хімічних наук, Левандовського Ігора Анатолійовича.

Отже, в дисертаційній роботі поставлене наукове завдання отримання нових поліморфних форм активних фармацевтичних інгредієнтів, а саме АФІ 6-Метилурацил, АФІ Енісаміум, АФІ Дезлоратадин, технології синтезу цих АФІ та визначення їх впливу на фізико-хімічні та фармакологічні властивості.



## **Оцінка змісту дисертації, її завершеність та дотримання принципів академічної доброчесності.**

За своїм змістом дисертаційна робота здобувача Рудюка В. В. повністю відповідає Стандарту вищої освіти зі спеціальності 161 «Хімічні технології та інженерія» та напрямкам досліджень відповідно до освітньої програми «Хімічні технології та інженерія».

Дисертаційна робота є завершеною науковою працею і свідчить про наявність особистого внеску здобувача. Аналіз матеріалів дисертації здобувача не дає підстав констатувати допущення порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, фальсифікації, самоплагіату). Зокрема, дисертація містить посилання на джерела інформації за кожним випадком використання розробок, відомостей; відповідає нормам законодавства про авторське право і суміжні права; відображає прагнення автора надати достовірну інформацію про результати власної наукової діяльності, використані інформаційні ресурси та методики досліджень.

Розглянувши звіт подібності за результатами перевірки дисертаційної роботи на текстові співпадіння, можна зробити висновок, що дисертаційна робота Рудюка В. В. є результатом самостійних досліджень здобувача. Використані ідеї, результати і тексти інших авторів мають належні посилання на відповідне джерело.

## **Мова та стиль викладення результатів.**

Дисертаційна робота написана українською мовою. В дисертації висвітлено наукові результати та положення, підготовані здобувачем для захисту. Робота є повністю завершеною науковою працею та підтверджує значний особистий внесок здобувача. Дисертація написана науковою мовою з використанням значного обсягу технічних термінів. Висновки сформульовано чітко, і вони повністю розкривають результати дослідження.

Дисертація складається з вступу, чотирьох розділів, висновків та списку літератури. Загальний обсяг дисертації 246 сторінок.

У **вступі** обґрунтовано актуальність обраної теми, визначену мету і задачі дослідження, розкрито наукову новизну та практичну значимість результатів, наведено перелік використаних в ході дослідження методів та зазначено особистий внесок здобувача.

У **першому** розділі дисертаційної роботи наведено літературний огляд присвячений перспективним технологіям розробки нових поліморфних форм активних фармацевтичних інгредієнтів. Висвітлено сучасні методи синтезу поліморфних форм активних фармацевтичних інгредієнтів. Аналіз світового досвіду щодо перспективності цієї групи сполук (АФІ 6-Метилурацил, АФІ Енісаміум, АФІ Дезлоратодин), як потенційних активних фармацевтичних інгредієнтів, подано доречно з критичними підходами. На основі проведеного



аналізу наукової літератури визначено основні напрямки дослідницької роботи та сформульовано наукові завдання для досягнення поставленої мети.

**Другий** розділ містить загальна інформація про субстанцію 6-Метилурацил, розробку промислової технології синтезу 6-Метилурацилу, описання етапів синтезу та вивчення поліморфізму 6-Метилурацилу. Знайдено дві нові, не описані раніше, поліморфні форми 6МУ. У всіх поліморфних модифікаціях центросиметричний димер, утворений двома водневими зв'язками N—H...O між молекулами 6МУ, є димерною будівельною одиницею кристалічної структури. Метастабільні поліморфні форми 6МУ, отримані в більш нерівноважних умовах (перемішування або сублімація), мають набагато більш анізотропний розподіл енергій взаємодій між молекулами. Показано, що будь-яка деформація структури призводить до значного зменшення відстаней між найближчими атомами, що належать до сусідніх шарів. Цей факт дозволяє зробити висновок, що метастабільні поліморфні форми 6МУ не можуть зазнавати поліморфного переходу під зовнішнім впливом і можуть використовуватися в технологічному процесі без будь-яких обмежень.

**У третьому** розділі наведено результати щодо розчинення АФІ у різних розчинниках. Виявлено закономірності розчинення. Одержано 11 кристалічних зразків з наступних розчинників: ацетонітрил, ацетофенон, бензонітрил, бутанол, гексаметилфосфотриамід, і-бутанол, метанол, метоксипропанол-2, нітробензол, оцтова кислота та пропіленгліколь. Вихід Амізону у цих розчинниках коливається у межах 55 – 89 %. Встановлено, що розчинність Амізону у пропіленгліколі становить близько 35 мас. %, а з гліцерину він не кристалізується протягом 6 місяців при концентрації більше 1000 мг/мл та температурі 5 °C. Оскільки ці розчинники дозволено використовувати у фармацевтиці як допоміжні речовини, на їх основі може бути розроблена рідка лікарська форма препарату. Синтезовано та досліджено три солі 4-[[бензиламіно)карбоніл]-1-метилпіридинію з різними аніонами галогенів (хлорид, бромід, йодид). Було синтезовано та досліджено монокристалічним та порошковим рентгеноструктурним методом не описаний раніше напівгідрат 4-[[бензиламіно)карбоніл]-1-метилпіридиній бромід ( $C_{14}H_{15}N_2O^+ \cdot Br^- \cdot 0.5H_2O$ ). В асиметричній частині елементарної комірки присутні два органічних катіони подібної конформації, два бромід-аніони та одна молекула води. У кристалі водневі зв'язки N—H...Br виявлені між катіоном та аніоном. Утворення низк міжмолекулярних взаємодій C—H...Br і C—H...π призводить до формування подвійних ланцюжків, що простягаються паралельно площині (011).

**В четвертому** розділі наведена технологія синтезу субстанції Дезлоратадину. Показано, що перекристалізація вихідних субстанцій з різних розчинників, а також з розплаву, призводить до повного зникнення поліморфу 3, а співвідношення поліморфів 1 і 2 в перекристалізованому продукті залежить



від того, який розчинник був використаний для перекристалізації. Здобувач довів, що максимальний вміст поліморфу 1 отримано при перекристалізації з хлороформу (77 мас. %), поліморфу 2 – при перекристалізації з води (86 мас. %) та з розплаву (91 мас. %). Сторонніх домішок у продуктах перекристалізації не виявлено. Пресування Дезлоратадину призводить до помітних змін співвідношення поліморфів у таблетках. Основним процесом при цьому є аморфізація Дезлоратадину, що супроводжується помітною зміною вмісту кристалічних фаз: вміст поліморфу 3 істотно зменшується, а вміст поліморфу 1 в кристалічних фазах помітно збільшується. Можна припустити, що поліморф 1 є найбільш стійким до впливу тиску.

Дисертаційна робота оформлена відповідно до вимог наказу МОН України від 12 січня 2017 р. № 40 «Про затвердження вимог до оформлення дисертації».

### **Оприлюднення результатів дисертаційної роботи.**

Наукові результати дисертації висвітлені у 9 наукових публікаціях здобувача, серед яких: 5 статей у наукових виданнях включених на дату опублікування до переліку видань проіндексованих у базах даних Web of Science Core Collection та Scopus. Результати дисертації були апробовані на 4 наукових фахових конференціях. Все це свідчить про безперечно достойний рівень наукових досліджень здобувача.

Опубліковані наукові праці здобувача характеризуються високим науковим рівнем. Здобувач в них дотримується принципів академічної доброчесності. Усі основні результати дисертації висвітлені в опублікованих статтях. Таким чином, наукові результати описані в дисертаційній роботі повністю висвітлені у наукових публікаціях здобувача.

### **Недоліки та зауваження до дисертаційної роботи.**

Загальна оцінка роботи є беззаперечно позитивною. Незважаючи на високий рівень дисертаційної роботи слід висловити деякі зауваження та побажання:

1) В роботі не наведені норми технологічних режимів виробництва зазначених препаратів.

2) Якими критеріями оперував автор в виборі розчинників при проведенні перекристалізації вибраних АФІ.

3) Чим можна пояснити утворення різних поліморфних форм (або їх різне співвідношення) при кристалізації з однакових розчинників в лабораторних та промислових умовах.



Вважаю, що висловлені зауваження не є визначальними і не зменшують загальну наукову новизну та практичну значимість результатів та не впливають на позитивну оцінку дисертаційної роботи.

### **Висновок про дисертаційну роботу.**

Вважаю, що дисертаційна робота здобувача ступеня доктора філософії Рудюка Віталія Володимировича на тему «Синтез нових поліморфних форм активних фармацевтичних інгредієнтів та їх вплив на фізико-хімічні та фармакологічні властивості», виконана на високому науковому рівні, не порушує принципів академічної доброчесності та є закінченим науковим дослідженням, сукупність теоретичних та практичних результатів якого розв'язує наукове завдання, що має істотне значення для галузі знань 16 – «Хімічна та біоінженерія».

Дисертаційна робота за актуальністю, практичною цінністю та науковою новизною повністю відповідає вимогам чинного законодавства України, що передбачені в п.6 – 9 «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.

Здобувач Рудюк Віталій Володимирович заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 16 «Хімічна та біоінженерія» за спеціальністю 161 «Хімічні технології та інженерія».

### **Рецензент:**

Старший науковий співробітник  
навчально-науково-дослідної  
лабораторії «КПІ-СИНТЕЗ»  
Хіміко-технологічного факультету,  
Національного технічного  
університету України  
«Київський політехнічний інститут  
імені Ігоря Сікорського»,  
к.х.н

Юрій ДМИТРІВ



«22» 04 2024 року