

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА

Навчально науковий інститут високих технологій

кафедра супрамолекулярної хімії

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Заступник директора
навчальної роботи
Грабчук Г. П.
« 29 » _____ 2022 року

РОБОЧА ПРОГРАМА НАВЧАЛЬНОЇ ДИСЦИПЛІНИ

Масштабування органічних процесів

(повна назва навчальної дисципліни)

для студентів

галузь знань 10 Природничі науки
(шифр і назва)
спеціальність 105 Прикладна фізика та наноматеріали
(шифр і назва спеціальності)
освітній рівень магістр
(молодший бакалавр, бакалавр, магістр)
освітня програма Високі технології (прикладна фізика та наноматеріали)
(назва освітньої програми)
вид дисципліни вибіркова

Форма навчання денна
Навчальний рік 2021/2022
Семестр третій
Кількість кредитів ECTS 3
Мова викладання, навчання
та оцінювання українська
Форма заключного контролю екзамен

Викладач: д.х.н., проф. Волочнюк Д. М.

(Науково-педагогічні працівники, які забезпечують викладання даної дисципліни у відповідному навчальному році)

Пролонговано: на 20__/20__ н.р. _____ («__»__ 20__ р.
(підпис, ПІБ, дата)

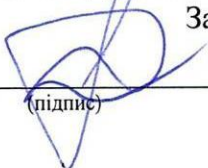
на 20__/20__ н.р. _____ («__»__ 20__ р.
(підпис, ПІБ, дата)

КИЇВ – 2022

Розробники: д.х.н., проф. Волочнюк Д. М., д.х.н., проф. Рябухін С.В.

ЗАТВЕРДЖЕНО:

Зав. кафедри Рябухін С.В.

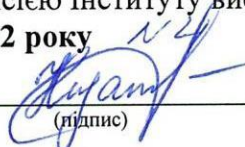

_____ (підпис) _____ (прізвище та ініціали)

Протокол № 5 від « 8 » 04 2022 року

Схвалено науково - методичною комісією Інституту високих технологій

Протокол від « 13 » 05 2022 року №4

Голова науково-методичної комісії _____


_____ (підпис)

Руснечук Н.М.
_____ (прізвище та ініціали)

ВСТУП

1. Мета дисципліни :

Ознайомлення студентів з процесом хімічного виробництва та розробки технологій на прикладі фармацевтичних субстанцій (active pharmaceutical ingredient, API) лікарських засобів. Створення теоретичної бази для розуміння підходів до сучасної розробки та моделювання промислових процесів (Process Development). Введення у зелену хімію (Green Chemistry). Ознайомлення з загальними підходами до контролю якості промислових хімічних речовин.

2. Попередні вимоги до опанування або вибору навчальної дисципліни:

Студент повинен знати:

фундаментальні основи загальної, неорганічної та органічної хімії, фізики, нанофізики, фізичної хімії, методів розробки лікарських засобів (drug development), молекулярного дизайну, медичної хімії, а також основ фізичних методів дослідження.

Студент повинен вміти:

Користуватися сучасними електронними базами даних в галузі хімії і біології, іншими Інтернет-ресурсами.

3. Анотація навчальної дисципліни

В курсі спочатку вводяться основні поняття та терміни, загальні визначення, пояснюється сучасний стан хімічної промисловості загалом і виробництва API зокрема. Пояснюється принципова різниця хімічних шляхів синтезу та процесів, що використовуються у лабораторії, дослідному виробництві та серійному виробництві. Викладаються основи зеленої хімії, критерії безпеки виробництва, економічні аспекти виробництва. Після цього викладаються основні інструменти, методи та підходи пошуку масштабованого, безпечного та ефективного шляху синтезу API. У курсі також викладаються сучасні підходи до апаратного інтенсифікації (Process Intensification), такі як проточні технології, використання електрохімії та біокаталізу. Окремим елементом курсу є введення у контроль якості промислових речовин, зокрема у методи визначення та контролю домішок (Impurity Profiling).

4. Завдання (навчальні цілі)

Навчання дисципліни має на меті розвивати у студентів такі компетентності:

ІК. Здатність самостійно ставити та розв'язувати на інноваційному рівні наукові та науково-технічні задачі проблеми у галузі прикладної фізики, нанофізики, наноматеріалознавства та високих технологій, пов'язані із виготовленням, аналізом властивостей, використанням наноматеріалів, проектування та виготовлення наносенсорних систем, що передбачає застосування теоретичних знань та навичок з фізики, математики, інженерії, програмування, вибраних розділів хімії та біології.

ЗК1. Знання та розуміння предметної області та розуміння професійної діяльності.

ЗК2. Здатність спілкуватися державною та іноземною мовами як усно, так і письмово.

ЗК5. Здатність вчитися і оволодівати сучасними знаннями.

ЗК6. Здатність до пошуку, оброблення та аналізу інформації з різних джерел.

ЗК9. Здатність працювати автономно.

ЗК10. Навики здійснення безпечної діяльності.

ЗК11. Здатність до подальшого навчання, яке значною мірою є автономним та самостійним.

ЗК12. Здатність до абстрактного мислення, аналізу та синтезу

ЗК13. Здатність розв'язувати складні задачі і проблеми, що потребує оновлення та інтеграції знань, часто в умовах неповної/недостатньої інформації та суперечливих вимог.

ЗК14. Здатність зрозуміло і недвозначно доносити власні висновки, а також знання та пояснення, що їх обґрунтовують, до фахівців і нефахівців, зокрема до осіб, які навчаються.

ЗК16. Здатність генерувати нові ідеї.

ЗК17. Володіння спеціалізованими концептуальними знаннями, набутими у процесі навчання та/або професійної діяльності на рівні новітніх досягнень, які є основою для оригінального мислення та інноваційної діяльності, зокрема в контексті дослідницької роботи.

ФК2. Здатність оптимально визначити матеріальні засоби, необхідні для проведення наукового дослідження або науково-технічної розробки (матеріали, апаратура, обладнання, обчислювальна техніка та інше).

ФК4. Здатність встановлювати взаємозв'язок внутрішньої структури елементів та компонентів сучасного обладнання з їх електричними і електрофізичними характеристиками та параметрами.

ФК6. Здатність встановлювати області застосування виробів електронної техніки.

ФК7. Здатність до абстрактного мислення, аналізу та синтезу, критичного осмислення проблем у професійній діяльності та на межі предметних галузей.

5. Результати навчання за дисципліною:

Результат навчання (1. знати; 2. вміти; 3. комунікація; 4. автономність та відповідальність)		Форми (та/або методи і технології) викладання і навчання	Методи оцінювання та пороговий критерій оцінювання	Відсоток у підсумковій оцінці з дисципліни
Код	Результат навчання			
1.	Знати: 1.1. основні поняття хімічної технології та Process Development, сучасні стратегії пошуку масштабованого, безпечного та ефективного шляху промислового синтезу органічних речовин.	Лекції	Контрольні роботи	40%
2.	Вміти: 2.1. розв'язувати проблемні задачі з напівпромислового та промислового органічного синтезу	Практичні заняття	Контрольні роботи	20%
	2.2. планувати шляхи оптимізації та розробки ефективних промислових процесів.	Практичні заняття	Контрольні роботи	20%
3.	Комунікація: 3.1. Працювати в групі на семінарах та практичних роботах.	Практичні заняття	Доповіді	10%
4.	Автономність та Відповідальність: 4.1. Самостійно працювати з науковою та навчально-методичною літературою, здійснювати пошук та узагальнення науково-технічної інформації.	Самостійна робота	Контрольна робота	10%

6. Співвідношення результатів навчання дисципліни із програмними результатами навчання

Результати навчання дисципліни	Програмні результати навчання			
	1	2	3	4
1. Володіти поглибленим рівнем знань у прикладній фізиці, наноматеріалознавстві, високих технологіях та споріднених областях, включаючи методики проведення експериментів і технології отримання наноматеріалів, рівень цих знань повинен бути достатнім для проведення наукових досліджень на рівні останніх світових досягнень і направленим на їх розширення та поглиблення.	+	+		
2. Використовувати знання в галузі прикладної фізики, математики, електроніки та інформаційних технологій для виконання наукових досліджень та розв'язання виробничих задач.		+		+
3. Знаходити та аналізувати наукову та науково-технічну інформацію в галузі прикладної фізики та наноматеріалів із вітчизняних та зарубіжних		+	+	+
4. Виконувати аналіз спеціальної літератури, формулювати постановку наукової або науково-технічної задачі, обирати методи та методики, складати програми наукових досліджень та науково-технічних розробок у галузі прикладної фізики та наноматеріалів.			+	+
5. Обговорювати та знаходити прогресивні та інноваційні рішення проблем і завдань при виконанні науково-технічних та виробничих проєктів.		+	+	
6. Встановлювати та аргументувати нові залежності між параметрами та характеристиками фізичних систем.	+	+	+	+
7. Ефективно працювати як індивідуально, так і в складі команди, оцінювати та забезпечувати якість виконуваних робіт у галузі прикладної фізики та наноматеріалів.			+	+
8. Коректно формулювати професійні висновки, апробувати їх та доносити до аудиторії різного фахового рівня, використовуючи сучасні методики українською та іноземними мовами.		+	+	
9. Визначати напрямки перспективних досліджень з урахуванням світових тенденцій розвитку науки, техніки й технологій.	+	+		+
10. Складати описи виконаних досліджень і проєктів, що розробляються, обробки, аналізу та інтерпретації результатів досліджень, підготовки даних для складання звітів і презентацій, написання доповідей, статей та іншої науково-технічної документації.			+	+

7. Схема формування оцінки.

7.1 Форми оцінювання:

- семестрове оцінювання:

1. Модульна контрольна робота 1 – РН 2. – 12 балів
2. Модульна контрольна робота 2 – РН 2. – 12 балів
3. Підсумкова контрольна робота – РН 1. – 24 бали
4. Практичний звіт – РН 3. – 6 балів
5. Домашня контрольна робота. – РН 4. – 6 балів

- підсумкове оцінювання: у формі іспиту

Формою проведення іспиту є тестова контрольна робота та співбесіда на основі неї. Результатами навчання, які оцінюються в тестовій контрольній роботі, є РН 1. Максимальна кількість балів, які можуть бути отримані студентом, становить 40 балів.

- умови допуску до підсумкового іспиту:

Студент допускається до іспиту за умови виконання всіх передбачених планом практичних робіт. Студент не допускається до іспиту, якщо під час семестру набрав менше, ніж 36 балів.

7.2 Організація оцінювання:

Модульні контрольні роботи проводяться після завершення лекцій з відповідних розділів. Проміжне тестування проводиться упродовж лекційного курсу. Оцінювання роботи студента з рішення задач проводиться на практичних заняттях у формі контрольної роботи.

7.3 Шкала відповідності оцінок

Відмінно / Excellent	90-100
Добре / Good	75-89
Задовільно / Satisfactory	60-74
Незадовільно / Fail	0-59

8. Структура навчальної дисципліни.

Тематичний план лекцій та лабораторних занять

№ п/п	Номер і назва теми*	Кількість годин		
		лекції	практичні заняття	самостійна робота
1	Тема 1. Вступ до Process chemistry. Предмет Process chemistry. Різниця предмету Process chemistry з медичною та фармацевтичною хімією. Поняття про хімічну індустрію. Головні напрями та гравці цього бізнесу. Поняття про сировину, виробництво та інженерію, концепція ChemisTree та її сучасний розвиток. Відмінності підходів щодо апаратного оформлення та зручності процесів у лабораторії та на виробництві.	2		
	Самостійна робота. Основні гравці хімічної індустрії та їх найвідоміші хімічні процеси.			6
2	Тема 2. Безпека хімічного виробництва. OSHA (Occupational Safety and Health Administration), PSM (Process Safety Management), HARA (Hazard Analysis and Risk Assessment). Типи та природа небезпек у хімічній індустрії. Токсичні, вибухові, самозаймісті та ін. хімічні вихідні речовини, реагенти та розчинники. Небезпеки від хімічних реакції. Екологічні небезпеки.	2		
	Практичне заняття 1. Розгляд потенційних небезпек при використанні широкоживаних у лабораторії реагентів та розчинників у промисловому синтезі.		2	
	Самостійна робота. Аналіз оприлюднених інцидентів на хімічних виробництвах.			6

3	Тема 3. Вступ до зеленої хімії. (Поняття зеленої хімії. Метрика зеленої хімії. Принципи зеленої хімії. Розробка нових промислових розчинників для використання у хімічній промисловості).	2		
	Практичне заняття 2. Порівняння MedChem Route та P@D Route для відомих API з точки зору економічних аспектів та аспектів зеленої хімії.		2	
	Самостійна робота. Розробка нових умов проведення широкоживаних у лабораторії реакції з урахуванням принципів зеленої хімії.			6
4	Тема 4. Сучасні підходи до route scouting. (Критерії для оцінки та вибору хімічного шляху синтезу: безпека, екологічність, юридичні аспекти, економіка, контроль, пропускна здатність. Використання принципів зеленої хімії та зеленої інженерії: зменшення відходів, атомна економія, мінімальне використання небезпечних реагентів та реакцій, зменшення використання захисних груп, каталіз, «пряме виділення», перегрупування та мультикомпонентні реакції).	2		
	Самостійна робота. Аналіз route scouting для нещодавно впроваджених API.			6
5	Тема 5. Вибір реагентів та розчинників для промислового синтезу. («Ідеальні» характеристики для реагенту. Вибори реагенту на прикладі сильних основ, амінів. Використання міжфазного каталізу. Реагенти для пептидного каплінгу, окиснення та відновлення. Критерії вибору розчинників).	2		
	Самостійна робота. Аналіз наявних комерційних основ та реагентів для пептидного каплінгу. Вивчення властивостей комерційних багатотонажних розчинників.			6
6	Тема 6. Оптимізація процесів з використанням небезпечних реагентів на прикладі елементорганічних сполук. (Стратегії оптимізації небезпечних процесів. Загальні небезпеки при використанні органілітєвих та органомагнієвих реагентів. Активуючі реагенти для стехіометричних та каталітичних металоорганічних реагентів. Вплив домішок на перебіг процесів. Принципи роботи з пірофорними гетерогенними каталізаторами).	2		
	Самостійна робота. Аналіз небезпек та методів їх зменшення при роботі з органілітєвими реагентами та пірофорними каталізаторами каталітичного гідрування.			6
7	Тема 7. Виділення та очищення проміжних та кінцевих сполук у промисловому синтезі. (Зупинка хімічних реакцій (quenching), екстракція, обробка активованим вугіллям або іншими сорбентами, видалення металів та їх солей, хроматографія, кристалізація, операції з водорозчинними продуктами).	2		
	Практичне заняття 3. Розбір повного циклу синтезу, виділення та очищення нещодавно впровадженого API.		2	
	Самостійна робота. Аналіз методів виділення та очищення нещодавно впроваджених API.			6
8	Тема 8. Process intensification та нові реакції у сучасному промисловому синтезі. (Введення поняття <i>Process intensification</i> . Сучасні підходи до оптимізації масопереносу та переносу енергії на прикладі проточних та мікрореакторів. Використання фоторедокс каталізу, електрохімії, СН-активації та відновного сполучення).	2		
	Самостійна робота. Розгляд проточних технологій для синтезу API.			6
9	Тема 9. Біокаталіз. (Використання біокаталізу у хімічній індустрії. Метрики, що використовуються для оцінки ефективності	2		

	біокаталітичних процесів. Природний метаболізм як джерело ферментів і біохімічних шляхів. Розширення спектру продуктів за допомогою Engineered Biocatalysts. Основні перетворення функціональних груп при використанні біокаталізу. Промисловий синтез антивірусного препарату проти КОВІД-19 Molnupiravir)			
	Практичне заняття 4. Розбір нобелівської лекції Frances H. Arnold «Innovation by Evolution: Bringing New Chemistry to Life».		2	
	Самостійна робота. Використання біокаталізу для виробництва API, що були впроваджені за останні 10 років.			6
10	Тема 10. In-Process Assays, In-Process Controls, and Specifications. Impurity profiling (Загальне введення до поняття Current good manufacturing practices (cGMP). Розуміння важливих деталей, що стоять за In-Process Assays. Переваги In-Process Assays для оптимізації процесів. Використання In-Process Controls. Концепція 'Quality by Design'. Класифікація домішок за природою та походженням. Сучасні підходи до ідентифікації та контролю домішок у лікарських засобах).	2		
	Практичне заняття 5. Розгляд можливих шляхів утворення високотоксичної домішки NDMA у готових формах лікарських засобів.		2	
	Самостійна робота. Аналіз наявних домішок та методів їх контролю у найбільш вживаних лікарських засобах.			6

Загальний обсяг 90 год., в тому числі:

Лекції – 20 год.

Практичні – 10 год.

Самостійна робота - 60 год.

9. Рекомендовані літературні джерела:

Основна:

1. Anderson, Neal G. Practical process research and development : a guide for organic chemists / Neal G. Anderson. – 2nd ed. Copyright © 2012 Elsevier Inc.
2. Pharmaceutical Process Development: Current Chemical and Engineering Challenges (Drug Discovery, Volume 9) 1st Edition by John Blacker (Editor), Michael T Williams (Editor). Royal Society of Chemistry; 1st edition (August 30, 2011)
3. Handbook of Industrial Chemistry: Organic Chemicals (McGraw-Hill Handbooks) 1st Edition by M. Ali, Bassam El Ali. McGraw Hill; 1st edition (January 12, 2005)

Додаткова:

4. The Art of Drug Synthesis Editor(s): Douglas S. Johnson, Jie Jack Li First published: 2 November 2006 DOI: 10.1002/9780470134979 Copyright © 2007 John Wiley & Sons, Inc.
5. Pharmaceutical process chemistry for synthesis : rethinking the routes to scale-up / Peter J. Harrington. 2011 by John Wiley & Sons, Inc.

10. Додаткові джерела та інформація:

До теми 1:

1. Van Geem, K.M., Weckhuysen, B.M. Toward an e-chemistree: Materials for electrification of the chemical industry. *MRS Bulletin* **46**, 1187–1196 (2021).
<https://doi.org/10.1557/s43577-021-00247-5>

До теми 2:

2. Process Safety Integrity (Brief History) <https://processsafetyintegrity.com/incidents/history/>
3. Safety data sheet та посилання в середині публікації.
https://en.wikipedia.org/wiki/Safety_data_sheet

До теми 3:

4. Paul T. Anastas et al. The Green ChemisTREE: 20 years after taking root with the 12 principles. *Green Chem.*, 2018, **20**, 1929-1961. DOI <https://doi.org/10.1039/C8GC00482J>

До теми 5:

5. Richard K. Henderson et al. Expanding GSK's solvent selection guide – embedding sustainability into solvent selection starting at medicinal chemistry. *Green Chem.*, 2011, **13**, 854-862. DOI <https://doi.org/10.1039/C0GC00918K>

До теми 8:

6. The Fundamentals of Process Intensification. Andrzej Stankiewicz, Tom Van Gerven, Georgios Stefanidis. 2019 Wiley. ISBN: 978-3-527-68015-3
7. Lovato, K., Fier, P.S. & Maloney, K.M. The application of modern reactions in large-scale synthesis. *Nat Rev Chem* **5**, 546–563 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41570-021-00288-z>

До теми 9:

8. Stefan Simić et al. Shortening Synthetic Routes to Small Molecule Active Pharmaceutical Ingredients Employing Biocatalytic Methods. *Chem. Rev.* 2022, 122, 1, 1052–1126
9. Kinner, A.; Nerke, P.; Siedentop, R.; Steinmetz, T.; Classen, T.; Rosenthal, K.; Nett, M.; Pietruszka, J.; Lütz, S. Recent Advances in Biocatalysis for Drug Synthesis. *Biomedicines* **2022**, *10*, 964. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10050964>

До теми 10:

10. Handbook of isolation and characterization of impurities in pharmaceuticals / edited by Satinder Ahuja, Karen Mills Alsante. 2003 Elsevier Science
11. Liu, Kung-Tien, Chen, Chien-Hsin. "Determination of Impurities in Pharmaceuticals: Why and How?" In *Quality Management and Quality Control: New Trends and Developments*, edited by Paulo Pereira, Sandra Xavier. London: IntechOpen, 2019. 10.5772/intechopen.83849

Приклади контрольних запитань до курсу:

1. Поясніть різницю між специфікою діяльності медичного хіміка, фармацевтичного хіміка та хіміка, який працює у process development.
2. З загальному поясніть різницю між обладнанням який використовує хімік у синтетичній лабораторії і на виробництві. Також відповідь проілюструйте конкретними прикладами.
3. Наведіть приклади 10 bulk chemicals та по одному прикладу використання кожного в хімічній індустрії.
4. Наведіть приклади 5 індустріальних процесів виробництва bulk chemicals?
5. Що таке концепція ChemisTree та її сучасний розвиток?
6. Що таке material safety data sheet (MSDS)?
7. Наведіть приклади мінімум 5 GHS піктограм, як їх використовують?
8. Наведіть приклад хімічного процесу який є небезпечним за рахунок неконтрольованого розігріву. Як у наведеному Вами випадку можна уникнути небезпеки
9. Наведіть приклад хімічного процесу який є небезпечним за рахунок виділення газу. Як у наведеному Вами випадку можна уникнути небезпеки
10. Наведіть приклад хімічного процесу який є небезпечним для навколишнього середовища. Як у наведеному Вами випадку можна уникнути небезпеки.
11. Наведіть 12 принципів зеленої хімії.
12. Що таке Atom Economy? Відповідь проілюструйте конкретним прикладом
13. Що таке E-Factor? Відповідь проілюструйте конкретним прикладом. Які критерії E-Factor є допустимими від типу хімічного виробництва?
14. Що таке Reaction Mass Efficiency? Відповідь проілюструйте конкретним прикладом
15. Що таке Process Mass Intensity? Відповідь проілюструйте конкретним прикладом
16. Як кінетичні вимірювання можуть пришвидшити та зробити більш ефективним Process Development? Відповідь проілюструйте конкретним прикладом
17. Що таке Scale up factor? Як його значення можна використовувати у Process Development?

18. Наведіть приклад заміни широковживаного у лабораторії, але небезпечного реагенту на більш безпечний. Поясніть, якими саме критеріями ви користувались для такої заміни.
19. Наведіть приклад зменшення використання захисних груп для виробництва API
20. Наведіть приклад використанні мультикомпонентної реакції для синтезу API. Чому саме використання цієї реакції підвищує ефективність наведеного Вами синтезу.
21. Наведіть критерії «ідеального» реагенту для використання у хімічній промисловості, зокрема для синтезу API.
22. Чому останнім часом промисловість частіше використовує $n\text{OctLi}$, а не широковживаний у лабораторній практиці $n\text{BuLi}$. Також наведіть приклади використання обох реагентів для синтезу API
23. Які саме фізико-хімічні характеристики амінів використовують для вибору конкретної речовини як основи для синтезу. Відповідь проілюструйте конкретними прикладами.
24. Які саме фізико-хімічні характеристики для розчинників використовують для їх вибору. Відповідь проілюструйте конкретними прикладами.
25. Які критерії використовувалися компанією GSK для визнання розчинника придатним для зеленої хімії?
26. Порівняйте безпеку при роботі з $n\text{BuLi}$ та з $t\text{BuLi}$
27. Наведіть приклади для активації магнію для синтезу реактивів Гриньяру. Навіщо використовують активацію у цій реакції (без активації реакція не іде, низька селективність, з точки зору безпеки чи щось інше)?
28. Наведіть стандартні методи контролю вмісту води у вихідних речовинах, реагентах та розчинниках. Чому такий контроль є важливим для успішного перебігу синтезу?
29. Наведіть приклад впливу домішок у вихідних речовинах на перебіг будь-якої реакції крос-сполучення, що каталізується перехідним металом. Як контролювати цей вплив?
30. Які застереження при роботі з гетерогенними каталізаторами каталітичного гідрування? Наведіть приклади невдалих синтезів та можливих небезпек.
31. Які загальні рекомендації щодо обробки реакційної суміші після проведення амідного каплінгу? Відповідь проілюструйте конкретними прикладами
32. Які застереження щодо обробки реакційної суміші після відновлення LiAlH_4 ?
33. Порівняйте доцільність використання хроматографічної очистки у лабораторії та сейрійному виробництві API. Наведіть приклад хроматографічної очистки впровадженого API
34. Чому важливо контролювати залишкові кількості металів у API, якщо у синтезі використовувалися крос-сполучення, що каталізується перехідним металом? Як це можна зробити та які методи Ви знаєте по видаленню цих залишкових кількостей?
35. Що таке поліморфізм? Чому він важливий для API? Як його можна контролювати.
36. Наведіть сучасні методи контролю масопереносу та переносу енергії при проведенні промислових органічних синтезів.
37. На прикладі проточних технологій поясніть доцільність їх використання у промислому синтезі.
38. Які технічні проблеми не дозволяли широко використовувати в синтезі API фотохімічні перетворення. Як зараз вони були вирішені.
39. Наведіть приклад використання електрохімічного перетворення для синтезу API. Які переваги перед попередніми має цей метод?
40. Наведіть приклад використання реакції C-H-активації для синтезу API. Які переваги перед попередніми має цей метод?
41. Сформулюйте переваги використання біокаталізу у хімічній промисловості.
42. Які метрики використовують для визначення ефективності біокаталізу?

43. Які бази даних містять інформацію щодо ензимів, що використовуються у біокаталізі. Наведіть приклад користування однією з цих баз.
44. Наведіть приклад використання двох різних комерційних ензимів для синтезу АРІ. Які переваги були досягнуті при використанні біокаталізу у цих випадках.
45. Чому природні ензими не завжди ефективні для їх використання у синтезі АРІ? Відповідь проілюструйте конкретним прикладом.
46. Які методи можна використати для In-Process Assays? Відповідь проілюструйте конкретним прикладом.
47. Наведіть приклад ефективної оптимізації процесу з використанням In-Process Assays.
48. Що таке концепція «Quality by Design»? Які її переваги в порівнянні з концепцією «Quality by Testing»
49. Наведіть приклад ідентифікації та контролю домішок у АРІ, що був нещодавно впроваджений.
50. Наведіть можливі шляхи утворення домішки *NDMA* у різноманітних лікарських засобах. Яким чином можна контролювати її вміст та знизити ризик її утворення.