

РЕЦЕНЗІЯ

на дисертаційну роботу

Бовсуновської Юлії Василівни

на тему: «Стандартизація підходів до синтезу субстанції Еноксапарину натрію»

представлену до офіційного захисту в спеціалізовану вчену раду

ДФ 64.605.074 в Національному фармацевтичному університеті

на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я»

за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація»

Актуальність теми дисертації.

Проблеми кровотоку, пов'язані із підвищенням рівня згортання крові є ключовими у розвитку багатьох патологій серцево-судинної системи. На тлі погіршення циркуляції можуть виникати такі загрозливі патології такі як інфаркт міокарду, інсульт, глибокі тромбози та інші. Антитромботичні засоби є невід'ємною частиною у лікування патологій, що супроводжується підвищеними рівнем згортання крові. Важливим є застосування цих препаратів і при окремих видах хірургічних втручання (протезування сугавів, клапанів серця тощо). Проте всі вони мають певні недоліки та побічні ефекти. До побічних реакцій таких препаратів як дагібатран (Прадакса) та антагоністи вітаміну К та препаратів інших груп є критичне зниження згортання крові та як наслідок кровотеча. Для препаратів з групи антиагрегантів також притаманні і більш специфічні побічні ефекти: ептіфібатид (виражена артеріальна гіпертензія та можливі порушення печінки), прасугрель (артеріальна гіпертензія), тікагрелор (задишка, головний біль), цилостазол (головний біль) та ін. Не позбавлені низки побічних ефектів і ферментні препарати та похідні гепаринів, але препарати всіх цих груп знаходять застосування у сучасній медичній практиці та є важливими для фармацевтичного ринку будь-якої країни.

Серед важливих переваг Еноксапарину натрію, який використовується для Профілактики венозних тромбоемболічних ускладнень, лікування тромбозу глибоких вен, при гострому коронарному синдромі та для профілактики утворення тромбів у екстракорпоральному кровообігу під час гемодіалізу, є цінова доступність препарату. Зважаючи на всі перелічені фактори розробка технологій отримання аналогів цього препарату із профелем активності не менше ніж у брендovих Clethane® та Lovenox® (Sanofi-Aventis) є важливим для забезпечення ним населення. Особливу увагу на ці препарати слід звертати на тлі продовження циркуляції коронавірусу (SARS-CoV-2) у популяції, захворювання викликані яким супроводжуються тромбозами. Звичайно для будь-яких хімічних процесів важливим є зменшення відходів виробництва, що завжди є актуальним.

Дисертантом сформульована мета дослідження, який відповідають поставлені завдання, що разом відображають тему дисертації.

Наукова новизна одержаних результатів. У роботі вперше в рамках проведених експериментів виявлено окремі закономірності впливу експериментальних умов технологічного процесу на характеристики субстанції, а саме виявлено залежності олігосахаридного складу від умов проведення синтетичної процедури та способів очищення, виявлена кількість специфічних структур на відновлюваних та невідновлюваних кінцях отриманих продуктів в залежності від умов, структуру молекул субстанції та розподіл високо- та низькомолекулярних олігосахаридних фракцій. Запропоновано спосіб «озеленення» промислового процесу синтезу та очистки субстанції Еноксапарину натрію, причому підібрані умови, які дозволяють отримати субстанцію еквівалентну оригінальній за хімічними властивостями.

Практичне значення одержаних результатів. Практична цінність роботи для вітчизняної економіки та фармацевтичного сектору не викликає сумніву оскільки розроблена та відпрацьована сучасна технологія отримання критично необхідного препарату, особливо в умовах сучасного стану захворюваності на

COVID-19 спричиненої різними варіантами відповідного вірусу, терапія якого у деяких небезпечних для життя пацієнта випадках, вимагає ефективної антикоагулянтної терапії. Важливе значення для збереження навколишнього середовища без сумніву має запропоноване зменшення температури процесу та регенерація метанолу, який є токсичним розчинником та потребуватиме дезактивації. На значущість практичного аспекту роботи вказує її апробація на промислових дільницях АТ «Фармак».

Оцінка змісту дисертації. Дисертаційна робота Бовсуновської Юлії Василівни має поширену для експериментальних робіт хімічного спрямування будову та відповідає вимогам МОН України. Дисертаційна робота, викладена на 160 сторінках машинописного тексту, складається із анотації, вступу, розділів, загальних висновків, списку використаних джерел та додатків. Обсяг основного тексту складає 133 сторінки друкованого тексту. Роботу ілюстровано 27 таблицями та 28 рисунком, 2 схемами. Список використаних джерел містить 113 найменувань, з них 0 кирилицею та 113 латиницею.

У вступі обґрунтовано вибір теми дослідження, наведено зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами; викладено мету і завдання дослідження, наукову новизну і практичну значущість отриманих результатів, описано особистий внесок дисертанта у виконання дисертаційної роботи, перераховано наукові заходи, де проведена апробація результатів роботи, наведено обсяг і структуру дисертації.

У огляді літератури, авторка розглядає Механізм антикоагулянтної дії гепарину та переваги застосування низькомолекулярних гепаринів. Як у історичному аспекті так і при використанні у терапії ускладнень COVID-19. Розглядаються опубліковані дані щодо структурні особливості хімічної будови гепарину та його низькомолекулярного аналогу Еноксапарину та важливість тих чи інших структурних фрагментів олігосахаридів та їх вплив на активність. У огляді літератури приділено увагу методу ЯМР, як одному з ключових для

розробки методик синтезу низькомолекулярних гепаринів, різницю у законодавчих підходах до реєстрації препаратів низькомолекулярних гепаринів у країнах ЄС та США. Також в огляді проаналізовано методи аналізу субстанції Еноксапарин натрію та підходи до «озеленення» промислових хімічних процесів.

У другому розділі, присвяченому дизайну, матеріалам та методам дослідження автор на основі даних літератури обґрунтовує вибір базової методики синтезу. Наводить схематичне представлення етапів дослідження у вигляді «дерева рішень». Тут же наведені методи контролю якості, дані щодо використовуваних матеріалів (розчинники, реагенти, колонки, розчини порівняння тощо), методів та методик дослідження.

У вступі до розділу 3 присвячений власним синтетичним дослідженням, в розділі наводяться аналітичні дані для зразків отриманих в ході оптимізації методу. Наводяться також дані аналізу підходів заміни розчинників з метою озеленення синтезу. Наводитися аналіз підходів та експериментальних даних щодо очищення бензилового естеру гепарину, який є ключовим напівпродуктом для отримання Еноксапарину натрію.

Розділ 4 присвячений підбору умов гідролітичного розщеплення бензилового естеру гепарину з метою отримання зразків Еноксапарину натрію, які б були ідентичні оригінальній субстанції. В результаті проведення експериментів визначено «стандартні» параметри проведення стадії деполімеризації, а саме – співвідношення луг/естер 0,07, температура витримки 62°C, час витримки 1 год. Автором експериментально визнається необхідність синтезу технічного Еноксапарину натрію та неможливість оптимізувати методику без додаткового очищення. Наводяться дані щодо розробленої методики очищення шляхом переосадження із використанням системи вода-метанол. У цьому ж розділі з метою обґрунтування технології очищення наводяться аналітичні дані для отриманих зразків у порівнянні з оригінальними субстанціями. Встановлено, що співвідношення MeOH : H₂O 4:1 не дало

очікуваних результатів в профілі розподілу молекулярної маси, тоді як співвідношення MeOH : H₂O 1:1 навпаки продемонструвало схожість з Clexane.

Розділ 5 містить об'ємні дослідження автора щодо більш детального варіювання параметрів та вплив їх на якість отриманої кінцевої субстанції. Також наведені дані оптимізації методики очищення. В результаті встановлено, що зразки, отримані за визначеними параметрами (співвідношення луг/безиловий естер гепарину 0,06; температура – 57 °C) найбільш відповідають оригінатору на композиційним складом та розподілом молекулярної маси. Встановлено, що співвідношення MeOH : H₂O = 1:1 дозволяє отримати зразки, що краще співставні з діапазонами Clexane® та Lovenox® в кількості основних залишків та профілем розподілу молекулярної маси в області низькомолекулярних залишків. Наведені дані щодо впливу регенерації метанолу на «озеленення» методики.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Дисертаційна робота Бовсуновської Юлії Василівни виконана на належному науковому рівні з достатнім для обґрунтованого формування висновків обсягу даних експериментальних досліджень. Методи, які використовуються у роботі в цілому відповідають поставленим завданням та дозволяють детектувати досягнення результатів. Основні положення дисертаційної роботи сформульовані на основі аналізу отриманих експериментальних даних та не мають протиріччя. Висновки та рекомендації наведені у роботі мають достатні елементи новизни та науково-практичне значення та логічно базуються на даних експерименту.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях. Основні положення дисертаційної роботи викладені у 6 роботах, з яких 3 статті в наукових спеціалізованих виданнях (з них 2 статті у фаховому вітчизняному журналі, рекомендованому МОН України, що реферуєть у базі Scopus та 1 – у фаховому вітчизняному журналі, рекомендованому МОН України) та 3 тез доповідей на конференціях в Україні і закордоном.

Зауваження щодо змісту дисертації. Не дивлячись на загальну позитивну оцінку дисертаційної роботи Бовсуновської Юлії Василівни, у процесі ознайомлення з нею виникло кілька зауважень та запитань.

Зауваження: 1. У дисертації присутні технічні недоліки оформлення роботи, по тексту роботи зустрічаються окремі невдалі стилістичні вирази. Але вини не є суттєвим для сприйняття роботи та не знижують наукової та практичної цінності.

2. Дивною є поява висновку 2 до розділу 2, оскільки він стосується огляду даних літератури, і скоріше за все має вже бути відображеним у розділі 1.

3. Авторка має певну недбалість при оформленні методик у експериментальних частинах розділів. У методиці на стор. 94 не написано чи спостерігалось утворення осаду, його характер тощо, хоча, вірогідно, саме осад у подальшому відфільтровували. Методика на стор. 95 вказує, що «ступінь етерифікації ... становив 13,3%». Чи це означає, що реакція проходить лише на 13,3%? До методики на сторінці 106, де вказано, що необхідно «нейтралізувати додаванням розведеної соляної кислоти», краще було вказати чітку концентрацію кислоти та рН до якого доводили реакційну суміш для формування осаду.

4. На сторінці 81 стверджується, що «Для детальної структурної характеристики одержаних за різних умов зразків Еноксапарину натрію аналіз проводили фахівці інституту Ronzoni (Італія) методами 2D-NMR (Heteronuclear single quantum coherence spectroscopy)», але на жаль в обговоренні результатів по тексту дисертації далі авторка не приділяє методу HSQC достатньої уваги. Роботу очевидно би прикрасили і виміряні в ході цього експерименту спектри ЯМР ^{13}C .

Відповідність дисертації вимогам, що висуваються до дисертації на здобуття ступеня доктора філософії. Дисертація Бовсуновської Юлії Василівни за темою «Стандартизація підходів до синтезу субстанції Еноксапарину натрію» є завершеним науковим дослідженням, в якому отриманні нові науково

обґрунтовані результати. Здобутки дисертаційного дослідження становлять вагомий внесок у розв'язання наукової проблеми щодо дослідження факторів, які впливають на структурну симілярність Еноксапарину натрію та визначено технологічні параметри синтезу, які дозволяють наблизити Еноксапарин натрію до оригінальних Clexane® та Lovenox®. У дисертаційній роботі не виявлено академічного плагіату.

З усього викладеного вище можна зробити висновок про те, що дисертаційна робота «Стандартизація підходів до синтезу субстанції Еноксапарину натрію» є закінченою науковою працею, в якій досягнута основна мета та вирішено задачі дослідження, за актуальністю, новизною, методичними підходами, науковою та практичною значимістю отриманих результатів 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 автор, Бовсуновська Юлія Василівна, заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 266 «Фармація, промислова фармація».

Рецензент:

професор закладу вищої освіти
кафедри фармацевтичної хімії,
доктор фармацевтичних наук, професор

Сергій ВЛАСОВ

Підпис професора ЗВО Власова С.В. підтверджую:
начальник відділу кадрів



Орина ПРИСІЧ

18.01.2024