

Рішення
спеціалізованої вченої ради
про присудження ступеня доктора філософії

Спеціалізована вчена рада ДФ 64.605.074 Національного фармацевтичного університету, м. Харків

_____ прийняла рішення

про присудження ступеня доктора філософії галузі знань 22 – Охорона здоров'я

на підставі прилюдного захисту дисертації "Стандартизація підходів до синтезу субстанції Еноксапарину натрію"

за спеціальністю 226 – Фармація, промислова фармація

" 14 " лютого _____ 2024 року.

Бовсуновська Юлія Василівна _____ 1994 року народження,

громадянка України _____,

освіта вища: закінчила у 2018 році Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

за спеціальністю Фармація

Тимчасово не працює.

Дисертацію виконано у Національному фармацевтичному університеті, МОЗ України, м. Харків

Науковий керівник (керівники) Георгіянт Вікторія Акопівна, доктор фармацевтичних наук, професор, Національний фармацевтичний університет, завідувач кафедри фармацевтичної хімії

Здобувач має 6 наукових публікацій за темою дисертації, з них - стаття у періодичних наукових виданнях інших держав, 3 статті у наукових фахових виданнях України, - монографія (зазначити три наукові публікації):

1. Obtaining the substance enoxaparin sodium equivalent to the original Clexane® and Lovenox®. Selection of technological parameters of the key stage of the synthesis / Bovsunovska, Y. et al. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2023. Vol. 2 (42), P. 46-56.

2. Bovsunovska, Y., Rudiuk, V., Georgiyants, V.. "Greening" of the industrial technology of enoxaparin sodium synthesis. *ScienceRise:Pharmaceutical Science*. 2023. Vol. 5 (45), P. 81–89.

3. Obtaining the Enoxaparin Sodium Substance Equivalent to the Original Clexane® and Lovenox®. The Selection of Technological Parameters and Optimization of the "Greenness" of the Purification Stage/ Bovsunovska, Y. V. et al. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*. 2023. Vol. 21 (3), P. 38–49.

У дискусії взяли участь голова і члени спеціалізованої вченої ради та присутні на захисті фахівці

- Северіна Г. І., доктор фармацевтичних наук, Національний фармацевтичний університет,

кафедра фармацевтичної хімії, професор закладу вищої освіти, **позитивний із зауваженнями:**

1. Ст. 50, на рис.2.1 та рис. 4.1 зі схемою синтезу Еноксапарину натрію в останній стадії зазначено використання пероксиду гідрогену, тоді як далі в таблиці 2.1 серед реагентів не вказаний, як і в подальших методиках синтезу та жодним чином не обговорюється в тексті.
 2. Ст. 82 у другому розділі одним з висновків є «...обґрунтовано використання розчинників, що використовуються у процесі», на жаль, в самому розділі обґрунтування вибору розчинників не наводиться, обговорення токсичності та властивостей розчинників наведено у розділі 3.
 3. Ст. 92 рис. 3.5 на спектрі ^1H ЯМР зображений синглетний сигнал близько 2,04 м.ч., інтегральна інтенсивність якого в різних зразках складає 0,50-0,52 і віднесена автором до метильної групи ацетильного фрагменту гепарину, що не виглядає коректним.
 4. В методиках синтезу в експериментальних частинах не вказано кількість моль речовин, якщо для високомолекулярного гепарину це зрозуміло, то для інших речовин варто було б вказати, або хоча б вказати масове співвідношення як це подано у розділі 3.
 5. Не зазначені виходи продуктів реакції, зокрема бензетонієвої солі гепарину (ст. 94), технічного Еноксапарину натрію (ст. 106).
- Власов С. В., доктор фармацевтичних наук, Національний фармацевтичний університет, кафедра фармацевтичної хімії, професор закладу вищої освіти, **позитивний із зауваженнями:**
 1. У дисертації присутні технічні недоліки оформлення роботи, по тексту роботи зустрічаються окремі невдалі стилістичні вирази. Але вони 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 .
 - Лесик Р. Б., доктор фармацевтичних наук, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра органічної, біоорганічної та фармацевтичної хімії, завідувач, **позитивний із зауваженнями:**
 1. На мою думку, в розділі 1 відсутня інформація щодо відомих на сьогодні всіх методів синтезу еноксапарину натрію та їх модифікація.
 2. У роботі (розділ 2) доцільно було б привести дані щодо показників якості (або результатів вхідного контролю) гепарину, що був використаний для напрацювання зразків.

3. При дослідження впливу часу витримки при синтезі бензетонієвої солі (розділ 3) дисертантка обмежилась інтервалом 4-6 годин. Оскільки при 4 годинах витримки було одержано позитивні результати щодо виходу та якості напівпродукту, слід було продовжити дослідження у бік зменшення часу витримки, що узгоджується з принципами зеленої хімії. Це ж стосується і часу синтезу бензилового естеру гепарину.
 4. Для більш коректної оцінки недоліків/переваг досліджуваних параметрів синтезу слід наводити для всіх зразків не тільки якісні показники, а й виходи.
 5. Для оцінки ступеню естерифікації доцільно разом з іншими методами використовувати метод спектроскопії ^{13}C ЯМР, який може показати пряме співвідношення естерифікованих та неестерифікованих карбоксильних груп.
 6. У роботі зустрічаються поодинокі друкарські помилки.
- Логойда Л. С., доктор фармацевтичних наук, Тернопільський національний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського, кафедра фармацевтичної хімії, завідувач, **позитивний із зауваженнями**:
 1. В розділі 2 не вказано об'єкти для дослідження (вихідні речовини, ЛФ, стандарти і т.д.) та не все використовуване обладнання зазначено.
 2. Не зрозуміло, що авторка хотіла показати в розділі 2.2 – дизайн чи методологію дослідження.
 3. В розділі 2 наводиться посилання на Європейську фармакопею, але його немає в списку використаних джерел.
 4. На мою думку, використання підходів «Quality by Design» значно полегшило роботу та зменшило кількість дослідів.
 5. В роботі зустрічаються окремі друкарські помилки, кальки з іноземних термінів.
 - Рудюк В. В., АТ «Фармак», лабораторія синтезу АФІ, начальник, **позитивний без зауважень**;
 - Сидоренко Л. В., доктор фармацевтичних наук, Національний фармацевтичний університет, кафедра фармацевтичної хімії, професор закладу вищої освіти, **позитивний без зауважень**.

Результати відкритого голосування:

"За" 5 членів ради,
"Проти" немає членів ради

На підставі результатів відкритого голосування спеціалізована вчена рада присуджує
Бовсуновській Юлії Василівні

ступінь доктора філософії з галузі знань 22 – Охорона здоров'я

за спеціальністю 226 – Фармація, промислова фармація

Голова спеціалізованої
вченої ради



Людмила СИДОРЕНКО