

ВІДГУК

офіційного опонента – завідувача кафедри фармацевтичної хімії Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, доктора фармацевтичних наук, професора Логойди Лілії Святославівни на дисертаційну роботу Бовсуновської Юлії Василівни на тему «Стандартизація підходів до синтезу субстанції Еноксапарину натрію», подану у спеціалізовану вчену раду ДФ 64.605.074 Національного фармацевтичного університету, що утворена для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація»

Актуальність теми. Якість лікарського засобу залежить від багатьох факторів. Основним та визначальним є якість активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ). На сьогодні основним постачальником АФІ є Китай, що створює певні незручності в логістиці, особливо в період пандемій. Тому перед українськими виробниками лікарських засобів стоїть непросте завдання, яке полягає в розробці та масштабуванні синтезу АФІ в промислових умовах. Останнім часом фармацевтичні корпорації для синтезу АФІ широко застосовують принципи «зеленої» хімії, що дозволяє зменшити негативні наслідки виробництва на навколишнє середовище. Еноксапарин натрію є ефективним лікарським засобом з групи прямих антикоагулянтів, що набув критичної важливості з виникненням пандемії SARSCoV-2.

Виходячи з вищенаведеного, представлена дисертаційна робота Бовсуновської Юлії Василівни є, безумовно, актуальною, оскільки присвячена дослідженню факторів, що впливають на симілярність субстанції Еноксапарин натрію до оригінальних субстанцій Clexane® та Lovenox® (Sanofi-Aventis).

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота виконана згідно з планами науково-дослідної роботи Національного фармацевтичного університету «Органічний синтез та аналіз БАР, розробка лікарських засобів на основі синтетичних та напівсинтетичних субстанцій» (номер державної реєстрації 0114U000943).

Наукова новизна одержаних результатів. В дисертаційній роботі представлено комплексне дослідження кореляції між технологічними параметрами синтезу напівпродуктів і готової АФІ Еноксапарин натрію та показниками якості субстанції, що описані у фармакопейній монографії. Авторкою вперше окреслено вплив параметрів технологічного процесу на внутрішньоструктурні характеристики субстанції. Авторкою напрацьовано понад 300 зразків Еноксапарину натрію та його напівпродуктів з різною варіацією параметрів синтезу та очищення.

Вперше описано можливості здійснення промислового синтезу та очистки Еноксапарину натрію і його напівпродуктів з позицій принципів «зеленої» хімії,

запропоновано алгоритм вибору умов синтезу з метою отримання продукту, еквівалентного за хімічними властивостями оригінальному.

Практичне значення одержаних результатів. В результаті проведених експериментальних досліджень авторкою представлено стандартизовані підходи до розробки та масштабування синтезу Еноксапарину натрію в промислових умовах, що є надзвичайно важливим для розвитку вітчизняного виробництва. При виконанні експериментальних досліджень авторкою враховано принципи «зеленої» хімії та доведено доцільність скорочення часу синтезу бензетонієвої солі гепарину з 6 год до 4 год, бензилового естеру гепарину з 25 год до 22 год, зменшення температури синтезу технічного Еноксапарину з 62 °С до 57 °С, можливість використання регенованих розчинників, таких як метанол, що має великі переваги, а саме екологічнобезпечність та економічність синтезу.

Оптимізовану методику синтезу Еноксапарину апробовано на промислових дільницях АТ «Фармак» (акт впровадження від 14.09.2023 р.).

Результати досліджень впроваджено в науково-педагогічний процес профільних кафедр закладів вищої освіти України, що підтверджено актами впровадження.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій дисертації, їх достовірність. Експериментальні дослідження виконані на високому науковому рівні. Це забезпечено використанням сучасних методів дослідження, великою кількістю повторних експериментальних досліджень, підтвердженням достовірності та коректності результатів відповідними методами математичної статистики. Наукові положення, висновки і рекомендації, сформульовані в дисертаційній роботі, є достатньо обґрунтованими і достовірними.

Повнота викладення дисертації в опублікованих працях. За матеріалами дисертації опубліковано 6 наукових праць, з них 3 статті (2 статті у фахових наукових виданнях, що індексуються наукометричною базою *Scopus*, 1 стаття у фаховому виданні категорії Б), 3 публікації в матеріалах вітчизняних і міжнародних конгресів та конференцій.

Оцінка структури та змісту дисертації. Дисертація оформлена згідно з Вимогами до оформлення дисертації, затвердженими наказом Міністерства освіти та науки № 40 від 12.01.2017 р. Робота викладена на 160 сторінках, складається з анотації, вступу, п'яти розділів, висновків, списку використаних джерел, що містить 113 найменування (всі 113 латиницею), додатків. Робота ілюстрована 27 таблицями, 28 рисунками, 2 схемами.

У **першому розділі** представлено сучасний стан і проблеми дослідження, що стосуються методів синтезу Еноксапарину натрію. Авторкою описано механізми дії, використання та переваги низькомолекулярних гепаринів над нефракціонованим гепарином, хімічну структуру гепарину та його низькомолекулярного аналогу Еноксапарину, наукові підходи до детермінації еквівалентності генеричних низькомолекулярних гепаринів з оригінальними

продуктами, методи аналізу субстанції Еноксапарин натрію, стратегії «озеленення» методики синтезу Еноксапарину натрію.

У **другому розділі** описано методологію дослідження та основні етапи дослідження, що включали вибір методики синтезу Еноксапарину для подальшого опрацювання, вибір критичних з огляду на якість кінцевого АФІ технологічних параметрів, вибір параметрів та реагентів, зміна яких сприятиме «озелененню» методики, синтез зразків згідно дизайну та аналіз за нормативними документами.

В даному розділі авторкою представлено «Дерево рішень» при оптимізації методики синтезу Еноксапарину натрію та описано методики контролю якості отриманих зразків.

Третій розділ присвячено синтезу напівпродуктів Еноксапарину натрію. На даному етапі авторкою проаналізовано технологічні параметри та обрано найбільш критичні для якості напівпродуктів параметри та з позицій принципів «зеленої» хімії, проведена їх варіація. Авторкою встановлено, що коливання обраного критичного параметру - часу витримки реакційних мас в процесі синтезу напівпродуктів - не впливає на якість та композиційний склад молекули Еноксапарину, тому було обрано найменший час, що сприяє «озелененню» методики. Час витримки реакційної маси на стадії утворення бензетонієвої солі гепарину зменшено з 6 год до 4 год, що дало змогу скоротити виробничий цикл. На стадії утворення бензилового естеру гепарину без зміни якості напівпродукту зменшено час витримки реакційної маси з 25 год до 22 год, що суттєво скоротило виробничий цикл та енергозатрати. На етапі очищення бензилового естеру гепарину була імплементована регенерація метилового спирту, завдяки чому авторці вдалося зменшити показник E-фактору з 131,4 до 96,4.

Четвертий розділ присвячено вибору «стандартних умов» синтезу та очищення Еноксапарину натрію. Авторкою обрано технологічні параметри синтезу стадії деполімеризації, які вважаються критичними з огляду на кількісний та якісний склад молекули – час витримки, кількість лугу та температура реакційної маси. В результаті проведення експериментальних досліджень авторкою встановлено «стандартні» параметри проведення стадії деполімеризації, а саме – співвідношення луг/естер 0,07, температура витримки 62°C, час витримки 1 год. 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 препаратом Сlexane.

П'ятий розділ присвячено оптимізації стандартних умов синтезу та очищення Еноксапарину натрію. Експериментальним шляхом визначено технологічні параметри ключової стадії синтезу Еноксапарину натрію – співвідношення луг/естер та температура реакційної маси. Зразки, які були одержані за визначеними параметрами (співвідношення луг/безиловий естер гепарину 0,06; температура – 57 °C) найбільш відповідають оригінатору на композиційним складом та розподілом молекулярної маси. Авторкою визначено оптимальний час витримки реакційної маси 1,5-2 год в процесі напрацювання технічного Еноксапарину натрію. Експериментальним шляхом вдалося встановити вплив співвідношення розчинників на стадії очищення технічного

Еноксапарину на композицію молекули та розподіл олігосахаридних фракцій. Співвідношення MeOH : H₂O=1:1 дає змогу одержати зразки, що краще співставні з діапазонами Clexane® та Lovenoх® в кількості основних залишків та профілем розподілу молекулярної маси в області низькомолекулярних залишків. Показником ефективності методики стадії очищення Еноксапарину натрію з огляду на екологічнобезпечність є E-фактор, який вдалося зменшити з 14 до 5.25 шляхом регенерації метанолу.

Висновки добре сформульовані і відповідають поставленим завданням і змісту дисертаційної роботи.

Під час рецензування дисертації та публікацій здобувачки порушень академічної доброчесності (фабрикації, фальсифікації) виявлено не було.

Зауваження щодо змісту та оформлення дисертації. Дисертаційна робота написана сучасною науковою мовою, логічно викладена та добре структурована. Загальна оцінка роботи безумовно є позитивною. Проте поряд з позитивними характеристиками дисертації варто відмітити деякі зауваження:

1. В розділі 2 не вказано об'єкти для дослідження (вихідні речовини, ЛФ, стандарти і т.д.) та не все використосуване 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 б полегшило роботу та зменшило кількість дослідів.
5. В роботі зустрічаються окремі друкарські помилки, кальки з іноземних термінів.

Запитання:

1. Чи проводили Ви біофармацевтичні дослідження отриманого Вами Еноксапарину натрію?
2. Які саме інструменти Ви використовували для оцінки «озеленення»?

Наведені зауваження і запитання носять характер наукової дискусії і жодним чином не впливають на високу оцінку дисертаційної роботи.

Рекомендації щодо використання результатів дослідження.

Запропоновані стандартизовані підходи до розробки та масштабування синтезу Еноксапарину натрію в промислових умовах мають важливе значення для розвитку вітчизняного виробництва, а також можуть застосовуватися як приклад екологічної безпечної та економічно вигідної стратегії при розробці та масштабуванні синтезу інших АФІ в промислових умовах українського виробника.

Висновок. За результатами аналізу дисертаційної роботи Бовсуновської Юлії Василівни на тему «Стандартизація підходів до синтезу субстанції Еноксапарину натрію», наукових публікацій, в яких висвітлені основні її положення, можна зробити висновок, що за обсягом проведених досліджень, актуальністю, науковою новизною, практичною значимістю, ступенем обґрунтованості наукових положень та висновків 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 авторка, Бовсуновська Юлія Василівна, заслуговує на присудження ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація» галузі знань 22 «Охорона здоров'я».

Офіційний опонент:

завідувач кафедри фармацевтичної хімії

Тернопільського національного медичного університету

імені І.Я. Горбачевського МОЗ України

доктор фармацевтичних наук, професор

Лілія ЛОГОЙДА



Логойда Л.С.
завіряю

Директор з кадрових питань
Тернопільського національного
медичного університету