ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Васильева Никиты Алексеевича «Физико-химические свойства многокомпонентных молекулярных кристаллов фармацевтического назначения на основе производных бензимидазола и триазола», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия

Большая часть лекарственных средств содержит активные фармацевтические ингредиенты, представляющие собой соединения плохо растворимые в воде, что обуславливает их низкую биодоступность. Производные бензимидазола и триазола относятся к этому классу соединений и повышение их биодоступности является актуальной и современно проблемой. Диссертационная работа Васильева Н.А. посвящена решению данной проблемы с использованием подхода через образование многокомпонентных кристаллов с хорошо растворимыми молекулами коформеров, разрешенных для использования в фармацевтике.

Цель диссертационного исследования автор ставит скрининг, получение и исследование новых многокомпонентных молекулярных кристаллов на основе производных бензимидазола и триазола, а также установление закономерностей и характерных особенностей влияния модификации молекулярной структуры и кристаллического окружения на физико-химические свойства, определяющие растворимость активных фармацевтических ингредиентов. Поставленная цель соответствует одному из возможных вариантов решения проблемы повышения биодоступности.

Для достижения поставленной цели соискателем были сформулированы и успешно выполнены задачи, в полной мере соответствующие достижению цели исследования. Основные из них: скрининг и получение многокомпонентных кристаллов на основе производных бензимидазола и триазола, изучение их строения и кристаллической структуры, получение термодинамических характеристик их образования, исследование влияния сокристаллизации на их значимые для фармацевтики физико-химические свойства, изучение кинетики растворения и влияние на антигельминтные свойства.

Методы и подходы к решению поставленных задач опираются на теоретические и экспериментальные приемы, основанные на опыте и знаниях ведущих отечественных и зарубежных научных групп, работающих в области физической и фармацевтической химии. Методология включает в себя предварительный дизайн, получение результатов и их последующий анализ и обобщение. Для решения поставленных задач использован широкий спектр современных физико-химических методов анализа, включая рентгеноструктурный, рентгенофазовый и термогравиметрический анализы, дифференциальная сканирующая калориметрия, оптическая термомикроскопия, ИК- спектроскопия, ВЖХ и т.д. Для обработки результатов использованы необходимые статистические методы.

Тщательно проведенный литературный обзор позволил автору адекватно выбрать цель исследования, определится с перечнем задач и необходимыми для этого методами исследования.

В ходе работы автором были разработаны методики и получены ранее неизвестные многокомпонентные кристаллы этих соединений и впервые изучены их свойства с привлечением широкого спектра современных физико-химических методов. Расшифрована кристаллическая структура соединений и проведён их сравнительный анализ. Все впервые полученные кристаллографические данные внесены в Кембриджскую базу структурных данных. Также экспериментально (*in vitro - in vivo*) доказано, что полученные многокомпонентные кристаллы на основе производных бензимидазола или триазола обладают значительно более высокой биодоступностью и биологической активностью.

Кроме экспериментальных результатов, автором было предпринято теоретическое исследование термодинамики образования изучаемых многокомпонентных кристаллов. Получена важная корреляция между изменением свободного объёма и термодинамическими параметрами образования многокомпонентных кристаллов, которая позволяет прогнозировать свойства многокомпонентных кристаллов.

В качестве замечания следует отметить, что в автореферате не указано, каким именно методом функционала плотности была рассчитаны термодинамические параметры образования многокомпонентных кристаллов и барьеры конформационных переходов. Данное замечание не является принципиальным.

Основываясь на данных, представленных в автореферате, можно считать, что представленное исследование выполнено на высоком научном уровне, цель исследования достигнута и решены все необходимые для этого задачи, ранее поставленные автором. Результаты изложены в доступной форме. Достоверность результатов не вызывает сомнений и подтверждена воспроизводимостью и использованием различных современных физико-химических методов. Следует отметить умение соискателем решать поставленные задачи. В ходе обсуждения результатов автор проводит сравнение с современными литературными данными, большое внимание уделяется доказательной базе и обоснованию полученных результатов. Выводы, сделанные автором полностью адекватны поставленным задачам и целям исследования.

В результате выполнения работы внесен значительный вклад в развитие дизайна многокомпонентных молекулярных кристаллов с заданными свойствами. Полученные научные результаты вносят вклад в развитие фармацевтической, медицинской и физической химии.

Диссертационная работа имеет высокое практическое значение, поскольку полученные соединениями обладают улучшенными характеристиками и перспективны для создания на их основе эффективных лекарственных форм с уникальными свойствами. Создание растворимых и биодоступных лекарственных форм препаратов нового поколения имеет существенное значение для развития

страны. Материалы диссертации хорошо апробированы и доложены на международных и всероссийских конференциях, а также опубликованы в 5 статьях первого квартиля Web of Science и Scopus и входят в перечень ВАК Российской Федерации для публикации материалов кандидатской диссертации.

Считаем, что представленная диссертация полностью удовлетворяет требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук в соответствии с Положением о присуждении ученых степеней (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 в действующей редакции), а ее автор, Васильев Никита Алексеевич заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия.

Ведущий научный сотрудник отдела фармацевтических разработок компании Общество с ограниченной ответственностью «Инновационные Фармакологические Разработки» (ИФАР), к.х.н., Бондарев Александр Александрович

Генеральный директор
Исследовательского Центра «ИФАР»,
д.м.н., профессор Хазанов Вениамин Абрамович

почтовый адрес: 634021 г. Томск, ул. Елизаровых, 79/4,
Тел: 8 (3822) 24-87-13, mail@iphar.ru, http://www.iphar.ru/

Подписи Бондарева А.А. и Хазанова В.А. заверяю
специалист по кадрам
Иванова

Адрес: 634021, Томская область, г. Томск, ул. Елизаровых 79/4
Телефон: +7 (3822) 24-87-13
Электронный адрес: mail@iphar.ru
Дата «31» мая 2024