

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации **Белова Константина Васильевича** «**Конформационные равновесия молекул лидокаина и ряда фенаматов в насыщенных растворах в среде сверхкритического диоксида углерода**», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия.

Работа **Белова К. В.** посвящена исследованию конформационных равновесий малых молекул ряда фенаматов, обладающих конформационно-определяемым полиморфизмом, и лидокаина в среде сверхкритического диоксида углерода. В работе проведено определение параметров структуры малых молекул ряда фенаматов, обладающих конформационно-определяемым полиморфизмом, и лидокаина с привлечением методов спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР).

Актуальность работы определяется тем, что полиморфный скрининг является необходимым этапом создания лекарственных соединений, поскольку позволяет минимизировать риск вывода на рынок лекарственного соединения в метастабильной полиморфной форме. С другой стороны, известно, что для малых молекул характеристические времена вращательной корреляции (τ_c) находятся в диапазоне от 10^{-9} до 10^{-8} сек., при этом значение $\omega\tau_c \approx 1$, где ω – циклическая частота спектрометра. При таких значениях интенсивность сигнала NOE находится вблизи нуля, что затрудняет анализ спектральных данных, поэтому чрезвычайно **актуальны** разработки экспериментальных методик, которые позволяют преодолеть существующие ограничения. В части **научной новизны** необходимо отметить, что в диссертационной работе **Белова К. В.** предложена специальная методика, позволяющая преодолеть существующие ограничения метода NOESY: добавление 2 мол. % дейтерированного диметилсульфоксида (ДМСО- d_6) позволяет изменить времена вращательной корреляции, увеличить интенсивность сигналов NOESY и установить параметры пространственной структуры молекул фенаматов. С помощью предложенных в диссертационной работе **Белова К. В.** подходов получены **новые** экспериментальные данные ЯМР с целью определения долей групп конформеров объектов исследования в среде сверхкритического флюида. На примере лидокаина показано, что предложенная методика позволяет проводить количественную оценку конформационного равновесия малых молекул. При этом, ошибка в расчетах **не превышает** погрешности эксперимента NOESY ($\pm 5\%$), а значения идентичны, полученным в среде $scCO_2$ при аналогичных параметрах состояния, что подтверждается результатами ИК-спектроскопии.

В части **практической значимости диссертационной работы** следует отдельно отметить, что полученные результаты, дают представление о конформационных равновесиях молекул фенаматов в среде


сверхкритического CO₂-флюида и могут быть применены в будущем с целью создания твердых форм с заданными свойствами. Такие формы позволят эффективно уменьшить побочные действия фенаматов, тем самым вернув их на фармацевтический рынок.

Достоверность и обоснованность полученных результатов обеспечивается использованием самого современного ЯМР – инструментария и подтверждается 10 статьями по теме в рецензируемых журналах, индексируемых в международных базах научного цитирования Web of Science и Scopus, также в тезисах 8 докладов, опубликованных в сборниках трудов конференций различного уровня.

На основании сказанного выше считаю, что диссертационная работа **Белова К. В.** на тему «**Конформационные равновесия молекул лидокаина и ряда фенаматов в насыщенных растворах в среде сверхкритического диоксида углерода**» выполнена на высоком научном уровне, по своей актуальности, научной новизне и практической значимости полностью соответствует всем требованиям пунктов 9-11, 13, 14 Положения о присуждении ученых степеней (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 в действующей редакции), а ее автор, **Белов Константин Васильевич**, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия.

06.09. 2024

Борисенко Николай Иванович



доктор химических наук, главный научный сотрудник ЮФУ, зав. лаб. «Суб- и суперкритических флюидных технологий» НИИ ФОХ ЮФУ, 344090, г. Ростов-на-Дону, пр. Стачки 194/2, тел. 8 (863) 297-52-07, e-mail: niborisenko@sfnu.ru.

