

Отзыв

на автореферат диссертации Гарибян Анны Арташовны «Влияние циклодекстринов, полисорбатов и органических полимеров на физико-химические свойства барицитиниба», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия

Многие из разрешенных к клиническому применению лекарственных препаратов обладают низкой растворимостью в физиологических жидкостях, что сужает терапевтическое окно, повышает риски проявления побочных эффектов и снижает эффективность химиотерапии. В связи с этим ведутся интенсивные исследования с целью увеличить равновесную концентрацию фармацевтических средств в растворах, в том числе, с применением различных солюбилизаторов, таких как циклодекстрины, органические полимеры и пр. В качестве объекта исследования, чью растворимость необходимо повысить, в настоящей работе выбран барицитиниб, иммуномодулятор нового поколения, применяемый при аутоиммунных заболеваниях и некоторых вирусных инфекциях. Таким образом, работа Гарибян А.А. является актуальной.

Для достижения поставленной цели – установления основных закономерностей влияния структуры и свойств различных классов солюбилизаторов на взаимодействия с барицитинибом и изменение его фармакологически значимых физико-химических свойств, в работе впервые проведены эксперименты по установлению зависимости растворимости препарата от величины рН среды, а также от природы и строения различных циклодекстринов и высокомолекулярных соединений. Исследовалась не только растворимость, но и трансмембранная проницаемость барицитиниба в присутствии солюбилизаторов, что также является важным с точки зрения фармакологии. Теоретическая и практическая значимость работы очевидна.

В рецензируемой научно-квалификационной работе содержится решение научной задачи, имеющей важное значение для физической химии, а именно исследованы межчастичные взаимодействия в растворах малой молекулы (барицитиниба) и высокомолекулярных солюбилизаторов, процессы мицеллообразования, а также определены термодинамические характеристики молекулярного комплексообразования.

Автором опубликовано 5 статей в международных рецензируемых научных журналах из Перечня ВАК, 3 из которых относятся к первому квартилю, что свидетельствует о достаточной полноте опубликования материалов диссертации в научной периодике. Результаты, полученные в ходе выполнения диссертационного

исследования, прошли достойную апробацию на конференциях различного уровня, в т.ч. международного. Автореферат, в целом, написан хорошим языком.

Имеются некоторые уточняющие вопросы и небольшие замечания:

1. На с. 3 автореферата приводится утверждение «По имеющимся в литературе данным, барицитиниб плохо растворим в воде, его абсолютная биодоступность не превышает 79%». Разве это маленькая биодоступность?
2. На диаграмме долевого распределения частиц (рис. 3.2) линии тренда должны проходить через точки, соответствующие равновесному составу при конкретных значениях pH.
3. Для подтверждения достоверности констант протонирования, определенных автором из данных по растворимости в широком диапазоне величин pH, было бы нагляднее привести сопоставление рассчитанных и экспериментальных значений $\lg S$, не ограничиваясь только начальной точкой.
4. Ситуация, в которой константа равновесия не зависит от температуры, характерна больше для карбоновых кислот. Изменение энтальпии при протонировании атомов азота (а в барицитинибе, насколько я понимаю, других возможностей для протонирования и нет), обычно достаточно велико и имеет отрицательный знак. С чем автор мог бы связать незначительный температурный коэффициент констант кислотной диссоциации барицитиниба?
5. Возникает вопрос по материалу, изложенному на с. 104, 105 диссертации. Насколько я понял, сдвиг резонансов в одномерном спектре ^1H ЯМР барицитиниба свидетельствует о связывании препарата внутри мицелл, в то время как DOSY-эксперимент продемонстрировал незначительное снижение коэффициентов диффузии барицитиниба и, следовательно, отсутствие связывания препарата внутри мицелл?
6. Отмеченный на с. 105 диссертации феномен усиления самосборки мицелл при повышении температуры, насколько я понимаю, также является необычным – как правило, усиление теплового движения скорее способствует разрушению агрегатов.
7. Вопрос по выводу 7, который констатирует что повышение растворимости за счет применения солубилизатора одновременно означает снижение мембранной проницаемости из-за больших размеров комплекса по сравнению с несвязанным препаратом. Что, в итоге, произойдет с биодоступностью: увеличится, уменьшится, не изменится?

