

ОТЗЫВ

официального оппонента

на диссертацию Гарибян Анны Арташовны «ВЛИЯНИЕ ЦИКЛОДЕКСТРИНОВ, ПОЛИСОРБАТОВ И ОРГАНИЧЕСКИХ ПОЛИМЕРОВ НА ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА БАРИЦИТИНИБА» на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия

Диссертационная работа Гарибян А.А. посвящена исследованию актуальной проблемы современной физической химии: установлению основных закономерностей влияния структуры солюбилизаторов различных классов на их взаимодействие с барицитинибом и изменение фармакологически значимых физико-химических свойств этого лекарства. Решение этой проблемы позволяет оценивать возможность использования изученных солюбилизаторов в качестве средств селективной доставки лекарств с низкой биодоступностью, исключающих преждевременную деградацию лекарств и снижающих возникновение побочных эффектов.

Диссертационная работа написана на 190 страницах, содержит введение, 3 главы с литературным обзором, экспериментальной частью и обсуждением результатов, заключение, 25 таблиц и 104 рисунка, список сокращений и условных обозначений, список из 293 ссылок на литературные источники и публикации автора по теме диссертации.

Глава 1 «Литературный обзор» содержит информацию о структуре и физико-химических свойствах барицитиниба, о способах оптимизации этих свойств, о солюбилизаторах и системах доставки, с помощью которых можно улучшить растворимость барицитиниба в водных средах, включая полиэтиленгликоли и поливинилпирролидоны, плуроники, полисорбаты, циклодекстрины, металлоорганические каркасы различной структуры, в том числе на основе циклодекстринов.

В главе 2 «Экспериментальная часть» даны сведения об используемых материалах и методиках физико-химического анализа и физических методах исследования, включая метод изотермического насыщения, определение стехиометрии комплексов включения, капиллярный электрофорез, ^1H ЯМР спектроскопию, динамическое и статическое светорассеяние, определение поверхностного натяжения, определение коэффициентов мембранной проницаемости, а также описание выполненного синтеза и характеристики циклодекстринсодержащих металлоорганических каркасов и их соединений включения с барицитинибом.

В Главе 3 «Обсуждение результатов» приведены полученные данные о растворимости барицитиниба в водных растворах при разных температурах и рассчитанные на их основе термодинамические параметры растворения, результаты сравнительного изучения фармакологически значимых свойств в присутствии

солюбилизаторов различной природы и строения: растворимости и мембранной проницаемости барицитиниба для полиэтиленгликолей и поливинилпирролидонов с разной степенью полимеризации, плуроников, полисорбатов, природных и модифицированных циклодекстринов, а также металлоорганических каркасов на основе циклодекстринов. Для полиэтиленгликолей, поливинилпирролидонов, плуроников, полисорбатов, обсуждаются полученные данные о влиянии солюбилизатора на растворимость и трансмембранный перенос барицитиниба, энтропию и энтальпию переноса лекарства из фосфатного буфера в раствор солюбилизатора. Для природных и модифицированных циклодекстринов получены данные об эффективности солюбилизации барицитиниба, электрофоретической подвижности, мембранной проницаемости, термодинамических параметров образования комплексов с этим лекарством, а также о расположении молекул барицитиниба в комплексах на основе данных ^1H ЯМР спектроскопии. Для металлоорганических каркасов на основе циклодекстринов, синтезированных по литературной методике и по методике, разработанной автором диссертации, измерены изотермы сорбции/десорбции азота и определены величины удельной поверхности, сорбционная емкость по отношению к барицитинибу и кинетические параметры его высвобождения из соединений включения.

Результаты работы отличаются **новизной**: Впервые измерена растворимость барицитиниба в буферных растворах в зависимости от pH и температуры, определены термодинамические параметры этого процесса растворения для лекарственного вещества в нейтральном, протонированном и депротонированном виде. Впервые определены термодинамические параметры солюбилизации барицитиниба полиэтиленгликолями и поливинилпирролидонами разной степени полимеризации, плурониками и полисорбатами разного строения в фосфатном буферном растворе с физиологическим значением pH, а также термодинамические параметры комплексообразования барицитиниба с природными, модифицированными, димерными и полимерными циклодекстринами, получены данные о расположении молекул барицитиниба при его связывании с органическими полимерами, полисорбатами и циклодекстринами, установлена роль структурных особенностей солюбилизаторов (степени полимеризации/ олигомеризации) при солюбилизации исследуемого лекарства. Установлено, что повышение растворимости барицитиниба в присутствии солюбилизаторов различных типов сопровождается понижением коэффициента мембранной проницаемости. Впервые описаны процессы сорбции/десорбции барицитиниба на пористых металлоорганических каркасах разного строения, образованных биологически активными катионами металлов и природными циклодекстринами.

Результаты диссертационной работы обладают **практической значимостью**: Среди изученных полиэтиленгликолей, поливинилпирролидонов разной степени полимеризации, плуроников и полисорбатов, а также циклодекстринов различного

строения выявлены наиболее эффективные солюбилизаторы барицитиниба в буферных растворах с физиологическим значением pH. Показано, что металлорганические каркасы на основе циклодекстринов могут использоваться как системы доставки барицитиниба, позволяющие существенно повысить растворимость и скорость растворения барицитиниба, а также обеспечить оптимальную кинетику высвобождения этого лекарства. Результаты, полученные в диссертационной работе, могут быть полезными для создания новых лекарственных форм барицитиниба с улучшенными свойствами.

Результаты диссертационной работы Гарибян А.А. имеют **теоретическую значимость**. Выявлены закономерности в соотношении растворимости и коэффициентов мембранной проницаемости барицитиниба в присутствии изученных полиэтиленгликолей, поливинилпирролидонов разной степени полимеризации, плуроников и полисорбатов, а также циклодекстринов различного строения. Установлены соотношения структура-свойство для солюбилизаторов между степенью полимеризации/олигомеризации линейных полимеров, индексом гидрофильно-липофильного баланса плуроников и полисорбатов, усложнением строения циклодекстринов при переходе от мономерных к димерным и полимерным молекулам, с одной стороны, и термодинамическими параметрами солюбилизации/комплексообразования, с другой стороны, позволяющие выбрать оптимальный солюбилизатор.

Выводы диссертации являются достоверными и обоснованными. Результаты получены с использованием современных экспериментальных методов. Диссертационная работа соответствует специальности 1.4.4. Физическая химия в пунктах 2 (части «Экспериментальное определение термодинамических свойств веществ, расчет термодинамических функций простых и сложных систем...»), 4 (в части «...межмолекулярные и межчастичные взаимодействия...») и 7 (в части «...растворение и кристаллизация»).

По тексту диссертации имеются замечания:

1. В диссертационной работе наблюдается аномально низкая сорбционная емкость металлорганических каркасов на основе β -циклодекстрина по сравнению с каркасами на основе α - и γ -циклодекстринов. При анализе полученных данных желательно рассмотреть в качестве возможной причины прочную инкапсуляцию этанола, используемого для промывки синтезированного продукта, который может оставаться связанным в металлорганическом каркасе при используемом режиме сушки.
2. При обсуждении движущих сил солюбилизации на основе определенных в диссертации термодинамических параметров этого процесса желательно анализировать энтропийный вклад не по модулю.
3. При анализе полученных данных ^1H ЯМР-спектроскопии желательно рассмотреть возможность агрегации комплексов барицитиниба с циклодекстринами в

исследуемых растворах, особенно для комплекса с β -циклодекстрином, и возможное влияние такой агрегации на химсдвиги протонов исследуемого лекарства.

В целом автором проделана большая экспериментальная работа и работа по анализу и обобщению полученных данных, что позволило существенно продвинуться в понимании влияния структуры широкого круга изученных солюбилизаторов на растворимость и мембранную проницаемость лекарственного вещества – барицитиниба в различных условиях.

Результаты диссертационной работы являются **достоверными**, что подтверждается согласующимися данными независимых экспериментальных методов исследования, а также публикацией 5 статей в рецензируемых отечественных и международных научных журналах с высоким рейтингом, индексируемых в WoS и Scopus. Работа апробирована на международных и российских научных конференциях.

Автореферат диссертации соответствует ее содержанию.

На основании вышеизложенного можно заключить, что по своей актуальности, новизне, объему и достигнутым результатам диссертационная работа Гарибян А.А. отвечает требованиям, установленным в пп. 9-11, 13, 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции), и является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований выявлены основные закономерности взаимодействий барицитиниба с различными классами солюбилизаторов, способных значительно улучшить растворимость и биодоступность активных фармацевтических ингредиентов и обеспечить повышенную эффективность лекарственных форм. Автор работы, Гарибян Анна Арташовна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия.

17.10.2025


Горбачук Валерий Виленович,

доктор химических наук (02.00.04 – физическая химия), профессор, профессор кафедры физической химии Химического института им. А.М. Бутлерова КФУ, тел. (843)2337309, vgorbatc@kpfu.ru.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» 420008, Россия, г. Казань, ул. Кремлевская, 18; тел.: (843)233-71-09, E-mail: public.mail@kpfu.ru.

Прикладываю согласие на
обработку персональных
данных.

