

УТВЕРЖДАЮ

Директор Федерального государственного бюджетного  
учреждения науки Института химии растворов  
им. Г.А. Крестова Российской академии наук  
Киселев Михаил Григорьевич



« 3 » июля 2025 г.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки  
Института химии растворов им. Г.А. Крестова Российской академии наук

Диссертация «Влияние циклодекстринов, полисорбатов и органических полимеров на физико-химические свойства барицитиниба» выполнена **Гарибян Анной Арташовной** в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте химии растворов им. Г.А. Крестова Российской академии наук (ИХР РАН) в лаборатории «Химия олигосахаридов и функциональных материалов на их основе» научно-исследовательского отдела 3.

В период подготовки диссертации соискатель Гарибян Анна Арташовна являлась аспирантом очной формы обучения в аспирантуре Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института химии растворов им. Г. А. Крестова Российской академии наук.

В 2019 году соискатель с отличием окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ивановский государственный университет», бакалавр по специальности «Биология».

В 2021 году соискатель с отличием окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ивановский государственный университет», магистр по специальности «Химия».

Свидетельство об окончании аспирантуры при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте химии растворов им. Г.А. Крестова Российской академии наук и справка о сдаче кандидатских экзаменов выданы в ИХР РАН в 2025 году.

Научный руководитель – доктор химических наук, заведующая лабораторией «Химия олигосахаридов и функциональных материалов на их основе» научно-исследовательского отдела 3 ИХР РАН Терехова Ирина Владимировна.

Рецензенты по диссертационной работе: доктор химических наук, старший научный сотрудник, заведующий лабораторией «Термодинамика растворов неэлектролитов и биологически активных веществ» Баранников Владимир Петрович; доктор физико-математических наук, главный научный сотрудник лаборатории «Химия гибридных наноматериалов и супрамолекулярных систем» Титов Валерий Александрович – дали положительный отзыв о диссертации, подтвердили актуальность темы

исследования, научную новизну полученных результатов и их практическую значимость. Высказанные замечания не являются принципиальными. Работа рекомендована рецензентами к защите по специальности 1.4.4. Физическая химия.

По итогам обсуждения принято следующее заключение.

Диссертационная работа Гарибян Анны Арташовны на тему «Влияние циклодекстринов, полисорбатов и органических полимеров на физико-химические свойства барицитиниба», представленная на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия, является законченным научно-квалификационным исследованием в области физической химии многокомпонентных систем фармацевтического назначения, в которой на основе экспериментальных результатов впервые определена растворимость барицитиниба в зависимости от рН буферных растворов в диапазоне температур 298.15-310.15 К, рассчитаны и проанализированы термодинамические параметры процесса растворения. Определено влияние природы и строения солюбилизаторов (изменение степени полимеризации линейных полимеров – полиэтиленгликолей и поливинилпирролидонов; изменение строения мицеллообразующих соединений – плуроники и полисорбатов; влияние размера макроциклической полости, наличия и природы заместителей, димеризация и полимеризация у циклодекстринов) и ионизационного состояния барицитиниба на межмолекулярные взаимодействия и термодинамические параметры связывания в буферных растворах с физиологическим значением рН, предложены основные движущие силы и сайты связывания барицитиниба с органическими полимерами, полисорбатами и циклодекстринами. В качестве систем доставки барицитиниба были предложены металл-органические каркасы на основе природных циклодекстринов и катионов калия, использование которых приводит к повышению скорости высвобождения барицитиниба в фосфатном буферном растворе с физиологическим значением рН.

Диссертационная работа Гарибян Анны Арташовны на тему «Влияние циклодекстринов, полисорбатов и органических полимеров на физико-химические свойства барицитиниба» выполнена в соответствии с Основными направлениями фундаментальных исследований РАН в рамках Программы фундаментальных научных исследований государственных академий наук «Научные и технологические основы получения функциональных материалов и нанокompозитов» (номер госрегистрации 122040500044-4) и при поддержке гранта РНФ №21-73-00119 «Разработка и исследование новых инновационных лекарственных препаратов для терапии аутоиммунных заболеваний».

**Личное участие соискателя ученой степени в получении результатов, изложенных в диссертации.** В основе диссертационной работы лежат результаты экспериментальных исследований и теоретических обобщений, выполненных при непосредственном участии автора. Личное участие соискателя заключается в систематизации литературных данных по теме исследования, планировании и проведении экспериментальной

работы, анализе, интерпретации и обобщении результатов, подготовке материалов к публикации в соавторстве с научным руководителем. Автором лично были представлены результаты исследований на выступлениях с докладами на конференциях различного уровня.

**Отсутствие в диссертации заимствованного материала без ссылки на автора.**

Автоматизированная проверка с помощью системы <https://antiplagiat.ru/> (Антиплагиат.ру) показала, что суммарная доля оригинального текста диссертации и текста, отмеченного как корректное заимствование из работ соискателя по теме диссертации, составила 97.64 %; доля корректных заимствований и цитирований из других источников – 2.36 %.

**Степень достоверности результатов проведенных соискателем ученой степени исследований.** Степень достоверности обеспечена использованием комплекса независимых и дополняющих друг друга методов физико-химического анализа на современном высокоточном оборудовании, обеспечивающих получение надежных и воспроизводимых данных, которые находятся в согласии с имеющими литературными данными и не противоречат основным положениям физической химии и смежных дисциплин. Подтверждением достоверности могут также служить публикация результатов работы в ведущих рецензируемых российских и зарубежных научных журналах по тематике исследований и представление результатов на конференциях различного уровня.

**Научная новизна и практическая значимость результатов проведенных соискателем ученой степени исследований.** В диссертационной работе Гарибян А.А. впервые определены растворимость и термодинамические параметры процесса растворения барицитиниба в зависимости от рН буферных растворов. Полученные результаты обсуждены с точки зрения изменения ионизационного состояния молекул барицитиниба при варьировании рН.

Впервые исследовано солюбилизирующее действие циклодекстринов (природные, модифицированные, димерные, полимерный), мицеллообразующих соединений (плюроники L64, F68, F88 и F127 и полисорбаты Tween 20, 40 и 80) и линейных органических полимеров (полиэтиленгликоли и поливинилпирролидоны разной степени полимеризации) по отношению к барицитинибу. По результатам экспериментального исследования установлено влияние природы и строения рассматриваемых солюбилизаторов, а также ионизационного состояния барицитиниба на движущие силы и термодинамические параметры взаимодействия солюбилизаторов с барицитинибом в буферных растворах с физиологическим значением рН.

Показано, что повышение растворимости барицитиниба, обусловленное взаимодействиями с солюбилизаторами, сопровождается понижением коэффициентов мембранной проницаемости лекарственного вещества, что необходимо учитывать при разработке новых составов лекарственных форм.

Продемонстрировано, что включение барицитиниба в пористые циклодекстринсодержащие металл-органические каркасы приводит к значительному повышению скорости высвобождения лекарственного вещества в фосфатном буферном растворе с физиологическим значением рН по сравнению с чистым барицитинибом.

Практическая значимость работы определяется перспективой использования полученных результатов для разработки водорастворимых форм барицитиниба. На основе полученных экспериментальных данных обоснована возможность использования ряда органических полимеров, полисорбатов и циклодекстринов для повышения растворимости барицитиниба в буферных растворах с физиологическим значением pH, предложены наиболее эффективные солюбилизаторы. Показано, что металл-органические каркасы на основе циклодекстринов могут использоваться как системы доставки, позволяющие существенно повысить растворимость и скорость растворения барицитиниба.

#### **Ценность научных работ соискателя ученой степени.**

В результате проведенных исследований внесен значительный вклад в развитие представлений о влиянии солюбилизаторов разной природы и строения на фармакологически значимые свойства барицитиниба. Получен ряд научных результатов, имеющих как теоретическое, так и практическое значение, и востребованных в области физической, супрамолекулярной и фармацевтической химии.

#### **Научная специальность и отрасль науки, которым соответствует диссертация.**

Диссертация Гарибян А.А. представляет собой законченное научное исследование, которое соответствует паспорту специальности 1.4.4. Физическая химия, химические науки, по областям исследования:

- п. 2 в части «Экспериментальное определение термодинамических свойств веществ, расчет термодинамических функций простых и сложных систем...»
- п. 4 в части «...межмолекулярные и межчастичные взаимодействия...»
- п. 7 в части «...растворение и кристаллизация».

**Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем ученой степени.** Основные научные результаты диссертационного исследования Гарибян А.А. опубликованы в рецензируемых научных изданиях, включенных в мировые базы данных научного цитирования Web of Science и Scopus, в изданиях из RSCI, из K1-K2 «Перечня ВАК», в том числе в 3 статьях в журналах, отнесенных к категории K1 (квартилью Q1), в 2 статьях в журналах, отнесенных к категории K2 (квартилью Q4), а также в тезисах 12 докладов, опубликованных в сборниках трудов конференций различного уровня. Опубликованные работы отражают содержание диссертационного исследования.

#### **Список публикаций соискателя**

##### **Статьи:**

1. **Garibyan, A.** Effect of pH, temperature and native cyclodextrins on aqueous solubility of baricitinib / A. Garibyan, E. Delyagina, M. Agafonov, I. Khodov, I. Terekhova // J. Mol. Liq. – 2022. – V. 360. – P. 119548. – DOI: 10.1016/j.molliq.2022.119548. (Q1;K1).
2. **Garibyan, A.** Improving properties of baricitinib due to interaction with Pluronic micelles / A. Garibyan, E. Delyagina, I. Terekhova // J. Mol. Liq. – 2023. – V. 382. – P. 121968. – DOI: 10.1016/j.molliq.2023.121968. (Q1;K1).
3. Delyagina, E.S. Comparative Analysis of the Effect of Native and Polymeric  $\beta$ -Cyclodextrins on the Solubility and Membrane Permeability of Baricitinib / E.S. Delyagina, **A.A. Garibyan,**

- I.V. Terekhova // Russ. J. Phys. Chem. A. – 2023. – V. 97. – №. 8. – P. 1842–1848. – DOI: 10.1134/S0036024423080046. (Q4;K2).
4. **Garibyan, A.** Complex formation with modified cyclodextrins for improving biopharmaceutical properties of baricitinib, a novel immunomodulatory drug / A. Garibyan, I. Terekhova // J. Mol. Liq. – 2024. – V. 406. – P. 125016. – DOI: 10.1016/j.molliq.2024.125016. (Q1;K1).
5. **Garibyan, A.A.** Complexation of Baricitinib with  $\beta$ -Cyclodextrin and Its Dimeric Amino-Derivatives / A.A. Garibyan, G.I. Kurochkina, N.V. Kutyasheva, M.K. Grachev, I.V. Terekhova // Russ. J. Phys. Chem. A. – 2024. – V. 98. – № 14. – P. 3497–3503. – DOI: 10.1134/S0036024424703084. (Q4;K2).

#### Тезисы докладов

1. **Гарибян, А.А.** Супрамолекулярные комплексы природных и модифицированных циклодекстринов с барицитинибом – иммуномодулятором нового поколения / А.А. Гарибян, И.В. Терехова // Сборник научных трудов XIX Международной конференции «Спектроскопия координационных соединений», г. Туапсе, 18–23 сентября 2022 г. – С. 13.
2. **Гарибян А.А.** Термодинамика комплексообразования природного и модифицированных  $\beta$ -циклодекстринов с барицитинибом - иммуномодулятором нового поколения // Материалы Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2022», г. Москва, 11-22 апреля 2022 г. – С. 758.
3. **Garibyan, A.A.** Thermodynamics of complexation of native and polymeric  $\beta$ -cyclodextrins with baricitinib / A.A. Garibyan, E.S. Delyagina, I.V. Terekhova // XXIII International Conference on Chemical Thermodynamics in Russia RCCT-2022, Book of abstracts, Kazan, 22-27 August 2022. – P. 198.
4. **Гарибян, А.А.** Циклодекстрины и металл-органические каркасы на их основе как носители иммуномодулятора барицитиниба // Сборник тезисов докладов международной молодежной научной конференции «Современные тенденции развития функциональных материалов», г. Сочи, 16-18 ноября 2022 г. – С. 20.
5. **Гарибян, А.А.** Использование плуроника F127 для улучшения биофармацевтических свойств барицитиниба / А.А. Гарибян, М.А. Агафонов, Е.С. Делягина // Химия и технология биологически активных веществ для медицины и фармации. II Школа молодых ученых: тезисы докладов, г. Москва, 5–7 апреля 2022 г. – С. 65.
6. **Гарибян, А.А.** Термодинамика комплексообразования циклодекстринов с барицитинибом – иммуномодулятором нового поколения // Сборник тезисов докладов IX Всероссийской научной молодежной школы-конференции «Химия, физика, биология: пути интеграции», г. Москва, 20-22 апреля 2022 г. – С. 34.
7. **Гарибян, А.А.** Улучшение физико-химических свойств барицитиниба с помощью ряда плуроников // Материалы III Всероссийской молодежной научно-практической конференции «Вершины науки – покорять молодым! Современные достижения химии в работах молодых ученых», г. Уфа, 31 мая – 2 июня 2023 г. – С. 51.
8. Алексеевко, П.С. Солубилизация барицитиниба полиэтиленгликолями разной степени полимеризации / П.С. Алексеевко, **А.А. Гарибян**, Е.С. Делягина // Всероссийская школа-конференция молодых ученых «Дни науки в ИГХТУ». Сборник тезисов докладов, г. Иваново, 20-28 апреля 2023 г. – С. 223.
9. **Гарибян, А.А.** Металл-органические каркасы на основе циклодекстринов как носители иммуномодулятора барицитиниба // Сборник тезисов докладов Международной XII научной конференции «Кинетика и механизм кристаллизации. Кристаллизация и материалы нового поколения», г. Иваново, 18–22 сентября 2023 г. – С. 92-93.
10. **Garibyan, A.** Thermodynamics of complex formation of native, modified, dimeric and polymeric cyclodextrins with the immunomodulator baricitinib / A. Garibyan, I. Terekhova // XXIV International Conference on Chemical Thermodynamics in Russia RCCT-2024, Book of abstracts, Ivanovo, 1-5 July 2024. – P. 37.
11. Алексеевко, П.С. Улучшение фармакологически значимых свойств иммуномодулятора барицитиниба с помощью биосовместимых полимеров / П.С. Алексеевко, **А.А. Гарибян** //

Всероссийская школа-конференция молодых ученых «Дни науки в ИГХТУ». Сборник тезисов докладов, г. Иваново, 22 – 26 апреля 2024 г. – С. 195.

12. Алексеенко, П.С. Влияние биосовместимых полимеров на фармакологически значимые свойства барицитиниба / П.С. Алексеенко, А.А. Гарибян // Всероссийская школа-конференция молодых ученых «Дни науки в ИГХТУ». Сборник тезисов докладов, г. Иваново, 21 – 26 апреля 2025 г. – С. 119.

Диссертация Гарибян Анны Арташовны на тему «Влияние циклодекстринов, полисорбатов и органических полимеров на физико-химические свойства барицитиниба» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основе обобщения большого объема экспериментальных данных решена задача установления основных закономерностей влияния природы и строения различных солюбилизаторов на растворимость и мембранную проницаемость барицитиниба, что имеет важное значение для развития физической химии супрамолекулярных систем, включающих соединения фармацевтического назначения.

Диссертация Гарибян Анны Арташовны на тему «Влияние циклодекстринов, полисорбатов и органических полимеров на физико-химические свойства барицитиниба» рекомендуется к представлению к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия, химические науки.

Заключение принято на совместном заседании научного семинара лаборатории «Химия олигосахаридов и функциональных материалов на их основе» научно-исследовательского отдела 3 и научного семинара «Физическая химия растворов и флюидов» ИХР РАН. Присутствовало 45 человек. Результаты открытого голосования: за – 45, против – нет, воздержавшихся – нет, протокол №6 от 18 июня 2025 г.

Председатель совместного заседания  
научного семинара лаборатории  
«Химия олигосахаридов и функциональных  
материалов на их основе» научно-  
исследовательского отдела 3 и научного  
семинара «Физическая химия растворов и  
флюидов» ИХР РАН



Н. Ж. Мамардашвили,  
д.х.н., проф., зам. директора  
по научной работе ИХР  
РАН

Секретарь научного семинара  
«Физическая химия растворов и флюидов»  
ИХР РАН

Е. Ю. Тюнина,  
к.х.н., ст.н.с. лаборатории  
«Термодинамика растворов  
неэлектролитов и  
биологически активных  
веществ» ИХР РАН

г. Иваново, ул. Академическая, 1  
тел. 8(4932)336259  
e-mail: adm@isc-ras.ru