ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Воробья Антона Михайловича

«Влияние условий переосаждения гидрохлорида левофлоксацина на морфологию и размер частиц, получаемых методом сверхкритического антисольвентного осаждения»,

представленной на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности «1.4.4. – Физическая химия».

Один из современных подходов повышения эффективности лекарственных препаратов и снижения их фармакотоксичности через снижение дозировок заключается в повышении биодоступности применяемых активных фармацевтических субстанций (АФС). Распространённый приём здесь – уменьшение размера частиц действующего вещества для повышения скорости его растворения в биологических жидкостях. Разные способы микронизации АФС способны не только повышать удельную площадь поверхности частиц с уменьшением их размера, но и кардинально изменять морфологию, степень кристалличности, фазовый и полиморфный состав, а также другие важные характеристики АФС. Одним из многообещающих методов микронизации АФС является сверхкритическое антисольвентное осаждение (SAS), которое было выбрано в качестве главного рабочего инструмента данного исследования. Ключевым преимуществом метода SAS является управляемое регулирование размерных, морфологических, текстурных и прочих характеристик получаемых твёрдых частиц посредством широкого варьирования и гибкой настройки реакционных параметров процесса, прежде всего – давления, а также преимущественное использование CO_2 как основного флюида с возможностью введения разнообразных со-растворителей.

Соискателем в работе были наглядно продемонстрированы достоинства метода SAS на примере микронизации левофлоксацина – антибиотика широкого спектра действия, относящегося к группе фторхинолонов III поколения и назначаемого при различных бактериальных инфекциях, прежде всего – дыхательных и мочевыводящих путей. Прямым результатом научной работы соискателя должно стать повышение эффективности действия левофлоксацина через повышение биодоступности и снижение фармакотоксичности за счёт снижения дозировок, поскольку проблемы лекарственного применения левофлоксацина связаны с очень ограниченной его растворимостью (даже в виде соли) и невысокой избирательностью в отношении биомишеней, что вызывает значительные побочные эффекты у пациентов. Поэтому представленная работа безусловно является ***актуальной***, результаты которой остро востребованными были ещё вчера. Вместе с тем, несмотря на выраженное прикладное значение исследования, **цель работы** обозначена соискателем вполне фундаментально – *установление влияния физико-химических параметров сверхкритического антисольвентного осаждения на морфологию и размер получаемых частиц левофлоксацина*. Фундаментальный характер исследования подчёркивается и усиливается через формулировку *четырёх научных задач исследования*, на которых концентрируется соискатель, особенно – в части изучения растворимости левофлоксацина в смесях CO_2–растворитель и вязкостей получаемых растворов. Таким образом, **цель работы** в до́лжной степени **обоснована** как с точки зрения **практической важности**, так и её **актуальности**.

Структура представленного автореферата является стандартной для диссертационных работ химического профиля. Все основные разделы, включая Личный вклад соискателя, Научную новизну и Практическую значимость, здесь присутствуют. Обсуждаемый экспериментальный материал в каждом из пунктов автореферата даёт достаточно информации для понимания сути и объёма выполненного исследования, а также высвечивает наиболее значимые результаты, полученными соискателем.

По материалам проведённых исследований опубликовано 7 статей в профильных рецензируемых зарубежных и российских журналах, рекомендованных ВАК. Часть материала была представлена в виде устных докладов на двух российских и пяти международных научных конференциях, обозначая необходимый уровень общественной апробации и научной экспертизы.

Научная новизна выполненной работы включает не только уже озвученную новую, практически полезную информацию о растворимости левофлоксацина и вязкости его растворов, что было сделано впервые. Важно, что на примере изучения растворов ацетилсалициловой кислоты и левофлоксацина соискатель разработал новый метод измерения растворимости в многокомпонентных флюидах, основанный на совмещении технологии SAS с ультрафиолетовой спектроскопией (раздел 3.2.), что, по моему мнению, является едва ли не важнейшим результатом данного исследования с далеко простирающимися последствиями и областями применения.

По прочтении автореферата возникло несколько вопросов непринципиального характера:

1) Раздел 3.1. Фиксировались ли при анализе микронизованных образцов левофлоксацина, например, методом ИК-спектроскопии, остатки со-растворителей как нежелательных микропримесей АСФ? И в продолжение: что известно об образовании сольватов гидрохлорида левофлоксацина с выбранными со-растворителями и учитывалось ли это при выборе со-растворителями?
2) Раздел 3.1. На Рисунке 3 рентгенограммы образцов не выглядят полностью идентичными: часть рефлексов уширяется, появляются (исчезают) минорные рефлексы или происходит их небольшое смещение. С чем это может быть связано? Не говорит ли это о наличии в образцах примесных соединений?
3) Соискатель обсуждает в автореферате множественные вероятные причины бимодальности осаждаемых частиц по размеру. За этими обсуждениями теряется акцентирование на важнейшей из них (или двух из них). Какая из причин или какой из факторов, по мнению соискателя, должен оказывать решающее влияние на появление бимодальности частиц по размеру? И в продолжение: бимодальное распределение частиц положительно или отрицательно влияет на эффективность лекарственных средств?

Указанные вопросы и комментарии не подвергают сомнению достоверность и не оспаривают важности полученных результатов, а также выводов, сделанных по ним. Задачи исследования были успешно решены, цель работы достигнута. В планировании исследования, ходе его выполнения и разрешения очевидных сложностей технического и методического характера, а также при обсуждении полученных результатов соискатель продемонстрировал высокую профессиональную квалификацию и научную зрелость, необходимые для научно-квалификационной диссертационной работы. Представленный

материал соискателя прошёл необходимые стадии профессионального рецензирования и апробации, подтверждая высокий научный уровень полученных результатов.

Таким образом, по актуальности выбранной темы, обоснованности научных положений, выносимых на защиту, важности полученных результатов, их достоверности, новизне и практической значимости диссертационная работа **соответствует всем требованиям ВАК**, в частности – **пункту 9 «**Положения о порядке присуждения учёных степеней» и пп.2.1–2.5 «Положения о присуждении учёных степеней в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова Российской академии наук» от 29 марта 2024 г., а её автор, Воробей Антон Михайлович, **заслуживает присуждения** искомой учёной степени кандидата химических наук по

Старший научный сотрудник Федерального
исследовательского центра «Институт
катализа им. Г.К. Борескова Сибирского
отделения Российской академии наук»
(ИК СО РАН), к.х.н., доцент /Чибиряев Андрей Михайлович/

630090, г. Новосибирск, пр-кт акад. Лаврентьева, д.5,
раб.тел.: 8(383)326-96-89; chibirv@catalysis.ru

20 августа 2026 года

«Подпись с.н.с. А.М. Чибиряева заверяю»

Учёный секретарь ИК СО РАН, к.х.н. _____/ Ю.В. Дубинин /