

«УТВЕРЖДАЮ»



Зам. директора по научной работе
ФИЦ ХФ РАН
д.ф.-м.н. Гришин М.В.

М.В. Гришин

2025 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации на работу Манина Алексея Николаевича
«Многокомпонентные кристаллы фармацевтического назначения:
экспериментальный и виртуальный скрининг, методы получения и физико-
химические свойства», представленную на соискание ученой степени доктора
химических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия

Диссертационная работа А.Н. Манина посвящена комплексному исследованию многокомпонентных кристаллов фармацевтического назначения, включающему разработку подходов к их поиску, получению, структурному анализу, исследованию процессов сублимации и определению термодинамических характеристик. Проблематика, затронутая в диссертации, находится на стыке физической химии, кристаллохимии, фармацевтической химии и материаловедения, что делает исследование междисциплинарным и востребованным. Работа основана на значительном массиве экспериментальных данных, полученных с использованием современных методов физико-химического анализа, а также на комплексе теоретических подходов, включающих квантово-химические вычисления и алгоритмы виртуального скрининга. В диссертацию включены результаты исследований, активно развиваемых автором на протяжении более десяти лет, что подтверждается широким спектром публикаций, патентов и докладов. Представленная работа отличается логикой изложения, чётко выстроенной структурой и аккуратным анализом литературных и собственных экспериментальных данных. Диссертация является завершённым научно-квалификационным трудом, соответствующим области физической химии и направленным на решение фундаментальных и прикладных задач создания новых лекарственных форм на основе многокомпонентных молекулярных кристаллов.

Низкая растворимость и недостаточная биодоступность многих перспективных лекарственных соединений остаются ключевыми ограничениями современной фармацевтической разработки. Значительная часть субстанций, обладающих высокой фармакологической активностью, не достигает клинической стадии именно из-за неудовлетворительных физико-химических свойств. В этих условиях сокристаллизация рассматривается как один из наиболее универсальных и гибких инструментов улучшения растворимости, устойчивости, мембранной проницаемости и других параметров лекарственных веществ без изменения их химической структуры. Несмотря на значительный прогресс в области инженерии молекулярных кристаллов, остаются нерешёнными вопросы предсказания возможности образования многокомпонентных кристаллов, выбора оптимальных сочетаний коформеров, понимания механизмов формирования структуры и влияния упаковки на термодинамическую стабильность. Дополнительную сложность создают ограничения существующих методов экспериментального скрининга и недостаточная точность виртуальных подходов.

Таким образом, развитие фундаментальных основ сокристаллизации, создание комбинированных методик поиска новых форм, изучение их строения, термодинамики и свойств является **актуальной** научной задачей, имеющей непосредственное практическое значение для разработки лекарственных препаратов нового поколения.

Теоретическая значимость работы заключается в развитии представлений о взаимосвязи молекулярной упаковки с термодинамическими характеристиками сокристаллизации и процесса сублимации. Автором предлагаются новые подходы к интерпретации роли донорно-акцепторных центров и вторичных нековалентных взаимодействий в формировании структуры и стехиометрии многокомпонентных кристаллов. Особое значение имеет модифицированный подход к виртуальному скринингу, основанный на анализе вероятностей формирования водородных связей и распределении электронной плотности, что повышает предсказательную способность теоретических методов. **Практическая значимость** определяется возможностью использования полученных результатов для разработки новых фармацевтически значимых кристаллических форм. Автором охарактеризован широкий круг многокомпонентных кристаллов, включая системы с противотуберкулёзными, противовирусными, противовоспалительными и антибактериальными веществами, что открывает путь к созданию субстанций с улучшенными параметрами растворения и термической стабильности. Разработанные экспериментальные методики сублимационного анализа, оценки относительной стабильности многокомпонентных систем и выявления «слепых зон»

известных скрининговых процедур могут быть непосредственно внедрены в практику исследовательских и фармацевтических лабораторий. Совокупность выполненных исследований создаёт основу для дальнейшего совершенствования технологий подбора коформеров, оптимизации твёрдофазных свойств лекарственных веществ и рациональной разработки новых лекарственных форм.

В диссертационной работе получен значительный комплекс новых научных результатов, расширяющих представления о закономерностях образования и свойствах многокомпонентных молекулярных кристаллов, подтверждающий **научную новизну** работы. Впервые проведён систематический анализ ограничений распространённых методов экспериментального скрининга сокристаллов, включая ДСК-скрининг, что позволило выявить причины ложных отрицательных результатов и предложить стратегию их минимизации. На примере ряда фармацевтических веществ автором показано, что комбинированное использование термических методов различных типов позволяет существенно повысить надёжность выявления многокомпонентных кристаллов. Разработан и апробирован модифицированный метод виртуального скрининга, основанный на учёте распределения вероятностей образования водородных связей и квантово-топологическом анализе электронной плотности. Подход продемонстрировал высокую эффективность при прогнозировании многокомпонентных форм нитрофурантоина, карбамазепина и ряда других соединений, обеспечив совпадение результатов теоретического предсказания с экспериментом. Получены новые данные о роли донорно-акцепторного баланса и вторичных нековалентных взаимодействий (включая C–H...X контакты) в формировании молекулярной топологии и стехиометрии сокристаллов. Автором показано, что именно дополнительные слабые взаимодействия могут определять устойчивость структуры и направление её надмолекулярной организации. Впервые выполнено детальное исследование процессов сублимации как однокомпонентных, так и многокомпонентных молекулярных кристаллов, включая фармацевтически значимые вещества — хинолоны, нитрофураны, карбоновые кислоты и сокристаллы карбамазепина. Разработан и применён метод переноса вещества инертным газом-носителем для оценки термодинамических параметров сублимации термически неустойчивых соединений. Установлены взаимосвязи между упаковочными мотивами в кристаллической решётке сокристаллов и термодинамическими параметрами их образования, что позволило предложить критерии оценки относительной стабильности полиморфных и многокомпонентных форм. В результате проведённого анализа выявлены характерные особенности структур, определяющие преимущества тех или иных форм в процессах конкурентного

перемола. Разработан подход к прогнозированию термодинамических параметров сокристаллизации на основе данных виртуального скрининга, что обеспечивает возможность предварительной оценки стабильности многокомпонентных кристаллов ещё до проведения эксперимента. Представленный комплекс результатов обладает высокой научной ценностью и развивает современные представления о физико-химии многокомпонентных кристаллов.

Исследования в рамках диссертационной работы Манина А.Н. выполнены на высоком научном уровне, о чем свидетельствуют 30 публикаций в рецензируемых высокорейтинговых изданиях, входящих в международные базы научного цитирования Web of Science и Scopus и в Перечень изданий, рекомендованных ВАК Российской Федерации для публикации материалов докторских диссертаций, 8 патентов Российской Федерации, а также одна глава в коллективной монографии. Научные результаты, приведенные в диссертации, полностью отражены в публикациях автора.

Диссертационная работа состоит из введения, шести глав, заключения (включающего основные итоги работы и перспективы дальнейших исследований), список использованной литературы и приложений.

Первая глава представляет собой обстоятельный анализ современной литературы, посвящённой сокристаллизации как способу модификации свойств органических соединений. Рассмотрены принципы формирования молекулярных кристаллов, классификация многокомпонентных систем, особенности взаимодействий между коформерами и факторы, определяющие возможность образования сокристаллов и солей. Значительная часть главы посвящена терминологии, что особенно важно в условиях отсутствия единых подходов к определению многокомпонентных форм. Детально описаны механизмы формирования молекулярной упаковки и влияние природы донорно-акцепторных центров на формирование синтонов. В разделе, посвящённом дизайну сокристаллов, рассмотрены подходы к выбору коформеров, включая принцип комплементарности функциональных групп, анализ кислотно-основного взаимодействия и применение современных алгоритмов предсказания возможных структур. Значительное внимание уделено видам и ограничениям существующих методов экспериментального и виртуального скрининга, их чувствительности к различным типам взаимодействий, а также причинам возникновения неточностей. Итогом главы является формулировка существующих проблем — недостаточная предсказуемость образования многокомпонентных форм, ограниченность термических методов и необходимость интеграции теоретических и экспериментальных подходов. Таким образом, литературный обзор создаёт

прочную основу для дальнейших экспериментальных и теоретических исследований.

Во **второй главе** рассматриваются группы фармацевтически-значимых веществ, используемых в работе: нестероидные противовоспалительные препараты, противотуберкулёзные и противогрибковые соединения, а также примеры drug–drug сокристаллов. Представлен подробный анализ особенностей взаимодействия этих соединений с различными коформерами, факторов успешного образования многокомпонентных форм и структурных мотивов, характерных для изучаемых классов. В рамках главы охарактеризован ряд новых многокомпонентных кристаллов, полученных автором, приведены данные об их растворимости. Особое внимание уделено системам, содержащим биологически значимые функциональные группы, способные образовывать сложную сеть водородных связей. Для ряда соединений выявлена возможность получения как сокристаллов, так и солевых форм в зависимости от кислотно-основных характеристик коформеров. Автор анализирует влияние образования многокомпонентных форм на свойства лекарственных веществ, включая растворимость, стабильность, что подчёркивает потенциал сокристаллизации для разработки фармацевтических средств. В целом глава формирует представление о спектре соединений, исследованных в работе, и задаёт основу для последующих экспериментальных разделов.

Глава 3 посвящена критическому анализу существующих методов поиска многокомпонентных кристаллов, прежде всего — ДСК-скрининга. На примере ацетазоламида показаны случаи, когда стандартные термические методы дают отрицательные результаты, хотя многокомпонентная форма существует. Выявлены причины таких расхождений: низкая чувствительность метода к слабым взаимодействиям, перекрывание тепловых эффектов и образование метастабильных фаз, которые не фиксируются в условиях эксперимента. Показано, что применение комплекса термических методов (ДСК, ТГА, термомикроскопия) позволяет существенно расширить возможности обнаружения новых фаз. Дополнительно автор анализирует ограничения виртуальных методов скрининга и демонстрирует ситуации, в которых стандартные алгоритмы дают недостоверные результаты из-за игнорирования слабых взаимодействий или особенностей стехиометрии. Отдельно рассматриваются многокомпонентные системы с нитрофурантоином, на примере которых показано, что виртуальный скрининг сталкивается с трудностями прогнозирования их образования из-за конкуренции различных типов взаимодействий. Чтобы учесть конкурентное взаимодействие центров водородных связей, автор предлагает альтернативную методику анализа рассчитанных вероятностей. Данный подход обеспечивает корректное предсказание возможности

образования конкретных многокомпонентных форм. Глава подчёркивает необходимость комбинации экспериментальных и расчетных методов для повышения эффективности скрининга многокомпонентных кристаллов и демонстрирует границы применимости некоторых существующих методов.

В четвертой главе исследуется роль слабых взаимодействий — гидрофобных контактов, π - π -взаимодействий, С–Н...Х связей — в формировании структуры многокомпонентных кристаллов. Автор показывает, что соотношение донорных и акцепторных центров не всегда однозначно определяет структуру, а вторичные взаимодействия могут существенно влиять на стехиометрию и надмолекулярную организацию. На примере сокристаллов салицилатов и нитрофурантоина рассматриваются структуры, в которых вторичные контакты играют стабилизирующую роль, обеспечивая уникальные упаковочные мотивы. Выполнен анализ энергетического вклада таких взаимодействий, что позволило пояснить устойчивость некоторых образований, не соответствующих классическим ожиданиям по кислотно-основной теории. Глава демонстрирует, что прогнозирование структуры многокомпонентных форм требует учёта всего спектра межмолекулярных взаимодействий, а не только водородных связей. Полученные результаты важны для развития фундаментальных основ дизайна сокристаллов.

Пятая глава представляет собой уникальное систематическое исследование процессов сублимации фармацевтических веществ и многокомпонентных кристаллов. Показано, что метод сублимационного анализа может служить не только для определения термодинамических характеристик, но и для диагностики устойчивости фаз, выявления метастабильных форм и оценки возможных путей разложения. Изучены процессы сублимации некоторых хинолонов, нитрофуранов, карбоновых кислот, а также сокристаллов карбамазепина и салициламида. Автором доказана применимость метода переноса вещества инертным газом-носителем для исследования термически нестабильных соединений. Показано, что многокомпонентные кристаллы демонстрируют специфические особенности сублимации, связанные с перераспределением сил взаимодействий между компонентами. Получены термодинамические параметры процессов сублимации для широкого круга соединений, что представляет самостоятельный научный интерес и обеспечивает базу для сравнительного анализа стабильности многокомпонентных форм.

Шестая глава посвящена изучению взаимосвязи молекулярной упаковки и термодинамических характеристик образования сокристаллов. На примере систем карбамазепина автор анализирует различные упаковочные мотивы и показывает, как их особенности определяют знак и величину энергии Гиббса сокристаллизации.

Эксперименты по определению термодинамических параметров сокристаллизации выполнены методом растворимости сокристаллов. Результаты сопоставлены с характеристиками упаковки, что позволило выявить критерии устойчивости различных структур. Важной частью главы является исследование относительной стабильности многокомпонентных форм методом конкурентного перемола, что позволило определить предпочтительные направления преобразований между структурами. Дополнительно предложен и успешно апробирован метод прогнозирования термодинамических параметров сокристаллизации на основе интегрального способа оценки вероятностей водородных связей. Глава завершается обобщающими выводами, подчёркивающими связь между структурой и термодинамическими характеристиками сокристаллизации.

Заключение диссертационной работы содержит систематизированное изложение основных результатов, оценку их научной и практической значимости, а также обозначение направлений для будущих изысканий. Представленные выводы являются обоснованными и точно отражают достигнутые в исследовании результаты.

Замечания и рекомендации по работе:

1. Во второй главе приводятся примеры успешного применения сокристаллизации для улучшения растворимости различных лекарственных веществ, однако выбранные объекты значительно различаются по структуре и фармакологическому назначению. Возможно, более узкая фокусировка — например, на одной-двух группах родственных соединений — позволила бы сформулировать более конкретные и однозначные выводы.
2. Представляет значительный интерес возможность применения разработанных соискателем методов к другим классам соединений — например, к люминесцентным материалам или энергетическим веществам, отличным по природе от фармацевтических субстанций.
3. Следует более подробно оценить возможность конкурентного протекания процессов сублимации и разложения для термически нестабильных систем, поскольку это влияет на интерпретацию термодинамических параметров.
4. В главе 6 используется метод механического перемола для оценки относительной стабильности соединений. Возможно, на этой стадии обработки образуются фазы, отсутствующие в равновесных условиях.
5. Известно, что кристаллы, полученные разными методами (механохимически, из раствора, путём испарения), могут демонстрировать отличия в морфологии и дефектности. В дополнение к представленным материалам следует провести исследование влияния способа получения исходного вещества или

сокристалла на термодинамические характеристики процесса его сублимации.

Тем не менее, указанные выше замечания не являются принципиальными, не вступают в противоречие с основными положениями диссертации, не ставят под сомнение достоверность полученных результатов, не снижают ценности выполненных исследований в целом, а служат дополнением к выбору направлений дальнейшей работы соискателя. Автореферат и публикации по теме диссертации в полном объеме и достоверно отражают основное содержание работы. Выводы по работе в полной мере соответствуют основным достигнутым результатам.

Результаты работы могут быть использованы при создании растворимых и биодоступных препаратов нового поколения в таких организациях, как Федеральный исследовательский Центр проблем химической физики и медицинской химии РАН, Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича, Всероссийский научно-исследовательский институт фундаментальной и прикладной паразитологии животных и растений - филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный научный центр - Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии имени К.И. Скрябина и Я.Р. Коваленко Российской академии наук», Исследовательский Институт Химического Разнообразия, ОСТ ФАРМ (г. Москва), АО «Фармасинтез» (г. Иркутск), АО «Медисорб» (г. Пермь), ООО «Инновационные Фармакологические Разработки» (г. Томск), Инновационная компания «Медбиофарм» (г. Обнинск), исследовательские лаборатории фармацевтических фирм.

Диссертация Манина А.Н. соответствует паспорту специальности 1.4.4. Физическая химия по следующим направлениям исследований: п. 1 «Экспериментально-теоретическое определение энергетических и структурно-динамических параметров строения молекул и молекулярных соединений...», п. 2 в части «Экспериментальное определение термодинамических свойств веществ, расчет термодинамических функций простых и сложных систем... изучение термодинамических аспектов фазовых превращений и фазовых переходов», п. 7 в части «...растворение и кристаллизация».

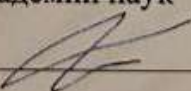
На основании изложенного выше можно заключить, что диссертационное исследование «Многокомпонентные кристаллы фармацевтического назначения: экспериментальный и виртуальный скрининг, методы получения и физико-химические свойства» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, которая по актуальности, научному уровню проведённых исследований,

новизне и значимости полученных результатов, личному вкладу автора полностью соответствует критериям, предъявляемым к докторским диссертациям в соответствии с пунктами 9-11, 13, 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 в действующей редакции, а ее автор, Манин Алексей Николаевич, заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия.

Диссертационная работа Манина А.Н. «Многокомпонентные кристаллы фармацевтического назначения: экспериментальный и виртуальный скрининг, методы получения и физико-химические свойства» заслушана и обсуждена на семинаре отдела горения и взрыва Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра химической физики им. Н.Н. Семенова Российской академии наук (протокол от 07 ноября 2025 года).

Главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра химической физики им. Н.Н. Семенова Российской академии наук
д.т.н.  Пивкина А.Н.

«17» ноября 2025 г.

Главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра химической физики им. Н.Н. Семенова Российской академии наук
д.х.н.  Чумакова Н.А.

«17» ноября 2025 г.

*Подписи сотрудников Пивкиной А.Н., Чумаковой Н.А.
заверяю, ученой секретарь ФИЦХФ РАН*



Подписи Кулашова М.Т.