

## ОТЗЫВ

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

Работа посвящена расширению исследований по повышению растворимости и биодоступности пролонгированных форм лекарств на основе новых сокристаллов, разработка получения которых осложняется проблемами прогнозирования их свойств и отсутствием универсальных методов синтеза. Поэтому *актуальность, важность и новизна* работы не вызывает сомнений.

*Целью* работы Манина А. Н. являлось развитие представлений о роли структурных особенностей и межмолекулярных взаимодействий в дизайне сокристаллов для оптимизации процессов скрининга и получения новых фармацевтических материалов с заданными свойствами. Представленные результаты свидетельствуют *о достижении поставленных цели и задач исследования*. Докторантом использовался широкий комплекс синтетических и физико-химических методов. Это позволило разработать подходы к получению новых многокомпонентных кристаллов фармацевтического назначения с улучшенной растворимостью, скоростью растворения, химической стабильностью, содержащих ацетазоламид, карбамазепин, нитрофурантоин, миконазол, клотримазол. Успешно проведенная апробация комплекса различных (термических и растворных) методов скрининга 80 многокомпонентных кристаллов повышает эффективность поиска новых сокристаллов и солей. Маниным А.Н. увеличена эффективность скрининга перспективных двойных систем в результате разработки алгоритма расчета многокомпонентного показателя вероятности образования водородных связей, учитывающий конкуренцию между донорами и акцепторами. С целью получения многокомпонентных кристаллов впервые использовались методы косублимации и ресублимации. Определение термодинамических параметров процессов проводилось с помощью метода переноса вещества инертным газом-носителем. Для прогнозирования параметров сублимации индивидуальных соединений с учетом их структурного родства диссертантом разработана корреляционная модель, использующая температуру плавления в качестве дескриптора. В работе расшифрована структура 81 нового многокомпонентного кристалла с использованием рентгеноструктурного анализа моно- и поликристаллов. Анализ 37 кристаллических структур многокомпонентных кристаллов производных бензамида с дикарбоновыми кислотами показал, что дисбаланс доноров и акцепторов водородных связей в молекуле пара-производных бензамида приводит к нарушению воспроизводимости


упаковки многокомпонентных. Выявленная корреляция между интегральной вероятностью образования водородных связей и термодинамическими параметрами сокристаллизации даёт возможность прогнозировать этот процесс на этапе скрининга и целенаправленно подбирать коформеры.

В целом, обнаруженные Маниным А.Н. тенденции формирования межмолекулярных водородных связей различной силы в сокристаллах вносят вклад в решение фундаментальных задач в области инженерии молекулярных кристаллов.

Автореферат написан грамотно и производит благоприятное впечатление. Необходимо отметить большой объем проделанной работы, а также продуманную и оригинальную стратегию в экспериментах. Принципиальных недостатков в представленном автореферате не обнаружено.

Результаты, полученные Маниным А. Н. опубликованы в главе книги «Multi-Component Crystals» и в научных журналах, индексируемых в международных базах цитирования (30 статей), запатентованы в 8 патентах, что подтверждает научную ценность и практическую значимость работы, а также обоснованность сделанных выводов.

Считаю, что по актуальности темы, поставленным задачам, научной новизне и практической значимости, а также личному вкладу автора представленная диссертационная работа Манина А. Н. соответствует критериям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора химических наук в соответствии с пунктами 9-11, 13, 14 Положения о присуждении ученых степеней (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 в действующей редакции), а её автор заслуживает присуждения степени доктор химических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия.

Ведущий научный сотрудник лаборатории азотсодержащих соединений  
профессор, д.х.н.  Ангелина Николаевна Кравченко

ФГБУН Института органической химии  
им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН),  
119991 Москва, Ленинский проспект, 47  
kani@ioc.ac.ru  
8-499-135-88-17

11.11.2025 г.

Подпись руки в. н. с., профессора, д. х. н. А.Н. Кравченко удостоверяю:  
Ученый секретарь ИОХ РАН

к. х. н.  
13.11.2025г



Ирина Константиновна Коршевец