

Отзыв официального оппонента

на диссертационную работу Манина Алексея Николаевича:

«Многокомпонентные кристаллы фармацевтического назначения: экспериментальный и виртуальный скрининг, методы получения и физико-химические свойства»,
представленную на соискание учёной степени доктора химических наук по специальности

1.4.4. Физическая химия

Представленная диссертация А.Н. Манина на тему «Многокомпонентные кристаллы фармацевтического назначения: экспериментальный и виртуальный скрининг, методы получения и физико-химические свойства» посвящена решению актуального и комплексного круга проблем, связанных с разработкой многокомпонентных кристаллов фармацевтического назначения и совершенствованием методов их скрининга, получения и исследования. Работа направлена на преодоление критически важной для современной фармацевтической химии проблемы низкой растворимости, биодоступности и стабильности широкого спектра активных фармацевтических ингредиентов, а также на устранение ограничений, препятствующих предсказуемому дизайну твердых форм. Автор последовательно рассматривает ключевые вопросы прогнозирования вероятности образования сокристаллов, выбора коформеров, оценки межмолекулярных взаимодействий, а также трудности идентификации структуры конечного продукта при конкуренции процессов образования сокристаллов, солей, сольватов и полиморфизма.

Диссертационная работа состоит из введения шести глав, заключения, содержит список сокращений, два приложения с описанием инструментальных методик, квантово-химических расчётов и кристаллографических параметров изученных соединений, а также обширный список литературы, включающий 655 источников. Общий объём диссертации составляет 297 страниц, иллюстрированных 119 рисунками и 47 таблицами. Помимо обсуждения собственно результатов диссертация содержит обширный обзор и анализ литературы, представляющие самостоятельную ценность.

Уровень апробации диссертационной работы является чрезвычайно высоким: основные результаты исследования были представлены на крупнейших международных и всероссийских научных форумах. По материалам диссертации опубликовано 30 статей в рецензируемых журналах, значительная часть которых относится к высокорейтинговым изданиям (13 статей в Q1/K1 и 3 статьи в Q2/K1), а также получено 8 патентов на изобретения и опубликована одна глава в коллективной монографии. Такой масштаб представления результатов свидетельствует о широком признании научного вклада автора и высоком уровне востребованности проведённых исследований в профессиональном сообществе.

Работа производит большое впечатление, как объемом полученных результатов, так и их разноплановостью и глубиной осмысления. Так, например, были разработаны методы получения более 80 (!) новых многокомпонентных кристаллов, структуры

которых были расшифрованы с использованием рентгеноструктурного анализа моно- и поликристаллов. Обнаруженные кристаллические формы идентифицированы, охарактеризованы с использованием широкого набора современных физико-химических методов анализа. Полученные кристаллографические данные внесены в Кембриджскую базу структурных данных. Для многих из этих многокомпонентных кристаллов показано увеличение растворимости и/или скорости растворения, продемонстрировано повышение химической, стабильности компонента сокристалла в растворе. Для ряда сокристаллов показано улучшение характеристик помимо растворимости и скорости растворения, таких как мембранная проницаемость, устойчивость к влажности, сыпучесть, таблетуемость по сравнению с используемыми сегодня коммерческими препаратами. В ходе работы были получены патентоспособные многокомпонентные кристаллы (сокристаллы и соли), которые могут быть потенциально использованы при создании новых лекарственных средств с улучшенной растворимостью. По итогам исследований зарегистрировано 9 патентов РФ на изобретение.

На примере более 80 двойных систем проведена сравнительная оценка применимости экспериментальных методов скрининга (метод перемола, дифференциальной сканирующей калориметрии, термомикроскопии, сублимации) многокомпонентных кристаллов. Для скрининга сокристаллов методом ДСК сформулировано правило различия в температурах плавления компонентов. Обнаружено, что при разнице в температурах плавления компонентов меньше 50°C результативность метода ДСК значительно снижается. Успешно проведена апробация комплекса различных термических методов для скрининга многокомпонентных кристаллов, значительно повышающая эффективность поиска новых сокристаллов и солей.

На примере ряда сокристаллов пара-производных бензамида с дикарбоновыми кислотами установлено, что баланс доноров и акцепторов водородных связей у коформеров определяет упаковку молекул в сокристаллах, а его нарушение снижает вероятность изоструктурности и сольватобразования. Показано, что вторичные взаимодействия (включая слабые C-H...O/N-связи) вносят значительный вклад в стабилизацию решетки, а стерические факторы (например, орто-заместители в салицилатах) могут препятствовать сокристаллизации даже при наличии сильных гетеросинтонов. На основании анализа термодинамических параметров сублимации индивидуальных соединений разработан критерий отбора коформеров для скрининга и получения двухкомпонентных кристаллов сублимационным методом. Проведены эксперименты по косублимации физической смеси карбамазепина с 4-гидроксибензамидом и ресублимации сокристалла [CBZ+4-OH-BZA] (1:1). Подходы с использованием косублимации и ресублимации успешно применены для получения новых полиморфных форм двухкомпонентных кристаллов. Впервые проведен эксперимент по сублимации сокристалла методом переноса вещества инертным газом-носителем и определены термодинамические параметры процесса сублимации.

Это – далеко не полный перечень экспериментальных исследований, а в работе не меньшую часть занимают расчеты, причем, выполненные на самом высоком современном уровне. Предложенный комбинированный подход, включающий экспериментальные и теоретические методы скрининга, позволяет эффективно отсеивать неперспективные системы и ускорять поиск новых форм фармацевтических и функциональных материалов. Детальный анализ первичных и вторичных межмолекулярных взаимодействий в сокристаллах способствует оптимизации их дизайна. Кроме того, успешно апробированный метод транспирации для изучения сублимации термически нестабильных соединений расширяет возможности исследования этого класса веществ. Полученные термодинамические характеристики процессов сублимации могут использоваться в качестве «эталонных» значений для разработки теоретических моделей прогнозирования физико-химических свойств многокомпонентных кристаллов и уточнения расчётных методов оценки энергий кристаллических решёток. Представленная методика интерпретации результатов сублимации и расчёта термодинамических параметров этого процесса открывает новые возможности для синтеза сокристаллических форм. В работе также приведены зависимости, позволяющие предсказывать ключевые физико-химические и термодинамические характеристики одно- и многокомпонентных кристаллов на основе данных о молекулярной структуре, температуре плавления и растворимости. Например, предложенный эмпирический подход для оценки параметров сублимации термически нестабильных соединений требует лишь информации о структуре и температуре плавления. Выявленная корреляция между интегральной вероятностью образования водородных связей и термодинамическими параметрами сокристаллизации даёт возможность прогнозировать этот процесс на этапе скрининга и целенаправленно подбирать коформеры. Выявленные принципы дизайна сокристаллов могут быть полезны не только в фармацевтике, но и при создании других функциональных материалов.

Как по любой обширной, разноплановой работе, по представленной к защите диссертационной работе можно сделать также ряд замечаний и задать некоторые вопросы.

1. Несмотря на то, что в целом диссертация написана очень хорошим языком и тщательно оформлена, встречаются отдельные неудачные или не вполне понятные выражения.

1.1. Так, на стр. 18 читаем: «Изменение молекулярной упаковки в кристаллической решетке АФИ при введении коформера может изменить его фотостабильность и, следовательно, предотвратить фотоокислительную реакцию [60], фотодимеризацию [61, 62], или фотоизомеризацию [63]». Эта фраза никак не поясняет, каким именно образом изменение молекулярной упаковки повышает фотостабильность, а вместо «и, следовательно», было бы уместнее написать: «в частности,».

1.2. На отдельных рисунках присутствуют надписи на английском языке, очевидно, оставшиеся после адаптации к включению в диссертацию рисунков из статей, опубликованных в зарубежных журналах.

1.3. Меня очень сильно коробит употребление термина «перемол» применительно к механической обработке в планетарной мельнице. Сложный комплекс процессов в ходе такой обработки не сводится только к измельчению, размолу, но включает и смешение, и создание дефектов, и локальную флюидизацию, и сдвиговую деформацию, и многое другое. Также странно звучит термин «конкурентный перемол». Если эти термина – калька с английского языка, то неудачная.

1.4. Протокол механической обработки и количество добавляемой при обработке жидкости описаны только в Приложении, как и все другие детали экспериментов. Было бы очень хорошо, если бы в самом тексте уже в самом начале изложения результатов, была явная отсылка в Приложение за экспериментальными деталями.

2. Следующие замечания уже больше касаются существа работы, а не формы представления ее результатов:

2.1. На стр. 72 диссертационной работы читаем: «Идентичность расположения рефлексов и их интенсивностей на дифрактограммах [NFX+TYA] (1:1) и [NFX+TYA+MeOH] (1:1:1) говорит о том, что эти многокомпонентные кристаллы изоструктурные (Рисунок 3.14 (а)). Вероятно, удаление молекул метанола из полостей между молекулами NFX и TYA происходит без изменения упаковки молекул компонентов в кристаллической решетке соли (Рисунок 3.7. (в)).». Представляется не совсем обычным, что удаление сольватных молекул не изменяет даже параметры элементарной ячейки (как можно понять этот текст). Параметры все же изменяются, хотя бы немного? Если нет, то, что делает каркас столь прочным, как если бы это был, например, неорганический цеолит?

2.2. Повышение растворимости, о котором идет речь в диссертационной работе, - истинное или же кажущееся, так что раствор получается пересыщенным в сравнении с термодинамически ожидаемой концентрацией, и со временем концентрация в растворе спадает? Если второе, то, как долго сохраняется высокая концентрация АФИ в растворе после растворения? Можно ли повысить растворимость АФИ, если не вводить коформер в кристалл, а просто добавить рассчитанное количество коформера непосредственно в раствор, или же использовать механическую смесь «АФИ-коформер»?

2.3. Для механической обработки использована только одна мельница – планетарная, и только один протокол воздействия. Это допустимо, тем более, что положительный результат получен. В то же время, следует помнить, что даже небольшие различия протоколов механического воздействия могут приводить к радикально различным результатам. В еще большей степени это относится к типу воздействия – обработка в планетарной мельнице, в вибрационной мельнице, в ступке, в экструдере, в резонансно-акустическом смесителе могут привести к совершенно различным результатам. Поэтому, на мой взгляд, стоило бы, во-первых, оговорить, что возможны

различные виды механического воздействия, результаты которых могут оказаться различны, и, во-вторых, как-то обосновать выбор данного конкретного воздействия в данной работе (опыт, описанный в литературе, наличие аппарата в лаборатории, иное?).

2.4. Методы и подходы, использованные в диссертационной работе, применимы только к прогнозированию возможности получения термодинамически стабильных многокомпонентных кристаллов в равновесном состоянии? Насколько они позволяют учесть возможную роль кинетических факторов и предсказать возможность образования метастабильных форм в неравновесных условиях, а также предложить конкретные способы их получения (например, в условиях резкого изменения температуры, высаливания, использования прекурсоров, а также при механическом воздействии)? Возможно ли предложить способы повышения времени жизни этих метастабильных форм, например, целенаправленным выбором эксипиентов для композитов с участием этих метастабильных форм?

Сделанные замечания и заданные вопросы не ставят под сомнение достоверность результатов и корректность выводов, не снижают общей высокой оценки диссертационной работы Манина А.Н. Диссертация представляет собой законченный квалификационный научный труд, выполненный на высоком профессиональном уровне, содержит много оригинального и интересного материала и производит хорошее впечатление. В диссертации сформулированы и успешно решены актуальные и научно сложные задачи, имеющие как практическую, так и фундаментальную ценность; работа характеризуется последовательным и логичным изложением, а представленные обобщения и выводы отличаются высокой степенью обоснованности. Высокий индекс Хирша ($h=19$, согласно базе данных Scopus) автора диссертационной работы свидетельствует о том, что работы Манина А.Н. хорошо известны специалистам данной области исследований и часто цитируются.

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».

Таким образом, в рецензируемой научно-квалификационной работе на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в области физической химии одно- и многокомпонентных молекулярных кристаллов. На основе обширного комплекса экспериментальных данных и вычислительных исследований автор выявил ключевые закономерности, связывающие структурные характеристики коформеров и специфику межмолекулярных взаимодействий с физико-химическими

свойствами многокомпонентных кристаллов, которые в свою очередь определяют растворимость активных фармацевтических ингредиентов.

По своей актуальности, научной новизне, практической значимости, достоверности результатов и обоснованности выводов, проведенное диссертационное исследование «Многокомпонентные кристаллы фармацевтического назначения: экспериментальный и виртуальный скрининг, методы получения и физико-химические свойства» полностью отвечает требованиям, 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.

20.11.2025 г.

Официальный оппонент:

доктор химических наук, профессор,
отдел физико-химических исследований на
атомно-молекулярном уровне,
ведущий научный сотрудник
Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки «Федеральный
исследовательский центр «Институт катализа им.
Г.К. Борескова
Сибирского отделения Российской академии
наук»


Болдырева Елена Владимировна

Адрес: пр. Акад. Лаврентьева, 5,
г. Новосибирск, 630090
Телефон: +7-9139313925
e-mail: eboldyreva@catalysis.ru

