

ОТЗЫВ

официального оппонента

на диссертацию Манина Алексея Николаевича «МНОГОКОМПОНЕНТНЫЕ КРИСТАЛЛЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ И ВИРТУАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ, МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА» на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия

Диссертационная работа Манина А.Н. посвящена исследованию актуальной проблемы современной физической химии: оптимизации процессов скрининга сокристаллов лекарственных веществ для получения новых фармацевтических материалов с заданными свойствами. С этой целью в работе решались задачи получения и сравнительной оценки экспериментального и виртуального скрининга новых многокомпонентных кристаллов, содержащих активные фармацевтические ингредиенты, с улучшенными параметрами растворения в водных средах, оценки соотношения «структура-свойство» для стабильности и физико-химических свойств многокомпонентных кристаллов, апробации методов транспирации и вакуумной сублимации для получения сокристаллов, в том числе термически нестабильных соединений.

Диссертационная работа написана на 297 страницах, содержит введение, 6 глав, в том числе литературный обзор и 5 глав обсуждения результатов, заключение, 119 рисунков и 47 таблиц, список сокращений и условных обозначений, список из 655 ссылок на литературные источники и публикации автора по теме диссертации, 2 приложения с экспериментальной частью, методиками квантово-химических расчетов и кристаллографическими данными для изученных соединений.

Глава 1 «Литературный обзор» содержит сведения об известных примерах применения сокристаллизации для модификации физико-химических свойств органических соединений. Рассматривается применение сокристаллизации в фармацевтике для улучшения биодоступности и стабильности труднорастворимых активных фармацевтических ингредиентов (АФИ), а также понижения скорости их растворения, обеспечивающего пролонгированное действие лекарства, снижения гигроскопичности лекарства, обеспечения таблетуемости. Приведены примеры уже присутствующих на фармацевтическом рынке, а также находящихся на стадии клинических испытаний лекарственных средств на основе сокристаллов АФИ, а также примеры применения сокристаллов гербицидов и инсектицидов в агрохимии, сокристаллов с полупроводниковыми, оптоэлектронными, люминисцентными, магнитными и другими практически важными свойствами. Дана историческая справка о развитии понятия «сокристалл» в работах разных авторов. Обсуждаются основные принципы дизайна сокристаллов, использующие концепции сильных водородных связей и донорно-акцепторных взаимодействий между структурно комплементарными молекулами и статистический анализ кристаллов из

Кембриджской базы структурных данных. Рассматриваются основные методы приготовления сокристаллов, описанные в литературе, в том числе методы с использованием растворителей и «сухие» методы – без использования растворителя, а также методы идентификации и характеристики сокристаллов.

В главе 2 обсуждаются результаты диссертационной работы по получению сокристаллов и солей АФИ с моно- и дикарбоновыми кислотами, а также сокристаллов типа «лекарство-лекарство» с повышенной растворимостью по сравнению с обычными АФИ. Показано, что сокристаллизация позволяет повысить растворимость плохо растворимых соединений от 1.5 до 70 раз.

В Главе 3 обсуждаются проблемы экспериментального и виртуального скрининга многокомпонентных кристаллов, в частности, проблемы со скринингом с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК). На основе литературных и собственных экспериментальных данных Манин А.Н. делает вывод о критериях применимости ДСК метода для скрининга сокристаллов в зависимости от температур плавления индивидуальных коформеров и оценивает вероятность положительного результата в обнаружении образования сокристаллов этим методом в зависимости от соблюдения/ не соблюдения предложенных критериев. Проверена эффективность известных методов виртуального скрининга многокомпонентных кристаллов на примере известных сольватов, солей и сокристаллов нитрофурантоина, а также ранее не исследованных систем с производными пиридина, для которых выполнен также экспериментальный скрининг методом перемола с добавлением растворителя. В диссертационной работе сделан вывод о том, что эффективность виртуального скрининга зависит от предварительной идентификации расчетной и экспериментальной конформации изученного лекарства. Кроме того, предложено уравнение для оценки наиболее вероятных водородных связей, присутствующих в системе.

Глава 4 диссертации посвящена обсуждению результатов комплексного исследования Маниным А.Н. многокомпонентных кристаллических форм производных бензамида с дикарбоновыми кислотами. На основе полученных данных монокристалльного рентгеноструктурного анализа изучено влияние донорно-акцепторного баланса в несольватированных сокристаллах и солях паразамещенных производных бензамида с дикарбоновыми кислотами на предсказуемость молекулярной упаковки. Полученные данные свидетельствуют о том, что конкуренция между донорными и акцепторными центрами водородных связей в молекулах-коформеров может приводить к формированию неочевидных упаковочных архитектур. Показано, что дисбаланс донорных и акцепторных групп даже у структурно родственных коформеров приводит к снижению вероятности получения изоструктурных сокристаллов. Баланс доноров и акцепторов водородных связей у коформеров многокомпонентных кристаллов снижает вероятность образования сольватированных форм. Наблюдается увеличение числа слабых С-

Н...А взаимодействий при уменьшении количества сильных водородных связей. что способность к образованию водородных связей, используемая в большинстве подходов виртуального скрининга в качестве основного критерия образования сокристаллов. На примере нескольких сокристаллов салицилатов с 4-гидроксibenзамидом с применением квантово-химических расчетов изучены структурные особенности кристаллических структур в зависимости от соотношения энергии первичных и вторичных взаимодействий. Ключевая роль вторичных межмолекулярных взаимодействий показана для стабилизации изученных сокристаллов нитрофурантоина на основе данных различных расчетных методов.

В Главе 5 обсуждаются результаты диссертационной работы по оценке энтальпии сублимации однокомпонентных молекулярных кристаллов лекарственных веществ и биологически значимых карбоновых кислот расчетными квантовохимическими и экспериментальными методами, а также на основе выведенных корреляций между энергией Гиббса сублимации и температурой плавления, энергией Гиббса и энтальпией сублимации для структурно родственных соединений. Также получены экспериментально фазовая диаграмма плавления и термодинамические параметры сублимации сокристалла 2-гидроксibenзамида и 4-ацетамидобензойной кислоты. Показано, что экспериментальная величина энтальпии сублимации этого сокристалла согласуется с его энергией кристаллической решетки, рассчитанной квантово-химическим методом с использованием экспериментальных данных рентгеноструктурного анализа.

В главе 6 диссертации представлены результаты определения термодинамических параметров сокристаллизации карбамазепина с рядом коформеров различного строения - методами растворимости сокристаллов, конкурентного перемолы физических смесей исходных компонентов с добавлением растворителя. Предложено корреляционное уравнение, позволяющее предсказывать произведение растворимости сокристалла карбамазепина на основе данных о растворимости варьируемого коформера. Выполнены расчеты энергий кристаллических решеток с оценкой вкладов различных типов межмолекулярных взаимодействий для исследуемых сокристаллов, а также проанализирована корреляция между термодинамическими параметрами образования сокристаллов и интегральным многокомпонентным показателем склонности к образованию водородных связей, рассчитываемым в рамках виртуального скрининга.

Результаты работы отличаются **новизной**.

Разработаны методы получения и расшифрована структура с помощью рентгеноструктурного анализа для 81 нового многокомпонентного кристалла. Приготовленные новые кристаллические формы охарактеризованы с использованием методов термического анализа, растворимости, термомикроскопии, рентгенофазового анализа и ряда других современных физико-химических методов.

В том числе получены и охарактеризованы новые фармацевтические сокристаллы лекарственных соединений с улучшенными фармацевтическими свойствами.

На основании анализа термодинамических параметров сублимации индивидуальных соединений, в том числе определенных в диссертационной работе, разработан критерий отбора коформеров для скрининга и получения двухкомпонентных кристаллов сублимационным методом.

Впервые для многокомпонентных кристаллов разработаны условия их получения методами косублимации и ресублимации. Доказано, что в составе сокристалла процесс термодеструкции карбамазепина при ресублимации существенно подавляется по сравнению с косублимацией физической смеси. Впервые проведен эксперимент по сублимации сокристалла методом переноса вещества инертным газом-носителем и определены термодинамические параметры процесса сублимации.

Разработан алгоритм виртуального скрининга сокристаллов с оценкой вероятности образования всех возможных водородных связей при учете конкуренции между донорами и акцепторами, с повышенной специфичностью и общей эффективностью виртуального скрининга.

На основе термодинамических параметров сублимации молекулярных кристаллов структурно родственных соединений разработана корреляционная модель для прогнозирования термодинамических параметров сублимации индивидуальных соединений, в том числе термически нестабильных, по величине температуры плавления.

Показано, что конкуренция между донорными и акцепторными центрами водородных связей в молекулах коформеров может приводить к формированию топологически вариативных сеток водородных связей даже в структурно-родственных многокомпонентных кристаллах.

Исследовано влияние упаковки молекул в кристаллической решетке сокристаллов карбамазепина на термодинамические параметры сокристаллизации.

Теоретическая значимость работы.

На примере более 80 двойных систем проведена сравнительная оценка применимости экспериментальных методов скрининга (метод перемола, дифференциальной сканирующей калориметрии, термомикроскопии, сублимации) многокомпонентных кристаллов. Успешно проведена апробация комплекса различных термических методов для скрининга многокомпонентных кристаллов, значительно повышающая эффективность поиска новых сокристаллов и солей.

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.

Для систем с нитрофурантоином проведен анализ применимости методов виртуального скрининга многокомпонентных кристаллов (методы оценки молекулярной комплементарности и вероятности образования водородных связей) и разработан алгоритм этого скрининга с повышенной специфичностью и селективностью.

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 сольватообразования. 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.

Установленная корреляция между интегральной вероятностью образования гетеросинтонов, образованных сильными и слабыми водородными связями, и термодинамическими характеристиками процесса сокристаллизации позволяет прогнозировать разупорядоченность системы и оптимальную упаковку молекул в кристаллической решетке.

Разработанная корреляционная модель для прогнозирования термодинамических параметров сублимации индивидуальных соединений по величине температуры плавления позволяет оценивать сублимационные характеристики для термически нестабильных соединений.

Полученные термодинамические характеристики процессов сублимации изученных веществ могут использоваться для разработки теоретических моделей прогнозирования физико-химических свойств многокомпонентных кристаллов и уточнения расчётных методов оценки энергий кристаллических решёток.

В целом, зависимости типа «структура-свойство», наблюдаемые в работе, позволяют предсказывать ключевые физико-химические и термодинамические характеристики одно- и многокомпонентных кристаллов на основе данных о молекулярной структуре, температуре плавления и растворимости.

Практическая значимость работы.

В ходе работы были получены патентоспособные многокомпонентные кристаллы (сокристаллы и соли), которые могут быть потенциально использованы при создании новых лекарственных средств с улучшенной растворимостью. В частности, показано что сокристалл ацетазоламида с парааминобензойной кислотой обладает улучшенными фармацевтическими свойствами: растворимостью, мембранной проницаемостью, скоростью растворения, устойчивостью к влажности, сыпучестью, таблетуемостью. По итогам исследований зарегистрировано 8 патентов РФ на изобретение. 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. Представленная методика интерпретации результатов сублимации и расчёта термодинамических параметров этого процесса открывает новые возможности для синтеза сокристаллических форм. 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.

Разработанные методы и обнаруженные закономерности применимы к широкому спектру органических соединений с различной структурой и физико-химическими свойствами, что может быть полезно не только для дизайна фармацевтических сокристаллов, но и при создании других функциональных материалов.

Выводы диссертации являются **достоверными и обоснованными**. Результаты получены с использованием современных экспериментальных методов. Диссертационная работа соответствует специальности 1.4.4. Физическая химия в пунктах 2 (части «Экспериментальное определение термодинамических свойств веществ, расчет термодинамических функций простых и сложных систем... изучение термодинамических аспектов фазовых превращений и фазовых переходов.»), 7 (в части «...растворение и кристаллизация») и 10 (в части «Создание и разработка методов компьютерного моделирования строения ... химических соединений на основе представлений квантовой механики, различных топологических ... методов, включая методы машинного обучения..., а также подходов типа структура-свойства»).

По тексту диссертации имеются замечания:

1. Характерным признаком плавления с разложением является зависимость температуры плавления от скорости нагрева, что наблюдается в диссертационной работе для налидиксовой и оксолиновой кислот. В связи с этим возникает вопрос: насколько велика может быть разность между величиной температуры плавления, измеряемым обычным методом ДСК, и этой величиной для того же вещества без разложения? Оценка этой разности важна для расчета энергии Гиббса и энтальпии сублимации термически нестабильных соединений по величине их температуры плавления.
2. В таблице 5.2 представлены значения энергии решетки 5 кристаллов хинолоновых активных фармацевтических ингредиентов, рассчитанные различными теоретическими методами, в сравнении с экспериментальными энтальпиями сублимации. Далее дается оценка энтальпии сублимации для

налидиксовой и оксолиновой кислот на основе выведенных автором диссертации корреляционных соотношений. Было бы желательно дать такую же оценку энтальпии сублимации и для остальных трех веществ из этой таблицы (норфлоксацина, ципрофлоксацина и энрофлоксацина), чтобы получить представление об эффективности расчетов на основе подобных корреляционных соотношений.

3. Для измерения давления насыщенного пара изученных веществ методом транспирации желательно дать оценку возможной систематической ошибки.
4. На рисунках 6.13, 6.14 приведены графики зависимости термодинамических параметров сокристаллизации от интегрального многокомпонентного показателя склонности к образованию водородных связей для 35 сокристаллов. Прежде, чем объяснять существенное отклонение точки сокристалла карбамазепина с 2,6-дигидроксibenзойной кислотой от наблюдаемой корреляции на рисунках 6.13 и ПЗ, было бы желательно объяснить, почему этот сокристалл и сокристалл карбамазепина с 2,4-дигидроксibenзойной кислотой имеют большие по абсолютной величине, но разные по знаку экспериментальные энтальпии сокристаллизации. Очень большая разница имеет место и для энтропий сокристаллизации для этих сокристаллов.

В целом диссертационная работа Манин А.Н. представляет собой масштабное исследование в актуальной области физической химии многокомпонентных кристаллов фармацевтического назначения, где сочетаются передовые расчетные и экспериментальные методы, часть из которых разработаны автором, и получены новые результаты высокой теоретической и практической значимости.

Результаты диссертационной работы являются **достоверными**, что подтверждается согласующимися данными независимых экспериментальных методов исследования, а также публикацией 30 статей в рецензируемых международных научных журналах с высоким рейтингом, индексируемых в WoS, Scopus и РИНЦ, и 1 монографии. Маниным А.Н. получено 8 патентов на изобретение. Работа апробирована на международных и российских научных конференциях.

Автореферат диссертации соответствует ее содержанию.

На основании вышеизложенного можно заключить, что по своей актуальности, новизне, объему и достигнутым результатам диссертационная работа Манина А.Н. отвечает требованиям, установленным в пп. 9-11, 13, 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции), и является научно-квалификационной работой, в которой разработаны теоретические положения, методы и подходы экспериментального и виртуального скрининга многокомпонентных кристаллов фармацевтического назначения, включая методы их

получения и определения физико-химических свойств, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в области физической химии одно- и многокомпонентных молекулярных кристаллов. Автор работы, Манин Алексей Николаевич, заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия.

17.11.2025


Горбачук Валерий Виленович,

доктор химических наук (02.00.04 – физическая химия), профессор, профессор кафедры физической химии Химического института им. А.М. Бутлерова КФУ, тел. (843)2337309, vgorbatc@kpfu.ru.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» 420008, Россия, г. Казань, ул. Кремлевская, 18; тел.: (843)233-71-09, E-mail: public.mail@kpfu.ru.

Прикладываю согласие на
обработку персональных
данных.

