

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.147.01,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ ИНСТИТУТА ХИМИИ РАСТВОРОВ ИМ.
Г.А. КРЕСТОВА РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК МИНИСТЕРСТВА НАУКИ И
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ,
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА НАУК

аттестационное дело N _____

решение диссертационного совета от 16.12.2025 г. № 13

О присуждении Манину Алексею Николаевичу, гражданину России, ученой степени доктора химических наук.

Диссертация «Многокомпонентные кристаллы фармацевтического назначения: экспериментальный и виртуальный скрининг, методы получения и физико-химические свойства» по специальности 1.4.4. Физическая химия принята к защите 10.09.2025 г. (протокол заседания № 9) диссертационным советом 24.1.147.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института химии растворов им. Г.А. Крестова Российской академии наук Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 153045, г. Иваново, ул. Академическая, д.1, приказ Минобрнауки России №105/нк от 11 апреля 2012 г.

Соискатель Манин Алексей Николаевич, «11» ноября 1986 года рождения.

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата химических наук «Физико-химические свойства кристаллов и растворов производных бензамида и ацетанилида» защитил в 2011 году в диссертационном совете, созданном на базе Учреждения Российской академии наук Института химии растворов РАН (в настоящее время – Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте химии растворов им. Г.А. Крестова Российской академии наук), работает старшим научным сотрудником в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте химии растворов им. Г.А. Крестова Российской академии наук Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Диссертация выполнена в Научно-исследовательском отделе 5 Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института химии растворов им. Г.А. Крестова Российской академии наук Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Научный консультант - доктор химических наук Перлович Герман Леонидович, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химии растворов им. Г.А. Крестова Российской академии наук, Научно-исследовательский отдел 5, заведующий отделом.

Официальные оппоненты:

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

Горбачук Валерий Виленович, доктор химических наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Казанский (Приволжский) федеральный университет", Химический институт им. А.М. Бутлерова, кафедра физической химии, профессор кафедры;

Приходченко Петр Валерьевич, доктор химических наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова Российской академии наук, лаборатория пероксидных соединений и материалов на их основе, заведующий лабораторией
дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семёнова Российской академии наук (ФИЦ ХФ РАН), г. Москва в своем положительном отзыве, подписанном Пивкиной Алевтиной Николаевной, доктором технических наук, главным научным сотрудником; Чумаковой Натальей Анатольевной, доктором химических наук, профессором, главным научным сотрудником; утвержденным Гришиным Максимом Вячеславовичем, доктором физико-математических наук, зам. директора по научной работе ФИЦ ХФ РАН указала, «что диссертационная работа Манина Алексея Николаевича «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. Полученные в работе результаты 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.»

Соискатель имеет 140 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 30 статей общим объемом 23.3 печ. листа, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, 8 патентов Российской Федерации и 1 глава в коллективной монографии. Все материалы, составляющие основу опубликованных работ, получены при личном участии автора как исполнителя и научного руководителя исследований по экспериментальному и теоретическому направлениям.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Manin A. N. Salicylamide Cocrystals: Screening, Crystal Structure, Sublimation Thermodynamics, Dissolution, and Solid-State DFT Calculations / A. N. Manin, A. P. Voronin, N. G. Manin, M. V. Vener, A. V. Shishkina, A. S. Lermontov, G. L. Perlovich // The Journal of Physical Chemistry B. – 2014. – Т. 118, № 24. – С. 6803-6814 (K-2, Q-1, Doi: 10.1021/jp5032898)
2. Manin A. N. Hydrogen Bond Donor/Acceptor Ratios of the Coformers: Do They Really Matter for the Prediction of Molecular Packing in Cocrystals? The Case of Benzamide Derivatives with Dicarboxylic Acids / A. N. Manin, K. V. Drozd, A. V. Churakov, G. L. Perlovich // Crystal Growth & Design. – 2018. – Т. 18, № 9. – С. 5254-5269 (K-1, Q-1, Doi: 10.1021/acs.cgd.8b00711)
3. Manin A. N. How Molecular Packing Affects the Thermodynamic Parameters of Cocrystal Formation: The Case of Carbamazepine Cocrystals / A. N. Manin, D. E. Boycov, O. R. Simonova, K. V. Drozd, T. V. Volkova, G. L. Perlovich // Crystal Growth & Design. – 2024. – Т. 24, № 1. – С. 252-261 (K-1, Q-1, Doi: 10.1021/acs.cgd.3c00949)

На диссертацию и автореферат поступили положительные отзывы:

– Полякова Николая Эдуардовича, доктора химических наук, заведующего лабораторией магнитных явлений Федерального Государственного Бюджетного Учреждения Науки Института химической кинетики и горения им. В.В. Воеводского Сибирского отделения Российской академии наук. Замечания: «По автореферату имеются небольшие замечания к оформлению: 1. На рисунке 1 непонятно почему по вертикали изображены несколько одинаковых символов (кружки, треугольники и т.д.)? 2. В подписи к рисунку 7 и в основном тексте отсутствует расшифровка цифр в кружках и соединяющих их линий.»;

– Штырлина Юрия Григорьевича, доктора химических наук, ведущего научного сотрудника, директора научно-образовательного центра фармацевтики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет». Замечания: «В качестве

замечания следует указать на некорректность следующей формулировки в разделе «Научная новизна»: «Впервые получены фармацевтические сокристаллы таких лекарственных соединений, как ацетазоламид, карбамазепин, нитрофурантоин...». Данное утверждение является неточным, поскольку некоторые сокристаллы указанных соединений (ацетазоламида, карбамазепина, нитрофурантоина) ранее были описаны в научной литературе, на которую, в том числе, ссылается и сам автор в своей работе.»;

– Смолянинова Ивана Владимировича, доктора химических наук, ведущего научного сотрудника НТЦ «Платиновый центр ИОНХ РАН» Федерального Государственного Бюджетного Учреждения Науки Института общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН и Вашурина Артура Сергеевича, доктора химических наук, заведующего НТЦ «Платиновый центр ИОНХ РАН» Федерального Государственного Бюджетного Учреждения Науки Института общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН, без замечаний;

– Кравченко Ангелины Николаевны, доктора химических наук, профессора, ведущего научного сотрудника, заместителя заведующего лабораторией азотсодержащих соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук, без замечаний;

– Крука Николая Николаевича, доктора физико-математических наук, доцента, заведующего кафедрой физики учреждения образования «Белорусский государственный технологический университет», без замечаний;

– Шахтшнейдер Татьяны Петровны, доктора химических наук, старшего научного сотрудника, ученого секретаря Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института химии твердого тела и механохимии Сибирского отделения Российской академии наук, без замечаний.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их высокой профессиональной квалификацией, значимыми работами и выдающимися результатами, широко известными в области физической химии супрамолекулярных систем и органической кристаллохимии.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработаны новые положения многокомпонентных молекулярных кристаллов, описывающие закономерности формирования многокомпонентных молекулярных кристаллов на основе анализа конкуренции донорно-акцепторных центров, иерархии супрамолекулярных синтонов, роли слабых межмолекулярных взаимодействий, а также влияния молекулярной топологии на стехиометрию и упаковку сокристаллов;

доказаны эффективность применения: комбинации методов (механохимических, термических, растворных и сублимационных) для поиска и получения новых сокристаллов; комплексной методологии для выявления ключевых межмолекулярных взаимодействий и прогнозирования структуры, стабильности и свойств многокомпонентных кристаллов, объединяющей рентгеноструктурный анализ, термические методы, методы сублимации/косублимации, квантово-химические расчеты и методику количественной оценки образования водородных связей; предложены условия применения метода переноса вещества инертным газом-носителем для определения термодинамических параметров сублимации для термически нестабильных соединений; корреляционная модель, использующая температуру плавления в качестве дескриптора, для прогнозирования параметров сублимации индивидуальных соединений с учетом их структурного родства.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов) использован комплекс современных методов синтеза многокомпонентных молекулярных кристаллов лекарственных веществ в сочетании с широким спектром экспериментальных методов исследования (рентгеноструктурный и рентгенофазовый анализ, дифференциальная сканирующая калориметрия, термогравиметрический и масс-спектрометрический анализ, оптическая термомикроскопия, высокопроизводительная жидкостная хроматография и УФ спектрометрия, метод изотермического насыщения, метод переноса вещества инертным газом-носителем (метод транспирации) и вакуумная сублимация) и квантово-химическими расчетами;

доказано влияние нековалентных взаимодействий на стабилизацию молекул в кристаллической решетке многокомпонентных кристаллов. Установлено, что баланс доноров и акцепторов водородных связей у коформеров определяет упаковку молекул в сокристаллах, а его нарушение снижает вероятность изоструктурности и сольватобразования;

изложены критерии применимости: экспериментальных и теоретических методов скрининга многокомпонентных кристаллов; метода транспирации и алгоритма кластеризации для оценки термодинамических параметров процесса сублимации термически нестабильных систем;

изучено влияние природы функциональных групп коформеров на организацию молекул в кристаллических структурах многокомпонентных кристаллов; особенностей упаковки молекул на термодинамические параметры сокристаллизации сокристаллов.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработаны: оригинальные экспериментальные методы скрининга и получения новых многокомпонентных кристаллов, расшифрованы кристаллические структуры с внесением кристаллографических характеристик в Кембриджскую базу структурных данных; получены и запатентованы многокомпонентные кристаллы (сокристаллы и соли), которые могут быть использованы при создании новых лекарственных средств с улучшенной растворимостью;

определены критерии применимости термических, растворных и расчетных методов скрининга, предложен комбинированный подход, включающий экспериментальные и теоретические методы скрининга, который позволяет эффективно отсеивать неперспективные системы;

созданы корреляционные модели, позволяющие предсказывать ключевые термодинамические характеристики образования и сублимации одно- и многокомпонентных кристаллов на основе данных о молекулярной структуре, температуре плавления и растворимости.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

для экспериментальных работ – результаты получены с применением комплекса независимых методов физико-химического анализа с использованием современного научного оборудования, работоспособность которого проверялась в соответствии со стандартными методиками, достоверность данных обеспечивается значительным статистическим объемом, воспроизводимостью экспериментов, строгой математической обработкой результатов и их интерпретацией в рамках актуальных теоретических концепций;

теория, использованная для интерпретации экспериментальных результатов, соответствует современным представлениям физической и супрамолекулярной химии одно- и многокомпонентных молекулярных кристаллов;

идея основана на результатах анализа собственных экспериментальных данных, а также на обобщении литературных сведений и достижений в области разработки растворимых кристаллических форм активных фармацевтических субстанций;

установлено соответствие полученных результатов литературным данным, как качественным, так и количественным, для изучаемых соединений в тех случаях, когда такое сравнение возможно;

Личный вклад соискателя состоит в: выборе направлений исследований, определении целей и задач исследований, систематизации литературных данных, планировании и проведении эксперимента, анализе, интерпретации и обобщении данных, подготовке материалов к публикации и апробации результатов. Публикации подготовлены и опубликованы совместно с соавторами.

Замечания, высказанные в ходе защиты диссертации, не носили принципиального, критического характера и не затрагивали основного существа работы. Соискатель

