

**УТВЕРЖДАЮ**

Директор Федерального государственного бюджетного  
учреждения науки Института химии растворов  
им. Г. А. Крестова Российской академии наук

Киселев Михаил Григорьевич

« 7 » июля 2025 г.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Федерального государственного бюджетного учреждения науки  
Института химии растворов им. Г.А. Крестова Российской академии наук

Диссертация «Многокомпонентные кристаллы фармацевтического назначения: экспериментальный и виртуальный скрининг, методы получения и физико-химические свойства» выполнена **Маниным Алексеем Николаевичем** в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте химии растворов им. Г.А. Крестова Российской академии наук (ИХР РАН) в научно-исследовательском отделе 5.

В период подготовки диссертации соискатель Манин Алексей Николаевич работал в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте химии растворов им. Г. А. Крестова Российской академии наук в должности старшего научного сотрудника.

В 2008 г. Манин А.Н. окончил Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ивановский государственный химико-технологический университет» (в настоящее время – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ивановский государственный химико-технологический университет») по специальности «Основные процессы химических производств и химическая кибернетика».

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата химических наук Манин А.Н. защитил в 2011 году в совете, созданном при Учреждении Российской академии наук Институте химии растворов Российской академии наук (в настоящее время – Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте химии растворов им. Г.А.Крестова Российской академии наук).

Научный консультант - доктор химических наук, профессор Перлович Герман Леонидович, работает заведующим научно-исследовательским отделом 5 «Разработка новых фармацевтических форм лекарственных соединений и материалов биомедицинского назначения» в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте химии растворов им. Г.А. Крестова Российской академии наук.

Рецензенты по диссертационной работе: доктор химических наук, старший научный сотрудник, ведущий научный сотрудник Центра коллективного пользования научным оборудованием «Верхневолжский региональный центр физико-химических

исследований» Смирнов Павел Ростиславович; доктор химических наук, профессор, заведующий научно-исследовательским отделом 3 «Научные и технологические основы получения функциональных материалов и нанокompозитов» Агафонов Александр Викторович – дали положительный отзыв о диссертации, подтвердили актуальность темы исследования, научную новизну полученных результатов и их практическую значимость. Высказанные замечания не являются принципиальными. Работа рекомендована рецензентами к защите по специальности 1.4.4. Физическая химия.

По итогам обсуждения представленной работы принято следующее заключение:

Диссертация Манина Алексея Николаевича на тему «Многокомпонентные кристаллы фармацевтического назначения: экспериментальный и виртуальный скрининг, методы получения и физико-химические свойства», представленная на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия, является научно-квалификационной работой, в которой на основе совокупности экспериментальных и расчетных результатов, полученных автором, разработаны новые подходы к получению новых фармацевтических сокристаллов, обладающих улучшенными физико-химическими свойствами (растворимость, стабильность компонентов сокристалла, скорость растворения и др.). Впервые получен 81 новый многокомпонентный кристалл. Успешно проведена апробация комплекса различных физико-химических методов (рентгеноструктурного анализа, дифференциальной сканирующей калориметрии, термомикроскопии) для скрининга многокомпонентных кристаллов, значительно повышающая эффективность поиска новых сокристаллов и солей. На основании анализа термодинамических параметров сублимации индивидуальных соединений разработаны критерии отбора коформеров для скрининга и получения двухкомпонентных кристаллов сублимационным методом. Предложена корреляционная модель для прогнозирования термодинамических параметров сублимации неизвестных веществ. Разработан алгоритм виртуального скрининга, предусматривающий вероятность образования всех возможных водородных связей у коформеров в сокристаллах с учетом конкуренции между донорами и акцепторами, который продемонстрировал повышение специфичности и общей эффективности скрининга.

Научная новизна и значимость состоит в развитии представлений о роли структурных особенностей и межмолекулярных взаимодействий в дизайне сокристаллов для оптимизации процессов скрининга и получения новых фармацевтических материалов с заданными свойствами.

Диссертация написана автором самостоятельно, обладает внутренним единством, содержит новые научные результаты и положения, выдвигаемые для публичной защиты и свидетельствующие о значительном вкладе автора диссертации в химическую науку.

Диссертация Манина Алексея Николаевича на тему «Многокомпонентные кристаллы фармацевтического назначения: экспериментальный и виртуальный скрининг, методы получения и физико-химические свойства» выполнена в соответствии с Основными направлениями фундаментальных исследований РАН в рамках планов

научных исследований ИХР РАН (№ госрегистрации 122040600071-9). Проведенные исследования поддержаны грантами Российского научного фонда (№22-13-00031; №19-13-00017; №19-73-10005; №17-73-10351; №14-13-00640), Российского фонда фундаментальных исследований (№16-53-150007; №14-03-01031 А; №14-03-00009 А; №14-03-31001 мол\_а), Совета по грантам и стипендиям Президента Российской Федерации (МК-2309.2013.3, СП-331.2015.4).

Отдельные экспериментальные результаты были получены в ходе сотрудничества автора с коллегами из Института общей и неорганической химии имени Н.С. Курнакова РАН (Москва, Россия), Университета Южной Дании (Оденсе, Дания), Университета г. Лилль (Франция).

### **Личное участие соискателя ученой степени в получении результатов, изложенных в диссертации.**

В основе диссертационного исследования лежат результаты экспериментальных работ и теоретических обобщений, выполненных при непосредственном участии автора в период с 2012 по 2024 годы. Личный вклад автора состоял в выборе направлений исследований, определении целей и задач, систематизации литературных данных, планировании и проведении экспериментов, анализе, интерпретации и обобщении результатов, подготовке материалов к публикации. В работу вошли материалы, полученные при подготовке бакалаврских и магистерских диссертаций студентов Ивановского государственного химико-технологического университета (Бойцов Д.Е., Смирнова Т.Н., Удоратин А.К.), Ивановского государственного политехнического университета (Промзелева Е.С., Боркова Ю.И.), Ивановского государственного университета (Козленко В.С.), у которых автор являлся научным руководителем при выполнении исследований.

### **Отсутствие в диссертации заимствованного материала без ссылки на автора.**

Автоматизированная проверка с помощью системы <https://antiplagiat.ru/> (Антиплагиат.ру) показала, что: суммарная доля оригинального текста диссертации и текста, отмеченного как корректное заимствование из работ соискателя по теме диссертации, составила 97.59 % от общего объема текста, доля корректных заимствований и цитирований из других источников – 0.58%. Цитирование оформлено корректно; заимствованного материала, использованного в диссертации без ссылки на автора либо источник заимствования, не обнаружено; научных работ, выполненных соискателем ученой степени в соавторстве, без ссылок на соавторов, не выявлено.

### **Степень достоверности результатов проведенных соискателем ученой степени исследований.**

Степень достоверности обеспечена 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 экспериментальных данных, строгой математической обработкой результатов и их интерпретацией в рамках актуальных теоретических концепций. Дополнительным подтверждением надежности служит многократная экспертная оценка результатов, включая рецензирование публикаций в ведущих научных журналах, грантовых заявок и научных отчетов, а также представление данных на конференциях и конкурсах различного уровня.

### **Научная новизна результатов исследований, проведенных соискателем ученой степени.**

Разработаны методы получения новых многокомпонентных кристаллов (81 образец), структура которых расшифрована 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.

Впервые получены фармацевтические сокристаллы таких лекарственных соединений, как ацетазоламид, карбамазепин, нитрофурантоин, миконазол, клотримазол и другие, для которых экспериментально показано увеличение растворимости и/или скорости растворения за счет сокристаллизации. На примере сокристалла карбамазепина с парааминосалициловой кислотой продемонстрировано повышение химической стабильности компонента сокристалла в растворе. Сокристалл ацетазоламида с парааминобензойной кислотой демонстрирует улучшенные фармацевтические свойства (растворимость, мембранная проницаемость, скорость растворения, устойчивость к влажности, сыпучесть, таблетуемость) по сравнению с коммерческим препаратом.

На примере более 80 двойных систем проведена сравнительная оценка применимости экспериментальных методов скрининга (метод перемолла, 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-ОН-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.

Для систем с нитрофурантоином проведен анализ применимости методов виртуального скрининга многокомпонентных кристаллов (методы оценки молекулярной комплементарности и вероятности образования водородных связей). Разработан алгоритм, предусматривающий вероятность образования всех возможных водородных связей с учетом конкуренции между донорами и акцепторами, который продемонстрировал повышение специфичности и общей эффективности виртуального скрининга.

На основании анализа 37 кристаллических структур многокомпонентных кристаллов производных бензамида с дикарбоновыми кислотами показано, что дисбаланс доноров и акцепторов водородных связей в молекуле пара-производных бензамида приводит к нарушению воспроизводимости упаковки многокомпонентных кристаллов. Полученные данные свидетельствуют, 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. Обнаружено, что сокристаллы, стабилизированные преимущественно за счет сильных водородных связей (N-H...O/O-H...O), с высокой вероятностью будут иметь идентичные супрамолекулярные конструкторы 1D-уровня. В то же время сокристаллы, образованные слабыми водородными связями (C-H...O/C-H...N), будут иметь изоструктурную упаковку молекул со сходными конструкториями уровня 0D.

Всесторонне исследованы процессы сублимации карбамазепина, нитрофурантоина, фуразолидона, налидиксовой, оксолиновой, пиперазиноидной, хинолиновой и дипиколиновой кислот, с применением различных методов определены термодинамические параметры процесса сублимации. Исследовано влияние особенностей кристаллических структур соединений на эти параметры, а также на процессы термической деструкции. Разработана корреляционная модель для прогнозирования термодинамических параметров сублимации неизвестных веществ. Рассчитанные методом кластеризации параметры сублимации согласуются в пределах погрешности измерений с экспериментальными данными.

Исследовано влияние упаковки молекул в кристаллической решетке сокристаллов карбамазепина на термодинамические параметры сокристаллизации. Установлена корреляция между интегральной вероятностью образования гетеросинтонов и термодинамическими характеристиками процесса сокристаллизации. Показано, что преобладание гетеросинтонов, образованных сильными водородными связями, увеличивает разупорядоченность системы, тогда как слабые водородные связи обеспечивают оптимальную упаковку молекул в кристаллической решетке.

### **Научная и практическая значимость результатов исследований, проведенных соискателем ученой степени.**

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. 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.

Поскольку разработанные методы и обнаруженные закономерности применимы к широкому спектру структурно-разнообразных органических соединений с различными физико-химическими свойствами, можно предположить, что выявленные принципы

дизайна сокристаллов могут быть полезны не только в фармацевтике, но и при создании других функциональных материалов.

### **Ценность научных работ соискателя ученой степени.**

На основе проведённых исследований разработан универсальный подход к прогнозированию физико-химических характеристик новых многокомпонентных кристаллов на ранних этапах скрининга. Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс базовых методов исследования, в том числе численных методов (расчёт энергии кристаллической решётки, молекулярной комплементарности, метод оценки вероятности образования водородных связей, квантово-химические методы с периодическими граничными условиями, алгоритмы кластеризации) и экспериментальных методик (рентгеноструктурный и рентгенофазовый анализ, дифференциальная сканирующая калориметрия, термогравиметрический и масс-спектрометрический анализ, высокоэффективная жидкостная хроматография, метод изотермического насыщения, а также методы сублимации – вакуумный и транспирационный), что позволило установить причинно-следственные связи между структурой и упаковкой молекул в кристаллической решётке, типами донорно-акцепторных взаимодействий и термодинамическими параметрами сокристаллизации, обеспечивающие получение новых результатов по теме диссертации. Представленные в работе выводы способствуют развитию термодинамического подхода для понимания и расширения представлений о процессах формирования межмолекулярных взаимодействий, супрамолекулярных синтонов и устойчивых кристаллических упаковок сокристаллов, и открывают возможности для повышения эффективности методов их получения. Сделанные в рамках исследования выводы обладают как научной, так и прикладной ценностью и найдут применение в физической и фармацевтической химии, химии твёрдого тела, а также кристаллохимии.

### **Научная специальность и отрасль науки, которым соответствует диссертация.**

Диссертация Манина А.Н. представляет собой законченное научное исследование, которое соответствует паспорту научной специальности 1.4.4. Физическая химия, химические науки, по областям исследования:

п.1 «Экспериментально-теоретическое определение энергетических и структурно-динамических параметров строения молекул и молекулярных соединений, а также их спектральных характеристик»;

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».

## Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем.

Основные научные результаты диссертации изложены в 30 публикациях в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в международных базах данных, определяемых ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание учёной степени доктора наук по соответствующей отрасли и специальности, а также в 8 патентах на изобретения и в 1-й главе в коллективной монографии.

В том числе публикаций с квартилем/категорией: Q1/K1 – 13 статей, Q2/K1 – 3 статьи, Q1/K2 – 4 статей, Q2/K2 – 6 статей, Q4/K2 – 1 статья и Q1 – 3 статьи. Опубликованные работы отражают содержание диссертационного исследования.

## Список публикаций соискателя

### Статьи

1. **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)
2. **Manin A. N.** A Combination of Virtual and Experimental Screening Tools for the Prediction of Nitrofurantoin Multicomponent Crystals with Pyridine Derivatives / A. N. Manin, A. P. Voronin, D. E. Boycov, K. V. Drozd, A. V. Churakov, G. L. Perlovich // *Crystals*. – 2023. – Т. 13, № 7. – С. 1022 (K-2, Q-2 Doi:10.3390/cryst13071022)
3. Drozd K. V. Two Novel Drug–Drug Cocrystals of Antifungal Clotrimazole with Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs / K. V. Drozd, D. E. Boycov, **A. N. Manin**, A. V. Churakov, G. L. Perlovich // *Crystal Growth & Design*. – 2023. – Т. 23, № 9. – С. 6597-6608 (K-1, Q-1, Doi: 10.1021/acs.cgd.3c00520)
4. Boycov D. E. New Solid Forms of Nitrofurantoin and 4-Aminopyridine Salt: Influence of Salt Hydration Level on Crystal Packing and Physicochemical Properties / D. E. Boycov, K. V. Drozd, **A. N. Manin**, A. V. Churakov, G. L. Perlovich // *Molecules*. – 2022. – Т. 27, № 24. – С. 8990 (K-1, Q-1 Doi: 10.3390/molecules27248990)
5. **Manin A. N.** Formation Thermodynamics of Carbamazepine with Benzamide, Para-Hydroxybenzamide and Isonicotinamide Cocrystals: Experimental and Theoretical Study / A. N. Manin, D. E. Boycov, O. R. Simonova, T. V. Volkova, A. V. Churakov, G. L. Perlovich // *Pharmaceutics*. – 2022. – Т. 14, № 9. – С. 1881 (K-1, Q-1, Doi: 10.3390/pharmaceutics1409188)
6. Drozd K. V. Simultaneous Improvement of Dissolution Behavior and Oral Bioavailability of Antifungal Miconazole via Cocrystal and Salt Formation / K. V. Drozd, **A. N. Manin**, D. E. Boycov, G. L. Perlovich // *Pharmaceutics*. – 2022. – Т. 14, № 5. – С. 1107 (K-1, Q-1, Doi: 10.3390/pharmaceutics14051107)
7. Boycov D. E. Thermal method usage features for multicomponent crystal screening / D. E. Boycov, **A. N. Manin**, K. V. Drozd, A. V. Churakov, G. L. Perlovich // *CrystEngComm*. –

2022. – T. 24, № 12. – C. 2280-2290 (K-1, Q-2, Doi: 10.1039/d1ce01717a)
8. Drozd K. V. Pharmaceutical Multicomponent Crystals of Antifungal Drugs with Improved Dissolution Performance / K. V. Drozd, **A. N. Manin**, D. E. Boycov, A. V. Churakov, G. L. Perlovich // *Crystal Growth & Design*. – 2021. – T. 21, № 12. – C. 7285-7297 (K-1, Q-1, Doi: 10.1021/acs.cgd.1c01139)
  9. Drozd K. V. A combined experimental and theoretical study of miconazole salts and cocrystals: crystal structures, DFT computations, formation thermodynamics and solubility improvement / K. V. Drozd, **A. N. Manin**, A. P. Voronin, D. E. Boycov, A. V. Churakov, G. L. Perlovich // *Physical Chemistry Chemical Physics*. – 2021. – T. 23, № 21. – C. 12456-12470 (K-2, Q-1, Doi: 10.1039/D1CP00956G)
  10. **Manin A. N.** A Combined Experimental and Theoretical Study of Nitrofurantoin Antibiotics: Crystal Structures, DFT Computations, Sublimation and Solution Thermodynamics / A. N. Manin, K. V. Drozd, A. P. Voronin, A. V. Churakov, G. L. Perlovich // *Molecules*. – 2021. – T. 26, № 11. – C. 3444 (K-1, Q-1 Doi: 10.3390/molecules26113444)
  11. Drozd K. V. Sublimation thermodynamics of pyrazinoic, dipicolinic and quinolinic acids: Experiment and theoretical prediction / K. V. Drozd, **A. N. Manin**, A. P. Voronin, G. L. Perlovich // *The Journal of Chemical Thermodynamics*. – 2021. – T. 155. – C. 106369 (K-2, Q-2 Doi: 10.1016/j.jct.2020.106369)
  12. **Manin A. N.** Identification of a previously unreported co-crystal form of acetazolamide: a combination of multiple experimental and virtual screening methods / A. N. Manin, K. V. Drozd, A. O. Surov, A. V. Churakov, T. V. Volkova, G. L. Perlovich // *Physical Chemistry Chemical Physics*. – 2020. – T. 22, № 36. – C. 20867-20879 (K-2, Q-1, Doi: 10.1039/D0CP02700F)
  13. Drozd K. V. Comparative analysis of experimental methods for determining thermodynamic parameters of formation of multi-component molecular crystals: Benefits and limitations / K. V. Drozd, **A. N. Manin**, G. L. Perlovich // *Journal of Molecular Liquids*. – 2019. – T. 295. – C. 111644 (K-1, Q-1, Doi: 10.1016/j.molliq.2019.111644)
  14. **Manin A. N.** Thermodynamic properties of Nalidixic and Oxolinic acids: Experimental and computational study / A. N. Manin, A. P. Voronin, K. V. Drozd, G. L. Perlovich // *Thermochimica Acta*. – 2019. – T. 682. – C. 178411 (K-2, Q-2, Doi: 10.1016/j.tca.2019.178411)
  15. Surov A. O. New Pharmaceutical Cocrystal Forms of Flurbiprofen: Structural, Physicochemical, and Thermodynamic Characterization / A. O. Surov, **A. N. Manin**, A. P. Voronin, D. E. Boycov, O. V. Magdysyuk, G. L. Perlovich // *Crystal Growth & Design*. – 2019. – T. 19, № 10. – C. 5751-5761 (K-1, Q-1, Doi: 10.1021/acs.cgd.9b00781)
  16. **Manin A. N.** Design of 4-aminobenzoic acid two-component molecular crystals: prediction and experiments / A. N. Manin, K. V. Drozd, A. V. Churakov, G. L. Perlovich // *CrystEngComm*. – 2019. – T. 21, № 13. – C. 2119-2129 (K-1, Q-2, Doi: 10.1039/C8CE01857J)
  17. **Manin A. N.** Hydrogen Bond Donor/Acceptor Ratios of the Cofomers: 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. – T. 18, № 9. – C. 5254-5269 (K-1, Q-1, Doi: 10.1021/acs.cgd.8b00711)
18. **Manin A. N.** Pharmaceutical salts of emoxypine with dicarboxylic acids / A. N. Manin, A. P. Voronin, K. V. Drozd, A. V. Churakov, G. L. Perlovich // *Acta Cryst. C.: Crystal Structure*. – 2018. – T. 74, № 7. – C. 797-806 (K-2, Q-4, Doi: 10.1107/S2053229618007386)
  19. Drozd K. V. Novel drug–drug cocrystals of carbamazepine with para-aminosalicylic acid: screening, crystal structures and comparative study of carbamazepine cocrystal formation thermodynamics / K. V. Drozd, **A. N. Manin**, A. V. Churakov, G. L. Perlovich // *CrystEngComm*. – 2017. – T. 19, № 30. – C. 4273-4286 (K-1, Q-2, Doi: 10.1039/C7CE00831G)
  20. Surov A. O. Weak Interactions Cause Packing Polymorphism in Pharmaceutical Two-Component Crystals. The Case Study of the Salicylamide Cocrystal / A. O. Surov, **A. N. Manin**, A. P. Voronin, A. V. Churakov, G. L. Perlovich, M. V. Vener // *Crystal Growth & Design*. – 2017. – T. 17, № 3. – C. 1425-1437 (K-1, Q-1, Doi: 10.1021/acs.cgd.7b00019)
  21. Drozd K. V. Drug-drug cocrystals of antituberculous 4-aminosalicylic acid: Screening, crystal structures, thermochemical and solubility studies / K. V. Drozd, **A. N. Manin**, A. V. Churakov, G. L. Perlovich // *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2017. – T. 99. – C. 228-239 (Q-1, Doi: 10.1016/j.ejps.2016.12.016)
  22. **Manin A. N.** Crystal Structures, Thermal Analysis, and Dissolution Behavior of New Solid Forms of the Antiviral Drug Arbidol with Dicarboxylic Acids / A. N. Manin, A. O. Surov, A. V. Churakov, G. L. Perlovich // *Crystals*. – 2015. – T. 5, № 4. – C. 650-669 (K-2, Q-2, Doi: 10.3390/cryst5040650)
  23. Surov A. O. New Solid Forms of the Antiviral Drug Arbidol: Crystal Structures, Thermodynamic Stability, and Solubility / A. O. Surov, **A. N. Manin**, A. V. Churakov, G. L. Perlovich // *Molecular Pharmaceutics*. – 2015. – T. 12, № 11. – C. 4154-4165 (K-1, Q-1, Doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.5b00629)
  24. **Manin A. N.** Influence of Secondary Interactions on the Structure, Sublimation Thermodynamics, and Solubility of Salicylate:4-Hydroxybenzamide Cocrystals. Combined Experimental and Theoretical Study / A. N. Manin, A. P. Voronin, A. V. Shishkina, M. V. Vener, A. V. Churakov, G. L. Perlovich // *The Journal of Physical Chemistry B*. – 2015. – T. 119, № 33. – C. 10466-10477 (K-2, Q-1, Doi: 10.1021/acs.jpccb.5b05082)
  25. Surov A. O. Pharmaceutical salts of ciprofloxacin with dicarboxylic acids / A. O. Surov, **A. N. Manin**, A. P. Voronin, K. V. Drozd, A. A. Simagina, A. V. Churakov, G. L. Perlovich // *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2015. – T. 77. – C. 112-121 (Q-1, Doi: 10.1016/j.ejps.2015.06.004)
  26. Surov A. O. Pharmaceutical Cocrystals of Diflunisal and Diclofenac with Theophylline / A. O. Surov, A. P. Voronin, **A. N. Manin**, N. G. Manin, L. G. Kuzmina, A. V. Churakov, G. L. Perlovich // *Molecular Pharmaceutics*. – 2014. – T. 11, № 10. – C. 3707-3715 (K-1, Q-1,

Doi: 10.1021/mp5004652)

27. **Manin A. N.** Cocrystal screening of hydroxybenzamides with benzoic acid derivatives: A comparative study of thermal and solution-based methods / A. N. Manin, A. P. Voronin, K. V. Drozd, N. G. Manin, A. Bauer-Brandl, G. L. Perlovich // *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2014. – Т. 65. – С. 56-64 (Q-1, Doi: 10.1016/j.ejps.2014.09.003)
28. **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)
29. **Manin A. N.** Acetamidobenzoic acid isomers: Studying sublimation and fusion processes and their relation with crystal structures / A. N. Manin, A. P. Voronin, G. L. Perlovich // *Thermochimica Acta*. – 2014. – Т. 583. – С. 72-77 (K-2, Q-2, Doi: 10.1016/j.tca.2014.03.019)
30. **Manin A. N.** Thermodynamic and structural aspects of hydroxybenzamide molecular crystals study / A. N. Manin, A. P. Voronin, G. L. Perlovich // *Thermochimica Acta*. – 2013. – Т. 551. – С. 57-61 (K-2, Q-2, Doi: 10.1016/j.tca.2012.10.013)

#### Патенты

1. Патент 2706351. Российская Федерация, МПК С07D401/04, А61К31/496. Гидрат соли ципрофлоксацина с 4-аминобензойной кислотой: № 2019114849: заявл. 21.12.2019: опубл. 18.11.2019 / Г. Л. Перлович, **А. Н. Манин**, А. О. Суров, А. П. Воронин, Н. А. Васильев. – 13 с.
2. Патент 2617849. Российская Федерация, МПК С07С65/105, С07D213/86, А61К31/192, А61К31/4409, А61Р29/00, А61Р31/04, А61Р 31/06. Сокристаллическая форма дифлунисала: № 2016121621: заявл. 31.05.2016, опубл. 28.04.2017 / Г. Л. Перлович, **А. Н. Манин**, К. В. Дрозд. – 13 с.
3. Патент 2542100. Российская Федерация, МПК С07D473/02, С07С65/05, С07С65/34, С07С229/42. Сокристаллическая форма теофиллина с дифлунисалом или диклофенаком: № 2013157469/04: заявл. 24.12.2013, опубл. 20.02.2015 / Г. Л. Перлович, **А. Н. Манин**, Н. Г. Манин, А. О. Суров, А. П. Воронин. – 15 с.
4. Патент 2539350. Российская Федерация, МПК С07С235/60, С07С65/10, А61К31/166, А61К31/60, А61Р29/00. Сокристаллическая форма 2-гидроксibenзамида с салициловой кислотой: № 2013157471/04: заявл. 24.12.2013, опубл. 20.01.2015 / Г.Л. Перлович, **А.Н. Манин**, Н.Г. Манин, А.П. Воронин. – 11 с.
5. Патент 2536484. Российская федерация, МПК С07D213/55, С07D213/56, С07D473/04, А61К31/44, А61Р29/00. Сокристаллическая форма нифлумовой кислоты с изоникотинамидом или кофеином: № 2013157473/04: заявл. 24.12.2013, опубл. 27.12.2014 / Г. Л. Перлович, **А. Н. Манин**, Н. Г. Манин, А. О. Суров, А. П. Воронин. – 14 с.

6. Патент 251572. Российская Федерация, МПК C07C59/84, C07D241/24, A61K31/192, A61K31/4965, A61P29/00, A61P31/04, A61P31/06. Сокристаллическая форма фенбуфена: № 2012155912/04: заявл. 21.12.2012, опубл. 27.06.2014 / Г. Л. Перлович, **А. Н. Манин**, Н. Г. Манин, А. П. Воронин. – 11 с.
7. Патент 2510392. Российская Федерация, МПК C07C317/32, A61K31/167, A61P35/00. Сокристаллическая форма бикалутамида: № 2012155914/04: заявл. 21.12.2012: опубл. 27.03.2014 / Г. Л. Перлович, **А. Н. Манин**, Н. Г. Манин, А. О. Суров, А. М. Рыжаков. – 11 с.
8. Патент 2497804. Российская Федерация, МПК C07C229/60, C07C235/60. Сокристаллическая форма 2-гидроксibenзамида с 4-аминобензойной кислотой: № 2012118010/04: заявл. 02.05.2012, опубл. 10.11.2013 / Г. Л. Перлович, **А. Н. Манин**, Н. Г. Манин, А. П. Воронин. – 11 с.

### Главы в монографиях

1. Perlovich, G. L. Pharmaceutical multi-component crystals: improving the efficacy of anti-tuberculous agents /G. L. Perlovich, A. O. Surov, **A. N. Manin** // Multi-Component Crystals: Synthesis, Concepts, Function / Edward, T., Julio Z. – Berlin: De Gruyter, 2017. – Гл. 2 – С. 32-59.

Диссертация Манина Алексея Николаевича на тему «Многокомпонентные кристаллы фармацевтического назначения: экспериментальный и виртуальный скрининг, методы получения и физико-химические свойства» представляет собой самостоятельно выполненную автором научно-квалификационную работу, в которой на основании выполненных автором исследований: разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в области физической химии многокомпонентных молекулярных кристаллов; предложен комбинированный подход, включающий экспериментальные и теоретические методы скрининга, определены пределы и перспективы его практического использования, позволяющие ускорять поиск новых форм фармацевтических и функциональных материалов и эффективно отсеивать неперспективные системы. Установлены закономерности структура – свойства, позволяющие повысить точность прогнозирования некоторых физико-химических и термодинамических характеристик процессов сублимации и растворения одно- и многокомпонентных кристаллов на основе данных о молекулярной структуре. Доказана применимость экспериментальных методов для изучения сублимации сокристаллов; полученные результаты способствуют расширению представлений об изучаемом явлении. Выявлена взаимосвязь между строением многокомпонентных кристаллических фаз и термодинамическими характеристиками процесса сокристаллизации, что важно для направленного синтеза новых сокристаллов и вносит значительный вклад в развитие физической химии сложных многокомпонентных систем.

Диссертация Манина Алексея Николаевича на тему «Многокомпонентные кристаллы фармацевтического назначения: экспериментальный и виртуальный скрининг, методы получения и физико-химические свойства» рекомендуется к представлению к защите на соискание ученой степени доктора наук по специальности 1.4.4. Физическая химия, химические науки.

Заключение принято на совместном заседании научного семинара научно-исследовательского отдела 5 и научного семинара «Физическая химия растворов и флюидов» ИХР РАН. Присутствовало 40 человек. Результаты открытого голосования: за – 40, против – нет, воздержавшихся – нет, протокол №9 от 01 июля 2025 г.

Председатель совместного заседания научно-исследовательского отдела 5 и научного семинара «Физическая химия растворов и флюидов» ИХР РАН

Н. Ж. Мамардашвили,  
д.х.н., проф., зам. директора  
по научной работе ИХР РАН

Секретарь заседания научного семинара «Физическая химия растворов и флюидов» ИХР РАН

Е. Ю. Тюнина,  
к.х.н., ст.н.с. лаборатории  
«Термодинамика растворов  
неэлектролитов и  
биологических веществ»  
ИХР РАН

г. Иваново, ул. Академическая, 1  
тел. 8(4932)336259  
e-mail: adm@isc-ras.ru