

## ОТЗЫВ

**на автореферат диссертации Сулова Артема Олеговича «Дизайн одно- и многокомпонентных кристаллических форм лекарственных соединений: структурные аспекты и физико-химические свойства» представленной на соискание степени доктора химических наук по специальности 1.4.4. – физическая химия.**

Диссертация А.О. Сулова посвящена проблеме синтеза новых активных фармацевтических ингредиентов и разработке технологических основ их получения в значимых количествах, что кроме фундаментального имеет также важное прикладное значение, особенно в нынешнее время. Исходя из этого, все описанные исследования являются весьма актуальными. В ходе выполнения диссертационных исследований проведен синтез и изучены условия получения достаточно широкого ряда полиморфных модификаций, сокристаллов, солей и кристаллосольватов практически важных активных фармацевтических ингредиентов. Структура этих новых кристаллических форм подтверждена с помощью монокристалльных рентгенодифракционных исследований. Все это позволяет заключить, что результаты диссертации характеризуются несомненной научной новизной. Практическая важность диссертационной работы А.О. Сулова заключается в накоплении большого количества экспериментального материала, полученного для большого числа многокомпонентных систем, из которых осуществлялся рост кристаллов, как с участием растворителя, так и без него, в том числе в механохимических условиях. При этом большое внимание уделялось измерению термодинамических параметров процессов, связанных с кристаллизацией. Экспериментальный материал подкреплен теоретическим кристаллохимическим анализом, в частности квантовохимическими расчетами с использованием гибридных функционалов DFT. Весь комплекс используемых методов и подходов позволил диссертанту обобщить широкий набор экспериментальной информации и предложить новые модели растворимости многокомпонентных молекулярных кристаллов, выявить наличие конкуренции энтропийных и энтальпийных вкладов в движущую силу процесса кристаллизации, проверить эмпирическое «правило плотности», что составило теоретическую значимость диссертационного исследования.

Таким образом, судя по автореферату, диссертация является примером целостного исследования, использующего актуальную на сегодняшний день научно-методологическую базу, что позволило внести заметный вклад в кристаллохимию биологически активных соединений, имеющих важное значение для фармакологии.

К автореферату выдвинуты следующие замечания и вопросы:

1. Неясно значение термина «структурное подобие», употребленного в выводах (стр. 38). Он относится только к молекулам или к кристаллической структуре тоже? Это качественная или количественная оценка?

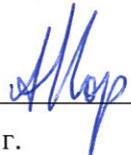
2. Стр. 20-21. Неясна фраза «На основании полученных 21 результатов сделано предположение, что одной из возможных причин, препятствующих образованию многокомпонентного кристалла...». Для многих фенаматов наблюдается внутримолекулярная водородная связь и сами молекулы содержат жесткие фрагменты, что уменьшает число возможных конформаций. Конформации с разрывом внутримолекулярной водородной связи должны быть самыми невыгодными и вероятность их образования наименьшей. Можно ли утверждать, что для образования сокристаллов необходимо нахождение молекул фенаматов в конформации с разрывом внутримолекулярной водородной связи?

3. Стр. 26 и 36. Сравнение величин плотности упаковки для структур, измеренных в разных условиях (разные температуры, разные дифрактометры, источники излучения, разрешение массивов данных и т.д.), является непростой задачей. Возможно ли оценить количественно, насколько различные экспериментальные погрешности могут повлиять на результаты статистической обработки данных с использованием параметров  $\beta$  или  $\Delta D_{\text{calc}}$ ?

Выдвинутые замечания и вопросы во многом являются дискуссионными и не имеют принципиального значения. По актуальности, новизне и значимости полученных результатов, уровню решения научной задачи, теоретической и практической значимости полученных результатов диссертация А.О. Сурова отвечает требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям, а он сам заслуживает присуждения степени доктора химических наук по специальности 1.4.4. – физическая химия.

внс лаб. РСИ ИНЭОС РАН  
дхн, проф. РАН  
Корлюков Александр Александрович

119334, Москва, ул. Вавилова, д. 28, стр. 1.  
Тел.: 8 (499) 135-92-14; e-mail: alex@xrllab.ineos.ac.ru

Корлюков А.А.   
«15» сентября 2022 г.

Подпись А.А. Корлюкова заверяю:

  
Учредитель секретарь, К.Х.Н.



  
Е.Н. Гуряева