На правах рукописи

Манин Алексей Николаевич

МНОГОКОМПОНЕНТНЫЕ КРИСТАЛЛЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ И ВИРТУАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ, МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

1.4.4. Физическая химия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

доктора химических наук

Иваново – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте химии растворов им. Г. А. Крестова Российской академии наук (ИХР РАН)

Научный консультант: доктор химических наук, профессор

Перлович Герман Леонидович

Официальные оппоненты:

Ведущая организация:

Защита состоится «__» _____ 20__г. в ____ часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук 24.1.147.01 при ИХР РАН по адресу: 153045, г. Иваново, ул. Академическая, д.1., тел.: (4932)336272, e-mail: dissovet@isc-ras.ru, факс (4932)336237

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на официальном сайте ИХР РАН https://www.isc-ras.ru/?q=ru/deyatelnost/dissertacionnyy-sovet/
Автореферат разослан «_____» _____ 20___г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Антина Елена Владимировна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Проблема низкой растворимости и биодоступности активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) является одной из ключевых в современной фармацевтике. Более 40% коммерчески доступных препаратов и свыше 60% новых лекарственных соединений обладают ограниченной водной растворимостью, что снижает их терапевтическую эффективность. Традиционные методы модификации свойств, например, использование сорастворителей, часто оказываются недостаточно эффективными или приводят к изменению фармакологической активности. В этом контексте сокристаллизация является перспективной стратегией, позволяя улучшать физико-химические свойства АФИ без изменения их химической структуры. Сокристаллы представляют собой один из трех основных классов двухкомпонентных кристаллов (наряду с солями и сольватами). Их взаимное сочетание приводит к образованию более сложных супрамолекулярных систем с увеличенным числом компонентов (многокомпонентных кристаллов), таких как сольваты сокристаллов, соли сокристаллов и другие. Фармацевтические сокристаллы позволяют повысить растворимость и биодоступность лекарств-мишеней, могут, как ускорять, так и замедлять процесс растворения, что полезно для пролонгированных форм лекарств. Сокристаллизация приводит к повышению термической и химической устойчивости, снижает гигроскопичность.

Получение сокристаллов, имеющих в своем составе уже одобренные АФИ, при условии отсутствия критических изменений их биологической активности, позволяет продлить сроки патентной защиты и упростить процесс регистрации. Кроме фармацевтики, сокристаллизация находит применение в агрохимии (улучшение растворимости пестицидов), материаловедении (оптоэлектронные и магнитные материалы) и других областях.

Однако широкое внедрение сокристаллов сдерживается сложностями прогнозирования их свойств и отсутствием универсальных методов синтеза. Ключевые проблемы включают расчет термодинамических параметров процесса, предсказание структуры конечного продукта (соль, сокристалл или сольват), оценку вероятности полиморфизма и идентификацию факторов, влияющих на кристаллизацию. Из-за этих сложностей исследователям уже на начальных этапах скрининга приходится затрачивать значительные ресурсы на подбор условий синтеза для получения требуемых

многокомпонентных систем. Таким образом, оптимизация методов скрининга при разработке новых сокристаллов, изучение их свойств являются актуальной задачей, решение которой способствует созданию эффективных и безопасных лекарственных форм и новых функциональных материалов для различных областей применения.

Данная работа является результатом экспериментальных и теоретических исследований автора в области дизайна многокомпонентных кристаллов. Сравнительная оценка эффективности, определение области применения различных методов скрининга и получения многокомпонентных кристаллов позволяют оптимизировать поисковые этапы работы, на которые расходуется существенное количество времени исследователя. Рациональный дизайн новых фармацевтических и других функциональных материалов с заданными свойствами требует глубокого понимания связи между их кристаллической структурой и физико-химическими характеристиками. Для достижения этой цели необходимо комплексное применение экспериментальных и теоретических методов исследования, направленных на изучение кристаллических структур одно- и многокомпонентных систем, в частности влияния молекулярной топологии и межмолекулярных взаимодействий на свойства твердых форм. Проведенные в данной работе систематические исследования многокомпонентных кристаллов позволили выявить ключевые закономерности их строения, разработать универсальные методы скрининга сокристаллов и предсказания термодинамических параметров их образования. Полученные результаты имеют высокую практическую значимость, поскольку открывают новые перспективы для направленного конструирования новых фармацевтических и других функциональных материалов с улучшенными характеристиками.

Степень разработанности темы. Многолетние активные исследования сокристаллов выявили фундаментальные закономерности их образования, основанные на специфике межмолекулярных взаимодействий. Концепция супрамолекулярных синтонов позволила перейти от случайных открытий к целенаправленному дизайну новых многокомпонентных кристаллов. Однако базовые закономерности образования водородных связей в сокристаллах, подчеркивающие предпочтительность гетеросинтонов и их иерархическую природу, на практике нередко нарушаются из-за конкуренции различных функциональных групп в сложных молекулярных системах и стерических особенностей компонентов. Химическая природа получаемого

многокомпонентного кристалла (сокристалл или соль) кардинальным образом влияет на упаковку молекул в кристаллической решетке, сетку водородных связей и стехиометрический состав, иногда совершенно непредсказуемым образом. Современные теоретические методы, включая анализ Кембриджской базы структурных данных, молекулярное моделирование и методы искусственного интеллекта, значительно расширили возможности предсказания кристаллических структур и свойств сокристаллов и солей. Несмотря на существенный прогресс в этом направлении, предсказание свойств сокристаллов и солей остается сложной и нетривиальной задачей, поскольку помимо прогнозирования необходимо качественно верифицировать полученные результаты.

Выбор оптимального коформера является ключевым этапом в дизайне сокристаллов, так как именно его физико-химические свойства определяют характеристики конечного продукта. Современные подходы к подбору коформеров основаны на комплексном анализе структурных параметров (природа и количество функциональных групп, молекулярные дескрипторы, распределение зарядов в молекуле), что позволяет с высокой точностью прогнозировать комплементарность компонентов. Однако практическая реализация этих методов требует тщательного выбора методик скрининга и синтеза. При том, что достигнуты значительные успехи в области прогнозирования свойств сокристаллов, остаются нерешенными следующие проблемы, ограничивающие точность предсказания термодинамических параметров: недостаток надежных экспериментальных данных для обучения моделей и сложность учета всех факторов, влияющих на процесс кристаллизации. Особенно актуальной задачей является углубленное изучение термодинамических параметров процесса сокристаллизации для создания более совершенных прогностических моделей. Современный уровень разработки методов скрининга и синтеза сокристаллов можно охарактеризовать как достаточно высокий, но требующий дальнейшего развития, особенно в аспектах масштабирования и автоматизации процессов.

В настоящее время в Российской Федерации фундаментальными и прикладными исследованиями по направлению методологии синтеза сокристаллов фармацевтического назначения занимаются очень малое количество научных групп. Более чем за 30-и летний период активного развития данного направления в России опубликовано небольшое число работ, посвященных изучению особенностей получения

многокомпонентных кристаллов, что свидетельствует о необходимости расширения фундаментальных и прикладных исследований в области инженерии сокристаллов.

Цель и задачи работы. Цель настоящей работы заключается 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. Для достижения поставленной цели решались следующие практические задачи:

- Получение новых многокомпонентных кристаллов фармацевтического назначения с улучшенными параметрами растворения АФИ в водных средах.
- Поиск способов повышения эффективности экспериментальных и виртуальных методов скрининга сокристаллов для различных классов органических соединений.
- Исследование влияния соотношения доноров и акцепторов водородных связей на закономерности упаковки молекул и топологию сеток водородных связей в структурах многокомпонентных кристаллов.
- Апробация методов транспирации и вакуумной сублимации для получения сокристаллов.
- Определение термодинамических параметров процесса сублимации одно- и многокомпонентных кристаллов, в том числе термически нестабильных соединений.
- Определение термодинамических характеристик процессов сокристаллизации, выявление ключевых межмолекулярных водородных связей определяющих стабильность и физико-химические свойства многокомпонентных кристаллов.

Научная новизна. Разработаны методы получения 81 нового многокомпонентного кристалла, 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, таблетируемость) по сравнению с коммерческим препаратом.

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 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.

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.

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 конструкты 1D-уровня. В то же время сокристаллы, образованные слабыми водородными связями (C-H…O/C-H…N), будут иметь изоструктурную упаковку молекул со сходными конструкциями уровня 0D.

Всесторонне исследованы процессы сублимации карбамазепина, нитрофурантоина, фуразолидона, налидиксовой, оксолиновой, пиразиноивой, 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.

Теоретическая и 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. 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.

Методология диссертационного исследования. Поставленные задачи исследования решены с использование методов, основанных на опыте ведущих российских и иностранных научных групп, исследования которых лежат в области супрамолекулярной и физической химии и инженерии сокристаллов. В рамках работы использованы разнообразные методы синтеза сокристаллов: медленная кристаллизация из раствора, сухой перемол и перемол с добавлением растворителя, суспензионный метод, кристаллизация из расплава, косублимация и ресублимация. В работе применен широкий спектр физико-химических методов анализа: рентгеноструктурный и рентгенофазовый анализ, дифференциальная сканирующая калориметрия, термогравиметрический и масс-спектрометрический анализ, оптическая термомикроскопия, высокоэффективная жидкостная хроматография, ИК-спектроскопия, метод изотермического насыщения и сублимационный эксперимент (метод транспирации и вакуумная сублимация). В работе обсуждаются результаты, полученные методами квантовой химии с периодическими граничными условиями и квантово-топологической теорией молекулярной и кристаллической структуры Бейдера. Основная часть экспериментальных данных и результатов квантово-химических расчетов была получена с использованием парка научного оборудования и расчетных станций, имеющихся в распоряжении научно-исследовательского отдела №5 ИХР РАН, оборудования Центров коллективного пользования Института химии растворов им. Г.А. Крестова РАН («Верхневолжский региональный центр физико-химических исследований») и Института общей и неорганической химии имени Н.С. Курнакова РАН. Отдельные экспериментальные результаты были получены в ходе сотрудничества автора с коллегами из Университета Южной Данни (Оденсе, Дания), Университета г. Лилль (Франция).

Основные положения, выносимые на защиту.

- Оптимизация фармацевтически значимых свойств лекарственных соединений с помощью сокристаллизации.

- Комбинированный подход к поиску и получению новых многокомпонентных кристаллов, включающий экспериментальные и теоретические методы скрининга.
- Модифицированный анализ вероятностей образования водородных связей для повышения эффективности виртуального скрининга сокристаллов.
- Влияние соотношения доноров/акцепторов и вторичных нековалентных взаимодействий на стехиометрию и молекулярную топологию в кристаллических структурах сокристаллов.
- Особенности применения метода переноса вещества инертным газом-носителем для термодинамических параметров сублимации термически нестабильных соединений.
- Исследование процесса сублимации сокристаллов с использованием различных экспериментальных методов и расчет термодинамических характеристик этого процесса.
- Экспериментальные методы оценки относительной стабильности многокомпонентных кристаллов. Влияние молекулярной упаковки на процесс сокристаллизации.
- Прогнозирование термодинамических параметров сокристаллизации с помощью методов виртуального скрининга.

Достоверность полученных результатов и выводов. Надежность результатов подтверждена 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. 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.

Связь темы с плановыми исследованиями. Данная диссертационная работа выполнена в рамках Государственного задания по теме «Разработка скрининговых подходов получения растворимых форм лекарственных соединений с нейротропной

активностью на основе сокристальных технологий» (номер государственной регистрации 122040600071-9) и Программы фундаментальных научных исследований государственных академий наук на 2013-2020 гг. по теме «Фундаментальные физико-химические исследования механизмов физиологических процессов и создание на их основе фармакологических веществ и лекарственных форм для лечения и профилактики социально значимых заболеваний».

Работа выполнялась при финансовой поддержке:

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 по конкурсу грантов Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук (МК-2309.2013.3 – «Получение растворимых форм нестероидных противовоспалительных соединений на основе сокристальной технологии»; СП-331.2015.4 – «Разработка методов поиска и исследования сокристаллических форм лекарственных соединений для получения препаратов комбинированного действия с улучшенными параметрами растворения»).

Седьмой рамочной программы Директората по образованию и культуре Европейской комиссии, программы обмена между научно-исследовательскими группами на международном уровне в рамках стипендий фонда им. Марии Кюри FP7-PEOPLE-2009-IRSES.

Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 годы, № гос. Контракта 02.740.11.0857.

Апробация работы.

Материалы диссертационной работы представлены в виде 70 устных и стендовых докладов на следующих Всероссийских и Международных научных конференциях: 44th World Chemistry Congress (Стамбул, Турция, 2013), Международная научная конференция "Кинетика и механизм кристаллизации. Кристаллизация и материалы нового поколения" (Иваново, 2012, 2014, 2016, 2018, 2021, 2023), International conference on Chemical Thermodynamics in Russia (RCCT) (Санкт-Петербург 2019, Казань, 2022, Иваново, 2024), X Национальная кристаллохимическая конференция (Суздаль, 2018, Приэльбрусье, 2021), Междисциплинарная конференция Молекулярные и

биологические аспекты химии, фармацевтики и фармакологии «МОБИ-ХимФарма» (Москва, 2021) Всероссийская школа-конференция «Теоретическая и экспериментальная химия жидкофазных систем» (Иваново, 2013, 2014, 2015, 2017, 2019, 2021), Всероссийская конференция молодых ученых-химиков (с международным участием) (Нижний Новгород, 2017, 2019, 2024) V International Conference «Fundamental Bases of Mechanochemical Technologies» (Новосибирск, 2018, 2022), Всероссийская конференция с международным участием «Химия твердого тела и функциональные материалы» (Санкт-Петербург, 2018) Международная конференция молодых учёных по химии «МЕНДЕЛЕЕВ» (Санкт-Петербург, 2015, 2017), XV Международная конференция по термическому анализу и калориметрии в России (RTAC-2016), (Санкт-Петербург, 2016), Российская конференция по медицинской химии (MedChem Russia) (Москва, 2013, Екатеринбург, 2019), Molecular Complexity in modern chemistry (Москва, 2014), Международный молодежный научный форум «ЛОМОНОСОВ-2013» (Санкт-Петербург, 2013) и другие.

Личный вклад автора. В основе диссертационного исследования лежат результаты экспериментальных работ и теоретических обобщений, выполненных при непосредственном участии автора в период с 2012 по 2024 годы. 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.

Публикации. 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/К1 – 13 статей, Q2/К1 – 3 статьи, Q1/К2 – 4 статей, Q2/К2 – 6 статей, Q4/К2 – 1 статья и Q1 – 3 статьи.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, шести глав, заключения, списка сокращений, двух приложений, содержащих описание методов физико-химического анализа и квантово-химических расчетов, а также кристаллографические параметры оригинальных кристаллических форм, и списка литературы, содержащего 655 источников. Диссертация изложена на 297 страницах, содержит 119 рисунков и 47 таблиц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **Введении** обоснованы актуальность темы исследования и степень ее разработанности, сформулированы цели и задачи, показана научная новизна, теоретическая и практическая значимость, представлены основные положения, выносимые на защиту, изложены методология и методы исследования, степень достоверности и апробация результатов, вклад автора, структура и объем диссертации.

В Главе 1 **«Литературный обзор»** представлен систематический обзор применения метода сокристаллизации как способа модификации физико-химических свойств органических соединений. Особое внимание уделено применению данного метода в фармацевтической химии, где он рассматривается как одна из наиболее перспективных стратегий улучшения биодоступности и стабильности труднорастворимых активных фармацевтических ингредиентов (АФИ). Сокристаллизация представляет собой супрамолекулярный подход, заключающийся в получении новой кристаллической структуры, включающей два и более компонента, связанных нековалентными взаимодействиями. Путем подбора соответствующего коформера можно целенаправленно изменять растворимость, гигроскопичность, термическую и химическую стабильность, фотостабильность, а также механические свойства вещества. Подчеркивается коммерческая значимость сокристаллов, в том числе возможность патентной защиты и упрощения процессов регистрации, особенно при использовании известных АФИ. Рассматриваются примеры успешных реализаций технологии сокристаллизации в фармацевтической промышленности, а также ее

растущая роль в смежных отраслях: агрохимии, энергетических материалах, оптоэлектронике и других прикладных областях. Обсуждаются примеры повышения растворимости агрохимикатов (атразин, пиметрозин) и создания органических функциональных сокристаллов с амбиполярной электропроводностью, люминесценцией и фоточувствительностью. Анализируются современные работы по терминологии и классификации сокристаллов. Выделены проблемы терминологической неоднозначности и предложена унификация понятийного аппарата. Подробно обсуждаются теоретические и практические аспекты проектирования многокомпонентных кристаллов, а именно концепции водородных связей, супрамолекулярных синтонов (гомо- и гетеросинтоны), иерархия донорно-акцепторных взаимодействий. Обсуждаются ограничения эмпирических правил и важность статистического анализа кристаллов из Кембриджской базы структурных данных. Отдельно уделено внимание методам скрининга и получения сокристаллов, описаны растворные и безрастворные («сухие») техники, включая механохимический синтез, термическую активацию, сублимацию и экструзию. Представлены примеры использования термического анализа (ДСК, ТГ, ТМ), спектроскопических и масс-спектрометрических методов для идентификации и характеристики сокристаллов. Детально рассмотрены трудности, связанные с предсказанием растворимости, стабильности и кинетики растворения сокристаллов. Отмечено, что значительное развитие области возможно только при комплексном подходе, сочетающем экспериментальные исследования, статистический анализ и расчетные методы.

В главе 2 «**Фармацевтические сокристаллы и соли**» диссертационной работы продемонстрированы возможности применения сокристаллизации как действенного способа изменения физико-химических характеристик АФИ, включая нестероидные противовоспалительные, противотуберкулезные и противогрибковые вещества. Обнаружено, что 4-аминобензойная кислота (PABA), обладает высоким потенциалом как фармацевтически приемлемый коформер, который способствует значительному увеличению растворимости АФИ (до 100 раз).

Анализ растворимости многокомпонентных кристаллов лекарственных соединений с дикарбоновыми кислотами показал, что увеличение длины углеродной цепи дикарбоновой кислоты приводит к сужению интервала возможного увеличения растворимости АФИ (Рисунок 1).

На примере новых твердофазных форм противогрибковых препаратов с различными дикарбоновыми кислотами зафиксировано значительное улучшение растворимости, в некоторых случаях на несколько порядков.

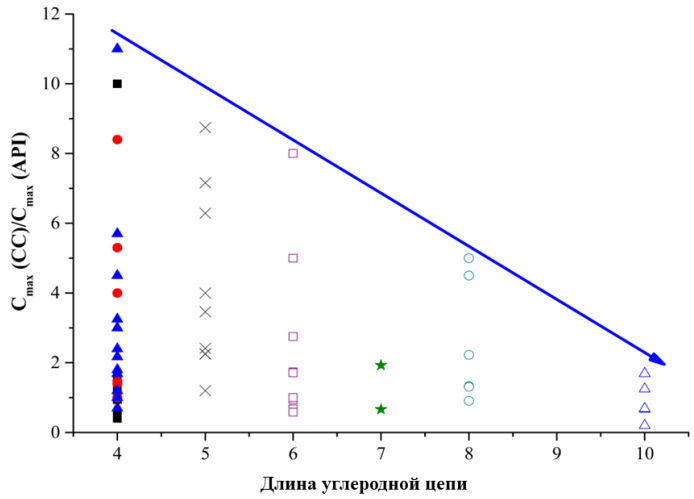


Рисунок 1 – Отношение растворимости сокристалла от растворимости АФИ, как функция длины углеродной цепи дикарбоновых кислот: фумаровая (■); малеиновая (●); янтарная (▲); глутаровая (×); адипиновая (□); пимелиновая (★); субериновая (○) и себациновая (△) кислоты.

Растворимость многокомпонентного кристалла миконазола (MCL) с винной кислотой (TartAc) соизмерима с растворимостью коммерческой формы – нитрата миконазола. Учитывая, что винная кислота широко применяется как пищевая добавка и используется при создании растворимых лекарственных форм, полученный многокомпонентный кристалл может рассматриваться как альтернатива нитратной соли миконазола для перорального применения. Экспериментальные данные *in vivo* исследований показали, что использование многокомпонентных кристаллов приводит к повышению пиковой концентрации миконазола в плазме крови и увеличению площади под фармакокинетической кривой в 2,4-4,6 раз по сравнению с чистым препаратом (Рисунок 2).

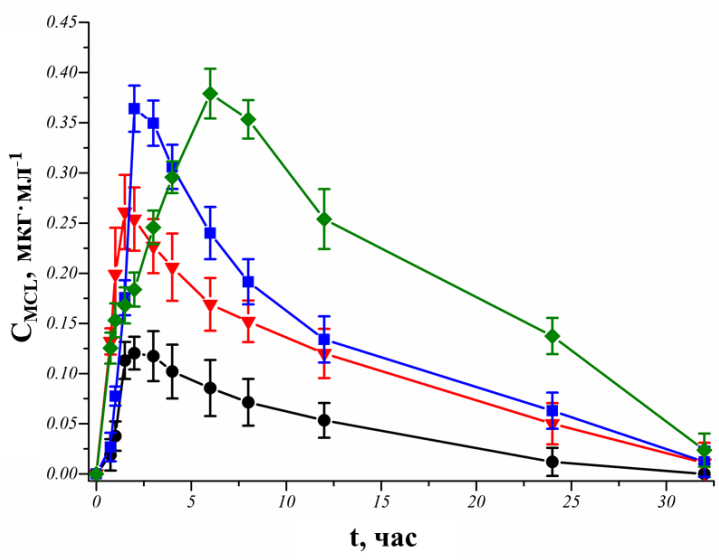


Рисунок 2 – Усредненные профили концентрации в плазме крови MCL и его многокомпонентных кристаллов после перорального введения кроликам. Обозначения: –●– - чистый MCL, –▼– - [MCL+SucAc] (2:1), –■– - [MCL+MleAc] (1:1), –♦– - [MCL+TartAc] (1:1).

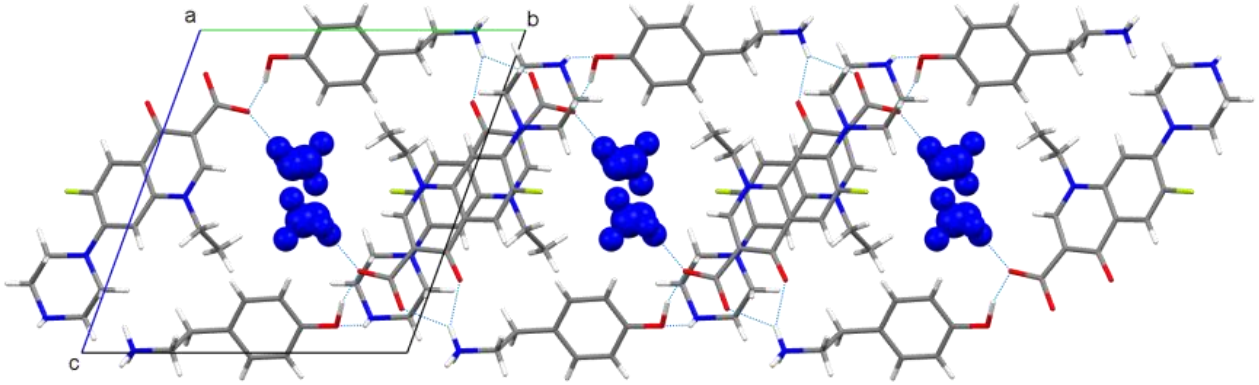
Особое внимание уделено исследованию drug-drug сокристаллов, в которых в качестве одного из компонентов используются нестероидные противовоспалительные соединения. Помимо повышения растворимости компонентов drug-drug сокристаллов обнаружено, что сокристаллизация обеспечивает стабилизацию парааминосалициловой кислоты, препятствуя её декарбоксилированию, а также замедляет процесс гидратации карбамазепина в воде. Обсужденные в главе результаты подтверждают перспективность разработки комбинированных препаратов на основе сокристальной техники.

В главе 3 **««Слепые зоны» экспериментального и виртуального скрининга многокомпонентных кристаллов»** обсуждаются области применения методов скрининга многокомпонентных кристаллов, а также подробно анализируются причины появления ложноположительных и ложноотрицательных результатов. Обосновывается необходимость применения многоступенчатого и адаптивного подхода к скринингу многокомпонентных кристаллов. Предложен алгоритм, предусматривающий вероятность образования всех возможных водородных связей с учетом конкуренции между донорами и акцепторами, значительно повышающий эффективность виртуального скрининга.

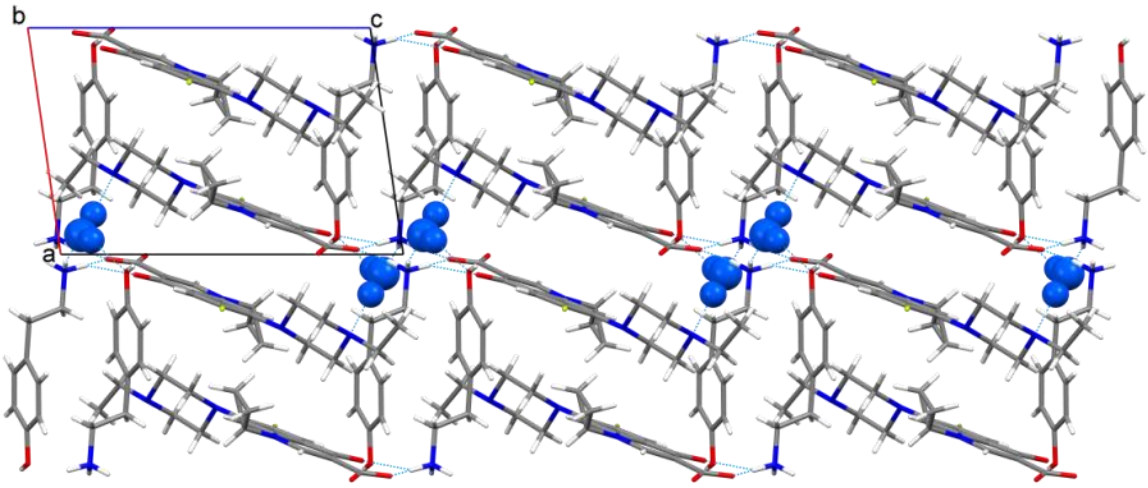
На основании результатов анализа 43 физический смесей проведено уточнение области применения экспресс-метода скрининга сокристаллов с использованием дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК метод скрининга). Исследование показало, что ложноотрицательные результаты ДСК метода скрининга чаще встречаются в системах, в которых разница в температурах плавления компонентов <50°C. Для таких систем эффективность метода падает до 45%, тогда как при разнице в температурах плавления компонентов >50°C эффективность достигает 80%. При исследовании физических смесей с разницей температур <50°C у коформеров возможны трудности в интерпретации результатов из-за наложения тепловых эффектов, что требует привлечения дополнительных методов анализа.

Эффективность комплексного применения термических методов для скрининга многокомпонентных кристаллов проанализирована на примере исследования систем хинолонов с тирамином (TYA). При использовании ДСК метода скрининга, в сочетании с термомикроскопией, сублимацией, перемолом с добавления растворителя и кристаллизацией из раствора позволило обнаружить восемь новых многокомпонентных кристаллов. Было доказано, что на ранней стадии исследований скрининг с помощью

ДСК является эффективным методом выявления систем, образующих многокомпонентные кристаллы. Анализ кристаллических структур полученного метанольного сольвата соли норфлоксацина [NFX+TYA+MeOH] (1:1:1) и гидрата соли энрофлоксацина [EFX+TYA+H_2O] (1:1:1) показал, что расположение молекул растворителя в кристаллической решетке значительно отличается (Рисунок 3). Молекулы метанола в структуре соли [NFX+TYA+MeOH] (1:1:1) встроены в полости между соседними тетрамерами и связаны с анионами NFX^- сильными водородными связями O–H···O. Молекулы воды в [EFX+TYA+H_2O] (1:1:1) связывают соседние тетрамеры тремя водородными связями, одна из которых образуется с замещенным пиперазиновым фрагментом EFX и две с гидроксильной и аминогруппами TYA.



(а)



(б)

Рисунок 3 – Упаковка молекул в кристаллической решетке соли (а) [NFX+TYA+MeOH] (1:1:1), и (б) [EFX+TYA+H_2O].

Такое расположение молекул растворителя ключевым образом влияет на процесс десольватации исследуемых солей. Процесс десольватации соли [NFX+TYA+MeOH] (1:1:1) не приводит к разрушению кристаллической решетки, и удаление молекулы растворителя из занимаемых полостей не влияет на упаковку многокомпонентного кристалла. Разрушение кристаллической структуры соли [EFX+TYA+H_2O] (1:1:1) в процессе десольватации необратимо из-за структурообразующей роли молекулы воды.

Многоступенчатый скрининг с использованием термических методов анализа позволил не только открыть новые многокомпонентные формы производных хинолона с тирамином, но и получить полиморфную форму соли левофлоксацина ([LFX+TYA] (1:1) форма II), которая не образуется в ходе эксперимента в присутствии растворителя (Рисунок 4).

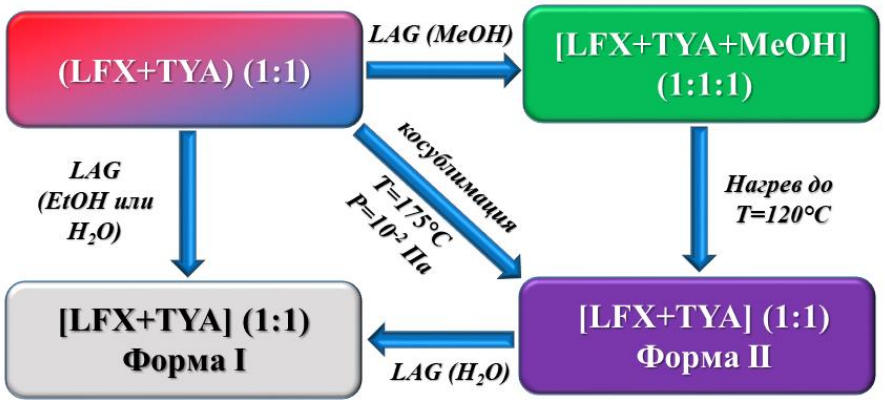


Рисунок 4 – Краткое описание путей образования полиморфных форм соли [LFX+TYA] (1:1).

В рамках данной работы для исследования особенностей применения виртуальных методов скрининга многокомпонентных кристаллов, был проведен анализ 34 двойных систем с нитрофурантоином (NFT). В качестве основных методов виртуального скрининга использовались метод статистической оценки склонности коформеров к образованию водородных связей (HBP) и метод молекулярной комплементарности (MC). Оба подхода объединяет то, что расчеты выполняются с использованием пакета CSD-Materials suite в программе Mercury 2021.3.0 с использованием Кэмбриджской базы структурных данных (версия 5.43). Обнаружено, что результаты виртуального скрининга многокомпонентных кристаллов NFT с использованием MC только в 50% случаев соответствуют эксперименту (Таблица 1). Более того, если на этапе скрининга методом MC не проводить предварительный поиск и идентификацию возможных конформаций молекулы АФИ как теоретическими, так и

экспериментальными методами, можно значительно снизить предсказательную способность поиска.

Таблица 1 – Эффективность виртуальных методов скрининга многокомпонентных кристаллов нитрофурантоина

	Метод				
	MCP	***HBP***			***$_{int}$HBP***
	Hit rate ≥50%	>-0.08	>0	>0.08	>0
ε_{Σ}, %	50.0	61.8	55.9	58.8	76.5
ε_{TP}, %	57.1	80.9	61.9	38.1	61.9
ε_{TN}, %	38.4	30.7	46.2	92.4	100

ε_{Σ}=((TP+TN)/(TP+FP+TN+FN))·100% - общая предсказательная способность метода (точность);

ε_{TP} = (TP/(TP+FN))·100% - эффективность обнаружения перспективных коформеров (чувствительность);

ε_{TN} = (TN/(TN+FP))·100% - эффективность обнаружения неперспективных коформеров (специфичность).

Используя базовый принцип HBP метода скрининга, который заключается в расчете разности вероятностей образования лучших гетеро- и гомосинтонов (ΔHBP), вне зависимости от выбранных граничных условий демонстрирует не превышающую 62% процента точность предсказания. При этом чувствительность и специфичность метода может снижаться до 30%. Для повышения эффективности виртуального HBP метода скрининга предложен новый алгоритм оценки многокомпонентного показателя ($_{int}$HBP). Поскольку все доноры водородных связей участвуют в образовании многокомпонентных кристаллов, необходимо учитывать «интегральную» вероятность образования всех возможных водородных связей, отражающую их конкурентное взаимодействие по предложенному уравнению:

$$\Delta_{int}HBP = \sum_{i=1}^{n} \Delta HBP_i(A) + \sum_{j=1}^{m} \Delta HBP_j(B) \quad (1)$$

где Δ_{int}HBP - интегральный многокомпонентный показатель; ΔHBP(A) – разность между максимальной склонностью к образованию гетеросинтона (A:B) и максимальной склонностью к образованию гомосинтона (A:A) для каждого донора молекулы;

ΔHBP(B) - разность между максимальной склонностью к образованию гетеросинтона (B:A) и максимальной склонностью к образованию гомосинтона (B:B) для каждого донора коформера, n и m – число доноров водородных связей в молекуле АФИ и коформере соответственно, i и j - количество функциональных групп с донорами водородной связи в АФИ и в коформере, соответственно. Согласно предложенному алгоритму расчета, в случаях, когда в функциональной группе есть два донора водородной связи (-NH_2 группа), расчеты проводятся по двум максимальным значениям вероятных гетеросинтонов и гомосинтонов, в которых участвует эта функциональная группа. Предложенный алгоритм скрининга не подразумевает вариацию граничных условий, как в базовом методе HBP, если значения Δ_{int}HBP превышает 0, то это указывает на образование многокомпонентных кристаллов, в противном случае (если Δ_{int}HBP<0) – нет. Как показали результаты расчета, точность предложенного метода $_{int}$HBP значительно превышает точности предсказания методов MC и HBP.

В **Главе 4 «Влияние вторичных нековалентных взаимодействий на образование и упаковку многокомпонентных кристаллов**» представлены результаты комплексного исследования оригинальных многокомпонентных кристаллических форм производных бензамида с дикарбоновыми кислотами. Обсуждается влияние соотношения доноров и акцепторов водородных связей на предсказуемость упаковки молекул в кристаллической решетке. На примере сокристаллов 4-гидроксибензамида с производными бензойной кислоты, а также сокристаллах нитрофурантоина продемонстрирована важность вторичных межмолекулярных водородных связей на стабильность новых сокристаллических форм.

Модульный принцип топологии сеток водородных связей — это концепция в кристаллохимии и супрамолекулярной химии, согласно которой сложные трёхмерные структуры (например, кристаллы или сокристаллы) формируются за счёт комбинации повторяющихся «строительных блоков» — синтонов. Эти синтоны представляют собой устойчивые фрагменты молекулярных взаимодействий, в первую очередь водородных связей, которые выступают ключевыми элементами в организации сетки. Подобная модульность синтонов наблюдается в сокристаллах 4-гидроксибензамидов с дикарбоновыми кислотами. Для того чтобы проверить, каким образом дополнительный донор водородной связи в молекуле бензамида повлияет на упаковку молекул в

сокристалле с дикарбоновыми кислотами, был исследован ряд сокристаллов 4-аминобензамидом с этими кислотами (Рисунок 5).

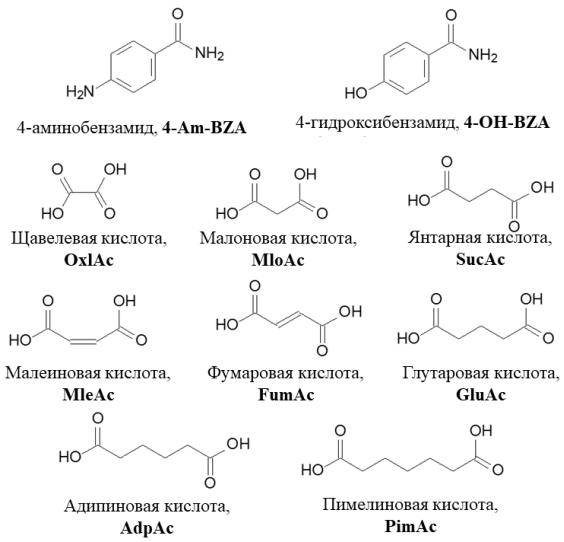
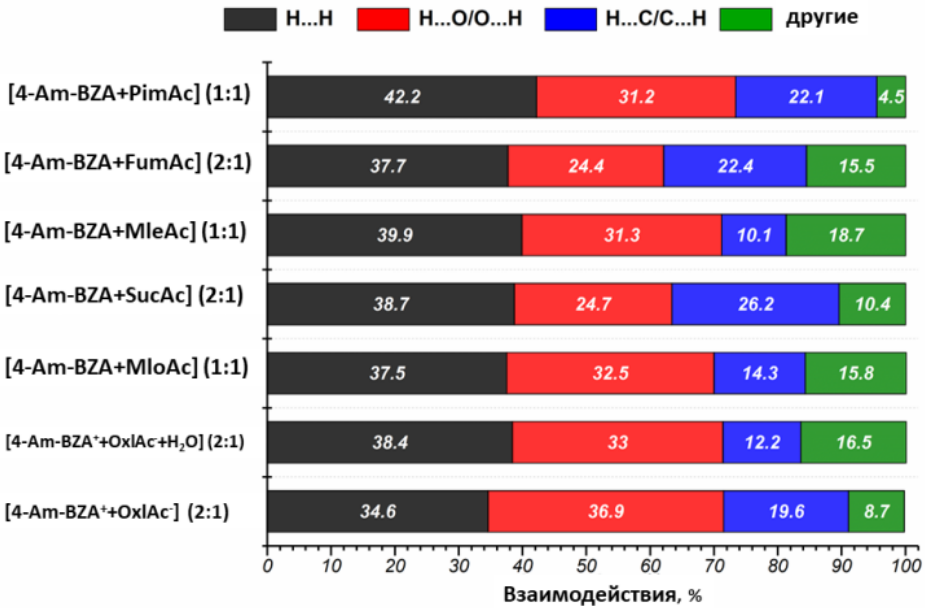
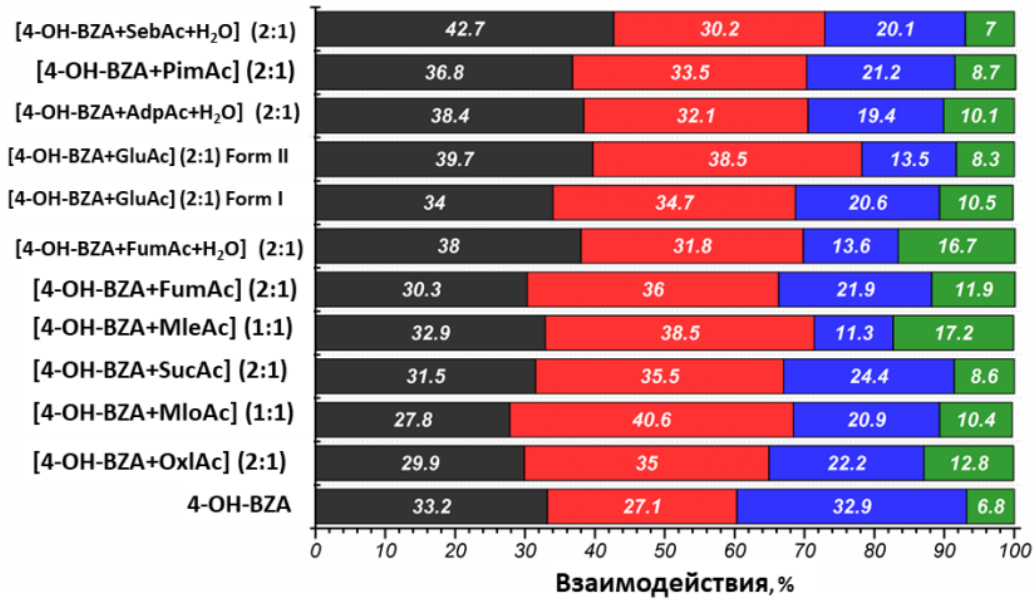


Рисунок 5 – Структурные формулы 4-аминобензамида, 4-гидроксибензамида и дикарбоновых кислот.

В ходе исследования установлено, что 4-аминобензамид и 4-гидроксибензамид характеризуются 3D-изоструктурной упаковкой молекул в кристаллических решетках. Однако, кристаллические структуры образующихся солей и сокристаллов 4-аминобензамида с дикарбоновыми кислотами сильно отличаются по структуре сеток водородных связей от сокристаллов 4-гидроксибензамида. Для большинства полученных многокомпонентных кристаллов 4-аминобензамида не реализуется принцип модульности синтонов. Сравнительный анализ поверхностей межмолекулярных взаимодействий сокристаллов 4-Am-BZA и 4-OH-BZA показывает, что для сокристаллов с аминобензамидом вклад H…O/O…H контактов значительно ниже по сравнению с его гидроксильным аналогом (рисунок 6).



(а)



(б)

Рисунок 6 – Относительные процентные вклады в площадь поверхности Хиршфельда для различных межмолекулярных контактов в многокомпонентных кристаллах (а) 4-Am-BZA и (б) 4-OH-BZA.

Основная причина этого явления заключается в более высокой энергии водородной связи O-H(гидроксил)…O контакта по сравнению с N-H(амино)…O контактом, которая может превосходить даже энергию двух таких водородных связей. Данное обстоятельство подчеркивает важность учета не только количества, но и химической природы функциональных групп при анализе влияния донорно-акцепторных свойств производных бензамида на кристаллическую упаковку.

С целью исследования влияния баланса между донорами и акцепторами водородных связей проанализированы 37 сокристаллов и солей пара-производных бензамида (OH-; NH_2-; Br-; Cl-; NO_2-; CH_3-заместители) с дикарбоновыми кислотами. Обнаружено, что дисбаланс между количеством доноров и акцепторов водородных связей в коформерах не только снижает вероятность успешной сокристаллизации, но и повышает склонность к образованию сольватированных многокомпонентных кристаллов. Анализ подобия кристаллических структур несольватированных сокристаллов и солей паразамещенных производных бензамида с дикарбоновыми кислотами в программе XPac показал, что несмотря на присутствие в коформерах идентичных функциональных групп, пространственная организация молекул в кристаллических решетках данных многокомпонентных систем существенно различается (Рисунок 7).

У многокомпонентных кристаллов амино- и гидроксибензамидов с дикарбоновыми кислотами было обнаружено два изоструктурных супрамолекулярных конструкта, а у сокристаллов хлор- и бром- пара-производных бензамида – три конструкта. В ряду изучаемых соединений наибольшее количество изоструктурных сокристаллов имеют многокомпонентные кристаллы с янтарной и фумаровой кислотами. Большинство супрамолекулярных конструктов 0D уровня, образованы за счет слабых нековалентных взаимодействий (C-H…O контакты, π-π стекинг и другие), тогда как супрамолекулярные конструкты более высокого уровня образованы посредством водородных связей.

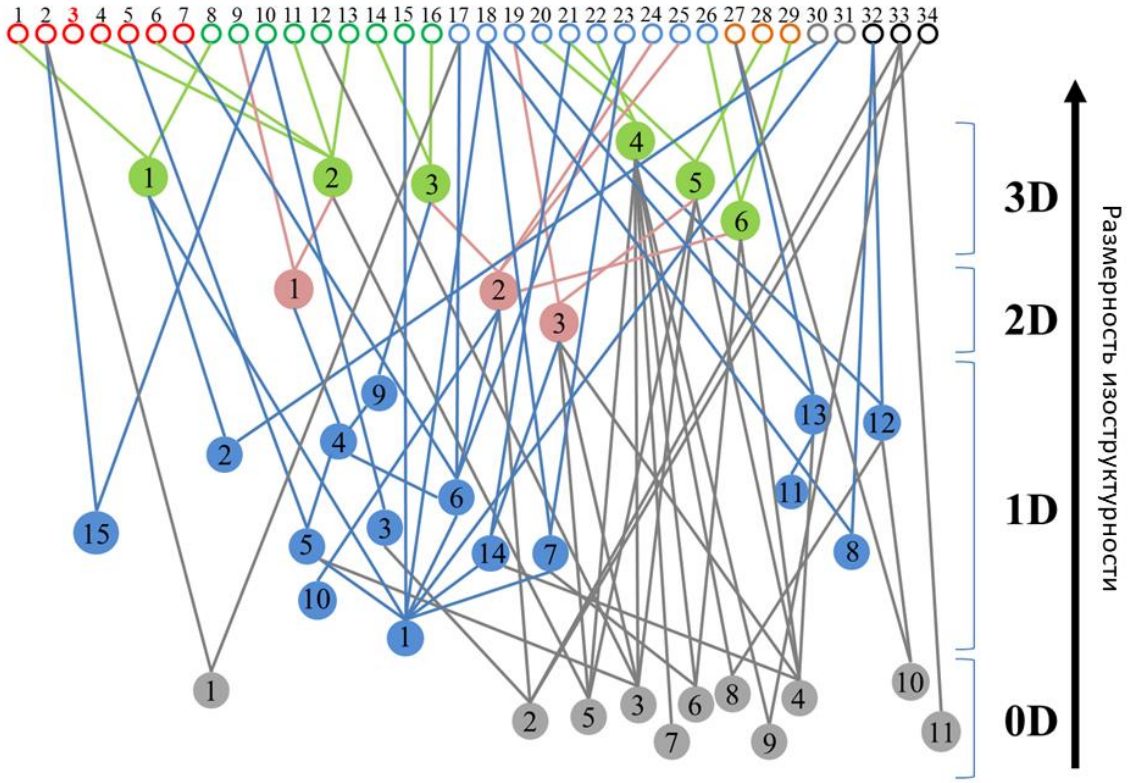


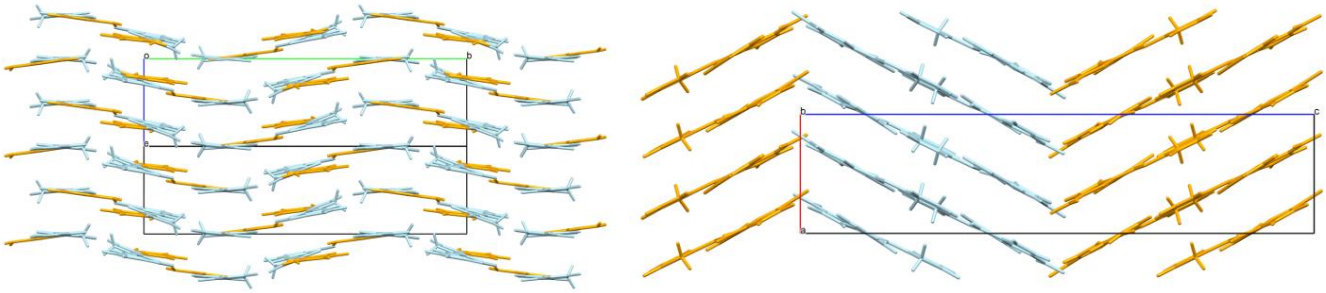
Рисунок 7 – Диаграмма, показывающая структурную связь между 34 пара-производных производными бензамида с сокристаллами/солями дикарбоновых кислот с установленными кристаллическими структурами.

Анализ количества уникальных водородных связей в ассиметричной единице, приходящихся на одну молекулу в кристаллической решетке, для исследуемых сокристаллов показал, что уменьшение количества сильных водородных связей компенсируется за счет C-H…O/C-H…N контактов. Проведенное исследование показывает, что сокристаллы с большим количеством уникальных водородных связей с высокой вероятностью будут иметь идентичные супрамолекулярные конструкты 1D-

уровня, тогда как сокристаллы с большим количеством слабых контактов C-H…O/C-H…N будут иметь изоструктурную упаковку молекул, образованных сходными конструкциями уровня 0D. Если в молекуле коформера нарушен баланс доноров/акцепторов, синтоны перестают «стыковаться» предсказуемо, что нарушает модульность сетки водородных связей и может привести к нестабильности сокристалла.

Исследование особенностей образования салицилатов (салициловая, 4-аминосалициловая, ацетилсалициловая и салицилсалициловая кислоты) с 4-гидроксибензамидом показывает, что энергетический выигрыш от образования гетеросинтона сам по себе не является достаточным критерием для предсказания возможности образования сокристалла. Совокупная энергия вторичных взаимодействий соизмерима с энергией кислотно-амидного гетеросинтона в исследованных сокристаллах. При этом введение объемных заместителей в орто- положение относительно карбонильной группы салицилатов затрудняет образование боковых водородных связей и препятствует сокристаллизации 4-гидроксибензамида с салицилсалициловой и ацетилсалициловой кислотами.

Получены и охарактеризованы монокристаллы подтвержденных в результате комбинации виртуальных и экспериментальных методов скрининга многокомпонентных кристаллов нитрофурантоина с 3-аминопиридином (3-AmPyr) (2 полиморфные модификации) и с 2-(1H-имидазол-2-ил)пиридином. Принципиальным отличием в структурах сокристалла [NFT+3AmPy] полиморфов является конформационный полиморфизм молекулы нитрофурантоина. В [NFT+3AmPy] Форма I две кристаллографически независимые молекулы NFT существуют в различных конформационных состояниях. Различие в конформациях молекул NFT в полиморфных формах сокристалла приводит к различиям в структуре сеток водородных связей. С помощью квантово-химических расчетов установлено, что 50% полной энергии решетки Формы II содержится внутри тетрамера с водородными связями, тогда как в Форме I распределение энергии нековалентных взаимодействий более равномерное. Молекулы [NFT+3AmPy] Форма I упакованы в волнистые поверхности, связанные множеством C-H···O контактов (Рисунок 8). В отличие от Формы I, [NFT+3AmPy] Форма II состоит из отдельных тетрамеров, образованных гетеросинтонами с сильными водородными связями, которые упакованы в параллельно смещенные стопки.



(а) (б)

Рисунок 8 – Упаковка молекул в полиморфных формах сокристалла [NFT+3AmPy] (1:1): (а) форма I; (б) форма II.

Отсутствие сильных/умеренных водородных связей или других взаимодействий, объединяющих изолированные тетрамеры в кристалл Формы II, вероятно, является одной из причин более медленного роста кристаллов Формы II и доминирования Формы I в экспериментах по кристаллизации. Полученные данные свидетельствуют, что конкуренция между донорными и акцепторными центрами водородных связей в молекулах-коформеров может приводить к формированию неочевидных упаковочных архитектур. Большинство подходов виртуального скрининга используют способность к образованию водородных связей в качестве основного критерия образования сокристаллов. Однако эффективность этих алгоритмов может быть повышена за счет включения взаимодействий C-H···X и стэкинг-взаимодействий.

Глава 5 **«Процессы сублимации одно- и двухкомпонентных кристаллов»** посвящена экспериментальному определению термодинамических параметров сублимации, а также анализу термической стабильности соединений, разработке корреляционных подходов для прогнозирования свойств структурно-родственных веществ. Особое внимание уделено исследованию процесса сублимации сокристаллов.

Масс-спектрометрический анализ состава пара некоторых производных хинолона, карбоновых кислот, нитрофурантоина, фуразолидона, подтвердил, что процесс плавления сопровождается деструкцией образцов. Однако использование метода переноса вещества инертным газом-носителем при температурах, значительно ниже температур плавления, позволяет определить термодинамические параметры процесса сублимации.

Таблица 2 – Экспериментальные значения некоторых термодинамических функций процесса сублимации исследованных соединений и параметры эксперимента

Соединение	$\Delta_{cr}^{g}G_{m}^{0}(298.15K)$, кДж·моль$^{-1}$	$\Delta_{cr}^{g}H_{m}^{0}(298.15K)$, кДж·моль$^{-1}$	T_{fus}^{onset}, K	$\Delta T_{эксп}$, K
Налидиксовая кислота	68.5	122.4±1.2	501.0	389.65-416.95
Нитрофурантоин	85.2	146.5±0.7	541.2	430.65-456.95
Фуразолидон	74.1	127.9±1.1	527.9	423.15-443.95
Пиразиноивая кислота	44.7	102.3±0.7	498.3	323.15-343.15
Дипиколиновая кислота	68.6	134.3±1.0	528.1	400.35-423.25
Хинолиновая кислота	55.1	128.7±1.6	456.6	355.15-367.15

Следует отметить, что оксолиновая и хинолиновая кислоты разлагаются в газовой фазе при температурах ниже их температур плавления. Термодеструкция оксолиновой кислоты происходит даже в твердой фазе при температурах, более чем на 150 градусов ниже температуры ее плавления. Поэтому был предложен новый эмпирический подход для оценки термодинамических параметров сублимации соединений. На основе анализа параметров плавления и сублимации более 1500 соединений обнаружено, что структурно-родственные соединения, выбранные на основе анализа коэффициентов подобия Танимото (T_c) в пределах данного кластера, могут быть описаны корреляционным уравнением вида:

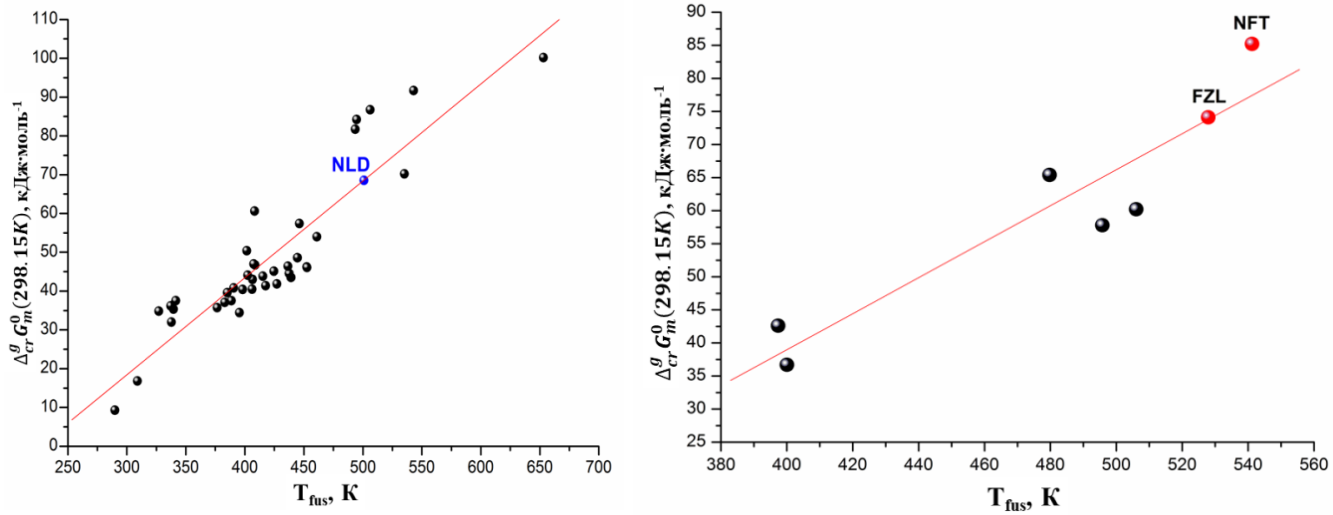
$$\Delta_{cr}^{g}G_{m}^{0}(298.15K) = A + B \cdot T_{fus} \quad (2)$$

Коэффициент подобия Танимото определяется с помощью программы MOLDIVS.

$$T_c = N(A\&B)/[N(A) + N(B) - N(A\&B)] \quad (3)$$

где N(A) – количество фрагментов в молекуле А, N(B) – количество фрагментов в молекуле В, N(A&B) – количество общих фрагментов в молекулах А и В.

Предложенный подход оценки термодинамических параметров сублимации успешно опробован на исследованных соединениях (Рисунок 9). С использованием корреляционных уравнений для кластера из 40 структурно-родственных оксолиновой кислоте соединений рассчитаны её параметры сублимации: $\Delta_{cr}^{g}G_{m}^{0}(298.15K)$= 92 ± 8 кДж·моль$^{-1}$ и $\Delta_{cr}^{g}H_{m}^{0}(298.15K)$= 158 ± 6 кДж·моль$^{-1}$.



(а) (б)

Рисунок 9 – Зависимости экспериментальных значений энергии Гиббса сублимации ($\Delta_{cr}^{g}G_{m}^{0}(298.15K)$) от температуры плавления (T_{fus}) для (а) кластера структурно-родственных оксолиновой кислоте и (б) кластера структурно-родственных нитрофуранам соединений.

Разработанный алгоритм кластеризации термодинамических данных был использован для проверки экспериментального исследования хинолиновой кислоты (QNA), которая в температурном диапазоне 355.15 – 367.15 К в газовой фазе подвергается термодеструкции до никотиновой кислоты (NicAc), оставаясь стабильной в твердой фазе (Рисунок 10). Поскольку при декарбоксилировании хинолиновой кислоты происходит полный ее переход в никотиновую кислоту ($\Delta_{cr}^{g}G_{m}^{0}(NicAc) < \Delta_{cr}^{g}G_{m}^{0}(QNA)$), то количество сублимированной хинолиновой кислоты определялось по количеству образующейся никотиновой кислоты.

Для формирования кластера структурно родственных соединений мы отобрали вещества с индексом подобия Танимото (T_c) в диапазоне $0.85 < T_c < 1$. В кластер вошло 41 соединение. Зависимость энергий Гиббса сублимации от температур плавления (Рисунок 11) может быть описана уравнением:

$$\Delta_{cr}^{g}G_{m}^{0}(298.15K), \text{кДж} \cdot \text{моль}^{-1} = -(40.2 \pm 4.8) + (0.208 \pm 0.011) \cdot T_{fus}, K \quad (4)$$

R = 0.9499; σ = 5.27 кДж·моль$^{-1}$; n = 41

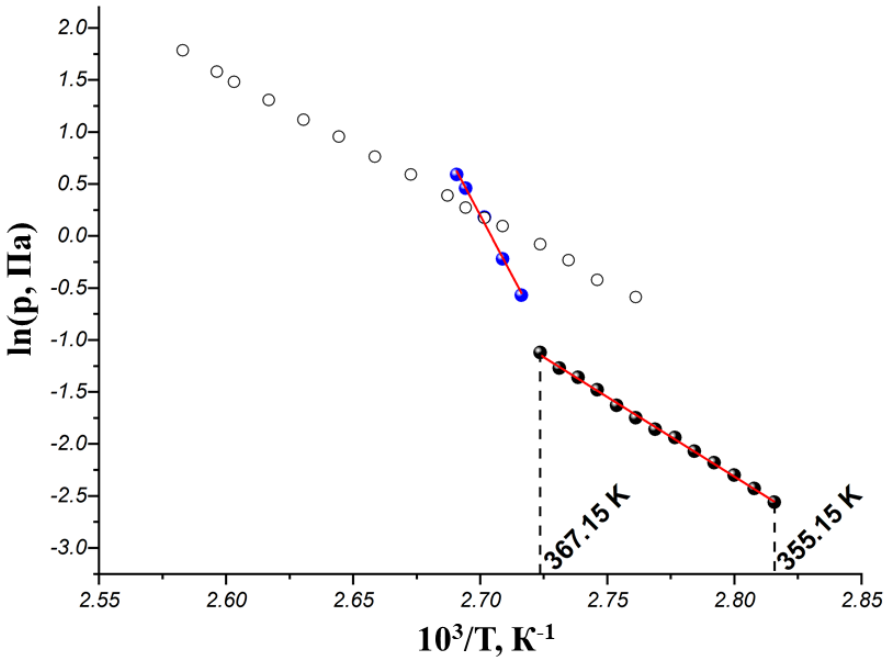


Рисунок 10 – Температурная зависимость давления насыщенного пара хинолиновой кислоты (●), продуктов ее разложения (●) и никотиновой кислоты (○).

Расчетное значение энергии Гиббса сублимации, определенное по уравнению (4) (54.8 кДж·моль$^{-1}$), демонстрирует хорошее соответствие с экспериментальными данными (55.1 кДж·моль$^{-1}$), находясь в пределах погрешности измерений.

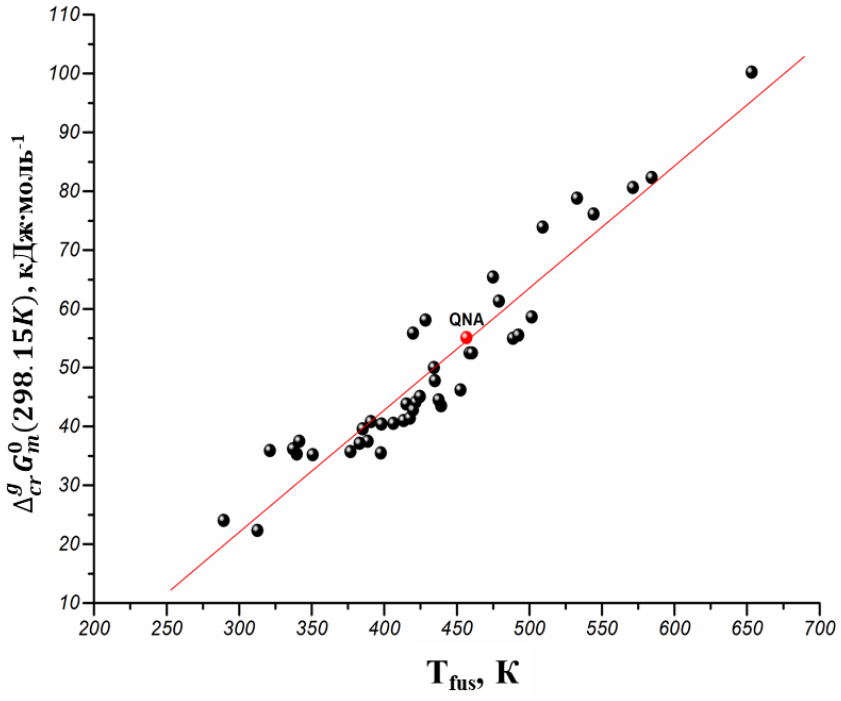


Рисунок 11 – Корреляция между значениями энергии Гиббса сублимации ($\Delta_{cr}^{g} G_m^0(298.15K)$) и температурой плавления (T_{fus}) соединений, структурно-родственных к хинолиновой кислоте.

Таким образом, при оценке термодинамических характеристик сублимации молекулярных кристаллов с использованием только значений температур плавления, предложенный алгоритм демонстрирует свою эффективность.

Процесс сублимации сокристаллов термически нестабильного карбамазепина, который при температурах выше 170°C разлагается до иминостильбена (Imin), был детально исследован различными методами. С целью изучения влияния сокристаллизации на термическую стабильность карбамазепина проведен эксперимент по косублимации физической смеси карбамазепина с 4-гидроксибензамидом и ресублимации сокристалла ([CBZ+4-OH-BZA] (1:1)).

Обнаружено, что в процессе косублимации образование желтых кристаллов иминостильбена на пальчиковом конденсере, на стенках и частично на дне трубки Шленка начинается уже при температуре 110°C. В процессе ресублимации сокристалл [CBZ+4-OH-BZA] (1:1) остается стабильным вплоть до температуры 150°C (Рисунок 12).

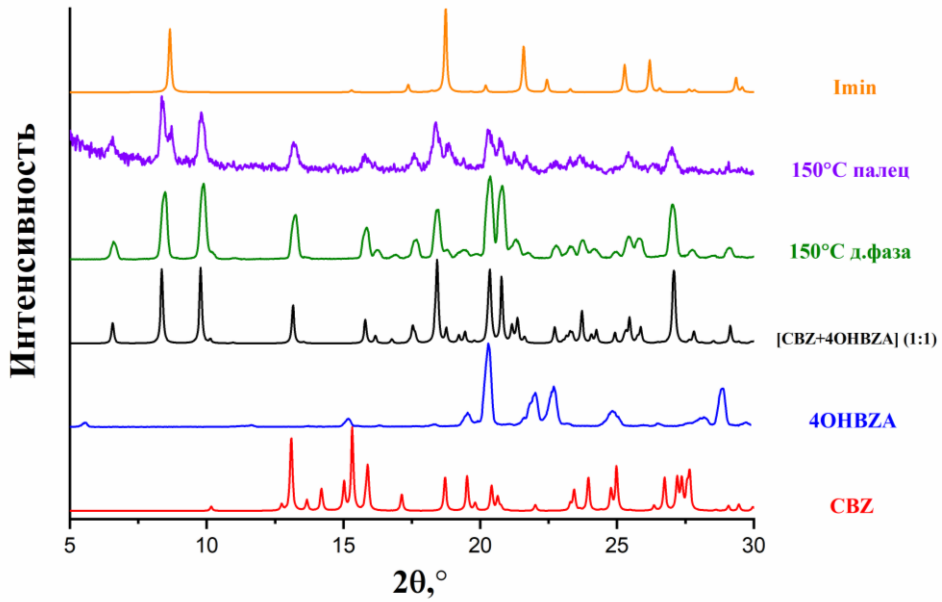


Рисунок 12 – Результат рентгенофазового анализа продуктов ресублимации сокристалла [CBZ+4-OH-BZA] (1:1) (время выдержки 24 часа).

Обычно давления паров компонентов сокристалла значительно отличаются друг от друга, поэтому было проведено исследование процесса сублимации сокристалла [2-OH-BZA+4-AcAm-BA] (1:1) в широком температурном интервале. Масс-спектрометрическое исследование показывает, что при температурах ниже точки плавления сокристалла в сублимате присутствует только салициламид (2-OH-BZA, M=137.14 г/моль), который характеризуется более низкой температурой плавления (Рисунок 13).

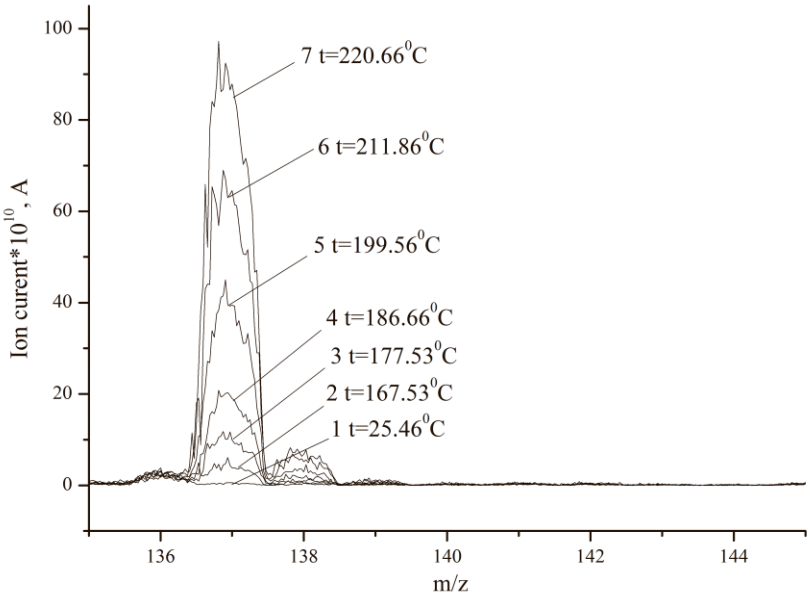


Рисунок 13 – Результаты масс-спектрометрического анализа состава паров сокристаллов.

Сублимационный процесс сокристалла [2-OH-BZA+4-AcAm-BA] (1:1) исследован методом переноса вещества инертным газом-носителем в температурном диапазоне 64-85°C. Учитывая стехиометрический состав сокристалла (1:1), количество сокристалла соответствует количеству сублимированного салициламида. Поскольку при сублимации салициламида из сокристалла разрываются все межмолекулярные нековалентные связи, включая кислотно-амидный гетеросинтон, энтальпия сублимации сокристалла соответствует энергии его кристаллической решётки. Процесс сублимации сокристалла [2-OH-BZA+4-AcAm-BA] (1:1) подобен сублимации термически нестабильного соединения (хинолиновая кислота), которая обсуждалась выше. Энергия кристаллической решетки исследуемого сокристалла (156 кДж·моль$^{-1}$) определяется как сумма энергий всех межмолекулярных взаимодействий по формуле:

$$E_{latt} = (A \dots B) + [\Sigma(A \dots B') + \Sigma(B \dots A') + \left(\frac{1}{2}\right)\Sigma(A \dots A') + \left(\frac{1}{2}\right)\Sigma(B \dots B')] \qquad (5.11)$$

Расчетная величина энергии согласуется с экспериментальным значением энтальпии сублимации [2-OH-BZA+4-AcAm-BA] (1:1) $\Delta_{cr}^{g}H_m^0(298.15K)$ = 143 ± 4 кДж·моль$^{-1}$, что подтверждает реалистичность предлагаемого подхода к описанию механизма сублимации сокристалла.

В Главе 6 **«Термодинамика образования двухкомпонентных молекулярных кристаллов: экспериментальное определение и прогнозирование»** на примере сокристаллов карбамазепина обсуждается связь упаковки молекул в кристаллической решетке сокристаллов с термодинамическими параметрами сокристаллизации. На

основе проанализированных собственных и литературных экспериментальных данных по термодинамике сокристаллизации предложен метод предсказания движущей силы процесса сокристаллизации по рассчитанному интегральному показателю вероятности образования водородных связей.

Анализ кристаллических структур сокристаллов карбамазепина с использованием метода иерархической кластеризации показал, что все исследуемые сокристаллы можно разделить на две основные ветви, представляющие два разных способа упаковки молекул карбамазепина («трансляционная упаковка» и «инверсионная упаковка») (Рисунок 14).

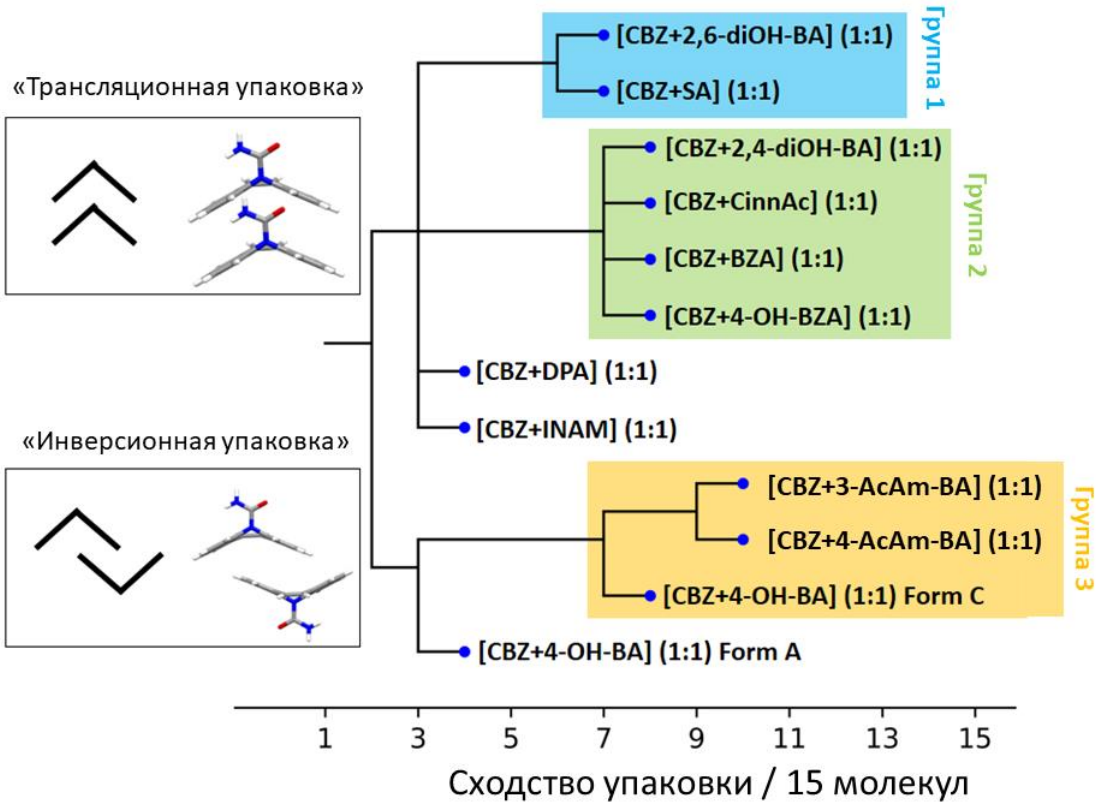
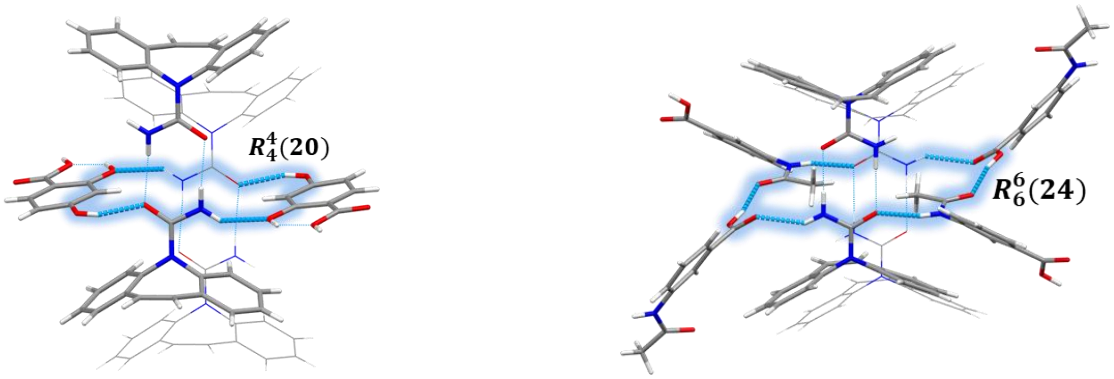


Рисунок 14 – Дендрограмма сходства упаковки, построенная для изученного набора сокристаллов CBZ.

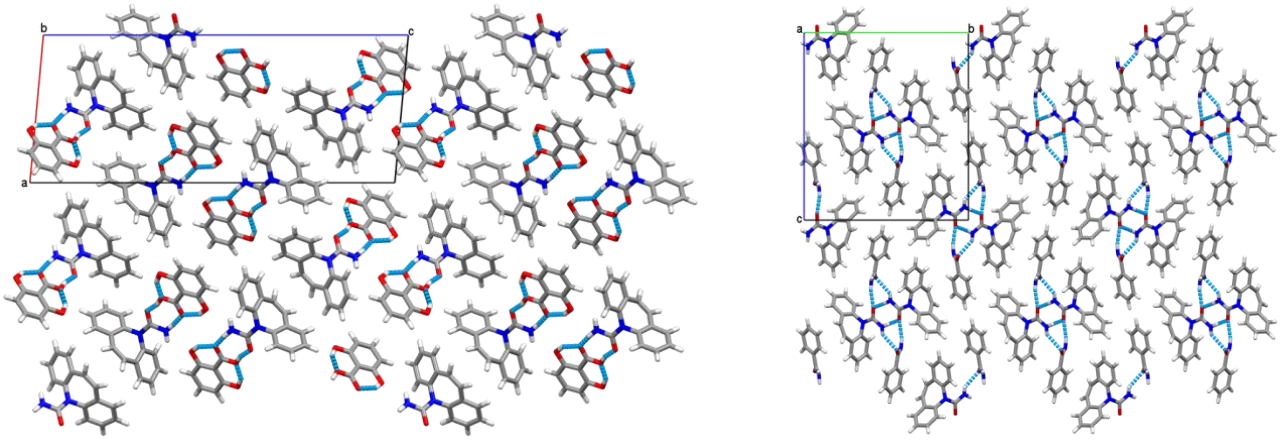
При этом реализация гетеродимера наблюдается только в двух сокристаллах с 2,6-дигидроксибензойной и салициловой кислотами. В остальных сокристаллах карбоксамидный гомосинтон между молекулами карбамазепина сохраняется, что приводит к образованию сложных тетрамерных или гексамерных кольцевых мотивов водородных связей между соседними димерами карбамазепина с участием двух или четырех молекул коформеров (Рисунок 15).



(а) (б)

Рисунок 15 – Примеры тетрамерных и гексамерных кольцевых мотивов сеток водородных связей в сокристаллах (а) [CBZ+2,4-diOH-BA] (1:1) и (б) [CBZ+3-AcAm-BA] (1:1).

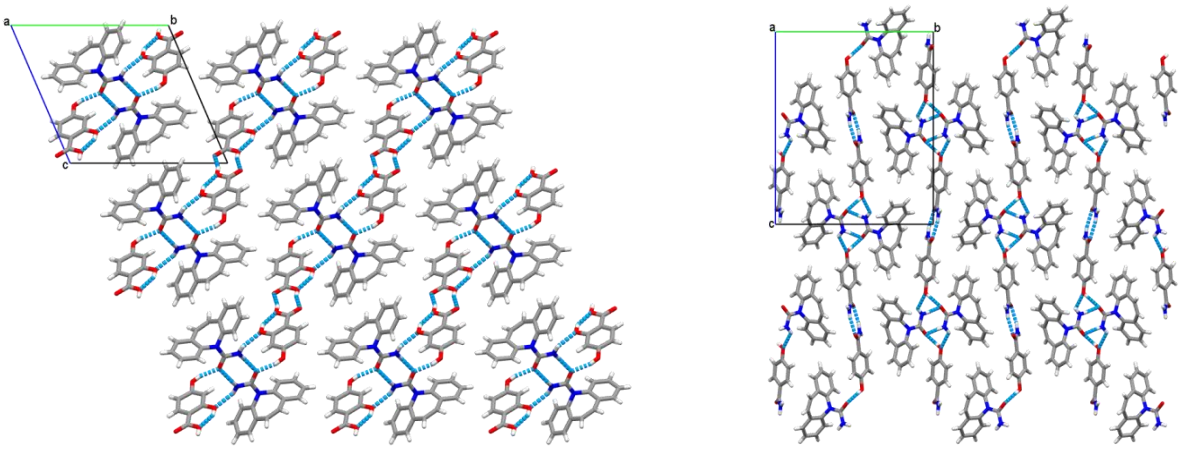
Определены два основных структурных мотива связывания карбамазепина с молекулами коформеров. В пяти сокристаллах из двенадцати, в том числе [CBZ+2,6-diOH-BA] (1:1), [CBZ+SA] (1:1), [CBZ+CinnAc] (1:1), [CBZ+ BZA] (1:1) и [CBZ+INAM] (1:1), кристаллические структуры формируются путем стэкинга изолированных структурных мотивов (димеров, колец или цепей) посредством слабых нековалентных (π···π и C –H···H) взаимодействий (Рисунок 16).



(а) (б)

Рисунок 16 – Фрагменты кристаллических структур, построенных путем стэкинга мотивов (димеров, колец или цепей) посредством нековалентных взаимодействий для: (а) [CBZ+2,6-diOH-BA] (1:1) и (б) [CBZ+BZA] (1:1).

Для остальных сокристаллов тетрамерные или гексамерные кольца удерживаются вместе за счет водородных связей между молекулами коформеров, которые формируют бесконечные цепи (Рисунок 17).



(а) (б)

Рисунок 17 – Фрагменты кристаллических структур, построенных путем стэкинга водородных связей тетрамерных или гексамерных кольцевых мотивов в бесконечные цепи для сокристаллов (а) [CBZ+2,4-diOH-BA] (1:1); (б) [CBZ+4-OH-BZA] (1:1).

Для этой группы сокристаллов характерно наличие двух и более функциональных групп, которые выступают в качестве доноров межмолекулярных водородных связей.

Для анализа экспериментальных значений термодинамических функций сокристаллизации исследуемых систем с CBZ был использован диаграммный подход (Рисунок 18).

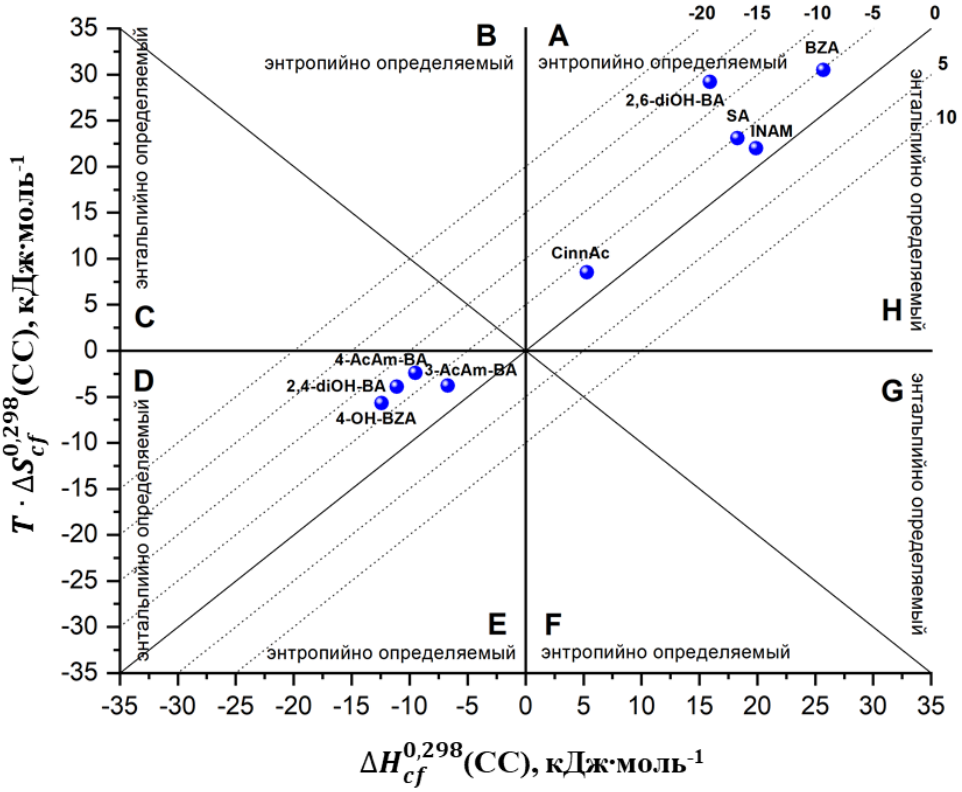


Рисунок 18 – Термодинамические функции процессов сокристаллизации в координатах

энтропийного и энтальпийного термов. Изоэнергетические кривые параметра $\Delta G_{cf}^{0,298}(CC)$ обозначены пунктирными линиями.

Показано, что для сокристаллов, демонстрирующих упаковку изолированных структурных мотивов (димеров, колец или цепей) посредством слабых нековалентных (π···π и C −H···H) взаимодействий, процесс сокристаллизации является энтропийно определяемым (сектор A). Отсутствие прочных водородных связей между соседними структурными мотивами приводит к росту разупорядоченности кристаллической структуры и, как следствие, увеличению энтропии в процессе сокристаллизации. Для второй группы сокристаллов, тетрамеры которых связаны друг с другом посредством прочных водородных связей, характеризуются увеличением энтальпийного терма энергии Гиббса сокристаллизации.

В связи с препаративными сложностями определения термодинамических параметров образования некоторых сокристаллов карбамазепина, для качественной оценки сравнительной стабильности сокристаллов был использован метод конкурентного перемола. Сравнение качественного и количественного методов определения параметра стабильности ($\Delta G_{cf}^{0,298}$) показывает хорошее соответствие результатов и позволяет оценить энергию Гиббса сокристаллизации в выбранном ряду исследуемых сокристаллов с ошибкой в 1 кДж·моль$^{-1}$ (Рисунок 19).

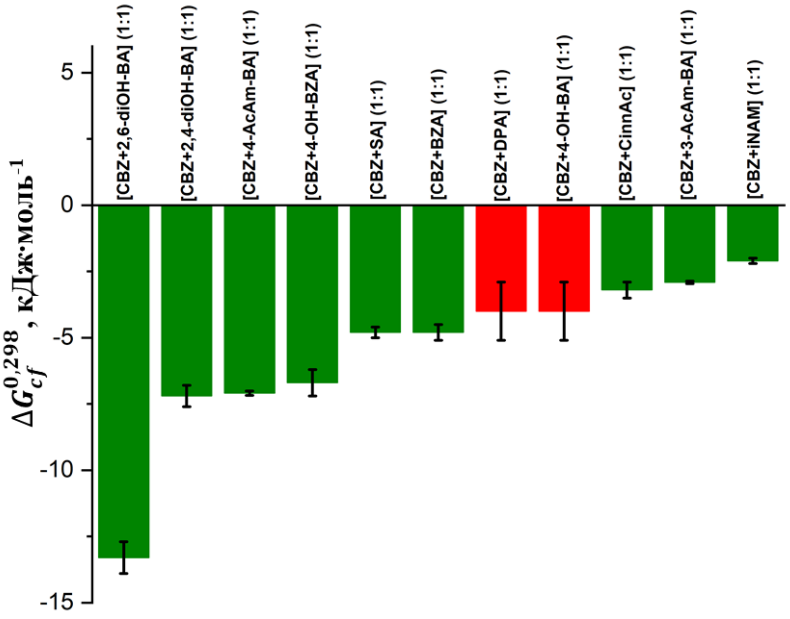
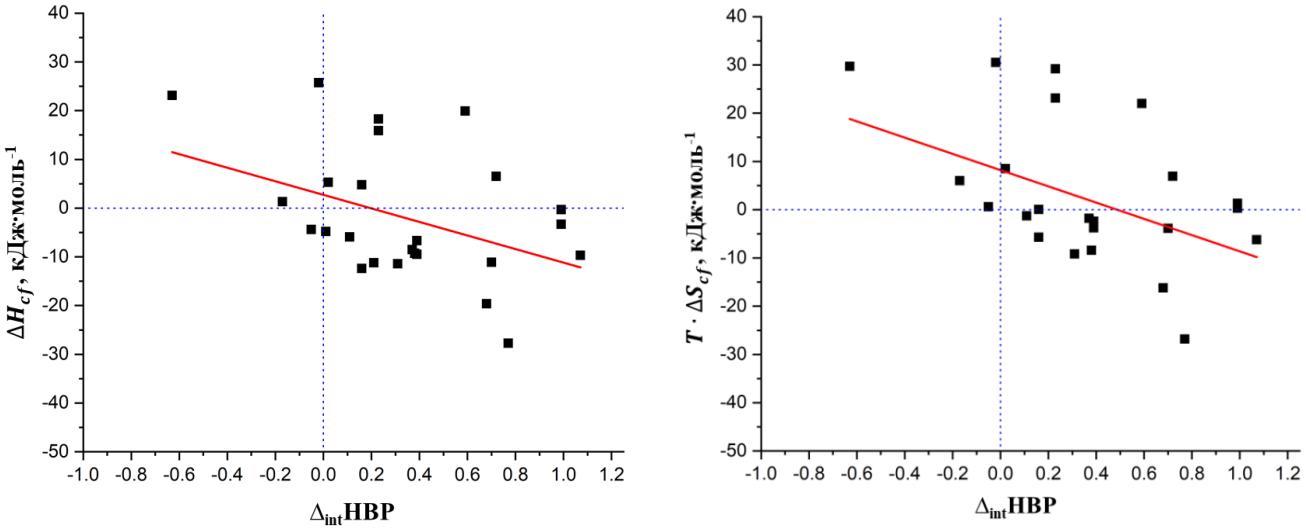


Рисунок 19 – Распределение сокристаллов CBZ по значениям параметра $\Delta G_{cf}^{0,298}$. Зеленые столбцы соответствуют сокристаллам CBZ, для которых значения $\Delta G_{cf}^{0,298}$ определены растворным методом. Красные столбцы соответствуют двум сокристаллам

CBZ, диапазон значений $\Delta G_{cf}^{0,298}$, для которых оценивался серией экспериментов по конкурентному перемолу.

Поскольку образование новых межмолекулярных водородных связей является движущей силой процесса сокристаллизации и определяет стабильность образующихся сокристаллов была выдвинута гипотеза о корреляции оценки вероятности образования водородных связей методом HBP с термодинамическими параметрами процесса сокристаллизации. Для проведения данного исследования были проанализированные собственные и литературные экспериментальные данные параметров сокристаллизации для широкого спектра соединений. В структурах компонентов исследуемых сокристаллов выделено 40 различных функциональных групп с донорами/акцепторами водородных связей. Учитывая разнообразие структур компонентов исследуемых сокристаллов, для простоты интерпретации результатов принято решение ограничиться сокристаллами с мольным соотношением компонентов 1:1. Показано, что образование сокристаллов, у которых расчетное значение склонности к образованию гетеросинтонов меньше либо близко к нулю, как правило, происходит с уменьшением общей энергии кристаллической решетки (ΔH_{cf}>0) (Рисунок 20).



(а) (б)

Рисунок 20 – Зависимости параметров ΔH_{cf} (а) или $T \cdot \Delta S_{cf}$ (б) от Δ_{int}HBP

Отрицательные и близкие к нулю значения Δ_{int}HBP характерны для сокристаллов, процесс сокристаллизации которых происходит с увеличением разупорядоченности системы и снижением общей энергии межмолекулярных взаимодействий. В сокристаллах [CBZ+BZA], [Sulfamethazine+SA] и [NFT+INAM] для которых Δ_{int}HBP<0,

как минимум один из компонентов обладает единственным центром водородного связывания, что значительно снижает вариативность упаковки молекул в кристаллической решетке. Поскольку образование гетеросинтонов энергетически более выгодно, то для сокристаллов с отрицательными значениями Δ_{int}HBP вторичные межмолекулярные взаимодействия вносят малый вклад в стабилизацию системы.

Положительное значение Δ_{int}HBP демонстрирует значительный энергетический выигрыш за счет оптимизации межмолекулярных взаимодействий (ΔH_{cf}<0) при одновременном повышении упорядоченности системы ($T \cdot \Delta S_{cf}$<0), что указывает на высокую вероятность образования сокристаллов. Ключевым стабилизирующим фактором при этом выступают вторичные водородные связи, существенно повышающие энергию кристаллической решетки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В общей сложности в результате проведенных исследований синтезирован 81 новый многокомпонентный кристалл. На основе проведённых исследований разработан универсальный подход к прогнозированию физико-химических характеристик новых многокомпонентных кристаллов на ранних этапах скрининга, основанный на анализе вероятных межмолекулярных взаимодействий. На примере более 80 двойных систем проведена сравнительная оценка применимости экспериментальных методов скрининга (методы перемола, дифференциальной сканирующей калориметрии, термомикроскопии, сублимации) многокомпонентных кристаллов. Разработана методика, основанная на использовании термодинамических параметров сублимации индивидуальных соединений, для эффективного отбора коформеров для получения двухкомпонентных кристаллов сублимационным методом. Исследованы процессы сублимации карбамазепина, нитрофурантоина, фуразолидона, налидиксовой, оксолиновой, пиразиноивой, хинолиновой и дипиколиновой кислот, определены термодинамические параметры их сублимации. Представленные в работе выводы способствуют более глубокому пониманию процессов формирования сокристаллов и открывают возможности для повышения эффективности их методов получения, а также предсказании свойств образующихся многокомпонентных кристаллов. Сделанные в

рамках исследования выводы обладают как научной, так и прикладной значимостью и найдут применение в фармацевтической и физической химии, а также кристаллохимии.

Основные результаты и выводы

1. Получены и всесторонне изучены новые многокомпонентные кристаллы фармацевтического назначения, где в качестве активных фармацевтических ингредиентов использовались, в частности, ацетазоламид, карбамазепин, нитрофурантоин, миконазол, клотримазол. Полученные многокомпонентные кристаллы демонстрируют улучшенную растворимость, скорость растворения, химическую стабильность.
2. В ходе исследования фазовых превращений двойных систем, образующих стабильные сокристаллические формы, обнаружено, что при разнице в температурах плавления компонентов меньше 50°C значительно снижается эффективность метода ДСК скрининга сокристаллов. Это связано с наложением тепловых эффектов процессов эвтектического плавления и плавления образующегося сокристалла и индивидуальных кристаллических компонентов.
3. Успешно проведена апробация комплекса различных (термических и растворных) методов скрининга многокомпонентных кристаллов, значительно повышающая эффективность поиска новых сокристаллов и солей.
4. 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 для определения термодинамических параметров процесса сублимации сокристалла использован метод переноса вещества инертным газом-носителем.
5. Разработан алгоритм расчета многокомпонентного показателя вероятности образования водородных связей, учитывающий конкуренцию между донорами и акцепторами, что позволяет значительно увеличить эффективность скрининга перспективных двойных систем.
6. Исследовано влияние конкуренции между донорными и акцепторными центрами водородных связей в молекулах коформеров на формирование топологически вариативных сеток водородных связей в структурно-родственных

многокомпонентных кристаллах. Сокристаллы, стабилизированные за счет сильных водородных связей (N-H…O/O-H…O), в большинстве случаев имеют идентичные супрамолекулярные конструкты 1D-уровня. В то же время сокристаллы, образованные слабыми водородными связями (C-H…O/C-H…N), как правило, имеют изоструктурную упаковку молекул со сходными супрамолекулярными конструктами 0D-уровня.

7. Подтверждена применимость метода транспирации для экспериментального исследования термодинамических параметров сублимации термически нестабильных соединений.
8. На основе базы данных термодинамических характеристик сублимации молекулярных кристаллов разработана корреляционная модель, использующая температуру плавления в качестве дескриптора, для прогнозирования параметров сублимации индивидуальных соединений с учетом их структурного родства. Показано, что представленная модель позволяет оценивать сублимационные характеристики для термически нестабильных соединений.
9. Методами анализа температурных зависимостей растворения сокристаллов и конкурентного перемола определены термодинамические параметры сокристаллизации карбамазепина. Исследовано влияние упаковки молекул в кристаллической решетке сокристаллов карбамазепина на термодинамические параметры сокристаллизации. Определена ключевая роль слабых водородных связей (вторичных взаимодействий) в изменении энтропийного и энтальпийного вкладов в энергию Гиббса сокристаллизации.
10. 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 вторичные взаимодействия обеспечивают оптимальную упаковку молекул в кристаллической решетке.

Рекомендации по использованию результатов диссертации. Предложенный комбинированный подход, включающий экспериментальные и теоретические методы скрининга, позволяет эффективно отсеивать неперспективные системы и ускорять поиск новых форм фармацевтических и функциональных материалов. Обнаруженные

тенденции формирования межмолекулярных водородных связей различной силы в сокристаллах найдут свое применение в решении фундаментальных задач в области инженерии молекулярных кристаллов. Представленные в работе зависимости позволят с хорошей точностью предсказывать некоторые важные физико-химические и термодинамические характеристики одно- и многокомпонентных кристаллов на основе данных о молекулярной структуре, температуре плавления и растворимости. Предложенный способ определения термодинамических параметров сублимации сокристаллов может найти применение в качестве метода получения «эталонных» значений для разработки теоретических моделей прогнозирования физико-химических свойств многокомпонентных кристаллов и уточнения расчетных методов оценки энергий кристаллических решеток. Выявленная корреляция между интегральной вероятностью образования водородных связей и термодинамическими параметрами сокристаллизации даёт возможность прогнозировать этот процесс на этапе скрининга и целенаправленно подбирать коформеры.

Перспективы дальнейшей разработки темы. Дальнейшее развитие темы диссертации возможно по следующим перспективным направлениям:

- Разработка и оптимизация новых методов скрининга и получения многокомпонентных кристаллов функциональных материалов посредством комбинирования и модификации подходов к скринингу фармацевтических сокристаллов.
- Разработка методов и принципов получения сокристаллов более высокого порядка (трех, четырех, пятикомпонентных).
- Расширение базы данных термодинамических характеристик процесса сублимации за счет изучения термически нестабильных соединений и новых сокристаллов
- Расширение базы данных термодинамических параметров процессов сокристаллизации для улучшения предсказательной способности предложенной прогностической модели, связывающей вероятности образования водородных связей с энтальпийным и энтропийным вкладами процесса сокристаллизации.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

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 (К-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 (К-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 (К-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 (К-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 (К-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 (К-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. – Т. 24, № 12. – С. 2280-2290 (К-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. – Т. 21, № 12. – С. 7285-7297 (К-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. – Т. 23, № 21. – С. 12456-12470 (К-2, Q-1, Doi: 10.1039/D1CP00956G)
10. **Manin A. N**. A Combined Experimental and Theoretical Study of Nitrofuran 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. – Т. 26, № 11. – С. 3444 (К-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. – Т. 155. – С. 106369 (К-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. – Т. 22, № 36. – С. 20867-20879 (К-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. – Т. 295. – С. 111644 (К-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. – Т. 682. – С. 178411 (К-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. – Т. 19, № 10. – С. 5751-5761 (К-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. – Т. 21, № 13. – С. 2119-2129 (К-1, Q-2, Doi: 10.1039/C8CE01857J)
17. **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 (К-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. – Т. 74, № 7. – С. 797-806 (К-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. – Т. 19, № 30. – С. 4273-4286 (К-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. – Т. 17, № 3. – С. 1425-1437 (К-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. – Т. 99. – С. 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. – Т. 5, № 4. – С. 650-669 (К-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. – Т. 12, № 11. – С. 4154-4165 (К-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. – Т. 119, № 33. – С. 10466-10477 (К-2, Q-1, Doi: 10.1021/acs.jpcb.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. – Т. 77. – С. 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. – Т. 11, № 10. – С. 3707-3715 (К-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 (К-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 (К-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 (К-2, Q-2, Doi: 10.1016/j.tca.2012.10.013)

Патенты

1. Патент 2706351. Российская Федерация, МПК C07D401/04, A61K31/496. 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 C07C65/105, C07D213/86, A61K31/192, A61K31/4409, A61P29/00, A61P31/04, A61P 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 C07D473/02, C07C65/05, C07C65/34, C07C229/42. 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 C07C235/60, C07C65/10, A61K31/166, A61K31/60, A61P29/00. Сокристаллическая форма 2-гидроксибензамида 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 C07D213/55, C07D213/56, C07D473/04, A61K31/44, A61P29/00. 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-гидроксибензамида 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 / Edward T., Julio Z. – Berlin, Boston: De Gruyter, 2017. – Гл. 2 – С. 32-59.

БЛАГОДАРНОСТИ

Выражаю глубокую признательность своему научному руководителю д.х.н., профессору Перловичу Герману Леонидовичу за неоценимую помощь на всех этапах работы, всестороннюю поддержку, критические замечания и вдохновляющее руководство, без которых завершение данного диссертационного исследования не представлялось возможным. Благодарю всех своих коллег научно-исследовательского отдела № 5 ИХР РАН (особенно к.х.н. Дрозд К.В., к.х.н. Воронина А.П., к.х.н. Волкову Т.В., стажера-исследователя Бойцова Д.Е., к.х.н. Рамазанову А.Г., к.х.н. Симонову О.Р., к.х.н. Шмуклер Л.Э.) за плодотворное сотрудничество в проведении экспериментов, вдохновляющую научную атмосферу, ценные обсуждения, критические замечания, которые значительно улучшили качество данного исследования. Отдельную благодарность выражаю заведующему Лабораторией кристаллохимии и рентгеноструктурного анализа Института общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН д.х.н. Чуракову Андрею Викторовичу за проведение рентгеноструктурного анализа монокристаллов и помощь в интерпретации полученных результатов. За искреннюю поддержку и дружеские советы выражаю искреннюю признательность д.ф.-м.н. Ходову И.А., д.ф.-м.н. Будкову Ю.А. и д.ф.-м.н. Королеву Д.В.

Автор выражает благодарность организациям, оказавшим финансовую поддержку во время проведения исследований: Российскому научному фонду, Российскому фонду фундаментальным исследований, Фонду грантов Президента Российской федерации для молодых ученых, Министерству науки и высшего образования Российской Федерации. Благодарность Центру коллективного пользования научным оборудованием «Верхневолжский региональный центр физико-химических исследований» и операторам этого центра.

Благодарю своего отца, к.х.н. Манина Н.Г., чьи высокие стандарты научной работы, критическое мышление и преданность знанию навсегда останутся для меня ориентиром.