

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Лапука Семена Евгеньевича «Аморфные активные фармацевтические ингредиенты: получение и кинетическая стабильность по данным классической и сверхбыстрой дифференциальной сканирующей калориметрии», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия

Одним из способов повышения растворимости активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) является их перевод из кристаллической формы в аморфную. Вещества в аморфном состоянии растворяются более эффективно, что приводит к улучшению биодоступности лекарства. Выделяют две основные группы методов для получения аморфных лекарственных форм: методы на основе плавления (экструзия горячего расплава, трехмерная печать, микроволновый нагрев) и методы испарения растворителя (распылительная сушка, электрораспыление, распылительная сублимационная сушка). Однако аморфные АФИ имеют тенденцию со временем переходить в кристаллическое состояние, что может повлиять на биодоступность и срок годности готовой лекарственной формы.

Для изучения устойчивости аморфной фазы используется два подхода: изотермический и неизотермический. Изотермический подход предполагает наблюдение за кристаллической фазой с течением времени. В этом подходе используются различные методы, такие как инфракрасная спектроскопия, комбинационное рассеивание света, диэлектрическая спектроскопия, порошковая рентгеновская дифрактометрия и дифференциальная сканирующая калориметрия. Однако изотермический подход требует большого количества времени. Дифференциальная сканирующая калориметрия, в отличие от других физических и физико-химических методов, позволяет изучать кристаллическое состояние в динамических (неизотермических) условиях. Классическая дифференциальная сканирующая калориметрия ограничена скоростью сканирования до 10 К/с, но метод сверхбыстрой сканирующей калориметрии, основанный на технологии чип-сенсора, может достигать скорости сканирования  $10^6$  К/с и выше. Используя метод неизотермической кинетики и следуя рекомендациям Международной конфедерации по термическому анализу и калориметрии (ИСТАС), можно сократить время определения кинетической стабильности аморфного состояния. Этот подход также позволяет прогнозировать поведение вещества при температурах, близких к температуре хранения.

Для эффективного производства аморфных форм АФИ необходимо обладать информацией об их стабильности, а также пониманием параметров, влияющих на способность расплавленного вещества образовывать аморфную форму. Эти параметры включают критическую скорость охлаждения – это минимальная скорость, с которой расплавленное вещество должно быть охлаждено для достижения полностью аморфного состояния, и кинетическую хрупкость, которая указывает на степень, в которой время релаксации или вязкость изменяются в зависимости от температуры.

Диссертационная работа демонстрирует научную новизну благодаря нескольким ключевым достижениям. Во-первых, в ней представлены оригинальные данные о получении аморфных состояний 14 активных фармацевтических ингредиентов, а также анализ их кинетической стабильности. Кроме того, автор представляет новый метод, использующий сверхбыструю сканирующую калориметрию для получения аморфных форм и определения стеклообразующей способности термически нестабильных и быстрокристаллизующихся соединений. Примечательно, что это исследование также впервые экспериментально определяет стеклообразующую способность веществ, включающую в себя, критическую скорость охлаждения расплава и кинетическую хрупкость переохлажденной жидкости, одновременно устанавливая кинетические параметры процесса холодной кристаллизации.

Теоретическая и практическая значимость работы заключается в следующих аспектах:

1. В работе представлена новая методика воспроизводимого получения аморфных активных фармацевтических ингредиентов. Данный метод способствует совершенствованию технологий фармацевтического производства.

2. Исследование направлено на определение фундаментальных параметров стеклообразующей способности и кинетической стабильности АФИ используя как классическую, так и сверхбыструю сканирующую калориметрию. Эти знания могут помочь в понимании поведения и свойств данных веществ.

3. Благодаря детальному анализу кинетики холодной кристаллизации различных лекарственных соединений в работе выявлена универсальная модель неизотермической кристаллизации. Эта модель описывает стабильность аморфных систем в широком диапазоне температур, обеспечивая понимание и прогнозирование их стабильности.

4. Разработанные подходы и методы оценки стабильности аморфных форм активных фармацевтических ингредиентов могут быть использованы в фармацевтической промышленности. Эти методы могут помочь определить оптимальные условия приготовления и хранения готовых лекарственных форм, тем самым улучшая качество и стабильность фармацевтических продуктов.

В целом, работа вносит большой вклад в область химической и фармацевтической науки, предоставляя информацию о производстве, стабильности и хранении аморфных активных фармацевтических ингредиентов, что в конечном итоге ускоряет процесс разработки лекарственных препаратов.

Диссертация построена классически. Состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части, обсуждения результатов, заключения, списка сокращений, списка цитируемой литературы и приложения. Диссертация занимает 148 страниц и включает 15 таблиц и 45 рисунков. Список цитируемой литературы включает 191 источник как российских, так и зарубежных авторов. В целом, диссертационное исследование логично структурировано и грамотно изложено.

**Личное участие** автора включает получение и обработку первичных экспериментальных данных, анализ соответствующей литературы, обобщение и интерпретацию результатов, участие в подготовке материалов к публикации.

Автор использует современное научное оборудование и обеспечивает согласованность различных физико-химических исследований. Кроме того, достоверность данных и их интерпретация подтверждается их публикацией в признанных рецензируемых журналах и представлением на научных конференциях различного уровня.

**Результаты** диссертационного исследования отражены в шести статьях, опубликованных в авторитетных международных и российских журналах, одобренных ВАК при Минобрнауки России. Эти статьи индексируются в библиографических базах данных Web of Science и Scopus. Кроме того, исследования обобщены в шести тезисах конференций, представленных как на российском, так и на международном уровне.

Основные результаты работы показывают, что все поставленные в работе задачи выполнены, выводы являются достоверными и научно обоснованными.

Автореферат и публикации соискателя в полной мере отражают содержание диссертации.

Вместе с тем, по тексту диссертации следует высказать ряд вопросов и замечаний:

1. В тексте, как главы 1 «Литературный обзор», так и главы 3 «Обсуждение результатов» отсутствует обсуждение и логическое обоснование актуальности выбора исследуемых диссертантом 14 соединений, и что их объединяет. В литературном обзоре сделан основной упор на методы получения АФИ, а следовало бы сделать также упор на современную проблематику использования (растворимость, кинетическая и термодинамическая стабильность, биодоступность и т.п.) и перспективность, именно предложенных к исследованию фармацевтических ингредиентов.
2. Чем обусловлен выбор дофамина гидрохлорида, в качестве единственной соли из 14 исследуемых соединений?
3. Каким образом при измерении методом сверхбыстрой сканирующей калориметрии исключалось или учитывалось влияние на эксперимент кислорода воздуха, ведь, например, измерения методом обычного ДСК, проводились в потоке аргона?
4. Как учитывалось влияние на экспериментальные данные возможного разложения термически неустойчивых АФИ при сверхбыстрой сканирующей калориметрии и влияло ли это, по мнению автора, на погрешность измерений?
5. Из данных рисунка 3.24 видно, и автор это отмечает, что экспериментально полученные значения температурной зависимости времен полупревращения кристаллизации хорошо описываются моделью Накамуры. Однако, объяснение этого отсутствует.
6. Чем можно объяснить большие значения времени полупревращения кристаллизации быстрокристаллизующихся АФИ атенолола при 279 К и дофамина гидрохлорида при 314 К (табл. 3.13), превышающие аналогичные значения для всех медленнокристаллизующихся АФИ (табл. 3.12)?
7. Имеются также замечания по оформлению диссертации: рисунок 1.9 представлен на английском языке; на рисунке 3.25б отсутствует часть подписей к обозначениям кривых; разный принцип построения одинаковых таблиц для разных групп АФИ (таблицы 3.7, 3.11. и таблиц 3.9) и (таблицы 3.12 и таблицы 3.13, 3.14) затрудняет сравнение результатов.

Вышеперечисленные замечания не снижают научной значимости и практической важности результатов, полученных диссертантом, и в целом не влияют на общую положительную оценку работы.

Научные положения диссертационной работы соответствуют паспорту специальности 1.4.4. Физическая химия в соответствии с формуляром специальности по следующим пунктам: п. 2 в части «Экспериментальное определение термодинамических свойств веществ, расчет термодинамических функций простых и сложных систем... изучение термодинамических аспектов фазовых превращений и фазовых переходов», п. 7 в части «...кристаллизация» и п. 12 в части «Физико-химические основы процессов химической технологии...».

В целом, по научной новизне, практической значимости, достоверности полученных результатов, количеству и уровню научных публикаций и другим критериям диссертационная работа Лапука Семена Евгеньевича удовлетворяет всем требованиям, установленным пп.9-11, 13, 14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденном постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 (в действующей редакции), предъявляемым к кандидатской диссертации, а ее автор заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия.

Отзыв официального оппонента подготовил:

доцент, заведующий кафедрой технологии косметических средств федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский национальный исследовательский технологический университет»

доктор химических наук (02.00.04 Физическая химия)

Князев Андрей Александрович

420015, г. Казань ул. К. Маркса д. 68

Тел.: +7 950 316 98 10

Email: KnyazevAA@corp.knrtu.ru

15 ноября 2023 г.