

## 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

### Актуальность темы исследования

Хорошо известно, что значительная часть активных фармацевтических ингредиентов (АФИ), составляющих основу твердых лекарственных форм, обладают низкой растворимостью и скоростью растворения в водных средах, что является одним из главных лимитирующих факторов их абсорбции в системный кровоток, и относятся к классам II и IV биофармацевтической классификационной системы. Одним из перспективных направлений для решения данной проблемы на ранних стадиях процесса разработки является изменение термодинамических параметров твердого состояния АФИ путем разрушения кристаллической структуры соединения и перевода материала в аморфное состояние и/или распределение высокодисперсных или аморфных частиц в кристаллической или аморфной матрице вспомогательного вещества с образованием фармацевтической композиции на основе твердой дисперсии или твердого раствора.

Для получения аморфных форм АФИ используются различные подходы, включая конденсацию из парообразного состояния, переохлаждение расплава, быстрое осаждение из раствора с использованием конвенциональных (распылительная сублимационная сушка) и сверхкритических технологий. Известно, что аморфное состояние вещества характеризуется избыточной величиной свободной энергии и является термодинамически нестабильным. По этой причине, большинство указанных методов требует применения полимерных эксципиентов, которые увеличивают температуру стеклования материала, а также блокируют

процессы нуклеации и последующей кристаллизации за счет разнообразных межмолекулярных взаимодействий. Тем не менее, высокая гигроскопичность многих полимерных матриц и ограниченная растворимость лекарственных веществ в полимерах (обычно не превышает 20-30 мас.%) приводит к инициации процессов зародышеобразования и кристаллизации АФИ при хранении, транспортировке или производстве и, как следствие, потере функциональных свойств композитного материала и требует дополнительных исследований влияния полимерной матрицы на фармакологические характеристики лекарственной формы. К уменьшению стабильности может также приводить накопление продуктов разложения лекарственного вещества и/или наполнителя, развитие микроорганизмов. Определение влияния каждого фактора на стабильность готовой лекарственной формы является сложной задачей. Поэтому в первую очередь необходимо изучение стеклообразующей способности, склонности к кристаллизации, кинетической стабильности аморфной формы чистого АФИ. Одним из современных способов получения аморфных лекарственных форм является использование сверхбыстрых скоростей охлаждения расплавов. Такой подход позволяет получать аморфные стекла с пониженным содержанием полимерного стабилизатора или совсем без него, в том числе и для малых органических молекул, обладающих высокой склонностью к кристаллизации. Необходимо отметить, что склонность к кристаллизации является комплексной характеристикой, которая зависит как от химической структуры, молекулярной массы, количества ароматических колец и подвижных ковалентных связей, симметрии молекулы, так и температуры стеклования и плавления, молекулярной мобильности и вязкости переохлажденного и стеклообразного состояний. По этой причине систематическое исследование стеклообразующей способности и кинетической устойчивости аморфных форм различных АФИ представляет большой научный интерес и является актуальной задачей.

В связи с этим, диссертационная работа Лапука Семена Евгеньевича, направленная на получение и исследование кинетической устойчивости ряда аморфных активных фармацевтических ингредиентов, включая быстрокристаллизующиеся и термически неустойчивые соединения, является актуальной, имеет научную новизну и практическую значимость

Научная новизна проведенного исследования, полученных результатов и  
ВЫВОДОВ

К основным достижениям, определяющим научную новизну работы, следует отнести оригинальные результаты, связанные с получением аморфного состояния 14 активных фармацевтических ингредиентов и анализом их кинетической устойчивости. Кроме того, автором была предложена методика получения аморфных форм и определения стеклообразующей способности для термически неустойчивых и быстрокристаллизующихся соединений с помощью метода сверхбыстрой сканирующей калориметрии и впервые экспериментально определена их кинетическая хрупкость, а также установлены кинетические параметры процесса холодной кристаллизации.

Соответствие работы паспорту научной специальности

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».

Апробация результатов работы

Основные результаты диссертационной работы отражены в 12 публикациях, в том числе в 6 статьях, опубликованных в рецензируемых международных и российских изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, входящих в библиографические базы данных Web of Science и Scopus, а

также в тезисах 6 докладов на профильных международных и российских конференциях.

#### Личный вклад автора

Личный вклад автора заключается в непосредственном получении и обработке первичных экспериментальных данных, представленных в работе, анализе литературных источников, обобщении и интерпретации полученных результатов, участии в подготовке материалов к публикации.

Степень обоснованности и достоверности научных положений и выводов  
Степень достоверности, полученных в работе экспериментальных и расчетных характеристик, обеспечена использованием современного высокоточного оборудования и коммерческого программного обеспечения, большим статистическим набором хорошо воспроизводимых экспериментальных данных и применением апробированных математических процедур обработки результатов измерений. Полученные результаты и сформулированные выводы согласуются с опубликованными экспериментальными данными и имеющимися теоретическими представлениями о кинетике зародышеобразования и роста кристаллических фаз из переохлажденной жидкости.

#### Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа Лапука Семена Евгеньевича имеет традиционную структуру и состоит из введения, литературного обзора, экспериментальной части, обсуждения результатов, заключения, списка сокращений, списка цитируемой литературы и приложения. Работа изложена на 148 страницах, и содержит 15 таблиц и 45 рисунков, список цитируемой литературы включает 191 источник российских и зарубежных авторов.

Автореферат и публикации соискателя в полной мере отражают содержание диссертации.

Во Введении обоснована актуальность и степень разработанности темы исследования, сформулированы цели и задачи, определены научная новизна, теоретическая и практическая значимость, основные положения, выносимые

на защиту, представлены методология и методы исследования, указаны степень достоверности, апробация результатов и публикации, личный вклад автора работы, а также дано краткое описание структуры диссертации.

В Главе 1 «Литературный обзор» рассматриваются наиболее важные аспекты получения и исследования стабильности аморфных форм активных фармацевтических ингредиентов, представляющие интерес для достижения целей данной работы. Приводится краткая характеристика биофармацевтической классификационной системы лекарственных веществ, и рассматриваются основные методы увеличения растворимости АФИ. Особое внимание уделяется описанию физико-химических подходов и технологических методов получения аморфного состояния органических соединений. Приводятся примеры использования указанных методов для получения аморфных композитов, содержащих АФИ, и характерные скорости охлаждения. Большая часть данной главы посвящена описанию термодинамических и кинетических аспектов кристаллизации из аморфного состояния, приводится классификация аморфных АФИ по склонности к кристаллизации и кинетические хрупкости. Также подробно описываются теоретические основы оценки кинетических параметров кристаллизации на основе результатов неизотермических и изотермических исследований устойчивости аморфного состояния. Проведенный автором обзор литературы содержит наглядный иллюстративный материал и дает достаточно полное представление о современных направлениях исследований в области исследований аморфного состояния АФИ, что позволило соискателю сформулировать основные направления диссертационной работы.

Глава 2 «Экспериментальная часть» содержит подробное описание объектов исследования, используемого в работе оборудования, экспериментальных методиках и расчетных подходах обработки полученных данных. Для решения поставленных научно-практических задач в работе, главным образом, использовались классическая дифференциальная сканирующая калориметрия и сверхбыстрая сканирующая калориметрия. В данном разделе

приводится детальная информация о параметрах температурных программ, используемых для определения критической скорости охлаждения, кинетической хрупкости и кинетических характеристик процесса холодной кристаллизации в изотермических и неизотермических условиях. В целом, не вызывает сомнения, что работа выполнена на высоком экспериментальном уровне. Диапазон примененных инструментальных и теоретических подходов подтверждает, как уверенное владение соискателем современными методами термического анализа, так и профессиональный уровень интерпретации экспериментальных результатов.

Глава 3 «Обсуждение результатов» состоит из шести разделов, в которых последовательно излагаются все этапы работы и описываются полученные результаты. На основании результатов синхронного термического анализа и классической дифференциальной сканирующей калориметрии, представленных в разделах 3.1 и 3.2, проводится классификация исследуемых соединений на медленнокристаллизующиеся, быстрокристаллизующие и термически неустойчивые в зависимости от их термической стабильности и склонности к кристаллизации. В следующем разделе главы 3 (3.3) автором показаны экспериментальные результаты определения критических скоростей охлаждения для каждой группы АФИ, на основании которых сделаны рекомендации относительно выбора потенциального технологического решения для получения аморфного состояния исследуемых соединений. Раздел 3.4 посвящен оценке и анализу кинетической хрупкости АФИ, находящихся в состоянии переохлажденной жидкости. Найдено, что все рассматриваемые соединения относятся к «сильным» и умеренно «сильным» стеклообразующим веществам и характеризуются слабым изменением времени релаксации и вязкости в зависимости от температуры. Значительная часть Главы 3 диссертационной работы (разделы 3.5 и 3.6) посвящена обсуждению результатов исследования кинетики холодной кристаллизации АФИ с использованием неизотермических и изотермических подходов. Показано, что тенденция в

изменении энергии активации холодной кристаллизации для медленнокристаллизующихся, быстрокристаллизующихся и термически неустойчивых соединений хорошо согласуется с общей закономерностью в изменении значений критических скоростей охлаждения и кинетической хрупкости для каждой группы АФИ, что свидетельствует о взаимосогласованности полученных кинетических данных и корректной обработке экспериментальных результатов. На основании результатов исследования кинетики кристаллизации АФИ в изотермическом режиме были рассчитаны времена полупревращения кристаллизации и коэффициент кристаллизации Аврами при различных температурах в рамках модели Колмогорова–Джонсона–Мела–Аврами. Для всех групп соединений было проведено численное моделирование температурной зависимости времен полупревращения кристаллизации, используя результаты неизотермических подходов, что позволило оценить продолжительность хранения некоторых АФИ в аморфном состоянии при условной комнатной температуре.

В Заключении автор приводит основные результаты диссертационного исследования, которые соответствуют поставленным целям и задачам работы, опираются на полученные в ходе работы экспериментальные данные и являются обоснованными и логичными.

Несмотря на общее положительное впечатление от диссертационной работы, после прочтения рукописи имеются следующие вопросы и замечания:

1. В литературном обзоре много внимания уделено описанию физико-химических подходов и технологических методов перевода кристаллических органических соединений в аморфное состояние (распылительная сушка, сублимационная сушка, экструзия горячего расплава, распылительная сублимационная сушка, аддитивные технологии, высокоэнергетическое измельчение). Тем не менее, ни один из перечисленных методов не используется в работе, а некоторые из них не имеют прямого отношения к предмету исследования. Также, в литературном обзоре отсутствует обоснование выбора объектов исследования.

2. На рисунке П2 приложения показаны кривые ТГ/ДСК нагрева сульфациридина, которые свидетельствуют о том, что исходный образец содержит кристаллизационный растворитель. Проводилась ли очистка данного соединения от примесей перед исследованиями?

3. В таблице 3.1 приведены экспериментальные величины температур плавления исследуемых соединений, определенные в данной работе. Однако не указаны экспериментальные погрешности и скорости нагрева.

4. На рисунках 3.8, 3.10, 3.12 показаны уравнения прямых, аппроксимирующих зависимости натурального логарифма скорости нагрева от обратной температуры стеклования. Численные значения коэффициентов в уравнениях приведены с точностью до 3-4-го знака после запятой, но погрешности при коэффициентах не указаны. Насколько обосновано использование данных параметров со столь высокой точностью? Какова погрешность в определении температуры стеклования? Учитывалась ли данная погрешность при расчете кажущейся энергии активации стеклования? Также, в названии оси абсцисс пропущен нижний индекс при температуре.

5. В диссертационной работе рассматривается 14 органических соединений, 7 из которых являются производными 4-аминобензолсульфамида (сульфаниламида) и обладают схожей молекулярной структурой. Существует ли взаимосвязь между особенностями молекулярного строения производных 4-аминобензолсульфамида и полученными в работе параметрами кинетической устойчивости данных соединений?

Указанные выше замечания не являются принципиальными, не вступают в противоречие с выносимыми на защиту положениями диссертации, не ставят под сомнение достоверность полученных результатов и не снижают ценности выполненных исследований в целом.

#### Заключение

Диссертационная работа Лапука Семена Евгеньевича «Аморфные активные фармацевтические ингредиенты: получение и кинетическая стабильность по данным классической и сверхбыстрой дифференциальной сканирующей

калориметрии» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой автором решены актуальные научные задачи, связанные с исследованием кинетической устойчивости аморфного состояния активных фармацевтических ингредиентов. По научной новизне, актуальности, уровню и объему проведенных исследований, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертационная работа соответствует пунктам 9-11, 13, 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 в действующей редакции, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Лапук Семен Евгеньевич заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия.

Официальный оппонент:

Старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела «Разработка новых фармацевтических форм лекарственных соединений и материалов биомедицинского назначения», руководитель лаборатории полиморфизма одно- и многокомпонентных кристаллов лекарственных соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института химии растворов им. Г.А. Крестова РАН

доктор химических наук (1.4.4. Физическая химия)

Суров Артем Олегович

153045, г. Иваново ул. Академическая, д. 1

Тел.: +7 920 345 66 09

E-mail: [aos@isc-ras.ru](mailto:aos@isc-ras.ru)

1 ноября 2023 г.