



**САМАРСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ**  
SAMARA UNIVERSITY

федеральное государственное автономное  
образовательное учреждение высшего образования  
«Самарский национальный исследовательский университет  
имени академика С.П. Королева»

ул. Московское шоссе, д. 34, г. Самара, 443086  
Тел.: +7 (846) 335-18-26, факс: +7 (846) 335-18-36  
Сайт: www.ssau.ru, e-mail: ssau@ssau.ru  
ОКПО 02068410, ОГРН 1026301168310,  
ИНН 6316000632, КПП 631601001

02 НОЯ 2023

№ 104-5433

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор - проректор  
по научно-исследовательской работе

д.т.н., доцент

Прокофьев А. Б.

02 » ноября 2023 г.

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

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

Диссертационная работа Лапука С.Е. посвящена установлению физико-химических закономерностей получения аморфного состояния низкомолекулярных органических веществ и изучению стабильности полученного аморфного состояния методами классической и сверхбыстрой дифференциальной сканирующей калориметрии с привлечением методов неизотермической и изотермической кинетики.

Актуальность темы исследования определяется необходимостью развития фундаментальных основ получения аморфного состояния фармацевтических препаратов, которая обладает лучшей растворимостью в водных средах по сравнению с кристаллической. В то же время, основным недостатком аморфных форм является их низкая кинетическая и термодинамическая стабильность.

В настоящее время существует несколько подходов к изучению склонности аморфных лекарственных форм к кристаллизации. Одним из распространенных используемых методов базируется на изотермическом подходе, который требует значительного времени для проведения анализа. Для быстрого определения кинетической устойчивости возможно использовать методы неизотермической

кинетики, основанные на определении кинетических параметров процесса кристаллизации при динамическом нагреве. Эти методы позволяют прогнозировать стабильность аморфного состояния в широком диапазоне температур.

Большинство исследователей для описания кинетики процесса холодной кристаллизации используют классические подходы химической кинетики, не учитывающей сложный механизм данного процесса. Практически отсутствуют публикации, посвященные детальному анализу кинетики процесса холодной кристаллизации органических молекул, а большая часть проводимых исследований посвящена изучению свойств аморфных систем на основе полимеров и неорганических сплавов.

Весьма ограниченное число работ связано с исследованием быстрокристаллизующихся соединений, при этом практически отсутствуют публикации, посвященные термически нестабильным соединениям, вероятно, в связи со сложностью реализации высоких скоростей нагрева/охлаждения и ее воспроизводимостью.

Все вышеперечисленное определяет **актуальность** диссертационной работы Лапука С.Е.

### **Объём и структура диссертации**

Диссертационная работа Лапука С.Е. выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» на кафедре физической химии, и по содержанию и структуре полностью отвечает требованиям, предъявляемым к научно-квалификационной работе на соискание ученой степени кандидата химических наук. Она изложена на 147 страницах, включает 15 таблиц и 45 рисунков. Работа состоит из введения, обзора литературы, двух глав с результатами, выводов и списка использованной литературы, включающего 190 наименований.

**Во введении** диссертантом обоснована актуальность исследования, обозначены цель и основные задачи проведенной работы, описаны научная новизна и практическая значимость исследования, приведены положения, выносимые на защиту.

**В первой главе** дан подробный анализ литературы по проблемам, связанным с получением и изучением стабильности аморфных форм активных фармацевтических ингредиентов. В данной главе значительное внимание уделено современным методам получения аморфных активных фармацевтических субстанций, подробно рассмотрены

термодинамические и кинетические аспекты процесса кристаллизации, кинетическая стабильность аморфных состояний, стеклообразующая способность лекарственных средств, а также основные подходы, используемые для определения кинетических параметров процесса кристаллизации.

**Во второй главе** представлена информация об объектах исследования, использованном оборудовании, теоретических моделях, примененных для интерпретации экспериментальных данных.

**В третьей главе** проанализированы полученные экспериментальные данные, приведено обсуждение результатов термического анализа, представлена классификация изученных соединений на основе их склонности к кристаллизации. Кроме того, автором определены критические скорости охлаждения расплавов, кинетическая хрупкость переохлажденных жидкостей и кинетические параметры процесса кристаллизации. В главе также обоснован выбор оптимальной прогнозирующей модели, наиболее точно описывающей экспериментально полученные изотермические времена полупревращения.

**В заключении** изложены основные результаты работы.

#### **Научная новизна исследований и полученных результатов**

Соискателем впервые экспериментально определены оптимальные условия получения аморфного состояния для 14 фармацевтических соединений (сульфагуанидина, сульфапиридина, сульфалена, сульфаметазина, фенацетина, дипиридамола, дофамина гидрохлорида, атенолола, сульфамеразина, сульфаметоксазола, сульфадиазина, оксолиновой кислоты, пипемидовой кислоты, спарофлоксацина) с использованием классической и сверхбыстрой дифференциальной сканирующей калориметрии.

Разработана методика оценки стеклообразующей способности термически нестабильных активных фармацевтических ингредиентов с использованием метода сверхбыстрой дифференциальной сканирующей калориметрии. Впервые определены кинетические хрупкости переохлажденных жидкостей и кинетические параметры процесса холодной кристаллизации с помощью неизотермической кинетики. Установлено, что модель кристаллизации Накамуры обладает наилучшей прогностической способностью при определении устойчивости аморфного состояния активных фармацевтических ингредиентов в неизотермическом режиме.

Эффективность данной модели подтверждена многочисленными экспериментами в изотермическом режиме.

### **Теоретическая и практическая значимость результатов**

Значимость данной работы заключается в разработке методик воспроизводимого получения аморфных активных фармацевтических ингредиентов, определения стеклообразующей способности и кинетической стабильности. Путем изучения кинетики холодной кристаллизации различных лекарственных соединений, в том числе медленно, быстро и термически нестабильных, была выявлена универсальная кинетическая модель, описывающая стабильность аморфных систем в широком диапазоне температур.

Предложенные подходы и методы получения и оценки стабильности аморфных форм могут быть применены в фармацевтической промышленности для оптимизации условий приготовления и хранения готовых лекарственных форм с повышенной растворимостью в биосредах.

### **Достоверность результатов, обоснованность выводов и положений**

Достоверность результатов диссертации обусловлена использованием современного научного оборудования и методов исследования, а также согласованностью полученных результатов с теоретическими моделями.

Объем проведенных исследований позволил обосновать выносимые на защиту положения. Работа имеет законченный характер, ее результаты подробно отражены в 6 публикациях в российских и международных рецензируемых периодических изданиях, рецензии на которые осуществлены ведущими мировыми специалистами в области физической химии. Результаты работы доложены на 7 международных и российских конференциях. Автореферат в полной мере отражает объем выполненной работы и подтверждает заявленные положения.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Результаты работы представляют интерес для специалистов, выполняющих исследования в области физической химии и занимающихся проблемами кристаллизации, а также могут быть использованы в Санкт-Петербургском государственном университете (г. Санкт-Петербург), Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова (г. Москва), Институт химии растворов РАН (г. Иваново), Новосибирском государственном университете (г. Новосибирск), Самарском национальном исследовательском университете имени академика С.П.

Королева и Самарском государственном техническом университете (г. Самара) в научных исследованиях, при чтении лекций и выполнении квалификационных работ.

#### **Замечания по работе:**

Диссертационная работа Лапука С.Е. выполнена на высоком теоретическом и экспериментальном уровнях. Вместе с тем к работе имеются следующие замечания:

1. При проведении измерений с помощью метода сверхбыстрой сканирующей калориметрии была ли применена поправка на испарение образца? Можно ли сказать, какое количество вещества испарилось в ходе экспериментов?

2. Исследована ли тепловая инерция в образцах? Необходимо ли учитывать этот эффект?

3. При описании кривых, полученных методом сверхбыстрой сканирующей калориметрии, в тексте не указаны единицы измерения интегральной величины теплового потока.

4. Каким образом осуществлялся выбор скоростей нагрева/охлаждения образцов при проведении калориметрических исследований?

5. На странице 82 рисунок 3.5а присутствует опечатка в слове «фенацетин».

Высказанные замечания носят частный характер и не снижают значимости диссертационной работы Лапука С.Е., которая является законченным исследованием и вносит большой вклад в развитие знаний о кинетике кристаллизации аморфных низкомолекулярных органических веществ.

#### **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, выполненную на высоком уровне, в которой содержится решение поставленных актуальных задач по созданию активных аморфных форм фармацевтических ингредиентов на основе низкомолекулярных органических соединений.

Таким образом, диссертационная работа Лапука Семена Евгеньевича по актуальности решаемых задач, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов отвечает критериям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук (пп. 9-11, 13, 14 Положения о присуждении учёных степеней), а ее автор, Лапук Семен Евгеньевич,

заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия.

Отзыв рассмотрен и утвержден на заседании кафедры физической химии и хроматографии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева» «26» октября 2023 г., протокол заседания №4.

Заведующий кафедрой  
физической химии и хроматографии,  
доктор химических наук,  
профессор




Л.А. Онучак

Профессор кафедры физической  
химии и хроматографии,  
доктор химических наук



С.В. Курбатова

Доцент кафедры физической  
химии и хроматографии,  
кандидат химических наук



Р.В. Шафигулин

Почтовый адрес: 443086, Россия, г. Самара, Московское шоссе, д. 34

Полное наименование: федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева»

Телефон: +78463345447, электронная почта: onuchak@ssau.ru