

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по внешним связям
ФГАОУ ВО «Казанский
(Приволжский)
федеральный университет»,
кандидат социологических наук

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»

г. Казань

« 14 » 06 2023 г.

Диссертация «Аморфные активные фармацевтические ингредиенты: получение и кинетическая стабильность по данным классической и сверхбыстрой дифференциальной сканирующей калориметрии» выполнена Лапуком Семеном Евгеньевичем на кафедре физической химии Химического института им. А.М. Бутлерова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

В период подготовки диссертации соискатель ученой степени кандидата химических наук Лапук Семен Евгеньевич работал на кафедре физической химии Химического института им. А.М. Бутлерова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Казанский (Приволжский) федеральный университет" в должности лаборанта с 2017 по 2020 г., инженера-проектировщика с 2021 по 2022 г., инженера с 2022 по н/в.

В 2019 г. окончил магистратуру Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского (Приволжского) федерального университета по направлению подготовки 04.04.01 «Химия». С 2019 по н.в. обучается в аспирантуре Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского (Приволжского) федерального университета по специальности 1.4.4 Физическая химия.

Кандидатские экзамены сданы в соответствии со справкой № 0.1.1.81.1.21-16/150/23 от 19 июля 2023 г.

Научный руководитель: Герасимов Александр Владимирович к.х.н., с.н.с кафедры физической химии Химического института им. А.М. Бутлерова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Казанский (Приволжский) федеральный университет".

По итогам рассмотрения диссертации принято следующее заключение:

Цель и актуальность диссертации. Улучшение растворимости лекарственных средств – одно из актуальных направлений современной фармацевтической химии. По различным данным, 40% современных активных фармацевтических ингредиентов (АФИ), а также 80% кандидатов в АФИ, относятся ко второму классу, согласно биофармацевтической классификации лекарств (низкая растворимость, высокая проницаемость) и требуют улучшения своих свойств.

В настоящее время для решения проблемы растворимости АФИ применяются разные подходы. Один из них перевод лекарственных препаратов в аморфную форму, которая лучше растворяется в воде, чем кристаллическая. Существующие подходы можно разделить на две группы: методы на основе плавления, например, экструзия горячего расплава и 3D-печать; методы на основе растворения, например, распылительная сублимационная сушка.

Основным недостатком аморфных форм является их низкая кинетическая и термодинамическая стабильности. Добавление эксципиентов позволяет повысить стабильность. Однако содержание таких добавок может достигать до 80%, это негативно сказывается на желудочно-кишечном тракте и удобстве перорального введения. Уменьшение количества эксципиентов, вплоть до получения чистого аморфного препарата, на сегодняшний день является важной задачей химии и фармацевтики. При этом отсутствуют надежные подходы к воспроизводимому получению аморфных АФИ и исследованию их стабильности. В связи с этим настоящая работа, посвященная исследованию кинетической устойчивости и разработке подходов к получению аморфных форм активных фармацевтических ингредиентов, является актуальной.

Цель и задачи работы: разработка методики получения и исследования кинетической устойчивости аморфных активных фармацевтических ингредиентов. Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи:

1. Определение критических скоростей охлаждения расплавов активных фармацевтических ингредиентов (АФИ).
2. Определение кинетической хрупкости переохлажденных жидкостей АФИ.
3. Определение кинетических параметров процесса кристаллизации активных фармацевтических ингредиентов методами неизотермической и изотермической кинетики.
4. Выбор оптимальной модели в рамках подходов неизотермической кинетики для предсказания временной стабильности аморфного состояния.

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

Достоверность результатов обусловлена воспроизводимостью большого набора экспериментальных данных, полученных с применением современного, прецизионного оборудования, а также согласованностью полученных результатов с имеющимися литературными данными и их интерпретацией на основе современных теоретических представлений. Достоверность результатов подтверждается публикациями в рецензируемых ведущих российских и зарубежных научных журналах по тематике исследований с высоким импакт-фактором, представлением результатов на конференциях.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

Впервые определены оптимальные условия получения полностью аморфного состояния сульфатуанидина, сульфацина, сульфалена, сульфаметазина, фенацетина, дипиридамола, дофамина гидрохлорида, атенолола, сульфамеразина, сульфаметоксазола, сульфадиазина, оксолиновой кислоты, пипемидовой кислоты и спарфлоксацина с помощью методов классической и сверхбыстрой дифференциальной сканирующей калориметрии.

Разработана методика определения стеклообразующей способности термически неустойчивых активных фармацевтических ингредиентов с помощью метода сверхбыстрой сканирующей калориметрии.

Впервые определена кинетическая хрупкость переохлажденной жидкости ряда активных фармацевтических ингредиентов.

С использованием изоконверсионных и модельных подходов неизотермической кинетики впервые были определены кинетические параметры процесса холодной кристаллизации ряда активных фармацевтических ингредиентов.

Установлено, что модель кристаллизации Накамуры обладает наилучшей предсказательной способностью при определении температурной зависимости кинетической

устойчивости ряда аморфных активных фармацевтических ингредиентов. Выбор данной модели был подтверждён многочисленными изотермическими экспериментами.

Теоретическая и практическая значимость результатов научных исследований: заключается в разработке методики получения аморфных активных фармацевтических ингредиентов и подходов к определению основополагающих параметров их стеклообразующей способности и кинетической устойчивости. Детальный анализ кинетики холодной кристаллизации трех типов лекарственных соединений (медленнокристаллизующиеся, быстрокристаллизующиеся, термически неустойчивые) позволил выявить универсальную кинетическую модель, описывающую устойчивость полученных аморфных систем в широком диапазоне температур.

Подходы и разработанные методики оценки стабильности аморфных форм активных фармацевтических ингредиентов, предложенные в настоящей диссертационной работе, могут найти применение в фармацевтической промышленности для определения оптимальных условий приготовления и хранения конечных лекарственных форм.

Ценность научных работ соискателя заключается в разработке подхода к определению оптимальных условий получения аморфного состояния активных фармацевтических ингредиентов с помощью классической и сверхбыстрой дифференциальной сканирующей калориметрии. Данный подход позволил получить аморфное состояние ряда медленнокристаллизующихся, быстрокристаллизующихся и термически неустойчивых лекарственных форм, в том числе входящих в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

Были разработаны методы быстрого определения кинетической устойчивости аморфных лекарственных форм. Используя подходы неизотермической и изотермической кинетики, определена стабильность аморфного состояния дипиридамола, ингибирующего агрегацию тромбоцитов. Так, при температурах близких к комнатной, время полупревращения кристаллизации аморфного дипиридамола, предсказанное на основе данных модели кристаллизации Накамуры составляет более четырех лет, что говорит о высокой устойчивости аморфного состояния.

Основные результаты работы достаточно полно изложены в следующих публикациях:

1. Lapuk, S. E. Kinetic stability of amorphous solid dispersions with high content of the drug: A fast scanning calorimetry investigation / S. E. Lapuk, L. S. Zubaidullina, M. A. Ziganshin, T. A. Mukhametzyanov, C. Schick, A. V. Gerasimov // Int. J. Pharm. – 2019. – V. 562. – P. 113-123.
2. Lapuk, S. E. Kinetic stability of amorphous dipyrindamole: A fast scanning calorimetry investigation / S. E. Lapuk, T. A. Mukhametzyanov, C. Schick, A. V. Gerasimov // Int. J. Pharm. – 2020. – V. 574. – P. 118890.
3. Lapuk, S. E. Crystallization kinetics and glass-forming ability of rapidly crystallizing drugs studied by Fast Scanning Calorimetry / S. E. Lapuk, T. A. Mukhametzyanov, C. Schick, A. V. Gerasimov // Int. J. Pharm. – 2021. – V. 599. – P. 120427
4. Lapuk, S. E. Differential scanning calorimetry investigation of crystallization kinetics and glass-forming ability of sulfonamides / S. E. Lapuk, M. A. Ziganshin, R. A. Larionov, T. A. Mukhametzyanov, C. Schick, A. V. Gerasimov // J. Non. Cryst. Solids. – 2023. – V. 600. – P. 122038.
5. Lapuk, S. E. Kinetic Stability and Glass-Forming Ability of Thermally Labile Quinolone Antibiotics / S. E. Lapuk, T. A. Mukhametzyanov, C. Schick, A. V. Gerasimov // Mol. Pharmaceutics. – 2023 – V. 20, № 6. – P. 3202–3209.
6. Лапук, С. Е. Кинетическая стабильность и стеклообразующая способность фенацетина по данным сверхбыстрой сканирующей калориметрии / С. Е. Лапук, А. В. Герасимов // Журн. общ. хим. – 2023. – Т. 93, № 5. – С. 794–800.

В диссертации соискатель ссылается на собственные опубликованные работы. В тексте диссертации отсутствуют материалы без ссылки на автора или источник заимствования.

Соответствие специальности. Диссертационная работа соответствует пункту 2 в части «...изучение термодинамических аспектов фазовых превращений и фазовых переходов»,

пункту 7 в части «...растворение и кристаллизация», пункту 12 в части «Физико-химические основы процессов химической технологии...» паспорта специальности 1.4.4. Физическая химия.

С рецензией на работу выступил к.х.н., доцент кафедры неорганической химии Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского (Приволжского) федерального университета Штырлин В. Г. Рецензия положительная: Выполненная работа актуальна в плане развития подходов к решению проблемы растворимости активных фармацевтических ингредиентов, в частности, перевода лекарственных препаратов в аморфную форму, которая лучше растворяется в воде, чем кристаллическая. Основной недостаток аморфных форм состоит в их низкой кинетической и термодинамической стабильности. Настоящая работа посвящена исследованию кинетической устойчивости и разработке подходов к получению аморфных форм активных фармацевтических ингредиентов. Существенная новизна работы состоит в детальном исследовании быстро-кристаллизующихся термически нестабильных соединений, что связано с трудной воспроизводимостью экспериментов при высоких скоростях нагрева/охлаждения.

В работе использованы методы классической и сверхбыстрой дифференциальной сканирующей калориметрии, что позволило получить аморфное состояние 14 активных фармацевтических ингредиентов. Определены критические скорости охлаждения расплавов ряда фармацевтических ингредиентов. Впервые определены кинетические хрупкости переохлажденной жидкости 14 фармацевтических ингредиентов. В соответствии со значениями кинетической хрупкости переохлажденные жидкости демонстрируют «сильную» и умеренно «сильную» температурные зависимости времени релаксации и вязкости. Кинетическая устойчивость изученных соединений изучена с привлечением методов изотермической и неизотермической кинетики. Наиболее продуктивными моделями описания исследованных процессов оказались в результате исследования уравнение Авраами-Ерофеева и модель кристаллизации Накамуры.

По тексту диссертации имеются следующие технические замечания:

- лишние запятые на стр. 46, 48, 52, 60, 65, 74;
- отсутствие запятых на стр. 57, 60;
- смещение строки на стр. 71;
- опечатка «перехоложенной» на стр. 123;
- неудачные формы подписей для ряда рисунков;
- неудачные формы надписей для ряда таблиц;
- неудачные стили представления данных в Табл. 3.7, 3.9 и 3.11;
- неверная запись обозначения номера выпуска иностранного журнала (№ вместо N).

В целом следует отметить высокую новизну работы, поскольку детальный анализ кинетики процессов холодной кристаллизации относительно малых органических молекул ранее практически не проводился.

Работа выполнена на высоком экспериментальном и теоретическом уровне в актуальной области исследования. Совокупность достигнутых в работе результатов можно квалифицировать как значительное достижение в области физической химии.

Настоящая работа Семена Евгеньевича Лапук может быть представлена в Диссертационный совет по специальности 1.4.4. Физическая химия.

Выводы:

Диссертация «Аморфные активные фармацевтические ингредиенты: получение и кинетическая стабильность по данным классической и сверхбыстрой дифференциальной сканирующей калориметрии» отвечает требованиям, установленным «Положением о присуждении ученых степеней», утвержденных Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г.

Диссертация «Аморфные активные фармацевтические ингредиенты: получение и кинетическая стабильность по данным классической и сверхбыстрой дифференциальной

сканирующей калориметрии» является научно-квалификационной работой, в которой разработана методика получения и определения стабильности аморфного состояния активных фармацевтических ингредиентов, что соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении учёных степеней».

Диссертация «Аморфные активные фармацевтические ингредиенты: получение и кинетическая стабильность по данным классической и сверхбыстрой дифференциальной сканирующей калориметрии», представленная соискателем ученой степени кандидата химических наук Лапуком Семеном Евгеньевичем рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 1.4.4 Физическая химия.

Заключение принято на расширенном заседании кафедры физической химии Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского (Приволжского) федерального университета.

Присутствовало на заседании 31 чел., в том числе 6 докторов наук, 15 кандидатов наук.

Результаты голосования: за – 31чел., против – 0 чел., воздержались – 0 чел., протокол от «14» июня 2023 г. № 18

Председательствующий на заседании _____ Зиганшин М.А.
Директор химического института,
д.х.н., доцент

Секретарь заседания _____ Хабибуллина А.Р.
Инженер кафедры физической химии

Заместитель руководителя основного структурного подразделения, в полномочия которого входят вопросы по научной деятельности _____ Челнокова И.А.
Заместитель директора по научной деятельности к.х.н., доцент