

ЗАКЛЮЧЕНИЕ диссертационного совета **24.1.225.01**,
созданного на базе Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
«Федеральный исследовательский центр
«Казанский научный центр Российской академии наук»
Министерства науки и высшего образования Российской Федерации
по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук

Аттестационное дело № _____

Решение диссертационного совета от 06 декабря 2023 г., протокол № 27

о присуждении Лапуку Семену Евгеньевичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Аморфные активные фармацевтические ингредиенты: получение и кинетическая стабильность по данным классической и сверхбыстрой дифференциальной сканирующей калориметрии» по специальности 1.4.4. Физическая химия принята к защите 29 сентября 2023 года, протокол № 18, диссертационным советом 24.1.225.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук» (ФИЦ КазНЦ РАН) Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 420111, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Лобачевского, д. 2/31, приказ Минобрнауки РФ № 553/нк от 23.05.2018.

Соискатель, **Лапук Семен Евгеньевич**, 12.06.1995 года рождения, в 2019 г. окончил магистратуру Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского (Приволжского) федерального университета по направлению подготовки 04.04.01 «Химия». В период подготовки диссертации соискатель **Лапук Семен Евгеньевич** являлся аспирантом очной формы обучения кафедры физической химии Химического института им. А.М. Бутлерова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» (ФГАОУ ВО КФУ) по специальности 1.4.4 Физическая химия, а также работал

в должности инженера научно-исследовательской лаборатории «Синтез новых материалов биомедицинского назначения» Химического института им. А.М. Бутлерова ФГАОУ ВО КФУ.

Диссертационная работа выполнена на кафедре физической химии Химического института им. А.М. Бутлерова ФГАОУ ВО КФУ.

Научный руководитель – кандидат химических наук, доцент кафедры физической химии Химического института им. А.М. Бутлерова ФГАОУ ВО КФУ, руководитель НИЛ «Синтез новых материалов биомедицинского назначения» Герасимов Александр Владимирович

Официальные оппоненты:

Суров Артем Олегович, доктор химических наук, 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 Института химии растворов им. Г.А. Крестова Российской академии наук, г. Иваново,

Князев Андрей Александрович, доктор химических наук, доцент, заведующий кафедрой технологии косметических средств Казанского национального исследовательского технологического университета. г. Казань дали положительные отзывы на диссертацию. В отзывах имеются следующие замечания:

Суров А.О.: *1) в литературном обзоре отсутствует обоснование выбора объектов исследования; 2) не указаны экспериментальные погрешности и скорости нагрева в таблице 3.1.*

Князев А.А.: *1) в литературном обзоре отсутствует обоснование выбора объектов исследования.*

Ведущая организация – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П.

Королева» в своем положительном заключении, составленном и подписанном доктором химических наук заведующей кафедрой физической химии и хроматографии естественнонаучного института Онучак Людмилой Артемовной, в качестве замечания отметила, что *при описании кривых, полученных методом сверхбыстрой сканирующей калориметрии, в тексте не указаны единицы измерения интегральной величины теплового потока.* В отзыве также указано, что «диссертационная работа Лапука Семена Евгеньевича ... 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. ... по актуальности решаемых задач, научной новизне, практической значимости, достоверности полученных результатов [диссертация] отвечает критериям, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата химических наук (пп. 9-11, 13, 14 Положения о присуждении ученых степеней), а её автор, Лапук Семен Евгеньевич, заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия».

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации проводился из числа специалистов, компетентных в соответствующей отрасли науки, а именно, в области физической химии, термического анализа органических молекул и фазовых переходов, обосновывался их публикационной активностью в соответствующей области и способностью дать профессиональную оценку новизны и научно-практической значимости рассматриваемого диссертационного исследования

На автореферат диссертации поступило 2 отзыва, оба положительные. Отзывы получены от:

1. к.ф.-м.н. Минакова А.А. (Институт общей физики им А.М. Прохорова РАН); *отзыв без замечаний;*

2. д.ф.-м.н. Авдеева М.В. (Объединенный институт ядерных исследований); *отзыв без замечаний*.

Соискатель является соавтором 21 статьи, из них 6 статей по теме диссертации, которые опубликованы в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России. Работы написаны соискателем в соавторстве с другими исследователями, личный вклад диссертанта заключается в выполнении основной части экспериментальной работы, анализе литературных данных, обобщении полученных результатов и подготовке текста публикаций. Диссертационная работа не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

Основные результаты диссертации 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 dipyridamole: 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 фенаcetина по данным сверхбыстрой сканирующей калориметрии / С.Е. Лапук, А.В. Герасимов // Журн. общ. хим. – 2023. – Т. 93, № 5. – С. 794–800.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

1. Впервые на основании данных термического анализа **предложена методика** воспроизводимого получения активных фармацевтических соединений в аморфном состоянии, заключающаяся в определении критических скоростей охлаждения расплавов с помощью методов классической и сверхбыстрой дифференциальной сканирующей калориметрии.

2. **Определены** основные параметры стеклообразующей способности (критические скорости охлаждения расплава, кинетическая хрупкость переохлажденной жидкости) ряда активных фармацевтических ингредиентов. Полученные значения критических скоростей охлаждения расплавов охватывают 5 порядков скоростей.

3. **Установлено**, что в соответствии со значениями кинетической хрупкости, полученные переохлажденные жидкости активных фармацевтических ингредиентов характеризуются слабым изменением времени релаксации и вязкости от температуры.

4. Впервые было **показано**, что модель кристаллизации Накамуры может быть использована для описания процессов холодной кристаллизации низкомолекулярных органических соединений. **Предложен подход** к оценке кинетической стабильности аморфных форм активных фармацевтических ингредиентов с помощью методов классической и сверхбыстрой дифференциальной сканирующей калориметрии. Данный подход базируется

на определении параметров неизотермической модели кристаллизации Накамуры и дальнейшем их использовании для предсказания стабильности аморфного состояния в широком диапазоне температур.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

установлена универсальная кинетическая модель неизотермической кинетики для описания процесса холодной кристаллизации трех типов лекарственных соединений (медленнокристаллизующиеся, быстrokристаллизующиеся, термически неустойчивые), которая позволила оценить устойчивость полученных аморфных систем в широком диапазоне температур.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработаны методики определения параметров воспроизводимого получения аморфных активных фармацевтических ингредиентов и оценки их кинетической стабильности на основе данных о критических скоростях охлаждения расплава и кинетических параметрах кристаллизации. Данные методики позволяют определять оптимальные условия приготовления и хранения конечных лекарственных форм.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

достоверность результатов подтверждается обоснованным использованием экспериментальных данных, полученных с применением комплекса физико-химических и физических методов исследования. Данные, полученные разными методами, не противоречат друг другу, взаимно согласованы и соответствуют литературным данным.

Личный вклад соискателя заключается в сборе, анализе и обработке литературных данных; проведению экспериментов; обработке экспериментальных результатов; подготовке публикаций по теме диссертационного исследования и апробации работы.

В ходе заседания критических замечаний высказано не было. Соискатель аргументированно ответил на все заданные вопросы.

На заседании 6 декабря 2023 года диссертационный совет принял решение присудить Лапуку Семену Евгеньевичу ученую степень кандидата химических наук за решение актуальных научных задач по получению аморфных форм активных фармацевтических ингредиентов на основе низкомолекулярных органических соединений и исследованию их кинетической устойчивости.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, из них 5 докторов наук по специальности 1.4.4. Физическая химия, участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета, проголосовали за – **16**, против – **нет**, **недействительных бюллетеней – нет**.

Зам. председателя диссертационного совета,

д.х.н., профессор

Игорь Анатольевич Литвинов

Ученый секретарь диссертационного совета,

к.х.н.

Асия Васильевна Торопчина

06.12.2023