На правах рукописи

# Богданова Екатерина Геннадьевна

# РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ ПОЛУЧЕНИЯ ДИСПЕРСНЫХ ФАЗ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КЛАТРАТООБРАЗОВАНИЯ В СИСТЕМАХ «ВОДА – ОРГАНИЧЕСКИЙ РАСТВОРИТЕЛЬ»

02.00.21 - химия твердого тела

АВТОРЕФЕРАТ диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте неорганической химии им. А.В. Николаева Сибирского отделения Российской академии наук, г. Новосибирск и Научнообразовательном центре «Молекулярный дизайн и экологически безопасные технологии» при Новосибирском государственном университете, г. Новосибирск

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор,

главный научный сотрудник

Болдырева Елена Владимировна

Официальные оппоненты: Базарнова Наталья Григорьевна,

доктор химических наук, профессор, ФГБОУ ВПО Алтайский государственный университет

(г. Барнаул), заведующая кафедрой

Соколов Дмитрий Николаевич,

кандидат химических наук, ФГБУН

Новосибирский институт органической химии

им. Н.Н. Ворожцова СО РАН

(г. Новосибирск), научный сотрудник

Ведущая организация ФГБУН Институт химии и химической

технологии СО РАН, г. Красноярск

Защита состоится «1» октября 2014 г. в 10-00 на заседании диссертационного совета Д 003.044.01 в Институте химии твёрдого тела и механохимии СО РАН по адресу: 630128, г. Новосибирск, ул. Кутателадзе, 18.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Института химии твердого тела и механохимии CO PAH: http://www.solid.nsc.ru.

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2014 г.

Ученый секретарь диссертационного совета кандидат химических наук Шахтшнейдер Т.П.

### ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Одной из основных задач химии твердого тела является получение твердых веществ с заданными свойствами. Это важно не только с точки зрения фундаментальной науки, но и для создания новых материалов, к числу которых относятся и твердые лекарственные формы. Свойства твердых веществ определяются их кристаллической структурой, размером и формой частиц, способом объединения мелких частиц в более крупные. Такие методы, как измельчение, контролируемая кристаллизация, распылительная сушка, сублимационная сушка и др. позволяют в корне изменить свойства исходной субстанции, оставив при этом без изменений химическую структуру.

Из всех вышеперечисленных, наиболее «мягким» (но и самым затратным) является метод сублимационной сушки, при котором исходный раствор замораживается до низких температур, и затем все операции проводят в условиях вакуума либо инертного газа. В настоящее время существует разрыв между практическим использованием различных вариантов сублимационной сушки и корректным описанием фазовых превращений, происходящих в системе на разных этапах многостадийного процесса. В этой связи использование диаграмм состояния для контроля за ходом процесса сублимационной сушки многокомпонентных систем становится актуальной задачей.

В данной работе в качестве объектов исследования выбран ряд органических соединений, лекарственных веществ (ЛВ), широко используемых в твердом состоянии для лечения распространенных и социально значимых заболеваний: ибупрофен (современный нестероидный противовоспалительный препарат), сальбутамол, будесонид и дипропионат беклометазона (противоастматические препараты).

Микронизированные субстанции противоастматических ЛВ широко используются для создания порошков для вдыхания, так как частицы диаметром менее 5 мкм способны проникать в легкие человека. Сальбутамол (2-трет-бутиламино-1-(4-окси-3-оксиметил-фенил)-этанол), будесонид ((11 $\beta$ , 16 $\alpha$ )-16,17-(бутилиден-бис(окси)-11,21-дигидроксипрегна-1,4-диен-3,20-дион)) и дипропионат беклометазона (9а-хлор-11b,17a,21-триокси-16b-метил-1,4-прегнадиен-3,20-диона 17,21-дипропионат) - малорастворимые в воде ЛВ, микронизированные субстанции которых из-за сил когезии и

электростатического притяжения агрегируют в агломераты размером до 100 мкм и более. Это сводит на нет все затраты на микронизацию и существенно уменьшает степень проникновения ЛВ в легкие человека. Большой интерес вызывает разработка способов получения комбинированных фармацевтических композиций двух ЛВ различного механизма действия, соответственно различной химической природы и растворимых в разных растворителях.

Ибупрофен ((RS)-2-(4-изобутилфенил)-пропионовая кислота) противовоспалительное средство, нестероидное обладающее анальгезирующим, противовоспалительным и жаропонижающим действием. Для лекарственных препаратов, имеющих в своем составе активный ингредиент II класса биофармацевтической классификационной системы, высвобождение лекарственного вещества из лекарственной формы является лимитирующей стадией попадания активного ингредиента в системный кровоток. Эти вещества являются классическими объектами исследований с целью создания улучшенных лекарственных форм, поскольку именно для них наибольшее значение имеют кристаллическое состояние, размер и морфология частиц исходной субстанции.

Работа выполнялась В соответствии c планами исследовательской работы Института неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН и НОЦ НГУ "Молекулярный дизайн и экологически безопасные технологии" и была поддержана грантами РФФИ (11-03-12114офи-м-2011, 10-03-00252-а, 12-03-31405 «мол а»), государственными контрактами Министерства образования и науки РФ (14.740.11.1023, Соглашение № 14.В37.21.1093), интеграционными проектами СО РАН (108 и 109), Департаментом промышленности, инноваций и предпринимательства мэрии г. Новосибирска (Договор № 27-12 от 24.05.2012 о предоставлении субсидии в виде муниципального гранта), грантами Правительства Новосибирской области и ООО «ОПТЭК», стипендией Президента РФ (СП-680.2013.4), а также программой BRHE (CRDF совместно с Министерством образования и науки РФ).

**Цель работы** - модифицирование физико-химических свойств твердых образцов сальбутамола, будесонида, беклометазона дипропионата и ибупрофена путем создания твердых дисперсных систем и дисперсных форм методом сублимационной сушки растворов лекарственных веществ в смешанных водно-органических растворителях, способных к образованию клатратных гидратов.

Для достижения данной цели были поставлены следующие задачи:

- исследование фазовых превращений в системе глицинтетрагидрофуран( $T\Gamma\Phi$ )-вода;
- разработка способа получения фармацевтических композиций сальбутамола и будесонида с использованием метода сублимационной сушки, изучение физико-химических свойств полученных образцов;
- исследование фазовых превращений в системе «ТГФ mpem-бутиловый спирт вода», построение ТХ-сечения фазовой диаграммы «ТГФ-mpem-бутиловый спирт вода»;
- разработка способа получения комбинированных фармацевтических композиций сальбутамол-дипропионат беклометазона и изучение их физико-химических свойств
- разработка способов получения дисперсных порошков ибупрофена с использованием метода сублимационной сушки и изучение физико-химических свойств полученных образцов.

# Научная новизна. В работе впервые:

- \* получены твердые дисперсные системы сальбутамол  $\beta$ -глицин, будесонид  $\beta$ -глицин методом сублимационной сушки замороженных растворов соответствующих компонентов в смешанном растворителе ТГФвода. Показано, что получение твердых дисперсных систем, в которых  $\beta$ -глицин выступает в качестве носителя, позволяет увеличить термическую устойчивость  $\beta$ -глицина по отношению к фазовому превращению  $\beta$ -глицин  $\alpha$ -глицин при нагревании;
- \* обнаружено образование фазы двойного клатратного гидрата в тройной системе ТГФ- *трет*-бутиловый спирт вода;
- \* получены твердые дисперсные системы, содержащие сальбутамол и дипропионат беклометазона;
- \* получены образцы высокодисперсной формы ибупрофена, обладающей лучшей способностью к прессованию и более высокой скоростью растворения по сравнению с исходными субстанциями.

**Практическое значение работы.** Предложенный в работе подход может быть использован для получения дисперсных порошков, в том числе – дисперсных форм лекарственных веществ с улучшенными свойствами. Получаемые по предложенной методике порошки для вдыхания обладают существенно лучшей способностью проникновения в легкие, а дисперсные формы ибупрофена обладают высокой скоростью растворения. Способ получения дисперсного ибупрофена и способ получения фармацевтических

композиций сальбутамола защищены патентами РФ. Поскольку предложенный метод опирается на свойства систем «вода - органический растворитель», он достаточно универсален и может быть распространен на любые вещества, растворимые в данном смешанном растворителе.

### Защищаемые положения:

- С использованием метода сублимационной сушки растворов сальбутамол-глицин-ТГФ-вода, будесонид-глицин-ТГФ-вода, сальбутамолдипропионат беклометазона-глицин-ТГФ-*трет*-бутиловый спирт-вода возможно создание твердых дисперсных систем, в которых лекарственное вещество в рентгеноаморфном состоянии распределено между кристаллитами  $\beta$ -глицина.
- Получение твердых дисперсных систем, в которых  $\beta$ -глицин выступает в качестве носителя, позволяет увеличить термическую устойчивость  $\beta$ -глицина по отношению к фазовому превращению  $\beta$ -глицин  $\alpha$ -глицин при нагревании.
- В системе ТГФ-*трет*-бутиловый спирт вода происходит образование двойного клатратного гидрата, представляющего собой твердый раствор на базе инкогруэнтноплавящегося клатратного гидрата кубической структуры II.
- Порошки высокодисперсной формы ибупрофена, получаемые методом сублимационной сушки, обладают лучшей способностью к прессованию и более высокой скоростью растворения по сравнению с исходными субстанциями.

Апробация работы. Материалы диссертации были представлены и обсуждались на следующих конференциях: IV Молодежной научнотехнической конференции «Наукоемкие химические технологии» (Москва, 2011 г., диплом 3 степени за устный доклад), Всероссийской научной конференции ученых «Наука, Технологии, молодых (Новосибирск, 2011 г., диплом 1 степени за устный доклад), 50 Международной научной студенческой конференции «Студент и научнотехнический прогресс» (Новосибирск, 2012 г.), 12<sup>th</sup> International Conference on Pharmacy and Applied Physical Chemistry (Грац, Австрия, 2012 г.), Всероссийской научной молодежной школе-конференции «Химия под знаком "Сигма". Исследования, Технологии, Инновации» (Омск, 2012 г., диплом 2 степени за устный доклад), Всероссийской молодежной школеконференции «Использование синхротронного излучения» (Новосибирск, 2012 г.), Международной конференции STRANN-2012 (Санкт-Петербург, Россия, 2012 г.), Ежегодной конференции по материаловедению YUCOMAT (Герцег-Нови, Черногория, 2012 г.), Конкурсе-конференции молодых ученых ИНХ СО РАН (Новосибирск, 2012 г.), Европейской конференции по вопросам доставки лекарственных веществ в легкие Respiratory Drug Delivery Europe 2013 (Берлин, Германия, 2013 г.).

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 16 работ, в том числе 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК, 10 тезисов и материалов конференций и 2 патента РФ.

Личный вклад соискателя. Автор участвовала в постановке задач, решаемых в рамках диссертационной работы; лично готовила все образцы экспериментов; проводила основные эксперименты для по обработку замороженных растворов; выполняла всех полученных результатов, проводила эксперименты по получению дисперсных порошков. Исследование образцов с помощью методов: ДТА, ДСК, КР-спектроскопии, СЭМ, определение содержания ЛВ в композициях, определение динамики растворения, респирабельной фракции, тесты по определению разрушающего усилия проводились совместно с соавторами публикаций. Автор принимала участие в интерпретации полученных данных, подготовке статей к публикации и заявок на получение патентов РФ.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 120 страницах, содержит 63 рисунка, 11 таблиц. Работа состоит из введения, обзора современной литературы (глава 1), экспериментальной части (глава 2), обсуждения результатов (глава 3), выводов и списка цитируемой литературы (113 наименований).

### ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Во введении** обоснована актуальности темы, сформулированы цель и основные задачи работы, изложены основные положения, выносимые на защиту, показаны научная новизна и практическая ценность работы.

Первая глава содержит обзор литературы. В ней рассмотрено влияние размера частиц на физические и химические свойства твердых веществ, а также основные способы получения дисперсных частиц: механическое измельчение, метод замены растворителя, распылительная и сублимационная сушка, сверхкритические технологии. Проанализированы принципы формирования дисперсного состояния вещества в каждом случае. Большое внимание уделено рассмотрению примеров получения дисперсных фаз

методом сублимационной сушки, как наиболее «мягкого» метода из всех Рассмотрены существующих. примеры определения оптимальных концентраций растворенных веществ В исходных растворах ДЛЯ сублимационной сушки, а также температуры основной стадии сушки с помощью дифракционных и термических методов. Показаны примеры использования водно-органических растворов (трет-бутиловый спирт-вода, ацетон-вода, этиловый спирт-вода) в качестве исходных для разработки методов получения фармацевтических композиций не растворимых в воде ЛВ. Показан рациональный способ определения концентрационных и температурных диапазонов сублимационной сушки замороженных многофазных систем, заключающийся в рассмотрении фазовых диаграмм.

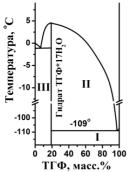


Рис.1. Фазовая диаграмма  $T\Gamma\Phi$ -вода при 1 атм. [1]

Показан подход использованию К органических смесей, способных к образованию клатратных гидратов, в качестве растворителей для получения однокомпонентных дисперсных Ланный vвеличить подход позволяет концентрацию ЛВ в исходном растворе повысить температуру первой стадии сушки.

На основании анализа литературных данных выбраны основные направления данного исследования и поставлены задачи.

Вторая глава содержит описание использованных реагентов, а также устройства и принципов работы использованного экспериментального оборудования. Все образцы замороженных растворов, исследованные в

данной работе, получали распылением растворов в емкость с жидким азотом. Затем образовавшуюся смесь фаз либо отбирали для изучения фазовых превращений, либо помещали в камеру сушки, подключаемую к вакуумной линии на базе насоса DUO 060A (Pfeiffer), и удаляли растворитель работе использовали: рентгеновский сублимацией. порошковый В дифрактометр Bruker D8 Advance с низкотемпературной приставкой ТТК 450 Anton Paar  $CuK_{\alpha}$ -излучение (20=5÷45), диффенциальный сканирующий калориметр (DSC-204 (Netzsch)), спектрометр комбинационного рассеяния (KP) LabRAM HR, Horiba (Jobin Yvon), сканирующие электронные микроскопы TM-3000 и TM-1000 (Hitachi), EVO MA10 (CarlZeiss), анализатор удельной поверхности ASAP-2400 (Micromeritics). Определение содержания ЛВ в композициях проводили на спектрофотометре Cary 50 (Varian), длина волны 276 нм (сальбутамол) и 245 нм (будесонид), динамику растворения ибупрофена изучали с помощью аппарата Varian 705 DS в дистиллированной воде, при температуре 37,5°С и спектрометра Cary 50 (Varian), длина волны 222 нм. Разрушающее усилие таблеток определяли с помощью испытательной машины Zwick/RoellZ010. Респирабелуную фракцию определяли на каскадном импакторе Андерсена (Westech) с использованием ингалятора CDM Haler® при скорости потока 60 л/мин (объем 4 л), исследуемый порошок фасовался в капсулы Сарѕидеl® (материал Нургоmellose), размер капсул №3.

**Третья глава** содержит описание результатов экспериментов и их обсуждение.

# Разработка метода получения фармацевтических композиций глицин-сальбутамол, глицин-будесонид.

Сальбутамол и будесонид растворимы в большинстве органических растворителей и этиловом спирте. В данной работе была выбрана система растворителей  $T\Gamma\Phi$ -вода, так как конгруэнтноплавящийся клатратный гидрат  $T\Gamma\Phi$ ·17 $H_2$ О обладает максимальной термической устойчивостью, и при быстром охлаждении растворов происходит полное образование гидрата [2]. Для разработки способа получения фармацевтических композиций глицина с сальбутамолом и будесонидом сначала были проведены исследования фазовых превращений в замороженных растворах глицин- $T\Gamma\Phi$ -вода.

После быстрого охлаждения растворов глицин-ТГФ-вода в системе присутствуют кристаллические фазы гидрата кубической структуры-II и льда Ih. Около -60°С наблюдается появление X-фазы глицина, образующейся при использовании больших скоростей охлаждения растворов глицина, которая при дальнейшем нагревании переходит в β—фазу (данные подтверждены РФА и ДСК экспериментами). Выше -10°С весь глицин находится в виде β-полиморфной модификации. Поведение глицина в двойной системе ТГФ-вода схоже с поведением глицина в замороженных растворах глицин-вода [4]. Температуру первой стадии сушки и концентрацию ТГФ в исходном растворе определяли из условия сосуществования в системе только твердых фаз. Это возможно, если температуру системы поддерживать ниже температур эвтектического плавления как в двойной системе «глицин – вода» (-3°С [4]), так и в двойной подсистеме «лед-клатратный гидрат ТГФ» (-1.4°С [1], нахождение фигуративной точки системы в области III на Рис. 1). Для первой стадии сушки была выбрана температура -5°С.

Методом сублимационной сушки с использованием смешанного растворителя ТГФ-вода были получены следующие образцы: глицин (чистый наполнитель), сальбутамол (2,2 $\pm$ 0,1 масс. % и 17,6 $\pm$ 1,7 масс. %)-глицин, будесонид (0,5 $\pm$ 0,2 масс. %, 1,9 $\pm$ 0,2 масс. % и 9,7 $\pm$ 0,2 масс. %,)-глицин. Полученные образцы представляют собой свободно текучие порошки с низкой насыпной плотностью и высокой удельной площадью поверхности (рис. 2 I, табл.1). По данным СЭМ (рис. 2 II) полученные порошки представляют собой пористые сферические агломераты частиц диаметром от 30 до 100 мкм, состоящие из плоских перфорированных листов размерами 1-10 мкм, толщиной менее 100 нм.

Таблица 1. Значения удельной площади поверхности.

α-глицин	$\beta$ -глицин,	сальбутамол (2	сальбутамол (18
(исходный	полученный в	масс %) -	масс.%) - глицин
реактив)	тех же условиях	глицин	
$0.02\pm0.01 \text{ m}^2/\Gamma$	$9.8\pm0.1 \text{ m}^2/\Gamma$	$24,4\pm0,5 \text{ m}^2/\Gamma$	$29,1\pm0,6\ {\rm M}^2/\Gamma$

Порошковые дифрактограммы образцов свидетельствуют о том, что в полученных композициях глицин находится в виде в-полиморфной модификации, как и в случае индивидуального глицина. Отсутствие систематического сдвига рефлексов в область малых углов исключает возможность образования твердого раствора сальбутамола на основе В-глицина. По данным КР-спектроскопии индивидуальные исходные вещества (сальбутамол, будесонид и  $\beta$ -глицин) находятся в кристаллическом состоянии, в то время как в образцах полученных композиций только колебательные моды  $\beta$ -глицина остаются в виде узких линий, сохраняя при колебаний. кристаллических неизменной область кристаллических колебаний ЛВ (сальбутамола либо будесонида) отсутствуют (ниже предела обнаружения), что говорит о том, что они не образуют самостоятельную кристаллическую фазу. По данным ДСК пик плавления сальбутамола (159.4°C), хорошо видимый в случае физической смеси сальбутамола с  $\beta$ -глицином, не просматривается, что свидетельствует об отсутствии в них индивидуальной кристаллической фазы сальбутамола.

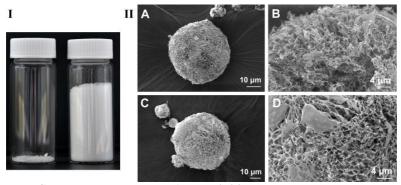
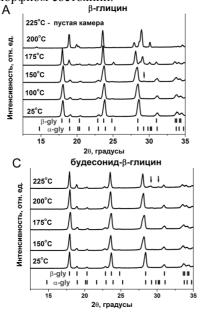


Рис. 2. І. Сравнение насыпных объемов 0.465 г смеси микронизированного сальбутамола и α-глицина (слева) и композиции сальбутамол (2масс.%)-глицин (справа). ІІ. Снимки СЭМ композиций сальбутамол (2 масс. %)-глицин (A,B) и сальбутамол (18 масс. %)-глицин (C,D). На фотографиях В и D показаны те же образцы, что и на A и C, соответственно, но с более высоким разрешением.

На основании полученных данных можно предположить следующий механизм образования фармацевтических композиций сальбутамол-глицин и будесонид-глицин. Вследствие различной химической природы кристаллической структуры фаз, которые ΜΟΓΥΤ образоваться охлаждении исходного раствора ЛВ-глицин-ТГФ-вода (гидрат КС-II ТГФ: Fd3m, лед Ih:  $P6\sqrt{mmc}$ ,  $\beta$ -глицин:  $P2_1$ , сальбутамол: Pbca, будесонид:  $P2_12_12_1$ ), сколько-нибудь протяженных областей гомогенности в подсистемах «лед Ih – глицин (сальбутамол, будесонид)» и «гидрат КС-II ТГФ – глицин (сальбутамол, будесонид)» представляется маловероятным. После распыления исходного раствора в емкость с жидким азотом в каплях происходит кристаллизация льда и гидрата, а аморфные растворенные вещества вытесняются в пространство между растущими кристаллитами. При дальнейшем повышении температуры происходит кристаллизация  $\beta$ -глицина и вытеснение аморфного ЛВ. В процессе сушки происходит сублимация фаз льда и гидрата с образованием пористых сферических агломератов.

Таким образом, полученные фармацевтические композиции сальбутамол-глицини, будесонид-глицин являются твердыми дисперсными

системами, в которых между кристаллитами глицина находится ЛВ в аморфном состоянии.



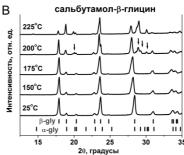


Рис. 3. Ренгенограммы образцов:  $\beta$ -глицина(A), сальбутамол(2 масс.%)- $\beta$ -глицин(B) и будесонид (2масс.%)- $\beta$ -глицин(C) при нагревании. Р<4 torr. Положения рефлексов  $\alpha$  и  $\beta$ -глицина указаны внизу рисунка.

 $\beta$ -глицин является метастабильной полиморфной модификацией во всем интервале температур и давлений. В присутствии даже малейших следов влаги он самопроизвольно переходит в  $\alpha$ -глицин [5]. В этой связи интересно отметить, что полученные по данной методике дисперсные образцы как чистого  $\beta$ -глицина, так и  $\beta$ -глицина в составе твердых дисперсных систем с сальбутамолом или будесонидом очень устойчивы к нагреванию (рис. 3). Фазовый переход в  $\alpha$ -глицин в монокристаллах  $\beta$ -глицина в сухой атмосфере наблюдали в температурном интервале от 67 до  $117^{\circ}$ C [6]. Для дисперсного  $\beta$ -глицина, полученного в данной работе из смешанного растворителя ТГФ-вода, он наблюдался в температурном интервале от 150 до  $200^{\circ}$ C (рис. 3A), а при  $225^{\circ}$ C весь образец сублимируется. В случае образца сальбутамол (2 масс. %)- $\beta$ -глицин первые рефлексы фазы  $\alpha$ -глицина появляются при  $200^{\circ}$ C (рис. 3B), а в случае композиции будесонид (2 масс. %)- $\beta$ -глицин — при  $225^{\circ}$ C (рис. 3C). Это

напоминает эффект, наблюдавшийся ранее при изучении DL-цистеина, состоявший в том, что перевод метастабильной полиморфной модификации в высокодисперсную форму может затруднять протекание полиморфных превращений [7]. В случае твердых дисперсных систем аморфное ЛВ между кристаллитами  $\beta$ -глицина, по-видимому, препятствует массопереносу между кристаллитами.

Исследование аэродинамических характеристик полученных твердых дисперсных систем *in vitro* на каскадном импакторе Андерсена (рис. 4 A, B) показало, что для образца сальбутамол (2 масс. %)-глицин характерно высокое значение респирабельной фракции (количество ЛВ,

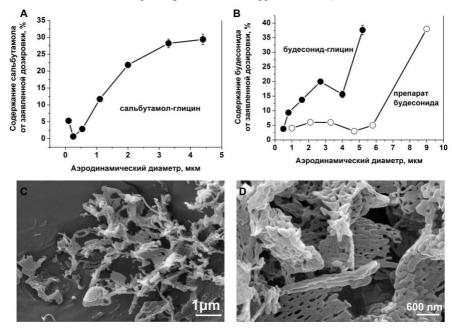


Рис. 4. Профили аэродинамического распределения частиц, A — образец сальбутамол (2 масс.%)-глицин, B — образец будесонид (2 масс.%)-глицин, B сравнении с порошковым препаратом будесонида, изученного в [9], микрофотографии фрагментов пористых агломератов сальбутамол (2 масс%)-глицин (C, D).

предположительно, проникшее в легкие)  $59\pm2$  %. Респирабельная фракция смеси наноразмерных частиц сальбутамола с грубодисперсной лактозой составила  $45\pm5$  %, а смеси микрочастиц сальбутамола с лактозой  $31\pm3$  % [8]. Доля мелких частиц в образце будесонид-глицин, полученного в данной работе, составила 51.2 %, это значение существенно выше, чем доля мелких частиц в препаратах на основе будесонида (20 масс.%), зарегистрированных в России [9]. Данный эффект объясняется существенным уменьшением насыпной плотности полученных образцов [10], а также разрушением крупных агломератов до более мелких в потоке воздуха, что наблюдается на снимках СЭМ (рис. 4 C, D).

Предлагаемый в работе подход позволил получить твердые дисперсные системы двух ЛВ различной химической природы с похожими физико-химическими свойствами.

# Разработка метода получения фармацевтических композиций сальбутамол-дипропионат беклометазона-глицин

Дипропионат беклометазона не растворим в растворах ТГФ-вода в сублимационной сушки концентраций. подходящем ДЛЯ диапазоне Дипропионат беклометазона и сальбутамол совместно растворимы в этиловый спирт-вода, дифракционные растворах но, как показали исследования замороженных растворов, использование данной системы нецелесообразно ввиду стеклования растворов при охлаждении и низких температур плавления эвтектик [11]. Дипропионат беклометазона растворим в системе трет-бутиловый спирт-вода, но в ней не растворяется сальбутамол, поэтому в качестве растворителя для сублимационной сушки была выбрана тройная система ТГФ-трет-бутиловый спирт -вода. В литературе не обнаружено данных о тройной фазовой диаграмме ТГФ-третбутиловый спирт-вода.

Клатратный гидрат, образующийся в системе ТГФ-вода, обладает термической устойчивостью наибольшей вследствие лучшей комплементарности размеров молекулы ТГФ большой полости каркаса кубической структуры II (КС II, Fd3m, a~17,17 Å). Поэтому были все основания предполагать, что добавление некоторых количеств ТГФ в трет-бутиловый спирт-вода позволит получить клатратный гидрат ТГФ и трет-бутилового спирта при низких температурах. существование предположено смешанного гидрата Было концентрационном отрезке треугольника Гиббса, который соединяет состав

клатратного гидрата в двухкомпонентной системе ТГФ-вода и состав «гипотетического» клатратного гидрата КС II в системе *трет*-бутиловый спирт-вода. Поэтому для исследования были выбраны составы растворов с содержанием воды 80 масс. % и различным соотношением ТГФ и *трет*-бутилового спирта (ТБС).

В замороженном растворе 15 масс. %ТГФ-5масс. %ТБС-вода при температурах от -100° до -10°C сосуществуют фазы клатратного гидрата и льда. При увеличении содержания спирта до 10 масс. % в системе сосуществуют фазы клатратного гидрата, дигидрата спирта и льда. Замороженный образец 15 масс. % ТБС содержит фазы льда, клатратного гидрата и дигидрата спирта, а при -30° и -10°C наблюдается появление метастабильного семиводного гидрата трет-бутилового спирта. Расчет параметра ячейки клатратного гидрата КС II (Fd3m) показал (рис.5), что с увеличением содержания ТБС в образцах замороженных растворов происходит увеличение параметра элементарной ячейки гидрата КС-ІІ и изменение угла наклона кривой термического расширения (коэффициента термического расширения). На основании этого можно предположить, что фазы гидратов КС-ІІ, полученные при охлаждении исследуемых образцов, имеют различный состав. Таким образом, мы предполагаем, что происходит частичное замещение молекул ТГФ на молекулы трет-бутилового спирта в больших полостях гидрата КС-II, что приводит к увеличению параметра элементарной ячейки.

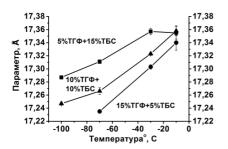


Рис. 5. Сравнение параметров ячейки КС II для каждого из составов при различных температурах.

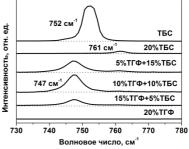


Рис. 6. Фрагменты KP-спектров замороженных растворов T=-196°C в области 730-780 см $^{-1}$ .

Для подтверждения гипотезы об образовании смешанного клатратного были проведены изучаемой системе исследования спектроскопии (рис. 6). Для подробного рассмотрения колебательная мода при 752 см<sup>-1</sup>, относящаяся к ОН связи в молекуле третбутилового спирта. В образцах состава дигидрата трет-бутилового спирта наблюдается смещение моды в область с большими волновыми числами, что является, по-видимому, следствием образования водородной связи в структуре дигидрата. В трехкомпонентных образцах смещение моды происходит в обратную сторону, что является следствием укорочения связи ОН, так как молекула попадает в большую полость. Таким образом, на основании данных РФА и КР-спектроскопии можно утверждать, что в системе ТГФ-трет-бутиловый спирт-вода образуется твердый раствор на основе клатратного гидрата КС II.

Результаты ДТА экспериментов позволили определить температуры фазовых переходов и построить политермическое сечение, а также определить предельную температуру первой стадии сушки. Температуры эндоэффектов, наблюдаемых при нагревании замороженных растворов различных составов, представлены на рис. 7.

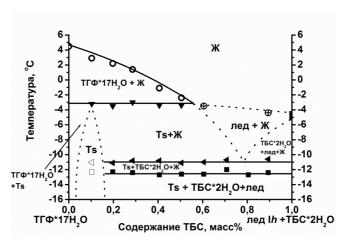


Рис. 7. Схема строения политермического сечения фазовой диаграммы ТГФ-ТБС -вода. Значками обозначены эндоэффекты, Тs-твердый раствор.

Температура плавления тройной эвтектики в системе ТГФ-трембутиловый спирт-вода, определенная в данной работе, составляет -12,4°C, которая, таким образом, является критической температурой первой стадии сушки. По данным РФА и КР-спектроскопии, полученные образцы сальбутамол-дипропионат беклометазона-β-глицин, так же как и образцы, содержащие одно ЛВ, представляют собой твердые дисперсные системы, в которых между кристаллитами глицина находятся ЛВ в аморфном состоянии.

 $\it Paspa fom \kappa a \ \it memo da \ \it no \it ny \it veh \it us \it du cnepcho \it ro \it u \it dy \it npo \it de \it ha$  Ибупрофен не растворим в  $\it T \Gamma \Phi \it u$  его водных растворах, для его сублимационной сушки были выбраны растворы 1.4-диоксан-вода и ацетонвода. На начальном этапе было проведены исследования фазовых превращений в системах ибупрофен-1.4-диоксан-вода и ибупрофен-ацетонвода. Было показано, что эти 2 системы во многом схожи. По данным РФА замороженных растворов в системах не происходит образования сольватов, гидратов ибупрофена. При температурах, близких к температурам плавления эвтектик в соответствующих двойных системах, в исследуемых замороженных образцах сосуществуют фазы гидрата, льда и ибупрофена. Первой стадией сушки в обеих системах растворителей была выбрана температура -20°С, которая на несколько градусов ниже температуры плавления эвтектики в системе ацетон-вода, и температуры плавления метастабильной эвтектики в системе 1.4-диоксан-вода.

По данным СЭМ полученные образцы ибупрофена состоят из плоских (толщиной менее 300 нм) частиц размерами 1-10 мкм, объединенных в агломераты размерами 30-100 мкм. Исходная субстанция представляет собой кристаллы в форме игл с максимальным линейным размером до 250 мкм. Образцы ибупрофена, полученные в данной работе, показали существенно лучшую способность к прессованию по сравнению с исходной субстанцией (рис. 8). При давлении прессования 100 МПа таблетки из исходной субстанции ибупрофена ломались при меньшем разрушающем усилии, чем таблетки из порошков, полученных сублимационной сушкой. Улучшение способности к прессованию мы связываем как с изменением морфологии, так и с уменьшением размера кристаллов. Частицы дисперсных порошков представляют собой тонкие пластинки, у которых высокая поверхность контакта, и сила когезии выше, чем у блочных частиц товарных реактивов. Сравнение динамики растворения образца ибупрофена, полученного из смеси 1.4-диоксан-вода, и исходной субстанции, показало, что дисперсный образец растворяется гораздо быстрее, благодаря существенному увеличению удельной площади поверхности (рис. 8).

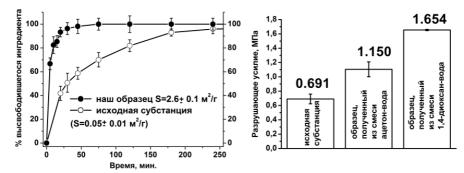


Рис. 8. Динамика растворения в дистиллированной воде (слева) и сравнение разрушающих усилий таблеток (справа) образцов ибупрофена, полученного в данной работе, и исходной субстанции.

**В заключение** работы кратко обобщены полученные результаты, имеющие значение для химии твердого тела и практическое значение в фармации, сравниваются данные, полученные в работе, с ранее выполненными исследованиями.

### ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

- Использование метода сублимационной сушки замороженных водноорганических растворов с клатратообразованием позволяет получать твердые дисперсные системы на основе глицина. Это проиллюстрировано на примерах систем: β-глицин-сальбутамол, βглицин-будесонид, β-глицин-сальбутамол-дипропионат беклометазона.
- 2. Полученные твердые дисперсные системы представляют собой порошки с высокими значениями удельной площади поверхности, которые состоят из сферических пористых агломератов частиц. Показано, что происходит существенное увеличение значений респирабельной фракции по сравнению с микронизированными образцами сальбутамола и будесонида.

- 3. В системе тетрагидрофуран-*трет*-бутиловый спирт вода происходит образование двойного клатратного гидрата, представляющего собой твердый раствор на базе инкогруэнтноплавящегося клатратного гидрата кубической структуры II. На основании полученных экспериментальных данных предложена модель политермического сечения фазовой диаграммы тетрагидрофуран-*трет*-бутиловый спиртвода в области клатратообразования.
- 4. Получение твердых дисперсных систем, в которых  $\beta$ -глицин выступает в качестве носителя, позволяет увеличить термическую устойчивость  $\beta$ -глицина по отношению к фазовому превращению  $\beta$ -глицин  $\alpha$ -глицин при нагревании.
- 5. На основе метода сублимационной сушки замороженных растворов с клатратобразованием предложен способ получения дисперсных порошков ибупрофена с улучшенной динамикой растворения и способностью к прессованию по сравнению с субстанцией, используемой в промышленности.

### Цитированная литература:

- 1. Dyadin Y.A., Bondaryuk I.V., Zhurko F.V. Clathrate hydrates at high pressures // In: Inclusion compounds. Edited by J. L. Atwood, J. E. D. Davies, and D. D. MacNicol. Oxford University Press. 1991. V. 5. P. 214-275.
- 2. Исследование процессов, происходящих при отжиге замороженных растворов (стекол) в системах с клатратообразованием в условиях пониженного давления, и их использование для получения высокодисперсных форм лекарственных препаратов / А.Г. Огиенко, Е.В. Болдырева, В.В. Болдырев и др. // Технологии и оборудование химической, биотехнологической и пищевой промышленности: материалы науч.-практ. конф. Бийск, 2011. С.73.
- 3. Glycine phases formed from frozen aqueous solutions: Revisited / N.V. Surovtsev, S.V. Adichtchev, V.K. Malinovsky et al. // J. Chem. Phys. 2012. V. 137. P. 065103.
- 4. Drebushchak, V.A. Polymorphic effects at the eutectic melting in the  $H_2O$ -glycine system / V.A. Drebushchak, A.G. Ogienko, E.V. Boldyreva // J. Therm. Anal. Calorim. 2013. V. 111.  $N_2$ 3. P. 2187-2191.

- 5. Polymorphism of glycine: Thermodynamic aspects. Part II. Polymorphic transitions / E.V. Boldyreva, V.A. Drebushchak, T.N. Drebushchak et al. // J. Therm. Anal. Calorim. 2003. V. 73. P. 419-428.
- 6. Кристаллоструктурное исследование метастабильной β-модификации глицина и β-α фазового перехода. / Е.В. Болдырева, Т.Н. Дребущак, Ю.В. Сереткин и др. // Журн. структ. хим. 2002. Т.43. С. 892-900.
- 7. Decreasing particle size helps to preserve metastable polymorphs. A case study of DL-cysteine / V.S. Minkov, V.A. Drebushchak, A.G. Ogienko et al. // Cryst. Eng. Comm. 2011. V. 13. № 13. P. 417–4426.
  - 8. Nano-salbutamol dry powder inhalation: A new approach for treating bronchoconstrictive conditions / Bhavna, F.J. Ahmad, G. Mittal et al. // Eur. J. Pharm. Biopharm. 2009. V. 71. № 2. P. 282-291.
- 9. Прокопов И.А. Исследование аэродинамических характеристик лекарственных препаратов для ингаляций: дис. канд. фарм. наук: 14.04.02 / Прокопов Илья Алексеевич. М., 2011. 244 с.
- 10. Large porous particles for pulmonary drug delivery / D.A. Edwards, J. Hanes, G. Caponetti // Science. 1997. V. 276. № 5320. P. 1868-1871.
- 11. Ott, J.B. (Solid + liquid) phase equilibria and solid-hydrate formation in water + methyl,+ ethyl, + isopropyl, and + tertiary butyl alcohol / J.B. Ott, J.R. Goate, B.A Waite. // J. Chem. Thermodyn. 1979. V. 11. P. 739-746.

### Основные положения диссертации изложены в следующих работах:

### Статьи:

- 1. Огиенко А.Г. Получение высокодисперсных форм лекарственных препаратов с использованием сублимационной сушки замороженных растворов в системах с клатратообразованием / А.Г. Огиенко, Е.В. Болдырева, А.Ю. Манаков, С.А. Мызь, А.А. Огиенко, А.С. Юношев, **Е.Г. Зевак,** Н.В. Кутаев, А.А. Красников // Доклады академии наук. − 2012. − Т. 444. № 5. − С. 514-518.
- 2. Ogienko A.G. Design of new drug forms by cryo-nanotechnologies / A.G. Ogienko, E.V. Boldyreva, V.V. Boldyrev, A.Y. Manakov, S.A. Myz, A.A. Ogienko, **E.G. Zevak**, A.S. Yunoshev // Journal of Physics: Conference Series 2012. V. 345. P. 012044.
- 3. Огиенко А.Г. Применение порошковой дифракции in situ для исследования процессов, происходящих при отжиге замороженных растворов в системах с клатратообразованием, в работах по созданию высокоэффективных

- лекарственных форм нового поколения / А.Г. Огиенко, Е.В. Болдырева, А.Ю. Манаков, **Е.Г. Зевак**, А.А. Огиенко, С.А. Мызь, А.И. Анчаров, А.С. Юношев, М.П. Шинкоренко, А.В. Ильдяков // Известия РАН, сер. физ. -2013. -T. 77. -№ 2. -C. 152-155.
- 4. Зевак Е.Г. Применение методов физической фармации для улучшения свойств лекарственных форм / Е.Г. Зевак, А.Г. Огиенко, С.А. Мызь, А.С. Юношев, Б.А. Колесов, А.А. Огиенко, А.Ф. Ачкасов, А.В. Ильдяков, М.П. Шинкоренко, А.А. Красников, Б.М. Кучумов, А.И. Анчаров, А.Ю. Манаков, Е.В. Болдырева // Химическая технология. 2013. Т. 14. № 8. С. 480-492.
- 5. Зевак Е.Г. Дизайн нанокомпозитов сальбутамол/глицин для ингаляционной терапии: лекарственная форма нового поколения без использования хладонов / Е.Г. Зевак, А.Г. Огиенко, Е.В. Болдырева, С.А. Мызь, А.А. Огиенко, Ю.Е. Коваленко, Б.А. Колесов, В.А. Дребущак, Н.А. Трофимов, А.Ю. Манаков, В.В. Болдырев // Нанотехнологии и охрана здоровья. 2013. Т. 5. №3. С. 30-43.
- 6. Zevak E.G. Salbutamol glycine composite microballs for pulmonary drug delivery / E.G. Zevak, A.G. Ogienko, E.V. Boldyreva, S.A. Myz, A.A. Ogienko, Y.E. Kovalenko, B.A. Kolesov, V.A. Drebushchak, N.A. Trofimov, A.A. Krasnikov, A.Y. Manakov, V.V. Boldyrev // Respiratory Drug Delivery Europe.—2013. V. 2. P. 329-334.

### Патенты:

- 7. Пат. 2491919 РФ. Способ получения высокодисперсного ибупрофена / Болдырева Е.В., Огиенко А.Г., Болдырев В.В., Манаков А.Ю., Мызь С.А., Огиенко А.А., Зевак Е.Г., Ильдяков А.В., Шахтшнейдер Т.П. заявл. 17.07.2012, опубл. 10.09.2013, Бюл. №25.
- 8. Пат. 2504370 РФ. Способ получения высокодисперсных фармацевтических композиций сальбутамола / Болдырева Е.В., Огиенко А.Г., Болдырев В.В., Манаков А.Ю., Мызь С.А., Огиенко А.А., Зевак Е.Г., Ильдяков А.В. заявл. 13.07.2012; опубл. 20.01.2014, Бюл. № 2.

### Тезисы докладов:

1. Зевак Е.Г. Использование систем с клатратообразованием для получения высокодисперсного ибупрофена / Е.Г. Зевак, А.Г. Огиенко, Е.В. Болдырева, В.В. Болдырев, А.Ю. Манаков, А.А. Огиенко, С.А. Мызь, А.С. Юношев, Н.В. Кутаев, А.А. Красников // Наукоемкие химические технологии-2011: материалы IV молодежной науч-тех. конф. (Москва, 9-10 ноября 2011). – Москва, 2011. - С.72.

- 2. **Зевак Е.Г.** Получение высокодисперсных форм ибупрофена методом сублимационной сушки замороженных растворов в системах с клатратообразованием / **Е.Г. Зевак** // Наука, Технологии, Инновации: материалы Всерос. науч. конф. молодых ученых (Новосибирск, 2-4 декабря 2011). Новосибирск, 2011. Ч.3. С.157-159.
- 3. **Зевак Е.Г.** Получение частиц пригодных для аэрозольного введения / Е.Г. Зевак // Студент и научно-технический прогресс: материалы 50 Юбилейной междунар. науч. студенч. конф., секция химия (Новосибирск, 13-19 апреля 2012). Новосибирск, 2012. С.171.
- 4. **Zevak E.** Micronization of ibuprofen by spray freeze-drying / E. Zevak, A. Ogienko, E. Boldyreva, A. Manakov, V. Boldyrev, A. Ogienko, S. Myz, A. Yunoshev, A. Ancharov // 12<sup>th</sup> International Conference on Pharmacy and Applied Physical Chemistry: book of abstracts (Graz, Austria, 6-9 May 2012). Graz, 2012. P.74.
- 5. Зевак Е.Г. Получение высокодисперсных форм ибупрофена методом сублимационной сушки замороженных растворов в системах с клатратообразованием / Е.Г. Зевак, А.Г. Огиенко, Е.В. Болдырева, В.В. Болдырев, А.Ю. Манаков, А.А. Огиенко, С.А. Мызь, А.С. Юношев // Химия под знаком "Сигма". Исследования, Технологии, Инновации: сб. трудов Всерос. науч. молодежной школы-конф. (Омск, 14-22 мая 2012). Омск, 2012. С. 243-244.
- 6. Зевак Е.Г. Исследование влияния различных скоростей охлаждения на образование аморфных фаз в системе NaCl-H<sub>2</sub>O / Е.Г. Зевак, А.Г. Огиенко, А.Ю. Манаков, Е.В. Болдырева, В.В. Болдырев, А.А. Огиенко, А.И. Анчаров, М.П. Шинкоренко // Использование синхротронного излучения: сб. трудов Всерос. молодежной конф. (Новосибирск, 25-28 июня 2012). Новосибирск, 2012. С. 55.
- 7. **Зевак Е.Г.** Дифракционные исследования метастабильных фаз в системе этиловый спирт-вода / **Е.Г. Зевак**, А.Г. Огиенко, А.Ю. Манаков, Е.В. Болдырева, В.В. Болдырев, А.А. Огиенко, А.И. Анчаров, М.П. Шинкоренко // Использование синхротронного излучения: сб. трудов Всерос. молодежной конф. (Новосибирск, 25-28 июня 2012). Новосибирск, 2012. С. 52.
- 8. Ogienko A.G. Design of new drug forms by cryo-nanotechnology / A.G. Ogienko, E.V. Boldyreva, A.Yu. Manakov, A.S. Yunoshev, A.A. Ogienko, S.A. Myz, **E.G. Zevak**, A.I. Ancharov, V.V. Boldyrev // XIV Annual Conference YUCOMAT: book of abstracts, (Montenegro, Herceg Novi, 3-7 September 2012). Herceg Novi, 2012. P.50.

- 9. **Zevak E.** Composite microballs of API for pulmonary drug delivery. / **E. Zevak**, A. Ogienko, S. Myz, A. Ogienko, E. Boldyreva, A. Manakov, B. Kolesov, V. Drebushchak, V. Bordyrev. // International Conference STRANN-2012: book of abstracts (St. Petersburg, 10-12 October 2012). St. Petersburg, 2012. P.42.
- 10. Зевак Е.Г. Изучение клатратообразования в тройной системе *тем*-бутиловый спирт—тетрагидрофуран—вода / Е.Г. Зевак // Конкурсконференция молодых ученых, посвященная 110-летию академика А.В. Николаева: сб. тез. (Новосибирск, 25-26 декабря 2012). Новосибирск, 2012. С. 57.

**Благодарности.** Автор выражает искреннюю благодарность своим научным руководителям: д.х.н., проф., Болдыревой Е.В., к.х.н. Огиенко А.Г. Автор благодарит академика Болдырева В.В., д.х.н. Манакова А.Ю., д.х.н. Колесова Б.А., к.б.н. Огиенко А.А., к.х.н. Красникова А.А., к.х.н. Мызь С.А., к.х.н. Аладко Л.С., к.х.н. Аладко Е.Я., к.ф.-м.н. Юношева А.С., к.х.н. Дребущака В.А., Ильдякова А.В., Кожемяченко С.И., Трофимова Н.А., Коваленко Ю.Е., а также всех сотрудников лаборатории клатратных соединений ИНХ СО РАН и НОЦ НГУ «МДиЭБТ».