

УТВЕРЖДАЮ
Вр. и. о. директора Института
химии и химической технологии
СО РАН, д.х.н.
Чесноков Н.В.
« 12 » сентября 2014 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института химии и химической технологии Сибирского отделения Российской академии наук на диссертационную работу «Разработка методов получения дисперсных фаз с использованием клатратообразования в системах «вода – органический растворитель»», представленную Богдановой Екатериной Геннадьевной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.21 - химия твердого тела

Актуальность темы диссертации

Улучшение свойств лекарственных веществ за счет уменьшения размеров, изменения морфологии частиц и создания твердых дисперсных систем в настоящее время широко используется в фармации, так как разработка новых лекарственных веществ требует значительных экономических затрат. В качестве инструментальных методов получения дисперсных форм лекарственных веществ, в основном, используются методы механической активации, гомогенизации при высоком давлении, процессы растворения/кристаллизации, распылительной сушки, кристаллизации из сверхкритических растворителей, а также различные варианты сублимационной сушки. В работе для получения дисперсных частиц и твердых дисперсных систем был выбран метод сублимационной сушки водно-органических растворов лекарственных веществ. Использование водно-органических растворов позволяет применять метод сублимационной сушки для нерастворимых или малорастворимых в воде субстанций. Причем водно-органические растворы выбирались в работе таким образом, чтобы после их быстрого охлаждения образовывались клатратные гидраты, стабильные до достаточно высоких температур.

Стоит отметить, что в связи с возрастающей популярностью ингаляционной терапии, наблюдается огромный интерес со стороны фармацевтических компаний

к созданию и развитию технологий, позволяющих получать микро- и нано-частицы заданного размера, обладающие, помимо этого, требуемыми технологическими свойствами (высокая сыпучесть, низкая насыпная плотность, отсутствие склонности к агрегации при хранении и транспортировке).

Актуальность темы исследования подтверждается поддержкой, оказанной работе Российским фондом фундаментальных исследований (11-03-12114-офи-м-2011, 10-03-00252-а, 12-03-31405 «мол_а»), Министерством образования и науки РФ (государственный контракт № 14.740.11.1023, соглашение № 14.В37.21.1093), Президиумом СО РАН (интеграционные проекты 108 и 109), стипендией Президента РФ и другими.

Научная новизна диссертации обусловлена тем, что в ней для получения твердых дисперсных систем методом сублимационной сушки использовались водно-органические растворы с клатратообразованием. Впервые в качестве наполнителя в композициях для вдыхания в порошковых ингаляторах было предложено использовать глицин. Показано, что получение твердых дисперсных систем на основе полиморфной модификации β -глицина позволяет увеличить термическую устойчивость β -глицина по отношению к фазовому превращению β -глицин \rightarrow α -глицин. Автор предполагает, что аморфное лекарственное вещество препятствует массопереносу между кристаллитами β -глицина. Для создания комбинированных фармацевтических композиций автор изучила тройную систему растворителей *трет*-бутиловый спирт – тетрагидрофуран - вода в области клатратообразования. Показано, что в системе происходит образование двойного клатратного гидрата, представляющего собой твердый раствор на базе инкогруэнтноплавящегося клатратного гидрата кубической структуры II. Впервые получены твердые дисперсные системы дипропионат беклометазона – сальбутамол – β -глицин с различным соотношением лекарственных веществ. Благодаря использованию водно-органических растворов: ацетон-вода, 1,4-диоксан-вода в качестве исходных, стало возможно провести микронизацию ибупрофена методом сублимационной сушки. Причем полученные дисперсные формы показали существенно лучшую способность к прессованию и динамику растворения, чем субстанция, используемая в промышленности.

Новизна работы подтверждена патентами РФ № 2491919 и № 2504370.

Практическая значимость. Разработанные при выполнении работы дисперсные порошки могут найти практическое применение в фармакологии:

- полученные фармацевтические порошки сальбутамол- β -глицин, будесонид- β -глицин с улучшенными свойствами – в качестве ингаляционных порошков для лечения астмы и обструктивной болезни легких;

- дисперсная форма ибупрофена с улучшенной способностью к прессованию и скоростью растворения - для таблетированных жаропонижающих и болеутоляющих лекарственных препаратов.

Структура диссертации

Диссертация состоит из введения, трех глав, выводов и списка литературы. Работа изложена на 120 страницах машинописного текста, содержит 63 рисунка, 11 таблиц и библиографию из 113 наименований.

Во введении обоснована актуальность темы, сформулированы цели и задачи исследования, представлены научная новизна и научная значимость работы, сформулированы положения, выносимые на защиту.

В первой главе «Литературный обзор» дан обзор литературных данных. Рассмотрено влияние размера частиц на физические и химические свойства твердых веществ. В ней представлены основные методы получения дисперсных частиц, используемые в фармацевтической промышленности. Подробно описан процесс сублимационной сушки, показаны основные стадии промышленного процесса и основные методы изучения замороженного состояния вещества. Рассмотрены примеры использования водно-органических растворов для сублимационной сушки малорастворимых в воде лекарственных веществ.

Во второй главе «Экспериментальная часть» описаны использованные в работе реагенты и растворители, принципы устройства используемых установок, методика получения дисперсных порошков, охарактеризованы физико-химические методы исследования. В работе использовались современные методы для исследования фазового состава замороженных образцов при пониженных температурах: порошковая рентгеновская дифрактометрия как на лабораторном дифрактометре, так и с использованием синхротронного излучения, дифференциальный термический анализ и калориметрия, спектроскопия комбинационного рассеяния. Свойства полученных порошков изучали с помощью

РФА, ДСК, КР-спектроскопии, сканирующей электронной микроскопии (СЭМ), прочность таблеток ибупрофена тестировали на испытательной машине Zwick/RoellZ010, определяли респирательную фракцию порошков для вдыхания *in situ* каскадном импакторе Андерсена.

В третьей главе представлены экспериментальные данные и проведен их анализ.

Первый раздел данной главы посвящен разработке метода получения фармацевтических композиций малорастворимых в воде соединений, применяемых в лечении астмы и хронической обструктивной болезни легких: сальбутамола и будесонида. На основании данных о растворимости компонентов композиций, строения фазовых диаграмм: тетрагидрофуран-вода, глицин-вода и результатов экспериментов РФА и ДСК по изучению фазовых превращений быстрозамороженного раствора глицин-ТГФ-вода были выбраны условия получения фармацевтических композиций сальбутамол-глицин и будесонид-глицин. Причем главным условием было отсутствие жидкости на каждой стадии сублимационной сушки. Комплексом физико-химических методов автор показала, что полученные фармацевтические композиции представляют собой твердые дисперсные системы, в которых между кристаллитами β -глицина находится аморфное лекарственное вещество (сальбутамол или будесонид). По данным СЭМ они представляют собой сферические пористые агломераты частиц диаметром от 30 до 100 мкм, состоящие из плоских перфорированных листов размерами 1-10 мкм, толщиной менее 100 нм. Благодаря заданной на этапе быстрого охлаждения морфологии частиц, полученные порошки показали существенно лучшие значения респирательной фракции (количество частиц, предположительно проникшее в легкие) - около 60 масс. %. В работе отмечен интересный эффект, заключающийся в том, что получение твердых дисперсных систем с β -глицином позволяет увеличить термическую стабильность β -модификации по отношению к фазовому переходу $\beta \leftrightarrow \alpha$.

Второй раздел третьей главы посвящен разработке метода получения комбинированной фармацевтической композиции, содержащей сальбутамол и дипропионат беклометазона. Исходя из данных по растворимости, автор пришла к необходимости использования трехкомпонентной системы *трет*-бутиловый спирт

– тетрагидрофуран – вода в качестве растворителя. С помощью РФА, КР-спектроскопии и ДТА было построено сечение трехкомпонентной системы в области клатратообразования и определены основные температурные и концентрационные диапазоны для создания твердой дисперсной системы сальбутамол-дипропионат беклометазона-глицин методом сублимационной сушки. В тройной системе происходит образование двойного клатратного гидрата, представляющего собой твердый раствор на базе инконгруэнтноплавящегося гидрата кубической структуры II.

В третьем разделе описана разработка метода получения дисперсного ибупрофена из растворов ацетон-вода, 1.4-диоксан–вода методом сублимационной сушки. Изучены фазовые переходы в быстрозамороженных растворах: ибупрофен-1.4-диоксан-вода, ибупрофен-ацетон-вода. Полученные образцы показали существенно лучшую способность к прессованию и динамику растворения по сравнению с исходной субстанцией.

В конце работы изложены основные результаты и выводы.

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов диссертационной работы базируется на том, что она выполнена на высоком научно-методическом уровне с использованием современных физико-химических методов исследования.

Результаты исследований рекомендуется использовать при разработке новых лекарственных форм ибупрофена, сальбутамола, будесонида и дипропионата беклометазона с улучшенными свойствами, с использованием сублимационной сушки. Ведущая организация предлагает использовать полученные результаты в учебном процессе при подготовке соответствующих кадров и в практической работе организаций, работающих в области химии твердого тела и фармацевтической химии, таких как Московский государственный университет им М.В. Ломоносова, Московская государственная академия тонкой химической технологии им. М.В. Ломоносова, Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Сибирский государственный медицинский университет,

Медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Институт химии растворов им. Г.А. Крестова РАН и ряде других организаций.

Общие замечания по диссертационной работе:

1. В тексте диссертации встречаются понятия «стеклообразной фазы» и вещество в «аморфном» состоянии. Равноценны ли они? В чем их отличие?
2. Какие пределы (верхний и нижний) концентрации активного фармацевтического ингредиента в исходном растворе для сублимационной сушки?
3. При быстром охлаждении растворов лекарственное вещество-тетрагидрофуран-вода, происходит образование клатратного гидрата и льда, а при быстром охлаждении лекарственное вещество-ацетон (или 1.4-диоксан)-вода происходит образование льда, гидрата и твердого ацетона или 1.4-диоксана. Влияет ли наличие фазы замороженного органического растворителя на дальнейший процесс сублимации?
4. Эксперимент сублимационной сушки и дифракционный эксперимент имеют различную продолжительность. Возникает вопрос, правомочно ли сравнивать результаты экспериментов в ячейке порошкового дифрактометра и процесс сублимации в вакуумной камере?
5. Построение политермического сечения в системе *трет*-бутиловый спирт-тетрагидрофуран-вода происходило исходя из экспериментальных данных, полученных на образцах, выдержанных в течение нескольких недель при -25°C , в то время как получение комбинированных композиций из трехкомпонентного растворителя проводили без дополнительного выдерживания при данной температуре. Насколько правомочно в данном случае использовать данные ДТА для определения температурных режимов сушки?
6. В тексте диссертации имеются опечатки. Рисунки в автореферате, особенно снимки СЭМ, не достаточно четкие, что вызывает сложности при чтении автореферата, однако в самой диссертации данного недостатка не обнаружено.

Высказанные замечания не снижают ценности полученных результатов и не затрагивают основного содержания работы и выводов.

Общая оценка диссертации. Диссертационная работа Богдановой Е. Г. выполнена на высоком экспериментальном и теоретическом уровне, является

самостоятельным и завершённым исследованием. Автором достаточно четко сформулирована цель работы. Определен круг основных задач и найдены методы их решения.

Основные научные результаты диссертации опубликованы в 6 статьях в российских и международных научных журналах, рекомендованных ВАК, 10 тезисах докладов на международных и российских конференциях, 2 патентах РФ. Автореферат отражает основные идеи и выводы диссертации.

Диссертационная работа Богдановой Е.Г. соответствует требованиям ВАК к кандидатским диссертациям (п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней»), и ее автор Богданова Е.Г. заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.21 - химия твердого тела.

Диссертационная работа Богдановой Е.Г. была рассмотрена на семинаре «Химия природного органического сырья» Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института химии и химической технологии Сибирского отделения Российской академии наук.

Главный научный сотрудник
Института химии и химической
технологии СО РАН,
д.х.н., доцент



Кузнецова Светлана Алексеевна

ИХХТ СО РАН, 660036, г. Красноярск
Академгородок, 50, стр. 24
<http://www.icct.ru/>
e-mail: kuznetssvetl@rambler.ru
тел. (+7 3912) 249-54-81