

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 003.044.01 НА БАЗЕ
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Института химии твердого тела и механохимии Сибирского отделения
Российской академии наук ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ
СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 01 октября 2014 г. № 9

О присуждении Богдановой Екатерине Геннадьевне, гражданке РФ, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Разработка методов получения дисперсных фаз с использованием клатратообразования в системах «вода – органический растворитель»» по специальности 02.00.21 – «химия твёрдого тела» принята к защите 9 июля 2014 г., протокол № 8 диссертационным советом Д 003.044.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института химии твёрдого тела и механохимии Сибирского отделения Российской академии наук (630128, г. Новосибирск, ул. Кутателадзе, 18), созданного Приказом Федеральной службы по надзору в сфере образования и науки от 08.09.2009 № 1925-292.

Соискатель Богданова Екатерина Геннадьевна, 1989 года рождения, в 2011 году окончила Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Новосибирский государственный университет» (г. Новосибирск).

В 2014 году соискатель окончила обучение в очной аспирантуре в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте неорганической химии им. А.В. Николаева Сибирского отделения Российской академии наук; работает в должности инженера 1 категории в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте неорганической химии им. А.В. Николаева Сибирского отделения Российской академии наук (г. Новосибирск).

Диссертация выполнена в Лаборатории клатратных соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института неорганической химии им. А.В. Николаева Сибирского отделения Российской академии наук и Научно-образовательном центре «Молекулярный дизайн и экологически безопасные технологии» при Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет».

Научный руководитель – доктор химических наук, профессор Болдырева Елена Владимировна, главный научный сотрудник Группы реакционной способности твердых веществ Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института химии твёрдого тела и механохимии Сибирского отделения Российской академии наук.

Официальные оппоненты:

Базарнова Наталья Григорьевна, доктор химических наук, профессор, заведующая кафедрой органической химии в ФГБОУ ВПО «Алтайский государственный университет» (г. Барнаул);

Соколов Дмитрий Николаевич, кандидат химических наук, научный сотрудник лаборатории физиологически активных веществ в ФГБУН Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН (г. Новосибирск) дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация - Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химии и химической технологии Сибирского отделения Российской академии наук (г. Красноярск) в своем положительном заключении, подписанном Кузнецовой Светланой Алексеевной, доктором химических наук, доцентом, главным научным сотрудником лаборатории процессов синтеза и превращения углеводов, указала, что диссертационная работа Богдановой Е.Г. является самостоятельным и завершённым исследованием, в котором решена актуальная научная задача получения дисперсных форм лекарственных веществ и их фармацевтических композиций с улучшенными свойствами.

Соискатель имеет 28 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации – 16 работ, опубликованных в рецензируемых научных изданиях – 6 работ, а также 10 работ в материалах российских и международных конференций, 2 патента РФ. Общий объем работ – 8,9 п.л., авторский вклад – 7 п.л.

Наиболее значительные работы по теме диссертации:

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 // Докл. Акад. наук. – 2012. – Т. 444. - № 5. – С. 514-518.
2. **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.
3. **Зевак, Е.Г.** Дизайн нанокompозитов 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.
4. **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.

На диссертацию и автореферат поступили 8 положительных отзывов. В отзывах отмечаются актуальность темы диссертационной работы, научная новизна и практическая значимость полученных результатов. В отзыве д.х.н. Тихова С.Ф. (Институт катализа им. Г.К. Борескова СО РАН, г. Новосибирск) имеются замечания: 1) во введении не обосновывается использование глицина как диспергирующего компонента, 2) не ясно, насколько медицински безопасными являются используемые растворы; какова степень очистки от них после диспергирования; 3) данные на рис. 8 представляются завышенными по точности. Замечания в отзыве руководителя центра по развитию ЗАО «Алтайвитамины» (г. Бийск) к.б.н. Баташова Е.С.: 1) в автореферате отсутствует обоснование выбора β -глицина в качестве носителя; 2) отсутствуют данные о фармацевтической активности полученных субстанций. В отзыве зав. лабораторией наноаэрозолей Конструкторско-технологического института научного приборостроения СО РАН (г. Новосибирск) д.ф.-м.н. Анисимова М.П. имеется пожелание о применении представлений о нуклеации для оптимизации процесса получения целевого продукта. В отзыве к.х.н. Найденко Е.С. (Институт химии твердого тела и механохимии СО РАН, г. Новосибирск) имеются вопросы: 1) в какого типа устройствах для ингалирования предполагается использовать полученные порошки; 2) какого рода фазовый переход, обсуждаемый на стр. 12 автореферата. Вопросы в отзыве к.х.н. Скибы С.С. (ООО «Технологическая Компания Шлюмберже», г. Новосибирск): 1) были ли попытки оценить размеры частиц активного вещества в смесях сальбутамола

или будесонида с глицином; 2) влияет ли выбор подложки; что будет, если глицин заменить другим веществом; 3) связана ли хорошая способность к прессованию лекарств с их изначальной высокой пористостью. Замечания в отзыве к.х.н. Д.А. Морозова (Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН): 1) в автореферате не указаны количества веществ, которые можно модифицировать за одну загрузку; 2) препараты будесонида обладают более широким спектром действия. Отзывы к.х.н. Курносова А.В. (Университет г. Байройт, Германия) и к.б.н., доцента Пустыльняка В.О. (ФГБУ «НИИМББ» СО РАМН, г. Новосибирск) не содержали замечаний.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается компетентностью и наличием трудов в области разработки физико-химических основ получения новых лекарственных веществ и твердых лекарственных форм, в том числе твердых дисперсных систем и фармацевтических композиций.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработан метод получения твердых дисперсных систем на основе твердых молекулярных веществ, плохо растворимых в воде, но растворимых в органических растворителях, с помощью сублимационной сушки замороженных водно-органических растворов; метод опробован на примерах получения моно-, двух- и трехкомпонентных дисперсных систем, содержащих ибупрофен, сальбутамол, будесонид, дипропионат беклометазона в качестве лекарственных веществ, а также глицин или лактозу в качестве эксипиента;

предложено использовать в качестве исходных реагентов для лиофильной сушки многокомпонентные водно-органические растворы, способные к образованию при замораживании клатратных гидратов, стабильных до высоких температур;

доказана перспективность использования метода сублимационной сушки водно-органических растворов для получения порошковых форм для вдыхания сальбутамола, будесонида, дипропионата беклометазона, не требующих использования фреона, и дисперсной формы ибупрофена с улучшенной кинетикой растворения и способностью к прессованию;

установлено образование твердого раствора на базе инкогруэнтноплавящегося клатратного гидрата кубической структуры II в системе тетрагидрофуран - *трет*-бутиловый спирт – вода; обнаружено увеличение термической стабильности β -глицина в твердых дисперсных системах с сальбутамолом и будесонидом по отношению к фазовому переходу β -глицин \rightarrow α -глицин.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказана принципиальная возможность формирования дисперсных фаз при быстром замораживании растворов с клатратообразованием, за счет вытеснения растворенных веществ из растущих кристаллитов льда и клатратного гидрата, с последующей сублимацией фаз растворителя;

применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс современных физико-химических методов исследования процессов, протекающих в быстрозамороженных водно-органических растворах, а также свойств высокодисперсных форм и фармацевтических композиций, в том числе рентгенофазовый анализ, спектроскопия комбинационного рассеяния, термические методы анализа, сканирующая электронная микроскопия, испытания на каскадном импакторе Андерсена;

изучен фазовый состав быстрозамороженных водно-органических растворов лекарственных веществ, физико-химические свойства полученных фармацевтических композиций сальбутамола, будесонида, дипропионата беклометазона и дисперсных форм ибупрофена;

изложена последовательность фазовых превращений, происходящих при охлаждении и последующем нагреве в многокомпонентных замороженных растворах, и определены основные стадии сублимационной сушки;

раскрыта взаимосвязь между морфологией получаемых образцов и их аэродинамическими свойствами, способностью к прессованию и растворимостью.

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

разработан и запатентован способ получения дисперсной формы ибупрофена с высокой скоростью растворения и улучшенной способностью к прессованию, а также способ получения фармацевтической композиции сальбутамола, перспективной для использования в порошковых ингаляторах;

определены пределы концентраций всех компонентов исходных растворов для получения композиций с глицином и дисперсных форм ибупрофена методом сублимационной сушки растворов с клатратообразованием.

Результаты диссертации Е.Г. Богдановой могут быть рекомендованы к использованию в следующих организациях: Московский государственный университет им М.В. Ломоносова, Московская государственная академия тонкой химической технологии им. М.В. Ломоносова, Институт химии

растворов им. Г.А. Крестова РАН (г. Москва), Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Институт химии твердого тела и механохимии СО РАН (г. Новосибирск), Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск), Медицинский университет им. акад. И.П. Павлова (г. Рязань), а также на фармпредприятиях: ЗАО «Алтайвитамины» (г. Бийск), ООО «Мосхимфармпрепараты» им. Н.А. Семашко», ООО «Натива» (г. Москва), ОАО «Фармацевтическая фабрика Санкт-Петербурга».

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

экспериментальные данные получены с использованием современных физико-химических методов исследования на сертифицированном оборудовании, измерения проводились на откалиброванных приборах. Достоверность результатов обеспечивалась сопоставлением результатов, полученных разными физическими методами, и их воспроизводимостью;

использованы современные методики сбора и обработки исходных данных.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии в получении дисперсных образцов, проведении дифракционных экспериментов, моделировании фазовых диаграмм, обработке и интерпретации результатов, подготовке научных публикаций, апробации результатов исследования.

На заседании 1 октября 2014 г. диссертационный совет принял решение присудить Богдановой Е.Г. ученую степень кандидата химических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, из них 18 докторов наук по специальности 02.00.21 – химия твердого тела, участвовавших в заседании, из 23 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 19, против - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель диссертационного совета
академик РАН

Болдырев Владимир Вячеславович

Ученый секретарь диссертационного совета
к.х.н.

Шахтшнейдер Татьяна Петровна

03.10.2014

