

Отзыв

официального оппонента на диссертационную работу

Богдановой Екатерины Геннадьевны

Разработка методов получения дисперсных фаз с использованием клатратообразования в системах «вода – органический растворитель», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.21 – химия твердого тела

Представленная на отзыв работа посвящена решению одной из актуальных проблем, стоящих на стыке наук химии и фармакологии – получению дисперсных фаз лекарственных веществ. Уже давно известно, что помимо самой структуры лекарственного агента является важным, то в какой форме он попадет в организм. От этого будет зависеть насколько полно проявится необходимый лечебный эффект. Объектами исследования диссертанта выбран ряд органических соединений, лекарственных веществ, широко используемых в твердом состоянии для лечения распространенных и социально значимых заболеваний: ибупрофен (нестероидный противовоспалительный препарат), сальбутамол, будесонид и дипропионат беклометазона (противоастматические препараты). Известно, что свойства твердых веществ, в том числе и биологическая доступность, определяются их кристаллической структурой, размером и формой частиц, способом объединения мелких частиц в более крупные. Поэтому разработка методов приготовления дисперсной лекарственной субстанции является актуальной задачей. Такие методы, как измельчение, контролируемая кристаллизация, распылительная сушка, сублимационная сушка и др. позволяют в корне изменить свойства исходного вещества, оставив при этом без изменений его химическую структуру.

Основные научные положения представлены автором в рукописи диссертационной работы на 120 страницах машинописного текста и

содержащей традиционные разделы: введение, обзор литературы, экспериментальную часть, результаты и обсуждение, выводы, список цитируемой литературы (113 наименований). В работе приведены 63 рисунка, 11 таблиц.

Автореферат является кратким изложением диссертационной работы и содержит все сформулированные в ней основные положения.

В главе 1, рассмотрено влияние размера частиц на физические и химические свойства твердых веществ, основные способы получения дисперсных частиц: механическое измельчение, кристаллизация заменой растворителя, распылительная и сублимационная сушка, сверхкритические технологии. Для каждого случая проанализированы принципы формирования дисперсного состояния вещества. Особое внимание уделено рассмотрению примеров получения дисперсных фаз методом сублимационной сушки, как наиболее «мягкого» метода из всех существующих. Рассмотрены примеры определения оптимальных концентраций растворенных веществ в исходных растворах для сублимационной сушки, а так же температуры основной стадии сушки с помощью дифракционных и термических методов. В качестве примеров использования водно-органических растворов для получения фармацевтических композиций не растворимых в воде лекарственных веществ приведены системы *трет*-бутанол – вода, ацетон-вода, этанол – вода. Рассмотрены фазовые диаграммы как рациональный способ определения концентрационных и температурных диапазонов сублимационной сушки замороженных многофазных систем. Показан подход к использованию способных к образованию клатратных гидратов водно-органических смесей в качестве растворителей для получения однокомпонентных дисперсных фаз.

В заключении литературного обзора автором работы аргументируется выбор основных направлений исследования и ставятся задачи.

Стоит отметить, что литературный обзор лаконично изложен, содержит необходимую и достаточную информацию для понимания того, что и для чего будет выполнено автором в дальнейшем.

В главе 2, изложена экспериментальная часть работы, имеющая научную новизну и практическую значимость. Приведено описание методик экспериментов со схемами и фотографиями установок. Характеризация полученных данных разносторонняя и убедительная. Высокая степень достоверности полученных результатов и сделанных на их основе выводов по работе обусловлена применением и высококвалифицированным владением Богдановой Е.Г. современными физическими методами анализа (КР, УФ спектроскопия, рентгенофазовый анализ, дифференциальная сканирующая калориметрия, термогравиметрия, сканирующая электронная микроскопия и др.). Нельзя не отметить, что большинство экспериментов проводилось в условиях низких температур, глубокого вакуума, что, несомненно, создавало определенные трудности автору работы. Все это, безусловно, подтверждает высокую научную компетенцию соискателя ученой степени, как в практическом, так и в теоретическом аспекте выполненной работы.

Глава 3 содержит описание результатов экспериментов и их обсуждение.

Рассмотрены закономерности образования фаз в твердых дисперсных системах. Подобраны оптимальные условия для получения высокодисперсных систем лекарственных веществ.

На основании полученных данных, строения фазовой диаграммы ТГФ – вода, растворимости глицина и лекарственных веществ был предложен способ получения твердых дисперсных систем на основе глицина.

Богданова Е.Г. в своей работе впервые получила данные, о том, что использование метода сублимационной сушки растворов сальбутамол – глицин – ТГФ – вода, будесонид – глицин – ТГФ – вода позволяет создавать

твердые дисперсные системы, в которых лекарственное вещество распределено между кристаллитами β -глицина в рентгеноаморфном состоянии. Получены твердые дисперсные системы сальбутамол – β -глицин, будесонид – β -глицин методом сублимационной сушки замороженных растворов соответствующих компонентов в смешанном растворителе ТГФ – вода.

Для разработки способа получения фармацевтических композиций глицина с сальбутамолом и будесонидом были проведены исследования фазовых превращений в замороженных растворах глицин – ТГФ – вода, которые подробно изложены в п. 3.1.4. текста диссертации. Обоснование выбора условий сублимационной сушки веществ излагается в этом же пункте.

Автором работы были изучены фазовые переходы в системе β -глицин – α -глицин в дисперсной системе с лекарственным веществом, где β -глицин является носителем. Установлено, что в этом случае термическая устойчивость β -глицина по отношению к фазовому превращению β -глицин – α -глицин повышается, – температура начала фазового перехода смещается до 175°C. Данный результат может представлять особый интерес для фармацевтической промышленности в качестве способа получения лекарственных препаратов высокой эффективности с длительным сроком хранения на основе метастабильных полиморфных модификаций лекарственных веществ.

Богдановой Е.Г. получены фармацевтические композиции сальбутамол – дипропионат беклометазона – глицин. Дипропионат беклометазона растворим в системе *трет*-бутанол – вода, но в ней не растворяется сальбутамол, поэтому в качестве растворителя для сублимационной сушки выбор пал на не описанную ранее тройную систему ТГФ-*трет*-бутанол – вода. В связи с этим в п. 3.4.3. и 3.4.4. были подробно исследованы низкотемпературные фазовые превращения в системе ТГФ – *трет*-бутанол – вода. Впервые установлено, что происходит образование

двойного клатратного гидрата, представляющего собой твердый раствор на базе инкогруэнтно плавящегося клатратного гидрата кубической структуры II.

Еще одним лекарственным веществом, фигурирующим в работе Богдановой Е.Г., был ибупрофен. Сублимационная сушка этого вещества в системе 1,4-диоксан – вода позволила получить порошки высокодисперсной формы ибупрофена, которые обладают лучшей способностью к прессованию и более высокой скоростью растворения по сравнению с исходными субстанциями. Автор указывает, что данный эффект связан с более чем 50 кратным увеличением удельной площади поверхности образцов, получаемых по предложенному нами методу.

Таким образом, из вышеизложенного следует, что научная новизна исследования, достоверность полученных результатов и сделанных на их основе выводов не вызывают сомнений. Результаты исследований Е.Г. Богдановой имеют существенное значение, как с практической, так и с теоретической точек зрения. В первую очередь они могут быть использованы для получения высокодисперсных субстанций лекарственных веществ медицинского назначения.

Работа хорошо структурирована и вполне аккуратно оформлена. Тем не менее, при ознакомлении с ней возникли следующие вопросы и замечания, комментарии по поводу которых, хотелось бы услышать на защите диссертации:

1. Почему после сублимационной сушки теряется часть вещества?
2. Что лежит в основе стабилизации полиморфной модификации β -глицина в композиции с лекарственным веществом?
3. Почему в системе растворителей для сублимационной сушки недопустимо образование плавящихся инконгруэнтно гидратов? (стр. 81)

4. В экспериментальной части некоторые методики описаны недостаточно подробно. Так, например, непонятно какие манипуляции производили с веществом после распыления его в жидкий азот.

5. Чем руководствовался при выборе изучаемых им лекарственных веществ?

6. В работе делается акцент, на то, что полученные композиции лекарственных веществ обладают улучшенными фармакологическими свойствами, но не приводится данных биологических испытаний.

7. В тексте диссертации практически на каждой странице можно встретить опечатку.

8. Значения температуры и давления приведены в нескольких единицах измерения (К и °С; Па, торр и атм.), что затрудняет восприятие материала.

Данные замечания и вопросы не затрагивают существа работы, не вызывают сомнения в достоверности полученных результатов, обоснованности сформулированных выводов и ни в коей мере не умаляют теоретической и практической значимости проведенного исследования.

В целом, диссертационная работа представляет собой завершенное научное исследование, результаты которой в полной мере обсуждены научной общественностью на 9 научных мероприятиях различного уровня, опубликованы в рецензируемых научных журналах в виде 6 статей, защищены 2 патентами РФ.

Таким образом, диссертация Богдановой Е.Г. на соискание ученой степени кандидата химических наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи получения дисперсных фаз с использованием клатратообразования в системах «вода – органический растворитель», имеющей существенное значение для химии твердого тела, что соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (в редакции постановления Правительства Российской

Федерации от 24.09.13 №842), а ее автор, Богданова Екатерина Геннадьевна, заслуживает присуждения искомой ученой степени.

Официальный оппонент,

научный сотрудник лаборатории физиологически активных веществ НИОХ СО РАН, кандидат химических наук

Соколов Д.Н.

15.09.14

Подпись Соколова Д.Н. заверяю

Ученый секретарь НИОХ СО РАН, к.х.н.



И.А. Халфина

630090 г. Новосибирск,

Пр. ак. Лаврентьева 9

e-mail: dsokolov@nioch.nsc.ru