

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Богдановой Екатерины Геннадьевны «Разработка методов получения дисперсных фаз с использованием клатратообразования в системах «вода – органический растворитель» представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.21

Диссертационная работа Богдановой Екатерины Геннадьевны посвящена модифицированию свойств твердых образцов различных лекарственных веществ за счет создания твердых дисперсных систем и дисперсных форм методом сублимационной сушки замороженных растворов лекарственных веществ в водно-органических растворителях, способных к образованию клатратных гидратов. Улучшение свойств лекарственных веществ за счет изменения кристаллического состояния, морфологии, размера частиц не требует больших финансовых затрат, поэтому подобная задача в настоящее время является особенно актуальной. Метод сублимационной сушки широко используется в фармтехнологиях, стремительно развивается, так как позволяет работать с неустойчивыми к нагреванию и окисляющимися лекарственными веществами. В качестве растворителя в основном используется вода как самый биогенный растворитель, однако это существенно сужает круг лекарственных веществ, требующих модифицирования. Замена водных растворов на водно-органические расширяет круг исходных субстанций, однако приводит к усложнению превращений, протекающих при охлаждении, отжиге и сублимации, и, безусловно, приводит к необходимости привлечения дополнительных методов исследования.

Структура диссертационной работы стандартная, содержит введение, три главы, выводы и список литературы. Рукопись изложена на 120 страницах машинописного текста, содержит 63 рисунка, 11 таблиц и 113 литературных ссылок, наиболее современных, в основном иностранных. Текст изложен грамотно, логично, работа в целом читается легко.

Во введении обосновывается актуальность и практическая значимость работы, поставленная цель и задачи исследования, а также основные положения, выносимые на защиту.

В первой главе (стр. 11–34) проведен обзор литературы. Проанализированы теоретические и практические доказательства увеличения биологической доступности лекарственных веществ, происходящее при уменьшении размеров частиц. Описаны основные способы получения дисперсных фармацевтических порошков как однокомпонентных, так и многокомпонентных: измельчение, метод замены растворителя,

распылительная сушка, сублимационная или лиофильная сушка. В каждом случае рассматриваются достоинства и недостатки метода, морфология и размер получаемых частиц. Подробно описан процесс сублимационной сушки: основные стадии, проблемы, возникающие у исследователей при разработке технологического процесса получения продуктов лиофилизации и способы их решения. Так как именно данный способ, по мнению автора, позволяет получать порошки лучшего качества (стабильность, увеличение скорости растворения и др.), он выбран соискателем для получения дисперсных частиц в своей работе. Рассмотрены примеры использования водно-органических растворов лекарственных веществ в качестве растворителей для сублимационной сушки, показаны примеры фазовых диаграмм: легкокипящая жидкость – вода с клатратообразованием. В целом обзор изложен достаточно четко, подробно, но лаконично. Исходя из тщательного анализа литературных данных, соискатель обосновывает необходимость проведения дальнейших исследований.

Во второй главе «Экспериментальная часть» (стр. 35–50) описаны методики получения и изучения быстрозамороженных водно-органических растворов, методики получения и изучения свойств дисперсных порошков. Огромный массив экспериментальных данных получен с привлечением широкого арсенала современных методов исследования.

В третьей главе «Результаты и обсуждения» (стр. 52–103) проведено аргументированное обсуждение результатов исследований, проведенных соискателем для понимания процессов, происходящих при быстром замораживании и последующем нагреве водно-органических растворов лекарственных веществ и наполнителей.

Первоначально рассматриваются модельные системы: NaCl – H₂O (растворенное вещество – растворитель, с гидратообразованием), парацетамол – тетрагидрофуран – вода (растворенное вещество – органический растворитель – вода, с клатратообразованием), а затем уже изучаются искомые системы: глицин – тетрагидрофуран – вода, трет-бутиловый спирт – вода, этиловый спирт – вода, трет-бутиловый спирт – тетрагидрофуран – вода, ибупрофен – 1,4-диоксан – вода, ибупрофен – ацетон – вода методами порошковой рентгеновской дифракции, КР-спектроскопии, термическими методами.

Получение дисперсных форм или композиций соискатель проводит в соответствии со следующей схемой. Сначала выявляется система растворителей, в которой растворяются все необходимые компоненты композиции и/или лекарственное вещество. Проводится анализ фазовой диаграммы выбранной системы растворителей при низких температурах, наличие гидратов или клатратов, характер их плавления, температуры эвтектик. Если необходимых данных нет, то соискатель получает их экспериментально.

Далее проводится выбор концентрационных диапазонов для всех компонентов исходного раствора. Затем изучаются процессы, происходящие при быстром охлаждении и последующем нагреве выбранной системы, определяются температуры основных стадий сушки и получения дисперсных образцов. Полученные порошки изучались комплексом физико-химических методов: РФА, КР-спектроскопия, СЭМ, ДСК. Кроме того, образцы тестировались на разрушающее усилие, определялась динамика их растворения и респирательная фракция, в зависимости от лекарственной формы лекарственного вещества.

Среди наиболее значимых **научных результатов** работы можно выделить следующие:

- получение твердых дисперсных систем на основе β -глицина методом сублимационной сушки быстрозамороженных водно-органических растворов с клатратообразованием;

- принцип формирования твердых дисперсных систем (например β -глицин-сальбутамол): при быстром охлаждении растворов лекарственное вещество – глицин – тетрагидрофуран – вода происходит кристаллизация клатратного гидрата и льда, а растворенные вещества вытесняются в пространство между растущими кристаллитами в аморфном состоянии, затем при повышении температуры глицин кристаллизуется в β -глицин через образование промежуточной X-фазы, а аморфное лекарственное вещество оказывается между кристаллитами β -глицина. При понижении давления клатратный гидрат и лед сублимируются, образуется пористая морфология сферических агломератов;

- выявление возможности сохранения стабильности при нагревании твердых дисперсных систем на основе β -глицина по отношению к фазовому переходу β -глицин \rightarrow α -глицин;

- научное обоснование получения улучшенных динамики растворения и способности к прессованию ибупрофена по сравнению с промышленной субстанцией: образцы ибупрофена из растворов ибупрофен – 1,4-диоксан – вода, ибупрофен – ацетон – вода получены методом сублимационной сушки в виде агломератов частиц размерами 30–100 мкм, состоящие из более мелких плоских (толщиной менее 300 нм) частиц размером от 1 до 10 мкм.

Практическая значимость диссертационной работы видна уже в поставке цели работы и выбранных объектах исследования. Стремление современных фармацевтических компаний уменьшить экономические затраты на разработку новых лекарственных препаратов приводит к необходимости модифицирования свойств уже существующих лекарственных веществ, без изменения их химической структуры. Предложенный в

данной работе подход позволяет получать порошки лекарственных веществ и их фармацевтических композиций с улучшенными свойствами. Образцы сальбутамол – глицин и будесонид – глицин показали существенно большее значение респирабельной фракции около 60 масс. %, чем образцы микронизированных субстанций около 20 масс. % согласно тестам на каскадном импакторе Андерсена. Полученные порошки ибупрофена показали улучшенную способность к прессованию и увеличенную скорость растворения.

Достоверность и надежность полученных результатов и выводов подтверждены совокупностью данных различных физико-химических методов исследования, выбор которых логичен и адекватен поставленным в работе задачам.

Апробация. Результаты работы опубликованы в 6 статьях в российских (список ВАК) и международных научных журналах, доложены на крупных российских и международных конференциях (10 тезисов докладов) и в 2 патентах РФ.

Содержание автореферата полностью отражает основные положения диссертации.

Принципиальных возражений по результатам и содержанию работы нет, однако некоторые вопросы и замечания имеются:

1. В работе имеются незначительные опечатки (например, стр. 108 и др.)
2. В тексте работы используются сокращения, расшифровку которых желательно бы вынести на отдельную страницу, а не только привести по тексту.
3. Некоторые исходные субстанции использовались в виде рацемических смесей (ибупрофен) и это указано при характеристике (стр. 35), а для оптически активного сальбутамола такой характеристики не приведено. Что использовалось в работе, рацемическая смесь, отдельный энантиомер?
4. В фармации используется соль сальбутамола – сульфат или гемисукцинат например, в работе исследуется не солевая форма. Насколько это принципиально при практическом использовании полученных результатов?
5. В тексте диссертации не достаточно уделено внимание обоснованию выбора используемых композиций: лекарственное вещество: глицин, лекарственное вещество : лактоза. Что превалирует химическая или фармацевтическая целесообразность?
6. Почему принципиально важна для фармации форма β -глицина?
7. Возможно ли остаточное содержание органических растворителей в твердых дисперсных системах, полученных методом сублимационной сушки?

Заключение

Отмеченные вопросы и замечания не влияют на общее положительное впечатление от проведенного исследования. Диссертационная работа Богдановой Екатерины Геннадьевны является законченным научным исследованием и имеет важное научное и

практическое значение. В работе решена задача модифицирования свойств твердых образцов сальбутамола, будесонида и ибупрофена путем создания твердых дисперсных систем и дисперсных форм методом сублимационной сушки.

Считаю, что работа «Разработка методов получения дисперсных фаз с использованием клатратообразования в системах «вода – органический растворитель» отвечает требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 24.09.13 № 842) предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Богданова Екатерина Геннадьевна заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.21 – «химия твердого тела».

Заведующий кафедрой органической химии, профессор, д.х.н.,
ФГБОУ ВПО «Алтайский государственный университет», химический факультет
656049 г. Барнаул, пр. Ленина, д. 61,
e-mail: bazarnova@chem.asu.ru
<http://www.asu.ru/>

Базарнова Н.Г.

Подпись Базарновой Н.Г.
Заверяю

Дата 15.09.2014

ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ: начальни
документационного обеспечения

