

Министерство образования и науки Российской Федерации
Федеральное агентство по образованию
ФГБОУ ВПО «Новосибирский национальный исследовательский
государственный университет»

ОТЧЕТ

по теме: «Исследование процессов фазообразования при сублимационной сушке многокомпонентных стекол с целью получения новых улучшенных форм лекарственных препаратов »

Работа выполняется по государственному контракту № 14.740.11.1023 от 23.05.2011 г. в рамках федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 годы, (шифр заявки «2011-1.2.2.-131-004/028(6)»)

Основные результаты, полученные за 2012г.

Руководитель проекта: к.х.н., Огиенко А.Г.
г. Новосибирск, 2013 г.

Классификация лекарственных веществ

Проницаемость: для воздействия на организм лекарственное вещество должно пройти через ряд биологических мембран: кожи, слизистых оболочек (наружное введение), стенки капилляров, клеточных и субклеточных структур. Эти мембраны значительно отличаются по структуре и функциям, имеют различные физико-химические характеристики.

И так все хорошо... Классические объекты :( :(

Класс I	Класс II	Класс III	Класс IV
Растворимость + Проницаемость +	Растворимость - Проницаемость +	Растворимость + Проницаемость -	Растворимость - Проницаемость -



Физическая фармация: улучшение свойств лекарственных препаратов без изменения их химического состава



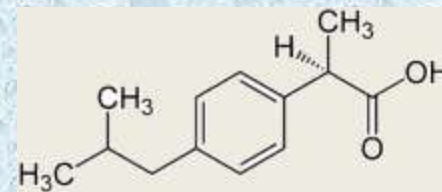
Получение препаратов в высокодисперсной форме (одно из направлений)

Преимущества:

1. «Корректировка» фармакокинетического профиля ЛВ.
2. Уменьшение дозы лекарственного препарата при той же или лучшей эффективности.
3. Уменьшение вредного воздействия на организм.
4. Возможность использования в ингаляционной терапии (размер частиц > 5 мкм).

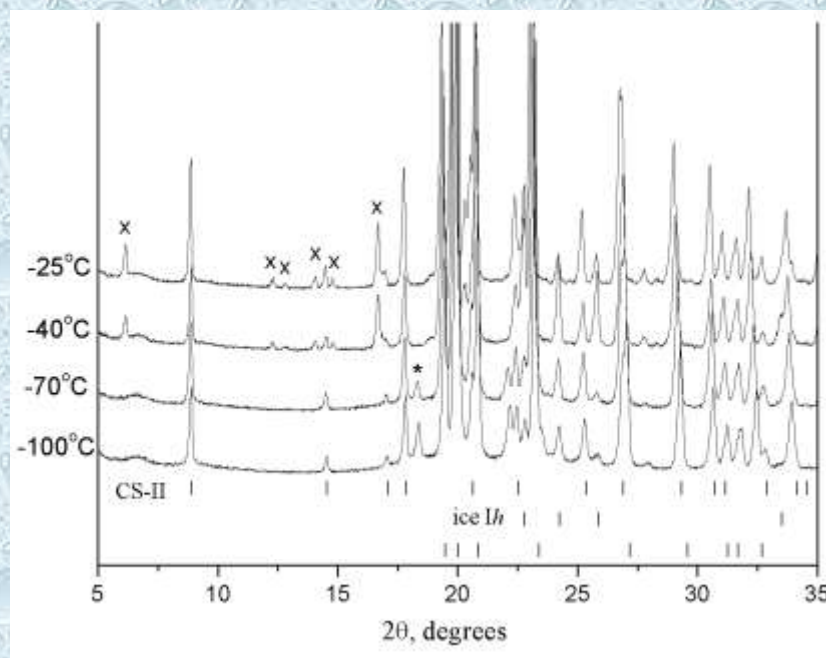
I. Ибупрофен

Класс II
Растворимость -
Проницаемость +



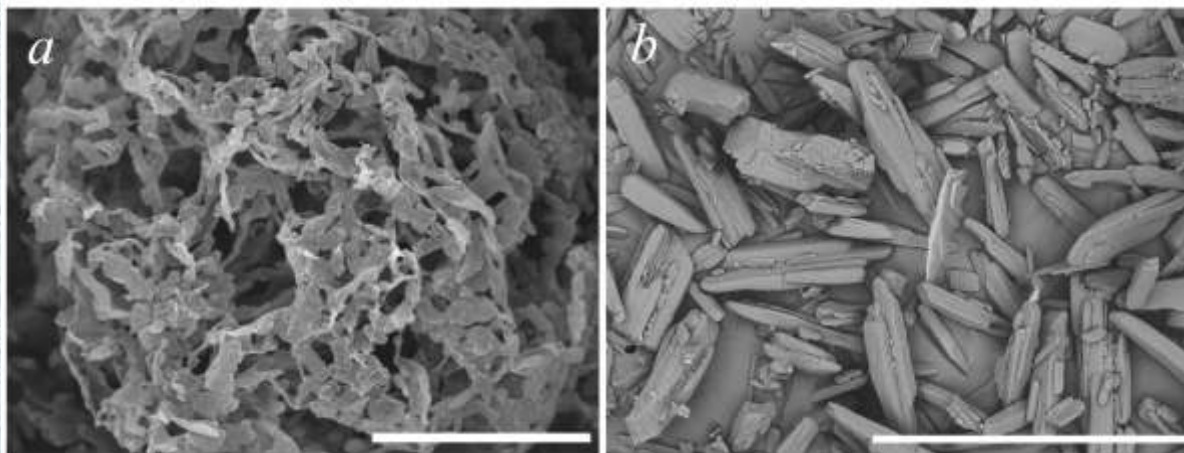
Для препаратов, имеющих в своем составе активный ингредиент II класса ВКС (ибупрофен), высвобождение лекарственного вещества из лекарственной формы является лимитирующей стадией попадания их в системный кровоток. Эти лекарственные вещества являются классическими объектами исследований с целью создания улучшенных лекарственных форм, поскольку именно для них наибольшее значение имеют кристаллическое состояние (полиморфные модификации), размер и морфология частиц субстанции.

**Условия сушки
выбираются на
основании результатов
исследований процессов,
происходящих при
отжиге замороженных
растворов
дифракционными
методами**



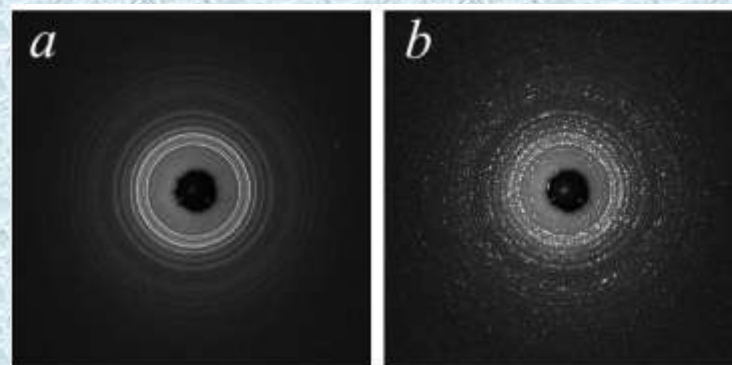
Дифрактограммы замороженного раствора ибупрофена в одной из использованных смесей растворителей при различных температурах. Положения рефлексов гидрата КС-II и льда Ih приведены внизу рисунка.

I. Ибупрофен



Образцы высокодисперсного ибупрофена (a), в сравнении с поликристаллическим образцом исходной субстанции (b). Масштабный отрезок: a - 50 мкм.; b - 500 мкм.

Дифракционный эксперимент, подтверждающий отсутствие преимущественной ориентации кристаллитов в частицах ибупрофена, полученных в данной работе (a, b – дифракционные картины образцов порошка высокодисперсного ибупрофена и исходной субстанции)



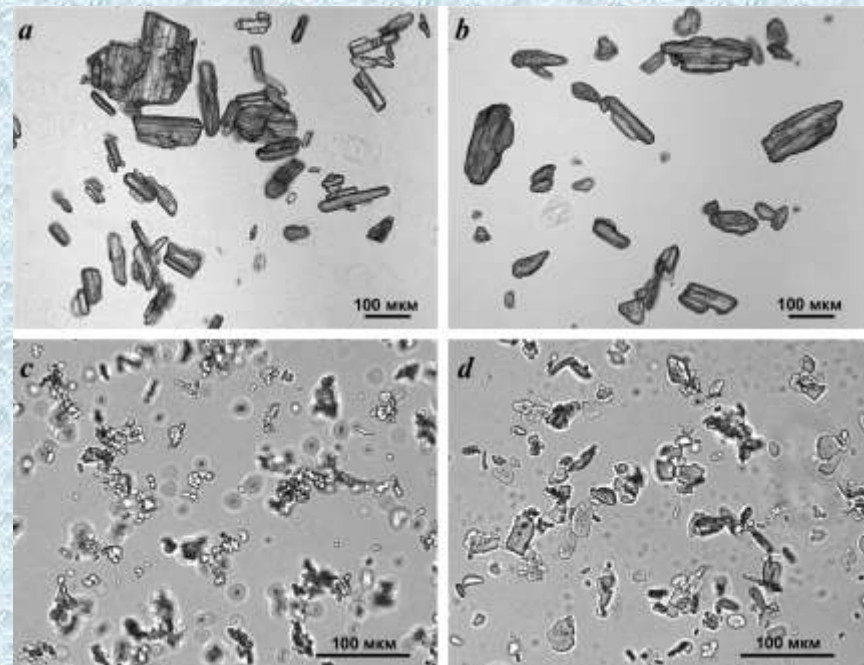
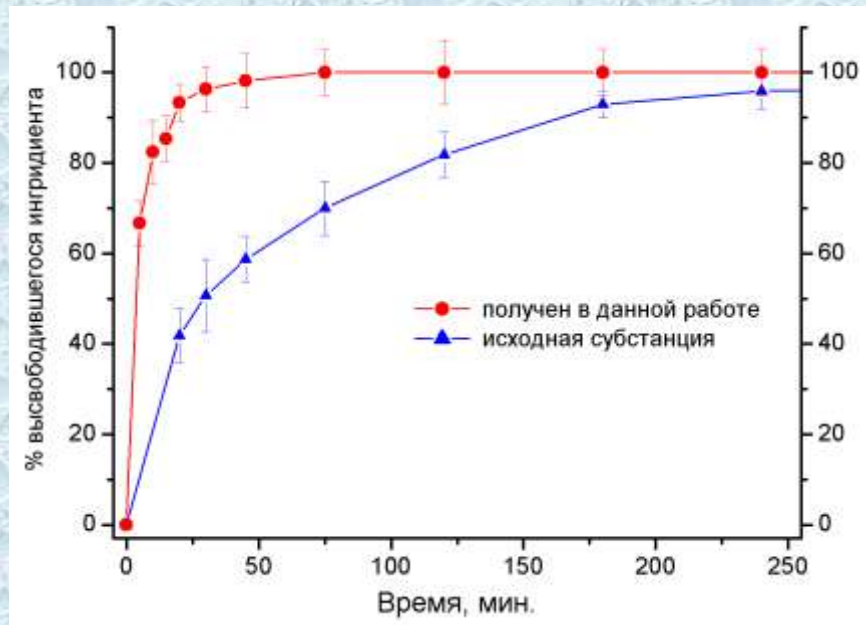
Удельная площадь поверхности (сорбция/десорбция N₂):

Наш препарат – 2,58 0,11 м²/г.

Исходная субстанция – 0,05 0,01 м²/г.

I. Ибупрофен

Разработка нового способа микронизации ибупрофена делает возможным создание быстрорастворимых лекарственных форм в виде порошков или суспензий, что является важным требованием для болеутоляющих и жаропонижающих средств для маленьких детей!!!



Сравнение размеров частиц ибупрофена, содержащихся в лекарственной форме в виде суспензии (продажный препарат) (a), исходной субстанции (b) и образцах высокодисперсного ибупрофена, приготовленных по нашему методу (из различных смесей растворителей) (c - d).

*** Решение о выдаче патента РФ (от 25.03.2013) по заявке № 2012130383 от 17.07.2012 г.**

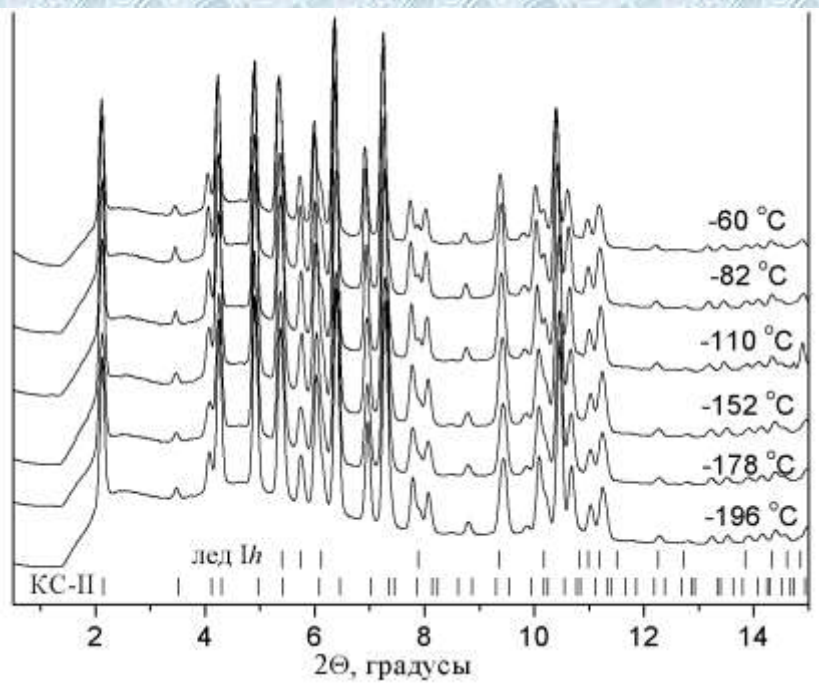
«Способ получения высокодисперсного ибупрофена»

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.

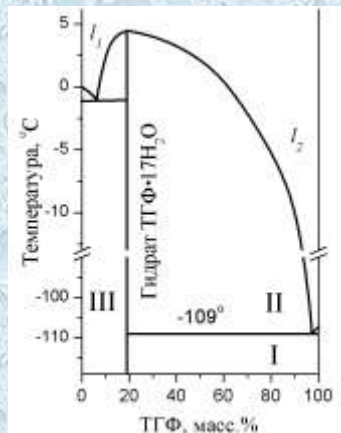
II. Замороженные растворы модельного ЛВ (парацетамол) в системах с клатратообразованием: дифракционные исследования

T: от -196°C , **P:** 1 атм.

4-ая станция ВЭПП-3 КЦП СЦСТИ

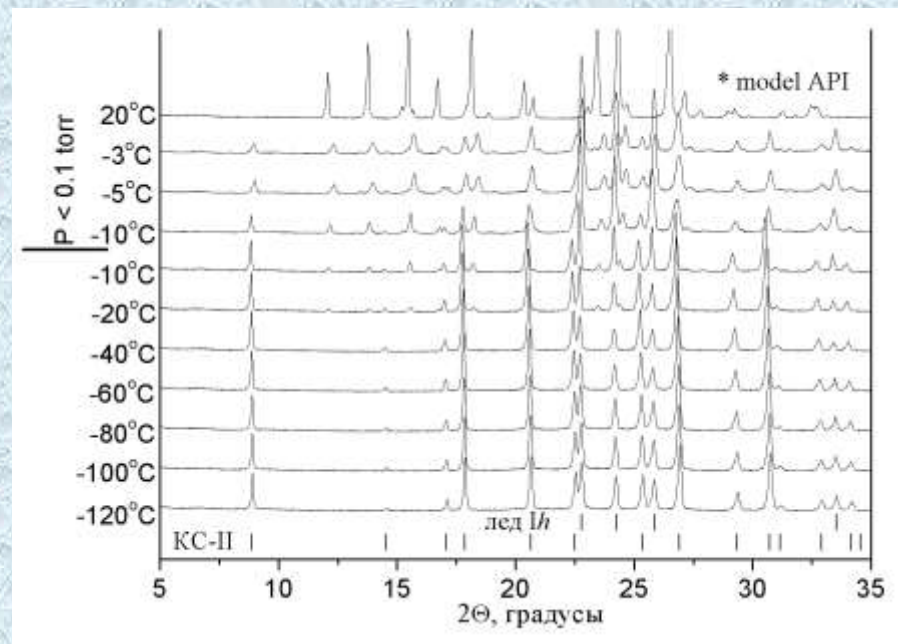


Дифрактограммы замороженного раствора модельного лекарственного вещества в ТГФ-вода (~20 масс. % ТГФ).



T: от -120°C , **P:** моделирование процесса сушки

Bruker D8 Advance с низкотемпературной приставкой TTK 450 Anton Paar

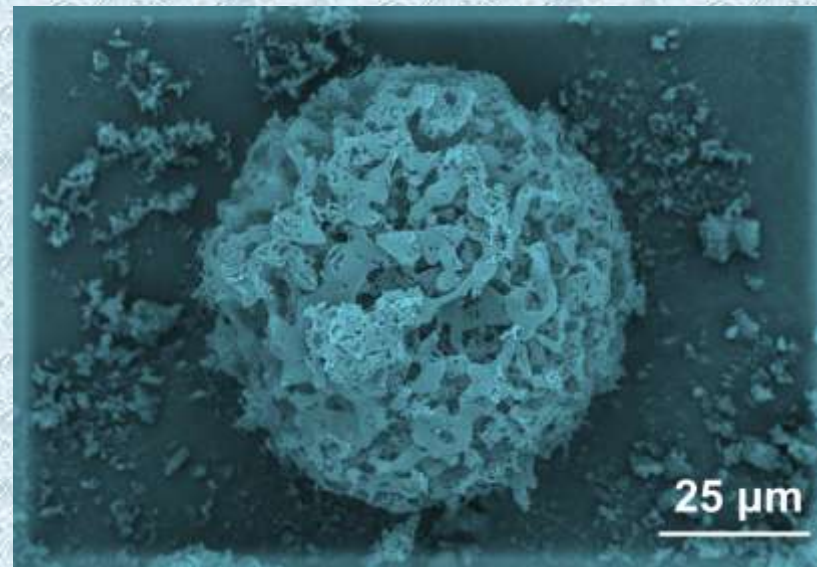


Характеризация новой лекарственной формы модельного ЛВ...

Условия сушки выбраны на основании результатов исследований процессов, происходящих при отжиге замороженных растворов дифракционными методами



*Сравнение насыпных объемов полученного в данной работе высокодисперсного парацетамола и исходной субстанции.
Навески по 1.0 г.*



Агломерат частиц парацетамола в виде шара, получающийся при удалении растворителей сублимацией из замерзших капель

Заключение

Создаваемые по разработанному нами методу высокодисперсные формы лекарственных веществ обладают улучшенными свойствами по сравнению с исходными субстанциями, используемыми при приготовлении лекарственных форм в фармацевтической промышленности. К примеру, происходит существенное улучшение динамики растворения (лекарственный препарат быстрее растворяется), что особенно важно для препаратов группы анальгетиков, а возможность сравнительно простой микронизации лекарственных веществ и создания нанокомпозитов лекарственное вещество— «носитель» чрезвычайно важна для создания лекарственных форм для использования в ингаляционной терапии.

Полученные результаты в настоящее время не имеют аналогов в мировой научной и патентной литературе. Их дальнейшее развитие позволит закрепить за российскими исследователями это направление физической фармации, позволяющее существенно улучшить технологии приготовления лекарственных форм, и может быть полезным при планируемом развитии фармацевтической промышленности России.

Список публикаций за 2012-2013 гг.

Патенты и заявки

1. Патент РФ № 2465892 «Способ получения высокодисперсного мелоксикама». Оpub. 10.11.12. Бюл. №31.
Мызь С.А., Огиенко А.Г., Болдырева Е.В., Болдырев В.В., Манаков А.Ю., Шахтшнейдер Т.П., Юношев А.С., Туманов Н.А., Стопорев А.С.
2. Решение о выдаче патента РФ (от 25.03.2013) по заявке № 2012130383 от 17.07.2012 г.
«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.

Публикации

1. A.G. Ogienko, E.V. Boldyreva, V.V. Boldyrev, A.Y. Manakov, S.A. Myz, A.A. Ogienko, E.G. Zevak, A.S. Yunoshev
“Design of new drug forms by cryo-nanotechnologies”
Journal of Physics: Conference Series, 2012, 345, 012044
2. Огиенко А.Г., Болдырева Е.В., Манаков А.Ю., Мызь С.А., Огиенко А.А., Юношев А.С., Зевак Е.Г., Кутаев Н.В., Красников А.А.
«Получение высокодисперсных форм лекарственных препаратов с использованием сублимационной сушки замороженных растворов в системах клатратообразованием»
Доклады Академии Наук, 2012, том 444, №5, с.514-518.
3. Огиенко А.Г., Зевак Е.Г., Огиенко А.А., Мызь С.А.
«В ингаляторе – «нано»»
Наука из первых рук, 2012, 45, с. 108-111.
4. N. V. Surovtsev, S. V. Adichtchev, V. K. Malinovsky, A. G. Ogienko, V. A. Drebuschak, A.Yu. Manakov, A.I. Ancharov, A.S. Yunoshev, E. V. Boldyreva
“Glycine phases formed from frozen aqueous solutions, revisited”
Journal of Chemical Physics., 2012, 137(6): 065103.
5. Огиенко А.Г., Болдырева Е.В., Манаков А.Ю., Зевак Е.Г., Огиенко А.А., Мызь С.А., Анчаров А.И., Юношев А.С., Шинкоренко М.П., Ильдяков А.В.
«Применение порошковой дифракции *in situ* для исследования процессов, происходящих при отжиге замороженных растворов в системах клатратообразованием в работах по созданию высокоэффективных лекарственных форм нового поколения»
ИЗВЕСТИЯ РАН. СЕРИЯ ФИЗИЧЕСКАЯ, 2013, том 77, № 2, с. 153–157.
6. Огиенко А.А., Мызь С.А., Болдырева Е.В., Зевак Е.Г., Огиенко А.Г., Манаков А.Ю., Анчаров А.И., Кучумов Б.М., Красников А.А.
«Применение сканирующей электронной микроскопии в работах по дизайну лекарственных форм нового поколения»
ИЗВЕСТИЯ РАН. СЕРИЯ ФИЗИЧЕСКАЯ. Принято к печати.