

# Uus teadusdoktor Kristian Semjonov

## VEES HALVASTI LAHUSTUVA INDOMETATSIINI TAHKETE DISPERSIOONIDE VALMISTAMINE FARMATSEUTILISEL EESMÄRGIL SULAMI KIIRJAHUTAMISEL JA SULAMI ELEKTROSPINNIMISEL

26. oktoobril 2018 kaitses Kristian Semjonov farmaatsia filosoofia-doktori väitekirja „Vees halvasti lahustuva indometatsiini tahkete dispersioonide valmistamine farmatseutilisel eesmärgil sulami kiirjahutamisel ja sulami elektrosppinnimisel“ (*Development of pharmaceutical quench-cooled molten and melt-electrospun solid dispersions for poorly water-soluble indometacin*). Väitekirja juhendajad olid professor Jyrki Heinämäki, dotsent ja vanemteadur Karin Kogermann ning vanemteadur Ivo Laidmäe Tartu Ülikooli farmaatsia instituudist. Oponeeris professor Ingunn Tho Oslo Ülikoolist matemaatika ja loodusteaduste instituudi farmaatsiaosakonnast.

Kirjanduse andmetel klassifitseeritakse 40% turustatud ja 75% väljatöötamise või tootmise faasis olevatest raviainetest vees halvasti lahustuvateks. Uudsed ravimvormide valmistamise strateegiad, abiained ja tootmise meetodid võimaldavad parandada raviainete vesilahustuvust, lahustumiskiirust ja seega biosaadavust organismis. Tahked dispersioonid on üks traditsiooniline viis ja tehnoloogia, kuidas valmistada vees halvasti lahustuva- test raviainetest uusi ravimvorme ja ravimpreparaate. Selle tehnoloogia eelised on hästi dokumenteeritud ning nii saadud turustatud ravimite arv aina suureneb.

Doktoritöös valmistati erinevate meetoditega amorfsed tahked dispersioonid Soluplus®-i ja ksülitooliga, et parandada raviaine (indometatsiini) lahustumiskiirust ja tema amorfse vormi stabiilsust. Tahked dispersioonid valmistati sulami kiirjahutamise meetodil. Uudse lähenemisena kasutati tahkete dispersioonide valmistamiseks sulami elektrosppinnimise meetodit, mida võib käsitleda traditsioonilise sulami kiirjahutamise meetodi edasiarendusena. Uuriti põhjalikult valmistatud pulbrite ja sulami elektrosppinnimise teel saadud fiibrise füsikokeemilisi omadusi. Peamiseks uurimisküsimuseks oli välja selgitada muutused raviaine lahustumiskiiruses ja füsikokeemilises stabiilsuses võrreldes raviaine käitumist puhta raviaine ning raviaine ja abiaine(te) füüsikaliste segudega.

Sulami kiirjahutamise teel saadud indometatsiini segud erinevate abiainetega näitasid olulisi erinevusi molekulaarse, osakese ja pulbri taseme omadustes, mis oluliselt mõjutasid ka nende segude füüsikalist stabiilsust. In vitro dissoolutsioonikatsete tulemused näitasid, et tahketest dispersioonidest ja füüsikalistest segudest vabanevad raviained, sõltuvalt abiaimest, pH 6,8 juures. Kiireim raviaine vabanemine ja lahustumine toimus raviaine tahketest dispersioonidest koos Soluplus®-iga, mis tuli eeskätt nende



segude paremast märgumisest ja indometatsiini väljakristalliseerimise inhibeerimisest. Ksülitool on vees kergesti lahustuv polüalkohol, parandades lahustumiskiirust parema märgumisprotsessi ja hüdrofiilse vesikeskkonna abil. Sulami elektrosppinnimise teel valmistatud raviainega fiibrid olid füüsikalise stabiilsed ja tagasid raviaine kiire vabanemise.

Kokkuvõtvalt, sulami elektrosppinnimist võib käsitleda alternatiivina traditsioonilistele või modifitseeritud tahkete dispersioonide valmistamise meetoditele nagu sulami kiirjahutamine või kuum-sulatusekstrusioon, parandamaks raviainete lahustumiskiirust ja seega vees halvasti lahustuvate raviainete biosaadavust.