

В диссертационный совет Д 501.001.49  
при Химическом факультете  
Московского государственного  
университета имени М.В. Ломоносова

### **ОТЗЫВ**

**официального оппонента** на диссертацию **Задымовой Натальи Михайловны** на тему: «Жидкофазные дисперсные системы как основа микрогетерогенных полимерных матриц для трансдермальной доставки лекарств», представленную на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.11 – коллоидная химия

Сохранение и восстановление здоровья людей являются главными условиями не только полноценной жизни, но и служат базисом благоприятного социально-экономического развития общества в целом, поэтому совершенствование лекарственных форм приобретает большое значение. Трансдермальная доставка, при которой лекарство поступает через кожу в кровеносную систему и далее к больному органу в течение длительного времени (1–7 суток) с терапевтически обоснованной скоростью, имеет ряд преимуществ по сравнению традиционными способами введения лекарства в организм. Лечение при помощи трансдермальных пластырей является удобным и безболезненным, повышает биодоступность лекарства, поскольку исключает его потери за счет разложения в полости рта, в желудочно-кишечном тракте и в печени, снижает риск побочных эффектов, позволяет легко варьировать дозу и длительность применения. Любой пациент, страдающий хроническим заболеванием, конечно, предпочтет трансдермальный пластырь многочисленным таблеткам, уколам или капельницам.

В настоящее время проблема трансдермальной доставки плохо растворимых в воде лекарств, которые преобладают в современной медицине и фармацевтике, пока не нашла адекватного решения, поскольку проникновение липофильных лекарственных веществ в гидрофильные слои кожи, где располагаются кровеносные капилляры, крайне затруднено. Существующие подходы, основанные на применении расплавов или растворов лекарств (как правило, в неполярных растворителях), пригодны для трансдермальной доставки лишь узкого круга препаратов. Поэтому можно с уверенностью констатировать, что диссертация Н.М. Задымовой, которая посвящена разработке коллоидно-химических принципов конструирования микрогетерогенных полимерных матриц трансдермального назначения на основе эмульсий различного типа, содержащих

водорастворимые формы липофильных лекарств, несомненно, является **актуальной в научном и практическом аспектах.**

В работе исследованы гидрофобные лекарства (фелодипин и амлодипин), регулирующие кровяное давление. Кроме того, в рамках предложенной автором концепции на примере лизоцима, обладающего бактерицидным и иммуномодулирующим действием, решается задача доставки на поверхность кожного покрова терапевтически важных белков при сохранении их ферментативной активности, что также является очень **актуальной** проблемой.

Диссертация состоит из введения, 8 глав, заключения, выводов и списка литературы. Работа изложена на 273 страницах, содержит 120 рисунков и 42 таблицы, библиография включает 449 ссылок.

Во **введении** четко сформулирована основная цель работы, связанная с разработкой фундаментальных аспектов применения эмульсий различной морфологии в качестве основы полимерных микрогетерогенных матриц медицинского назначения. Обоснованы актуальность и новизна намеченной цели, а также сформулированы обусловленные данной целью конкретные коллоидно-химические задачи, которые представляют самостоятельный научный и практический интерес, но до настоящего времени оставались нерешенными.

В обзоре литературы (**глава 1**) обсуждены факторы, определяющие эффективность трансдермальной доставки лекарств, а именно: строение кожи, закономерности массопереноса различных веществ через кожный барьер, представляющий собой совокупность мембран с различной проницаемостью, свойства лекарств и усилителей проницаемости кожи, типы пластырей, их достоинства и недостатки. Обоснована перспективность трансдермальных пластырей микрорезервуарного типа, информация о которых крайне скудна. В обзоре отражено также современное состояние исследований в области двойных эмульсий масло<sub>1</sub>/вода/масло<sub>2</sub>, представляющих интерес для данной работы. Констатируется, что до настоящего времени не зафиксировано случаев получения кинетически стабильных обратных и двойных эмульсий, содержащих обязательные для трансдермальной доставки компоненты, отсюда нет и попыток применения таких эмульсий в качестве основы микрогетерогенных адгезивных полимерных матриц. Это подтверждает новизну главной цели и конкретных задач работы.

Следует отметить высокий экспериментальный уровень рецензируемой диссертации, в которой использованы методы статического и динамического рассеяния света, УФ-спектроскопии, турбидиметрии, тензиометрии,



рефрактометрии, реологии, оптической микроскопии, атомно-силовой микроскопии, сканирующей электронной микроскопии, оценки ферментативной активности белков, а также определения диффузионного массопереноса лекарств через модельные мембраны и кожу человека (*in vitro*), описанные в **главе 2**. В этой же главе обоснован выбор объектов исследования и приведены их необходимые характеристики.

В **главах 3–8** последовательно решаются **конкретные задачи**, поставленные диссертантом, имеющие несомненную научную новизну. Так, в **главе 3** при сочетании комплекса экспериментальных методов и разработанных в диссертации теоретических подходов получена всесторонняя информация о структуре и свойствах мицелл неионогенного ПАВ (НПАВ) Твин 80 с солюбилизированным лекарством и усилителем проницаемости кожи. Для смешанных двух- и трехкомпонентных мицелл изучены числа агрегации компонентов, локализация солюбилизаторов, степень гидратации мицелл, коэффициенты диффузии, способность транспортировать лекарство и усилитель проницаемости.

Показано, что диффузия трехкомпонентных мицелл определяет скорость массопереноса активных компонентов в водной среде. Обнаружено повышение эффективности массопереноса лекарства (фелодипина и амлодипина) мицеллами НПАВ в присутствии усилителя проницаемости кожи (глицерилмоноолеата или глицерилмонолаурата), установлены механизмы этого эффекта, зависящие от способности усилителя проницаемости встраиваться в мицеллы. Показано, что растворимость обоих лекарств в исследованных мицеллярных системах возрастает с ростом концентрации мицеллообразующего НПАВ и может превышать растворимость лекарства в воде на 1–3 порядка и более. Эти данные позволяют прогнозировать эффективные для доставки липофильных лекарств составы эмульсий различной морфологии, водная фаза которых содержит смешанные мицеллы, что используется в дальнейших главах диссертации.

В **главе 4** определены условия самопроизвольного образования микроэмульсий масло/вода, относящихся к IV типу по классификации Винзора, содержащих обязательные для трансдермального применения компоненты и пониженные концентрации стабилизаторов. Изучены свойства этих термодинамически устойчивых жидкофазных нанодисперсных систем, показана их высокая солюбилизационная емкость по отношению к обоим исследованным лекарствам, превышающая солюбилизационную емкость мицеллярных систем, а также экспериментально подтверждена эффективность полученных микроэмульсий при мембранном и

трансдермальном массопереносе липофильных лекарств. Таким образом, в главе 4 успешно решена задача получения микроэмульсий оптимальных составов с инкорпорированными лекарствами, что является первым этапом на пути создания микрогетерогенных полимерных адгезивных матриц при практическом отсутствии затрат энергии.

**Глава 5** посвящена установлению механизмов разрушения миниэмульсий углеводород/вода с целью ингибирования этих процессов и получения стабильных высококонцентрированных миниэмульсий, пригодных для инкорпорирования липофильных лекарств и гидрофильных терапевтически важных белков. В этой главе подтверждена ключевая роль оствальдова созревания (т.е. изотермической перегонки) в деградации субмикронных эмульсий гептан/вода. Обнаружено ингибирующее действие компонентов (необходимых для трансдермальной доставки липофильных лекарств) на оствальдово созревание миниэмульсий гептан/вода. Показано, что гидрофильные поверхностно-активные стабилизаторы (Твин 80 и гидроксипропилцеллюлоза) замедляют изотермическую перегонку в соответствии с уравнением Лившица–Слезова–Вагнера. Автором впервые описан механизм торможения изотермической перегонки при введении в дисперсную фазу миниэмульсий липофильной поверхностно-активной добавки (фелодипин, глицерилмоноолеат), которая растворима в водной дисперсионной среде меньше, чем основной компонент дисперсной фазы – гептан. Разработанные стабильные прямые миниэмульсии с высоким содержанием дисперсной фазы пригодны для инкорпорирования как липофильного лекарства в дисперсную фазу, так и гидрофильного белка в дисперсионную среду.

**Глава 6** посвящена обоснованию (на основе реологических исследований) выбора дисперсионной среды для получения стабильных обратных вода/масло и двойных масло<sub>1</sub>/вода/масло<sub>2</sub> эмульсий. Исследованы растворы полимеров в органических растворителях, относящихся к категории адгезивов, чувствительных к давлению: смесь полибутена и полиизобутиленов в гептане, а также смесь полиакрилатов в этилацетате. Реологические свойства определены в режимах стационарного течения, ползучести и динамическом (осцилляционном). Показано, что концентрированные растворы ( $C > 34$  масс. %) обоих полимерных адгезивов демонстрируют вязкоупругое поведение, обусловленное формированием флуктуационной сетки зацеплений между макромолекулами, что позволяет классифицировать эти растворы как вязкоупругие жидкости и



прогнозировать перспективность их применения в качестве дисперсионной среды обратных и двойных эмульсий.

В главе 7 исследуются и теоретически интерпретируются свойства эмульсий различных типов, полученных при инкорпорировании коллоидных систем с водной дисперсионной средой (описанных в главах 3–5) в растворы полимерных адгезивов, обладающих вязкоупругими свойствами, а также ультрамикрогетерогенных полимерных матриц, формируемых из этих эмульсий и пригодных для трансдермальной доставки исследуемых лекарств.

Глава 8 демонстрирует универсальность эмульсионной концепции, показана ее эффективность для создания полимерных матриц для доставки гидрофильного белка лизоцима к поверхности кожи с сохранением его ферментативной активности (бактерицидные пластыри): на основе прямых эмульсий – для экспрессной доставки молекул белка, а на основе двойных эмульсий – для пролонгированной.

**Заключение и выводы** подводят итоги диссертационного исследования, заявленная цель которого достигнута, благодаря эффективному решению поставленных конкретных задач.

В качестве **замечаний** по диссертационной работе Н.М. Задымовой можно отметить следующее:

1. Неправомерно применение «модели Бюргерса» (комбинация моделей Максвелла и Кельвина-Фойхта) для систем, в которых заведомо не может быть упругой деформации. Именно пружина в модели Максвелла моделирует гуковскую упругость, которой в растворах и в эмульсиях просто нет.
2. Не приведены данные о проверке применимости и эффективности полученных пластырей в медицинских учреждениях.
3. Число сокращений различных терминов настолько велико, что сильно затрудняет восприятие работы.

Сделанные замечания не меняют общего положительного мнения о представленной диссертации, результаты, научные положения, заключение и выводы которой глубоко обоснованы, достоверны и обладают новизной. Диссертация выполнена на высоком экспериментальном уровне, имеет теоретическую и практическую значимость и представляет собой законченную фундаментальную работу на чрезвычайно актуальную тему.

Таким образом, диссертация Н.М. Задымовой является научно-квалификационной работой, в которой на основе детального анализа механизмов стабилизации и свойств эмульсий различной морфологии обоснована новая коллоидно-химическая концепция, позволившая

разработать микрогетерогенные полимерные матрицы для трансдермальной доставки липофильных лекарств, а также для доставки к поверхности кожи гидрофильных белков без потери ферментативной активности. Совокупность выполненных автором исследований, полученных результатов, имеющих научную и практическую значимость, и разработанных теоретических положений можно квалифицировать как научное достижение в области коллоидной химии, имеющее перспективы практического применения.

Автореферат дает полное представление о материалах и выводах диссертационного исследования Н.М. Задымовой, результаты которого прошли достаточную апробацию на представительных международных и всероссийских конференциях, что подтверждается 32 тезисами докладов. Опубликованные в рецензируемых российских и международных изданиях многочисленные работы достаточно полно отражают содержание диссертации Н.М. Задымовой и отвечают критериям ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации. Публикации за 2008–2013 гг. вошли в цикл работ В.Г. Куличихина, Н.М. Задымовой, С.В. Антонова «Микрогетерогенные полимерные матрицы медицинского назначения на основе эмульсий различной структуры», удостоенный в 2013 г. премии имени П.А. Ребиндера Президиума Российской академии наук в области коллоидной химии и химии поверхностных явлений.

Можно заключить, что диссертационное исследование «Жидкофазные дисперсные системы как основа микрогетерогенных полимерных матриц для трансдермальной доставки лекарств» соответствует всем критериям для докторских диссертаций, изложенным в «Положении о порядке присуждения ученых степеней», утвержденном постановлением правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года (пункты 9–14). Автор представленной диссертации, Задымова Наталья Михайловна, заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.11 – коллоидная химия.

Доктор химических наук, профессор  
Московского государственного университета  
тонких химических технологий  
имени М.В. Ломоносова,  
заслуженный деятель науки и техники РФ

/В.Н. Кулезнев/

Подпись В.Н. Кулезнев  
Удостоверен  
Ученый секретарь  
МИТХТ им. М.В. Ломоносова

