

На правах рукописи



Задымова Наталья Михайловна

**ЖИДКОФАЗНЫЕ ДИСПЕРСНЫЕ СИСТЕМЫ КАК ОСНОВА
МИКРОГЕТЕРОГЕННЫХ ПОЛИМЕРНЫХ МАТРИЦ
ДЛЯ ТРАНСДЕРМАЛЬНОЙ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ**

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
доктора химических наук
по специальности 02.00.11 – коллоидная химия

Москва – 2014

Работа выполнена в ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», химический факультет, кафедра коллоидной химии

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Деркач Светлана Ростиславовна
(ФГБОУ ВПО «Мурманский
государственный технический университет»)

доктор химических наук, профессор
Зуев Юрий Федорович
(ФГБУН «Казанский институт биохимии и
биофизики», Казанский научный центр РАН)

доктор химических наук, профессор
Кулезнев Валерий Николаевич
(ФГБОУ ВПО «Московский
государственный университет тонких
химических технологий имени М.В.
Ломоносова (МИТХТ)»)

Ведущая организация ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский
государственный университет»

Защита состоится «25» апреля 2014 года в 15.00 час. на заседании диссертационного совета Д 501.001.49 при Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова по адресу: Москва, ГСП-1, 119991, Ленинские горы, дом 1, строение 3, ауд. 446.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке МГУ имени М.В. Ломоносова по адресу: Москва, Ломоносовский просп., дом 27.

С авторефератом диссертации можно ознакомиться на сайте ВАК <http://www.vak.ed.gov.ru> и на сайте Химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова <http://www.chem.msu.ru>

Отзывы на автореферат высылать по адресу: Москва, ГСП-1, 119991, Ленинские горы, дом 1, строение 3, Ученому секретарю диссертационного совета Д 501.001.49 Богдановой Ю.Г.

Автореферат разослан «25» марта 2014 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета Д 501.001.49
кандидат химических наук, доцент



/Богданова Ю.Г./

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Разработка новых лекарственных форм, повышающих биодоступность и эффективность действия уже имеющихся лекарств (Лк), которая позволяет существенно сократить сроки и расходы по сравнению с внедрением новых препаратов, приобрела в последние десятилетия несомненную практическую и научную значимость. К новым эффективным лекарственным формам принадлежат трансдермальные пластыри (ТП), способные обеспечить контролируемое поступление Лк через кожу в кровоток с терапевтически оптимальной скоростью в течение длительного времени (до 7 суток). Использование ТП безболезненно и удобно, исключает потери, сопряженные с метаболизмом в желудочно-кишечном тракте и печени, позволяет варьировать дозы и прекращать лечение в любой момент. Для больных с хроническими заболеваниями такой способ лечения особенно показан.

В большинстве случаев главной составной частью ТП является полимерная пленка (матрица), обладающая хорошей адгезией к коже, содержащая Лк в молекулярной (реже диспергированной) форме, усилитель проницаемости кожи (УП) и различные функциональные добавки. Как правило, полимерные матрицы получают на основе расплавов или растворов, когда Лк и адгезив присутствуют в одной и той же фазе (обычно липофильной). Такие ТП подходят для препаратов с оптимальным гидрофильно-липофильным балансом, но неэффективны для липофильных Лк с низкой растворимостью в воде, диффузионный массоперенос которых в глубокие слои кожи («живой» эпидермис и гидрофильную дерму, в которой расположены кровеносные капилляры) затруднен, что снижает биодоступность препаратов. Именно липофильные Лк преобладают в фармакологии и медицине, однако проблема их низкой биодоступности в настоящее время далека от решения и требует новых научно-обоснованных подходов. Поэтому разработка ультрамикроретерогенных полимерных матриц для трансдермальной доставки липофильных Лк на основе жидкофазных дисперсных систем, включающих воду, приобрела несомненную актуальность.

Применение белков, обладающих бактерицидным, противовоспалительным и иммуномодулирующим действием, в качестве лекарственных веществ вызывает повышенный интерес в последние годы. Сохранение ферментативной активности – одна из основных задач при их

практическом использовании. Высокая молекулярная масса белков исключает возможность трансдермального массопереноса в условиях пассивной диффузии. Вместе с тем, создание полимерных матриц для доставки важных в терапевтическом отношении белков к поверхности поврежденного в результате различных заболеваний кожного покрова с сохранением их ферментативной активности является актуальной задачей, решение которой должно базироваться на фундаментальных исследованиях в области коллоидной химии.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время насчитывается лишь несколько исследований, посвященных применению эмульсий для получения гидрофобных полимерных матриц, содержащих инкорпорированные микродомены («микрорезервуарный» тип ТП), представляющие собой жидкое Лк или его раствор в органическом растворителе, способном усиливать проницаемость кожи. Перспективность таких разработок очевидна, поскольку ТП такого дизайна компактны, исключают возможность передозировки и расширяют круг Лк для трансдермальной доставки. Однако содержание в матрице органических растворителей может вызывать раздражение и аллергические реакции кожи.

Разработок и исследований, посвященных применению жидкофазных дисперсных систем, содержащих воду, которая является безопасным и одним из самых эффективных усилителей проницаемости кожи, для получения микрогетерогенных полимерных адгезивных матриц для трансдермальной доставки липофильных Лк и кожного бактерицидного применения в случае гидрофильных белков до настоящего времени не проводилось.

Цель работы

Разработка коллоидно-химических основ получения микрогетерогенных полимерных матриц различной морфологии для трансдермальной доставки липофильных Лк, а также для доставки к поверхности кожи гидрофильных белков без потери ферментативной активности, исходя из детального анализа механизмов формирования, стабилизации, особенностей структурообразования, а также физико-химических свойств жидкофазных дисперсных систем – премиксов таких матриц.

Для достижения цели работы решались следующие задачи:

1. Разработка экспериментальных и теоретических подходов для оценки эффективности мицелл неионогенных ПАВ (НПАВ) в качестве

носителей липофильных лекарств и усилителей проницаемости кожи в водной среде на основе изучения свойств двух- и трехкомпонентных мицелл (НПАВ+УП, НПАВ+Лк, НПАВ+УП+Лк);

2. Определение условий самопроизвольного образования и свойств макроскопически однофазных прямых микроэмульсий (МЭ), содержащих необходимые для трансдермального применения компоненты;
3. Установление механизмов разрушения миниэмульсий углеводород/вода с целью ингибирования этих процессов и получения стабильных высококонцентрированных миниэмульсий, пригодных для инкорпорирования липофильных Лк и гидрофильных терапевтически важных белков;
4. Оптимизация составов дисперсионных сред разрабатываемых обратных и двойных эмульсий на основе комплексного исследования реологических свойств растворов липофильных полимеров (адгезивов) в соответствующих неполярных растворителях;
5. Установление факторов агрегативной устойчивости эмульгированных микроэмульсий и двойных масло₁/вода/масло₂ (M₁/V/M₂) эмульсий, содержащих обязательные компоненты трансдермальных систем;
6. Установление взаимосвязи типа эмульсий, структурной организации полученных на их основе полимерных матриц и особенностей выделения липофильных лекарств и бактерицидного белка в модельных экспериментах на мембранах и коже (in vitro).

Научная новизна

- Предложен новый подход к получению микрогетерогенных полимерных адгезивных матриц для трансдермальной доставки Лк на основе эмульсий различного типа, включая эмульгированные МЭ и двойные M₁/V/M₂ эмульсии.
- Впервые получена всесторонняя информация о структуре и свойствах мицелл НПАВ с солюбилизированными Лк и УП: числах агрегации компонентов, локализации солюбилизаторов, степени гидратации мицелл, коэффициентах диффузии, размерах, способности транспортировать Лк и УП в водной среде.

- Впервые обнаружено повышение эффективности массопереноса Лк мицеллами НПАВ в присутствии УП, установлены механизмы этого эффекта, зависящие от способности УП встраиваться в мицеллы.
- Получена новая информация о бимодальном распределении частиц дисперсной фазы по размерам в макроскопически однофазных прямых микроэмульсиях с пониженным содержанием НПАВ, все компоненты которых способны увеличивать проницаемость кожи. Это подтверждает существование в МЭ двух типов самоорганизованных структурных форм (прямых мицелл и наноразмерных капель масляной фазы). Показана эффективность разработанных МЭ при мембранном и трансдермальном массопереносе липофильных Лк.
- Обнаружено ингибирующее действие компонентов (необходимых для трансдермальной доставки липофильных Лк) на оствальдово созревание (ОС) – ключевую причину деградации субмикронных эмульсий гептан/вода. Показано, что гидрофильные поверхностно-активные стабилизаторы (НПАВ и полимер) ингибируют ОС.
- Впервые описан механизм ингибирующего действия липофильных добавок (УП, Лк) в дисперсную фазу, которые уменьшают межфазную энергию на границе капля/среда и растворимость которых в дисперсионной среде ниже растворимости основного компонента.
- Установлены факторы агрегативной устойчивости впервые полученных эмульгированных микроэмульсий и двойных $M_1/V/M_2$ эмульсий, содержащих обязательные компоненты трансдермальных систем, включая полимеры. Эмульгированные МЭ и двойные эмульсии (ДЭ) впервые использованы в качестве основы полимерных адгезивных матриц различной морфологии: от микрорезервуарной до мозаичной, характеризующейся наличием микрообластей различной полярности.

Научная и практическая значимость работы

- Предложенные новые подходы к формированию микрогетерогенных полимерных матриц на основе жидкофазных дисперсных систем различного типа для трансдермальной доставки липофильных лекарств в биодоступной форме, а также для доставки к поверхности кожи гидрофильного бактерицидного белка без потери ферментативной активности, могут быть использованы на практике при производстве медицинских пластырей.

- Полученная информация о числах агрегации компонентов двух- и трехкомпонентных мицелл позволяет прогнозировать растворимость и кинетику массопереноса активных компонентов (Лк и УП) в водных мицеллярных растворах НПАВ и рассчитывать (а не подбирать эмпирически) оптимальные составы при разработке систем для трансдермальной доставки лекарств.
- Предложенные способы ингибирования ОС могут быть полезны для получения стабильных субмикронных эмульсий различного функционального назначения (для фармакологии, косметологии, пищевой промышленности и т.п.).
- На основе прямых эмульсий разработаны полимерные матрицы с инкорпорированным белком, которые могут быть использованы для экспрессной доставки молекул белка (бактерицидные пластыри), а также в качестве темплатов для формирования нанокристаллов белка. Это представляет интерес как для медицинских целей, поскольку кристаллическая форма лучше, чем аморфная или растворенная, сохраняет физические и химические свойства, так и для детального исследования структуры белков. На основе ДЭ получены матрицы для пролонгированной доставки бактерицидного белка к поверхности кожи при сохранении его ферментативной активности.

Методология и методы исследования

В работе использовали комплекс физико-химических методов исследования: УФ-спектроскопия, статическое и динамическое рассеяние света, сканирующая электронная микроскопия, атомно-силовая микроскопия, оптическая микроскопия с использованием поляризованного и неполяризованного света, прецизионная тензиометрия, рефрактометрия, реология (в осцилляционном режиме, при стационарном течении, в режиме ползучести и восстановления). Разработана методика прецизионной турбидиметрии для определения растворимости липофильных Лк в воде и растворах НПАВ. Используются методики оценки ферментативной активности белков, а также определения диффузионного массопереноса Лк через модельные мембраны и кожу (*in vitro*).

Положения, выносимые на защиту

1. Новый подход к созданию микрогетерогенных полимерных матриц для трансдермальной доставки липофильных Лк, а также для

доставки к поверхности кожи глобулярных белков без потери ферментативной активности, на основе жидкофазных дисперсных систем различной морфологии.

2. Разработанные экспериментальные и теоретические подходы к изучению комплекса свойств смешанных мицелл НПАВ, в том числе их способности транспортировать Лк и УП кожи в водной среде.
3. Свойства макроскопически однофазных прямых микроэмульсий, содержащих необходимые для трансдермального применения компоненты.
4. Новый механизм ингибирования оствальдова созревания в прямых миниэмульсиях.
5. Прогнозирование концентрационных диапазонов структурирования дисперсионной среды обратных вода/масло (В/М) и двойных $M_1/V/M_2$ эмульсий – ключевого фактора стабилизации на основе изучения реологических свойств растворов липофильных полимеров в органических растворителях.
6. Установленные факторы агрегативной устойчивости эмульгированных микроэмульсий и двойных ($M_1/V/M_2$) эмульсий, содержащих обязательные компоненты трансдермальных систем.
7. Закономерности влияния типа эмульсий на структурную организацию полученных на их основе полимерных матриц и на особенности выделения липофильных лекарств и бактерицидного белка из этих матриц.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов обеспечивается использованием современных экспериментальных методов исследования и интерпретацией полученных данных с учетом развитых к настоящему моменту представлений коллоидной химии о самоорганизованных супрамолекулярных системах, термодинамически неустойчивых дисперсных системах и поверхностных явлениях.

Материалы диссертации были представлены на российских и международных конференциях, симпозиумах, научных школах и совещаниях: X конференции «Поверхностно–активные вещества и препараты на их основе» (Белгород, 2000); ежегодной международной научной школе «Вибротехнология» (Одесса, 2001, 2002); VIII Conference

on Colloid Chemistry (Keszthely, Hungary, 2002); XVI European Chemistry at Interfaces Conference (Vladimir, Russia, 2003); XI International Conference on Surface and Colloid Science (Foz do Iguacu, Brazil, 2003), International Conference on Colloid Chemistry and Physicochemical Mechanics (Minsk, 2003, Moscow 2008 и 2013); всероссийской конференции «Структура и динамика молекулярных систем» (Йошкар-Ола, 2005, 2009, 2012, 2013); 23-м симпозиуме по реологии (Валдай, 2006); XIII International Conference on Surface Forces (Moscow, 2006); XVI International Conference on Chemical Thermodynamics (Suzdal, 2007), 7-th Annual European Rheology Conference (Suzdal, 2011); 26-м симпозиуме по реологии (Тверь, 2012), Ребиндеровских чтениях (Москва, 2013).

Научные публикации

По материалам диссертации опубликовано 34 статьи в международных журналах и рекомендованных ВАК ведущих российских периодических изданиях (из них 18 переведены и опубликованы в соответствующих зарубежных журналах), глава в монографии, 12 статей в рецензируемых сборниках и 32 тезисов докладов.

Личный вклад автора

В диссертации представлены результаты исследований, выполненных самим автором или под его непосредственным руководством. Личный вклад автора состоит в постановке задач исследования, разработке экспериментальных и теоретических методов их решения, в обработке, анализе, обобщении полученных результатов и формулировке выводов.

Структура и объем работы

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

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обсуждается актуальность темы диссертационной работы, степень ее разработанности, сформулированы основные цели, обоснована их новизна и практическая значимость.

В главе 1 «Литературный обзор» обобщается научная информация о факторах, определяющих эффективность трансдермальной доставки (ТД) лекарств, к которым относятся: барьерные функции кожи, свойства Лк и

усилителей проницаемости кожи; тип трансдермальной терапевтической системы (ТТС) – пластыря. Анализируются коллоидно-химические аспекты ТД, связанные с дифильным строением Лк, механизмами действия УП, среди которых преобладают НПАВ. Показаны преимущества микрорезервуарных ТТС, информация о которых крайне скудна.

Во втором разделе главы обсуждаются причины дестабилизации обратных (масло/вода, М/В) и, особенно, двойных (масло₁/вода/масло₂, М₁/В/М₂) эмульсий, представляющих собой совокупность капель воды с размерами в десятки или сотни микрон, которые находятся в непрерывной масляной фазе (М₂ – внешняя дисперсионная среда). Внутри капель воды содержатся субмикронные капельки масла (М₁ – внутренняя дисперсная фаза). Подчеркивается сложность получения в стабильном состоянии ДЭ с внешней олеофильной дисперсионной средой (тип М₁/В/М₂) и, вместе с тем, возможность их применения для пролонгированной доставки липофильных Лк. Констатируется, что до настоящего времени не зафиксировано случаев получения стабильных обратных и двойных эмульсий, содержащих обязательные для трансдермальной доставки компоненты (Лк, УП кожи, полимерный адгезив), и соответственно, применения таких эмульсий в качестве основы микрогетерогенных адгезивных матриц для доставки Лк. Это позволило подтвердить новизну ключевой цели и конкретных задач работы.

Некоторые главы начинаются с краткого анализа литературы в конкретной области.

В главе 2 «Методы и объекты исследования» описаны использованные физико-химические методы и экспериментальные методики. Применяли методы статического (СРС) и динамического (ДРС) рассеяния света, УФ-спектроскопию, тензиометрию, рефрактометрию, оптическую микроскопию (ОМ, в поляризованном и неполяризованном свете), атомно-силовую микроскопию (АСМ), сканирующую электронную микроскопию (СЭМ), реологию. Использовали методики прецизионной турбидиметрии, определения ферментативной активности белков, оценки мембранного и трансдермального (*in vitro*, через кожу человека) массопереноса Лк из жидкофазных дисперсий или из полимерных матриц. Турбидиметрическая методика, разработанная в рамках данной работы, позволяет определять растворимость липофильных веществ в воде и в водных растворах НПАВ. Описываются также методические особенности получения эмульсий различных типов (в том числе и при ультразвуковом

диспергировании) и полимерных пленок на их основе, условия сушки и хранения полимерных матриц.

Обоснован выбор объектов; ключевые исследования выполнены с использованием следующих веществ:

- двух липофильных Лк гипотензивного действия амлодипина (Ам – (RS)-3-этил 5-метил 2-[(2-аминоэтокси)метил]-4-(2-хлорофенил)-6-метил-1.4-дигидропиридин-3.5-дикарбоксилат) и фелодипина (Ф – (RS)-3-этил 5-метил 4-(2.3-дихлорфенил)-2.6-диметил-1.4-дигидропиридин-3.5-дикарбоксилат), биодоступность которых при пероральном применении не превышает 60 и 20 %, соответственно;
- модельного глобулярного белка лизоцима (Лз, с молекулярной массой 14.3 кДа), являющегося эффективным бактерицидом и иммуномодулятором;
- НПАВ с различными значениями гидрофильно-липофильного баланса (ГЛБ = 3.4–15): глицерилмоноолеат (ГМО), глицерилмонолаурат (ГМЛ), изопропилмиристат (ИПМ), полиоксиэтилен (4) лауриловый эфир (Бридж 30, Бр), полиоксиэтилен (20) сорбитанолеат (Твин 80, Тв). При этом ГМО, ГМЛ и ИПМ относятся к классическим эффективным УП кожи;
- липофильных полимеров, являющихся адгезивами, чувствительными к давлению (АЧД): ПИБ – смесь полиизобутиленов различной молекулярной массы (51 и 250 кДа) и полибутена (2.5 кДа) в соотношении 5/1/4 (масс.) и ДТ – акриловый полимер (Duro-Tak 87900A, National Starch Corp., США);
- гидрофобного полимера СИС – смесь линейных блоксополимеров стирол–изопрен–стирол и стирол–изопрен с 42 масс. % содержанием диблоксополимера (SIS VECTOR® 4114, Dexco Polymers, США);
- гидрофильного полимера – гидроксипропилцеллюлозы (ГПЦ, 80 кДа). Все вещества охарактеризованы, приведены их коллоидно-химические характеристики, в том числе и полученные в данной работе.

В главе 3 «Мицеллы неионогенных ПАВ как носители липофильных лекарств в водной среде» излагаются результаты предложенного комплексного подхода к изучению свойств двух- и трехкомпонентных мицелл на основе Твин 80 (Тв+Лк, Тв+УП, Тв+УП+Лк). Исследованы такие свойства мицелл как:

- солубилизационная емкость (СЕ), характеризующаяся соотношением чисел молекул солубилизата (УП или Лк) и солубилизатора (Тв),

- числа молекул компонентов (т.е. числа агрегации, N_i),
- коэффициенты диффузии (D_0) и средние гидродинамические радиусы (R_h),
- степень гидратации, определяемая числом молекул воды ($n_{w/OE}$), приходящихся на оксиэтильную (OE) группу молекулы НПАВ,
- локализация солюбилизированного Лк,
- способность мицелл транспортировать Лк в водной среде.

Значения СЕ оценивались из изотерм растворимости (солюбилизации, рис. 1, 2), полученных методами УФ-спектроскопии для Лк, а также турбидиметрии и рефрактометрии для УП (ГМО и ГМЛ). Обнаружено, что для мицелл с одним солюбилизатором значения СЕ возрастают в ряду $\Phi < \text{ГМО} < \text{Ам} < \text{ГМЛ}$, что коррелирует с увеличением растворимости солюбилизатора в воде. Кроме того, в присутствии УП солюбилизационная емкость мицелл относительно лекарства, т.е. отношение $N_{\text{Лк}}/N_{\text{ТВ}}$, возрастает для Φ и Ам соответственно на 30 и 44 %.

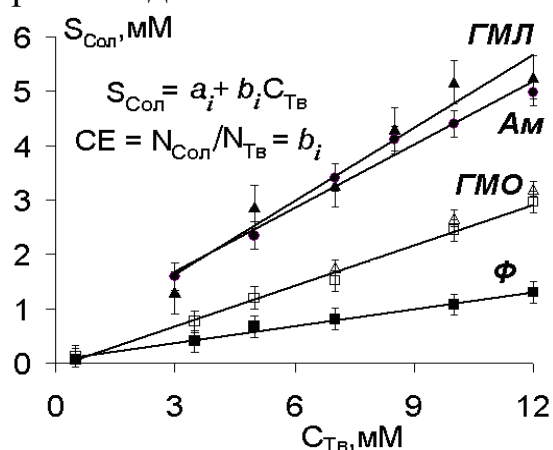


Рис. 1. Растворимость солюбилизаторов (ГМЛ, ГМО, Ф и Ам) в водных мицеллярных растворах Твин 80 при 22°C.

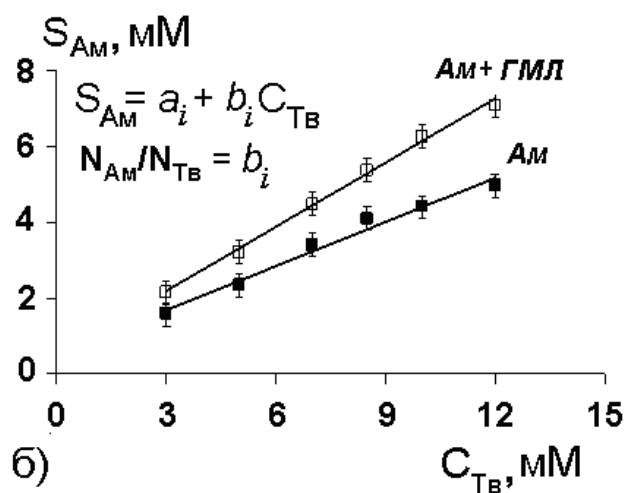
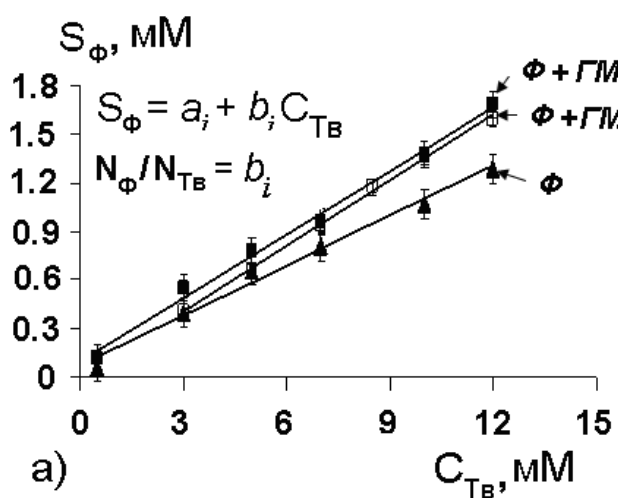


Рис. 2 (а, б). Растворимость фелодипина (а) и амлодипина (б) в водных мицеллярных растворах Твин 80, предварительно насыщенных УП (ГМО или ГМЛ), при 22°C.

Значения средней массы мицелл (M_m , рассчитанные в рамках теории Дебая на основе данных СРС) и уравнения материального баланса использовали для определения чисел агрегации компонентов в мицеллах. Для мицелл Твин 80, содержащих один солюбилизат (Сол), то есть для двухкомпонентных мицелл (Тв+Сол), справедливы следующие соотношения:

$$M_m = N_{Тв}M_{Тв} + N_{Сол}M_{Сол},$$

$$N_{Сол} = CE \cdot N_{Тв} \text{ и } N_{Тв} = M_m / (M_{Тв} + CE \cdot M_{Сол}).$$

Для мицелл Твин 80, содержащих два солюбилизата (УП кожи и Лк), то есть для трехкомпонентных (Тв+УП+Лк):

$$M_{миц} = N_{Тв}M_{Тв} + N_{Сол1}M_{Сол1} + N_{Сол2}M_{Сол2}$$

$$N_{Сол1} = CE_1 N_{Тв}, \quad N_{Сол2} = CE_2 N_{Тв},$$

$$N_{Тв} = M_m / (M_{Тв} + CE_1 M_{Сол1} + CE_2 M_{Сол2}),$$

где $M_{Тв}$, $M_{Сол}$, $M_{Сол1}$, $M_{Сол2}$ – соответственно молекулярные массы Твин 80 и соответствующих солюбилизатов (УП – Сол₁ и Лк – Сол₂); CE , CE_1 , CE_2 – солюбилизационная емкость мицелл относительно соответствующего солюбилизата; $N_{Тв}$, $N_{Сол}$, $N_{Сол1}$, $N_{Сол2}$ – числа агрегации солюбилизатора и соответствующих солюбилизатов, т.е. число молекул каждого компонента в мицелле.

Коэффициенты диффузии и размеры мицелл определяли методом ДРС, а степень гидратации мицелл – при сочетании ДРС и СРС. В предположении сферической формы мицелл и аддитивности объемов ее компонентов для мицелл без УП и с солюбилизированным УП применяли следующие соотношения:

$$n_{w/OE} = (V_h - V_{th})\rho_0 N_A / (20N_{Тв}M_0) \text{ и } n_{w/OE} = (V_h - V_{th})\rho_0 N_A / [(20N_{Тв} + 4N_{УП})M_0],$$

где $V_h = 4\pi R_h^3/3$ и $V_{th} = \sum_i N_i M_{wi} / (N_A \rho_i)$ – соответственно объемы гидратированной (данные ДРС) и негидратированной (данные СРС) мицеллы; M_0 и ρ_0 – молекулярная масса и плотность воды; M_{wi} и ρ_i – соответственно молекулярная масса и плотность i -го компонента мицеллы; N_A – число Авогадро; число ОЕ звеньев в молекуле Тв равно 20, а полярная группа УП (она одинакова для ГМО и ГМЛ) аппроксимирована 4 ОЕ звеньями. Некоторые параметры мицелл приведены в табл. 1.

Спектры УФ-поглощения лекарств (Ам и Ф), солюбилизированных в мицеллярных растворах Тв (в присутствии УП и без него), были сопоставлены со спектрами растворов Лк в гептане (модель углеводородного ядра мицелл) и в водных растворах полиэтиленгликоля

ПЭГ400, концентрация которых соответствовала степени гидратации мицелл (модель полиоксиэтилированного (ПОЭ) слоя мицелл). Это сопоставление подтвердило локализацию Лк в гидратированном ПОЭ-слое. Оба Лк, относящиеся к классу дигидропиридинов, способны образовывать водородные связи (N-H...O) с ОЕ-группами молекул Тв, которые и удерживают Лк в ПОЭ-слое мицеллы.

Таблица 1. Значения чисел агрегации компонентов (N_i), среднего гидродинамического радиуса (R_h) и степени гидратации ($n_{w/OE}$) мицелл Твин 80 в отсутствие солюбилизаторов, и с солюбилизированными УП и Лк

Компоненты мицелл	N_i , молекул/мицеллу	R_h , нм	$n_{w/OE}$, молекул H_2O/OE звено
Тв	34	3.6	6
Тв + ГМО	25 (Тв), 6 (ГМО)	5.6	43
Тв + ГМЛ	65 (Тв), 29 (ГМЛ)	5.0	9
Тв + Ф	35 (Тв), 3 (Ф)	5.1	23
Тв + Ам	23 (Тв), 9 (Ам)	3.9	14
Тв + ГМО + Ф	24 (Тв), 6 (ГМО), 3 (Ф)	6.4	63
Тв + ГМЛ + Ф	84 (Тв), 38 (ГМЛ), 11 (Ф)	6.2	17
Тв + ГМЛ + Ам	66 (Тв), 30 (ГМЛ), 38 (Ам)	5.6	13

Точность определения параметров составляла $\pm (5-10) \%$.

Данные о компонентном составе мицелл (табл. 1) и о растворимости Лк и УП в воде позволили рассчитать коэффициенты распределения солюбилизаторов между мицеллами («псевдофаза») и окружающей их водной фазой (K_m), а также значения стандартной энергии Гиббса солюбилизации $\Delta G^\circ = -RT \ln K_m$ (где R и T – универсальная газовая постоянная и абсолютная температура). Инкремент энергии Гиббса солюбилизации в расчете на метиленовую группу ($\Delta G^\circ_{CH_2} \approx \Delta G^\circ/n_{CH_2}$, где n_{CH_2} – число метиленовых групп в углеводородной цепи УП) для ГМО и ГМЛ составил -2.2 ± 0.2 кДж/моль, что характерно для процесса переноса метиленовой группы из водной фазы в углеводородное ядро мицеллы. Это свидетельствует о том, что УП дифильного строения (ГМЛ или ГМО) встраивается в мицеллу наряду с мицеллообразующим НПАВ. При этом углеводородное ядро смешанной мицеллы состоит из гидрофобных частей Тв и УП, а их полярные группы располагаются по периферии.

Солюбилизация УП обусловлена гидрофобным эффектом и имеет энтропийный характер.

Значения ΔG° для солюбилизации Ф и Ам в мицеллах Тв (независимо от наличия УП) составили соответственно -35.8 ± 0.1 и -27.3 ± 0.5 кДж/моль. Поскольку энергия водородной связи N-H...O между Ф и ПЭГ по литературным данным составляет ~ 21 кДж/моль, можно предположить, что основной вклад в величину ΔG° при солюбилизации Лк вносит энтальпийная составляющая ($\Delta H^\circ < 0$). Отрицательные значения ΔH° обусловлены образованием водородных связей между Лк и ОЕ-группами молекул Тв в гидратированном слое мицелл.

Кинетика массопереноса лекарств мицеллами исследована с помощью УФ-спектроскопии с использованием ячейки Франца (рис. 3а и 4). На этих же рисунках приведены результаты расчетов в рамках диффузионной теории:

$$Q_{\text{Лк}} = 2C_{\text{Лк}}(D_0/\pi)^{1/2}t^{1/2},$$

где $Q_{\text{Лк}}$ – количество Лк, продиффундировавшее через единицу площади поверхности за время t ; $C_{\text{Лк}}$ – концентрация Лк в растворе Твин 80 данной концентрации, рассчитанная на основе данных о составе мицелл (табл. 1); D_0 – коэффициент диффузии мицелл, экспериментально определяемый методом ДРС.

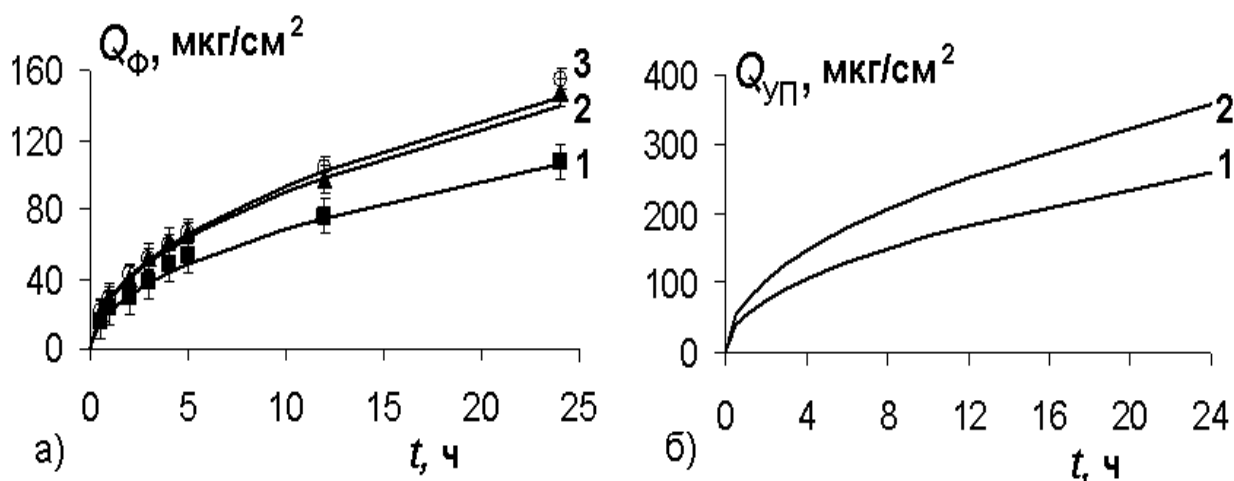


Рис. 3 (а, б). Кинетика массопереноса фелодипина (а) и УП кожи (б) в 15 мМ водных растворах Твин 80 а) 1 – мицеллы Тв+Ф, 2 – мицеллы Тв+ГМО+Ф, 3 – мицеллы Тв+ГМЛ+Ф; б) 1 – мицеллы Тв+ГМО+Ф, 2 – мицеллы Тв+ГМЛ+Ф. Символы – эксперимент, сплошные линии – расчет.

Хорошее совпадение экспериментальных и расчетных результатов (рис. 3а и 4), свидетельствует о том, что диффузия мицелл определяет

скорость массопереноса солюбилизированного в них лекарства. Очевидно, что массоперенос УП кожи в водной среде также будет определяться диффузией мицелл, в которых он солюбилизирован (рис. 3б).

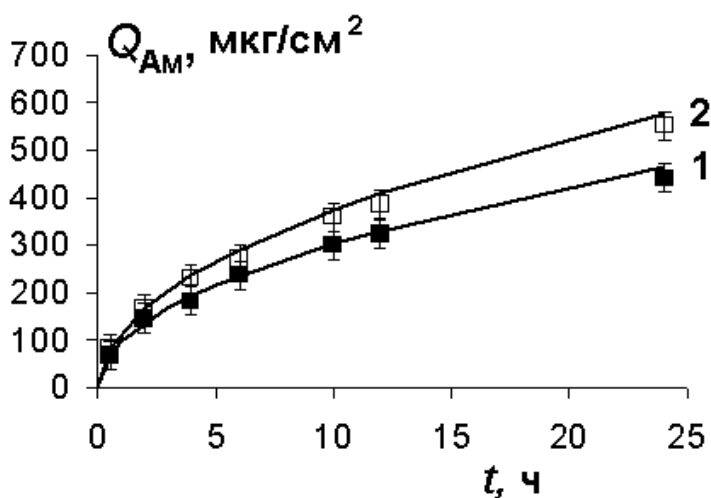


Рис. 4. Кинетика массопереноса амлодипина в 12 мМ водных растворах Твин 80: 1 – мицеллы Тв+Ам, 2 – мицеллы Тв+ГМЛ+Ам. Символы – эксперимент, сплошные линии – расчет.

Массоперенос Лк возрастает в следующем порядке для мицелл: Тв+Ф < Тв+ГМО+Ф ≈ Тв+ГМЛ+Ф < Тв+Ам < Тв+ГМЛ+Ам. В присутствии УП количество транспортируемого Лк возрастает, механизм промотирования определяется спецификой УП. Так, солюбилизация ГМО, имеющего идентичный с Тв углеводородный радикал, сопровождается уменьшением $N_{Тв}$ и, как следствие, увеличением концентрации мицелл, поэтому даже при неизменном количестве солюбилизированного Ф ($N_{Ф} = const$) массоперенос Лк возрастает. В случае ГМЛ (с более коротким углеводородным радикалом и более высокой по сравнению с ГМО растворимостью в воде) промотирующий эффект наблюдается даже в условиях увеличения $N_{Тв}$ и уменьшения концентрации мицелл (при данной $C_{Тв}$) благодаря росту количества молекул Ф, транспортируемого каждой мицеллой (рост $N_{Ф}$).

Растворимость Лк в исследованных мицеллярных системах возрастает с ростом концентрации Твин 80 и может превышать растворимость данного лекарства в воде на 1–3 порядка и более. Возникшие в результате солюбилизации смешанные мицеллы на основе Твин 80 являются эффективными носителями и лекарства, и УП. Полученная информация о количестве молекул каждого компонента в мицеллах, о коэффициентах диффузии мицелл позволяет прогнозировать кинетику массопереноса целевых компонентов в водной среде и, в свою очередь, позволяет прогнозировать (а не эмпирически подбирать) эффективные для доставки Лк составы обратных В/М и двойных $M_1/V/M_2$ эмульсий, водные фазы которых содержат трехкомпонентные мицеллы Тв+УП+Лк (см. главу 7).

В главе 4 «Прямые микроэмульсии – перспективные носители липофильных лекарств» кратко представлены основные современные представления о МЭ как о термодинамически устойчивых дисперсных системах. Отмечается большой интерес исследователей к МЭ в качестве носителей лекарственных веществ различной природы: от гидрофильных и гидрофобных низкомолекулярных Лк до белков и полипептидов. Подчеркивается, что в связи с тем, что МЭ являются комплексными, технологически важными жидкостями и во многих случаях использования необходимо включение в них различного рода функциональных добавок (Лк, полимеров и т. д.), что усложняет системы и определяет необходимость углубленного исследования физико-химических свойств МЭ. Здесь же проанализировано использование МЭ как носителей Лк для трансдермальной доставки.

На основании анализа состояния проблемы использования МЭ для трансдермальной доставки гидрофобных Лк сформулирована задача экспериментальных исследований: получение макроскопически однофазной прямой МЭ с пониженным содержанием стабилизаторов, хорошо растворяющей Лк, с использованием только нетоксичных, биосовместимых компонентов, способных проявлять свойства усилителей проницаемости кожи. Эта задача решена для двух Лк (фелодипина и амлодипина).

Обоснован выбор компонентных составов полярной и неполярной фаз разрабатываемых МЭ. В качестве неполярной фазы использована смесь лимонен/бутанол (1/1, по массе), растворимость фелодипина в которой ($S_{\Phi} = 0.324 \text{ M}$, по данным УФ-спектроскопии) в $1.47 \cdot 10^5$ раз превышает его растворимость в воде. Амлодипин растворяется в этой бинарной смеси гораздо лучше Φ , поэтому его растворимость не определяли вследствие большого расхода Лк. Бутанол (классическое со-ПАВ при получении МЭ) и особенно лимонен являются эффективными УП кожи.

В качестве полярной фазы выбрана бинарная смесь вода/1.2-пропиленгликоль (1/1, по массе). Оба ее компонента способны образовывать водородные связи и являются средами, в которых наблюдается самоорганизация молекул ПАВ в прямые мицеллы. Эти компоненты полностью смешиваются друг с другом, но не смешиваются с неполярными углеводородными жидкостями, и могут усиливать трансдермальный массоперенос многих веществ, в том числе и лекарств.

Варьирование компонентного состава в системе вода+пропиленгликоль/лимонен+бутанол/Твин 80 приводит к резкому

изменению типа жидкофазной дисперсной системы, что иллюстрируется табл. 2.

Композиции К1 и К3 – макроскопически однофазны и прозрачны, их принадлежность к МЭ определенного типа подтверждена данными ДРС, электропроводности, ОМ с применением поляризованного света (подтвердившей отсутствие жидкокристаллических фаз), реакцией на разбавление водой и длительными визуальными наблюдениями (более года). Композиции К1 и К3 представляют собой соответственно МЭ типа М/В и В/М.

Для решения поставленной задачи использования микроэмульсий как носителей Лк была выбрана прямая МЭ с композиционным составом К1. При насыщении ее фелодипином (при комнатной температуре) получали микроэмульсию МЭ_Ф, растворимость Ф в которой составляет $(4.45 \pm 0.25) \cdot 10^{-2}$ М, что превышает растворимость данного Лк в воде более, чем в $2 \cdot 10^4$ раз.

Таблица 2. Фазовое состояние и компонентный состав системы вода:пропиленгликоль (1:1, масс.)/лимонен:бутанол (1:1)/Твин 80 при 22°C

Обозначение композиции	К1	К2	К3
Фазовое состояние	Макроскопически однофазная МЭ тип М/В	2-х фазная система	Макроскопически однофазная МЭ тип В/М
Компонент	Содержание компонентов, масс. %		
Лимонен	4.8	31.7	40.7
Бутиловый спирт	4.8	31.7	40.7
Вода	38.9	12.0	3.0
Пропиленгликоль	38.9	12.0	3.0
Твин 80	12.6	12.6	12.6

Локализация Ф в каплях дисперсной фазы МЭ_Ф подтверждена хорошим совпадением экспериментального и расчетного ($4.18 \cdot 10^{-2}$ М) значений его растворимости в микроэмульсии. Расчет основан на предположении, что весь фелодипин локализован в частицах дисперсной фазы, и выполнен с учетом его растворимости в этой фазе (т.е. в бинарной

смеси лимонен/бутанол), а также содержания дисперсной фазы в МЭ_Ф (11.14 масс. %, что соответствует 12.86 об. %).

Микроэмульсия МЭ_Ф характеризуется бимодальным распределением частиц по размерам (рис. 5), причиной которого является мицеллярное состояние трехкомпонентной дисперсионной среды вода+пропиленгликоль+Твин 80. Таким образом, если в состав прямой микроэмульсии включен полярный соразтворитель (в данном случае пропиленгликоль), не ингибирующий мицеллообразования, а концентрации ПАВ и масляной фазы не слишком велики (табл. 2), то в МЭ сосуществуют два типа самоорганизованных структурных форм: прямые мицеллы и наноразмерные капли масляной фазы.

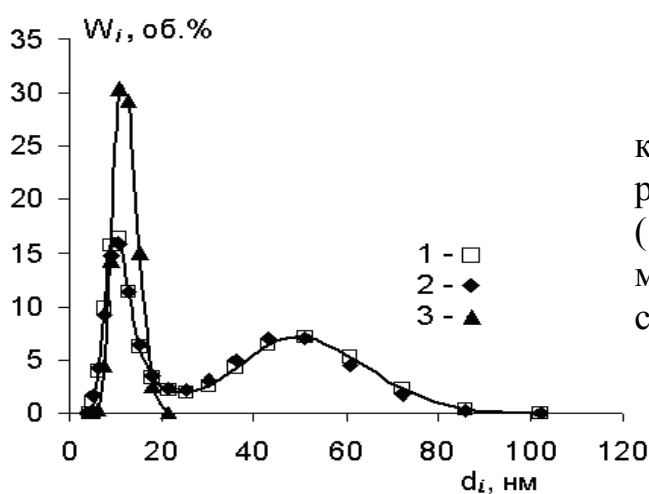


Рис. 5. Дифференциальные кривые распределения частиц по размерам для микроэмульсии МЭ_Ф (1 – через сутки, 2 – через три месяца) и для ее дисперсионной среды (3).

Кинетику высвобождения фелодипина из МЭ_Ф в ячейке Франца иллюстрирует рис. 6. Скорость массопереноса (dQ_{Φ}/dt) постоянна и равна 87.5 мкг/(см²·ч). На этом же рисунке (кривая 2) для 0.109 М водного раствора Твин 80 (что соответствует концентрации данного НПАВ в дисперсионной среде микроэмульсии МЭ_Ф) приведены результаты расчетов количества Φ , которое могла бы обеспечить диффузия мицелл, в которых он солюбилизирован. Расчет выполнен в рамках теории простой диффузии на основе данных о свойствах мицелл Твин 80+ Φ , полученных в работе. Более эффективный массоперенос лекарства наблюдается для микроэмульсии, нежели для мицеллярного раствора, при этом за 4 суток из МЭ_Ф выделилось лишь 6.5 % Φ , изначально находившегося в донорной части ячейки, что свидетельствует о возможности дальнейшей пролонгированной доставки препарата.

Исследована также возможность получения целевых МЭ на основе изопропилмиристата (ИПМ) – эффективного УП кожи в качестве дисперсной фазы. Твин 80 как основное стабилизирующее НПАВ и этанол

в качестве со-ПАВ использованы в соотношении 1/1 (по массе), при котором для 4-х компонентных систем вода/Твин 80/этанол/ИПМ на фазовой диаграмме наблюдается обширная область макроскопически однофазных систем. Однако минимально возможная концентрация Тв, при которой удалось получить макроскопически однофазную прямую микроэмульсию (обозначим ее МЭ1), оказалась высока – 31.5 масс. %, что неприемлемо для трансдермального применения. Введение в композицию небольших добавок гидроксипропилцеллюлозы (2.7 масс. %) позволяет снизить содержание Тв на 21 % (микроэмульсия МЭ2). Микроэмульсии хорошо растворяли Ам, его концентрацию можно было варьировать в широких пределах. Введение амлодипина не влияло на тип микроэмульсий, что подтверждено данными дисперсионного анализа (рис. 7), кондуктометрии и реакцией на разбавление водой. Микроэмульсии МЭ_{Ам}1 и МЭ_{Ам}2 с 8 масс. % Ам, полученные соответственно из МЭ1 и МЭ2, сохраняли прозрачность и были оптически изотропны (по данным ОМ с использованием поляризованного света) в течение всего времени наблюдения (более года). Добавка ГПЦ способствовала повышению эффективности при трансдермальном массопереносе Ам, инкорпорированного в МЭ (рис. 8).

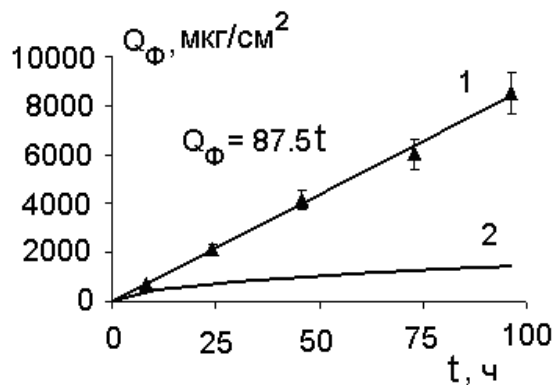


Рис. 6. Кинетика массопереноса фелодипина частицами дисперсной фазы микроэмульсии МЭ_φ (1) и мицеллами Твин 80 (2). В ячейке Франца использована керамическая мембрана с диаметром пор 50 нм.

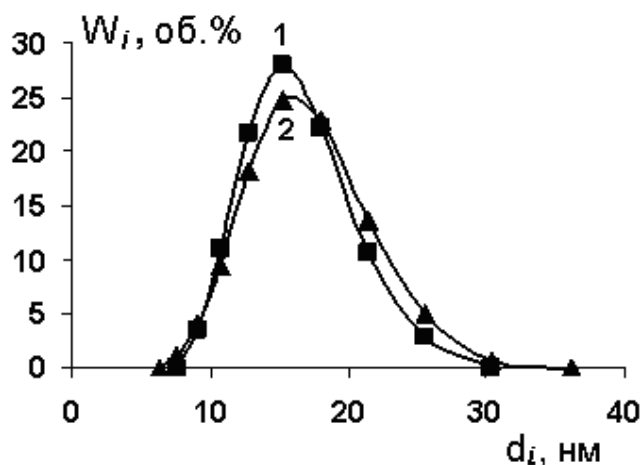


Рис. 7. Дифференциальные кривые распределения частиц по размерам для микроэмульсий МЭ2 (1) и МЭ_{Ам}2 (2).

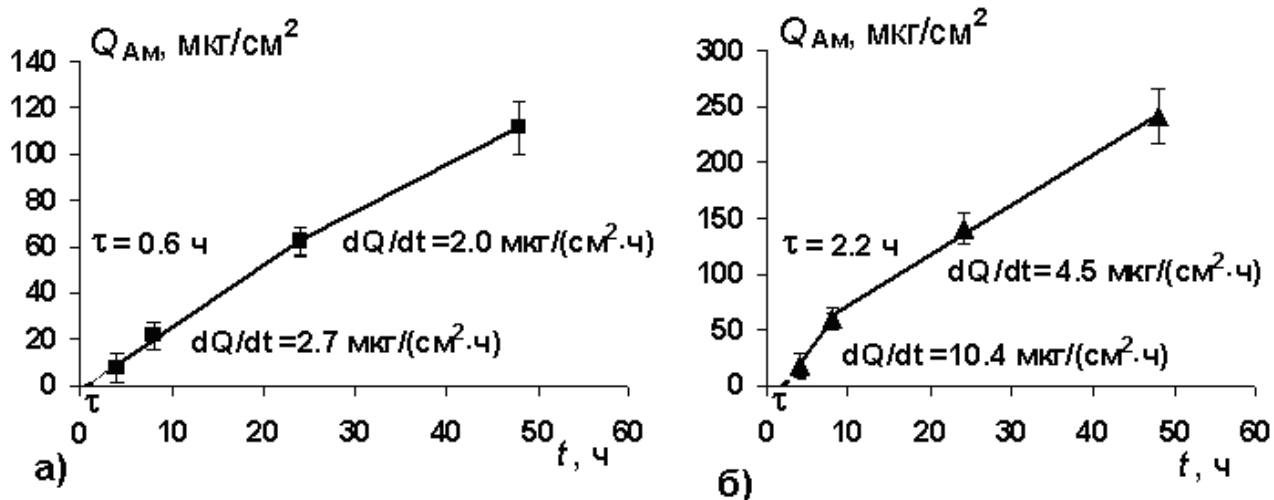


Рис. 8 (а, б). Кинетика трансдермального массопереноса Ам из прямых микроэмульсий МЭ_{Ам1} (а) и МЭ_{Ам2} (б) через кожу человека (in vitro, τ – индукционный период).

Микроэмульсии оптимальных составов использованы в работе для приготовления «эмульгированных МЭ» – основы микрогетерогенных полимерных адгезивных матриц.

Глава 5 «Миниэмульсии масло/вода с инкорпорированными лекарствами» посвящена свойствам и условиям получения в стабильном состоянии таких дисперсных систем.

Миниэмульсии представляют собой эмульсии с субмикронными размерами частиц дисперсной фазы, что обуславливает их термодинамическую неустойчивость. Несмотря на перспективность использования миниэмульсий для дизайна трансдермальных систем, их неустойчивость сильно затрудняет возможность развития этого направления. Стабильность миниэмульсий в значительной мере зависит от процесса остальдова созревания (ОС), особенно в случае достаточно хорошо растворимых в воде углеводородов (гексан, гептан). До настоящего времени получение стабильных миниэмульсий на основе таких легколетучих углеводородов остается сложной и нерешенной задачей, но именно они являются предметом данного исследования, поскольку целевые полимерные матрицы не должны содержать органических растворителей.

В этой главе рассматривается влияние компонентов, необходимых для трансдермальной доставки Лк, на стабильность миниэмульсий гептан/вода, анализируются причины их деградации, в частности, роль ОС, а также пути ингибирования факторов дестабилизации.

Исследование проведено на модельных миниэмульсиях гептан/вода с низким содержанием дисперсной фазы (0.01, 0.02, 0.03 об. д.), полученных при ультразвуковом диспергировании и содержащих единственный стабилизатор. Гидрофильный стабилизатор (Твин 80 или гидроксипропилцеллюлоза) находился в водной дисперсионной среде, а липофильный (Ф, Ам или ГМО) – в дисперсной фазе. Все стабилизаторы проявляли поверхностную активность на границе гептан/вода (рис. 9).

Причины деградации миниэмульсий проанализированы на основе дифференциальных кривых распределения частиц по размерам $W_i(d_i)$ и $W_i(d_i/d_{cp})$, кинетических зависимостей куба среднего радиуса частиц $r_{cp}^3(t)$, радиуса частиц данной фракции $r_i(t)$, суммарной площади межфазной поверхности капель $S_{\Sigma}(t)$, а также изотерм межфазного натяжения (рис. 9). Некоторые результаты дисперсионного анализа приведены на рисунках 10–12.

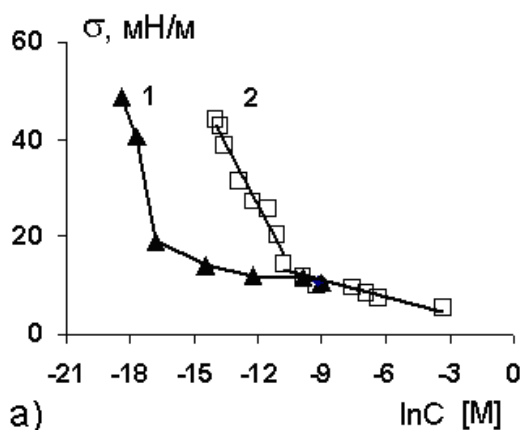
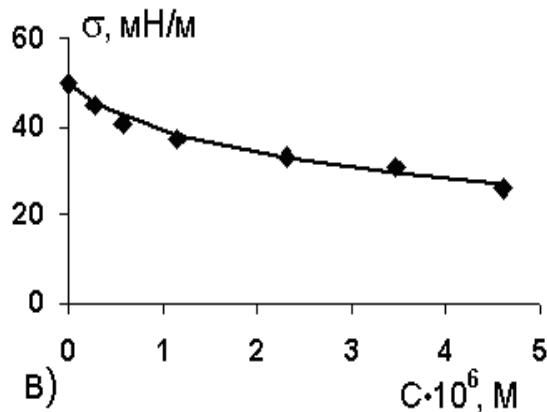
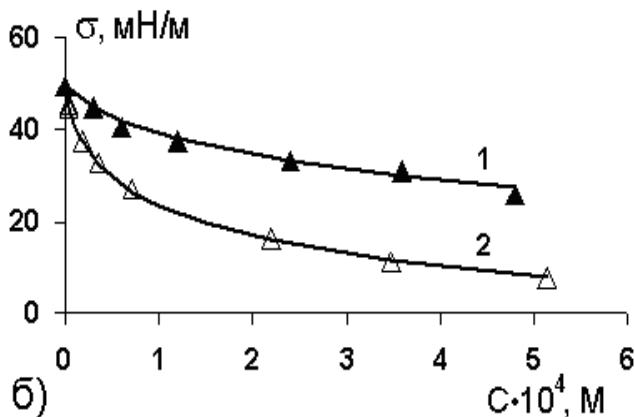


Рис. 9 (а, б, в). Изотермы межфазного натяжения при 22°C для границ раздела: водный раствор ГПЦ/гептан (1а), водный раствор Твин 80/гептан (2а), вода/раствор Ф в гептане (1б), вода/раствор ГМО в гептане (2б) и вода/раствор Ам в гептане (в).



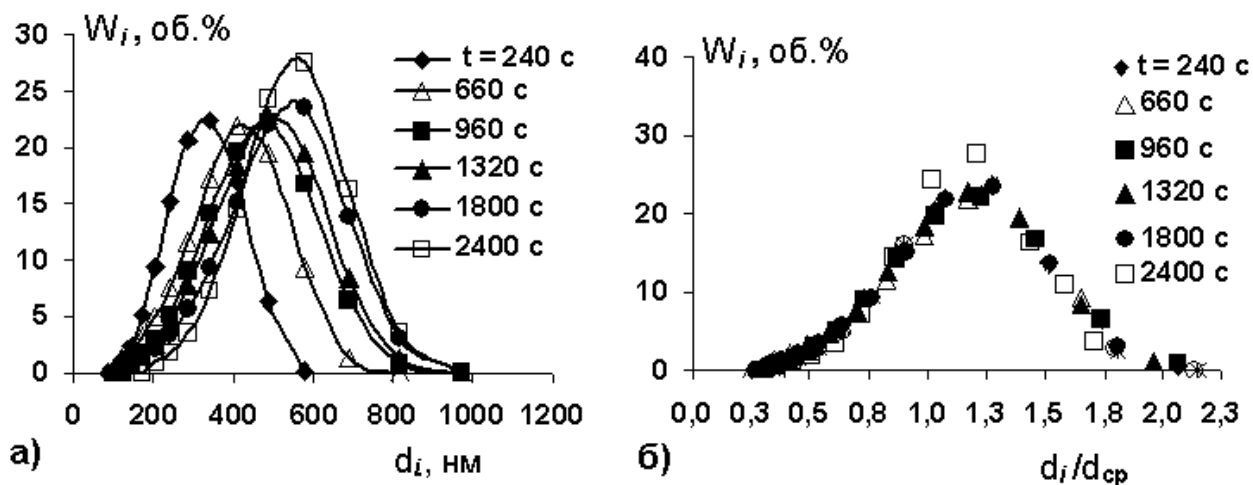


Рис. 10 (а, б). Стандартная (а) и нормализованная (б) формы дифференциальных функций распределения частиц по размерам при различных временах существования миниэмульсии, стабилизированной Тв ($C_{Тв} = 1.48$ мМ). Объемная доля гептана составляла 0.02.

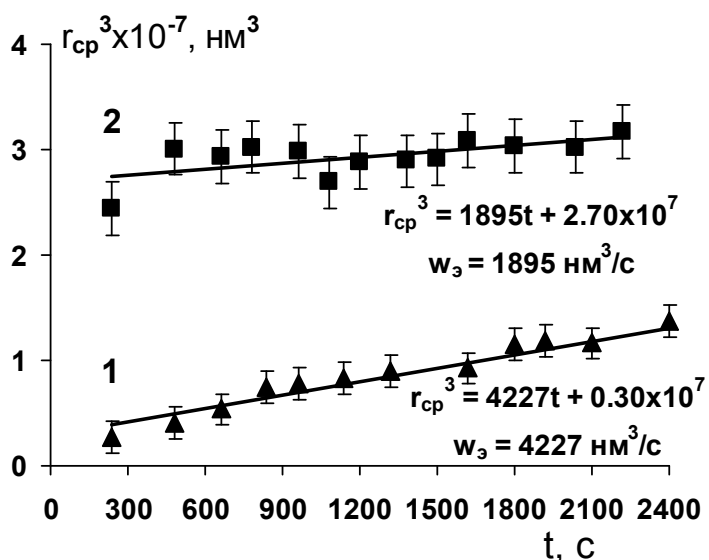


Рис. 11. Изменение во времени куба среднего радиуса частиц миниэмульсий гептан/вода, стабилизированных Тв (1 – $C_{Тв} = 1.48$ мМ) и ГПЦ (2 – $C_{ГПЦ} = 0.57$ мМ). Объемная доля дисперсной фазы составляла 0.02.

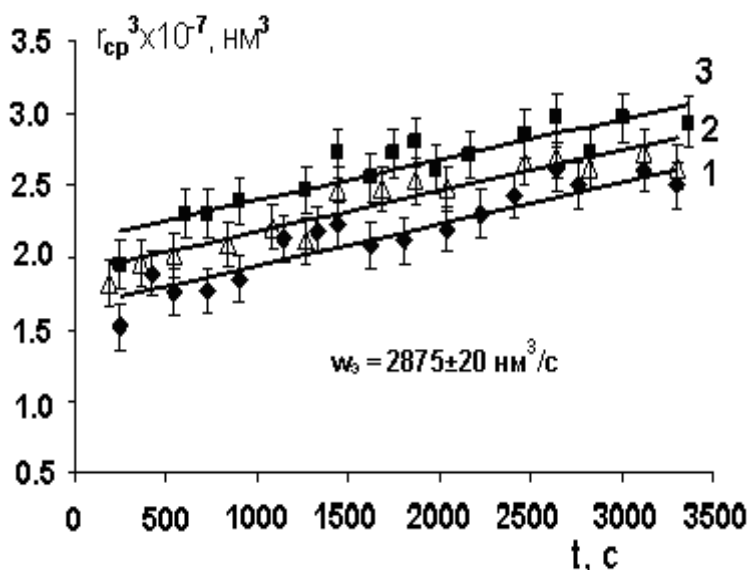


Рис. 12. Изменение во времени куба среднего радиуса частиц миниэмульсий гептан/вода, стабилизированных ГМО ($C_{ГМО} = 9.7$ мМ), при различных значениях объемной доли дисперсной фазы: 1 – 0.01, 2 – 0.02 и 3 – 0.03.

Все исследованные эмульсии имели субмикронные размеры частиц. Установлено, что нормализованные функции распределения частиц по размерам $W_i(d_i/d_{cp})$ не зависят от времени, зависимости $r_{cp}^3(t)$ являются линейными функциями, из которых определяется скорость деградации миниэмульсий (w_3), объемная доля дисперсной фазы не влияла на w_3 . Эти результаты свидетельствуют об определяющей роли ОС.

Ингибирующее действие по отношению к изотермической перегонке в миниэмульсиях возрастает в ряду: Тв < ГМО < ГПЦ < Ф. Амлодипин, растворимость которого в дисперсионной среде превышает растворимость гептана, не влияет на скорость деградации миниэмульсий, то есть не оказывает ингибирующего действия на ОС. Гидрофильные стабилизаторы (Твин 80 и ГПЦ) ингибируют процесс в соответствии с теорией ЛСВ за счет адсорбции из дисперсионной среды и уменьшения межфазного натяжения.

Добавленные в дисперсную фазу миниэмульсии липофильные ГМО и Ф с меньшей, чем у гептана растворимостью в дисперсионной среде, уменьшают скорость ОС тем эффективнее, чем ниже их растворимость в воде. Ингибирующее действие этих добавок напрямую связано с их поверхностной активностью и низкой растворимостью в дисперсионной среде. В процессе ОС гептан диффундирует с большей скоростью, нежели добавка, что приводит к различию композиционного состава капель разных размеров. Капли меньших размеров обогащены поверхностно-активной добавкой, а крупные – гептаном, поэтому мелкие капли характеризуются более низкими значениями межфазного натяжения (σ), нежели крупные. Это уменьшает капиллярные эффекты, являющиеся причиной ОС, и тормозит деградацию миниэмульсий. Ингибирующее действие липофильных Лк и УП кожи обнаружено впервые.

Предложенные механизмы торможения ОС позволили получить стабильные концентрированные прямые миниэмульсии гептан/вода, дисперсная фаза которых содержала небольшую добавку этилового спирта и была насыщена УП кожи (ГМО), а дисперсионная среда включала Тв и ГПЦ (рис. 13). Помимо синергетического ингибирующего действия ГМО, Тв и ГПЦ на ОС, к факторам агрегативной устойчивости таких миниэмульсий можно отнести формирование смешанного адсорбционного слоя на межфазных границах миниэмульсии, что по данным тензиометрии сопровождается снижением σ до десятых долей мН/м и обеспечивает защиту от коагуляции (а значит и коалесценции). Загущающее действие ГПЦ также повышает стабильность миниэмульсий.

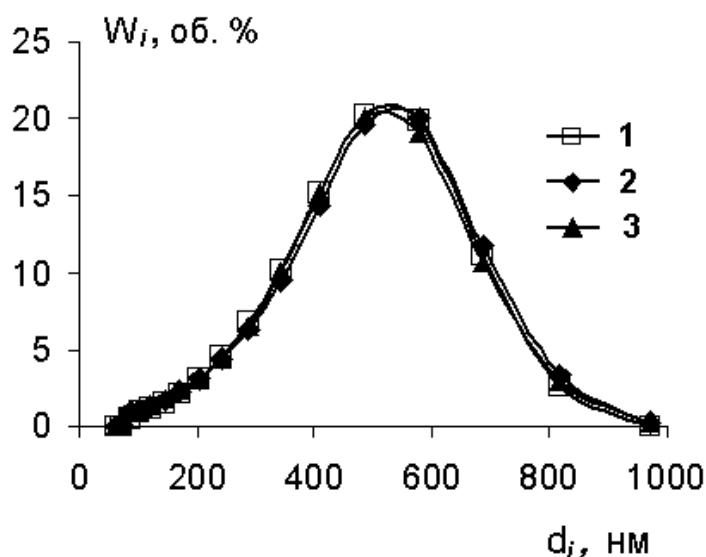


Рис. 13. Дифференциальные кривые распределения частиц по размерам при различных временах существования мини-эмульсии гептан/вода с повышенным содержанием дисперсной фазы (0.4 об. д.), стабилизированной ГМО, Тв и ГПЦ: 1 – 360, 2 – 3600, 3 – 7200 с. Гептан содержал небольшую добавку этанола.

Инкорпорирование Лк (Ф, Ам) в дисперсную фазу или лизоцима в дисперсионную среду практически не влияло на дисперсность и стабильность разработанных миниэмульсий, что свидетельствует об их универсальности по отношению к целевым компонентам с различным гидрофильно-липофильным балансом.

Разработанные миниэмульсии без целевых компонентов (Лк или Лз) и в их присутствии использовались как премиксы двойных эмульсий $M_1/V/M_2$ (первая стадия процесса).

Глава 6 «Реологические свойства растворов полимерных адгезивов в неполярных растворителях» посвящена оценке целесообразности применения растворов липофильных АЧД в неполярных растворителях в качестве дисперсионной среды при разработке стабильных обратных В/М и двойных $M_1/V/M_2$ эмульсий медицинского назначения.

В работе использовано оригинальное сочетание полибутена и полиизобутиленов различной молекулярной массы (ПИБ), а также традиционный адгезив Duro-Tak 87-900А (ДТ), обеспечивающие высокую адгезию к коже. В качестве растворителей ПИБ и ДТ выбраны соответственно гептан и этилацетат. Растворы полимеров далее будут обозначены аббревиатурой P_XY (где X отражает тип полимера, а Y – его концентрацию в растворе, округленную до единиц масс. %).

На основе тензиометрических измерений методом висящей капли показано, что ПИБ и ДТ не снижают σ на границе вода/раствор полимера в соответствующем растворителе.

Реологические свойства растворов полимеров в органических растворителях определяли в трех режимах: стационарного течения, ползучести (при постоянном напряжении сдвига, τ_c) и динамическом (при воздействии осциллирующего напряжения сдвига $\tau = \tau_0 \sin(\omega t)$ с угловой частотой ω и постоянной амплитудой τ_0). Испытания проводили при значениях $\tau_c = 1$ Па и $\tau_0 = 0.5$ или 1 Па, что соответствует области линейной вязкоупругости.

Реологические свойства растворов полиизобутиленов в гептане различных концентраций исследованы на примере $R_{\text{ПИБ}20}$, $R_{\text{ПИБ}34}$, $R_{\text{ПИБ}38}$ и $R_{\text{ПИБ}47}$ (рис. 14, 15, 17 и 18). Для этих растворов объемная доля полимера находится в диапазоне 0.16–0.39. Самый разбавленный раствор $R_{\text{ПИБ}20}$ является ньютоновской жидкостью, остальные растворы проявляют аномалию вязкости.

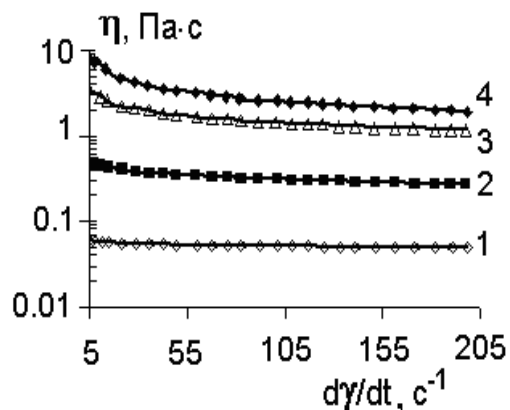


Рис. 14. Кривые вязкости для растворов ПИБ в гептане различных концентраций: 1 – $R_{\text{ПИБ}20}$, 2 – $R_{\text{ПИБ}34}$, 3 – $R_{\text{ПИБ}38}$ и 4 – $R_{\text{ПИБ}47}$.

Модель Бюргера описывает кинетику деформации (при $\tau_c = \text{const}$) на стадии ползучести следующим уравнением:

$$\gamma = \tau_c/G_0 + \tau_c/G_1 (1 - \exp(-t/\lambda_1)) + (\tau_c/\eta_0)t,$$

где G_0 и G_1 – соответственно модули упругости и эластичности, η_0 и η_1 – вязкости соответствующих демпферов, $\lambda_1 = \eta_1/G_1$ – время релаксации (запаздывания деформации).

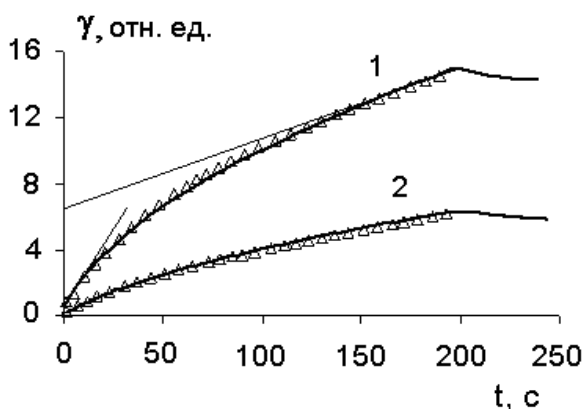


Рис. 15. Кривые деформации на стадиях ползучести ($\tau_c = 1$ Па) и восстановления ($t > 200$, $\tau_c = 0$) для высококонцентрированных растворов ПИБ: 1 – $R_{\text{ПИБ}38}$, 2 – $R_{\text{ПИБ}47}$. Сплошные линии – эксперимент, символы – расчет по модели Бюргера.

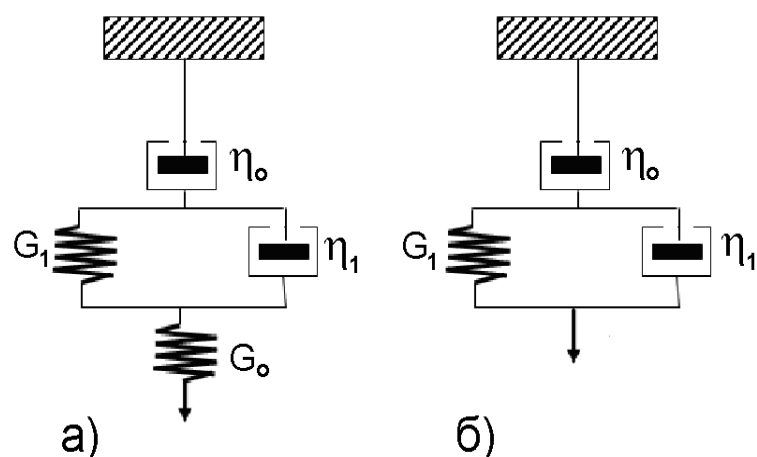


Рис. 16 (а, б). Реологические модели, описывающие вязкоупругое поведение: Бюргерса (а) и Ньютона + Кельвина-Фойхта (б).

Для раствора Р_{ПИБ}34 кинетика деформации на стадии ползучести $\gamma(t)$ характеризуется отсутствием мгновенной упругой деформации и наличием достаточно протяженного линейного участка, исходящего из начала координат. В этом случае зависимость $\gamma(t)$ удовлетворительно описывается реологической моделью, состоящей из вязкого элемента η_0 (тело Ньютона), последовательно соединенного с моделью Кельвина-Фойхта, состоящей из параллельно соединенных элементов (упругого G_1 и вязкого η_1):

$$\gamma = \tau_c/G_1(1 - \exp(-t/\lambda_1)) + (\tau_c/\eta_0)t.$$

По сути, эта модель отличается от модели Бюргерса лишь отсутствием упругого элемента G_0 (рис. 16 а, б).

Таблица 3. Значения параметров реологических моделей для растворов ПИБ, проявляющих аномалию вязкости

Модель	Бюргерса (Максвелл + Кельвин)				
Параметр	G_0 , Па	G_1 , Па	η_0 , Па·с	η_1 , Па·с	λ_1 , с
Р _{ПИБ} 38	2.2±0.1	0.165±0.01	23.4±0.2	6.75±0.1	41±1
Р _{ПИБ} 47	7.5±0.1	0.59±0.01	44.4±0.3	23.2±0.2	39±1
Модель	Ньютон + Кельвин				
Параметр	G_1 , Па		η_0 , Па·с	η_1 , Па·с	λ_1 , с
Р _{ПИБ} 34	0.048±0.005		44.2±0.3	3.25±0.1	68±1

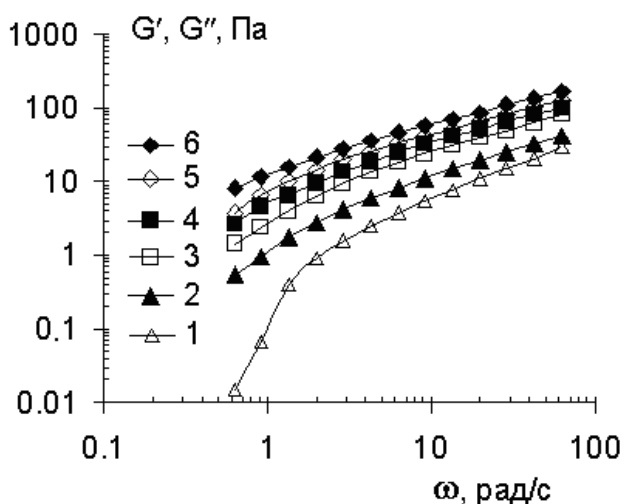


Рис. 17. Зависимости модулей накопления (G') и потерь (G'') от угловой частоты для растворов Р_{ПИБ}34 (1 – G' , 2 – G''), Р_{ПИБ}38 (3 – G' , 4 – G'') и Р_{ПИБ}47 (5 – G' , 6 – G'').

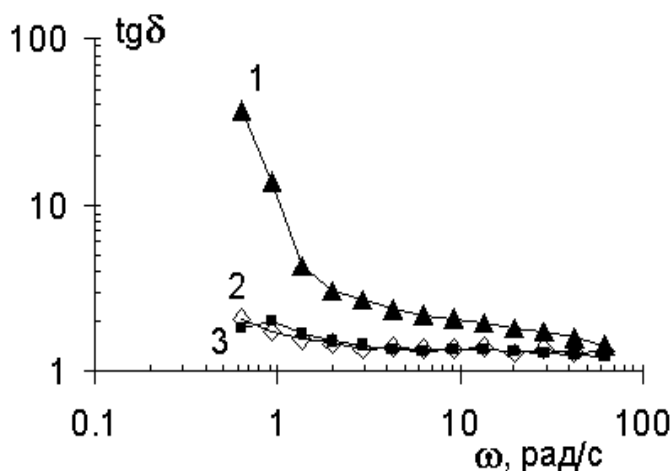


Рис. 18. Зависимости тангенса потерь от угловой частоты для растворов ПИБ в гептане: 1 – Р_{ПИБ}34, 1 – Р_{ПИБ}38 и 3 – Р_{ПИБ}47.

С ростом концентрации полимера в растворе реологическая модель усложняется, значения всех ее параметров (за исключением λ_1) возрастают (табл. 3), растут также и значения модулей G'' и G' (рис. 17), причем во всех случаях $G'' > G'$, что свидетельствует о принадлежности высококонцентрированных растворов ПИБ к вязкоупругим жидкостям. Такое поведение обусловлено наличием сетки зацеплений между молекулами полимера. Уменьшение времени релаксации λ_1 и $\text{tg}\delta$ (рис. 18) по мере роста $C_{\text{ПИБ}}$ подчеркивает некоторое возрастание вклада упругости при сохранении доминирующей роли вязкостной составляющей.

Реологические свойства растворов полиакрилата (ДТ) в этилацетате во многом аналогичны свойствам растворов полиизобутиленов. Раствор Р_{ДТ}20 оказался ньютоновской жидкостью, а высококонцентрированные растворы Р_{ДТ}35, Р_{ДТ}45 и Р_{ДТ}60 (с объемной долей полимера, превосходящей 0.3) продемонстрировали аномалию вязкости, соответствие модели Бюргерса (табл. 4), превалирование вклада вязкости над вкладом упругости ($G'' > G'$). С ростом концентрации ДТ

значения параметров модели Бюргерса и динамические модули G' , G'' возрастали.

Комплексное реологическое исследование позволяет заключить, что высококонцентрированные растворы обоих полимеров (ПИБ и ДТ) демонстрируют вязкоупругое поведение, обусловленное формированием флуктуационной сетки зацеплений между макромолекулами, что позволяет классифицировать эти растворы как вязкоупругие системы.

Таблица. 4. Параметры модели Бюргерса для растворов ДТ в этилацетате

Раствор	G_0 , Па	G_1 , Па	η_0 , Па·с	η_1 , Па·с	λ_1 , с
Р _{ДТ} 35	8.5 ± 0.1	0.24 ± 0.01	45 ± 0.5	8.7 ± 0.1	37 ± 1
Р _{ДТ} 45	19.7 ± 0.2	0.52 ± 0.01	102 ± 1	20.6 ± 0.2	40 ± 1
Р _{ДТ} 60	31.8 ± 0.3	0.58 ± 0.01	185 ± 2	28.7 ± 0.2	49 ± 1

Определяющую роль вязкоупругих свойств раствора полимера при стабилизации относительно коалесценции иллюстрирует простой опыт (рис. 19). Каплю воды вводили в 35 масс. % раствор ДТ в этилацетате, граничащий с водой, под действием силы тяжести она оседала и оказывалась на поверхности воды. Капля не сливалась с водной фазой в течение 50 мин., что обеспечивается «невыветснваемостью» тонкой вязкой прослойки раствора полимера, существующей между каплей и водной фазой. Стабилизаторы при этом не использовались.

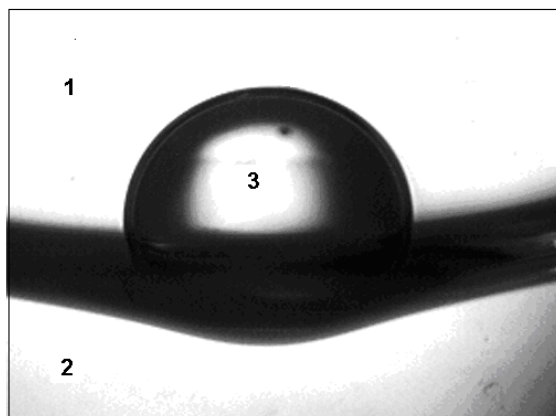


Рис. 19. Капля воды на межфазной границе раствор Р_{ДТ}35/вода через 50 мин. после нанесения капли: 1 – раствор полимера, 2 – водная фаза, 3 – капля воды.

Таким образом, показано, что использование растворов исследованных полимеров с $C \geq 35$ масс. % в качестве дисперсионной среды позволит разработать стабильные эмульсии В/М и М₁/В/М₂,

пригодные в качестве основы полимерных адгезивных матриц для доставки липофильных Лк.

Глава 7 «Эмульсии различных типов, содержащие компоненты трансдермальных систем, как основа полимерных адгезивных матриц для доставки липофильных лекарств» отражает основные результаты, полученные при реализации ключевой цели работы.

Мотивация исследования заключалась в разработке коллоидно-химических принципов получения микрогетерогенных полимерных матриц для доставки целевых компонентов на основе эмульсий. Дисперсная фаза эмульсии может быть представлена водным мицеллярным раствором НПАВ, микроэмульсией М/В или же прямой миниэмульсией, а дисперсионная среда – раствором пленкообразующего полимерного адгезива в легколетучем органическом растворителе. Предложенный в работе подход не описан в литературе, в том числе и в патентах.

Эмульсии получали весовым методом из заранее приготовленных растворов и дисперсий (массовую долю дисперсной фазы (ϕ) варьировали от 0.20 до 0.45) при осторожном перемешивании на магнитной мешалке. В большинстве случаев оптимальное значение ϕ составляло 0.3–0.4.

Полимерные матрицы получали методом полива готовой базовой эмульсии на поверхность полиэтилентерефталата (ПЭТ марки Loparex 7300А, который в ТП играет роль защитной и удаляемой перед применением пленки) при контролируемой толщине нанесения. Как правило, толщина нанесения составляла 625 мкм. Сушка пленок осуществлялась при 40–50°C в течение 30–40 мин. Остаточное содержание органического растворителя по данным газовой хроматографии не превышало 0.2 масс. %, что отвечает требованиям к ТП. Высушенные полимерные матрицы покрывали базовой пленкой (Scotch Pak 9732) и хранили в запаянных фольгированных пакетиках.

Первый раздел 7-й главы представляет результаты исследования обратных эмульсий с АЧД в дисперсионной среде, полученных с использованием в качестве дисперсной фазы мицеллярных растворов Твин 80 с солюбилизированными Лк (Ф или Ам) и УП кожи (ГМО или ГМЛ). Обсуждаются также полимерные матрицы на основе этих эмульсий. Использован 10 масс. % водный мицеллярный раствор Твин 80, насыщенный Ф и ГМО, либо Ам и ГМЛ, содержащий в смешанных мицеллах повышенное содержание Лк по сравнению с растворимостью в

воде (Φ в 4500 и Ам в 190 раз). Дисперсионные среды, содержащие 40 масс. % полимера, были различны: для фелодипина – ПИБ в гептане, а для амлодипина – ДТ в этилацетате. Полимерные матрицы толщиной 110–120 мкм для обоих Лк характеризуются наличием микродоменов исходных мицеллярных растворов (рис. 19, данные оптической микроскопии) и относятся к микрорезервуарному типу.

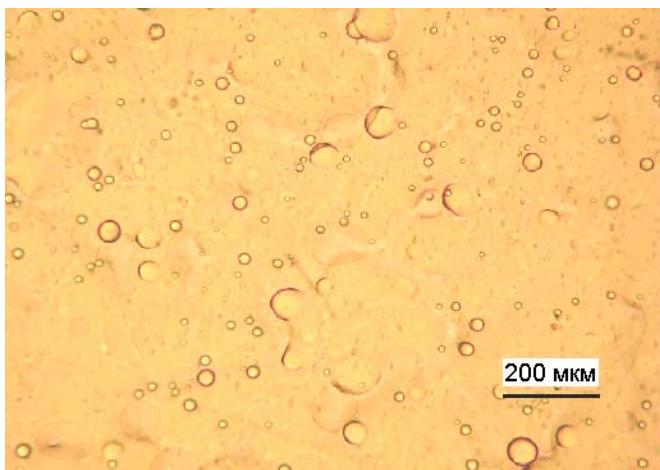


Рис. 19. Полимерная матрица, полученная на основе эмульсии В/М, дисперсная фаза которой содержит трехкомпонентные мицеллы Тв+Ф+ГМО ($C_{Тв} = 10$ масс. %), массовая доля дисперсной фазы в эмульсии – 0.3.

Разработанные на основе мицеллярных систем полимерные матрицы не полностью отвечают требованиям ТД. Скорость выделения фелодипина лежит в пределах нормы ($dQ_{\Phi}/dt = 1.5$ мкг/(см²·ч)), однако продолжительность выделения недостаточная (8 часов при требуемых 1–7 сутках), а в случае амлодипина скорость выделения оказалась ниже целевой (рис. 20).

Концентрация Лк в матрице лимитируется солюбилизационной емкостью самоорганизованных супрамолекулярных частиц – мицелл, а также невозможностью увеличения массовой доли дисперсной фазы (т.е. водного мицеллярного раствора НПАВ) выше оптимального значения, поскольку это вызывает утрату пленкообразующих свойств.

Поскольку разработанные в работе микроэмульсионные системы (глава 4) обладают большей солюбилизационной емкостью по отношению к гидрофобным лекарствам, нежели мицеллы, **во втором разделе 7-й главы** исследована возможность их инкорпорирования в растворы липофильных полимеров. Также оценивались свойства полимерных матриц на их основе.

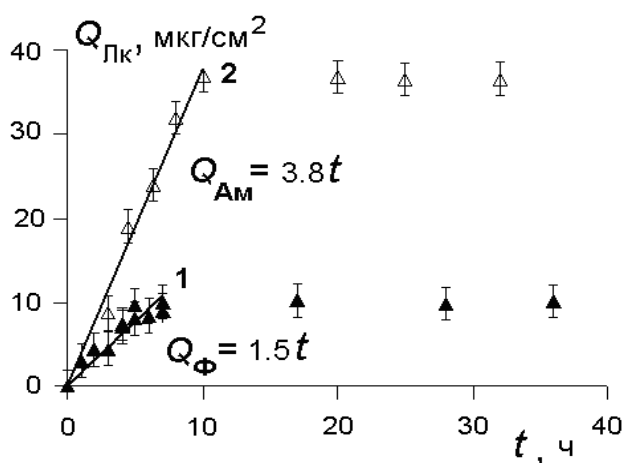


Рис. 20. Кинетика выделения Лк из полимерных матриц на основе эмульсий В/М, дисперсная фаза которой содержит трехкомпонентные мицеллы Тв+Лк+УП ($C_{Тв} = 10$ масс. %, массовая доля дисперсной фазы в эмульсии – 0.3): 1 – Φ с ГМО, 2 – Ам с ГМЛ.

Прямые микроэмульсии с лекарством (IV тип по классификации Винзора) использовали в качестве дисперсной фазы разрабатываемых эмульсий, а раствор липофильного АЧД, обладающий вязкоупругими свойствами, – в качестве дисперсионной среды. Поясняющая схема приведена на рис. 21. Анализировали влияние массовой доли дисперсной фазы на стабильность и пленкообразующие свойства жидкофазных систем. Как правило, оптимальное значение ϕ составляло 0.3–0.4.

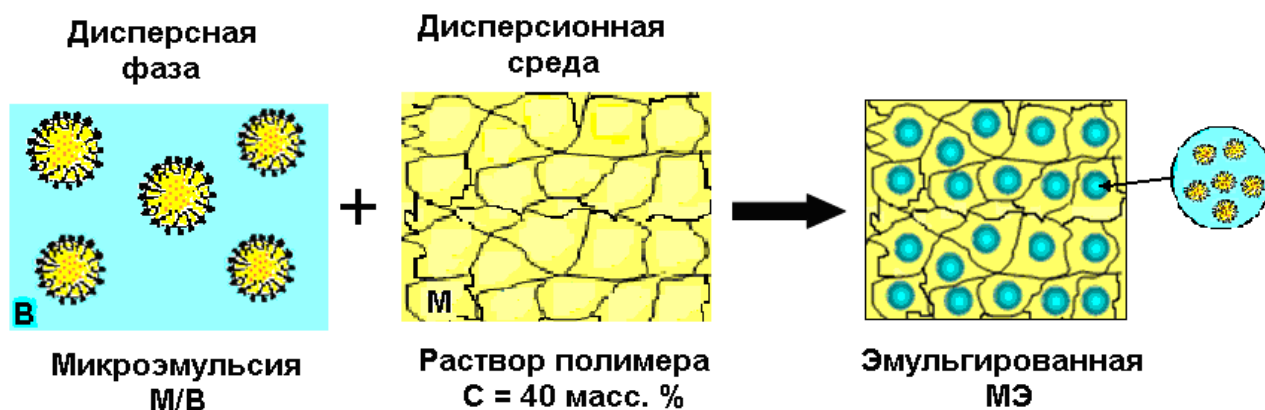


Рис. 21. Схема, поясняющая процесс получения эмульгированной МЭ.

Методом полива (при контролируемой толщине нанесения) с последующей сушкой из полученных эмульсий получали полимерные матрицы, которые были визуально прозрачны. Их внутреннюю микроструктуру наблюдали с помощью оптической микроскопии (рис. 22). Полимерные матрицы содержали микродомены (микрорезервуарный тип). Следует отметить, что в наиболее крупных микродоменах с диаметром ≈ 50 мкм удастся увидеть более мелкие капельки (рис. 22). Это подчеркивает тот факт, что эмульсия, дисперсной фазой которой является прямая МЭ, по сути является двойной эмульсией $\text{масло}_1/\text{вода}/\text{масло}_2$. Причем принадлежность эмульгированных микроэмульсий к типу ДЭ

очень сложно доказать вследствие наноразмеров частиц их внутренней дисперсной фазы. В данном же случае при нанесении на подложку (в процессе получения полимерной матрицы) возникшие сдвиговые напряжения вызывают некоторую деградацию эмульсии, что выявляет ее внутреннюю структуру и подтверждает принадлежность к двойным эмульсиям. Очень важно, что в данном случае ДЭ была получена практически в отсутствие энергетических затрат.

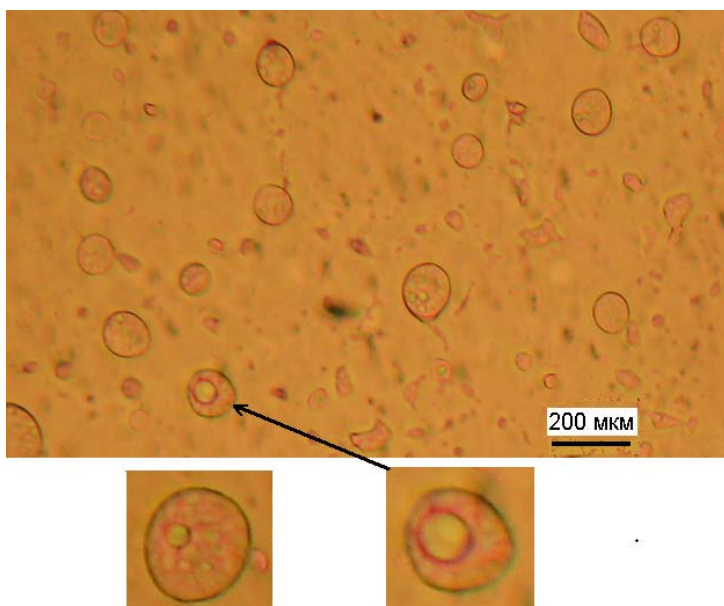


Рис. 22. Микрофотография полимерной матрицы на основе прямой МЭ с инкорпорированным амлодипином ($C_{Am} = 14$ масс. %), эмульгированной в 40 масс. % растворе ДТ в этилацетате. Массовая доля дисперсной фазы в эмульгированной МЭ составляла 0.35.

Выделение Лк из полимерных матриц изучали с помощью диффузионной ячейки Франца при использовании модельной мембраны (с размером пор 220 нм) и кожи человека (*in vitro*) – рис. 23 и 24. Видно (рис. 23), что в течение суток фелодипин выделяется с постоянной скоростью 5.2 ± 0.4 мкг/(см²·ч), потом его выделение прекращается, выход составляет 37 % от первоначального количества Ф в пленке. Пленка обладала хорошей адгезией к коже. Наблюдаемая скорость мембранного массопереноса фелодипина из матрицы оказалась примерно в 2 раза выше терапевтически обоснованной скорости, рассчитанной для пластыря площадью 30 см². Поэтому в данном случае за счет уменьшения площади матрицы до 15 см² можно получить нужное соответствие целевым результатам. Таким образом, на основе эмульгированной МЭ, содержащей фелодипин, получены пленки микрорезервуарного типа, которые вполне могут использоваться в качестве пластыря суточного применения.

Для полимерной матрицы на основе ДТ с инкорпорированным амлодипином наблюдается период задержки ($\tau = 2.8$ ч.), потом –

постоянная скорость трансдермального массопереноса Лк, соответствующая медицинским рекомендациям (рис. 24), в течение 50 ч.

Эмульгированные прямые микроэмульсии, по сути, являющиеся двойными эмульсиями $M_1/V/M_2$, получены впервые. Также впервые на их основе разработаны полимерные адгезионные матрицы микрорезервуарного типа, перспективные для трансдермальной доставки липофильных лекарств.

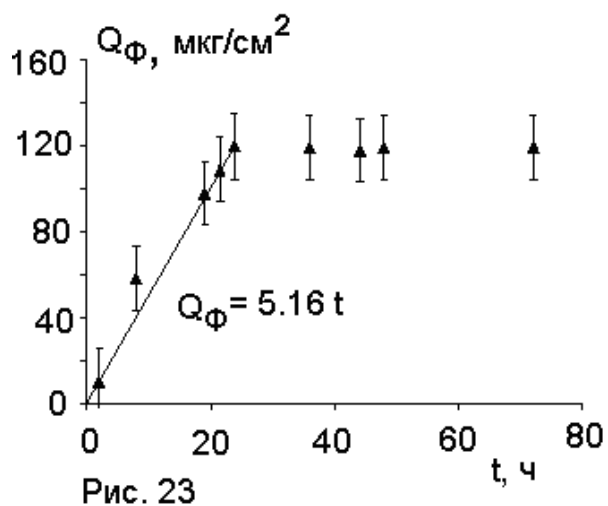


Рис. 23

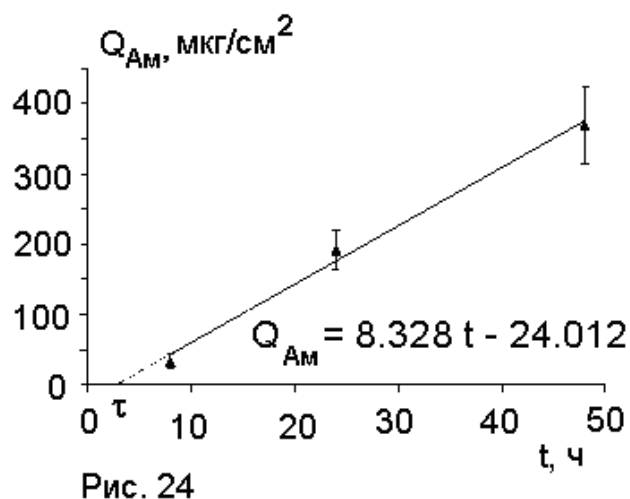


Рис. 24

Рис. 23. Кинетика диффузионного массопереноса фелодипина, выделяющегося из полимерной матрицы на основе эмульгированной МЭ с Ф (в ячейке Франца использована мембрана с диаметром пор 220 нм).

Рис. 24. Кинетика трансдермального массопереноса амлодипина из матрицы на основе эмульгированной МЭ с Ам (в ячейке Франца использована кожа человека (in vitro) средней проницаемости).

В третьем разделе 7-ой главы описаны результаты, касающиеся двойных эмульсий $M_1/V/M_2$ (рис. 25), которые, благодаря наличию водной прослойки, пригодны для пролонгированного выделения липофильных Лк, инкорпорированных во внутреннюю масляную фазу. ДЭ получали при осторожном введении стабильных миниэмульсий M_1/V , полученных при ультразвуковом диспергировании (глава 5), в растворы липофильного полимерного адгезива в неполярном растворителе. Анализ факторов агрегативной устойчивости двойных эмульсий, содержащих необходимые для трансдермальной доставки Лк компоненты, проводили на основе экспериментальных данных о межфазном натяжении на границах раздела фаз, моделирующих внутреннюю (M_1/V) и внешнюю (V/M_2) границы двойных эмульсий, реологических испытаний, структурных изменений,

наблюдаемых с помощью оптической микроскопии при воздействии промотирующих деградацию эмульсий воздействиях, визуальной оценке стабильности ДЭ в зависимости от композиционного состава и соотношения фаз.

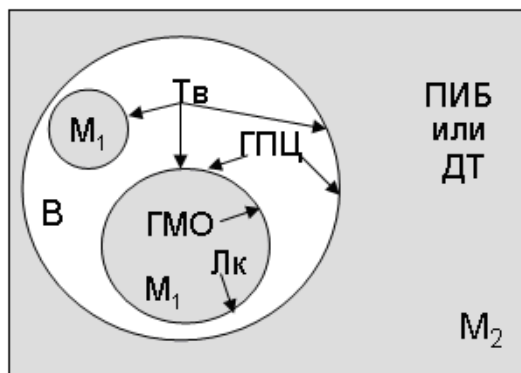


Рис. 25. Схема, поясняющая строение двойной эмульсии $M_1/В/M_2$: M_1 – внутренняя дисперсная фаза (гептан), $В$ – водная прослойка; M_2 – внешняя дисперсионная среда (гептан или этилацетат). Стрелки отражают наличие адсорбции компонента на соответствующей границе раздела.

Установлено, что $ГМО$ (УП кожи) и $Лк$ ($Ф$ и $Ам$) адсорбируются из фазы M_1 на внутреннюю межфазную границу ДЭ. Гидрофильные компоненты Твин 80 и $ГМО$ адсорбируются из водной фазы на обе межфазные границы раздела, тогда как липофильные полимеры, находящиеся в дисперсионной среде M_2 , не способны снижать межфазное натяжение на внешней межфазной границе. Эмульсии являются вязкоупругими жидкостями (табл. 5), реологические свойства которых определяются свойствами внешней дисперсионной среды (раствор полимерного адгезива). Стабильность ДЭ увеличивается с ростом концентрации липофильного полимера, что коррелирует с возрастанием вязкоупругих свойств внешней дисперсионной среды.

Таблица 5. Параметры модели Бюргерса для двойных эмульсий и для соответствующих растворов ДТ в этилацетате, являющихся внешней дисперсионной средой этих ДЭ

Система	G_0 , Па	G_1 , Па	η_0 , Па·с	η_1 , Па·с	λ , с
ДЭ _{ДТ35}	4.8 ± 0.1	0.43 ± 0.01	6.4 ± 0.1	11.3 ± 0.1	26 ± 1
Р _{ДТ35}	8.5 ± 0.1	0.24 ± 0.01	45 ± 0.5	8.7 ± 0.1	37 ± 1
ДЭ _{ДТ45}	13.9 ± 0.2	0.45 ± 0.01	16.1 ± 0.2	16.5 ± 0.2	37 ± 1
Р _{ДТ45}	19.7 ± 0.2	0.52 ± 0.01	102 ± 1	20.6 ± 0.2	40 ± 1
ДЭ _{ДТ60}	19.8 ± 0.2	0.54 ± 0.01	28.6 ± 0.3	21.5 ± 0.2	40 ± 1
Р _{ДТ60}	31.8 ± 0.3	0.58 ± 0.01	185 ± 2	28.7 ± 0.2	49 ± 1

Факторами агрегативной устойчивости исследованных ДЭ являются:

- ингибирование оствальдова созревания первичных миниэмульсий M_1/V за счет синергетического действия Ф, ГМО, Тв и ГПЦ,
- смешанный адсорбционный слой (ГПЦ+Тв+ГМО+Лк) на внутренней межфазной границе M_1/V ,
- загущение водной прослойки гидрофильным полимером,
- адсорбционный слой из гидрофильных компонентов на внешней межфазной границе V/M_2 ,
- вязкоупругие свойства внешней дисперсионной среды M_2 .

Типичную для двойных эмульсий морфологию удастся наблюдать с помощью ОМ только по специальной методике, основанной на применении покровных стекол, смоченных основным компонентом фазы M_1 (рис. 26 и 27).

Полимерные матрицы на основе ДЭ были визуально прозрачными, их внутренняя структура наблюдалась с помощью ОМ и очень напоминала структуру двойных эмульсий, из которых они были получены (рис. 28). Пленки обладали хорошей адгезией к коже. Способность матриц выделять Лк зависела от структурных особенностей и концентрации Лк (рис. 29 и 30). Сложная структура ДЭ открывает широкие возможности для инкорпорирования Лк, оно может находиться во всех фазах ДЭ и на высокоразвитых межфазных поверхностях (внутренней и внешней).

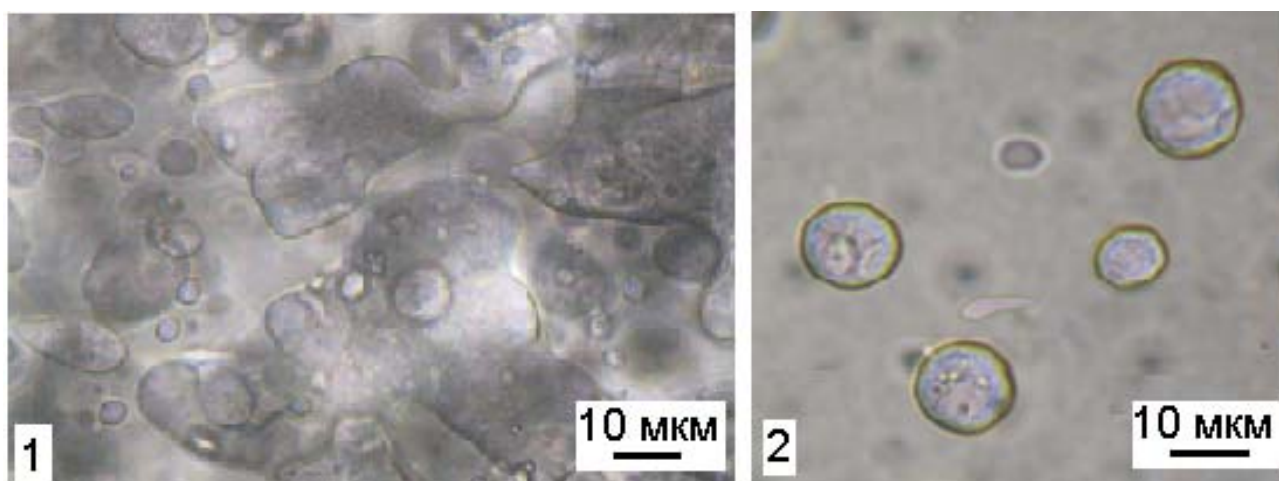


Рис. 26. Морфология ДЭ на основе 47 масс. % раствора ПИБ в гептане с различной массовой долей миниэмульсии без Лк: 1 – 0.45 и 2 – 0.10 масс. долей.

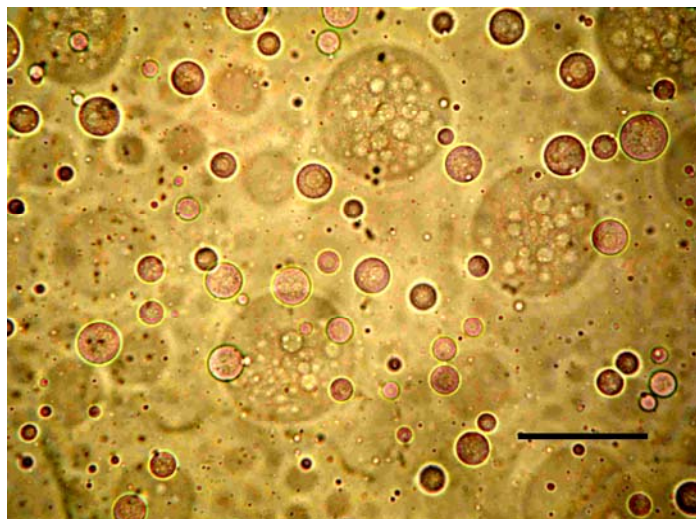


Рис. 27. Морфология ДЭ на основе раствора ДТ (45 масс. %) в этилацетате и амлодипином в фазе M_1 . Размер горизонтальной линии соответствует 100 мкм.

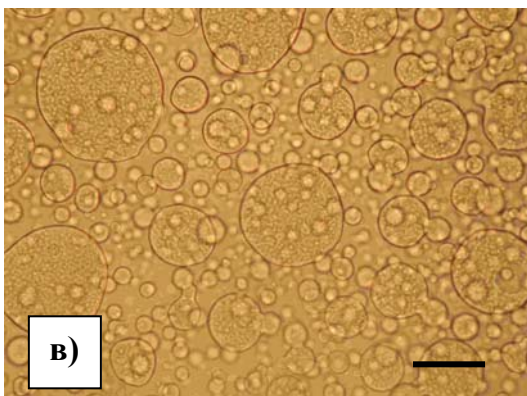
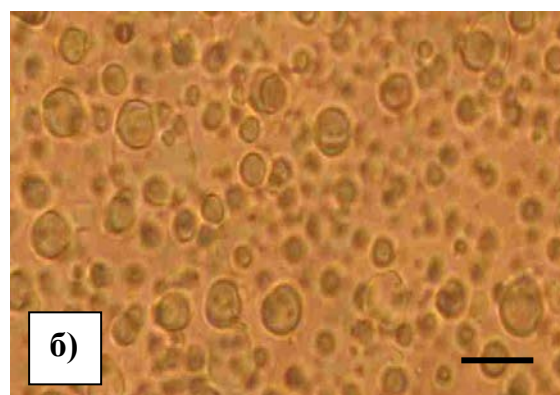
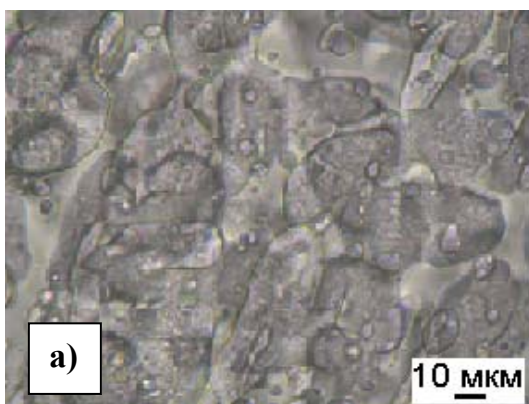


Рис. 28 (а, б, в). Микрофотографии полимерных матриц на основе ПИБ и Ф (а), ДТ и Ам (б, в) с различными составами. Размер горизонтальной линии на рис. б) и в) соответствует 100 мкм.

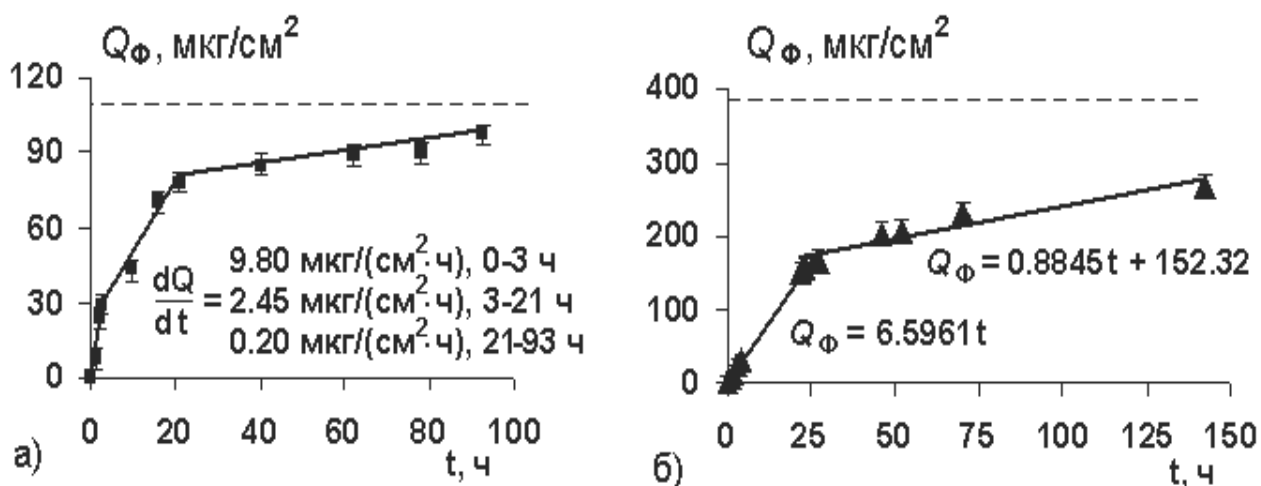


Рис. 29 (а, б). Кинетика мембранного массопереноса фелодипина из пленок на основе двойных эмульсий с ПИБ (47 масс. % полимера), содержащих Лк в фазе M_1 (а) и фазах M_1 и M_2 (б). Горизонтальные линии соответствуют исходному количеству Φ в пленке. Средний размер пор мембраны – 200 нм.

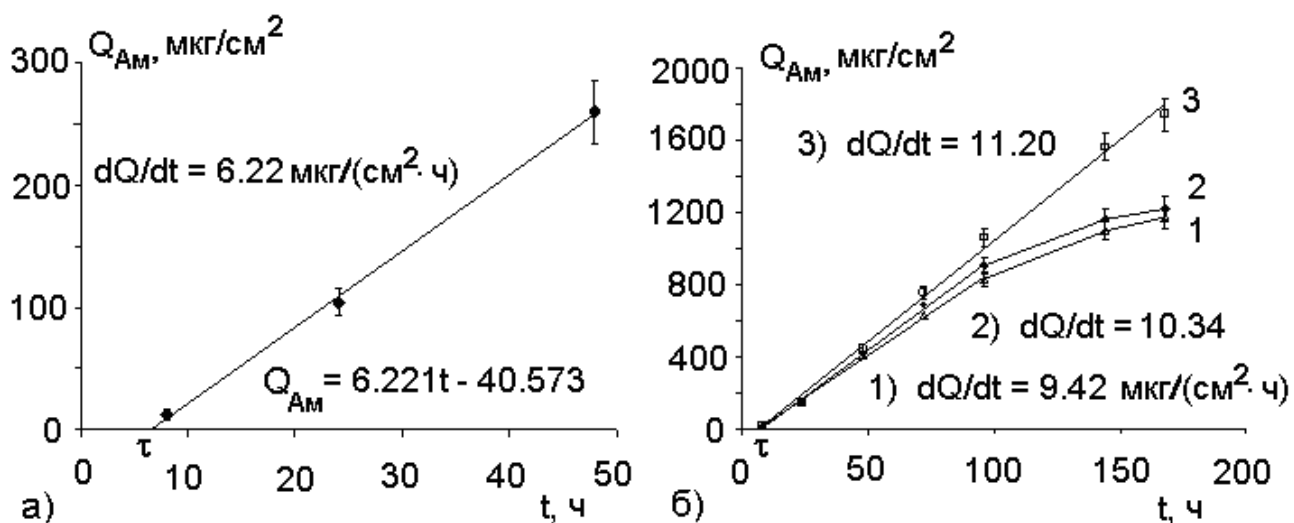


Рис. 30 (а, б). Кинетика трансдермального массопереноса амлодипина из пленок на основе двойных эмульсий с ДТ (45 масс. % полимера в дисперсионной среде M_2), содержащих Лк в фазе M_1 (а) и фазах M_1 и M_2 (б). Кожа человека (in vitro) средней проницаемости.

Данные табл. 6 иллюстрируют возможности влияния толщины матриц на кинетику трансдермального массопереноса Лк. При длительном хранении пленок (185 суток) параметры, характеризующие трансдермальную доставку Ам, совпадали с точностью $\pm 10\%$.

Таблица 6. Параметры трансдермального массопереноса амлодипина из полимерных матриц различной толщины (h) на основе двойной эмульсии с 45 масс. % ДТ во внешней дисперсионной среде и амлодипином в фазах в M_1 и M_2

Характеристика	ДЭ _{АмДТ45ЗА}	ДЭ _{АмДТ45ЗБ}	ДЭ _{АмДТ45ЗС}
$h_{ДЭ}$, мкм	625	750	1375
h, мкм	121±2	144±2	286±5
$C_{Ам}$, мкг/см ²	2035±20	2440±20	4480±40
τ , ч	6.8	7.8	7.0
$dQ_{Ам}/dt$, мкг/(см ² ·ч)	9.4±0.5 (в течение 96 ч)	10.3±0.5 (в течение 96 ч)	11.2±0.5 (в течение 168 ч)
Выход Ам, %	40 (за 96 ч)	37 (за 96 ч)	39 (за 168 ч)

$h_{ДЭ}$ – толщина нанесения ДЭ на подложку; $C_{Ам}$ – концентрация Ам в матрице (мкг/см²).

Таким образом, в рамках предлагаемой концепции двойных эмульсий $M_1/V/M_2$, содержащих обязательные компоненты ТТС, разработаны ультрамикрорегетерогенные полимерные матрицы (визуально прозрачные или слегка опалесцирующие), отличительной особенностью которых является совмещение микродоменов различной полярности с обширными межфазными границами, способными иммобилизовывать липофильные лекарства, обладающие поверхностной активностью. Это обеспечивает повышенный химический потенциал Лк и эффективную пролонгированную трансдермальную доставку. Предложенный в работе подход не описан в литературе, в том числе и патентах.

В 8-й главе «Бактерицидные полимерные матрицы с гидрофильным белком лизоцимом на основе эмульсий» решалась задача создания матриц для быстрой и пролонгированной доставки глобулярного белка, обладающего бактерицидным, противовоспалительным и иммуномодулирующим действием. Поскольку молекулярная масса лизоцима почти в 3 раза превышает 500 Да, что является предельным значением для веществ, пригодных для трансдермальной доставки за счет пассивной диффузии, в данном случае речь идет о бактерицидном и противовоспалительном действии на поверхности кожного покрова.

Предложены два подхода к формированию ультрадисперсных пленочных материалов: на основе эмульсий М/В и двойных эмульсий $M_1/V/M_2$, в водные фазы которых инкорпорирован Лз.

В первом случае при ультразвуковом диспергировании получено более 50 прямых эмульсий разного состава. Наилучшие результаты продемонстрировали эмульгирующие композиции, содержащие гидрофильный (ГПЦ) и гидрофобный (СИС) полимеры, а также НПАВ, обеспечивающие агрегативную устойчивость эмульсий в течение 2-х недель и более. Массовая доля дисперсной фазы составляла 0.31 или 0.47 (что эквивалентно объемной доле 0.33 и 0.50 и соответствует концентрированным эмульсиям). Эмульсии содержали в водной дисперсионной среде 2–10 масс. % ГПЦ, 2–10 % Твин 80, 0–3% лизоцима, а в дисперсной фазе (толуоле) – 2–10 % СИС и 1.3–5 % НПАВ (Бридж 30 или Твин 80). Показано, что эмульсии были тонкодисперсными (средний диаметр капель составлял 80–400 нм). Анализ влияния композиционного состава на их стабильность позволяет заключить, что она обеспечивается смешанными адсорбционными слоями, состоящими из НПАВ, гидрофильного и гидрофобного полимеров. Добавка лизоцима не ухудшала стабильность эмульсий.

Оценка реологических свойств эмульсий проведена в режимах стационарного течения, ползучести–восстановления и динамическом. Наблюдалась аномалия вязкости, тиксотропия (рис. 31), упруговязкое эластическое поведение (модель Бюргерса, см. табл. 7), превышение модуля упругости над модулем потерь ($G' > G''$). С учетом того, что растворы полимеров и НПАВ, из которых эмульсии были получены, являлись ньютоновскими жидкостями, совокупность результатов позволяет заключить, что реологические свойства эмульсий обусловлены формированием перколяционной структуры, состоящей из частиц дисперсной фазы, связанных коагуляционными контактами. Обсуждается механизм флокулирующего действия ГПЦ и Лз.

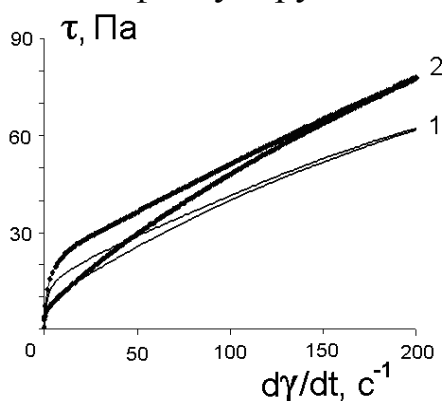


Рис. 31. Тиксотропия реологического поведения эмульсий: 1 – Эм2 и 2 – Эм2Лз (с лизоцимом). Составы эмульсий приведены в табл. 7.

Таблица 7. Составы прямых эмульсий с Лз и без него и значения реологических параметров модели Бюргерса для них

Эмульсия ($\varphi = 0.31$)	Эм2	Эм2Лз	Эм4	Эм4Лз
Дисперсионная среда (вода)	5% ГПЦ + 5% Тв	5% ГПЦ + 5% Тв + 2% Лз	10% ГПЦ + 5% Тв	10% ГПЦ + 5% Тв + 2% Лз
Дисперсная фаза (толуол)	3% СИС + 3% Тв	3% СИС + 3% Тв	5% СИС + 4.2% Бр30	5% СИС + 4.2% Бр30
Параметры				
G_0 , Па	29.1 ± 0.1	113.2 ± 0.2	136.9 ± 0.3	153.7 ± 0.3
G_1 , Па	5.6 ± 0.1	57 ± 1	208 ± 4	500 ± 10
η_0 , Па·с	2500 ± 40	25000 ± 400	8300 ± 100	125000 ± 1900
η_1 , Па·с	213 ± 3	2170 ± 30	5300 ± 200	14000 ± 500
λ_1 , с	38 ± 2	38 ± 2	26 ± 1	28 ± 1

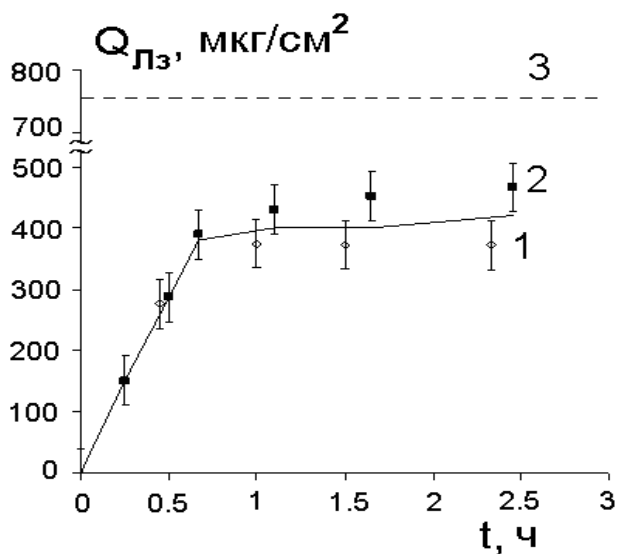


Рис. 32. Кинетика выделения Лз в буферный раствор из матрицы, премиксом которой была прямая эмульсия на основе ГПЦ, СИС и Тв с инкорпорированным в дисперсионную среду лизоцимом. Данные получены по ферментативной активности Лз (1) и с помощью УФ-спектроскопии (2). Исходное содержание Лз в пленке (3).

Обоснован механизм быстрого высвобождения лизоцима из матриц при сохранении ферментативной активности (рис. 32), связанный с наличием имеющих повышенный химический потенциал нанокристаллов белка на поверхности матриц, подтвержденный данными атомно-силовой микроскопии (рис. 33).

Разработанные стабильные прямые ультрадисперсные эмульсии, стабилизированные смешанными адсорбционными слоями НПАВ и полимеров различной полярности, обладают уникальными структурно-реологическими свойствами, которые определяют их пленкообразующие качества. На основе этих эмульсий получены

полимерные матрицы, на поверхности которых обнаружена кристаллизация белка, что обеспечивает быстрое его высвобождение в водную фазу при сохранении ферментативной активности. Это может быть использовано для создания бактерицидных ТП экспрессного действия.

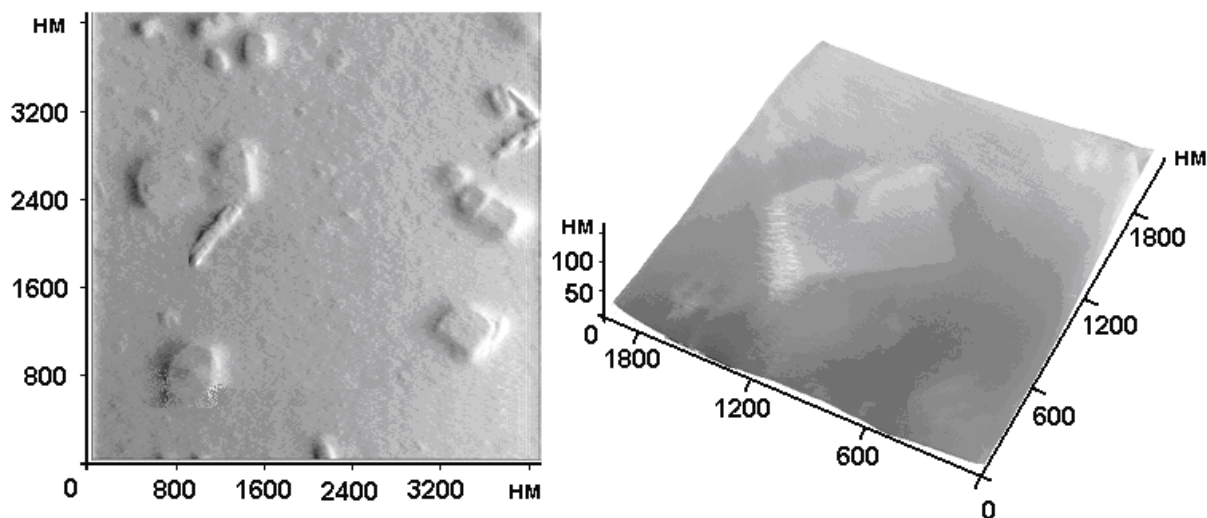


Рис. 33. Морфология полимерной матрицы, полученной из прямой эмульсии на основе ГПЦ, СИС и Твин 80 с инкорпорированным лизоцимом (данные АСМ).

Второй раздел 8-й главы посвящен разработке полимерных матриц для пролонгированного выделения лизоцима на основе двойных эмульсий $M_1/V/M_2$.

Двойные эмульсии с лизоцимом получали в две стадии с учетом выявленных в работе коллоидно-химических закономерностей повышения их агрегативной устойчивости (главы 5–7). Дисперсионная среда миниэмульсий гептан/вода, полученных при ультразвуковом диспергировании (1 стадия процесса), включала ГПЦ, Твин 80 и Лз. Обязательными компонентами дисперсной фазы миниэмульсий были ГМО как ингибитор оствальдова созревания и этиловый спирт в качестве незначительной добавки, которая наряду с совместной адсорбцией ГПЦ, Твин 80, Лз и ГМО снижает σ на межфазной границе капля/среда до десятых долей мН/м, что обеспечивает устойчивость миниэмульсий относительно коагуляции (значит и коалесценции). К факторам стабилизации миниэмульсий относятся также загущающее действие ГПЦ и стерическая составляющая расклинивающего давления, обусловленная ее присутствием. Весовая доля масляной фазы в прямых миниэмульсиях

составляла 0.35 или 0.40, ее частицы имели субмикронные размеры ($50 < d < 1000$ нм).

На второй стадии получения ДЭ миниэмульсию M_1/V с Лз при осторожном перемешивании инкорпорировали в раствор акрилового полимера в этилацетате, обладающий вязкоупругими свойствами и являющийся внешней дисперсионной средой M_2 . Влияние лизоцима на реологические свойства ДЭ исследовано на основе кинетических испытаний в режиме ползучесть–восстановление. Показана применимость модели Бюргерса, при этом лизоцим практически не влияет на параметры данной модели. Введение Лз в водную прослойку не изменяет реологических свойств ДЭ, которые определяются вязкоупругими свойствами внешней дисперсионной среды. Факторами агрегативной устойчивости ДЭ с лизоцимом, как и для плацебо ДЭ (см. главу 7), являются смешанный адсорбционный слой ГПЦ и Твин 80 на внешней межфазной границе ДЭ вода/этилацетат и вязкоупругие свойства внешней дисперсионной среды – раствора ДТ.

ДЭ обладали пленкообразующими свойствами, а полимерные матрицы на их основе – хорошей адгезией к коже. Пленки были визуально прозрачными, их микроструктура, характеризующаяся наличием микродоменов, наблюдалась с помощью ОМ, что позволяет отнести их к микрорезервуарному типу.

Кинетика выделения лизоцима $Q_{Лз}(t)$ из полимерных матриц, полученных на основе ДЭ, исследована с помощью диффузионной ячейки Франца. Концентрация Лз в приемной среде определялась по его ферментативной активности. Типичная зависимость $Q_{Лз}(t)$ (рис. 34) характеризуется наличием периода задержки ($\tau = 7$ ч.), далее в течение 3-х суток постоянной скоростью выделения лизоцима $dQ_{Лз}/dt = 1.04$ мкг/(см²·ч) и в интервале 3–7 суток уменьшением скорости до 0.21 мкг/(см²·ч).

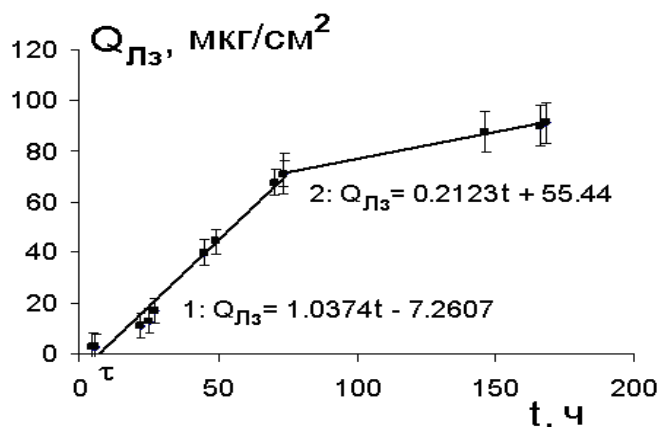


Рис. 34. Кинетика выделения лизоцима из полимерной матрицы на основе двойной эмульсии $M_1/V/M_2$ с 60 масс. % раствором ДТ в этилацетате в качестве M_2 . Начальная концентрация Лз в матрице – 256 мкг/см².

При введении Лз в водную прослойку разработанных двойных эмульсий $M_1/V/M_2$ наблюдалось пролонгированное выделение белка при сохранении ферментативной активности, что подтверждает универсальность разработанного подхода.

Основные результаты и выводы

1. На основе детального анализа механизмов стабилизации и свойств жидкофазных дисперсных систем 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.
2. Разработаны экспериментальные и теоретические подходы, позволившие получить всестороннюю информацию о свойствах мицелл неионогенных ПАВ с солюбилизированными целевыми компонентами трансдермальных систем, подтвердившие эффективность мицелл в качестве носителей липофильных лекарств и усилителей проницаемости кожи в водной среде.
3. Получены макроскопически однофазные прямые микроэмульсии (МЭ), содержащие необходимые для трансдермального применения компоненты.
4. Установлены механизмы ингибирования оствальдова созревания – причины деградации миниэмульсий гептан/вода, что позволило разработать стабильные высококонцентрированные миниэмульсии, пригодные для инкорпорирования липофильных лекарств и гидрофильных бактерицидных белков.
5. Оптимизированы составы дисперсионных сред разрабатываемых эмульсионных систем на основе комплексного исследования реологических свойств растворов липофильных полимеров (адгезивов) в неполярных растворителях.
6. С использованием широкого круга физико-химических методов установлены факторы агрегативной устойчивости эмульгированных прямых микроэмульсий, обратных В/М и двойных $M_1/V/M_2$ эмульсий, содержащих обязательные компоненты трансдермальных систем; эти жидкофазные дисперсные системы получены в стабильном состоянии и

использованы в качестве основы микрогетерогенных полимерных матриц для трансдермальной доставки липофильных лекарств.

7. Предложены и на основе экспериментальных данных обоснованы два подхода к формированию ультрадисперсных полимерных матриц для быстрой и пролонгированной доставки на поверхность кожи бактерицидного глобулярного белка с сохранением его ферментативной активности: соответственно на базе эмульсий М/В и двойных эмульсий М₁/В/М₂, в водные фазы которых инкорпорирован белок.

8. Доказана взаимосвязь типов эмульсий, структурной организации полученных на их основе полимерных матриц и особенностей выделения липофильных Лк и бактерицидного белка с сохранением его ферментативной активности, что позволяет регулировать целевые свойства матриц.

Основные результаты диссертации опубликованы в следующих работах:

1. Маркина З.Н. Эмульгирование перфторорганических жидкостей в водных растворах ПАВ / З.Н. Маркина, Н.Н. Цикурина, Н.М. Задымова и др. // Коллоидный журнал. – 1985. – Т.47, №1. – С.63–69.
2. Маркина З.Н. Модифицирование межфазных слоев ионогенных ПАВ – стабилизаторов прямых эмульсий / З.Н. Маркина, Н.М. Задымова, О.П. Бовкун, Н.Н. Цикурина // Вестник Московского университета. Серия 2. Химия. – 1986. – Т.27, №5. – С.524–530.
3. Задымова Н.М. Усовершенствованный сталагмометрический метод измерения межфазного натяжения водных растворов ПАВ / Н.М. Задымова, О.П. Бовкун, Э. Роскете и др. // Коллоидный журнал. – 1986. – Т.48, №3. – С.553–556.
4. Markina Z.N. Surface Activity of Diphilic Substances at Different Liquid Interfaces / Z.N. Markina, N.M. Zadymova, O.P. Bovkun // Colloids and Surfaces. – 1987. – Vol.22, №1. – P.9–20.
5. Маркина З.Н. Определение растворимости перфторорганических соединений в воде коллоидно–химическими методами / З.Н. Маркина, Н.М. Задымова, Е.Д. Щукин, К.Н. Макаров, Л.Л. Гервиц // Коллоидный журнал. – 1987. – Т.49, №6. – С.1084–1089.
6. Задымова Н.М. О межмолекулярных взаимодействиях на легкоподвижных границах раздела фаз перфторуглерод – жидкости различной полярности / Н.М. Задымова, З.Н. Маркина, Н.К. Евсева, Е.Д. Щукин // Коллоидный журнал. – 1988. – Т.50, №4. – С.825–828.
7. Задымова Н.М. К вопросу об оценке растворимости фторуглеродов в воде / Н.М. Задымова, З.Н. Маркина, Е.Д. Щукин и др. // Журнал Всесоюзного

- Химического общества им. Д.И. Менделеева. – 1988. – Т.33, №3. – С.344–346.
8. Задымова Н.М. Межфазное натяжение фторуглеродов на границах с жидкостями различной полярности / Н.М. Задымова, З.Н. Маркина, В.И. Щукин, К.Н. Макаров // Журнал Всесоюзного Химического общества им. Д.И. Менделеева. 1988. – Т.33, №3. – С.348–350.
 9. Маркина З.Н. Предмицеллярная ассоциация в водных растворах ионогенных и неионогенных ПАВ / З.Н. Маркина, Л.П. Паничева, Н.М. Задымова // Журнал Всесоюзного Химического общества им. Д.И. Менделеева. – 1989. – Т.34, №2. – С.245–252.
 10. Markina Z. N. Entropy changes at perfluorocarbon water interfaces / Z.N. Markina, O.P. Bovkun, N.M. Zadymova // Colloid Journal of the USSR. – 1989. – Vol.51, №3. – P.408–412.
 11. Zadymova N.M. Surface-activity of sodium dodecyl and tetradecyl sulfates at liquid interfaces of various natures / N.M. Zadymova, Z.N. Markina // Colloid Journal. – 1994. – Vol.56, №4. – P.424–426.
 12. Задымова Н.М. Получение и устойчивость прямых эмульсий олеофильного тетраоксиэтилированного изононилфенола / Н.М. Задымова, З.Н. Маркина, Н.Н. Цикурина, Д.С. Лычников // Коллоидный журнал. – 1994. – Т.56, №4. – С.500–502.
Zadymova N.M. Preparation and Stability of Oil-in-Water Emulsions of Oleophilic Tetrahydroxyethylated Isononylphenol / N.M. Zadymova, N.N. Tsikurina, Z.N. Markina, D.S. Lychnikov // Colloid Journal. – 1994. – Vol.56, №4. – P.427–429.
 13. Задымова Н.М. Состояние адсорбционных слоев фторгексилового эфира полиэтиленгликоля на границе фаз вода–перфтордекалин и его предмицеллярная ассоциация / Н.М. Задымова, З.Н. Маркина // Коллоидный журнал. – 1997. – Т.59, №1. – С.47–53.
Zadymova N.M. The state of adsorbed layers of poly(ethylene glycol) fluorohexyl ether at the water–perfluorodecaline interface and its premicellar association in aqueous solutions / N.M. Zadymova, Z.N. Markina // Colloid Journal. – 1997. – Vol.59, №1. – P.41–47.
 14. Markina Z.N. Structural-mechanical properties of micelle-forming surfactants in the liquid crystal state / Z.N. Markina, G.A. Chirova, N.M. Zadymova // ACH-Models in Chemistry. – 1997. – Vol.134, №6. – P.821–831.
 15. Маркина З.Н. Структурно-механические свойства гидрогелей мицеллообразующих поверхностно-активных веществ / З.Н. Маркина, Г.А. Чирова, Н.М. Задымова // Коллоидный журнал. – 1998. – Т.60, №5. – С.618–623.
Markina Z.N. Structure-related mechanical properties of hydrogels of micelle-forming surfactants / Z.N. Markina, G.A. Chirova, N.M. Zadymova // Colloid Journal. – 1998. – Vol.60, №5. – P.568–572.

16. Задымова Н.М. Новый метод определения растворимости липофильных неионогенных ПАВ в воде / Н.М. Задымова, Н.В. Кармашева, М.В. Потешнова, Н.Н. Цикурина // Коллоидный журнал. – 2002. – Т.64, №4. – С.449–454.
Zadymova N.M. New procedure for determining the solubility of lipophilic nonionic surfactants in water / N.M. Zadymova, N.V. Karmasheva, M.V. Poteshnova, N.N. Tsikurina // Colloid Journal. – 2002. – Vol.64, №4. – P.400–405.
17. Потешнова М.В. Особенности солюбилизующего действия оксиэтилированных неионогенных поверхностно–активных веществ по отношению к толуолу в водной среде / М.В. Потешнова, Н.М. Задымова // Вестник Московского университета. Серия.2. Химия. – 2002. – Т.43, №3. – С.185–187.
18. Потешнова М.В. Микроэмульгирование толуола в водных растворах неионогенного ПАВ Твин 80 при различных температурах / М.В. Потешнова, Н.М. Задымова // Вестник Московского университета. Серия 2. Химия. – 2002. –Т.43, №5. – С.306–310.
19. Задымова Н.М. Солюбилизация перфтордекалина в водных растворах додекаоксиэтилированного нонилфенола / Н.М. Задымова, Н.Н. Цикурина, М.В. Потешнова // Коллоидный журнал. – 2003. – Т.65, №3. – С. 347–351.
Zadymova N.M. Solubilization of Perfluorodecalin in Aqueous Solutions of Dodecaethoxylated Nonylphenol / N.M. Zadymova, N.N. Tsikurina, M.V. Poteshnova // Colloid Journal. – 2003. –Vol.65, №3. – P. 314–318.
20. Задымова Н.М. Влияние тетраоксиэтилированного нонилфенола на свойства мицелл додекаоксиэтилированного нонилфенола в водной среде / Н.М. Задымова, Н.Н. Цикурина, Д.С. Руделев, М.В. Потешнова // Коллоидный журнал. – 2004. – Т.66, №2. – С.175–182.
Zadymova N.M. Influence of Tetraethoxylated Nonylphenol on the Properties of Dodecaethoxylated Nonylphenol Micelles in Aqueous Medium / N.M. Zadymova, N.N. Tsikurina, D.S. Rudelev, M.V. Poteshnova // Colloid Journal. – 2004. – Vol.66, №2. – P.146–152.
21. Потешнова М.В. Влияние ароматического солюбилизата (толуола) на свойства мицелл Твин 80 в водной среде / М.В. Потешнова, Н.М. Задымова, Д.С. Руделев // Вестник Московского университета. Серия 2. Химия. – 2004. – Т.45, №1, – С.64–72.
22. Потешнова М.В. Свойства прямых микроэмульсий в трехкомпонентной системе Твин 80–толуол–вода / М.В. Потешнова, Н.М. Задымова, Е.В. Григорьев // Вестник Московского университета. Серия 2. Химия. – 2004. – Т.45, №3. С.195–203.
23. Ямпольская Г.П. Исследование взаимодействия неионогенного поверхностно–активного вещества (Твин 80) с сывороточным альбумином оптическими методами / Г.П. Ямпольская, Н.М. Задымова, Б.Н. Тарасевич,

- А.А. Еленский // Вестник Московского университета. Серия 2. Химия. – 2004. – Т.45, №6. – С. 371–375.
24. Потешнова М. В. Прямые мицеллы и микроэмульсии в трехкомпонентной системе вода–толуол–Твин 80 / М.В. Потешнова, Н.М. Задымова // Коллоидный журнал. – 2006. – Т.68, №2. – С.226–236.
Poteshnova M.V. Normal Micelles and Oil–in–Water Microemulsions in a Water–Toluene–Tween 80 Ternary System / M.V. Poteshnova, N.M. Zadymova // Colloid Journal. – 2006. – Vol.68, №2. – P.201–210
25. Задымова Н.М. Взаимодействие бычьего сывороточного альбумина с неионогенным ПАВ Твин 80 в водных растворах: комплексообразование и ассоциация / Н.М. Задымова, Г.П. Ямпольская, Л.Ю. Филатова // Коллоидный журнал. – 2006. – Т.68, №2. – С.187–197.
Zadymova N.M. Interaction of Bovine Serum Albumin with Nonionic Surfactant Tween 80 in Aqueous Solutions: Complexation and Association / N.M. Zadymova, G.P. Yampolskaya, L.U. Filatova // Colloid Journal. – 2006. – Vol.68, №2. – P.162–172.
26. Харлов А.Е. Черные пенные пленки, стабилизированные смесями бычьего сывороточного альбумина и неионогенного ПАВ (Твин 80) / А.Е. Харлов, Л.Ю. Филатова, Н.М. Задымова, Г.П. Ямпольская // Коллоидный журнал. – 2007. – Т.69, №1. – С.124–130.
Harlov A.E. Black foam films, stabilized by Bovine Serum Albumin and nonionic surfactant (Tween 80) mixtures / A.E. Harlov, L.U. Filatova, N.M. Zadymova, G.P. Yampolskaya // Colloid Journal. – 2007. – Vol.69, №1. – P. 117–123.
27. Доронин С.Ю. Ионные и мицеллярные эффекты в супрамолекулярных самоорганизующихся средах ПАВ на примере аналитических систем амины – карбонильные соединения / С.Ю. Доронин, Н.М. Задымова, М.В. Потешнова и др. // Журнал аналитическая химия. – 2010. – Т.65, №1. – С.51–58.
Ionic and Micellar Effects in Supramolecular Self–Organizing Surfactant Media on an Example of Analytical Systems Amines–Carbonyl Compounds / S.Yu. Doronin, N.M. Zadymova, M.V. Poteshnova et al // Journal of Analytical Chemistry. – 2010. – V.65, №1. – P.48–55.
28. Задымова Н.М. Эмульсионный подход к получению полимерных пленок – носителей лизоцима / Н.М. Задымова, Г.П. Ямпольская, М.В. Потешнова, В.Г. Куличихин // Коллоидный журнал. – 2011. – Т.73, №5. – С. 629–640.
Zadymova N.M. Emulsion Approach to Production of Polymer Films used as Carriers of Lysozyme / N.M. Zadymova, G.P. Yampolskaya, M.V. Poteshnova, V.G. Kulichikhin // Colloid Journal. – 2011. – Vol.73, №5. – P.635–645.
29. Задымова Н.М. Свойства двойных эмульсий масло₁/вода/масло₂, содержащих липофильный акриловый полимер / Н.М. Задымова, М.В. Потешнова, В.Г. Куличихин // Коллоидный журнал. – 2012. – Т.74, №5. – С.563–575.

- Zadymova N.M. Properties of Oil₁/Water/Oil₂ Double Emulsions Containing Lipophilic Acrylic Polymer / N.M. Zadymova, M.V. Poteshnova, V.G. Kulichikhin // *Colloid Journal*. – 2012. – Vol.74, №5. – P.541–552.
30. Задымова Н.М. Смешанные мицеллы на основе Твин 80 как носители фелодипина в водной среде / Н.М. Задымова, Н.И. Иванова // *Коллоидный журнал*. – 2013. – Т.75, №2. – С.179–190.
- Zadymova N.M. Tween 80–Based Mixed Micelles as Felodipine Carriers in Aqueous Medium / N.M. Zadymova, N.I. Ivanova // *Colloid Journal*. – 2013. – Vol.75, №2. – P.159–169.
31. Задымова Н.М. Обратные и двойные эмульсии как основа микрогетерогенных матриц для трансдермальной доставки липофильных лекарств / Н.М. Задымова, Г.А. Аршакян, В.Г. Куличихин // *Известия Академии наук. Серия химическая*. – 2013. – Т.62, №3. – С.801–814.
- Zadymova N.M. Invert and Double Emulsions as Base for Microheterogeneous Matrices for Transdermal Delivery of Lipophilic Drugs / N.M. Zadymova, G.A. Arshakyan, V.G. Kulichikhin // *Russian Chemical Bulletin. International Edition*. – 2013. – Vol.62, №3. – P.802–815.
32. Задымова Н.М. Совместная солюбилизация липофильного лекарства амлодипина и глицерилмонолаурата в водных мицеллярных растворах Твин 80 / Н.М. Задымова, Н.И. Иванова // *Вестник Московского университета. Серия 2. Химия*. – 2013. – Т. 54, № 2. – С.112–120.
- Zadymova N.M. Joint Solubilization of Lipophilic Drug Amlodipine and Glyceryl Monolaurate in Aqueous Micellar Solutions of Tween 80 / N.M. Zadymova, N.I. Ivanova // *Moscow University Chemistry Bulletin. Allerton Press Inc. (United States)*. – 2013. – Vol.68, №2. – P. 110–117.
33. Задымова Н.М. Коллоидно–химические аспекты трансдермальной доставки лекарств (обзор) / Н.М. Задымова // *Коллоидный журнал*. – 2013. – Т.75, №5. – С.543–556.
- Zadymova N.M. Colloidochemical Aspects of Transdermal Drug Delivery (Review) / N.M. Zadymova // *Colloid Journal*. – 2013. – Vol.75, №5. – P.491–503.
34. Задымова Н.М. Ингибирование оствальдова созревания в миниэмульсиях гептан/вода / Н.М. Задымова, Г.А. Аршакян // *Коллоидный журнал*. – 2014. – Т.76, №1. – С.28–41.
- Zadymova N.M. Inhibition of Ostwald Ripening in Heptane/Water Miniemulsions / N.M. Zadymova, G.A. Arshakyan // *Colloid Journal*. – 2014. – Vol.76, №1. – P.25–37.
- Глава в монографии:**
35. Kulichikhin V.G. Skin Contact Pressure–Sensitive Adhesives / V.G. Kulichikhin, S.V. Antonov, N.M. Zadymova // *Application of Pressure–sensitive products: handbook pressure–sensitive adhesives and products*. Eds. I. Benedek,

M.M. Feldstein. – Boca Raton, London, New York: CPC Press, 2008. – P.5-1-5-31.

Статьи в рецензируемых сборниках:

36. Задымова Н.М. О необходимости учета вклада объемной вязкости при исследованиях адсорбционных слоев ПАВ на жидких границах раздела фаз / Н.М. Задымова, З.Н. Маркина, Е.Д. Щукин // Успехи коллоидной химии и физико-химической механики: сб. статей – М., 1992. – С.81–87.
37. Задымова Н.М. Стабилизация тонкодисперсных эмульсий перфтордекалина в воде (кровезаменителей) плуроником F68 / Н.М. Задымова, З.Н. Маркина, Н.Н. Цикурина, Н.И. Рангелова // Успехи коллоидной химии и физико-химической механики: сб. статей – М., 1992. – С.87–91.
38. Markina Z.N. Influence of nonionic surfactants on particle size distribution of o/w emulsions / Z.N. Markina, N.M. Zadymova // XII Scand. Symp. Surface Chemistry: proceed. – Espoo, Finland, 1994. – Ser.C4 – P.83–85.
39. Markina Z.N. Structural-mechanical properties of micelle-forming surfactants in the liquid crystal state / Z.N. Markina, G.N. Chirova, N.M. Zadymova // VII Conf. on Colloid Chemistry in memoriam Aladar Buzagh: proceed. – Eger, Hungary, 1996. – P.320–323.
40. Потешнова М.В. Мицеллярная экстракция токсичного загрязнителя воды – толуола / М.В. Потешнова, Н.М. Задымова, З.Н. Маркина // Коллоидная химия и физико-химическая механика природных дисперсных систем: материалы комплекса научных мероприятий стран СНГ. – Одесса: НПО «Вотум», 1997. – Т.2. – С.33–35.
41. Poteshnova M.V. Spontaneous Formation of Toluene microemulsions in nonionic surfactant aqueous solutions / M.V. Poteshnova, N.M. Zadymova // Lipid and Surfactant Dispersed Systems. Fundamentals, Design, Formulation, and Production: proceed. of symposium. – Moscow, 1999. – P.123–124.
42. Задымова Н.М. Спектрофотометрия прямых тонкодисперсных эмульсий перфторорганических соединений (ПФОС), полученных при ультразвуковом диспергировании, – новый метод определения солюбилизации ПФОС / Н.М. Задымова, Н.Н. Цикурина, М.В. Потешнова // Обработка дисперсных сред и материалов: междунар. периодич. сб. научных трудов. – Одесса: НПО «Вотум», 2001. – Вып.11. – С.195–200.
43. Задымова Н.М. Свойства смешанных мицелл гидрофильного и липофильного оксиэтилированных нонилфенолов в водной среде / Н.М. Задымова, Н.Н. Цикурина, М.В. Потешнова // Обработка дисперсных сред и материалов: сб. научных трудов.– Одесса: НПО «Вотум», 2002. – Вып.12. – С.220–226.
44. Задымова Н.М. Влияние солюбилизации на свойства мицелл додекаоксиэтилированного нонилфенола в водной среде / Н.М. Задымова // Структура и динамика молекулярных систем: Сб. статей. – Йошкар-Ола – Уфа – Казань – Москва, 2009. – Вып. XVI, часть 2. – С.90–93.

45. Потешнова М.В. Структура смешанных мицелл Твин 80 и дифильного солюбилизата лекарственного назначения в водной среде / М.В. Потешнова, Н.М. Задымова, В.Г. Куличихин // Структура и динамика молекулярных систем: Сб. статей.– Йошкар-Ола – Уфа – Казань – Москва, 2009. – Вып. XVI. часть 2. – С.94–97.
46. Задымова Н.М. Акриловый полимер и гидроксипропилцеллюлоза – стабилизаторы множественных эмульсий гептан/вода/этилацетат / Н.М. Задымова, М.В. Потешнова // Структура и динамика молекулярных систем: Сб. статей XIX Всеросс. конф. – М., 2012. – Т.1. – С.178–180.
47. Задымова Н.М. Коллоидно–химические свойства глицерил моноолеата как липофильного ПАВ / Н.М. Задымова, Г.А. Аршакян, Н.И. Иванова // Структура и динамика молекулярных систем: сб. статей XIX Всеросс. конф. – М., 2012. – Т.1. – С.175–177.

Тезисы докладов

1. Задымова Н.М. Коллоидно–химические свойства кремнийорганических ПАВ в олеофильных растворителях / Н.М.Задымова, Н.Н.Цикурина // X конференция «Поверхностно–активные вещества и препараты на их основе»: сб. тезисов докладов. – Белгород, 2000. – С. 26-27.
2. Задымова Н.М. Микроэмульсии толуола в водных растворах неионогенного ПАВ – Твин 80 / Н.М.Задымова, М.В. Потешнова // Сб. тезисов докладов X концеренции «Поверхностно–активные вещества и препараты на их основе»: сб. тезисов докладов. – Белгород, 2000. – С. 27–29.
3. Задымова Н.М. Спектрофотометрия прямых тонкодисперсных эмульсий перфторорганических соединений (ПФОС), полученных при ультразвуковом диспергировании, – новый метод определения солюбилизации ПФОС / Н.М.Задымова, Н.Н. Цикурина, М.В. Потешнова // III Комплекс международных научных мероприятий, XI ежегодная международная научная школа «Вибротехнология–2001»: сб. научных трудов. – Одесса: НПО «Вотум», 2001, вып.11. – С.54.
4. Задымова Н.М. Модифицирующее действие липофильного тетраоксиэтилированного нонилфенола на мицеллы додекаоксиэтилированного нонилфенола в водной среде / Н.М. Задымова, Н.Н. Цикурина, М.В. Потешнова // XII ежегодная международная научная школа «Вибротехнология–2002»: сб. научных трудов.– Одесса: НПО «Вотум», 2002. – Вып.12. – С.69–71.
5. Zadymova N.M. Solubilization of perfluorodecalin in the aqueous solutions micelle–forming nonionic surfactants / N.M. Zadymova, N.N. Tsikurina, M.V. Poteshnova // VIII Conference on Colloid Chemistry, September 18–20, 2002, Keszthely, Hungary: program and abstr. – Keszthely, 2002. – P.123.
6. Poteshnova M.V. Modifying effect of solubilizate (toluene) on the Tween 80 micelles structure in aqueous solutions / N.M. Zadymova, M.V. Poteshnova //

- VIII Conference on Colloid Chemistry, September 18–20, 2002, Keszthely, Hungary: program and of abstr. – Keszthely, 2002. – P.108.
7. Yampolskaya G.P. Surface tension isotherms of globular protein solutions / G.P. Yampolskaya, N.M. Zadymova, E.N. Belovodova, Z.D. Tulovskaya // XVI European Conference on Chemistry of Interfaces, May 14–18, 2003, Vladimir, Russia: book of abstr. – Vladimir, 2003. – P.49.
 8. Zadymova N.M. The surface chemical properties of hydrophilic and lipophilic nonyl phenol ethoxylates at the air–water interface / N.M. Zadymova, N.N. Tsikurina // XVI European Conference on Chemistry of Interfaces, May 14–18, 2003, Vladimir, Russia: book of abstr. – Vladimir, 2003. – P.127.
 9. Poteshnova M.V. Surface of self–organizing molecular aggregates of nonionic surfactants in the ternary systems Tween 80 – water – toluene / M.V. Poteshnova, N.M. Zadymova, D.S. Rudelev // XVI European Conference on Chemistry of Interfaces, May 14–18, 2003, Vladimir, Russia: book of abstr. – Vladimir, 2003. – P.126.
 10. Poteshnova M.V. Toluene influence on parameters of nonionic surfactant (Tween 80) micelles in aqueous solutions / M.V. Poteshnova, N.M. Zadymova, D.S. Rudelev // 11–th International Conference on Surface and Colloid Science. September, 15–19, 2003, Foz do Iguacu, Brazil: book of abstr. – Foz do Iguacu, 2003. – P.281.
 11. Zadymova N.M. The properties of mixed micelles of hydrophilic and lipophilic nonyl phenol ethoxylates in water / N.M. Zadymova, N.N. Tsikurina // 11–th International Conference on Surface and Colloid Science. September, 15–19, 2003, Foz do Iguacu, Brazil: book of abstr. – Foz do Iguacu, 2003. – P. 293.
 12. Zadymova N.M. Solubilization of perfluorodecalin in individual and mixed micelles of polyethoxylated nonyl phenols in water / N.M. Zadymova, N.N. Tsikurina, M.V. Poteshnova // 2–nd International Conference «Colloid – 2003». The advances in colloid chemistry and physicochemical mechanics, October 20–24, 2003, Minsk, BSU: book of abstr. – Minsk: BSU, 2003. – P.140.
 13. Poteshnova M.V. Parameters of self–assembled molecular aggregates of nonionic surfactants in the ternary systems Tween 80 – water – toluene / M.V. Poteshnova, N.M. Zadymova, D.S. Rudelev // 2–nd International Conference «Colloid – 2003». The advances in colloid chemistry and physicochemical mechanics, October 20–24, 2003, Minsk, BSU: book of abstr. – Minsk: BSU, 2003. – P.151.
 14. Задымова Н.М. Влияние солубилизаторов различной природы на свойства прямых мицелл неионогенных ПАВ / Н.М. Задымова // XII Всероссийская конференция «Структура и динамика молекулярных систем. Яльчик – 2005», 27 июня – 2 июля 2005, Йошкар-Ола – Уфа – Казань – Москва: сб. тезисов докл. и сообщ. – Йошкар-Ола, 2005 – С.81.
 15. Потешнова М.В. Самоорганизация молекул в водной фазе трехкомпонентной системы вода – толуол – Твин 80 / М.В. Потешнова, Н.М. Задымова // XII Всероссийская конференция «Структура и динамика молекулярных систем. Яльчик – 2005», 27 июня – 2 июля 2005, Йошкар-

- Ола – Уфа – Казань – Москва: сб. тезисов докл. и сообщ. – Йошкар-Ола, 2005 – С.172.
16. Задымова Н.М. Структурно–реологические свойства прямых ультрадисперсных эмульсий на основе гидрофильных и гидрофобных полимеров и неионогенных ПАВ / Н.М. Задымова, Г.П. Ямпольская, М.В. Потешнова, В.Г. Куличихин // 23 симпозиум по реологии. 19–24 июня 2006. г. Валдай: материалы – Москва, 2006. – С.53.
 17. Filatova L.U. Black foam films, stabilized by protein and nonionic surfactant mixtures / L.U. Filatova, A.E. Harlov, N.M. Zadymova, G.P. Yampolskaya // XIII International Conference Surface Forces, June 28 – July 4, 2006, Moscow, Russia: book of abstr. – Moscow, 2006. – P. 49.
 18. Poteshnova M.V. Oil-in-water microemulsions in ternary system toluene-water-Tween-80. Thermodynamic parameters (phase model) / M.V. Poteshnova, N.M. Zadymova // XVI International Conference on Chemical Thermodynamics in Russia (RCCT 2007), July 1-6, 2007, Suzdal, Russia: book of abstr. – Moscow, 2007. – Vol. 2. – P. 4/S-437.
 19. Poteshnova M.V. Behavior of normal (o/w) Tween 80 micelles in presence of aromatic solubilizates / M.V. Poteshnova, N.M. Zadymova, V.G. Kulichikhin // III International Conference on Colloid Chemistry and Physicochemical Mechanics, 24–28 June, 2008, Moscow: Program and Summaries. – Moscow, 2008. – P.46.
 20. Zadymova N.M. Colloid structures for transdermal delivery of biology active species / N.M. Zadymova, G.P. Yampolskaya, A.A. Elenskiy, V.G. Kulichikhin // III International Conference on Colloid Chemistry and Physicochemical Mechanics, 24–28 June, 2008, Moscow: Program and Summaries. – Moscow, 2008. – P.50.
 21. Задымова Н.М. Влияние солюбилизации на свойства мицелл додекаоксиэтилированного нонилфенола в водной среде / Н.М. Задымова // XVI Всероссийская конференция «Структура и динамика молекулярных систем. Яльчик–2009», 29 июня – 4 июля 2009, Йошкар-Ола – Уфа – Казань – Москва: сб. тезисов докл. и сообщ. – Йошкар-Ола, 2009. – С.73.
 22. Потешнова М.В. Структура смешанных мицелл Твин 80 и дифильного солюбилизата лекарственного назначения в водной среде / М.В. Потешнова, Н.М. Задымова, В.Г. Куличихин // XVI Всероссийская конференция «Структура и динамика молекулярных систем. Яльчик–2009», 29 июня – 4 июля 2009, Йошкар-Ола – Уфа – Казань – Москва: сб. тезисов докл. и сообщ. – Йошкар-Ола, 2009. – С.182.
 23. Zadymova N.M. Rheology and colloid properties of O/W/O multiple emulsions containing acrylate polymer / N.M. Zadymova, M.V. Poteshnova, V.G. Kulichikhin // 7-th Annual European Rheology Conference, May 10–14, 2011, Suzdal, Russia: Conference book. Book of abstracts. – Moscow, 2011. – P.134.
 24. Zadymova N.M. Templates for 2D protein crystallization developed on knowledge of rheological properties of polymer dispersions / N.M. Zadymova, G.P. Yampolskaya // 7th Annual European Rheology Conference, May 10–14,

- 2011, Suzdal, Russia: Conference book. Book of abstracts. – Moscow, 2011. – P.43.
25. Задымова Н.М. Акриловый полимер и гидроксипропилцеллюлоза – стабилизаторы множественных эмульсий гептан/вода/этилацетат / Н.М. Задымова, М.В. Потешнова // XIX Всероссийская конференция «Структура и динамика молекулярных систем. Яльчик–2012», 25–30 июня 2012, Йошкар-Ола – Уфа – Казань – Москва: сб. тез. докл. и сообщ. – Йошкар-Ола, 2012. – С.70.
 26. Задымова Н.М. Коллоидно-химические свойства глицерилмоноолеата как липофильного ПАВ / Н.М. Задымова, Г.А. Аршакян, Н.И. Иванова // XIX Всероссийская конференция «Структура и динамика молекулярных систем». Яльчик–2012, Йошкар-Ола – Уфа – Казань – Москва: сб. тезисов докл. и сообщ. – Йошкар-Ола, 2012. – С.69.
 27. Задымова Н.М. Реологические свойства растворов полимеров и множественных эмульсий масло₁/вода/масло₂ на их основе / Н.М. Задымова, Г.А. Аршакян, М.В. Потешнова, В.Г. Куличихин // 26 симпозиум по реологии. 10–15 сентября 2012, Тверь: программа и тезисы. – Тверь, 2012. – С.68–69.
 28. Zadymova N.M. Mixed micelles as lipophilic drug (felodipine) carriers in aqueous medium / N.M. Zadymova, N.I. Ivanova // IV International Conference on Colloid Chemistry and Physicochemical Mechanics, 30 June–05 July 2013, Moscow, Russia: book of abstr. – Moscow, 2013. – P.20–22.
 29. Poteshnova M.V. Colloid Properties of Binary Aqueous Solutions of Hydroxypropyl Cellulose and Nonionic Surfactant Tween 80 / M.V. Poteshnova, N.M. Zadymova // IV International Conference on Colloid Chemistry and Physicochemical Mechanics, 30 June–05 July 2013, Moscow, Russia: book of abstr. – Moscow, 2013. – P. 389–390.
 30. Zadymova N.M. Inhibition of Ostwald ripening in heptane–in–water submicron emulsions by using stabilizers of various water solubilities / N.M. Zadymova, G.A. Arshakyan // IV International Conference on Colloid Chemistry and Physicochemical Mechanics, 30 June–05 July 2013, Moscow, Russia: book of abstr. – Moscow, 2013. – P. 398–399.
 31. Задымова Н.М. Микроэмульсия с фелодипином (липофильное лекарство) как основа микродоменов, инкорпорированных в полимерные матрицы для трансдермального применения / Н.М. Задымова // XX Всероссийская конференция «Структура и динамика молекулярных систем». 24–29 июня 2013, Йошкар-Ола – Уфа – Казань – Москва: сб. тезисов докл. и сообщ. – Йошкар-Ола, 2013. – С.56.
 32. Потешнова М.В. Коллоидно-химические свойства бинарных водных растворов гидроксипропилцеллюлозы и полиоксиэтилен (20) сорбитан моноолеата / М.В. Потешнова, Н.М. Задымова // XX Всероссийская конференция «Структура и динамика молекулярных систем». 24–29 июня 2013, Йошкар-Ола – Уфа – Казань – Москва: сб. тезисов докл. и сообщ. – Йошкар-Ола, 2013. – С.158.