

## **ОТЗЫВ**

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

Докторская диссертация Н.М. Задымовой посвящена решению научной проблемы, связанной с разработкой адекватных теоретических коллоидно-химических подходов к созданию новых лекарственных форм – трансдермальных терапевтических систем на основе многокомпонентных жидкофазных устойчивых дисперсных систем, что позволяет обеспечить поступление с контролируемой скоростью необходимых лекарств через кожу в кровотоки.

Обратимся к оценке актуальности работы. Трансдермальная доставка – усвоение лекарственного вещества через кожу – имеет ряд неоспоримых преимуществ перед традиционными методами. В последние несколько десятилетий трансдермальные терапевтические системы, самой популярной из которых являются трансдермальные пластыри, подвергаются серьезным исследованиям и испытаниям. Преимущества подобной адресной доставки лекарств и вспомогательных веществ в организм на сегодняшний день получили всеобщее признание. Действительно, подобные пластыри обеспечивают возможность точечной доставки лекарственных средств в конкретные зоны, ускоренное воздействие активного вещества, отсутствие побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, работы печени, понижение аллергических реакций. Усилия ученых и медиков, работающих в этой области, направлены на совершенствование и разработку новых эффективных трансдермальных пластырей различного типа, удобных в применении и обеспечивающих контролируемую скорость доставки лекарств.

В сущности, этому же посвящена и диссертация Н.М. Задымовой применительно к проблеме создания микрогетерогенных полимерных матриц, когда требуемая морфология и состав матрицы – основы трансдермального пластыря – достигаются введением необходимых компонентов в эмульсионные системы, из которых и получают такие матрицы.

При этом смысл работы состоит в попытках обосновать коллоидно-химические принципы механизмов формирования, стабилизации и

структурообразования коллоидных и эмульсионных систем для трансдермальной доставки липофильных лекарственных веществ и гидрофильных белков, что и позволяет говорить о диссертации Н.М. Задымовой как о научном исследовании проблемы, а не только о решении частной практической задачи.

Сама идея создания трансдермальных пластырей микрорезервуарного типа, в которых полимерная матрица содержит жидкие микродомены с лекарственным веществом и усилителем проницаемости кожи, реализована в настоящее время, причем такие пластыри считаются наиболее эффективными для доставки липофильных лекарств. Немногочисленные разработки в этой области основаны на эмульгировании жидких фаз, в которых отдельно содержатся лекарство и полимерных адгезив. При этом основная проблема заключается в ограниченном применении органических растворителей для медицинских целей.

Идея, выдвинутая и обоснованная в диссертации Н.М. Задымовой, открывает новые перспективы в области совершенствования трансдермальных систем. Она заключается в разработке гетерогенных адгезивных липофильных полимерных матриц с включенными водными микродоменами – носителями лекарственных средств. Гидрофильные лекарства хорошо растворяются в водной среде микродоменов. Проблема растворения липофильных веществ решается путем их включения в коллоидные структуры – мицеллы ПАВ, микроэмульсии и т.п., самоорганизующиеся в водной среде. Мне – как специалисту в области коллоидной химии – особенно близка и понятна эта развиваемая в рецензируемой диссертации концепция о том, что в основе создаваемых трансдермальных систем микрорезервуарного типа лежит использование водной фазы (в составе эмульсионных систем различной морфологии) с включенными в нее самоорганизованными коллоидными структурами.

Пожалуй, одной из главных проблем, стоящих перед разработчиками подобных систем, является понимание коллоидно-химической природы устойчивости (против коагуляции, седиментации, остальдова созревания) сложных эмульсионных систем, содержащих различные необходимые для трансдермальной доставки компоненты, включая полимеры, и обладающих пленкообразующими свойствами. Именно этот вопрос в значительной мере раскрыт в диссертации Н.М. Задымовой.

Цель рассматриваемой диссертационной работы Н.М. Задымовой, состояла в разработке научных коллоидно-химических подходов к получению микрогетерогенных полимерных матриц для трансдермальной доставки липофильных лекарственных веществ, а также для доставки гидрофильных

белков к поверхности кожи без потери их ферментативной активности. В основе лежал детальный анализ механизмов формирования, стабилизации, особенностей структурообразования и самоорганизации, а также физико-химических свойств различных эмульсионных систем – основы полимерных матриц.

Диссертация состоит из введения, 8 глав, заключения и выводов, и списка литературы. Содержание работы изложено на 273 страницах, содержит 120 рисунок и 42 таблицы. Библиография включает 449 наименований литературных источников.

Рассмотрим конкретные результаты и выводы, составляющие суть диссертации Н.М. Задымовой.

**Во-первых**, как серьезное научное достижение, важное для всей рассматриваемой области, следует выделить разработку общего метода оценки эффективности действия различных липофильных неионогенных ПАВ (НПАВ) – глицерилмонолаурата и глицерилмоноолеата, инкорпорированных в мицеллы гидрофильного НПАВ Твин 80 в водной среде, позволяющего прогнозировать кинетику массопереноса солюбилизированных лекарственных веществ. Конечно, это важно, поскольку, во-первых, подводит общую универсальную основу для установления механизма повышения массопереноса лекарственных средств мицеллами гидрофильного НПАВ при встраивании липофильных веществ – усилителей проницаемости кожи в мицеллы, а во-вторых, позволяет обосновать технологическую целесообразность применения тех или иных добавок в реальных системах при разработке трансдермальных пластырей. В частности, это позволяет рассчитывать составы эффективных для доставки липофильных лекарств обратных и двойных эмульсий, в водной фазе которых самоорганизуются трехкомпонентные (НПАВ, усилители проницаемости, лекарство) мицеллы.

**Во-вторых**, автор предлагает и обосновывает составы прямых микроэмульсионных систем для трансдермальной доставки липофильных лекарств. Здесь имеется несколько принципиальных вещей. Так, автор рассматривает только макроскопически однородные микроэмульсии, и отказывается от использования компонентных составов микроэмульсионных систем в области фазового разделения, считая их неоптимальными. Компоненты предлагаемых термодинамически устойчивых коллоидных систем нетоксичны, биосовместимы и обладают способностью увеличивать проницаемость кожи. Проблему уменьшения концентрации стабилизатора (НПАВ Твин 80) в составе микроэмульсии с целью уменьшения его агрессивного воздействия на кожу

автор решает путем введения дополнительного стабилизатора – гидрофильного полимера.

Бимодальное распределение частиц микроэмульсии по размерам свидетельствует о наличии прямых мицелл неионогенного ПАВ наряду с каплями микроэмульсии. Именно в наноразмерных каплях масла, как показано в диссертации, иммобилизовано липофильное лекарственное вещество. Однако автор не приводит данных, убедительно подтверждающих отсутствие солубилизации лекарств мицеллах НПАВ, находящихся в микроэмульсионной системе.

Экспериментальными исследованиями и теоретическими расчетами в рамках диффузионной теории автор показал высокую скорость массопереноса лекарств микроэмульсиями. Мне представляется, что это концептуально важный результат. Дело в том, что выбор оптимального композиционного состава прямой микроэмульсии приводит к значительному увеличению (в десятки тысяч раз по сравнению с водой) растворимости липофильных лекарств и обеспечивает пролонгированную доставку препарата. Это приводит автора к выдвиганию и реализации гипотезы о получении микрогетерогенной полимерной адгезивной матрицы на основе эмульсии, в которой микроэмульсионная система используется в качестве дисперсной фазы (глава 7).

**В-третьих**, в диссертационной работе предложены механизмы стабилизации прямых субмикронных миниэмульсий различного компонентного состава – с инкорпорированным лекарством и без него. Автор впервые показал синергетическое ингибирующее действие лекарства и усилителя проницаемости кожи, присутствующих в дисперсной фазе, на оствальдово созревание (изотермическую перегонку). Ингибирующее действие лиофильных компонентов связано с их высокой поверхностной активностью и низкой растворимостью в водной дисперсионной среде. Дополнительный вклад в торможение изотермической перегонки вносят поверхностно-активные гидрофильные компоненты эмульсий – НПАВ и полимер, обладающий дополнительным загущающим действием. Автор показал необходимость учитывать вязкоупругие свойства дисперсионных сред – растворов полимерных адгезивов в органических растворителях – при общем рассмотрении устойчивости.

Формирование смешанного межфазного слоя с низкими значениями межфазного натяжения рассматривается как дополнительный фактор, обеспечивающий агрегативную устойчивость эмульсий против коагуляции и коалесценции. В качестве небольшого замечания следует отметить, что

полученные эмульсии с объемной долей дисперсной фазы  $\varphi=0.43$  не относятся к высококонцентрированным.

**В-четвертых**, диссертационная работа Н.М. Задымовой содержит большой объем экспериментальных результатов, полученных на весьма разнообразных жидкофазных дисперсных объектах. Уже сами эти данные являются несомненной ценностью. Не менее важно, что эти данные представлены в виде единой системы, в которой закономерно варьируются все основные параметры, определяющие свойства исследуемых систем, такие как молекулярные характеристики и концентрации вводимых компонентов, свойства дисперсной фазы и дисперсионной среды. При этом весь объем полученных экспериментальных данных укладывается в разрабатываемую автором концепцию разработки микрогетерогенных полимерных матриц для трансдермальной доставки липофильных лекарственных веществ.

В работе реализован принципиально новый подход к созданию таких трансдермальных систем с обязательным включением микрообластей, содержащих водную фазу. Эмульсия – основа для получения матриц – в качестве дисперсной фазы может содержать мицеллярную дисперсию НПАВ, прямую микро- или миниэмульсию с включенным лекарственным средством, а в качестве дисперсионной среды – раствор пленкообразующего полимерного адгезива в неполярном растворителе. Важным результатом является показанная взаимосвязь между типом эмульсии (составом ее дисперсной фазы) и морфологией полимерной матрицы, что позволяет регулировать скорость пролонгированной доставки лекарств.

**В-пятых**, в диссертационной работе разработаны устойчивые прямые эмульсии и двойные эмульсии, стабилизированные смешанными адсорбционными слоями гидрофильного НПАВ и полимеров различной полярности, с включенным гидрофильным белком – лизоцимом. Полимерные матрицы, полученные на основе таких эмульсионных систем, обеспечивают доставку глобулярного белка, обладающего бактерицидным действием, к поверхности кожи без потери его ферментативной активности. Мне думается, что эта идея может быть оформлена в виде патента.

**В-шестых**, необходимо отметить коллоидно-химическую и экспериментальную части выполненной работы, а именно два ключевых момента.

Первое, положительные впечатления вызывает продуманное комплексное использование современных методов исследования физико-химических свойств (поверхностных и объемных) изучаемых систем, включая УФ-спектроскопию,

статическое и динамическое рассеяние света, сканирующую электронную микроскопию, оптическую микроскопию, тензиометрию, рефрактометрию, реологические методы. Предложенное новое методическое решение прецизионной турбидиметрии при определении растворимости лиофильных лекарств в воде и мицеллярных дисперсиях НПВВ заслуживает, как мне думается, существенно более широкой известности.

Второе, это ряд методических решений при получении устойчивых эмульгированных микроэмульсий и двойных эмульсионных систем.

Таким образом, работа содержит обширный круг новых научных результатов, которые обосновывают представление диссертация по специальности 02.00.11 – коллоидная химия. Диссертационная работа явно соответствует паспорту специальности 02.00.11. Она посвящена изучению свойства веществ в дисперсном состоянии. Объектами исследования являются эмульсии, микроэмульсии, мицеллярные дисперсии ПВВ, растворы поверхностно-активных высокомолекулярных веществ. Теоретические основы исследования базируются на представлениях физической, органической химии; теории устойчивости, теории реологии и структурообразования дисперсных систем. Исследования проведены в области устойчивости дисперсных систем, теоретических основ действия ПВВ на границах раздела фаз, теории мицеллообразования и солубилизации, физико-химической динамике дисперсных систем, основы технологии дисперсных систем и материалов.

При этом работа содержит полный комплект элементов – разработку оригинальных методик, последовательное и систематическое экспериментальное исследование серий образцов разного состава в рамках основной задачи работы, разработку принципиально новой коллоидно-химической концепции создания полимерных матриц, и, наконец, ее апробацию с положительными результатами. Диссертационная работа Н.М. Задымовой выполнена на высоком научном уровне, содержит новые научные результаты, имеющие теоретическую и практическую значимость.

Работа была поддержана фондом РФФИ (проекты № № 01-03-52408-а, 04-03-32633-а, 05-03-08028-офи, 07-03-00515-а, 10-03-00114-а, 11-08-00492-а), за цикл работ, тематика которых связана с тематикой диссертационной работы, Н.М. Задымова с соавторами получила премию имени П.А. Ребиндера в области коллоидной химии и поверхностных явлений (2013 г.).

Кроме сделанных по ходу обсуждения работы отдельных замечаний, хотелось бы обратить внимание на следующее.

1. На стр. 162, 172 (табл. 26) содержится один из основных научных результатов работы – это вывод о соотношении состава полимерной матрицы и состава исходной обратной эмульгированной микроэмульсии с введенным лекарством – амлопидином. На фоне удаления легколетучих органических растворителей наблюдается увеличение процентной концентрации всех компонентов, кроме воды. Данные показывают значительное уменьшение содержания воды в пленке, а именно в 2 раза. При этом автор не объясняет причины и способы удаления воды из микродоменов матрицы.

2. Безусловно, развиваемый автором коллоидно-химический подход к разработке устойчивых эмульсий с целевыми компонентами трансдермальных систем имеет право на жизнь, и автор доказал его применимость. Однако, по моему мнению, автор не уделил достаточного внимания методическим и практическим вопросам определения устойчивости обратных субмикронных эмульсий и особенно двойных эмульсий. В этой связи встает вопрос о способе контроля устойчивости (против коалесценции) эмульсий при сдвиговых реологических испытаниях. Это актуально, поскольку перед реологическими испытаниями автор пишет (стр. 169, 172) о том, что при поливе двойной эмульсии на подложку и возникновению при этом сдвиговых напряжений возникает деградация эмульсий.

3. Возникает вопрос о целесообразности описания кривых развития деформации во времени при постоянном напряжении сдвига для различных исследуемых систем моделью Бюргерса. При рассмотрении приведенных данных о тиксотропности прямых концентрированных эмульсий, отражающих кинетические процессы разрушения структуры, вызванные деформированием, обращают на себя внимание отсутствие условий, при которых получены гистерезисные петли.

4. Безусловно, модель строения межфазного слоя эмульсии, основанная на количественной оценке соотношения концентраций НПАВ Твин 80 и глобулярного белка лизоцима в дисперсионной среде, выглядит убедительно. Особенно, если учесть известный факт слабых взаимодействий глобулярных белков с неионогенными ПАВ. Вообще же было бы полезно получить, наряду с изотермами межфазного натяжения растворов отдельных компонентов, изотерму для водных смесей НПАВ с белком.

5. К сожалению, автор не всегда указывает, при каких температурах проводились эксперименты: получение эмульсий и микроэмульсий, реологические измерения растворов полимеров и эмульсионных систем, трансдермальный массоперенос лекарственных веществ. Однако все же при

рассмотрении представленных в диссертации закономерностей нельзя пренебрегать такой характеристикой, как температура.

6. Не могу не сделать замечание, касающееся оформления работы. В диссертации используется много сокращений – инициальных аббревиатур. В этом случае всегда полезно сделать отдельный список акронимов, например, вначале рукописи, для удобства ее прочтения.

Перечисленные замечания несколько не снижают общего, весьма благоприятного впечатления от диссертационной работы, являющейся законченным, многоплановым исследованием, имеющим большое научное и прикладное значение.

Резюмируя сказанное в свете требований ВАК Минобрнауки РФ к докторским диссертациям, следует оценить исследования Н.М. Задымовой как разработку теоретических положений и получение экспериментальных данных, которые в своей совокупности представляют собой крупное научное достижение в актуальной области исследований. Оно состоит в разработке коллоидно-химических основ получения микрогетерогенных полимерных матриц для трансдермальной доставки липофильных лекарств и для доставки к поверхности кожи гидрофильных белков, обладающих бактерицидным действием, используя устойчивые эмульсионные системы различной морфологии в качестве основы.

Автореферат диссертации адекватно и полно отражает ее содержание, а личный вклад автора в фундаментальное научное направление четко подтверждается большим числом публикаций результатов исследований в отечественных и зарубежных журналах, рекомендованных ВАК для публикации работ, отражающих содержание докторских диссертаций. Результаты, вошедшие в диссертацию, опубликованы и докладывались на различных отечественных и международных научных конференциях.

Очевидно, что диссертация Н.М. Задымовой написана ею самой на основании собственных исследований, работа достоверно отражает вклад автора в науку и содержит совокупность новых научных результатов и положений, выдвигаемых автором для публичной защиты. Предлагаемые научные положения и практические рекомендации строго аргументированы и критически оценены по отношению к существующему мировому научному уровню работ в этой области.

На основании всех приведенных выше соображений может быть сделано заключение о том, что диссертационная работа Н.М. Задымовой по объему, актуальности, научной новизне и практической значимости отвечает всем требованиям ВАК Минобрнауки РФ, предъявляемым к диссертациям на



