

## О Т З Ы В

официального оппонента на диссертационную работу

Задымовой Натальи Михайловны

«Жидкофазные дисперсные системы как основа микрогетерогенных полимерных матриц для трансдермальной доставки лекарств»,

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

Диссертационная работа Задымовой Н.М. посвящена изучению физико-химических свойств микрогетерогенных систем, охватывающих широкий круг различных микрофазных дисперсных состояний – мицеллярные растворы, миниэмульсии, прямые микроэмульсии, обратные и двойные эмульсии. Мотивация выполненного исследования заключалась в разработке коллоидно-химических принципов получения микрогетерогенных полимерных матриц на основе эмульсий для доставки целевых компонентов лекарственного назначения. Механизмы формирования дисперсных систем и особенности их структуры, стабилизация и дестабилизация дисперсных систем в присутствии различных добавок, определение солюбилизационной емкости исследуемых систем, разработка коллоидно-химических принципов получения микрогетерогенных полимерных матриц с различной морфологией относятся к классическим разделам коллоидной химии. Такая широкая и глубокая проработка поставленной цели позволяет оценивать рецензируемую работу как имеющую существенное **фундаментальное значение**.

Фундаментальные исследования, выполненные в рецензируемой докторской диссертации, имели четкую прикладную направленность – разработку принципов формирования устойчивых микрогетерогенных коллоидных систем под конкретные задачи фармакологии и медицины. Поэтому работа, выполненная Задымовой Н.М., имеет хорошо проработанное **практическое значение**.

Использование современных достижений фундаментальной науки, в частности в коллоидной химии, для разработки новых, эффективных фармакологических приемов и форм направленной доставки лекарственных препаратов соответствует пункту №2 Приоритетных направлений развития науки, технологий и техники РФ (индустрия наносистем), пункту №8 Перечня критических технологий РФ (нано-, био-, информационные, когнитивные технологии) и пункту №4 перечня Основных направлений технологической модернизации экономики России (медицинские технологии, прежде всего диагностическое оборудование, а также лекарственные средства), что делает выполненную работу исключительно **актуальной**.

В настоящее время известны лишь единичные примеры широкомасштабных фундаментальных исследований, посвященных применению эмульсий для получения полимерных матриц, способных усиливать проницаемость кожи для фармакологических препаратов в отсутствие вызываемого ими раздражения и аллергических реакций. При этом практически отсутствуют разработки с применением водных дисперсных систем для получения микрогетерогенных полимерных матриц для трансдермальной доставки фармакологических препаратов, в том числе соединений белковой природы с бактерицидным действием. Поэтому, несмотря на то, что в основе ряда микродисперсных систем, рассмотренных Задымовой Н.М. в своей диссертационной работе, использованы известные классические коллоидные композиции, критерий **новизны** работы обеспечивает большое разнообразие исследованных коллоидных структур и их модификация различными добавками, в том числе лекарственными препаратами и средствами «усиления» их действия.

**Достоверность** полученных результатов обеспечена грамотной постановкой задачи и квалифицированным использованием комплекса взаимодополняющих физико-химических методов исследования: УФ-спектроскопии, статического и динамического рассеяния света, сканирующей электронной, атомно-силовой и оптической микроскопии, тензиометрии и пр. Достоверность и высокое качество полученных результатов подтверждена широкой публикацией и всесторонним обсуж-

дением результатов работы в 34 статьях, включая обзорные, в центральной отечественной и зарубежной печати, в одной главе в монографии, многочисленных статьях в сборниках и на различных конференциях и симпозиумах.

Диссертационная работа Задымовой Н.М., общим объемом 273 страницы, состоит из введения, 8 глав, заключения и выводов, списка цитируемой литературы (449 наименований), содержит 120 рисунков и 42 таблицы.

**Во введении автором** обсуждена актуальность темы диссертационной работы, степень ее проработанности, сформулированы основные цели, их потенциальная новизна и практическая значимость.

**Первая глава** диссертации состоит из двух разделов. В первом разделе сделан краткий анализ научной информации о факторах, которые в дальнейшем использованы для определения эффективности разрабатываемых коллоидных систем под задачи направленной доставки целевых фармакологических препаратов, к которым автор относит барьерные функции кожи, свойства исследуемых препаратов и усилителей проницаемости кожи и пр. Проанализированы некоторые коллоидно-химические аспекты разрабатываемых коллоидных композиций, связанные со строением лекарственных препаратов.

Второй раздел главы посвящен непосредственно коллоидным аспектам решаемой задачи. Обсуждаются факторы, определяющие стабильность обратных и двойных эмульсий. Обосновывается новизна ключевой цели и конкретных задач работы.

**Во второй главе** в достаточном объеме описаны взаимодополняющие физико-химические методы, примененные в экспериментальном исследовании. Рассмотрены методические особенности получения эмульсий различных типов и полимерных пленок на их основе, условия сушки и хранения полимерных матриц. Охарактеризованы используемые в работе химические реагенты, приведены их коллоидно-химические характеристики, в том числе и полученные в данной работе.

**В главе 3** рассмотрены результаты исследования различных коллоидных аспектов мицелл неионогенных ПАВ как солюбилизатора и переносчика липофильных химических соединений в водной среде. Обоснован и подробно проанализирован комплексный подход к изучению физико-химических и коллоидных свойств двух- и трехкомпонентных мицелл на основе Твин 80, таких как солюбилизационная емкость, числа агрегации, коэффициенты самодиффузии и средние гидродинамические радиусы мицелл, степень гидратации мицелл неионогенного ПАВ, локализация солюбилизированного лекарственного средства, способность мицелл переносить нерастворимые соединения в водной среде. Полученная информация позволила сделать прогноз по кинетике массопереноса целевых компонентов в водной среде и последующей разработке эффективных композиций обратных и двойных эмульсий, водная фаза которых содержит мицеллярные растворы неионогенного ПАВ.

**Четвертая глава** диссертации начинается с краткого анализа имеющихся представлений о прямых микроэмульсиях как термодинамически устойчивых дисперсных системах, проанализировано их использование для переноса лекарственных соединений. На основании анализа состояния проблемы использования микроэмульсий для трансдермальной доставки гидрофобных лекарственных соединений сформулирована задача данного раздела диссертационного исследования - получение макроскопически однородной прямой микроэмульсии с пониженным содержанием стабилизаторов, хорошо растворяющей использованные лекарственные препараты (фелодипин и амлодипин) с использованием нетоксичных, биосовместимых компонентов, способных проявлять свойства усилителей проницаемости кожи. Обоснован выбор компонентных составов полярной и неполярной фаз разрабатываемых микроэмульсий. Исследована кинетика высвобождения фелодипина из микроэмульсии. Микроэмульсии с оптимальными составами использованы далее для приготовления основы для микрогетерогенных полимерных адгезивных матриц.

**Пятая глава** посвящена исследованию свойств миниэмульсий масло/вода с инкорпорированными лекарственными соединениями. Этот раздел работы строится на имеющихся представлениях о потенциальной термодинамической неустойчивости миниэмульсий, содержащих субмикронные включения дисперсной фазы. В главе рассмотрено влияние компонентов, необходимых для трансдермальной доставки лекарственных средств, на стабильность миниэмульсий гептан/вода, анализируются причины их деградации, а также пути нейтрализации факторов дестабилизации миниэмульсий. На основании полученных экспериментальных данных предложен способ получения стабильных концентрированных прямых миниэмульсий гептан/вода. Установлено, что включение лекарственных препаратов в дисперсную фазу или лизоцима в дисперсионную среду практически не влияет на структуру и стабильность разработанных миниэмульсий, что свидетельствует об их потенциальной универсальности по отношению к другим целевым компонентам с различным гидрофильно-липофильным балансом.

**Глава шестая** продвигает читателя по пути усложнения и дальнейшей функционализации исследуемых систем – дизайну и исследованию свойств полимерных адгезивов в неполярных растворителях. Определены реологические свойства растворов полимеров в органических растворителях. Установлено, что реологические свойства растворов полиакрилата в этилацетате во многом аналогичны свойствам растворов полиизобутиленов. Комплексное реологическое исследование позволило заключить, что высококонцентрированные растворы исследованных полимеров демонстрируют вязкоупругое поведение, обусловленное формированием флуктуационной сетки зацеплений между макромолекулами, что позволяет классифицировать эти растворы как вязкоупругие системы. Показано, что использование в качестве дисперсионной среды растворов полимеров с концентрацией выше 35 массовых процентов позволяет разработать стабильные эмульсии вода/масло и масло/вода/масло для приготовления основы полимерных адгезивных матриц для солюбилизации и доставки липофильных лекарственных средств.

**Глава 7** отражает основные результаты, полученные при реализации ключевой цели работы – разработке и характеристике эмульсий различных типов, как основы полимерных адгезивных матриц для трансдермальной доставки липофильных лекарственных соединений. Рассмотрены различные варианты таких систем, в которых дисперсная фаза эмульсии может быть представлена водным мицеллярным раствором НПАВ, микроэмульсией масло/вода или прямой миниэмульсией, а дисперсионная среда – раствором пленкообразующего полимерного адгезива в легколетучем органическом растворителе. Предложенный в работе подход не имеет аналогов в литературе, в том числе и в патентах. Таким образом, в рамках предлагаемой концепции двойных эмульсий масло/вода/масло, содержащих обязательные компоненты трансдермальных транспортных систем, разработаны ультрамикрорегетерогенные полимерные матрицы, отличительной особенностью которых является совмещение микродоменов различной полярности с обширными межфазными границами, способными иммобилизовывать липофильные лекарственные соединения, обеспечивая их эффективную трансдермальную доставку. Пониманию всей сложности проведенной работы очень способствует подробная визуализация полученных коллоидных структур посредством подробных цветных микрофотографий.

**В восьмой главе** диссертации решалась задача инженерии матриц для иммобилизации и доставки лизоцима – малого глобулярного белка, обладающего антибактериальными свойствами и противовоспалительным действием. Предложены два подхода к формированию ультрадисперсных пленочных материалов - на основе эмульсий масло/вода и двойных эмульсий масло/вода/масло, в водной фазе которых находился лизоцим. Показано, что разработанные 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 его высвобождение в водную фазу при сохранении ферментативной активности. Другая часть главы посвящена разработке и анализу свойств полимерных матриц для пролонгированного выделения лизоцима на основе двойных эмульсий. **По материалам восьмой главы имеются непринципиальные замечания.** На стр. 206 приведена оценка молекулярной массы белка, отличающаяся от реальной на порядок (в главе 2 масса указана правильно). Суть замечания заключается в том, что на основании цифры, указанной на стр. 206 делается оценка возможности трансдермального транспорта препарата за счет пассивной диффузии. Поэтому не понятно, сказывается ли эта неточность в изложении на общей оценке предельной молекулярной массы вещества, пригодного для трансдермальной доставки? По тексту главы мне осталось непонятным, на основании чего сделан вывод о пролонгации действия белка в эмульсионной системе, если не приводятся данные о длительности его действия в нативных условиях водного раствора? Не понятно, почему обнаруженные методом атомно-силовой микроскопии неоднородности (рис. 115) идентифицируются автором как нанокристаллы лизоцима? Что является движущей силой кристаллизации белка?

**Из общих замечаний по работе** следует отметить крайне неудобное использование аббревиатур. К сожалению, автор не скомпоновал все используемые сокращения в отдельном разделе, и читателю приходится искать первое упоминание конкретной аббревиатуры в тексте. Без этого сложно воспринимать некоторые фрагменты текста. Например, попробуйте перевести на русский научный язык фразу на стр. 140: «Как описано выше, Тв, ГПЦ, ГМО и Ф являются ингибиторами ОС», если расшифровка «ОС» приведена на стр. 9, «Ф» – на стр. 67, «Тв» и «ГМО» – на стр. 70, а «ГПЦ» – на стр. 73. Причем, зачастую аббревиатуры вводятся далеко не при первом упоминании термина в тексте.

Другие терминологические замечания связаны с достаточно вольным использованием ряда терминов, не связанных напрямую с основной областью рецензируемой работы. Например, «лекарством» принято именовать лекарственные формы фармакологических препаратов (таблетки, капсулы, мази и т. п.), применяемые для профилактики, диагностики и лечения заболеваний, которые могут содержать лишь незначительное количество активного компонента на фоне различных стабилизаторов, усилителей, вкусовых добавок и пр.

Сделанные замечания касаются только формы представления результатов и не затрагивают достоверности полученных экспериментальных данных, их обсуждения и сформулированных выводов. Диссертационная работа Задымовой Н.М. является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором широкомасштабных исследований механизмов формирования дисперсных систем и особенностей их структуры, стабилизации и дестабилизации структуры под действием различных добавок, разработаны коллоидно-химические принципы молекулярной инженерии микрогетерогенных полимерных матриц на основе эмульсий для солюбилизации и направленной доставки целевых компонентов фармакологического действия, что можно квалифицировать как научное достижение, имеющее важное фундаментальное и прикладное значение.

Полученные в диссертационной работе результаты представляют теоретический и практический интерес и могут быть использованы в научных исследованиях в Московском, Новосибирском, Нижегородском, Казанском, Башкирском государственных, федеральных и технологических университетах, Санкт-Петербургском государственном технологическом университете, Московском государственном университете тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова, Мурманском государственном техническом университете, Институте органической и физической химии КазНЦ РАН (г. Казань), Институте органической химии РАН, Институте органической химии НАН Украины (г. Киев) и других научно-



исследовательских центрах, занимающихся структурой и функциями супрамолекулярных коллоидных систем.

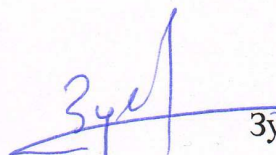
Автореферат и опубликованные работы полностью отражают основные материалы диссертации. Работа соответствует паспорту специальности научных работников 02.00.11 – коллоидная химия в части 1 (Поверхностные силы, устойчивость коллоидных систем, смачивание и адсорбция), части 2 (Теоретические основы действия поверхностно-активных веществ (ПАВ) на границах раздела фаз. Теория мицеллообразования и солюбилизации в растворах ПАВ) и части 4 (Физико-химическая динамика дисперсных систем; реология, вибро-реология структурированных дисперсных систем и динамика контактных взаимодействий как физико-химическая основа технологии дисперсных систем и композиционных материалов).

Таким образом, по актуальности решаемых проблем, достоверности полученных экспериментальных результатов и перспективам их дальнейшего использования рецензируемая диссертационная работа соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям, изложенным в «Положении о порядке присуждения ученых степеней» (пп. 9-13), утвержденном постановлением правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г., а её автор, Задыхина Наталья Михайловна, заслуживает присуждения искомой степени доктора химических наук по специальности 02.00.11 – коллоидная химия.

31.03.2014 г.

Д.х.н., проф., заведующий лабораторией  
биофизической химии наносистем  
Федерального государственного  
бюджетного учреждения науки  
Казанского института биохимии и  
биофизики Казанского научного центра  
Российской академии наук



  
Зуев Ю.Ф.