

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор СПбГУ по научной
работе, профессор

Туник С.П.

2014 г.



Отзыв ведущей организации

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

Рецензируемая диссертация Н.М. Задымовой посвящена разработке коллоидно-химических основ получения микрогетерогенных полимерных матриц для хранения, а также для трансдермальной (экзодермальной) доставки липофильных лекарственных веществ в организм человека (на кожный покров). Общее направление исследований в данной области связано с необходимостью развития новых технологий приготовления лекарственных форм, характеризующихся повышенной биодоступностью и эффективностью действия, что позволяет существенно сократить расходы на внедрение новых препаратов и обеспечить их рациональное и контролируемое использование при лечении.

Практическая значимость диссертации Н.М. Задымовой заключается в том, что автором предложена оригинальная и перспективная идея создания микрорезервуарных полимерных адгезивных матриц с водными микродоменами на основе мицеллярных растворов, прямых, обратных и кратных эмульсий. Важно отметить, что в этих микрорезервуарах наряду с лекарственными препаратами могут содержаться также другие компоненты, обязательные для успешной трансдермальной доставки лекарств, например, усилители проницаемости кожи. Производимые в настоящее время трансдермальные пластыри получают, как правило, из растворов полимеров или из их расплавов. При этом лекарство, обычно липофильное, в молекулярной или в диспергированной формах присутствует внутри липофильной фазы, а его диффузионный перенос в гидрофильную дерму, в которой расположены кровеносные капилляры, существенно затруднен.

Актуальность работы обусловлена тем, что при трансдермальном введении препаратов возникает принципиальная возможность обеспечения

контролируемого, пролонгированного поступления лекарств с терапевтически оптимальной скоростью, а также существенно снижается вероятность передозировки.

Диссертация состоит из введения, 8 глав, заключения и выводов. Она изложена на 273 страницах, включая список литературы, 120 рисунков и 42 таблицы. Четкая формулировка основной проблемы исследования приведена автором уже во введении. Первая глава фактически является кратким литературным обзором. В нем, исходя из имеющихся, весьма малочисленных литературных данных, дано обоснование предложенной оригинальной гипотезы о перспективности создания на базе мицеллярных растворов, микроэмульсий и кратных эмульсий полимерных липофильных матриц, предназначенных для трансдермальной доставки лекарств в организм человека. Здесь же конкретизируются некоторые основные задачи диссертации. Вторая глава содержит обзор объектов и методов исследования. В главах 3-5 последовательно изложены результаты изучения мицелл неионных ПАВ в воде, прямых микроэмульсий и прямых миниэмульсий как носителей липофильных лекарственных препаратов. В главах 6 и 7 систематизированы экспериментальные данные, относящиеся к реологическим свойствам полимерных адгезивов (полиизобутилена и полиакрилата) в неполярных растворителях, а также к использованию этих растворов в качестве основы полимерных адгезивных матриц для трансдермальных пластырей. В последней главе приведены результаты исследований бактерицидных полимерных матриц, которые были получены из прямых и двойных эмульсий, содержащих лизоцим.

Научная новизна работы, по нашему мнению, заключается в следующих основных результатах. 1. Предложена и обоснована и экспериментально подтверждена коллоидно-химическая концепция получения микрогетерогенных полимерных матриц для хранения и трансдермальной доставки лекарственных препаратов. 2. Установлены механизмы ингибирования оствальдова созревания эмульсий, что позволило получить высококонцентрированные системы, сохраняющие стабильность в течение длительного времени. 3. Предложены и обоснованы подходы, позволяющие управлять скоростью доставки к поверхности кожи бактерицидного глобулярного белка с сохранением его бактерицидной активности.

Общая оценка работы. Диссертация Н.М. Задымовой является завершенным исследованием, посвященным решению проблемы, актуальной и важной как в научном, так и практическом отношениях, – разработке коллоидно-химических основ и реализации принципиально нового подхода к созданию микрогетерогенных полимерных матриц для трансдермальной доставки лекарств в организм человека. Вместе с тем, ряд её выводов, получивших строгое теоретическое и экспериментальное подтверждение, имеют большое значение и

для ряда других смежных областей коллоидной химии. Так, например, автором установлена возможность ингибирования остальдова созревания – одной из причин коалесценции эмульсий типа масло/вода, т.е. предложен метод увеличения времени их существования. Работа изложена хорошим литературным языком, практически не содержит ошибок и опечаток, подробно и на достаточном уровне иллюстрирована литературными, экспериментальными и расчетными данными. Все выводы диссертации, сформулированные в виде 8 пунктов, не вызывают принципиальных возражений и их следует признать достоверными. Они базируются на экспериментальных результатах, полученных с использованием различных современных методов исследования, и находятся в согласии с данными теоретического анализа.

Замечания. Правда, необходимо отметить, что в тексте, по нашему мнению, имеется излишне большое количество различных сокращений и буквенных обозначений химических препаратов, систем и процессов. Тем более, в отсутствие специального перечня это иногда создает определенные трудности при чтении работы.

Отдавая должное высокому уровню рецензируемой работы, необходимо все же отметить одно важное, по нашему мнению, замечание, относящееся к возможности использования подхода, предложенного автором, в медицине и в фармацевтике. Речь идет о том, что развитая методология предполагает применение жидкофазных дисперсных систем, которые в большинстве своем являются термодинамически неустойчивыми, в качестве носителей лекарственных субстанций. Очевидно, свойства таких систем: концентрации компонентов в фазах, кинетика их трансдермального массопереноса и т.д. будут постоянно изменяться. В связи с этим возникает вопрос о стабильности характеристик трансдермальных пластырей во времени. Нельзя сказать, что соискатель игнорировал существование этой проблемы. В диссертации приведен ряд сведений, относящиеся к работоспособности микрогетерогенных полимерных матриц во времени. Иногда состояние дисперсных систем и, главное, их устойчивость оценивали на качественном уровне (отсутствие заметных визуально расслоения, коалесценции и т.д.), но в большинстве случаев – путем изучения распределения по размерам капель эмульсии во времени. К сожалению, такие измерения выполняли через весьма непродолжительный период времени после получения дисперсных систем (как правило, часы), тогда как необходимый интервал прогнозирования должен составлять не менее нескольких десятков суток. По нашему мнению, этой проблеме «хранения» следовало бы уделить больше внимания, поскольку от её решения во многом зависят перспективы практического использования полученных результатов.

Диссертация Н.М. Задымовой является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором комплексных исследований

предложены и развиты коллоидно-химические основы применения эмульсий различных типов с целью получения полимерных матриц сложной морфологии для трансдермальной и экзодермальной доставки лекарственных веществ. Полученные автором результаты и выводы позволяет классифицировать данную диссертационную работу как научное и принципиально важное достижение в области коллоидной химии. Представленная диссертационная работа как законченное, самостоятельное, логично построенное исследование содержит научные результаты и положения, обоснованность и новизна которых подтверждены анализом большого количества литературных данных (список цитированной литературы включает 449 работ). Автореферат и публикации в виде 34 статей (из них 18 переведены и опубликованы в соответствующих зарубежных журналах) в ведущих российских периодических изданиях, рекомендованных ВАК, глава в монографии, 12 статей в рецензируемых сборниках и более 30 тезисов докладов на представительных международных и всероссийских конференциях, в полной мере отражают содержание диссертации.

Диссертационное исследование 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, виброреология структурированных дисперсных систем и динамика контактных взаимодействий как физико-химическая основа технологии дисперсных систем и композиционных материалов».

Материалы диссертации могут быть рекомендованы для включения в учебные курсы кафедр коллоидной химии, нанотехнологии и наноматериалов ряда высших учебных заведений России: Московского государственного университета тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова, Российского химико-технологического университета имени Д.И. Менделеева, Санкт-Петербургского технологического института (технического университета), Нижегородского государственного университета имени Н.И. Лобачевского, Ивановского государственного химико-технологического университета, Южного федерального университета, Российского университета дружбы народов, Московского государственного университета технологий и управления имени К.Г. Разумовского, Первого московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения РФ, Воронежского государственного университета.

Кроме того, результаты диссертационной работы могут быть полезны для научно-исследовательских институтов, занимающихся проблемами создания нано- и микроструктурированных материалов новых поколений: физической химии и

электрохимии имени А.Н. Фрумкина РАН, нефтехимического синтеза имени А.В. Топчиева РАН, органической и физической химии имени А.Н. Арбузова Казанского научного центра РАН, биохимии имени А.Н. Баха РАН, биохимической физики имени Н.М. Эмануэля РАН, химической физики имени Н.Н. Семенова, химии и технологии элементоорганических соединений (ГНИИХТЭОС).

Отмеченные дискуссионные положения существенно не снижают общей положительной оценки диссертации Задымовой Н.М. в целом. Она по объему, актуальности, научной новизне и обоснованности выводов полностью отвечает требованиям ВАК РФ, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук. Можно заключить, что рецензируемая диссертация удовлетворяет требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям в «Положении о порядке присуждения ученых степеней», утвержденном постановлением правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (пункты 9–14), а ее автор, Задымова Наталья Михайловна, заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.11 – коллоидная химия.

Отзыв, составленный доктором химических наук, профессором О.Г. Усырявым, рассмотрен и одобрен на заседании кафедры коллоидной химии Института химии Санкт-Петербургского государственного университета (протокол № 91.08/3-04-3 от 18 марта 2014 г.).

Д.х.н., профессор
Кафедры коллоидной химии
Института химии СПбГУ

/О.Г. Усыряв/

Заведующий Кафедрой коллоидной
химии Института химии СПбГУ,
академик РАН

/А.И. Русанов/

