

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Н.М. Задымовой «Жидкофазные дисперсные системы как основа микрогетерогенных полимерных матриц для трансдермальной доставки лекарств», представленной на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.11 – коллоидная химия

Выполненная Н.М. Задымовой диссертационная работа чрезвычайно актуальна. Дело в том, что появление в медицинской практике каждого нового лекарства сопряжено с огромными финансовыми и временными (свыше 12 лет) затратами. В течение последнего десятилетия для сокращения сроков и расходов интерес исследователей и потребителей–медиков привлекает разработка новых лекарственных форм, повышающих биодоступность (что особенно важно для липофильных лекарств) и эффективность действия уже имеющихся препаратов.

Одним из потенциально перспективных считается способ доставки лекарств через кожу – трансдермальная доставка, для осуществления которой необходимо создавать пластыри, содержащие лекарственные вещества с оптимальным их выделением во времени. Это далеко не решенная проблема и в настоящее время остро стоит задача поиска новых путей. В своей диссертации Н.М. Задымова разработала совершенно новый подход, потребовавший решения ряда неизученных и актуальных коллоидно-химических вопросов. Это привело к созданию концепции, подтвердившей эффективность эмульсий различной морфологии в качестве основы микрогетерогенных полимерных матриц, пригодных для трансдермальной доставки липофильных лекарств и для кожного применения в случае гидрофильных белков при сохранении их ферментативной активности.

Диссертация выполнена с использованием плохо растворимых в воде фелодипина и амлодипина, являющихся препаратами гипотензивного действия, биодоступность которых при традиционных способах лечения снижена вследствие метаболизма в полости рта, желудочно-кишечном тракте и печени, а также белка лизоцима, обладающего бактерицидным, иммуномодулирующим действием и способностью повышать эффективность противораковых лекарств.

Специальный интерес представляет раздел, в котором представлены результаты, касающиеся лизоцима. Разработаны и обоснованы подходы к

формированию ультрадисперсных пленочных материалов из эмульсий, содержащих полимеры и неионогенные ПАВ. Первый подход – на основе прямых тонкодисперсных эмульсий с лизоцимом в дисперсионной среде для экспрессного выделения белка и второй – из эмульсий масло<sub>1</sub>/вода/масло<sub>2</sub>, в которых белок инкорпорирован в водную прослойку, для пролонгированной доставки активного фермента на поверхность кожи. Результат имеет значительный практический интерес для фармацевтики и медицины.

Показано, что быстрый выход фермента из пластыря связан с его кристаллизацией на поверхности пленки. Это открывает возможность использования полимерных матриц для кристаллизации терапевтических белков, поскольку наиболее перспективно использовать кристаллическую форму белка. К сожалению, в настоящее время в терапевтических целях используют кристаллические суспензии только одного белка – инсулина. Кроме того, в кристаллической форме белки лучше, чем в аморфном состоянии или в растворах, сохраняют физические и химические свойства.

В случае пластырей на основе двойных эмульсий автору удалось избежать кристаллизации фермента на поверхности и обеспечить пролонгированное выделение лизоцима с сохранением ферментативной активности и с постоянной скоростью.

В целом, знакомство с авторефератом диссертации Н.М. Задымовой позволяет заключить, что автору впервые на основе коллоидно-химических подходов и использования пленкообразующих и адгезивных полимеров, растворы которых обладают определенными реологическими свойствами, удалось решить задачу конструирования микрогетерогенных полимерных матриц, пригодных для трансдермальной доставки липофильных лекарств. А при иммобилизации фермента лизоцима в прямых и двойных эмульсиях осуществить кинетически разную его доставку к коже без потери активности.

Разработанные в диссертации экспериментальные и теоретические подходы к оценке эффективности мицелл неионогенных ПАВ в качестве носителей липофильных лекарств и усилителей проницаемости кожи в водной среде на основе изучения свойств двух- и трехкомпонентных мицелл; полученная информация о свойствах сбалансированных прямых микроэмульсий, содержащих необходимые для трансдермального применения компоненты; установленные

механизмы стабилизации миниэмульсий углеводород/вода, пригодных для инкорпорирования липофильных лекарств и гидрофильных терапевтически важных белков, вносят существенный вклад в развитие представлений о жидкофазных дисперсных системах. Представляется целесообразным включение этих материалов в учебные курсы по коллоидной химии в университетах нашей страны.

Диссертационная работа Натальи Михайловны Задымовой вне всяких сомнений отвечает требованиям ВАК РФ, предъявляемым к докторским диссертациям, а автор заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.11 – коллоидная химия.

Зав. кафедрой физико-химической  
экспертизы биоорганических соединений  
Тверского государственного университета,  
доктор химических наук, профессор

/Г.П. Лапина/

Подпись *Лапиной Г.П.*  
удостоверяю:  
Начальник отдела докторантуры  
и диссертационных работ  
Тверского государственного  
университета



*Док-З.В. Яковлева*