

«УТВЕРЖДАЮ»

директор ФГБУН Института  
физической химии и электрохимии  
им. А.Н. Фрумкина РАН,  
академик РАН



А.Ю. Цивадзе

2016 г.

### ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертационную работу Наговицыной Татьяны Юрьевны «Прямые наноэмульсии, стабилизированные неионогенными ПАВ, для инкапсулирования лекарственных веществ», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.11 – Коллоидная химия

**Характеристика диссертационной работы.** Диссертация выполнена на кафедре наноматериалов и нанотехнологии ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева». Работа содержит введение, литературный обзор, экспериментальную часть, выводы и список используемой литературы. Диссертация представлена на 132 страницах, включает 3 главы, 70 рисунков, 6 таблиц и 132 наименования использованных источников. Оформление кандидатской диссертации соответствует требованиям ВАК.

**Актуальность темы** заключается в разработке высокоустойчивых наноэмульсий и создание на их основе нанокапсул с пролонгированным действием лекарственных веществ.

Целевая доставка лекарственных препаратов является одной из перспективных областей применения наноэмульсий. Диаметр капель в

наноэмульсиях не превышает 100 нм, поэтому при трансдермальном способе доставки лекарственные и биологически-активные вещества достаточно легко проникают через кожный покров. Однако до сих пор широкому применению наноэмульсий препятствует их термодинамическая нестабильность. Поэтому изучение процессов, приводящих к уменьшению удельной межфазной поверхности и повышению устойчивости данных дисперсных систем, является ключевым направлением в решении важных задач, относящихся к получению и функционированию этих интересных наносистем. Таким образом, тема рассматриваемой диссертации является актуальной.

**Цель и основные задачи** работы заключались в разработке коллоидно-химических основ получения прямых наноэмульсий, устойчивых к процессам разрушения – оствальдову созреванию, коагуляции и коалесценции, и получению на основе наноэмульсий нанокапсул с лекарственными веществами, устойчивыми в течение длительного времени. Цель и основные задачи исследования соответствуют теме и полностью раскрыты в диссертационной работе.

Автором рассмотрены вопросы, которые охватывают проблематику диссертационной работы. Актуальность работы, цель, задачи, научная новизна и практическая значимость полностью обоснованы во **введении**.

**Первая глава** представляет собой литературный обзор, в котором представлены общие понятия о наноэмульсиях, рассмотрены методы их получения, процессы, приводящие к уменьшению удельной межфазной поверхности, и области применения данных дисперсных систем. Структура литературного обзора логична и последовательна.

**Во второй главе** описаны использованные в работе реактивы, методы исследования полученных дисперсных систем и оборудование, на котором проводились соответствующие исследования.

В **третьей главе** приведены результаты экспериментальных исследований и их обсуждение.

Детально рассмотрены условия получения прямых наноэмульсий, стабилизированных индивидуальным неионогенным ПАВ (Brij 30) и смесями ПАВ с высоким и низким значением ГЛБ (Tween 80, Tween 60, Solutol HS 15, Span 80, Span 60), низкоэнергетическими методами. В работе были определены температурные диапазоны инверсии фаз, изучено влияние интенсивности перемешивания, доли ПАВ и дисперсной фазы, мольного соотношения ПАВ с высоким и низким значениями ГЛБ на дисперсность наноэмульсий.

Подробно рассмотрены процессы, протекающие в наноэмульсиях и приводящие к уменьшению удельной межфазной поверхности – остwaldово созревание, коагуляция и коалесценция. Изучение процессов разрушения проводилось в наноэмульсиях с низкой долей дисперсной фазы от 1 до 5 об.% и с высокой долей дисперсной фазы – более 15 об.%.

Автором была предпринята попытка увеличения устойчивости прямых наноэмульсий при помощи создания на поверхности капель дисперсной фазы твердообразной оболочки. Наноэмульсии с твердообразным адсорбционным слоем были более устойчивыми, диаметр капель дисперсной фазы практически не изменялся в течение 30-45 суток.

На основе полученных нанокапсул обозначена перспектива применения данных дисперсных систем для инкапсулирования лекарственных веществ (гидрокортизона, (+) $\alpha$ -токоферола, нимесулида, куркумина) с пролонгированным действием.

В **выводах** отражены основные результаты диссертационной работы.

**Достоверность результатов** обеспечена путем использования современных взаимодополняющих методов исследования, таких как просвечивающая электронная микроскопия, метод динамического светорассеяния, кондуктометрия, дифференциально-сканирующая

калориметрия. Сделанные в работе выводы основаны на физико-химических свойствах наноэмульсий, а полученные зависимости согласуются с исследованиями других авторов.

Результаты, полученные автором, обладают научной новизной и имеют практическую значимость.

**Научная новизна** заключается в том, что впервые определены концентрационные диапазоны образования прямых наноэмульсий в системах:

а) углеводородное масло – Brij 30 – водный раствор NaCl (0,17 М). Концентрация Brij 30 составила 1,0-7,5 об.%, доля дисперсной фазы – 10-40 об.%.  
б) углеводородное масло – Tween 80 + Span 80 – водный раствор NaCl (0,17 М). Суммарная концентрация Tween 80 + Span 80 была равна 5-10 об.%, доля дисперсной фазы – 25-45 об.%.  
Определены скорости оствальдова созревания в наноэмульсиях, стабилизированных Brij 30, и в наноэмульсиях, стабилизированных Tween 80 + Span 80. Значения скоростей оствальдова созревания стационарной стадии составили  $(1,5 \pm 0,3) \cdot 10^{-29} \text{ м}^3/\text{с}$  и  $(1,1 \pm 0,3) \cdot 10^{-29} \text{ м}^3/\text{с}$ , соответственно.

Впервые показано, что в наноэмульсиях, стабилизированных Brij 30, с более высокой долей дисперсной фазы (от 17 до 35 об.%) основным процессом, приводящим к уменьшению удельной межфазной поверхности, являлась коагуляция – в первые сутки после получения, и коалесценция – в последующее время. Уменьшение дисперсности в наноэмульсиях, стабилизированных Tween 80 + Span 80, с долей дисперсной фазы 20-45 об.% было обусловлено оствальдовым созреванием и коагуляцией.

Достигнуто увеличение устойчивости наноэмульсий к оствальдову созреванию при помощи создания твердой оболочки на поверхности капель дисперсной фазы с использованием смеси ПАВ – Tween 60 и Span 60. В

работе установлено, что Span 60 – ПАВ с низким значением ГЛБ – вносит основной вклад в увеличение устойчивости к остальдову созреванию.

Показано, что инкапсулирование лекарственных веществ, таких как (+)α-токоферол, гидрокортизон, нимесулид и куркумин, не оказывает существенного влияния на дисперсность и устойчивость полученных наноэмульсий.

**Практическая значимость** работы заключается в определении составов и условий получения наноэмульсий, стабилизированных неионогенными ПАВ, низкоэнергетическими методами. Устойчивые в течение длительного времени нанокапсулы на основе наноэмульсий с твердообразной оболочкой на поверхности капель могут быть использованы для инкапсулирования лекарственных веществ.

Основные результаты диссертационной работы были обсуждены на всероссийских и международных конференциях: II, III Всероссийской школе-семинаре студентов, аспирантов и молодых ученых по тематическому направлению деятельности национальной нанотехнологической сети «Функциональные наноматериалы и высокочистые вещества» (Москва, 2011, 2012), XXV-XXIX Международной конференции молодых ученых по химии и химической технологии «МКХТ-2011», «МКХТ-2012», «МКХТ-2013», «МКХТ-2014», «МКХТ-2015» (Москва, 2011-2015), Международной конференции «Химическая технология ХТ'12» (Москва, 2012), Международной научно-практической конференции «Новые химико-фармацевтические технологии» (Москва, 2012, 2014), IV International Conference on Colloid Chemistry and Physicochemical Mechanics (Moscow, 2013), V ежегодной конференции Нанотехнологического общества России (Москва, 2013), III Всероссийском симпозиуме с международным участием по поверхностно-активным веществам «ПАВ 2015» (Санкт-Петербург, 2015), Всероссийской молодежной конференции с международным участием «Химическая технология функциональных наноматериалов» (Москва, 2015).

По результатам проведенных исследований опубликовано 17 научных работ, из которых 2 статьи в научных журналах, входящих в перечень ВАК Минобрнауки России. Научные публикации и автореферат достаточно полно отражают основное содержание диссертации. Диссертационная работа написана научным языком, оформлена аккуратно, хорошо иллюстрирована и структурирована.

По диссертационной работе можно сделать следующие замечания:

1. В уравнении 3.2 на стр.75 параметры расшифрованы некорректно: « $M$  – молярная масса,  $\rho$  – плотность». К чему относятся эти характеристики в многокомпонентной системе?

В автореферате, кроме повторения этой неточности, не расшифрованы параметры  $\varphi$  в уравнении (2) и  $\omega$  в уравнении (3).

2. На стр.84, рис.3.23, отмечается, что в первые 1-7 суток зависимости  $r^{-2}$  от времени являются линейными. Однако, полные кривые могут быть аппроксимированы функциями, не содержащими выраженные линейные участки.
3. На странице 92 отмечено, что поскольку температура плавления ПАВ - Solutol HS 15, Tween 60 и Span 60 - больше 20 °С, то такие ПАВ могут быть использованы для создания твердообразного адсорбционного слоя на поверхности капель дисперсной фазы в наноэмульсиях. Имеется в виду, что при температуре эксперимента (20°С) защитная оболочка наноэмульсий будет находиться в твердом состоянии. Однако поскольку лекарства предназначены для теплокровных существ, температура тела которых, по крайней мере, составляет 36.6 °С, необходим более четкий контроль термических свойств ( $T_{пл}$ ) смесей ПАВ.
4. При получении образцов для ПЭМ каплю наноэмульсии наносили на сетку с покрытием и сушили. Каким образом учитывался эффект

«высыхающей капли», который должен существенно исказить исходную картину?

5. На стр. 111, рис. 3.44. (Микрофотографии наноэмульсии, стабилизированной смесью Tween 60 + Span 60), анализируется структура частиц больших размеров, которые автор принимает за первичные капли, а последние - за домены смесей ПАВ. На самом деле большие капли – это ассоциаты из первичных, а домены ПАВ вряд ли можно увидеть на приведенных микрофотографиях.
6. Диссертация содержит незначительное число опечаток и стилистических неточностей. Например, стр. 16, 18, 21, 77.

Указанные замечания не снижают общего положительного впечатления от диссертации Наговицкой Т.Ю., которая представляет собой научное исследование, посвященное актуальной задаче получения высокоустойчивых наноэмульсий для инкапсулирования лекарственных веществ.

#### **Заключение**

По объему, уровню исследований и научным результатам диссертационная работа Наговицкой Татьяны Юрьевны на тему: «Прямые наноэмульсии, стабилизированные неионогенными ПАВ, для инкапсулирования лекарственных веществ» соответствует паспорту специальности 02.00.11 – Коллоидная химия по п. 1 «Поверхностные силы, устойчивость коллоидных систем, смачивание и адсорбция». Диссертация является законченной научно-квалифицированной работой и удовлетворяет требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г., № 842, а ее автор, Наговицкая Татьяна Юрьевна, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.11 – Коллоидная химия.

Доклад Наговицкой Т.Ю. заслушан на заседании объединенного научного коллоквиума Лабораторий поверхностных явлений в полимерных

системах и физической химии супрамолекулярных систем ИФХЭ РАН 21 марта 2016 года.

Отзыв ведущей организации подготовлен заведующим лабораторией поверхностных явлений в полимерных системах, к.х.н. Рудым В.М., рассмотрен и утвержден на заседании объединенного научного коллоквиума Лабораторий поверхностных явлений в полимерных системах и физической химии супрамолекулярных систем ФГБУН Института физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН (протокол №2 от 21 марта 2016 г.).

Заведующий лабораторией  
поверхностных  
явлений в полимерных системах, к.х.н.



В.М. Рудой

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина Российской академии наук (ИФХЭ РАН)

Почтовый адрес: 119071, Москва, Ленинский проспект, 31, корп. 4

Телефон: 8(495)952-53-08

Электронная почта: [tsiv@phychе.ac.ru](mailto:tsiv@phychе.ac.ru)

Официальный сайт: <http://www.phychе.ac.ru/>