

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертацию Наговицыной Татьяны Юрьевны «Прямые наноэмульсии, стабилизированные неионогенными ПАВ, для инкапсулирования лекарственных веществ», представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.11 – коллоидная химия.

Диссертационная работа Наговицыной Татьяны Юрьевны выполнена в ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева» на кафедре наноматериалов и нанотехнологии и связана с интенсивно развивающейся областью коллоидной химии – разработкой эффективных способов получения и свойств стабилизированных неионогенными ПАВ прямых наноэмульсий, пригодных для инкорпорирования липофильных лекарственных веществ. **Актуальность** данного исследования **в научном и практическом** аспектах продиктована необходимостью создания новых лекарственных форм с целью обеспечения направленной доставки и повышения биодоступности доминирующих в фармацевтике липофильных лекарственных веществ (ЛВ).

Диссертация состоит из введения, 3 глав, выводов и списка литературы. Работа изложена на 132 страницах, экспериментальная часть содержит 49 рисунков и 6 таблиц, библиография включает 132 ссылки.

Во **введении** сформулирована основная цель работы, связанная с разработкой коллоидно-химических основ получения агрегативно устойчивых прямых наноэмульсий с инкорпорированными ЛВ, не подверженных процессам дегградации (оствальдово созревание, флокуляция и коалесценция). Обоснованы актуальность и новизна намеченной цели, а также сформулированы обусловленные данной целью конкретные коллоидно-химические задачи.

Литературный обзор (**первая глава**) содержит основные понятия и общую характеристику эмульсий, приводится сравнение наноэмульсий и микроэмульсий, являющихся самоорганизованными многокомпонентными системами. Подчеркивается принадлежность наноэмульсий к термодинамически неустойчивым дисперсным системам, анализируются процессы, приводящие к их деградации. Особое внимание уделено оствальдову созреванию и способам его ингибирования. Подробно описаны различные подходы к получению наноэмульсий (высоко- и низкоэнергетические). Рассмотрены основные отрасли применения наноразмерных дисперсных систем с акцентом на их перспективность для доставки лекарственных веществ. Данная глава хорошо иллюстрирована, включает 21 рисунок.

В **главе 2** описаны использованные в работе взаимно дополняющие методы исследования (кондуктометрия, динамическое рассеяние света, дифференциальная сканирующая калориметрия, поляризационная оптическая микроскопия, просвечивающая электронная микроскопия). В этой же главе приведены сведения об объектах исследования.

Глава 3 отражает результаты систематических исследований закономерностей получения и свойств прямых наноэмульсий, пригодных для инкорпорирования липофильных лекарственных веществ (ЛВ). В качестве стабилизаторов использованы Brij 30 и бинарные смеси неионогенных ПАВ (Tween 80 + Span 80, Tween 60 + Span 60, Solutol HS 15 + Span 60). На основе данных дисперсионного анализа протестировано влияние на стабильность прямых наноэмульсий различных факторов (концентрация NaCl в дисперсионной среде, содержание дисперсной фазы, концентрация стабилизаторов в эмульсии, ГЛБ стабилизирующих бинарных композиций, соотношение гидрофильного и липофильного ПАВ в этих композициях, способ и режим получения наноэмульсий).

Найдены наиболее оптимальные композиционные составы и эффективные методики получения прямых стабильных наноэмульсий с высоким содержанием дисперсной фазы (20–25 об.%) при достаточно низких концентрациях стабилизаторов, что имеет несомненную **практическую значимость**. Включение липофильных лекарственных веществ (гидрокортизон, (+) α -токоферол и нимесулид) не повлияло на дисперсность и стабильность прямых наноэмульсий, которые могут быть применены для адресной доставки ЛВ, что можно охарактеризовать как значимый в практическом отношении результат.

Для наноэмульсий «масло-в-воде», стабилизированных Brij 30 и Tween 80 + Span 80, определены скорости оствальдова созревания в разбавленных наноэмульсиях, а также доминирующие процессы, приводящие к уменьшению удельной межфазной поверхности, в концентрированных наноэмульсиях. Доказано формирование наноэмульсий с твердообразным слоем на поверхности капель (нанокапсулы), ингибирующим оствальдово созревание, в основном благодаря присутствию Span 60, который при комнатной температуре находится в твердом фазовом состоянии. Это **новые** и важные **научные** результаты.

Выводы подводят итоги диссертационного исследования, заявленная цель которого достигнута.

Несмотря на общее положительное впечатление от диссертационной работы Т.Ю. Наговицыной, можно отметить следующие замечания:

1. Использованные в работе компоненты эмульсионных систем очень скупо охарактеризованы, приведена лишь информация об изготовителе и степени чистоты (раздел 2.1, стр. 46). Нет никаких сведений об углеводородном масле Britol 20, которое является дисперсной фазой всех исследованных эмульсий. Отсутствуют данные о значениях гидрофильно-липофильного баланса (ГЛБ) неионогенных ПАВ. Лекарственные вещества также никак не охарактеризованы. При этом куркумин,

являющийся биологически активной добавкой (БАД), автор причисляет к ЛВ.

2. Низкоэнергетический метод получения прямых наноэмульсий при инверсии фаз под действием температуры, предложенный в работах К. Шиноды с соавторами и применяемый практически во всех публикациях, состоит в выдерживании системы при температуре инверсии фаз (ТИФ, когда эмульсия характеризуется биконтинуальной структурой и минимально возможным ультранизким значением межфазного натяжения) с последующим быстрым охлаждением. Однако в диссертации нет ссылок на работы Шиноды и данных о значениях ТИФ для исследованных систем. При этом наноэмульсии масло/вода получены при диспергировании эмульсионных композиций, выдерживаемых при достаточно высокой температуре (80–98°C, что гораздо выше ТИФ), когда существуют обратные (вода/масло) эмульсии, и резком охлаждении. Такой подход вряд ли можно считать оптимальным, поскольку он более энергозатратен и может привести к деградации термонеустойчивых компонентов, в частности, многих лекарственных веществ и БАД.

3. Уравнение для вычисления ГЛБ бинарной смеси ПАВ (ур. 3.1 на стр. 65) приведено в странной форме. Знаменатель, представляющий собой сумму массовых долей компонентов бинарной смеси, которая, очевидно, равна 1, в данном случае не нужен.

4. Неоднозначно охарактеризованы входящие в уравнение Лифшица-Слёзова-Вагнера (ур. 3.2, стр. 75) параметры, что вызывает вопросы: о каком радиусе идет речь, ведь эмульсии полидисперсны?; почему не приведена размерность растворимости вещества дисперсной фазы в дисперсионной среде, от выбора которой, как известно, зависит форма данного уравнения?

5. На рисунках 3.22 (а – г) и 3.26 (а – г), на которых представлены дифференциальные кривые распределения частиц наноэмульсий по размерам, оси ординат обозначены неверно.

6. Анализ механизмов деградации наноэмульсий проводится на основе зависимостей τ^3 и $1/\tau^2$ от времени. Однако не уточняется, о каком радиусе идет речь, несмотря на то, что исследуемые наноэмульсии характеризуются достаточно широким распределением частиц по размерам. Еще большая неопределенность возникает в случае эмульсий с бимодальным (рис. 3.22; 3.26; 3.31 и др.), а то и полимодальным распределением частиц по размерам (рис. 3.35 в).

7. Одна и та же зависимость электропроводности от температуры для эмульсионной системы на основе Tween 80 и Span 80 представлена дважды (рис. 3.12 и 3.39). На основании данной зависимости автор приходит к заключению, что при уменьшении температуры с 98 до 70°C происходит обращение фаз и возникает прямая эмульсия (стр. 106). С этим трудно согласиться, поскольку значения удельной электропроводности очень незначительны (не превышают 14 мкСм/см), тогда как для прямых наноэмульсий дисперсионная среда которых, как в данной работе, содержит 0.17 М (т.е. 1 % масс.) NaCl, электропроводность, независимо от типа использованных неионогенных ПАВ, должна составлять несколько сотен мкСм/см, что и подтверждают данные диссертанта (рис. 3.1, 3.29 и 3.30).

Приведенные выше замечания не снижают общей положительной оценки от работы. Автореферат и имеющиеся публикации в достаточной мере отражают содержание диссертации Т.Ю. Наговицыной. Результаты работы обсуждались на всероссийских и международных конференциях, представлены в 2-х статьях из перечня ВАК и 15 тезисах докладов.

Диссертация Наговицыной Татьяны Юрьевны «Прямые наноэмульсии, стабилизированные неионогенными ПАВ, для

инкапсулирования лекарственных веществ» отвечает паспорту специальности 02.00.11 – Коллоидная химия по п. 1 «Поверхностные силы, устойчивость коллоидных систем, смачивание и адсорбция». Научно-квалифицированная работа удовлетворяет требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г., № 842, а ее автор, Наговицына Татьяна Юрьевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.11 – Коллоидная химия.

Ведущий научный сотрудник
кафедры коллоидной химии
химического факультета
МГУ имени М.В. Ломоносова,
д.х.н.

Н.М. Задымова

119991, Москва, ГСП-1,
Ленинские горы, д. 1, стр. 3,
тел.: 8(495)939-53-87
e-mail: zadymova@colloid.chem.msu.ru

Декан химического факультета
МГУ имени М.В. Ломоносова,
проф., д.х.н.
академик РАН



В.В. Лунин

01.04.2016