

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию **Наговицной 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

Диссертационная работа Наговицной Татьяны Юрьевны посвящена созданию и исследованию свойств наноразмерных прямых эмульсий, обладающих высоким уровнем агрегативной устойчивости и пригодных к использованию в качестве носителей маслорастворимых биологически-активных молекул, компонентов лекарственных средств.

Представленная к защите диссертация изложена на 132 с. состоит из вводной части, обзора современной научной литературы по теме диссертации, методической части с описанием объектов исследования, методик и применяемого оборудования, раздела, посвященного изложению экспериментальных данных и обсуждению полученных результатов, главы с выводами и списка использованной литературы из 132 наименований. Диссертация включает 6 таблиц, 70 рисунков и графиков.

Во введении (с. 7-11) обосновываются актуальность и практическая значимость диссертационной работы, ставятся цели и задачи, а также вкратце излагаются выносимые на защиту результаты.

Литературный обзор (с. 12-45) содержит общие представления о строении и способах получения эмульсий, указаны основные отличия «наноэмульсионного» и «микроэмульсионного» состояния вещества в таких дисперсных системах. Современные методы получения наноразмерных эмульсий рассмотрены в обзоре весьма дотошно, отмечены все основные преимущества и недостатки высокоэнергетических и физико-химических методов образования эмульсий. Среди низкоэнергетических методов основное внимание в обзоре уделено методам температурной инверсии фаз и методу инверсии фаз при изменении состава (соотношения вода/масло). В обзоре рассмотрены основные проблемы, связанные с функционированием подобных систем – проблемы их устойчивости. В обзор включены и достаточно подробно разобраны примеры получения наноразмерных эмульсий с использованием неионогенных ПАВ, что позволило автору отобрать для своих исследований наиболее удачные сочетания ПАВ. В обзоре отмечено, что, несмотря на большое число работ, выполненных в области создания наноэмульсий, в частности,

наноэмульсионных лекарственных средств, в большинстве случаев не имеется четкого разграничения между различными механизмами разрушения таких эмульсий – механизмом изотермической перегонки, коагуляционным механизмом (флокуляция) и механизмом коалесценции. В заключении обзора Наговицына Т.Ю. формулирует цели и задачи собственного исследования.

Методы исследования, использованные диссертантом для решения поставленных задач, перечислены в следующем разделе диссертации (Глава 2, стр. 47-50). В качестве основного метода, выбранного для оценки дисперсионного состава и устойчивости получаемых эмульсий, в работе использован метод динамического светорассеяния, а также применялся метод просвечивающей электронной микроскопии, результаты которого вполне хорошо совпадают с результатами DLS. Для оценки типа эмульсии при использовании метода инверсии фаз и изменения состава системы использован кондуктометрический метод, а для оценки температурных фазовых переходов в адсорбционных слоях на поверхности капель применен метод ДСК, причем результаты обоих методов хорошо согласуются друг с другом.

В 3-ей главе (с. 50-115) приведены результаты экспериментов и их обсуждение. Глава начинается с подробного описания условий получения наноразмерных эмульсий с использованием методов температурной инверсии фаз и инверсии фаз при изменении состава, а также, в качестве сравнения, методики высокоэнергетического смешения компонентов. В основе оценки качества композиции и эффективности условий смешения компонентов выступают результаты определения дисперсионного состава методом DLS. Полученные результаты не вызывают никаких сомнений и дают однозначное представление о влиянии ряда основных факторов (интенсивность перемешивания, скорость охлаждения, суммарное содержание ПАВ и изменение соотношения компонентов в смеси ПАВ, влияние температуры и соотношения водной и масляной фаз в системе). Такой методически точный и систематический подход к описанию технологии получения наноразмерных эмульсий позволил автору определить концентрационные области получения наноразмерных эмульсий в системах, стабилизированных неионным Brij 30 (тетраэтиленгликолевый эфир додецилового спирта) и композицией неионных ПАВ – Span 60 – Tween 60 (сорбитан моноолеат и оксиэтилированных сорбитан моноолеат соответственно).

В следующей части третьей главы приведены результаты определения механизмов разрушения частиц наноэмульсии. Устойчивость полученных систем оценивалась при помощи DLS по кинетическим зависимостям

среднеобъемных размеров капель эмульсии и объемного распределения частиц по размерам во времени (эксперименты проводились в течение длительного времени, порядка 30 дней). Для выявления вклада различных механизмов в суммарный процесс изменения дисперсионного состава (потерю устойчивости) использованы модели (теории), описывающие изменение размеров в индивидуальных процессах Оствальдова созревания, коагуляции и коалесценции. Таким путем автору удалось установить, что основным механизмом частичной потери устойчивости в полученных системах является механизм Оствальдова созревания (Tween + Span) и комплексный механизм коагуляции и коалесценции (Brij 30).

Полученные результаты привели автора к необходимости развития работы в направлении подбора композиций ПАВ, обеспечивающих достаточную устойчивость наноэмульсий по отношению к процессу изотермической перегонки. С этой целью были подобраны композиции, обеспечивающие синергетический эффект с точки зрения дисперсионного состава. Основная идея, примененная автором для решения поставленной задачи заключалась в подборе бикомпонентной смеси маслорастворимое/водорастворимое НПАВ, в которой имеется возможность формирования развитых твердообразных адсорбционных слоев на поверхности нанометровых капель эмульсии. Подбор компонентов стабилизатора основывался в том числе на характеристиках смесей, полученных методом ДСК. Подобранные композиции, как было показано методом DLS, не подвергались разрушению в течение весьма длительного времени за счет полного подавления процесса Оствальдова созревания. Наблюдаемые в исследованных системах процессы обратимой флокуляции серьезно не влияют на устойчивость эмульсий, поскольку объемная доля образующихся флокул сравнительно не велика, а первичные частицы, имеющие размеры 30 – 90 нм не теряют своей индивидуальности в течение как минимум месяца и легко подвергаются редиспергированию.

На последнем этапе исследования автором была продемонстрирована возможность получения устойчивых эмульсий нанодисперсного размера, содержащих добавки маслорастворимых лекарственных препаратов с достаточно высокой концентрацией масляной фазы (свыше 25% об.). Полученные композиции могут найти непосредственное применение при создании лекарственных препаратов, в частности составов для нанесения на кожный покров. При этом защитные слои, сформированные на границе раздела являются поликристаллическими, что позволяет обеспечивать пролонгированное действие

полученных лекарственных средств за счет различной скорости растворения биологически-активных компонентов.

К безусловным достижениям автора можно отнести результаты систематического исследования влияния различных физико-химических и технологических параметров процесса низкоэнергетического эмульгирования в системах, стабилизированных НПАВ и их двухкомпонентными смесями различных составов с подбором конечных лекарственных композиций, имеющих важное практическое применение в области медицины и косметологии.

Важным результатом работы (в том числе практическим) является разработанный экспериментальный и теоретический подход для оценки и разделения механизмов разрушения наноэмульсионных систем и продемонстрированных принципов подавления процесса укрупнения частицы в ходе коалесценции и изотермической перегонки.

В разделе «Выводы» (с. 116) подводятся итоги результатов работы. Основные выводы разбиты на семь пунктов, в которых отмечены основные теоретические и практические достижения автора, полученные в ходе выполнения работы.

Избранная Наговицыной Татьяной Юрьевной тема работы *актуальна*, поскольку в ней:

- 1) Проведены систематические исследования и установлена взаимосвязь между основными физико-химическими параметрами эмульсионных систем, получаемых низкоэнергетическими методами дисперсионным составом и стабильностью полученных эмульсий;
- 2) Определены механизмы разрушения наноразмерных эмульсий и предложены способы подавления процессов коалесценции и изотермической перегонки, что позволило создать высокоустойчивые инкапсулированные системы медицинского назначения, содержащие маслорастворимые активные лекарственные компоненты;

В диссертации Наговицыной Татьяны Юрьевны усовершенствован подход к оценке механизма разрушения наноразмерных эмульсий, сформулированы и усовершенствованы методики низкоэнергетического получения наноэмульсий с использованием методов температурной инверсии фаз и инверсии фаз при изменении состава в системах, стабилизированных композициями масло- и водорастворимых неионогенных ПАВ.

Научная новизна, главным образом, состоит в том, что: а) исследовано влияние различных факторов и определены физико-химические и

технологические параметры процесса эмульгирования, а также осуществлен подбор композиций, пригодных для образования наноразмерных эмульсий в системах стабилизированных неионными ПАВ Brij 30 и смесями Span/Tween б) Установлены механизмы и скорости процессов разрушения наноразмерных эмульсий и предложены научно обоснованные способы ингибирования процесса изотермической перегонки в системах за счет формирования твердообразных адсорбционных слоев, подавляющих диффузию углеводорода.

Практическая значимость работы очевидна, поскольку установленные закономерности и предложенные композиции позволяют создавать эмульсионные системы медицинского назначения с инкапсулированными маслорастворимыми лекарственными компонентами, косметические средства, а также продукты пищевой и других видов промышленности. Проведенные исследования важны для оптимизации промышленных технологий получения наноразмерных эмульсионных композиций.

Следует отметить, что диссертантом проделана большая экспериментальная работа, выбрана и тщательно проработана тактика исследований, продемонстрирован высокий уровень понимания и обсуждения полученных результатов. К работе имеется небольшое количество замечаний, которые перечислены ниже.

1. Имеется определенный вопрос к автору, связанный с выбором основных объектов исследования (стр. 46-47). Если говорить о выборе систем Span – Tween, можно отметить, что такой набор компонентов является вполне традиционным для многих работ, связанных с получением наноразмерных и микроэмульсионных систем. Выбор компонента Brij 30, можно также объяснить «популярностью» данного реагента, однако автор не останавливается на других объяснениях причин своего выбора исходных реагентов. Такой же вопрос возникает у оппонента по поводу выбора ко-стабилизатора Solutol HS 15. Поскольку в обоих случаях важными параметрами молекул являются длина углеводородного радикала и степень оксиэтилирования, не вполне ясно, по какой причине в работе использованы именно такие молекулы.
2. В ходе изложения результатов экспериментального исследования влияния условий получения и составов стабилизирующих композиций на первоначальные размеры эмульсий, на взгляд оппонента, автор мог бы более подробно останавливаться на причинах наблюдаемых закономерностей. Это замечание относится к разделам, посвященным

влиянию температуры (раздел 3.1.1.1, стр. 52 и след, раздел 3.1.2.2.2, стр. 62 и след., рис. 3.10, стр. 66), концентрации электролита (разделы 3.1.1.4 и 3.1.2.2.3, стр. 64). В тексте на взгляд рецензента, недостаточно ясно объяснен характер полученных температурных и концентрационных зависимостей размеров частиц, например вопрос влияния изменения оптимального соотношения компонентов Span/Tween при изменении температуры. К этой же группе замечаний относится обсуждение результатов, представленных на рис. 3.13, стр. 70, на котором показано изменение минимальных размеров частиц в зависимости от мольного соотношения компонентов при различном содержании масляной фазы в системе.

3. В разделе 3.2.3 (стр. 79 и след.) приводятся данные по определению скорости Оствальдова созревания в стабилизированных эмульсиях. В ряд уравнений, которые используются автором для математического анализа систем с целью определения механизма потери устойчивости входит параметр – радиус частиц. Возможно, следовало бы произвести уточнение, какой именно радиус используется для анализа – среднеобъемный радиус образца с учетом существования (при их наличии) всех фракций - тонкодисперсной и более крупнодисперсной фракции, либо для математической обработки используется средний радиус тонкодисперсной фракции. В зависимости от того, какой именно радиус был использован при обработке, требуется дать пояснение, насколько сильно будет влиять на вид кривой наличие крупной фракции, в том случае если в качестве основного механизма разрушения рассматривается механизм Оствальдова созревания.

Оценивая в целом результаты, приведенные в диссертации Наговицыной Татьяны Юрьевны, можно утверждать, что они отвечают критериям новизны и практической полезности. Они в достаточной мере освещены в публикациях, включая 2 статьи в журналах списка ВАК, а также апробированы на многих научных форумах. Содержание автореферата в полной мере отражает содержание диссертации.

Считаю, что диссертационная работа Наговицыной Татьяны Юрьевны является научно-квалификационным исследованием, в котором решены задачи по разработке коллоидно-химических основ получения наноэмульсий, устойчивых к процессам изотермической перегонки, коагуляции и коалесценции и соответствует паспорту заявленной специальности 02.00.11 – Коллоидная

химия в части 1 «Поверхностные силы, устойчивость коллоидных систем, смачивание и адсорбция». Диссертация отвечает требованиям п. 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденного правительством Российской Федерации 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.

Доцент кафедры коллоидной химии им. С.С. Воюцкого
Московского технологического университета,

к.х.н.



Покидько Б.В.

Министерство образования и науки Российской Федерации, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский технологический университет», Институт тонких химических технологий.

Юридический адрес: 119571, г. Москва, пр. Вернадского, д. 86

Подпись доц. Покидько Бориса Владимировича
заверяю:

Первый проректор



Прокопов Н.И.

29.03.2016