

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА

Д 212.204.11 на базе Российского химико-технологического университета имени Д.И. Менделеева Министерства образования и науки Российской Федерации, по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук.

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета
от «02» июня 2015 года, протокол № 7

О присуждении Седякиной Наталье Евгеньевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Получение и исследование свойств хитозановых микросфер как систем контролируемой доставки инсулина» по специальности 02.00.11 – коллоидная химия, химические науки, принята к защите «24» марта 2015 года, протокол № 4, диссертационным советом Д 212.204.11 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева» Министерства образования и науки Российской Федерации (125047, Москва, Миусская площадь, 9, приказ о создании диссертационного совета от «11» апреля 2012 года № 105/нк).

Соискатель Седякина Наталья Евгеньевна «02» сентября 1976 года рождения, в 2000 году окончила Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева Министерства образования и науки Российской Федерации.

Являлась соискателем кафедры технологии химико-фармацевтических и косметических средств Российского химико-технологического университета имени Д.И. Менделеева Министерства образования и науки Российской Федерации с июля 2006 по июль 2011 года. В настоящее время работает в должности научного сотрудника в Обществе с ограниченной ответственностью «Научно-производственный комплекс «Наносистема», в подразделении «Научно-исследовательская лаборатория».

Диссертация выполнена на кафедре технологии химико-фармацевтических и косметических средств Российского химико-технологического университета имени Д.И. Менделеева Министерства образования и науки Российской Федерации.

Научный руководитель – доктор химических наук, профессор Авраменко Григорий Владимирович, гражданин Российской Федерации, профессор, заведующий кафедрой технологии химико-фармацевтических и косметических средств Российского химико-технологического университета имени Д.И. Менделеева Министерства образования и науки Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

доктор химических наук, Калинина Мария Александровна, гражданка Российской Федерации, ведущий научный сотрудник лаборатории физической химии супрамолекулярных систем Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института физической химии и электрохимии имени А.Н.Фrumкина Российской академии наук, Москва;

кандидат химических наук, доцент Соболева Оксана Анатольевна, гражданка Российской Федерации, доцент кафедры коллоидной химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва,

дали *положительные* отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет технологий и

управления имени К.Г. Разумовского (Первый казачий университет)», Москва, в своем **положительном** заключении, подписанном профессором кафедры органической, физической и коллоидной химии, кандидатом химических наук, доцентом Бондаревым Юрием Михайловичем, и заведующим той же кафедрой, доктором химических наук, профессором Блохиным Юрием Ивановичем, профессором, и директором института технологического менеджмента, доктором экономических наук, профессором Шатиным Андреем Юрьевичем, и утвержденном ректором, доктором экономических наук, профессором Ивановой Валентиной Николаевной, указала, что диссертационная работа является законченной научно-квалификационной работой, которая по своей актуальности, научной новизне, достоверности, обоснованности выводов и практическому значению соответствует критериям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013. №842), а ее автор – Седякина Наталья Евгеньевна – заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.11 – коллоидная химия (отзыв заслушан и одобрен на заседании кафедры органической, физической и коллоидной химии «16» апреля 2015 года, протокол № 9).

Соискатель имеет 15 опубликованных работ, из них все по теме диссертации, общим объемом 39 страниц, в том числе 3 в научных журналах, включенных в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций. Все работы по теме диссертации написаны в соавторстве с научным руководителем и другими исследователями.

В публикациях описана разработка коллоидно-химических основ получения хитозановых микросфер, предназначенных для контролируемой доставки инсулина. Личный вклад соискателя составляет 50-80 % и заключается в непосредственном участии в планировании работ, проведении экспериментов, анализе, интерпретации и обсуждении результатов, написании работ, формулировании выводов.

Соискателем опубликовано 12 работ в материалах всероссийских и международных конференций и симпозиумов. Монографий, патентов, депонированных рукописей не имеет.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Седякина Н.Е., Островский К.П., Волкова А.Е., Авраменко Г.В. Исследование адсорбции ПАВ ряда полиглицерил полирицинолеатов на границе раздела фаз «раствор уксусной кислоты – парафиновое масло» и оценка их влияния на фазовые границы существования эмульсии // Бутлеровские сообщения. 2012. Т.32. №11. С. 15-23.

2. Седякина Н.Е., Авраменко Г.В. Влияние неионогенных ПАВ на характеристики хитозановых микросфер с включенным белком // Химическая технология. 2014. №2. С.112-117.

3. Седякина Н.Е., Островский К.П., Силаева А.О., Кривощепов А.Ф., Авраменко Г.В. Влияние концентрации ПАВ и полимера на свойства эмульсий вода – парафиновое масло // Химическая технология. 2014. №9. С.522-527.

На диссертацию и автореферат поступило 6 отзывов, **все положительные**. В отзывах указывается, что представляемая работа характеризуется высоким теоретическим и экспериментальным уровнем, имеет большое научное и практическое значение и по своей новизне и актуальности соответствует требованиям Высшей аттестационной комиссии.

В отзыве доктора химических наук, профессора Захарова А.Н., профессора кафедры химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Московский государственный технический университет имени Н.Э. Баумана», в качестве замечания отмечено, что в автореферате не отражены некоторые детали эксперимента: отсутствуют данные по температурной зависимости степени заполнения хитозановых микросфер инсулином; из автореферата неясно, изучена ли кинетика деградации

собственно полимерной матрицы и известна ли её температурная зависимость. Так же в качестве замечания было отмечено, что в автореферате недостаточно подробно описан сам механизм доставки и высвобождения инсулина в «агрессивной» среде.

В отзыве доктора химических наук Валуева И.Л., ведущего научного сотрудника лаборатории химии полиэлектролитов и медико-биологических полимеров Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института нефтехимического синтеза имени А.В. Топчиева Российской академии наук в качестве замечания отмечено, что в автореферате отсутствуют данные о поведении частиц в средах, имитирующих условия живого организма: оказывает ли иммобилизация гормона в микросферы защитное действие по отношению к протеолитическому гидролизу белка; как влияют мукоадгезивные свойства частиц на проникновение инсулина через слизистую оболочку тонкого кишечника; обеспечивается ли транспорт именно нативного гормона или с ним могут происходить какие-либо изменения.

В отзыве доктора технических наук, профессора Кедика С.А., заведующего кафедрой биомедицинских и фармацевтических технологий Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Московский государственный университет тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова», в качестве замечаний отмечено, что для лучшего понимания процесса формирования микросфер и сорбции инсулина было бы полезным исследовать влияние концентрации сшивающего агента (лимонной кислоты) на реологические свойства растворов хитозана, а также было бы целесообразно исследовать возможность введения инсулина в хитозановые микросферы непосредственно при приготовлении эмульсий, что позволило бы избежать стадию насыщения микросфер из растворов инсулина.

В отзыве доктора химических наук, профессора Захаровой Л.Я., заведующей лабораторией высокоорганизованных сред Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической и физической химии имени А.Е. Арбузова Казанского научного центра Российской академии наук и научного сотрудника той же лаборатории, кандидата химических наук Гайнановой Г.А. в качестве замечаний отмечено, что величина полученных в работе хитозановых микросфер (2-4 мкм) больше желательного размера систем доставки лекарственных средств (≤ 200 нм), который обеспечивает их длительную циркуляцию в организме. Так же в качестве замечания было отмечено, что, поскольку часть молекул адсорбируется на поверхности микросфер, перевод хитозановых микросфер в капсулы с кислотостойким покрытием для обеспечения контролируемого высвобождения инсулина в тонком кишечнике при pH 7,4 может привести к значительному увеличению времени высвобождения (более 24 часов).

В отзыве доктора химических наук, профессора Барабанова В.П., профессора кафедры физической и коллоидной химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Казанский национальный исследовательский технологический университет» и доцента той же кафедры, кандидата химических наук, доцента Шиловой С.В. в качестве замечания отмечено, что в работе не приведено каких-либо исследований, подтверждающих факт образования комплексов поверхностно-активных веществ с полиэлектролитом в ходе взаимодействия полиглицерил полирицинолеатов с хитозаном на границе вода/масло.

Отзыв доктора химических наук, профессора Харитонов Ю.Я., профессора, почётного заведующего кафедрой аналитической, физической и коллоидной химии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, замечаний не содержит.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обоснован наличием у них публикаций в ведущих рецензируемых изданиях по коллоидной химии и, в частности, по тематике диссертационной работы.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований: **определен** ряд коллоидно-химических характеристик (минимальное межфазное натяжение на границе раздела «водный раствор уксусной кислоты – парафиновое масло», параметры адсорбционных слоев, критическая концентрация мицеллообразования, параметр межмолекулярного взаимодействия) ранее не исследованных поверхностно-активных веществ (полиглицерил-6-полирицинолеата и полиглицерил-10-полирицинолеата) и смесей полиглицерил-6-полирицинолеата и полиоксиэтилен(20)сорбитан моноолеата, **получены** изотермы межфазного натяжения систем хитозан – полиглицерил-6-полирицинолеат на границе раздела фаз «раствор уксусной кислоты – парафиновое масло», **показано**, что на межфазной границе раствор уксусной кислоты/парафиновое масло происходит образование комплекса между молекулами полиглицерил-6-полирицинолеата и хитозана; **установлены** основные свойства (концентрация дисперсной фазы, размеры и распределение по размерам капель внутренней фазы, вязкость) эмульсионных систем.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

показано, что в процессе совместной адсорбции на границе раздела фаз «раствор уксусной кислоты – парафиновое масло» происходит связывание молекул хитозана и полиглицерил-6-полирицинолеата; раскрыта взаимосвязь между адсорбционной способностью исследуемых поверхностно-активных веществ и хитозана с коллоидно-химическими характеристиками исходных эмульсий и свойствами конечных хитозановых микросфер; продемонстрирована применимость модели Потанина А.А. и Урьева Н.Б. при описании реологического поведения эмульсий вода – парафиновое масло с одинаковой концентрацией дисперсной фазы и разным содержанием полиглицерил-6-полирицинолеата; изучено влияние состава и температуры на устойчивость эмульсий в системе раствор уксусной кислоты/полиглицерил полирицинолеат/парафиновое масло.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что установленные закономерности адсорбции полиглицерил полирицинолеатов, хитозана, и смесей полимер – полиглицерил-6-полирицинолеат на границе раздела «водный раствор уксусной кислоты – парафиновое масло», а также коллоидно-химические характеристики эмульсий на их основе, позволяют направленно контролировать размеры хитозановых микросфер, плотность сшивки полимерной матрицы, эффективность включения в них инсулина и скорость его выделения в модельную среду, имитирующую среду тонкого кишечника; предложены составы эмульсий для получения микросфер наиболее устойчивых к агрегации в процессе их выделения и отмывки, а также обладающих сравнительно небольшими размерами и высокой эффективностью включения инсулина (концентрации полиглицерил-6-полирицинолеата 2% масс., хитозана 0,2% масс. и водной фазы 20% масс. в исходной системе); отработаны основные стадии процесса получения хитозановых микросфер, размеры которых не превышают 4 мкм, способных обеспечивать эффективность включения инсулина до 80% и его высвобождение от 80 до 100% в течение 24 часов.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

– результаты получены на сертифицированном оборудовании, показана воспроизводимость результатов исследования в различных условиях;

– достоверность полученных результатов обеспечена использованием методик эксперимента, соответствующих современному научному уровню, и подтверждена их согласованностью с опубликованными экспериментальными данными по теме диссертации;

– выводы диссертации обоснованы и не вызывают сомнения и согласуются с современными представлениями об агрегативной устойчивости обратных эмульсий, стабилизированных неионогенными поверхностно-активными веществами и высокомолекулярными соединениями.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии в постановке основных задач исследования; получении исходных данных; проведении всех экспериментов; обработке и интерпретации экспериментальных данных; разработке основных методов эксперимента; личном участии в апробации результатов исследования; подготовке всех публикаций по выполненной работе.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, непротиворечивой методологической платформы, основной идейной линии, концептуальности и взаимосвязи выводов. По своему содержанию диссертация отвечает паспорту специальности 02.00.11 - коллоидная химия в части п. 1 – «Поверхностные силы, устойчивость коллоидных систем, смачивание и адсорбция» и п. 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».

Диссертационный совет пришёл к выводу о том, что диссертация представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, содержащую результаты, полученные на основании исследований, проведенных на высоком научном и методическом уровне с применением современных методов исследования, которые имеют важное научно-прикладное значение для коллоидной химии жидких дисперсных систем, предназначенных для медицинского и косметического применения.

По актуальности, новизне, практической значимости диссертация соответствует требованиям, установленным «Положением о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2014 года № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук.

На заседании «02» июня 2015 года, протокол №7, диссертационный совет принял решение присудить Седякиной Наталье Евгеньевне ученую степень кандидата химических наук по специальности 02.00.11 – коллоидная химия.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 7 докторов наук по специальности и отрасли наук рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 22 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение учёной степени – 17, против присуждения учёной степени – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель диссертационного совета,
член-корреспондент РАН, доктор химических
наук, профессор

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат химических наук, доцент


Е. В. Юртов
Н. М. Мурашова