

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор Федерального государственного  
бюджетного образовательного учреждения  
высшего образования «Московский  
государственный университет технологий и  
управления имени К.Г. Разумовского (ПКУ)»  
профессор, доктор экономических наук  
Иванова В.Н.



« 30 » апреля

2015 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации

на диссертационную работу и автореферат Седакиной Натальи Евгеньевны  
на тему **«Получение и исследование свойств хитозановых микросфер как систем  
контролируемой доставки инсулина»**, представленную  
на соискание ученой степени кандидата химических наук  
по специальности 02.00.11 – коллоидная химия

Разработка систем контролируемой доставки лекарственных веществ (ЛВ) представляет интерес для фармацевтической промышленности в связи с возможностью получать лекарственные формы, способные обеспечивать направленный транспорт и требуемый профиль их высвобождения, предотвращать биодеструкцию ЛВ под воздействием окружающей среды, что позволит исключить необходимость использования повышенных доз и частый прием ЛВ, возникновение побочных эффектов, недостаточную биосовместимость и биодоступность, а так же другие недостатки препаратов. Перспективным направлением в области разработки новых инновационных лекарственных средств является создание микрокапсулированных систем, способных как к включению, так и к адсорбции активной фармацевтической субстанции. Перспективным полимером для создания систем контролируемой доставки ЛВ является хитозан, благодаря таким свойствам как биосовместимость, биодegradация, отсутствие токсичности, мукоадгезия. Диссертация посвящена созданию научных основ

получения хитозановых микросфер с заданными свойствами, как систем доставки ЛВ, на основе изучения коллоидно-химических характеристик исходных эмульсий и регулирования их дисперсности и агрегативной устойчивости.

*Актуальность диссертации* не вызывает сомнения, поскольку установление взаимосвязи между адсорбционной способностью ПАВ и полимера, их природой и концентрацией и коллоидно-химическими характеристиками исходных эмульсий позволяет осуществить выбор оптимальных условий для получения лекарственных форм с заданными свойствами и регулировать конечные характеристики микросфер.

*Цель работы* заключалась в разработке коллоидно-химических основ получения хитозановых микросфер, предназначенных для контролируемой доставки инсулина.

Для достижения поставленной цели автором решены следующие задачи:

Первая задача была посвящена исследованию влияния неионогенных ПАВ и их смесей на межфазное натяжение на границе «водный раствор уксусной кислоты – парафиновое масло» и определению адсорбционной способности хитозана и систем полимер – ПАВ на межфазной границе.

Вторая задача - определение границ области существования эмульсии в зависимости от состава и температуры системы и подбор соотношения водной и масляной фаз для получения микросфер наиболее устойчивых к агрегации в процессе их выделения и отмывки, а также обладающих сравнительно небольшими размерами.

Третья задача - изучение влияния адсорбционной способности исследуемых ПАВ и хитозана на дисперсность и агрегативную устойчивость полученных на их основе эмульсий и характеристики хитозановых микросфер.

Четвертая задача - получение гелевых микросферы заданной дисперсности, способных удерживать инсулин и обеспечивать его пролонгированное высвобождение.

Пятая задача - исследование влияния плотности сшивки хитозанового геля на сорбционную емкость микросфер и кинетику высвобождения инсулина.

*Практическая значимость* работы заключается в том, что установленные закономерности адсорбции полиглицерил полирицинолеатов, хитозана, и смесей



полимер – ПАВ на границе раздела «уксусная кислота – 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 выделения ПАВ. Разработана методика получения хитозановых микросфер с включенным в них инсулином, обеспечивающая эффективность включения инсулина до 80%; полученные микросферы обеспечивают высвобождение инсулина свыше 80% в течение 24 часов.

*Научная новизна* работы заключается в том, что диссертантом впервые определены значения критических концентраций мицеллообразования (ККМ) и минимального межфазного натяжения ПАВ ряда полиглицерил полирицинолеатов (ПГПР) и их смесей с полиоксиэтилен(20)сорбитан моноолеатом (Твин 80) на межфазной границе, рассчитаны параметры адсорбционного слоя и значения параметра взаимодействия ПАВ для формирования смешанного монослоя на границе раздела вода – масло  $\beta^{\sigma}$ . Сделан вывод о наличии межмолекулярного притяжения в адсорбционном слое у смесей исследуемых ПАВ. Получены изотермы межфазного натяжения смешанных систем хитозан – ПАВ. Установлена взаимосвязь между адсорбционной способностью исследуемых ПАВ и хитозана с коллоидно-химическими характеристиками исходных эмульсий и свойствами конечных хитозановых микросфер.

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части и обсуждения результатов. Работа изложена на 177 страницах машинописного текста, содержит 96 рисунков и 20 таблиц. Список литературы представлен из 191 наименования.

Во *введении* обозначены цель и задачи исследования, показаны актуальность, новизна и практическая значимость работы.

*Литературный обзор* выполнен на 43 страницах и охватывает 191 источник, включая публикации последних лет. В обзоре приведена общая характеристика систем контролируемой доставки лекарственных веществ на основе биоразлагаемых полимеров, рассмотрены преимущества хитозановых микросфер как потенциальных систем контролируемой доставки инсулина, методы их получения и пути регулирования скорости высвобождения инсулина из хитозановых микросфер в модельную среду,

имитирующую среду тонкого кишечника. Обсуждены способы стабилизации исходных эмульсий с целью регулирования их дисперсности для достижения требуемых свойств носителей лекарственных веществ.

В *экспериментальной части*, изложенной на 18 страницах, подробно описаны характеристики исходных материалов и использованные в работе экспериментальные методики, применявшиеся для получения промежуточных и целевых композиций и определения их физико-химических характеристик.

В разделе *Результаты эксперимента и их обсуждение* на 86 страницах представлены полученные результаты исследования и проводится их обсуждение.

Раздел 3.1. посвящен исследованию адсорбционных свойств ПАВ и хитозана на границе раздела фаз вода/масло. Показано, что ПГ-6-ПР в большей степени снижает межфазное натяжение ( $\sigma_{\min}$  3,6 мН/м) по сравнению с ПГ-10-ПР ( $\sigma_{\min}$  5,4 мН/м), а также обладает меньшим значением ККМ (2,3 и 2,5 моль/м<sup>3</sup>, соответственно), поэтому является более эффективным эмульгатором для получения обратных эмульсий. На основании рассчитанных значений параметра взаимодействия ПАВ для формирования смешанного монослоя на границе раздела вода – масло  $\beta^{\sigma}$  сделан вывод о наличии межмолекулярного притяжения в адсорбционном слое у смесей полиглицерил-6-полирицинолеата и полиоксиэтилен(20)сорбитан моноолеата (Твин 80). В результате изучения межфазного натяжения от концентрации ПАВ в системах ПАВ – хитозан сделан вывод о том, что на межфазной границе вода/масло происходит образование комплекса между молекулами ПАВ и хитозана.

В разделе 3.2 представлены и обсуждаются результаты изучения взаимодействия хитозана с сшивающим агентом (лимонной кислотой) методами фотон-корреляционной и УФ-спектроскопии при различных соотношениях реагентов, рН среды и температурах. Обнаружено, что при  $\text{pH} \geq 5,0$  и соотношениях хитозан:лимонная кислота  $X < 0,5$  в системе образуется комплекс за счет возникновения ионных связей между положительно заряженными протонированными аминогруппами хитозана и отрицательно заряженными карбоксильными группами лимонной кислоты.

В разделе 3.3 обсуждаются результаты исследований, на основании которых осуществлен выбор условий получения исходных эмульсий вода/ПГПР/парафиновое



масло. Изучено влияние состава и температуры на положение границ области существования эмульсии и областей расслоения в трехкомпонентной системе; соотношений вода:масло, концентрации ПАВ, полимера и сшивающего агента на дисперсность и агрегативную устойчивость обратных эмульсий. На основании полученных данных определены оптимальные в исследуемом диапазоне концентрации масляной фазы (80% масс.), ПГ-6-ПР (2% масс.), хитозана (0,2% масс. в исходной системе (10 г/л в водной фазе)), соотношение хитозан : лимонная кислота (3:1).

Раздел 3.4 посвящен получению и исследованию свойств хитозановых микросфер. Диссертантом получены хитозановые микросферы с размерами 2-4 мкм, способные обеспечивать эффективность включения инсулина до 80% и его высвобождение от 80 до 100% в течение 24 часов.

В заключение работы автором сформулированы *выводы*, которые отражают новизну полученных результатов.

*Достоверность* полученных результатов не вызывает сомнения, поскольку подтверждается использованием в работе современных физико-химических методов анализа, и выводы основаны на результатах тщательно спланированного и выполненного эксперимента. Полученные экспериментальные результаты согласуются с данными, приводимыми в известных литературных источниках.

*Достоинства работы* заключаются в получении диссертантом интересных результатов о взаимном влиянии ПАВ и хитозана на адсорбцию на межфазной границе, определении параметра смешанных адсорбционных слоев полиглицерил-6-полирицинолеата и полиоксиэтилен(20)сорбитан моноолеата (Твин 80), установлении взаимосвязи между адсорбционной способностью ПАВ и хитозана, коллоидно-химическими характеристиками полученных на их основе эмульсий и свойствами хитозановых микросфер.

Область исследований, результаты которых представлены в диссертационной работе Н.Е.Седякиной, соответствует 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». Работа выполнена в соответствии с требованиями, предъявляемыми в рамках специальности 02.00.11 – «Коллоидная химия», к диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук.

По результатам работы опубликовано 15 печатных работ, из них 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК. Содержание диссертации обсуждалось на международных и отечественных конференциях; в частности на I Научно-практической конференции «Технология и анализ косметических средств и фармацевтических препаратов» (Москва, 2011), Всероссийской конференции с международным участием «Современные проблемы химической науки и образования» (Чебоксары, 2012), II и III Всероссийской научной конференции с международным участием «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 2012, 2014), Международной научно-практической конференции "Фундаментальные и прикладные исследования, разработка и применение высоких технологий в промышленности и экономике" (Санкт-Петербург, 2012), Международной научно-практической конференции «Новые химико-фармацевтические технологии» (Москва, 2012), 68-й региональной конференции по фармации и фармакологии (Пятигорск, 2013), VI Российском симпозиуме «Белки и пептиды» (Уфа, 2013), IV Международной конференции по коллоидной химии и физико-химической механике (Москва, 2013), Всероссийской научной конференции по фундаментальным вопросам адсорбции (Тверь, 2013), XV Международной научно-технической конференции «Наукоемкие химические технологии» (Московская область, 2014). Автореферат и научные публикации достаточно полно отражают основное содержание диссертации. Диссертация написана четким, ясным, научным языком, аккуратно оформлена, хорошо структурирована и иллюстрирована.

По содержанию и оформлению работы имеется несколько замечаний.

#### Замечания

1. Экспериментальный метод определения межфазного натяжения на границе раздела масло/вода описан не достаточно ясно:

а) Не объясняется как определялся в работе радиус сталагмометра, входящий в уравнение Тейта. Так как этот радиус эффективный, а не геометрический, то обычно его



определяют из калибровочных измерений. В описании метода в диссертации об этом не упоминается.

б) В диссертации указано, что поправка к уравнению Тэйта вводилась на основании данных, приведенных в учебнике Адамсона «Физическая химия поверхностей». Однако эти данные (указанные там в табличном виде) относятся к поверхностям раздела воды или водных растворов с воздухом. В диссертации не приводятся какие-либо аргументы для применения их к поверхностям раздела вода/масло.

2. В диссертации не указана точность определения при исследовании оптических и реологических свойств дисперсных систем. На рисунках 3.14, 3.15, 3.16, 3.32, 3.35 и др. не указаны доверительные интервалы экспериментальных значений определяемых величин.

Указанные замечания не носят принципиального характера и не снижают общей высокой оценки диссертационной работы. Результаты диссертационной работы могут быть рекомендованы для использования в таких организациях, как Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Московский Государственный университет тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, Санкт-Петербургский государственный технологический институт, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Российский государственный университет нефти и газа им. И.М. Губкина, Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН, Институт нефтехимического синтеза им. А.В. Топчиева РАН.

### **Заключение**

Считаем, что диссертационная работа Седакиной Н.Е. 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 – Седакина Наталья Евгеньевна – заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.11 – коллоидная химия.

Доклад соискателя заслушан на научном семинаре кафедры органической, физической и коллоидной химии 16 апреля 2015 года. Отзыв ведущей организации подготовлен к.х.н., проф. Бондаревым Ю.М., рассмотрен и утвержден на заседании кафедры органической, физической и коллоидной химии ФГБОУ ВО «Московский государственный университет технологий и управления имени К.Г. Разумовского (ПКУ)» (протокол № 9 от 16 апреля 2015 г.).

Профессор, кандидат химических наук



/Ю.М. Бондарев/

Зав. кафедрой органической, физической и коллоидной химии, профессор, доктор химических наук



/Ю.И. Блохин/

Директор института технологического менеджмента ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени К.Г. Разумовского (ПКУ)», профессор, доктор экономических наук



/А.Ю. Шатин/

Почтовый адрес: 109004, Москва, ул. Земляной вал, 73

Телефон: 8(495)640-54-36

<http://www.mgutm.ru>

Электронная почта: [orgchem@mgutm.ru](mailto:orgchem@mgutm.ru)