

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертацию Седякиной Натальи Евгеньевны «Получение и исследование свойств хитозановых микросфер как систем контролируемой доставки инсулина», представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.11 – коллоидная химия.

Диссертационная работа Седякиной Натальи Евгеньевны посвящена вопросам теории и практики создания системы для пероральной доставки инсулина. **Практическая значимость** работы не вызывает сомнений, поскольку пероральный способ доставки лекарств снижает болезненные ощущения и риск инфицирования пациента, присущие инъекционной форме введения лекарств. **Актуальность** работы обусловлена как чрезвычайной востребованностью разработок методологии создания лекарственных форм, обладающих заданными свойствами, так и необходимостью решения ряда коллоидно-химических задач, возникающих в процессе разработки лекарственных форм. Система для перорального введения инсулина должна удовлетворять ряду требований к составу используемых композиций, мукоадгезивным свойствам, эффективности включения лекарственного вещества, устойчивости системы в кислой среде желудка и пролонгированному высвобождению инсулина в тонком кишечнике. Для достижения перечисленных медицинских целей автором был успешно решен ряд коллоидно-химических задач, имеющих самостоятельную **научную ценность**. К числу таких задач следует отнести изучение поверхностной активности маслорастворимых ПАВ ряда полиглицерил полирицинолеатов на границе водный раствор уксусной кислоты/ парафиновое масло и влияние водорастворимого полимера хитозана на адсорбционную способность ПАВ. Интерес к поведению смесей полимер-ПАВ на различных межфазных границах обусловлен как широким использованием таких смесей в различных областях, так и отсутствием единого понимания закономерностей самоорганизации адсорбционных слоев полимер-ПАВ на границе вода/масло. Другой задачей исследования было установление влияния поверхностных свойств ПАВ и хитозана на дисперсность и агрегативную устойчивость эмульсий. Проблема устойчивости дисперсных систем остается одной из центральных в коллоидной химии, и установление природы устойчивости эмульсии, стабилизированной смесями хитозана и неионогенного ПАВ, является важным результатом с научной и методической точки зрения, поскольку предложенная методика исследования может быть использована для изучения различных эмульсий, стабилизированных смесями полимер-

ПАВ. Несомненный научный интерес вызывает и полученная в работе связь между адсорбционной способностью ПАВ и хитозана, коллоидно-химическими свойствами эмульсий и характеристиками получаемых на основе эмульсий хитозановых микросфер. Для решения поставленных задач проведен четко спланированный эксперимент по поиску оптимальных условий получения хитозановых микросфер – носителей инсулина с привлечением комплекса современных физико-химических методов исследования дисперсных систем. Полученные результаты достоверны и выводы, сделанные на основе их анализа, обоснованы.

Работа состоит из **введения**, в котором сформулирована цель работы, обсуждена актуальность, научная новизна и практическая значимость проводимого исследования. В **первой главе** содержится обзор литературы, в котором обоснованы как выбор использованных в работе веществ – хитозана и ПАВ ряда полиглицерил полирицинолеатов, так и метод получения хитозановых микросфер с контролируемыми свойствами. Проведен анализ современных работ (включая научные статьи 2012-2014 годов), относящихся к созданию систем контролируемой доставки лекарственных веществ, методам получения хитозановых микросфер, а также рассмотрены основные факторы стабилизации эмульсий.

**Вторая глава** начинается с описания объектов и методов исследования. Богатая методическая часть является несомненным достоинством данной работы. Все использованные в работе методы (тензиометрии, реологии, спектрометрии, ИК спектроскопии, динамического светорассеяния, оптической и электронной микроскопии) адекватны поставленным задачам и объектам исследования, все измерения проведены на современном сертифицированном оборудовании.

В работе изучено межфазное натяжение смесей хитозана и ПАВ на границе масло/водный раствор, на основании анализа которого выбрано ПАВ, которое в дальнейшем использовали для создания обратных эмульсий – прекурсоров хитозановых микросфер. Изучено влияние соотношения вода:масло, концентрации хитозана и ПАВ на структуру эмульсий, возникающих в системе, размер частиц, на концентрацию дисперсной фазы. Определено влияние концентрации ПАВ на вязкость дисперсионной среды и влияние концентрации хитозана на эффективную вязкость эмульсий. На основании тщательного анализа полученных результатов сделан вывод об определяющем влиянии структурно-механических свойств адсорбционных слоев хитозан-ПАВ и гидродинамических свойств дисперсионной среды на

устойчивость эмульсий. Установлены условия получения эмульсии с оптимальным размером частиц и концентрацией дисперсной фазы. Далее проведен процесс сшивки макромолекул хитозана с помощью лимонной кислоты и исследовано влияние концентрации ПАВ, хитозана и соотношения вода: масло на размер микросфер.

В заключительной части работы изучена сорбция инсулина хитозановыми микросферами в зависимости от степени сшивки макромолекул, а также исследована кинетика высвобождения инсулина в фосфатный буфер. Следует отметить высокий научный уровень проведенных исследований, систематичность экспериментов, необходимую для поиска и обоснования оптимальных условий получения хитозановых микросфер как систем контролируемой доставки инсулина. На основании проделанной работы сформулированы шесть **выводов**, обоснованно вытекающих из результатов исследования.

Несмотря на общее положительное впечатление, по диссертационной работе Седякиной Н.Е. есть несколько замечаний и вопросов, требующих пояснения.

1. Несколько страниц обзора литературы (глава 1) посвящены изложению общеизвестных, попавших во все учебники по коллоидной химии, сведений,- это описание теории ДЛФО, закономерностей адсорбции ПАВ (уравнения Шишковского, Гиббса, Ленгмюра). Насколько они необходимы? Кроме того, эти общие сведения содержат некоторые неточности: в формулах (1.2) и (1.3) упущен знак «минус». При описании кривой 4 на рис.1.15 сказано «в системах действуют только силы притяжения...», что не так – наличие максимума на кривой  $U(h)$ , пусть и вблизи  $U(h)=0$  говорит о равенстве  $U_3=U_m$ , а не о том, что  $U_3=0$ . В то же время, основы модели Розена, гораздо менее известной, не даны; не показано, из каких модельных соображений получены формулы (1.17 - 1.20), которые автор использует в своей работе.

2. В методической части (глава 2.2) следует обосновать выбор времени формирования капли (2 мин) при измерении межфазного натяжения методом веса-объема капли. Достаточно ли этого времени для установления адсорбционного равновесия, особенно в случае высокомолекулярного хитозана?

3. Часть главы 3.1.1. посвящена изучению смесей полиглицерил-6-полирицинолеата (ПГ-6-ПР) с водорастворимым ПАВ Твин 80 (ГЛБ=15.0); по этой части есть вопросы и замечания:

- насколько приемлемо использование уравнения Гиббса в форме, приведенной на стр.40 для растворов бинарных смесей ПАВ?
- В работе не проведен учет массопереноса Твин 80 из масляной фазы в водную и соответствующего уменьшения его концентрации в масляной фазе, которое должно происходить при приведении масляного раствора в контакт с водной фазой.
- В диссертационной работе отсутствует методология расчета параметров взаимодействия ПАВ по модели Розена: не указано, при каком межфазном натяжении проводили сечение для определения концентраций ПАВ, какие значения концентраций использовали (значения, лежащие на линиях или определенные в эксперименте).
- Из каких соображений проведены линии на рис.3.3. Каков коэффициент корреляции линий и экспериментальных точек?
- С какой ошибкой были определены величины  $\beta^\sigma$  (таблица 3.3)?

Не совсем понятна цель проведенного изучения поведения смесей ПАВ. Насколько полученные результаты используются для решения поставленных в работе задач?

4. На мой взгляд, требуется более четкое обоснование вывода о формировании комплекса хитозан-ПАВ, сделанного из анализа изотерм межфазного натяжения смешанных систем хитозан-ПАВ. Начальная точка изотерм межфазного натяжения соответствует натяжению хитозана, с ростом концентрации ПАВ межфазное натяжение снижается при тех же концентрациях, что и у индивидуального ПАВ, и в области больших концентраций межфазное натяжение совпадает с соответствующими величинами для индивидуального ПАВ. Может быть, происходит конкурентное вытеснение полимера из адсорбционного слоя более поверхностно-активным компонентом ПГ-6-ПР.

5. Из кривых течения, представленных на рис.3.40, невозможно получить величины критического напряжения сдвига  $R_k$  и предела текучести  $R_T$ , приведенные в таблице 3.7. Зависимости на рис.3.40 при малых скоростях деформации следовало бы привести в другом масштабе и описать методологию определения  $R_k$  и  $R_T$ .

6. Как известно, в системах с пролонгированной доставкой лекарственных веществ важным является создание условий для равномерного высвобождения лекарств. В предлагаемых диссертантом системах явно прослеживаются две стадии процесса высвобождения инсулина: начальная быстрая и последующая медленная. Насколько такая кинетика приемлема с

точки зрения рекомендации полученных в диссертации систем для промышленного использования? Не будет ли вызывать передозировку быстрое высвобождение инсулина на начальной стадии?

Перечисленные замечания не влияют на общую положительную оценку диссертации. Диссертация Н.Е.Седякиной представляет собой законченную научно-квалификационную работу. Основные научные положения и выводы, изложенные в диссертации, оригинальны, перспективны для дальнейшего практического использования и являются результатом самостоятельной научно-исследовательской работы автора. Диссертация написана хорошим языком, все результаты изложены ясно и четко, работа прекрасно иллюстрирована, практически не содержит опечаток.

Автореферат и публикации, включающие три статьи в рекомендованных ВАК российских периодических изданиях и двенадцать тезисов докладов на международных и всероссийских конференциях, в полной мере отражают содержание диссертации. Диссертационное исследование соответствует паспорту специальности научных работников 02.00.11 – коллоидная химия в части 1 (Поверхностные силы, устойчивость коллоидных систем, смачивание и адсорбция).

Можно заключить, что диссертация Седякиной Натальи Евгеньевны «Получение и исследование свойств хитозановых микросфер как систем контролируемой доставки инсулина» удовлетворяет требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, изложенным в п.9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней» (утверждено постановлением правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г.), а ее автор, Седякина Наталья Евгеньевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.11 – коллоидная химия.

Доцент кафедры коллоидной химии  
Химического факультета  
МГУ имени М.В.Ломоносова, канд. хим. наук  
119991, Москва, Ленинские горы, д.1, стр.4  
тел. 8-495-9395386, [soboleva@colloid.chem.msu.ru](mailto:soboleva@colloid.chem.msu.ru)

О.А.Соболева

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



В.В.Лунин