

ОТЗЫВ

официального оппонента **Задымовой Натальи Михайловны** на диссертацию **Быданова Дмитрия Александровича** «Эмульсии Пикеринга, стабилизированные наночастицами SiO_2 и Fe_3O_4 », представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.11 - коллоидная химия

Диссертационная работа Быданова Дмитрия Александровича выполнена в ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева» на кафедре наноматериалов и нанотехнологии и связана с разработкой эмульсий, стабилизированных твердыми наночастицами (НЧ). **Актуальность, новизна и практическая значимость** исследования обусловлены необходимостью создания седиментационно и агрегативно устойчивых прямых эмульсий Пикеринга, пригодных в качестве темплатов при получении микрокапсул – коллоидосом для пролонгированной доставки липофильных лекарственных веществ (ЛВ). Особый интерес представляют эмульсии, стабилизированные наночастицами оксида кремния и магнетита, поскольку полученные на их основе коллоидосомы перспективны для диагностики и доставки ЛВ к пораженному органу с помощью магнитного поля.

Диссертация состоит из введения, 3 глав, выводов и списка литературы. Работа изложена на 176 страницах, содержит 76 рисунков и 21 таблицу, библиография включает 165 ссылок.

Во **введении** сформулирована основная цель работы, связанная с разработкой коллоидно-химических основ получения пригодных для инкапсулирования липофильных ЛВ и устойчивых к коалесценции и обратной седиментации прямых эмульсий, стабилизированных гетероагрегатами наночастиц, а также наночастицами, модифицированными молекулами поверхностно-активных веществ (ПАВ). Обоснованы актуальность и новизна цели исследования, конкретизированы коллоидно-химические задачи.

Литературный обзор (**первая глава**) содержит основные представления об эмульсиях Пикеринга и принципах их стабилизации. Подробно описано

влияние краевого угла смачивания, размера, формы и концентрации наночастиц на устойчивость стабилизируемых ими эмульсий. Особое внимание уделено методам модификации поверхности наночастиц. Рассмотрены способы получения коллоидосом из эмульсий Пикеринга и основные отрасли применения эмульсий, стабилизированных твердыми НЧ.

В главе 2 приведены сведения об объектах и методах исследования (динамическое светорассеяние, просвечивающая электронная микроскопия, сканирование светопропускания зольей).

Глава 3 содержит экспериментальные данные и их обсуждение.

Исследованы коллоидно-химические свойства зольей оксида кремния Ludox HS-30 и Ludox CL, выпускаемые фирмой Sigma-Aldrich, а также синтезированного в работе золья магнетита (F_3O_4). Показано, что сферические наночастицы зольей кремния в интервале значений pH от 2 до 8 разноименно заряжены. Так, наночастицы Ludox HS-30 заряжены отрицательно, а НЧ Ludox CL – положительно. Установлено, что НЧ золья магнетита имеют кубическую форму, его изоэлектрическая точка наблюдается при $pH = 5,8$. Проанализировано влияние различных факторов (время, pH, значения электрокинетического потенциала) на устойчивость зольей. Обнаружено структурообразование в дисперсиях Ludox CL при $pH = 8$. Также изучены свойства дисперсий, содержащих бинарные смеси различных наночастиц (Ludox HS-30 и Ludox CL, Ludox HS-30 и магнетит, Ludox CL и магнетит). Для дисперсий Ludox HS-30 + Ludox CL и Ludox CL + магнетит найдено оптимальное соотношение НЧ разного сорта, при котором происходило образование гелеобразной структуры из гетероагрегатов.

При получении прямых эмульсий Пикеринга, дисперсная фаза которых представляла собой углеводородное масло Britol 20, в качестве стабилизаторов были использованы индивидуальные наночастицы, смеси разноименно заряженных НЧ, а также смеси наночастиц и ПАВ различной природы (неионогенных, катионного, анионных и цвиттер-ионного). Проанализировано

влияние различных факторов на устойчивость эмульсий (рН дисперсионной среды, концентрации НЧ, массового соотношения наночастиц разного сорта, типа ПАВ). Сопоставление эмульгирующей способности исследованных композиций позволило установить, что устойчивые к обратной седиментации и коалесценции эмульсии получены при стабилизации индивидуальными наночастицами Ludox CL (рН 8.0), бинарными смесями Ludox HS-30/Ludox CL (при равном 2 объемном соотношении НЧ и рН 6.8) и Ludox CL/магнетит (при 10 % мас. содержании магнетита рН 8.0). В этих случаях стабилизирующее действие обусловлено структурированием дисперсионной среды. Также обнаружено синергетическое действие наночастиц Ludox HS-30 и ПАВ (мицеллообразующих неионогенных Tween 20, 40, 60, катионного цетилтриметиламмоний бромида), обеспечивающее стабилизацию эмульсий относительно коалесценции, что обусловлено формированием смешанного адсорбционного слоя.

Выводы подводят итоги диссертационного исследования.

Несмотря на общее положительное впечатление от диссертационной работы Д.А. Быданова, можно отметить следующие замечания:

1. В тексте встречаются орфографические ошибки.
2. Используются некорректные коллоидно-химические термины. Например: катионогенные и анионогенные ПАВ; суспензии наночастиц (НЧ), хотя известно, что суспензии являются грубодисперсными системами с размерами частиц дисперсной фазы, превышающими десятки микрон.
3. Объекты исследования (см. параграф 2.1, табл. 2.1) практически не охарактеризованы. При описании неионогенных ПАВ не указан ряд принципиальных параметров (количество оксиэтильных групп в молекуле, гидрофильно-липофильный баланс). Лекарственные вещества (куркумин, нимесулид, гидрокортизон, токоферол) охарактеризованы как дисперсная фаза эмульсий, хотя некоторые из них находятся в твердом фазовом состоянии (табл. 2.1).

4. Методы исследования описаны крайне скупо, небрежно и не совсем корректно (см. параграф 2.2). Так, утверждается, что «метод динамического рассеяния позволяет оценить размер **(без уточнения)** и **дисперсность НЧ**»?! И далее: «Показания прибора снимали три раза»?! (стр. 72). При этом не уточняется, о каких показаниях прибора идет речь, не говоря уже о точности измерений. Задекларированный метод оптической микроскопии эмульсий (см. автореферат) не описан вовсе. Способ получения эмульсий Пикеринга, метод оценки их типа, а также метод изучения устойчивости эмульсий в данном разделе также не приведены.
5. Изучение устойчивости полученных в работе эмульсий, по сути, сводится к изучению кинетики их разрушения, при этом автор вводит понятие «доли дисперсной фазы в нерасслоившейся части эмульсии», но не поясняет, об объемной или массовой доле идет речь и как оценивается этот параметр (стр. 74). Читателю остается только догадываться, что, по-видимому, речь идет о визуальном наблюдении за прямыми эмульсиями, помещенными в градуированные пробирки.
6. Автор полагает, что:
 - эмульсия устойчива, если не наблюдается «отслаивания водной и масляной фаз», то есть первоначальная доля дисперсной фазы остается неизменной во времени (стр. 74);
 - если «отслаивается водная фаза, но не отслаивается масляная фаза», то доля дисперсной фазы в неразрушенной эмульсии возрастает, что свидетельствует о седиментационной неустойчивости и об устойчивости эмульсии к коалесценции (стр. 74, 75);
 - если наблюдается «отслаивание как водной, так и органической фаз», то эмульсии неустойчивы относительно коалесценции и седиментации. При этом «в момент полного расслаивания условно принималось, что доля

дисперсной фазы в нерасслоившейся части равна 1, в действительности такая система уже не была эмульсией» (стр. 74).

С таким подходом нельзя согласиться. Отсутствие выделения масляной фазы не гарантирует устойчивость эмульсии к коалесценции. Чтобы подтвердить отсутствие коалесценции, необходимо доказать неизменность распределения частиц по размерам во времени (оптическая микроскопия, динамическое светорассеяние). Однако таких данных не приведено. Рассуждения об эмульсиях, в которых доля дисперсной фазы равна 1, лишены здравого смысла. Кроме того, автор акцентирует внимание на устойчивости эмульсий относительно седиментации и коалесценции, практически игнорируя такие процессы потери устойчивости, как коагуляция и изотермическая перегонка.

7. Информация о том, что речь идет о прямых эмульсиях, впервые приведена на 76 стр.
8. Зависимости интенсивности пропускания света от высоты столба золя SiO_2 (Ludox CL) при различных значениях pH (2, 4, 6) и времени хранения автор без какого-либо обоснования называет профилями седиментации (рис. 3.7 а, б, в). Тут же следует противоречащее утверждение, что «размер агрегатов был небольшим, и их седиментация не протекала» (стр. 82). При этом наблюдаемое для золя увеличение интенсивности светопропускания по всей высоте столба с течением времени автор объясняет коагуляцией при отсутствии седиментации. Хотя известно, что коагуляция в седиментационно устойчивых дисперсных системах приводит к увеличению мутности.
9. Утверждение автора о наличии подверженной синерезису гелеобразной структуры в дисперсии SiO_2 (Ludox CL) при pH = 8, базирующееся только на анализе зависимостей интенсивности пропускания света от высоты столба при различных значениях времени (рис. 37 г, стр. 82), является гипотетическим и должно быть подтверждено реологическими тестами.

10. Следует отметить низкое качество фотографий (3.7 д, 3.8 б), по которым невозможно сделать однозначные выводы.
11. При интерпретации экспериментальных результатов, касающихся стабилизации прямых эмульсий неионогенными ПАВ, в диссертации утверждается, что все исследованные ПАВ торговой марки «Tween» хорошо растворимы в воде (стр. 87). Однако, Tween 85 (полиоксиэтилированный (20) триолеат сорбитана с ГЛБ = 11) в молекулярной форме **плохо растворим в воде**, не образует мицелл, но хорошо диспергируется в водной фазе с образованием наноразмерных капель. При анализе результатов автор не учитывает специфику данного ПАВ по сравнению с мицеллообразующими эмульгаторами Tween 20, 40 и 80.
12. По утверждению автора, в работе получены (стр. 96, таблица 3.3) прямые эмульсии, содержащие одинаковые объемы водной и масляной фаз, которые стабилизированы маслорастворимым ПАВ (Span 20, Span 80 или олеиновая кислота). При этом способ оценки типа эмульсии не указан. Это очень странный результат, противоречащий общепринятым коллоидно-химическим представлениям (в частности, правилу Банкрофта), согласно которым тип эмульсии зависит от растворимости эмульгатора: фаза, в которой эмульгатор лучше растворим, становится дисперсионной средой. Очевидно, что в данном случае эмульсии должны быть обратными («вода/масло»).
13. При анализе данных об эмульгирующей способности наночастиц SiO₂ (Ludox CL и Ludox HS-30), ПАВ различной природы, а также смесей НЧ и ПАВ автор полагает, что происходит модифицирование наночастиц поверхностно-активным веществом (стр. 90-93, 95, 98, 101 и т.д.). Слово «модифицирование наночастиц» фигурирует в **заглавиях 20 параграфов главы 3**. Однако, данные, подтверждающие модифицирование, отсутствуют. Совместное присутствие ПАВ и НЧ в эмульсии еще не

означает, что должно произойти модифицирование. Для многих исследованных составов его и ожидать не следует. Например, когда маслорастворимое ПАВ (Span 20, Span 80 или олеиновая кислота) находится в масляной фазе, а наночастицы SiO₂ – в водной фазе. Однако в диссертации утверждается, что эти маслорастворимые ПАВ модифицируют наночастицы Ludox CL и Ludox HS-30 (стр. 104, 119). Также модифицирование не может произойти, если НЧ и ПАВ имеют одинаковый знак заряда (Ludox CL и катионный цетилтриметиламмоний бромид), однако автор утверждает обратное (см. стр. 113).

14. Очевидно, что композиции, содержащие маслорастворимые ПАВ (Span 20, Span 80, лецитин, олеиновая кислота) и гидрозоли наночастиц, будут неэффективны при получении прямых эмульсий, поскольку конкурентная адсорбция эмульгаторов из различных фаз на межфазную границу не гарантирует тип эмульсий и их стабильность. Это подтверждают полученные автором результаты, свидетельствующие о мгновенном фазовом разделении эмульсий с такими составами.
15. Среди методов исследования фигурирует оптическая микроскопия (автореферат, стр. 3), но данные, полученные этим методом, отсутствуют и в автореферате, и в диссертации. В автореферате нет информации о том, какая именно липофильная жидкость является дисперсной фазой эмульсий.
16. Раздел, посвященный инкорпорированию липофильных лекарственных веществ в эмульсии Пикеринга, стабилизированные смесью противоположно заряженных частиц оксида кремния, очень краток. Он содержит примерно одну страницу текста, не отражает информацию относительно способа инкорпорирования ЛВ в эмульсии, а также сведений о методе измерения размеров частиц дисперсной фазы эмульсий, представленных в таблице 3.19. Результаты данного раздела в выводах не фигурируют, хотя получение стабильных эмульсий Пикеринга с инкапсулированными гидрофобными лекарственными соединениями

является одной из задач работы (см. стр. 10 диссертации и стр. 2 автореферата).

Приведенные выше замечания не снижают общей положительной оценки от работы. Автореферат и имеющиеся публикации в достаточной мере отражают содержание диссертации Д.А. Быданова. Результаты работы докладывались и обсуждались на всероссийских и международных конференциях, опубликованы в 4-х статьях из перечня ВАК РФ и в 15 тезисах докладов.

Диссертация Быданова Дмитрия Александровича «Эмульсии Пикеринга, стабилизированные наночастицами SiO_2 и Fe_3O_4 » отвечает паспорту специальности 02.00.11 – Коллоидная химия по п. 1 «Поверхностные силы, устойчивость коллоидных систем, смачивание и адсорбция» и п. 6 «Коллоидно-химические принципы создания нанокompозитов и наноструктурированных систем». Научно-квалификационная работа удовлетворяет требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г., № 842, а ее автор, Быданов Дмитрий Александрович, 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

Задымова Н.М.

И.о. декана Химического факультета
МГУ имени М.В. Ломоносова,
профессор, д.х.н



Калмыков С.Н.

17.05.2019