

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор РХТУ им. Д. И. Менделеева,

доктор химических наук



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация на тему: «Микроэмульсии на основе лецитина для медицинского применения» по научной специальности 02.00.11 – «Коллоидная химия» выполнена на кафедре наноматериалов и нанотехнологии Российского химико-технологического университета им. Д.И. Менделеева.

В процессе подготовки диссертации Трофимова Екатерина Сергеевна, «11» ноября 1992 года рождения, обучалась в аспирантуре Российского химико-технологического университета им. Д.И. Менделеева с 01 сентября 2015 года по 31 августа 2019 года.

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов (справка об обучении) выдано Российским химико-технологическим университетом им. Д.И. Менделеева в 2020 году.

Научный руководитель кандидат химических наук по специальности 02.00.11, доцент кафедры наноматериалов и нанотехнологии Российского химико-технологического университета им. Д.И. Менделеева, Мурашова Наталья Михайловна.

По результатам рассмотрения диссертации на тему: «Микроэмульсии на основе лецитина для медицинского применения» принято следующее заключение.

Актуальность темы диссертационной работы обусловлена необходимостью разработки систем направленной доставки лекарственных веществ на основе наноструктурированных материалов. В качестве носителей для трансдермальной

доставки лекарственных веществ могут выступать самоорганизующиеся наноструктуры фосфолипидов - лецитиновые органогели, жидкие кристаллы и микроэмульсии. Данные структуры – лиофильные коллоидные системы, они образуются самопроизвольно при смешивании компонентов и могут сохраняться неограниченно долго при условии неизменности химического состава и температуры. Наноматериалы для медицины на основе лецитина и других фосфолипидов обладают такими достоинствами, как биосовместимость, возможность солюбилизации биологически активных веществ с сохранением их активности, способность ускорять транспорт через кожу.

Известно, что в тройных системах лецитин – масло – вода существуют обратные мицеллы, а микроэмульсии не образуются. Для получения микроэмульсий на основе лецитина необходимо введение соПАВ. Чтобы разработать микроэмульсию для медицинского применения, нужно найти нетоксичные, биосовместимые соПАВ и органические растворители.

Научная новизна заключается в следующем:

Впервые изучен структурный переход от лецитиновых органогелей к микроэмульсии в присутствии биосовместимого соПАВ - олеиновой кислоты. Показано, что низкое содержание олеиновой кислоты ($[\text{олеиновая кислота}]:[\text{лецитин}] < 0,1$) в системе лецитин - олеиновая кислота - додекан - вода приводит к расширению области существования и снижению вязкости органогелей лецитина. При высоком содержании олеиновой кислоты ($[\text{олеиновая кислота}]:[\text{лецитин}] > 0,6$) в системе существует обратная микроэмульсия, с вязкостью порядка $0,01 \text{ Па}\cdot\text{с}$, электропроводностью менее $0,11 \text{ См/м}$ и размером капель менее 10 нм .

На фазовой диаграмме системы лецитин – олеиновая кислота – додекан – вода установлена область существованиями обратной микроэмульсии при соотношении $[\text{олеиновая кислота}]:[\text{лецитин}] = 0,8$ и, для сравнения, лецитиновых органогелей при соотношении $[\text{олеиновая кислота}]:[\text{лецитин}] = 0,1$, при $T = 25^\circ\text{C}$.

Установлено, что замена органического растворителя в микроэмульсии в системе лецитин - органический растворитель - вода с додекана на смесь вазелинового

масла, масла авокадо и масла чайного дерева, приводит к незначительному снижению максимально возможного содержания воды в микроэмульсии; максимум солюбилизационной емкости наблюдается при соотношениях [олеиновая кислота]:[лецитин]=0,6-0,8.

Методом диализа показано, что скорость переноса водорастворимого красителя в физиологический раствор при $T=37^{\circ}\text{C}$ из обратной микроэмульсии составила $14,3 \cdot 10^{-3}$ г/($\text{м}^2 \cdot \text{ч}$), что выше, чем из обратной эмульсии ($9,9 \cdot 10^{-3}$ г/($\text{м}^2 \cdot \text{ч}$)), и из ламеллярных жидких кристаллов на основе лецитина ($6,0 \cdot 10^{-3}$ г/($\text{м}^2 \cdot \text{ч}$)).

Практическая ценность работы заключается в следующем:

Разработан и запатентован состав микроэмульсии на основе лецитина для трансдермальной доставки биологически активных веществ, содержащей фосфолипидный концентрат - 14,3-23,3 мас. %, вазелиновое масло - 29,6-34,7 мас. %, олеиновую кислоту - 5,0-7,1 мас. %, жирное растительное масло - 29,6-34,7 мас. %, эфирное растительное масло – 1,4-5,7 мас. % и воду, и разработана методика получения такой микроэмульсии.

Разработанная микроэмульсия может служить основой для медицинских средств с пролонгированным высвобождением лекарственных веществ, содержащих водорастворимые биологически активные вещества в концентрациях в десятые доли мас. %, а маслорастворимые - в концентрациях в единицы мас. %.

Показана возможность создания ранозаживляющего средства на основе разработанной микроэмульсии.

Работа характеризуется логичностью построения, аргументированностью основных научных положений и выводов, а также четкостью изложения.

Основные положения диссертации получили полное отражение в 17 работах в научных журналах, патенте и в сборниках трудов конференций, в том числе в трех статьях в журналах, входящих в международные базы данных: Journal of Surfactants and Detergents (Web of Science, Scopus), Российские нанотехнологии (Scopus) и Наноиндустрия (Chemical Abstracts) и одном патенте РФ.

Результаты диссертации представлены на международных и всероссийских конференциях, в том числе на X Международном конгрессе молодых ученых по химии и химической технологии «МКХТ-2014» (Москва, 28 – 31 октября 2014 г);

Всероссийской молодежной конференции с международным участием «Химическая технология функциональных наноматериалов» (Москва, 26 – 27 ноября 2015 г); VII Конференции Нанотехнологического общества России (Москва, 2 – 3 марта 2016 г); XII Международном конгрессе молодых ученых по химии и химической технологии «МКХТ-2016» (Москва, 18-21 октября 2016 г); VIII Конференции Нанотехнологического общества России (Москва, 31 марта 2017 г); XIII Международном конгрессе молодых ученых по химии и химической технологии «МКХТ-2017» (Москва, 16-20 октября 2017 г); Международной конференции со школой и мастер-классами для молодых учёных «Химическая технология функциональных наноматериалов» (Москва, 30 ноября – 1 декабря 2017); V International Conference on Colloid Chemistry and Physicochemical Mechanics (Санкт - Петербург, 10-14 сентября 2018 г); Научно – практической конференции «Актуальные аспекты химической технологии биологически активных веществ», (Москва, 25 мая 2018 г); XIV Международном конгрессе молодых ученых по химии и химической технологии «МКХТ-2018» (Москва, 30 октября – 2 ноября 2018 г); Международной конференции "Экстракция и мембранные методы в разделении веществ", посвященной 90-летию со дня рождения академика Пурина Б.А. (Москва, 3 декабря 2018 г); Научно-практической конференции «Состояние и перспективы развития технологии материалов современной энергетики и наноматериалов» (Москва, 19 апреля 2019 г).

Публикации по теме диссертации:

1. Murashova N. M., Prokopova L. A., **Trofimova E. S.**, Yurtov E. V. Effects of oleic acid and phospholipids on the formation of lecithin organogel and microemulsion // Journal of Surfactants and Detergents. 2018. V. 21. № 5. P.635–645 (Web of Science, Scopus).

2. Мурашова Н.М., **Трофимова Е.С.**, Костюченко М.Ю., Мезина Е.Д., Юртов Е.В. Микроэмульсии и лиотропные жидкие кристаллы лецитина как системы для трансдермальной доставки лекарственных веществ // Российские нанотехнологии, 2019, Т.14, № 1–2, с. 69–75 (Scopus).

3. Мурашова Н.М., **Трофимова Е.С.**, Юртов Е.В. Динамика научных публикаций по применению наночастиц и наноструктур для адресной доставки лекарственных веществ // Наноиндустрия. 2019. Т.12. № 1 (87). С.24-38 (Chemical Abstracts).
4. Мурашова Н.М., **Трофимова Е.С.**, Юртов Е.В. Композиция на основе лецитина. Патент RU № 2620250 (Россия) от 14.06.2016. Опубликовано 23.05.2017 Бюл. № 15.
5. Прокопова Л.А., **Степанова Е.С.(Трофимова Е.С.)**, Бизюкова А.Н., Мурашова Н.М. Влияние растительных масел на образование лецитиновых органогелей и жидких кристаллов в системе лецитин - вазелиновое масло - вода // Успехи в химии и химической технологии. 2014. Т. 28. № 6 (155). С. 64-66.
6. **Трофимова Е.С.**, Мурашова Н.М. Микроэмульсии лецитина для медицинского применения / Химическая технология функциональных наноматериалов. Сб. трудов всероссийской молодёжной конференции с международным участием (РХТУ им. Д.И. Менделеева, 26-27 ноября 2015 года). Под ред. чл.-корр. РАН Е.В. Юртова. М.: РХТУ им. Д.И. Менделеева, 2015. с. 207–209.
7. **Трофимова Е.С.**, Костюченко М.Ю., Мурашова Н.М., Юртов Е.В. Микроэмульсии и лиотропные жидкие кристаллы для медицинского применения // Сборник тезисов VII ежегодной конференции Нанотехнологического общества России (Москва, 2 марта 2016 г.). М.: Общероссийская общественная организация «Нанотехнологическое общество России», 2016. С. 182-184.
8. **Трофимова Е.С.**, Мурашова Н.М., Юртов Е.В. Микроэмульсия на основе лецитина // Успехи в химии и химической технологии: сб. науч. тр. Том XXX. № 12 (181). М.: РХТУ им. Д. И. Менделеева, 2016. С. 12-14.
9. **Трофимова Е.С.**, Мурашова Н.М., Юртов Е.В. Наноструктурированные органогели и микроэмульсии в системах лецитин - олеиновая кислота - алифатические углеводороды - вода / Сборник тезисов VIII

ежегодной конференции Нанотехнологического общества России. 2017. С 163-165.

10. **Трофимова Е.С.**, Костюченко М.Ю., Лаврентьева А.И., Мурашова Н.М., Юртов Е.В. Кинетика высвобождения лекарственных веществ из жидких кристаллов и микроэмульсии лецитина // Успехи в химии и химической технологии: сб. науч. тр. Том XXXI. № 13 (194). М.: РХТУ им. Д. И. Менделеева, 2017. С. 10-12.

11. **Трофимова Е.С.**, Мурашова Н.М. Микроэмульсии лецитина для трансдермальной доставки лекарственных веществ // Химическая технология функциональных наноматериалов. Сборник материалов международной конференции со школой и мастер-классами для молодых ученых, РХТУ им. Д.И. Менделеева Москва, 2017. С. 271-273

12. **Trofimova E.S.**, Murashova N.M., Yurtov E.V. Effect of oleic acid on the formation of lecithin-based microemulsion // Book of Abstracts of the V International Conference on Colloid Chemistry and Physicochemical Mechanics. September 10-14, 2018. Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia. P. 199-200.

13. **Трофимова Е.С.**, Мурашова Н.М. Микроэмульсия лецитина для трансдермальной доставки биологически активных веществ // Актуальные аспекты химической технологии биологически активных веществ: сборник научных трудов. Вып. 190 / Под общ. редакцией А.Е. Коваленко. М.: РХТУ им. Д.И. Менделеева, 2018. С.118-120.

14. **Трофимова Е.С.**, Мезина Е.Д, Ломакина Д.Д., Новикова А.Д., Мурашова Н.М. Микроэмульсии и жидкие кристаллы фосфолипидов для трансдермальной доставки лекарственных веществ // Успехи в химии и химической технологии: сб. науч. тр. Том XXXII. № 10 (206). М.: РХТУ им. Д. И. Менделеева, 2018. С. 50-52.

15. **Трофимова Е.С.**, Мурашова Н.М. Реологические свойства системы лецитин - олеиновая кислота - додекан - вода // Успехи в химии и химической

технологии: сб. науч. тр. Том XXXII. № 10 (206). М.: РХТУ им. Д. И. Менделеева, 2018. С. 53-55

16. **Трофимова Е.С.**, Мезина Е. Д., Мурашова Н.М. Исследование высвобождения лекарственных веществ из микроэмульсии методом диализа / Экстракция и мембранные методы в разделении веществ: тезисы докладов международной конференции, посвященной 90-летию со дня рождения академика Б.А. Пурина / Под. ред. чл.-корр. РАН Е.В. Юртова. М.: РХТУ им. Д.И. Менделеева, 2018. С. 141.

17. Мурашова Н.М., **Трофимова Е.С.**, Юртов Е.В. Самоорганизующиеся наноструктуры лецитина для медицинского применения // Успехи в химии и химической технологии: сб. науч. тр. Том XXXIII, №1 (211). М.: РХТУ им. Д.И. Менделеева, 2019. С. 81 – 82.

По тематике, методам исследования, предложенным новым научным положениям диссертация соответствует паспорту специальности научных работников 02.00.11 – Коллоидная химия в части п.2 «Теоретические основы действия поверхностно-активных веществ (ПАВ) на границах раздела фаз. Теория мицеллообразования и солюбилизации в растворах ПАВ» и п.6 «Коллоидно-химические принципы создания нанокомпозитов и наноструктурированных систем». Автореферат отражает основное содержание диссертации.

Диссертация Трофимовой Екатерины Сергеевны является завершенной научно-квалификационной работой, содержащей результаты, полученные на основании исследований, проведенных на высоком научном и техническом уровне с применением современных методов исследования. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные автором, теоретически обоснованы и не вызывают сомнений. Представленные в работе результаты принадлежат Трофимовой Е.С.; они оригинальны, достоверны и отличаются научной новизной и практической значимостью.

С учетом научной зрелости автора, актуальности, научной новизны и практической значимости работы, а также ее соответствия требованиям Положения о порядке присуждения ученых степеней в федеральном

государственном бюджетном учреждении высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева», предъявляемым к подобным работам, диссертация на тему: «Микроэмульсии на основе лецитина для медицинского применения» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата технических наук по специальности 02.00.11 – «Коллоидная химия».

Диссертация рассмотрена на заседании кафедры наноматериалов и нанотехнологии РХТУ им. Д.И. Менделеева, состоявшемся «29» августа 2019 года, протокол № 18. В обсуждении приняли участие: проф., д.х.н. Юртов Е.В.; проф., д.х.н. Королева М.Ю.; доц., к.х.н. Мурашова Н.М.; доц., к.х.н. Мурадова А.Г.; ассистент Шарапаев А.И. Принимало участие в голосовании 4 человека. Результаты голосования: «За» - 4 человека, «Против» - нет, воздержались - нет, протокол № 18 от 29 августа 2019 года.

Руководитель структурного
подразделения
заведующий кафедрой
наноматериалов
и нанотехнологии,
чл.-корр. РАН, д.х.н., проф.



Е.В. Юртов

Секретарь заседания
доцент кафедры
наноматериалов
и нанотехнологии, к.х.н.



А.Г. Мурадова