

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу

Мурашовой Натальи Михайловны

на тему: «Самоорганизующиеся структуры ди-(2-этилгексил)фосфата натрия и лецитина в системах «вода – масло – ПАВ» и функциональные наноматериалы на их основе»,
представленную на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.10 Коллоидная химия.

Рассматриваемая диссертационная работа Н.М. Мурашовой «Самоорганизующиеся структуры ди-(2-этилгексил)фосфата натрия и лецитина в системах «вода – масло – ПАВ» и функциональные наноматериалы на их основе» посвящена разработке коллоидно-химических основ создания функциональных наноматериалов для выщелачивания металлов из оксидного сырья на основе микроэмульсий в системах ди-(2-этилгексил)фосфат натрия – масло - вода и для трансдермальной доставки лекарственных веществ на основе обратных мицелл, микроэмульсий и жидких кристаллов в системах лецитин – масло – вода.

Актуальность работы.

Самоорганизующиеся наноструктуры поверхностно-активных веществ, такие как мицеллярные системы, микроэмульсии и лиотропные жидкие кристаллы, могут использоваться для решения актуальной задачи по созданию новых энерго- и ресурсоэффективных технологий, в том числе для выделения и разделения веществ в химической технологии и гидрометаллургии. Для выделения и разделения соединений металлов гидрометаллургическими методами перспективными являются экстрагент-содержащие микроэмульсии на основе ди-(2-этилгексил)фосфорной кислоты (Д2ЭГФК), трибутилфосфата (ТБФ) и ди-(2-этилгексил)фосфата натрия (Д2ЭГФNa). В медицине одной из актуальных задач является разработка носителей для адресной доставки лекарственных веществ. Для создания носителей лекарственных веществ перспективными являются мицеллярные системы, микроэмульсии и лиотропные жидкие кристаллы на основе лецитина – распространенного ПАВ природного происхождения.

Научная новизна работы.

Показано, что влияние кислого экстрагента Д2ЭГФК на область существования и свойства микроэмульсии Д2ЭГФNa в декане и в керосине проявляется двояко, в зависимости от ее концентрации: при низких концентрациях она действует как соПАВ, способствуя образованию обратной микроэмульсии, при высоких концентрациях преобладает ее действие как второго растворителя, препятствующего образованию микроэмульсии. Для нейтрального экстрагента ТБФ влияние на область существования и электропроводность микроэмульсии выражено менее значительно, чем для Д2ЭГФК.

Впервые предложено использовать экстрагент-содержащие микроэмульсии для выщелачивания металлов. Метод микроэмульсионного выщелачивания предполагает

селективное извлечение металлов из твердофазного сырья путем его контакта с экстрагент-содержащей микроэмульсией, что позволяет совместить выщелачивание и экстракцию в одном процессе.

На примере модельной системы с CuO установлено, что скорость извлечения меди в обратную микроэмульсию Д2ЭГФNa в керосине существенно возрастает при повышении концентрации экстрагента и температуры, для микроэмульсии с экстрагентом Д2ЭГФК извлечение меди идет с образованием средней соли $\text{Cu}(\text{Д2ЭГФ})_2$.

Показано, что в системе лецитин – олеиновая кислота – додекан – вода при соотношении молярных концентраций $C_{\text{ол.}}/C_{\text{лец.}} > 0,6$ существует обратная микроэмульсия с размером капель от 3-х до 10-ти нм, определена область ее существования при $C_{\text{ол.}}/C_{\text{лец.}} = 0,8$.

Впервые установлено образование лецитиновых органогелей в системах, содержащих предельные алифатические углеводороды и лецитин с невысокой степенью очистки: соевый лецитин с концентрацией основного вещества 69,3 мас.% (гелеобразование в n -алканах $\text{C}_8\text{-C}_{16}$), 52,9 мас.% (гелеобразование в додекане и гексадекане) и 40 мас.% (гелеобразование в вазелиновом масле). Увеличение количества примесей других фосфолипидов в лецитине приводит к расширению области существования органогеля по воде и снижению его вязкости.

Практическая значимость работы.

Разработаны составы экстрагент-содержащих микроэмульсий в системах Д2ЭГФNa - Д2ЭГФК – керосин – вода и Д2ЭГФNa - смесь ТБФ и уксусной кислоты – керосин – вода для выщелачивания цветных металлов из оксидного сырья природного или техногенного происхождения. На образцах окисленного кобальто-медного концентрата и медь-содержащих гальванических шламов показана возможность извлечения (до 100%) цветных металлов, в том числе селективного, в экстрагент-содержащую микроэмульсию.

Разработаны наноструктурированные материалы для трансдермальной доставки лекарственных веществ на основе соевого лецитина с невысоким содержанием основного вещества: лецитиновые органогели в системе лецитин – вазелиновое масло – вода, лиотропные ЖК в системах лецитин – вазелиновое масло – вода и лецитин – жирное растительное масло – эфирное масло – вода и МЭ в системе лецитин – олеиновая кислота – вазелиновое масло – жирное растительное масло – эфирное масло – вода.

Совместно с Гематологическим научным центром РАМН разработано средство для профилактики тромбозов и улучшения периферического кровообращения на основе лецитинового органогеля в вазелиновом масле; совместно с ФНИЦ пищевых систем им. В.М. Горбатова РАН показана возможность применения обратных микроэмульсий и ламеллярных жидких кристаллов лецитина как основы для ранозаживляющих средств, содержащих белково-пептидный экстракт.

На основе полученных данных разработана и введена в учебный процесс лабораторная работа «Наноструктуры фосфолипидов в системе лецитин – масло – вода» для студентов, обучающихся в РХТУ им. Д.И. Менделеева.

Апробация работы. Основные положения и результаты диссертационной работы были представлены на 26 международных и 9 всероссийских конференциях. По теме диссертации опубликованы 126 научных работ, в том числе 22 статьи в рецензируемых научных журналах, входящих в перечень изданий, рекомендованных ВАК для защиты диссертаций, из которых 14 входят в международные базы данных Scopus и Web of Science, 5 патентов и 99 тезисов докладов на научных конференциях и статей в сборниках трудов.

Диссертация состоит из введения, шести глав, выводов и списка цитируемой литературы. Объем диссертации составляет 380 страниц, включая 112 рисунков, 37 таблиц и 1 приложение. Список используемой литературы включает 454 наименования.

Во введении работы автором обоснована ее актуальность, сформулирована цель и обозначены задачи для достижения поставленной цели, а также отражены научная новизна и практическая значимость работы, личный вклад автора.

В первой главе представлен краткий обзор литературных данных по применению мицелл, МЭ и ЖК в различных областях химической технологии и по использованию наночастиц и наноструктурированных систем как носителей для адресной доставки лекарственных веществ. Литературный обзор дополнен анализом динамики научных публикаций на основе данных международной базы научных публикаций ScienceDirect.

Во второй главе описаны основные объекты и методы исследования. Объектами исследования являлись самоорганизующиеся структуры (обратные микроэмульсии, органогели, построенные из обратных мицелл, и ламеллярные жидкие кристаллы), образованные молекулами ди-(2-этилгексил)фосфата натрия и лецитина, в том числе в присутствии соПАВ. На их основе разработаны функциональные наноматериалы, предназначенные для выщелачивания цветных металлов и для использования в качестве носителей лекарственных веществ. Методы исследования включают определение областей существования самоорганизующихся структур ПАВ, современные инструментальные методы - вискозиметрию, кондуктометрию, анализ размера капель методом динамического светорассеяния, ИК-спектроскопию, синхронный термический анализ (ТГ-ДСК), оптическую поляризационную микроскопию, а также изучение функциональных свойств разработанных наноматериалов.

Третья глава посвящена анализу влияния экстрагентов различной природы (ди-(2-этилгексил)фосфорной кислоты и трибутилфосфата) на свойства микроэмульсий ди-(2-этилгексил)фосфата натрия.

Проведен анализ литературных данных о структурообразовании в экстракционных системах с соединениями металлов и Д2ЭГФК, а также использованию таких структур для совершенствования существующих и разработки новых технологических процессов. Представлены результаты исследования структурообразования в системе Д2ЭГФNa – декан – вода, на фазовой диаграмме выделены области существования обратной микроэмульсии, жидких кристаллов, а также области равновесия двух и трех фаз с их участием. Определены области существования микроэмульсии Д2ЭГФNa в гексане, смеси гексан – декан (1:1 по объему) и в керосине, и в декане в системе на основе технической Д2ЭГФК.

Показано, что влияние кислого экстрагента Д2ЭГФК на микроэмульсию Д2ЭГФNa в декане и в керосине проявляется двояко, в зависимости от ее концентрации. Присутствие Д2ЭГФК в небольших концентрациях приводит к расширению области существования микроэмульсии по воде и к снижению коэффициента k линейной зависимости гидродинамического диаметра капель d от мольного соотношения воды и Д2ЭГФNa W , что объясняется ее действием как соПАВ. При более высоких концентрациях Д2ЭГФК наблюдается уменьшение доли связанной с ионами воды в каплях микроэмульсии, сужение области существования микроэмульсии, снижение удельной электропроводности, рост гидродинамического диаметра капель, а также увеличение наклона линий зависимости $d(W)$, что объясняется ее действием как второго растворителя. Для нейтрального экстрагента ТБФ влияние на область существования и электропроводность микроэмульсии выражено менее значительно, чем для Д2ЭГФК.

Показано, что с повышением температуры от 20 до 80 °С форма области существования МЭ в системах Д2ЭГФNa – Д2ЭГФК или ТБФ – керосин – вода не изменяется, наблюдается только ее расширение в сторону больших концентраций воды, особенно заметное при 80 °С. На основе изучения зависимости электропроводности МЭ системе Д2ЭГФNa – Д2ЭГФК – керосин – вода от объемной доли воды Φ в диапазоне температур от 20 до 80 °С предполагается, что с ростом содержания воды наблюдается постепенный переход от обратной МЭ с изолированными каплями к обратной перколированной МЭ (динамический кластер из капель), затем к бинепрерывной, и, при $T=80$ °С – к прямой МЭ. Исходя из полученных данных, рекомендованы диапазоны содержания компонентов в экстрагент-содержащих микроэмульсиях, предназначенных для извлечения металлов.

Четвертая глава посвящена разработке метода выщелачивания металлов с помощью экстрагент-содержащих микроэмульсий (микроэмульсионного выщелачивания).

Было впервые предложено использовать экстрагент-содержащие микроэмульсии для выщелачивания металлов. Метод микроэмульсионного выщелачивания предполагает селективное извлечение металлов из твердофазного сырья путем его контакта с экстрагент-содержащей микроэмульсией, что позволяет совместить выщелачивание и экстракцию в одном процессе. На модельной системе с CuO было изучено влияние концентрации Д2ЭГФК и условий проведения процесса на извлечение ионов меди в обратную МЭ Д2ЭГФNa в керосине. Установлено, что скорость извлечения меди в обратную микроэмульсию Д2ЭГФNa в керосине существенно возрастает при повышении концентрации экстрагента и температуры, эффективная энергия активации процесса составляет 35,4 кДж/моль. Показано, что для микроэмульсии с экстрагентом Д2ЭГФК извлечение меди идет с образованием средней соли $Cu(D2EGF)_2$. На образцах окисленного кобальто-медного концентрата и медь-содержащих гальванических шламов показана возможность извлечения цветных металлов, в том числе селективного, в экстрагент-содержащую микроэмульсию.

Пятая глава посвящена микроэмульсиям лецитина с олеиновой кислотой и их применению в качестве носителей лекарственных веществ.

Проведен анализ литературных данных об образовании микроэмульсий в четырех- и многокомпонентных системах с участием лецитина и соПАВ. Для разработки микроэмульсий лецитина, пригодных для медицинского использования, в качестве нетоксичного биосовместимого соПАВ была предложена олеиновая кислота.

Установлено, что в системе лецитин – олеиновая кислота – додекан – вода присутствие соПАВ олеиновой кислоты при соотношении молярных концентраций $C_{ол.}/C_{лец} < 0,1$ вызывает расширение области существования и снижение вязкости лецитиновых органогелей, которые существуют в трехкомпонентной системе в отсутствие соПАВ. Дальнейшее повышение концентрации олеиновой кислоты приводит к переходу от обратных мицелл к обратной микроэмульсии. При $C_{ол.}/C_{лец} > 0,6$ в системе лецитин - олеиновая кислота - додекан - вода существует обратная микроэмульсия с размером капель в единицы нм, определена область ее существования при $C_{ол.}/C_{лец} = 0,8$.

Показано, что обратные микроэмульсии в системах с лецитином и олеиновой кислотой можно получить с использованием коммерческих образцов лецитина с низким содержанием основного вещества (фосфолипидных концентратов), и масел, применяемых в медицине и косметике, изучены свойства таких микроэмульсий. Обратные микроэмульсии в системе лецитин – олеиновая кислота – вазелиновое масло - масло авокадо – эфирное масло чайного дерева – вода предложены в качестве основы для ранозаживляющих средств, их действие апробировано в эксперименте на животных.

В шестой главе описаны другие самоорганизующиеся наноструктуры лецитина, а именно лецитиновые органогели и лиотропные жидкие кристаллы, и их применение как носителей лекарственных веществ.

Впервые установлено образование лецитиновых органогелей в системах, содержащих предельные алифатические углеводороды и лецитин с невысокой степенью очистки: соевый лецитин с концентрацией основного вещества 69,3 мас.% (гелеобразование в n-алканах C_8-C_{16}), 52,9 мас.% (гелеобразование в додекане и гексадекане) и 40 мас.% (гелеобразование в вазелиновом масле). Увеличение количества примесей других фосфолипидов в лецитине приводит к расширению области существования органогеля по воде и снижению его вязкости. Для органогеля в вазелиновом масле установлена область существования и показана экспоненциальная зависимость его вязкости (при низких скоростях сдвига) от концентрации лецитина и температуры. Органогели в системе лецитин – вазелиновое масло – вода, содержащие лецитин с невысокой степенью очистки, предложены в качестве наноструктурированных материалов для трансдермальной доставки лекарственных веществ., на их основе разработано средство для профилактики тромбозов и улучшения периферического кровообращения.

В качестве носителей лекарственных веществ предложены лиотропные жидкие кристаллы в системах лецитин – вазелиновое масло – вода и лецитин – жирное растительное масло - эфирное масло – вода, содержащих лецитин с невысокой степенью очистки, в том числе фосфолипидные концентраты. Показано, что разработанные жидкие кристаллы в системе лецитин – масло авокадо – масло чайного дерева – вода устойчивы в диапазоне температур от комнатной до примерно 60 °С, их вязкость можно варьировать

за счет изменения концентрации воды, в них можно вводить водо- и маслорастворимые лекарственные вещества в концентрациях в единицы мас.%, они обеспечивают замедленное высвобождение лекарственных веществ. Разработанные жидкие кристаллы могут служить основой для ранозаживляющих средств, эффективность ранозаживляющего действия предложенного средства показана в экспериментах на животных.

В заключении сформулированы основные результаты работы. Отмечено, что полученные результаты можно использовать в дальнейшем для разработки новых энерго- и ресурсоэффективных технологий при гидрометаллургической переработке рудного и вторичного техногенного сырья, а также при создании новых медицинских и косметических средств.

По диссертационной работе можно сделать следующие **замечания**.

1. Стр. 8: «оксидное сырье». Наверно, имелось в виду «окисленное сырье»?
2. Стр. 28. В качестве одного из основных недостатков процессов мицеллярного (микроэмульсионного) синтеза следовало бы отметить чрезвычайно низкую производительность, обусловленную малой солубилизационной емкостью микроэмульсий.
3. Стр. 49. «Золотые частицы поглощают в ближнем ИК-диапазоне 650-1350». Вообще-то, диапазон поверхностного резонансного поглощения золотых наночастиц гораздо шире: начиная от 450 нм и далее; «стандартное» (для малых наночастиц, больше всего представленных в литературе) поглощение составляет 500-530 нм.
4. Стр. 49. «Ван-дер-ваальсовых» взаимодействий: «ван-» пишется с прописной буквы.
5. Стр. 67. Измерение поверхностного и межфазного натяжений с помощью торсионных весов ВТ-500: это вчерашний, и даже позавчерашний день. Не указан тип электрода для измерения электросопротивления. Не указано ПО с помощью которого производилось обработка автокорреляционной функции в методе динамического рассеяния света. Также непонятно как проводилось усреднение эффективного гидродинамического диаметра: по интенсивности, по площади, по объему, или по числу?
6. Стр. 87. В обзоре не рассмотрен популярный и хорошо цитируемый «Bud» – механизм жидкостной экстракции микроэмульсиями. [P. Plucinski, W. Nitsch, J. Phys. Chem. V. 97. (1993). P. 8933; S.P. Moulika, U. B.K. Paulb. Advances in Colloid and Interface Science. V. 78. (1998). P. 99]. Также не отмечено использование микроэмульсий для кристаллизации, при этом детально обсуждается электроосаждение, которое имеет намного меньшее значение.
7. Стр. 123. «Ионообменному» механизму – точнее по «катионообменному».
8. Стр. 130. Перенос заряда осуществляется только взаимодействием масляных капель? В принципе часть молекул Д2ЭГФNa может находиться и диссоциировать на ионы и в водной фазе с учетом того, что концентрация Д2ЭГФNa в

органической фазе составляет 1,6 моль/л. Поэтому электропроводность может быть обусловлена также и ионной проводимостью.

9. Стр. 147. Измерения проведены при постоянной солюбилизационной емкости $W=25$. Непонятно, почему не исследовано влияние содержания водной фазы на процесс выщелачивания. Ведь на рис. 59 показано, что из влажных шламов извлечение идет быстрее и достигает 100%. В качестве ограничения предлагаемой технологии отмечу насыщение экстрагента металлом в процессе выщелачивания с образованием стехиометрических соединений (стр. 145).
10. Стр. 193. Таблица 13. Стр. 257 таблица 25. Я бы с осторожностью приводил данные динамического светорассеяния (в виде гидродинамических диаметров капель) для гелей. Все-таки метод анализирует интенсивность броуновского движения, которое в гелях не реализуется. Для расчетов эффективного гидродинамического диаметра частиц из коэффициентов диффузии используется уравнение Стокса-Эйнштейна и нужно вводить значение вязкости среды. Уместен вопрос: растворителя, или геля?
11. Стр. 204-205. Таблица 5: термин «гомогенная микроэмульсия» режет слух. Лучше просто «микроэмульсия»; сам термин «микроэмульсия» подразумевает гомогенность на макроуровне и гетерогенность на микро (нано) уровне.
12. Стр. 221. В связи с полученным рядом по скорости высвобождения красителя (жидкие кристаллы<обратная эмульсия<микроэмульсия), непонятен последующий вывод. По мнению автора, микроэмульсия лучше подходит для создания препаратов именно пролонгированного действия. Т.е. рекомендуется система, которая высвобождает лекарство быстрее других. А вообще, представляется, что в плане скорости выделения (1,5%, 2.1 % и 3.6%) все системы практически равноценны и предпочтение явно отдается с учетом каких-то других параметров.

Однако, высказанные замечания носят частный характер, не снижают значимости полученных результатов и не оказывают существенного влияния на общую положительную оценку диссертационного исследования.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Достоверность результатов работы и обоснованность основных выводов автора подтверждается применением современных методов исследования, воспроизводимостью полученных результатов и согласием с литературными данными. Диссертация выполнена на высоком научном уровне.

Заключение.

Содержание диссертации в полной мере соответствует паспорту специальности 1.4.10 Коллоидная химия по следующему пункту:

- п.10. Теоретические основы действия поверхностно-активных веществ (ПАВ) на границах раздела фаз. Теория мицеллообразования и солюбилизации в растворах ПАВ. Микроэмульсии. Практическое использование ПАВ в технологических процессах.

Диссертационная работа Мурашовой Натальи Михайловны на тему: «Самоорганизующиеся структуры ди-(2-этилгексил)фосфата натрия и лецитина в

системах «вода – масло – ПАВ» и функциональные наноматериалы на их основе», представленная на соискание ученой степени доктора химических наук, является законченной научно-квалификационной работой в области исследования и применения самоорганизующихся структур поверхностно-активных веществ, в которой разработаны коллоидно-химические основы создания функциональных наноматериалов для выщелачивания металлов из оксидного сырья на основе микроэмульсий в системах ди-(2-этилгексил)фосфат натрия – экстрагент - масло - вода и для доставки лекарственных веществ на основе микроэмульсий, обратных мицелл и ламеллярных жидких кристаллов в системах лецитин – соПАВ – масло – вода.

Диссертация соответствует требованиям, установленным Положением о порядке присуждения ученых степеней в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева», утвержденным приказом ректора № 1523ст от 17.09.2021 г., предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор Мурашова Наталья Михайловна заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.10 Коллоидная химия.

Официальный оппонент

Доктор химических наук (02.00.04 Физическая химия), доцент, заведующий лабораторией химии экстракционных процессов Института неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН

630090 г. Новосибирск, просп.
Академика Лаврентьева, 3.

Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки Институт
неорганической химии им. А.В. Николаева
Сибирского отделения Российской академии наук

Телефон: 8(383)330-82-48

E-mail: bulavch@niic.nsc.ru

Булавченко Александр Иванович

03.03.2022

Подпись Булавченко А.И. заверяю,
Ученый секретарь ИНХ СО РАН, д.х.н.

Герасько О.А.

