

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу

Трофимовой Екатерины Сергеевны

на тему: «Микроэмульсии на основе лецитина для медицинского применения»,
представленную на соискание ученой степени кандидата технических наук по
специальности 02.00.11 – Коллоидная химия.

Диссертационная работа Е.С. Трофимовой «Микроэмульсии на основе лецитина для медицинского применения» посвящена разработке новой микроэмульсии для трансдермальной доставки лекарственных веществ, содержащей биосовместимые компоненты: лецитин, олеиновую кислоту, воду и различные масла.

Актуальность работы обусловлена необходимостью разработки новых наноструктурированных систем, которые могут обеспечить эффективную доставку биологически активных веществ. Перспективными носителями для адресной доставки лекарственных веществ могут выступать микроэмульсии на основе лецитина, который является поверхностно-активным веществом природного происхождения. Микроэмульсии – 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. Для того чтобы разработать микроэмульсию для медицинского применения, необходимо подобрать биосовместимые и нетоксичные компоненты. Поэтому целью диссертационной работы является разработка новой микроэмульсионной системы на основе лецитина для медицинского применения, содержащей биосовместимые компоненты.

Научная новизна работы состоит 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 – олеиновая кислота – 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 солубилизационной емкости наблюдается при соотношениях $[\text{олеиновая кислота}]:[\text{лецитин}] = 0,6-0,8$.

Методом диализа показано, что скорость переноса водорастворимого красителя в физиологический раствор из обратной микроэмульсии выше, чем из обратной эмульсии и из ламеллярных жидких кристаллов на основе лецитина.

Практическая значимость работы заключается в том, что был разработан и запатентован состав микроэмульсии на основе лецитина для трансдермальной доставки биологически активных веществ. Такая 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.

Диссертационная работа изложена на 165 страницах, состоит из списка сокращений и условных обозначений, введения, четырех глав и библиографического списка. Библиографический список содержит 167 наименований.

Во введении обоснована актуальность темы диссертационной работы, сформулированы ее цель и основные задачи, описана научная новизна и практическая значимость.

Первая глава диссертации представляет собой обзор и анализ литературных данных по выбранной тематике. Проанализирована динамика научных публикаций по применению наноструктур для адресной доставки лекарственных веществ, результаты подтверждают актуальность выбранного направления исследований. Описаны самоорганизующиеся наноструктуры поверхностно-активных веществ, такие как мицеллы, микроэмульсии, лиотропные жидкие кристаллы, и их применение в медицине и косметике. Рассмотрены коллоидно-химические свойства лецитина – биосовместимого ПАВ природного происхождения. Особое внимание уделено микроэмульсиям на основе лецитина как носителям для доставки биологически активных веществ.

Во второй главе представлены характеристики используемых реактивов. Описаны методы экспериментов: приготовление образцов, определение области существования микроэмульсии, определение основных свойств микроэмульсии, таких как диаметр капель, вязкость, температурная стабильность, электропроводность, солюбилизационная емкость. Представлено описание методики диализа, использованной для оценки скорости выделения водорастворимых веществ из различных носителей – микроэмульсии, эмульсии и жидких кристаллов.

Третья глава диссертационной работы посвящена описанию полученных экспериментальных данных и их обсуждению.

В разделе 3.1 обоснован выбор олеиновой кислоты в качестве биосовместимого соПАВ. Олеиновая кислота в углеводородном радикале

обладает кратной связью, которая позволяет увеличивать конус прецессии углеводородного хвоста, что значительно изменяет упаковочный параметр в частице. За счет этого снижается жесткость монослоя молекул лецитина на границе масло – вода, что благоприятно сказывается на образовании микроэмульсии.

В разделе 3.2 проанализировано влияние олеиновой кислоты на физико-химические свойства системы лецитин – олеиновая кислота – додекан – вода. Изучено влияние олеиновой кислоты на верхнюю по воде границу однофазной области в системе лецитин – олеиновая кислота – додекан – вода, вязкость образцов и гидродинамический диаметр. Показано, что в системе лецитин – олеиновая кислота – додекан – вода рост концентрации олеиновой кислоты приводит к расширению однофазной области, снижению вязкости и уменьшению гидродинамического диаметра, что объясняется переходом от обратных цилиндрических мицелл к каплям обратной микроэмульсии, которая существует при мольном соотношении [олеиновая кислота]:[лецитин] $>0,6$. Образование микроэмульсии подтверждается сверхнизким межфазным натяжением на границе вода – раствор лецитина и олеиновой кислоты в додекане при соотношении [олеиновая кислота]:[лецитин]= $0,8$. Построена фазовая диаграмма для соотношений ПАВ:соПАВ $0,8$ и $0,1$. Показано, что для соотношения $0,8$ наблюдается широкая однофазная область, соответствующая существованию обратной микроэмульсии.

В разделе 3.3 изучено влияние замены компонентов системы на подходящие для медицинского применения. Показана возможность использования для получения микроэмульсии фосфолипидного концентрата с низким (22 %) содержанием лецитина и замены додекана биосовместимыми органическими растворителями, такими как вазелиновое масло, масло авокадо, эфирное масло чайного дерева. Отмечено, что введение эфирного масла чайного дерева в систему приводит к повышению солюбилизационной емкости по воде. Такой эффект объясняют тем, что компоненты эфирного масла, в

частности монотерпеновые спирты, играют роль еще одного соПАВ, что способствует образованию микроэмульсии.

В разделе 3.4 описан разработанный и запатентованный состав микроэмульсии для трансдермальной доставки биологически активных веществ, методика ее получения и основные свойства. Определены основные свойства разработанной микроэмульсии: гидродинамический диаметр капель составил 17 ± 2 нм, значения вязкости при низких скоростях сдвига 0,11-0,12 Па*с. Установлено, что система остается стабильной в пределах 25-45°C. Показано, что в микроэмульсию можно вводить водорастворимые биологически активные вещества в концентрациях в десятые доли масс.%, а маслорастворимые - в концентрациях в единицы масс.%.

В разделе 3.5. приведены результаты эксперимента по изучению высвобождения водорастворимого вещества из нано- и микроструктурированных сред методом диализа с использованием модельной системы: перенос водорастворимого красителя Родамина С из образца через диализную мембрану в физиологический раствор при температуре принимающей среды $37 \pm 1^\circ\text{C}$. Показано, что из трех рассмотренных систем с похожим составом: разработанная микроэмульсия, обратная микроэмульсия и ламеллярные жидкие кристаллы, для микроэмульсии была получена самая высокая скорость высвобождения водорастворимого вещества.

В разделе 3.6 описано получение опытной партии образцов на основе микроэмульсии лецитина и оценка их ранозаживляющего действия. Совместно с сотрудниками Экспериментальной клиники-лаборатории биологически активных веществ животного происхождения ФГБНУ «Федеральный научный центр пищевых систем имени В.М. Горбатова» РАН в эксперименте на мышах показано ранозаживляющее действие разработанной микроэмульсии и возможность включения в нее веществ белково-пептидной природы с сохранением их ранозаживляющей активности.

В четвертой главе представлены выводы по диссертационной работе.

Апробация работы. Основные результаты диссертации представлены на 13 научных конференциях всероссийского и международного уровня. По результатам работы опубликовано 3 статьи в журналах, входящих в международные базы данных и 1 патент РФ.

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

1. Было бы полезно исследовать кривые течения для всех рассмотренных на рис. 3.2. соотношений [олеиновая кислота]:[лецитин] и сопоставить данные по изменению вязкости образцов с данными по максимальному содержанию воды в однофазных системах ($W_{кр}$), которые представлены на рис. 3.2.

2. Кривые течения образцов с различной структурой (рис. 3.6.) практически никак не проанализированы, рассматриваются только значения вязкости. Можно было бы попробовать аппроксимировать свои экспериментальные данные различными известными реологическими уравнениями для систем, в том числе и структурированных, это существенно усилило бы представленное исследование.

3. В работе не обоснован выбор в качестве компонентов микроэмульсии именно растительных масел, а не синтетических сложных эфиров (например, изопропилпальмитата) и синтетических терпенов.

Вместе с тем, высказанные замечания носят характер пожеланий и не снижают значимости полученных результатов, и тем более не влияют 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.

Диссертационная работа в полной мере соответствует паспорту специальности 02.00.11 – Коллоидная химия по следующим пунктам:

п. 2 – Теоретические основы действия поверхностно-активных веществ (ПАВ) на границах раздела фаз. Теория мицеллообразования и солюбилизации в растворах ПАВ;

п. 6 – Коллоидно-химические принципы создания нанокompозитов и наноструктурированных систем.

Диссертационная работа Трофимовой Екатерины Сергеевны на тему: «Микроэмульсии на основе лецитина для медицинского применения», представленная на соискание ученой степени кандидата технических наук, является законченной квалификационной работой, по содержанию, форме и актуальности поставленных и решенных задач, совокупности новых научных результатов, в достаточной степени аргументированных, отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, выдвинутым в положении «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденном Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842 (в действующей редакции), а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата технических наук по специальности 02.00.11 – Коллоидная химия.

Официальный оппонент:

доктор химических наук (02.00.11 Коллоидная химия), заслуженный профессор МГУ им. М.В.Ломоносова, профессор кафедры коллоидной химии Химического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

Матвеенко Владимир Николаевич _____

« 04 » 12 2020 г.

119991, Москва, Ленинские горы, д. 1

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Химический факультет.

Телефон: +7 (495) 939-16-71

E-mail: 13121946VNM@gmail.com

Декан химического факультета МГУ им.М.В.Ломоносова,

Член-корреспондент РАН, профессор



С.Н.Калмыков