

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.

Развитие новых подходов создания медицинских препаратов для адресной доставки лекарств на основе наноструктурированных систем является очень важным и интересует широкую общественность во всем мире.

Рассматриваемая диссертационная работа Е.С. Трофимовой «Микроэмульсии на основе лецитина для медицинского применения» посвящена разработке новой микроэмульсионной системы, содержащей биосовместимые компоненты: лецитин в качестве основного ПАВ, олеиновую кислоту в качестве дополнительного ПАВ (соПАВ), воду и масла, пригодные для медицинского применения.

Актуальность работы обусловлена необходимостью разработки новых систем направленного транспорта биологически активных веществ. Перспективными носителями для адресной доставки лекарственных веществ могут выступать самоорганизующиеся наноструктуры на основе лецитина, обладающие такими свойствами как биосовместимость, способность ускорять транспорт через кожу, возможность солубилизации биологически активных веществ с сохранением их активности. Примерами таких систем являются лецитиновые органогели, жидкие кристаллы и микроэмульсии. Из литературных данных известно, что в тройных системах лецитин-масло-вода микроэмульсии не образуются, для их получения необходимо введение соПАВ. Для того чтобы разработать микроэмульсию для медицинского применения, необходимо подобрать биосовместимые и нетоксичные соПАВ и органические растворители. Поэтому целью диссертационной работы является разработка

новой микроэмульсионной системы на основе лецитина для медицинского применения, содержащей биосовместимые компоненты.

В качестве **научной новизны** работы следует отметить, что автором впервые был изучен структурный переход от лецитиновых органогелей к обратной микроэмульсии в присутствии биосовместимого соПАВ – олеиновой кислоты, на фазовой диаграмме системы лецитин – олеиновая кислота – додекан – вода установлена область существования микроэмульсии при соотношении ПАВ:соПАВ = 0,8. Также установлена возможность замены органического растворителя – додекана на смесь биосовместимых масел вазелинового, масла авокадо и масла чайного дерева. В работе методом диализа с помощью модельной системы показано, что скорость переноса водорастворимого красителя из разработанной обратной микроэмульсии выше, чем скорость переноса из обратной эмульсии и жидких кристаллов.

Работа обладает несомненной **практической значимостью**, которая обусловлена тем, что полученные данные и разработанный и запатентованный состав микроэмульсии могут быть использованы для создания ранозаживляющих средств с пролонгированным высвобождением лекарственных веществ. Разработанная микроэмульсия может служить основой для медицинских средств, содержащих как водорастворимые, так и биологически активные вещества.

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 выбранной темы диссертационной работы, сформулирована ее цель, обозначены задачи, решение которых требовалось для достижения поставленной цели, а также отражены научная новизна и практическая значимость работы.

Первая глава диссертации представляет собой обзор литературных данных, в котором подробно рассмотрены наноструктурированные системы в качестве носителей для доставки лекарственных веществ. Приведен анализ

динамики публикаций по выбранной теме исследования, описаны самоорганизующиеся наноструктуры на основе лецитина, основные коллоидно-химические свойства лецитина, особое внимание уделено микроэмульсиям на основе лецитина как носителям для доставки биологически активных веществ.

Во второй главе приведены характеристики используемых реактивов и материалов, приводится описание методик экспериментов: приготовление образцов, определение области существования микроэмульсии, определение основных свойств микроэмульсии, таких как диаметр капель, вязкость, температурная стабильность, электропроводность, солюбилизационная емкость. Также в разделе подробно представлено описание методики диализа, использованной для оценки скорости выделения водорастворимых веществ из различных носителей – микроэмульсии, эмульсии и жидких кристаллов.

В третьей главе диссертационной работы приведены результаты экспериментов и их обсуждение. В первой части главы обоснован выбор олеиновой кислоты в качестве биосовместимого соПАВ.

Во второй части проанализировано влияние олеиновой кислоты на физико-химические свойства системы лецитин – олеиновая кислота – додекан – вода. Показано, что введение олеиновой кислоты в диапазоне мольных соотношений ПАВ:соПАВ от 0,6 до 1,2 приводит к образованию микроэмульсий, обладающих низкой вязкостью, при этом гидродинамический диаметр капель составляет менее 10 нм, межфазное натяжение между водой и раствором лецитина и олеиновой кислоты в додекане достигает сверхнизких значений, значения электропроводности не превышают 1,1 мкСм/см, что характерно для обратной микроэмульсии. 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 третьей части главы показана возможность замены компонентов системы на подходящие для медицинского применения. Так, автором показана возможность использования для получения микроэмульсии фосфолипидного концентрата с низким (22 %) содержанием лецитина, и замена додекана

биосовместимыми органическими растворителями, такими как вазелиновое масло, масло авокадо, эфирное масло чайного дерева.

В следующем разделе описывается разработанный и запатентованный состав микроэмульсии для трансдермальной доставки биологически активных веществ. Определены оптимальные концентрации компонентов и мольное соотношение ПАВ:соПАВ. Определены основные свойства разработанной микроэмульсии: гидродинамический диаметр капле составил 17 ± 2 нм, значения вязкости при низких скоростях сдвига $0,11-0,12$ Па*с. Установлено, что система остается стабильной в пределах $25-45^\circ\text{C}$.

Далее в работе 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 жидкие кристаллы, для микроэмульсии была получена самая высокая скорость переноса 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 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. Не очень понятно, почему авторы выбрали краситель Родамина С для изучения переноса лекарственного препарата, а не используемый для лечения препарат.

2. Для реального применения авторы используют добавки в систему веществ белково-пептидной природы, при этом подробно их состав не описан в работе.

3. Не очень удачным является использование термина скорость высвобождения, лучше скорость переноса.

4. Авторы практически не дают рекомендации по использованию других поверхностно-активных веществ, кроме лецитина, для получения подобных микроэмульсионных систем.

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.

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 солубилизации 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 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 (02.00.02 Аналитическая химия; 02.00.04 Физическая химия), доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории концентрирования ФГБУН Институт геохимии и аналитической химии им. В.И. Вернадского Российской академии наук

Шкинев Валерий Михайлович

« 01 » декабрь 2020 г.

119991, г. Москва, ул. Косыгина, д.19.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт геохимии и аналитической химии им. В.И. Вернадского Российской академии наук

Телефон: +7(499) 939 70 41

E-mail: vshkinev@mail.ru

