

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Нгуен Хю Тунг «Микроэмульсии на основе растительных масел для медицинского применения», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 2.6.6 Нанотехнологии и наноматериалы

В современной фармацевтике большое внимание уделяется разработке новых носителей для доставки биологически активных веществ. Это позволяет повысить эффективность доставки, добиться снижения побочного действия препаратов и оптимизации затрат на производство. Для адресной доставки лекарственных веществ активно исследуются наноструктурированные материалы на основе веществ природного происхождения. В качестве носителя для трансдермальной доставки лекарственных веществ могут служить такие самоорганизующиеся наноструктуры, как микроэмульсии лецитина, поверхностно-активного вещества (ПАВ) природного происхождения, основного липидного компонента биологических мембран

Актуальность темы диссертации. Достоинствами микроэмульсий как самоорганизующихся наноструктур являются простые методы получения и воспроизводимость свойств. Известно, что в тройных системах лецитин – масло – вода существуют обратные мицеллы, а микроэмульсии не образуются. Для получения микроэмульсий лецитина, предназначенных для медицины и косметики, необходимо введение нетоксичных, биосовместимых сопутствующих ПАВ и масел. Для получения микроэмульсий лецитина можно использовать пищевые растительные масла, их преимуществами являются безопасность и доступность. В связи с изложенным выше тема диссертационной работы Нгуен Хю Тунг, посвященной разработке наноструктурированных носителей для доставки биологически активных веществ, а именно микроэмульсий на основе лецитина и растительных масел, **является актуальной.**

Научная новизна диссертационной работы заключается в следующем.

1. Получена и исследована новая микроэмульсионная система лецитин – олеиновая кислота – вазелиновое масло – масло из тропического растения гака (*Momordica cochinchinensis*) – эфирное масло куркумы (*Curcuma longa*) – вода. Определена область существования микроэмульсии, показана линейная зависимость гидродинамического диаметра капель от мольного соотношения воды и лецитина, он изменяется в диапазоне от 3 до 21 нм, показано, что в изученной микроэмульсии присутствует как гидратная (связанная с полярными группами ПАВ), так и объемная (свободная) вода.

2. Показано, что для микроэмульсий с растительными маслами гака, соевого и оливкового максимальная солюбилизационная емкость по воде достигается при соотношении молярных концентраций олеиновой кислоты и лецитина $C_{ол.к}/C_{лец} = 0,4 - 0,6$; для микроэмульсий с кокосовым и подсолнечным маслами ее величина практически не зависит от этого соотношения. Определена область существования микроэмульсии с растительными маслами при $C_{ол.к}/C_{лец} = 0,6$; максимальное содержание воды в микроэмульсиях достигается при концентрации смеси лецитина и олеиновой кислоты 40 - 60%, оно составляет для масел: гака - 13%, соевого - 11%, оливкового - 9%, кокосового - 5%, подсолнечного - 4%. Показано, что гидродинамический диаметр капель микроэмульсий, их вязкость и скорость высвобождения водорастворимого красителя незначительно зависят от типа масла.

Практическая значимость диссертационной работы состоит в следующем.

1. Показано, что для получения обратных микроэмульсий в системах лецитин – олеиновая кислота – вазелиновое масло – растительное масло – эфирное масло – вода, предназначенных для использования в медицине и косметике, можно использовать масло из тропического растения гака (*Momordica cochinchinensis*) в комбинации с эфирным маслом куркумы (*Curcuma longa*).

2. Определены составы микроэмульсий в системах лецитин – олеиновая кислота – вазелиновое масло – растительное масло – эфирное масло куркумы – вода, содержащих растительные масла: гака, соевое, кокосовое, оливковое и подсолнечное, пригодные для использования в медицине и косметике.

3. Показано, что предложенные микроэмульсии имеют низкую скорость высвобождения водорастворимых веществ, что позволяет создавать на их основе препараты с пролонгированным действием.

4. Разработана методика получения микроэмульсий лецитина с растительными маслами в лабораторном масштабе, которая предусматривает использование реактора с лопастной мешалкой и подогревом, в дальнейшем методика может быть легко масштабирована.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа изложена на 134 страницах, включая 32 таблицы и 35 рисунков. Библиографический список насчитывает 135 наименований. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, методической части, результатов и их обсуждения, заключения, списка цитируемой литературы.

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

В первой главе представлен обзор литературных данных по выбранной тематике. Проанализирована динамика публикаций по наноструктурам для адресной доставки лекарственных веществ, 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 – природного, биосовместимого ПАВ. Особое внимание уделено микроэмульсиям на основе лецитина как носителям для доставки биологически активных веществ. Приведены характеристики эфирного масла куркумы, растительных масел гака, кокосового, соевого, подсолнечного и оливкового, описаны примеры их применения в составе медицинских и косметических средств.

Во второй главе представлены характеристики используемых реактивов. Описаны методы и приборы для исследования и анализа полученных систем. Объектами исследования являлись микроэмульсии в системах лецитин – олеиновая кислота – вазелиновое масло – растительное масло – эфирное масло куркумы – вода. Для их получения использовали соевый лецитин (фосфолипидный концентрат, содержание фосфолипидов не менее 97 мас. %) и пищевые растительные масла: гака, соевое, кокосовое, оливковое масло и подсолнечное. Методы исследования микроэмульсий включали определение областей существования, вискозиметрию, кондуктометрию, динамическое светорассеяние, ИК-Фурье спектроскопию и синхронный термический анализ (ТГ-ДСК). Высвобождение водорастворимых веществ из микроэмульсии изучали методом диализа.

В третьей главе представлены полученные экспериментальные данные и их обсуждение, посвященные исследованию микроэмульсий лецитина на основе растительных масел. Показано, что для получения обратных микроэмульсий в системах лецитин – олеиновая кислота – вазелиновое масло – растительное масло – эфирное масло – вода можно использовать масло из тропического растения гака (*Momordica cochinchinensis*) и эфирное масло куркумы (*Curcuma longa*). Гидродинамический диаметр капель микроэмульсий с маслом гака линейно зависит от мольного соотношения воды и лецитина, он изменяется в диапазоне от 3 до 21 нм. Как после нагревания до 60 °С и охлаждения, так и после замораживания при -20 °С и последующего оттаивания размер капель практически не менялся. Методом ИК-Фурье спектроскопии показано, что в изученной микроэмульсии присутствует как гидратная (связанная с полярными группами ПАВ), так и объемная (свободная) вода. Показано, что для микроэмульсий с маслами гака, соевого и оливкового максимальная солюбилизационная емкость по воде достигается при соотношении $C_{\text{ол.к}}/C_{\text{лец}} = 0,4-0,6$; а для

микроэмульсий с кокосовым и подсолнечным маслами она практически не зависит от соотношения $C_{\text{ол.к}}/C_{\text{лец}}$. Определена область существования микроэмульсий с растительными маслами при $C_{\text{ол.к}}/C_{\text{лец}}=0,6$ и массовом соотношении вазелиновое масло/растительное масло, равном 1:1. Максимальное содержание воды в микроэмульсиях составляет для масел: гака - 13%, соевого - 11%, оливкового - 9%, кокосового - 5%, подсолнечного - 4%. Наиболее широкая область существования по воде была у микроэмульсий с маслом гака и соевым, которые имеют наиболее равномерное распределение насыщенных, мононенасыщенных и полиненасыщенных жирнокислотных остатков в составе триглицеридов. Гидродинамический диаметр капель микроэмульсий, их вязкость и скорость высвобождения водорастворимого красителя Родамина С незначительно зависят от типа масла. Изученные микроэмульсии имеют низкую скорость высвобождения водорастворимых веществ: для микроэмульсий, содержащих с 2,5 мас.% воды, за 6 часов диализа в физиологический раствор выделилось примерно 3 % красителя. Для использования в медицине и косметике рекомендованы следующие составы (мас.%): для микроэмульсий, содержащих масла гака, соевое и оливковое: лецитин – 10,0-20,0; вазелиновое масло – 35,8-41,6; растительное масло – 35,8-41,6; олеиновая кислота – 2,3-4,5, эфирное масло куркумы – 4,4-4,5; вода – 2,0-4,0; для микроэмульсий с подсолнечным маслом: лецитин – 15,0-30,0; вазелиновое и подсолнечное масло – по 27,9-38,3; олеиновая кислота – 3,4-6,8, масло куркумы – 4,4-4,5; вода – 2,0-4,0; для микроэмульсий с кокосовым маслом: лецитин – 20,0-30,0; вазелиновое и кокосовое масло – по 27,9-35,8; олеиновая кислота – 4,5-6,8, масло куркумы – 4,4-4,5; вода – 2,0-3,5. Разработана методика получения микроэмульсий лецитина с растительными маслами в лабораторном масштабе. Методика предусматривает использование реактора с лопастной мешалкой и подогревом.

В четвертой главе представлено заключение по работе.

Достоверность полученных экспериментальных результатов обеспечивалась применением комплекса взаимодополняющих современных физико-химических методов исследования, реализованных с использованием современного сертифицированного оборудования, воспроизводимостью полученных экспериментальных данных и согласием с литературными данными. Научно-квалификационная работа выполнена на высоком научном уровне.

Степень завершенности и качество оформления диссертации

Диссертация Нгуен Хю Тунг представляет собой завершенную научно-исследовательскую работу, которая посвящена разработке наноструктурированных жидких сред, предназначенных для применения в качестве основы медицинских и косметических средств – микроэмульсий в

системах лецитин – олеиновая кислота – вазелиновое масло – растительное масло – эфирное масло куркумы – вода, где в качестве растительных масел использованы масло тропического растения гака, кокосовое, соевое, оливковое и подсолнечное масла. Текст диссертации написан грамотно, работа оформлена в соответствии с требованиями Положения о порядке присуждения ученых степеней в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева».

Подтверждение публикации основных результатов диссертации в научных изданиях

По материалам исследований, обобщенных автором в диссертации, опубликовано 13 научных работ, в том числе 3 статьи, индексируемые в международных базах данных WoS, Scopus, и 10 в сборниках научных трудов и докладов на всероссийских и международных конференциях.

Соответствие автореферата основным положениям и выводам диссертации

В представленном соискателем автореферате достаточно полно раскрыто основное содержание диссертационной работы, при одновременном сохранении ее структурной организации.

Замечания и вопросы по диссертационной работе

1. В литературном обзоре избыточное внимание уделено составу, свойствам и применению в медицине растительных масел (масло гака, кокоса, соевое, оливковое и подсолнечное), 11 страниц из 51. Возможно, было бы лучше перенести эти сведения в главу 2, посвященную описанию реактивов, материалов и методов.
2. В разделе 3.2.6 приводятся результаты исследования методом синхронного термического анализа трех образцов микроэмульсий с различными маслами. Разве не очевидно было, что они будут одинаковыми?
3. В таблице 28 «Сравнение свойств масел и микроэмульсий на их основе» (стр. 110) приводятся данные по плотности, вязкости и коэффициенту преломления использованных масел. При этом не обосновано, почему приведены именно эти свойства масел и не объясняется, как они могут влиять на свойства микроэмульсий.
4. Во введении написано: «Для получения микроэмульсий лецитина можно использовать пищевые растительные масла, их преимуществами являются безопасность и низкая стоимость». Однако в работе нигде не приведено сведений о стоимости использованных

растительных масел, особенно не таких распространенных, как оливковое и подсолнечное.

Сделанные замечания не являются принципиальными и не умаляют общего положительного впечатления от рассматриваемой диссертационной работы.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты, полученные в диссертационной работе, могут быть рекомендованы для изучения и внедрения в организациях, занимающихся разработкой наноструктурированных носителей для доставки биологически активных веществ и созданием медицинских и косметических средств на их основе, таких как Химический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Казанский национальный исследовательский технологический университет, Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича, Институт органической и физической химии имени А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение Федерального исследовательского центра «Казанский научный центр Российской академии наук», Институт элементоорганических соединений имени А.Н. Несмеянова РАН, Институт биоорганической химии имени М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Завод экологической техники и экопитания "ДИОД", ООО «Нанолек» и других.

Заключение

По своему содержанию диссертационная работа Нгуен Хю Тунг соответствует паспорту научной специальности 2.6.6. Нанотехнологии и наноматериалы в части п. 3.1 «Экспериментальные исследования процессов получения и технологии наноматериалов, формирования наноструктур на подложках, синтеза порошков наноразмерных простых и сложных оксидов, солей и других соединений, металлов и сплавов, в том числе редких и платиновых металлов» и п. 3.3 «Исследование фазовых равновесий и поверхностных явлений в наноматериалах».

Диссертация Нгуен Хю Тунг представляет собой научно-квалификационную работу, которая посвящена разработке наноструктурированных жидких сред, предназначенных для применения в качестве основы медицинских и косметических средств, а именно микроэмульсий в системах лецитин – олеиновая кислота – вазелиновое масло – растительное масло – эфирное масло куркумы – вода, где в качестве

растительных масел использованы масло тропического растения гака, кокосовое, соевое, оливковое и подсолнечное масла.

По актуальности, научной новизне, практической значимости диссертация соответствует требованиям Положения о порядке присуждения ученых степеней в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Нгуен Хю Тунг, заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата химических наук по специальности 2.6.6. Нанотехнологии и наноматериалы.

Официальный оппонент:

доктор химических наук (специальности (02.00.02 Аналитическая химия; 02.00.04 Физическая химия), доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории концентрирования Федерального государственного бюджетного учреждения науки Ордена Ленина и Ордена Октябрьской Революции Института геохимии и аналитической химии им. В.И. Вернадского Российской академии наук (ГЕОХИ РАН)

Шкинев Валерий Михайлович

«09» июля 2024 г.



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

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

Телефон: +7(499) 939 70 41

E-mail: vshkinev@mail.ru