

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу

Мищенко Екатерины Валерьевны

на тему «Разработка способов получения и изучение свойств липидных наночастиц для доставки лекарственных соединений», представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности

2.6.6. Нанотехнологии и наноматериалы.

Изучение самоорганизующихся наноструктур поверхностно-активных веществ (ПАВ) пользуется широким вниманием в современной научной литературе. Список существующих и возможных областей применения очень широк.

В медицине они применяются для адресной доставки лекарственных веществ, при создании косметических средств, при разделении веществ в аналитической химии, в процессах жидкостной экстракции неорганических и органических веществ.

Наноэмульсии (НЭ) и твёрдые липидные наночастицы (ТЛН) являются перспективными системами для доставки лекарственных соединений. **Актуальной задачей** является разработка и исследование устойчивых НЭ и ТЛН, предназначенных для доставки лекарственных соединений.

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части, раздела с результатами экспериментальных исследований и их обсуждением, заключения и списка цитируемой литературы. Материалы изложены на 161 странице, содержит 67 рисунок и 21 таблиц, введение, 3 главы, заключение и список используемых источников (188 наименований).

Во введении обоснована актуальность темы диссертации и степень ее разработанности, сформулированы цель и задачи исследования. Также представлены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология и методы исследования, положения, выносимые на

защиту. Приведены сведения, которые подтверждают достоверность полученных результатов и личный вклад автора, указано число публикаций и описана структура диссертации.

В литературном обзоре приведен достаточно полный материал, посвященный общим представлениям о НЭ и ТЛН и методах их получения. Рассмотрены методы получения липидных наночастиц, а также процессы, приводящие к расслаиванию НЭ и дестабилизации суспензии ТЛН. Приведены области их применения, в частности, применение в медицине.

В экспериментальной части описаны использованные в работе химические соединения. Затем подробно рассмотрены методики проведения и аппаратного оформления процессов получения и исследования НЭ и ТЛН, методами динамического рассеяния света, просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ) и крио-ПЭМ, оптическими методами, методом дифференциально-сканирующей калориметрии (ДСК) и микрокалориметрии. Содержание данного раздела позволяет считать, что полученные автором данными являются достоверными.

Основные результаты и их обсуждение представлены в третьем разделе диссертации. Первая часть третьей главы посвящена изучению влияния полярности липидного ядра и типа ПАВ на устойчивость НЭ и дисперсий ТЛН.

Наиболее устойчивыми к агрегации и седиментации в течение 30 сут являлись НЭ с дисперсной фазой, состоящей из парафинового масла или олеиновой кислоты, стабилизированные смесью ПАВ Tween 60 и Span 60, суммарной концентрацией 12,5 об.%. Данные системы показали устойчивость к агрегации при нагревании, при температуре выше температуры плавления оболочки ПАВ. При стабилизации смесью ПАВ Tween 80 и Span 80 происходило образование капель с бимодальным распределением по размерам с последующей коагуляцией.

Наиболее устойчивыми к агрегации и седиментации являлись ТЛН из стеариновой кислоты или парафина, стабилизированные смесью ПАВ

Tween 60 и Span 60, суммарной концентрацией 15,0 об.%. ТЛН стабилизированные смесью ПАВ Tween 80 и Span 80 были не устойчивы и агрегировали в течение 4 сут.

В следующей части третьего раздела изучено термическое поведение НЭ и ТЛН. Исходя из термограмм плавления, было сделано предположение о строении капель дисперсной фазы НЭ и ТЛН. Было показано, что НЭ состоят из жидкого ядра из парафинового масла или олеиновой кислоты и твердой оболочки, образованной ПАВ: Tween 60 и Span 60. При этом после получения ТЛН на стеариновой кислоте состоят из липидного ядра, образованного переохлажденным расплавом стеариновой кислоты, и покрыты твердообразным адсорбционным слоем ПАВ с небольшими включениями стеариновой кислоты. ТЛН из парафина состоят из парафинового ядра и твердой оболочки смеси ПАВ Tween 60 и Span 60.

Определены температурные характеристики НЭ и ТЛН с инкапсулированными лекарственными соединениями доксорубицином и тимохиноном. На основании этих данных был сделан вывод, что данные лекарственные соединения могут встраиваться в адсорбционный слой ПАВ во время получения липидных наночастиц.

В работе также изучены потенциальные области применения липидных наночастиц. Были исследованы эффективности накопления и локализации НЭ и ТЛН в раковых клетках *in vitro*. Была проведена оценка цитотоксичности НЭ и ТЛН ненагруженных и нагруженных лекарственными соединениями доксорубицином и тимохиноном на раковых клеточных линиях. Показано, что ненагруженные НЭ и ТЛН проявляют низкую цитотоксичность. Цитотоксичность нагруженных лекарственными соединениями липидных наночастиц резко возрастает.

Проведено исследование противовоспалительной активности НЭ, содержащих индометацин и модифицированных катионогенными ПАВ. Получены устойчивые к агрегации и седиментации в течение более 20 суток НЭ с дисперсной фазой из олеиновой кислоты, стабилизированные смесью

ПАВ Tween 80 и Span 80 с добавлением 1 масс.% ЦТАБ или УР-16. Показано, что процесс диффузии индометацина во внешний фосфатный буферный раствор из диализного мешка инкапсулированного в НЭ протекал значительно медленнее, чем при использовании раствора индометацина. Исследована противовоспалительная активность НЭ с инкапсулированным индометацином. Таким образом показано, что НЭ и ТЛН могут быть использованы как системы доставки разных типов ЛС.

В качестве альтернативного применения ТЛН были получены аналоги темперных красок на основе дисперсий из пчелиного воска и минеральных пигментов. С помощью гелеобразователя Carbopol 940 были получены устойчивые к седиментации дисперсии ТЛН.

В заключении приведены достаточно полные и обоснованные выводы по проведенным исследованиям, а также представлены перспективы их дальнейшего развития. Д

Список литературы оформлен в соответствии с требованиями и содержит в себе актуальные российские и зарубежные источники.

Таким образом, диссертационная работа Мищенко Е.В. представляет высококвалифицированное систематическое исследование, в котором на высоком методическом уровне изучены методы получения, свойства и применения НЭ и ТЛН. Разработанные составы, изученные условия получения, а также возможное применение для доставки лекарственных соединений НЭ и дисперсий ТЛН имеют **научную новизну** и несомненную **практическую значимость**.

Основные результаты работы опубликованы в 17 печатных работах, в том числе в 3 статьях в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Российской Федерации и индексируемых в системах цитирования Web of Science и Scopus, и тезисах семи докладов на научных конференциях.

Автореферат и опубликованные работы автора полностью отражают содержание диссертации.

По диссертационной работе имеются следующие рекомендации и замечания:

1. Доставка лекарственных соединений к больным органам имеет довольно сложный путь. Он включает много различных процессов, в частности при инвазивном введении лекарств важно взаимодействие с компонентами крови, а при резорбтивном введении способность преодолеть кожные поверхности без потерь лекарственных средств. Изучались ли данные взаимодействия НЭ и ТЛН на системы доставки разных типов ЛС?
2. Автор изучал устойчивость систем в основном при 25,5. Хотя доставка лекарств проводится при нормальной температуре тела. Подробно изучалась устойчивость при данной температуре?
3. В работе рассмотрено влияние лекарственных соединений на межфазное натяжение, однако не приведено влияние инкапсулирования лекарственных соединений на размер получаемых частиц.

Указанные выше замечания не являются принципиальными и в определенной части носят дискуссионный характер.

Считаю, что диссертационная работа Мищенко Екатерины Валерьевны «Разработка способов получения и изучение свойств липидных наночастиц для доставки лекарственных соединений» является завершённым научным исследованием, по своей актуальности, научной новизне, объёму и практической значимости полученных результатов соответствует требованиям, установленным Положением о порядке присуждения степеней в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева», утверждённым приказом ректора №1523с от 17.09.2021 г., предъявляемым к диссертационным работам на соискание

ученой степени кандидата наук, и соответствует паспорту специальности 2.6.6 нанотехнологии и наноматериалы, а ее автор Мищенко Екатерина Валерьевна достойна присуждения степени кандидата химических наук по специальности 2.6.10 нанотехнологии и наноматериалы.

Официальный оппонент, доктор химических наук

(докторская диссертация по специальности 02.00.04 Физическая химия и 02.00.02 Аналитическая химия), 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

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

Телефон +7(916)0418974

e-mail: vshkinev@mail.ru

Подпись руководителя
удостоверен
департамент
ГЕОХИ РАН



Валерия Михайловича
Шкинев В.М.

11.08.2023 г.