

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Федерального государственного  
бюджетного учреждения науки «Институт  
элементоорганических соединений им. А. Н.  
Несмеянова Российской академии наук»,  
чл.-корр. РАН, доктор химических наук,  
профессор

ТРИФОНОВ АЛЕКСАНДР АНАТОЛЬЕВИЧ

«10» июля 2024 г.

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертацию 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.

Одним из актуальных направлений современной фармацевтики является разработка новых наноразмерных носителей биологически активных веществ. Для создания таких носителей могут применяться наноструктурированные материалы на основе веществ природного происхождения. В качестве носителя для трансдермальной доставки лекарственных веществ могут служить такие самоорганизующиеся наноструктурированные жидкие среды, как микроэмульсии лецитина. Достоинствами микроэмульсий как самоорганизующихся наноструктур являются простые методы получения, воспроизводимость свойств и возможность длительного хранения. Лецитин – это поверхностно-активное вещество природного происхождения, основной липидный компонент биологических мембран. Для получения микроэмульсий лецитина можно использовать пищевые растительные масла, их преимуществами являются безопасность и низкая стоимость. Это позволяет считать тему диссертационной работы Нгуен Хю Тунг, посвященную разработке микроэмульсий в системах лецитин – олеиновая кислота – вазелиновое масло – растительное масло – эфирное масло – вода, актуальной. Научная новизна диссертационной работы состоит 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 при соотношении молярных концентраций  $C_{ол.к}/C_{лец} = 0,6$  и массовом соотношении вазелиновое масло:масло гака, равном 1:1. Гидродинамический диаметр капель обратных микроэмульсий с маслом гака линейно зависит от параметра  $W$  (молярного соотношения воды и лецитина), он изменяется в диапазоне от 3 до 21 нм. Методом ИК-Фурье спектроскопии 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 сольubilизационная емкость по воде достигается при соотношении  $C_{ол.к}/C_{лец} = 0,4 - 0,6$ ; для микроэмульсий с кокосовым и подсолнечным маслами ее величина практически не зависит от соотношения  $C_{ол.к}/C_{лец}$ . 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%.

3. Сопоставление свойств растительных масел и свойств микроэмульсий, полученных на их основе, показало, что гидродинамический диаметр капель микроэмульсий, их вязкость и скорость высвобождения водорастворимого красителя незначительно зависят от типа масла, в то время как наиболее широкая область существования по воде была у микроэмульсий на основе растительных масел с наиболее равномерным распределением насыщенных, мононенасыщенных и полиненасыщенных жирнокислотных остатков в составе триглицеридов. Практическая значимость работы следующая:

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*) и эфирное масло 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: для микроэмульсий, содержащих с 2,5 мас.% воды, за 6 часов диализа в физиологический раствор выделилось примерно 3 % Родамина С. Это позволяет создавать на их основе препараты с пролонгированным действием.

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

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** «Литературный обзор» представлен обзор литературных данных по теме исследования. Проанализирована динамика научных публикаций по применению наноструктур для адресной доставки лекарственных веществ, описаны наноструктурированные системы с участием поверхностно – активных веществ, такие как мицеллы, липосомы, микроэмульсии, лиотропные жидкие кристаллы, и их применение для доставки биологически активных веществ, рассмотрены коллоидно-химические свойства лецитина – биосовместимого ПАВ природного происхождения. Особое внимание уделено микроэмульсиям на основе лецитина как носителям 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** «Методики экспериментов и анализов» приведены характеристики использованных в работе реактивов и 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 «Результаты и обсуждение»** представлены полученные экспериментальные данные и их обсуждение, посвященные исследованию микроэмульсий лецитина на основе растительных масел.

В работе изучены свойства новой микроэмульсии лецитина, содержащей эфирное масло куркумы (*Curcuma longa*) и растительное масло гака (*Momordica cochinchinensis*). Установлено, что для получения обратной микроэмульсии в системе лецитин – олеиновая кислота – вазелиновое масло – масло авокадо – эфирное масло – вода с размером капель порядка 20 нм можно использовать эфирное масло куркумы. Замена эфирного масла чайного дерева в разработанной ранее микроэмульсии на эфирное масло куркумы не привела к существенному изменению свойств микроэмульсии. Показано, что для получения обратных микроэмульсий в системах лецитин – олеиновая кислота – вазелиновое масло – растительное масло – эфирное масло – вода можно использовать комбинацию масла из тропического растения гака с эфирным маслом куркумы, оба этих масла обладают антиоксидантными свойствами. Определена область существования микроэмульсий в указанной системе при соотношении молярных концентраций олеиновой кислоты и лецитина  $C_{ол.к}/C_{лец}=0,6$  и массовом соотношении вазелиновое масло : растительное масло 1:1. 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.

Исследованы свойства микроэмульсий, содержащих эфирное масло куркумы в комбинации не только с маслом гака, но и другими пищевыми растительными маслами: соевым, кокосовым, оливковым или подсолнечным, проведено сравнение свойств этих микроэмульсий. Показано, что для микроэмульсий с маслами гака, соевого и оливкового максимальная солюбилизационная емкость по воде достигается при соотношении  $C_{ол.к}/C_{лец} = 0,4-0,6$ ; а для микроэмульсий с кокосовым и подсолнечным маслами она практически не зависит от соотношения  $C_{ол.к}/C_{лец}$ . Определена область существования микроэмульсий с растительными маслами при  $C_{ол.к}/C_{лец}=0,6$  и массовом соотношении вазелиновое масло : растительное масло, равном 1:1. Максимальное содержание воды в микроэмуль-

сиях 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.

На основе полученных результатов для использования в медицине и косметике были рекомендованы следующие составы микроэмульсий (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.

Была разработана методика получения микроэмульсий лецитина с растительными маслами в лабораторном масштабе (разовое получение 100 г образца). Методика предусматривает использование реактора с лопастной мешалкой и подогревом. Чтобы облегчить масштабирование разработанной методики, был рассчитан критерий Рейнольдса для перемешивания лопастной мешалкой, он составил 1120 (переходный режим). Показано, что при использовании соевого лецитина, полученного от различных производителей, свойства микроэмульсий, такие как солюбилизационная емкость по воде, вязкость и гидродинамический диаметр капель, меняются незначительно.

**В четвертой главе** представлено заключение по работе.

В качестве вопросов и **замечаний** по диссертации можно отметить следующее.

1. Было бы полезно сопоставить данные по максимальному содержанию воды в микроэмульсиях с различными маслами (раздел 3.2.3) с данными по растворимости воды в этих маслах. Возможно, это помогло бы объяснить полученные результаты.

2. В разделе 3.2.6 описаны результаты синхронного термического анализа (ТГ-ДСК) микроэмульсий с различными маслами. Какой эффект ожидал автор увидеть? Есть ли литературные данные о возможных фазовых переходах и химических реакциях при нагревании микроэмульсий лецитина от комнатной температуры до 125 °С?
3. В разделе 3.2.8 нет объяснения или даже предположения, почему для микроэмульсий, содержащих 2,5 мас.% воды скорость высвобождения красителя Родамина С была в 2,8 раза выше, чем для микроэмульсий, содержащих 1,25 мас.% воды.
4. В тексте диссертации было бы желательно обсудить, какие именно биологически активные вещества предполагается вводить в разработанные микроэмульсии. Какие у них должны быть физико-химические свойства? Можно ли вводить полимерные молекулы?
5. В таблице 2 (стр. 19-20) «Количество научных публикаций по наноматериалам для адресной доставки лекарственных веществ за 2013-2023 годы» в столбце «сумма научных публикаций» числа указаны с точностью до десятых долей, например 81714,0. Разве бывает дробное число статей?

Сделанные замечания не носят принципиальный характер и не влияют на общую положительную оценку данной диссертационной работы, выполненной на высоком научном и экспериментальном уровне.

**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; выводы согласуются с общепринятыми теоретическими положениями. Результаты работы прошли апробацию на международных и всероссийских конференциях, а также при рецензировании статей, опубликованных в научных журналах.

Результаты работы могут быть **рекомендованы** для изучения и внедрения в научных и образовательных организациях, занимающихся исследованием и разработкой наноструктурированных носителей для доставки биологически активных веществ и созданием медицинских и косметических средств на их основе, таких как РХТУ им. Д.И. Менделеева, Химический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова, Национальный исследовательский технологический университет «МИСИС», Казанский национальный исследовательский

технологический университет, Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича, Федеральный научный центр пищевых систем им. В.М. Горбатова РАН, Институт физической химии и электрохимии имени А.Н. Фрумкина РАН, Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение Федерального исследовательского центра «Казанский научный центр Российской академии наук».

Автореферат отражает основное содержание диссертации. Результаты работы представлены в 13 опубликованных научных работах, в том числе в 3 публикациях в изданиях, индексируемых в международных базах данных Scopus/WoS.

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».

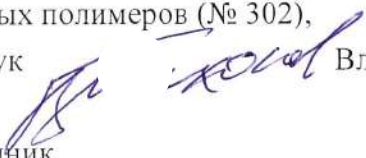
Диссертация Нгуен Хю Тунг представляет собой научно-квалификационную работу, в которой изложены сведения о наноструктурированных жидких средах – микроэмульсиях в системах лецитин – олеиновая кислота – вазелиновое масло – растительное масло – эфирное масло куркумы – вода, где в качестве растительных масел использованы масло тропического растения гака (*Momordica cochinchinensis*), кокосовое, соевое, оливковое и подсолнечное масла, предназначенных для применения в качестве основы медицинских и косметических средств.


По актуальности, научной новизне и 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.

Отзыв на кандидатскую диссертацию Нгуен Хю Тунг был рассмотрен и одобрен на расширенном заседании Лаборатории гетероцепных полимеров (№

302) Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова Российской академии наук» (протокол № 4 от 09 июля 2024 год)

Отзыв составили:

ведущий научный сотрудник,  
временно исполняющий обязанности заведующего  
Лаборатории гетероцепных полимеров (№ 302),  
кандидат химических наук  Владимир Евгеньевич Тихонов

ведущий научный сотрудник  
Лаборатории стереохимии  
сорбционных процессов (№ 314),  
доктор химических наук  Ирина Анатольевна Хотина

Информация об организации:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН)

Индекс, почтовый адрес: 119334, Москва, ул. Вавилова, д. 28, стр. 1

Рабочий e-mail, рабочий телефон: larina@ineos.ac.ru, +7 (499) 135-92-02

Отзыв составили: кандидат химических наук Тихонов Владимир Евгеньевич (wladtjion@mail.ru) и доктор химических наук Хотина Ирина Анатольевна (khotina@ineos.ac.ru)

Подписи кандидата химических наук, ведущего научного сотрудника, временно исполняющего обязанности заведующего лабораторией гетероцепных полимеров Тихонова Владимира Евгеньевича и доктора химических наук, ведущего научного сотрудника стереохимии сорбционных процессов Хотиной Ирины Анатольевны

у д о с т о в е р я ю

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова Российской академии наук, кандидат химических наук



Елена Николаевна Гулакова