



И.В. Ломоносов

2022 г.

## ОТЗЫВ

ведущей организации, Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института проблем химической физики Российской академии наук, на диссертацию Мурашовой Натальи Михайловны «Самоорганизующиеся структуры ди-(2-этилгексил)фосфата натрия и лецитина в системах «вода – масло – ПАВ» и функциональные наноматериалы на их основе», представленную на соискание учёной степени доктора химических наук по специальности 1.4.10 (02.00.11) – Коллоидная химия

### 1 Актуальность темы исследования

Микрогетерогенные термодинамически стабильные жидкости на основе поверхностно-активных веществ, то есть микроэмульсии, жидкие кристаллы и т.п., могут обладать различными свойствами, интересными для приложений. Например, в них могут одновременно растворяться полярные и неполярные вещества, а их реологические свойства могут сильно меняться под воздействием внешних факторов или в результате небольшого изменения состава. Для приготовления таких систем могут использоваться различные полярные и неполярные растворители, различные поверхностно-активные вещества и добавки. Количество возможных комбинаций настолько велико, что фронт работ в этой области ещё долго не будет исчерпан.

В рассматриваемой диссертационной работе можно выделить два направления исследований. Первое направление связано с изучением микроэмульсий на основе ди-(2-этилгексил)фосфата натрия (Д2ЭГФNa), а также их применением для выщелачивания цветных металлов из оксидного сырья. Известно, что по мере добычи полезных ископаемых, запасы легко доступных месторождений истощаются и возникает необходимость в разработке эффективных подходов к извлечению металлов из различных руд и отвалов. Эта тема давно и успешно развивается: в настоящее время предложено и используется на практике множество способов переработки сырья с использованием различных водных растворов. Однако предлагаемый в данной работе микроэмульсионный метод является новым и гипотетически может найти свою нишу в металлургии.

Второе направление исследований связано с изучением обратных микроэмульсий и органогелей на основе лецитина (под органогелем здесь



понимается неполярная жидкость, в которой растворены переплетённые цилиндрические обратные мицеллы). С одной стороны, это имеет фундаментальное значение, связанное с установлением фазовых диаграмм соответствующих систем. С другой стороны, проведённые исследования позволили разработать специальные растворы, пригодные в качестве основы для медицинских мазей.

## **2 Содержание диссертации**

Диссертация состоит из введения, шести глав, заключения, списка обозначений, списка литературы и одного приложения: общим объёмом примерно 600 тысяч знаков на 380 страницах. Во введении обсуждаются актуальность, цель, задачи, новизна, значимость, методология, выводы, достоверность, апробация и публикации работы.

В первой главе приведён анализ литературы по применению самоорганизующихся структур на основе поверхностно-активных веществ в различных химических приложениях: синтез наночастиц, катализ, экстракция, полимеризация, электроосаждение. Кроме того, в этой главе анализируется литература по применению этих структур, а также наночастиц, для адресной доставки лекарственных веществ. Отличительной особенностью этих литературных обзоров является активное использование отслеживания динамики публикационной активности по различным темам с использованием глобальных баз данных научных публикаций.

Во второй главе обсуждается выбор основных объектов и методов исследования. Основными объектами являлись лецитин и ди-(2-этилгексил)фосфорная кислота (Д2ЭГФК). Важность первого объекта обосновывается его биологической природой, а важность второго – широтой его применения в гидрометаллургии. Основными методами являлись вискозиметрия, кондуктометрия, поляризационная микроскопия, динамическое светорассеяние, ИК-спектроскопия, дифференциальная сканирующая калориметрия, термогравиметрический анализ, спектрофотометрия, атомно-абсорбционная спектроскопия, измерение межфазного натяжения.

В третьей главе обсуждается влияние добавок экстрагентов на свойства микроэмульсий на основе Д2ЭГФNa. Глава состоит из нескольких параграфов. В первом параграфе даётся литературный обзор экстракции металлов с помощью самоорганизующихся структур на основе поверхностно-активных веществ в присутствии экстрагента Д2ЭГФК. Во-втором параграфе рассматривается микроэмульсия на основе Д2ЭГФNa в отсутствие экстрагента. Здесь обсуждается полученная диссертантом фазовая диаграмма этой системы. В двух следующих трёх параграфах обсуждается влияние на эту микроэмульсию добавок трибутилфосфата и Д2ЭГФК, а также температуры. Эти параграфы являются изложением результатов, полученных диссертантом. Кроме того, в них имеется сопоставление этих результатов с тем, что известно в литературе.



В четвёртой главе обсуждаются полученные диссертантом результаты по выщелачиванию металлов с помощью экстрагент-содержащих микроэмульсий на основе Д2ЭГФNa. В начале дано общее описание метода. Затем продемонстрировано его использование для извлечения меди из модельной системы, состоящей из порошка CuO, а также для извлечения меди, кобальта, никеля и железа из окисленного кобальто-медного концентрата.

В пятой главе обсуждаются микроэмульсии в системах с лецитином и олеиновой кислотой. В первом параграфе этой главы приводится литературный обзор работ по микроэмульсиям лецитина и возможностям их применения. Последующие параграфы описывают результаты диссертанта. Во втором параграфе обсуждается влияние олеиновой кислоты на микроэмульсию на основе лецитина. В третьем параграфе обсуждается использование микроэмульсии в системах с лецитином и олеиновой кислотой для создания основы для медицинских мазей. Здесь же описывается тестирование разработанных составов на подопытных животных (эти опыты проводились совместно с соответствующими специалистами-биологами).

В шестой главе обсуждаются лецитиновые органогели и жидкие кристаллы в качестве основ для медицинских мазей. В первом параграфе дан обзор литературы по лецитиновым органогелям и описываются результаты диссертанта по лецитиновым органогелям в вазелиновом масле для медицинского применения. Дана характеристика изучаемых систем различными физическими методами: вискозиметрией, динамическим светорассеянием, поляризационной микроскопией. Приведены фазовые диаграммы. Кроме того, описываются результаты исследований разработанного органогеля на подопытных животных. Второй параграф посвящён жидкокристаллическим фазам лецитина. В начале дан обзор литературы таких систем. Затем приводится описание собственных результатов диссертанта по изучению области существования, солубилизационной ёмкости и реологическим свойствам жидких кристаллов в системах лецитин/вазелиновое масло/вода. Далее описывается изучение жидких кристаллов в системах лецитин/растительное жирное масло/эфирное масло/вода. Вначале описываются результаты физических измерений, а затем – результаты испытания разработанной мази на подопытных животных.

В приложении к диссертации приведено описание методики проведения студенческой лабораторной работы, разработанной диссертантом по одной из тем диссертации.

### **3 Основные научные результаты**

Полученные в работе результаты можно разделить на две большие группы: те, что относятся к микроэмульсионному выщелачиванию металлов, и те, что относятся к разработке основ для медицинских мазей.

Рассмотрим первую группу результатов. В ней можно выделить две части: фундаментальную, касающуюся фазовых диаграмм и свойств микроэмульсий, и прикладную.



Получена фазовая диаграмма системы Д2ЭГФNa/декан/вода (при 20 °С). Аналогичные данные получены при замене декана на смесь равных объёмов декана с гексаном.

Исследовано влияние добавок Д2ЭГФК на область существования микроэмульсии в системе Д2ЭГФNa/декан/вода (при 20 °С). Обнаружено, что с увеличением содержания воды, возрастают проводимость микроэмульсии и наблюдаемый гидродинамический размер микроэмульсионных капель. Эффект зависит от содержания Д2ЭГФК. Те же исследования были проведены при замене декана керосином.

Для системы Д2ЭГФNa/трибутилфосфат/керосин/вода при 20 °С получена фазовая диаграмма и данные по проводимости и гидродинамическому диаметру.

Получена температурная зависимость максимального содержания воды в системах Д2ЭГФNa/Д2ЭГФК/керосин/вода и Д2ЭГФNa/трибутилфосфат/керосин/вода. Кроме того, для первой из этих систем получены данные по электропроводности при различных температурах и содержаниях воды.

На основе полученных данных сформулированы рекомендации по составам микроэмульсий для выщелачивания металлов. Предложена технологическая схема микроэмульсионного выщелачивания.

Предложенный метод выщелачивания продемонстрирован на примере извлечения меди из порошка CuO и кобальта, меди, железа и никеля из окисленного кобальто-медного концентрата.

Рассмотрим вторую группу результатов. Здесь можно выделить три части: об обратных микроэмульсиях, об органогелях и о жидких кристаллах. Каждая из этих трёх частей состоит, в свою очередь, из фундаментальной и прикладной частей.

Измерена граница максимального содержания воды в системе лецитин/олеиновая кислота/додекан/вода в зависимости от соотношения поверхностно-активных веществ. Для этой системы была определена вязкость в зависимости от скорости сдвига. Факт образования микроэмульсии был подтверждён наблюдением сверхнизких значений межфазного натяжения. Получена фазовая диаграмма системы лецитин/олеиновая кислота/додекан/вода. На этой диаграмме наблюдались области обратной микроэмульсии и органогеля, что подтверждалось измерениями вязкости, гидродинамического диаметра и проводимости. Органогели наблюдались при низкой концентрации олеиновой кислоты, а обратные микроэмульсии – при высокой. Эти результаты были получены для лецитина высокой степени очистки, который имеет высокую стоимость.

Полученные результаты по растворам очищенного лецитина были использованы как теоретический фундамент для создания основ для медицинских мазей. При этом были решены задачи замены дорогого высокочистого лецитина на менее чистые, но коммерчески более разумные варианты. Также был проработан вопрос о замене додекана биологически более приемлемыми вариантами: вазелиновое масло, масло авокадо, масло



чайного дерева или их смеси. Для предлагаемых композиций были проведены физические измерения, аналогичные проведенным для растворов чистого лецитина. Также были проведены измерения солубилизационной способности этих систем для некоторых модельных лекарственных препаратов. Методом диализа была исследована скорость высвобождения лекарственных препаратов из разработанных композиций.

На основе полученных микроэмульсий лецитина были сделаны ранозаживляющие мази, которые затем были протестированы на подопытных животных, показав высокую эффективность.

Исследовано образование лецитиновых органогелей в системах на основе соевого лецитина невысокой степени очистки с алифатическими углеводородами в качестве растворителя. На основе полученных данных было предложено получать органогели из лецитина с низкой степенью очистки и вазелинового масла. Измерены соответствующие фазовые диаграммы и проведены реологические измерения. Предложен и запатентован конкретный состав лецитинового органогеля в вазелиновом масле для медицинского применения.

Изучены жидкие кристаллы в системе лецитин/масло/вода. На основе полученных данных была разработана жидкокристаллическая композиция для медицины на основе фосфолипидного концентрата. Разработанная композиция была охарактеризована физическими методами и апробирована на подопытных животных.

#### **4 Новизна полученных результатов**

Все основные результаты диссертации впервые опубликованы в работах диссертанта, то есть являются новыми.

#### **5 Достоверность полученных результатов**

Полученные основные результаты являются достоверными, поскольку получены с использованием широкого набора физических методов, характеризующих изучаемые системы с разных сторон, и таким образом сводящих вероятность неверной интерпретации опытов к минимуму.

#### **6 Теоретическая и практическая значимость**

Теоретическая значимость работы состоит в получении экспериментальных данных по строению и свойствам ряда наноструктурированных растворов на основе поверхностно-активных веществ. Эти данные могут быть использованы для построения каких-то теоретических моделей подобных систем или как основа для дальнейших экспериментальных исследований. Практическая значимость работы состоит в том, что предложены и протестированы конкретные составы растворов для микроэмульсионного выщелачивания металлов и для медицинских мазей.



## 7 Личный вклад автора

На основе анализа публикаций по этой диссертации можно сделать вывод, что вклад автора в основные результаты является решающим.

## 8 Рекомендации по использованию результатов диссертации

Разработанные диссертантом наноструктурированные материалы для трансдермальной доставки лекарственных веществ могут быть использованы для создания медицинских мазей. Предложенный диссертантом микроэмульсионный метод выщелачивания может быть альтернативой существующим методам.

## 9 Вопросы и замечания

1. На странице 99 диссертации написано: «Более широкая область существования микроэмульсии в керосине и гексане по сравнению с деканом объясняется большей диэлектрической проницаемостью и большей растворимостью воды в них». Диэлектрическая проницаемость чего и растворимость в чём тут имеются в виду?

2. На странице 105 диссертации написано: «Во всех исследованных микроэмульсиях при повышении  $W$  от 4 до 7 происходит увеличение электропроводности на 1–2 порядка, а при  $W > 10$  наблюдается незначительный рост электропроводности. Подобная зависимость электропроводности микроэмульсии от концентрации воды наблюдается при явлении перколяции электропроводности – процесса образования динамических агрегатов из отдельных капель по всему объёму обратной микроэмульсии, при котором облегчается перенос зарядов между каплями». Возможно альтернативное объяснение: за счёт флуктуаций капли могут приобретать заряд; необходимая для этого энергия падает с ростом размера капель; в соответствии с распределением Больцмана, чем ниже энергия, тем больше заряженных капель; чем больше заряженных капель, тем выше проводимость. Эта модель предложена в работе [H.-F. Eicke, M. Borkovec, and V. Das-Gupta. Conductivity of water-in-oil microemulsions: a quantitative charge fluctuation model // J. Phys. Chem., 1989, v. 93, pp. 314–317].

3. На странице 106 диссертации написано: «Методом пересечения касательных было определено, что порог объёмной перколяции в исследуемых микроэмульсиях наблюдается при  $W \approx 8$ ». Зависимость проводимости от  $W$  на обсуждаемом рисунке не имеет каких-либо особенностей, очевидно свидетельствующих о перколяции.

4. На странице 112 диссертации написано (про воду в микроэмульсии): «Полоса валентных колебаний  $\nu(\text{OH})$  может быть разложена на три составляющие полосы гауссовой формы, максимумы которых соответствуют частотам  $3240 \pm 10 \text{ см}^{-1}$ ;  $3425 \pm 10 \text{ см}^{-1}$ ;  $3570 \pm 8 \text{ см}^{-1}$ ». Далее найденные составляющие приписываются трём видам воды в микроэмульсионной капле: 1) «воде, существующей в виде отдельных мономеров и димеров, находящихся среди углеводородных радикалов молекул ПАВ», 2) «гидратной воде, ассоциированной с полярными группами ПАВ», и 3) «объёмной воде,



находящейся во внутренней полости капле микроэмульсии и не взаимодействующей с полярными группами ПАВ». Насколько стабильно такое разложение с учётом того, что оно подразумевает варьирование как минимум девяти параметров, а обсуждаемая полоса валентных колебаний даже для чистой жидкой воды не имеет строго гауссовой формы, поскольку сама соответствует различным типам колебаний?

5. В рассматриваемой диссертации жидкости на основе лецитина, воды и масла изучались методом динамического светорассеяния. При этом везде в работе конечной величиной, получаемой этим методом, является гидродинамический диаметр – то есть диаметр гипотетической сферической частицы, имеющей такой же коэффициент диффузии, как и исследуемая частица. В случае органогеля, возникающего в изучаемой системе при определённых её составах, не вполне ясно, что является той частицей, коэффициент диффузии которой измеряется методом динамического светорассеяния.

6. Откуда бралась вязкость среды, необходимая для обработки результатов динамического светорассеяния?

7. На страницах 219–220 написано: «... скорость высвобождения красителя из жидких кристаллов примерно в 2,5 раза ниже, чем из микроэмульсии... Вязкость жидких кристаллов превышает вязкость микроэмульсий более чем в 100 раз... Такое существенное различие вязкости объясняет разницу в наблюдаемых скоростях высвобождения Родамина С из микроэмульсии и жидких кристаллов лецитина». Эту логику можно было бы легко принять, если бы скорость высвобождения красителя была обратно пропорциональна вязкости. Но тут имеем расхождение в  $100/2,5 = 40$  раз. Как его объяснить?

8. На странице 221 диссертации про «белково-пептидный водно-солевой экстракт из иммунокомпетентных органов свиньи написано»: «Ранее было продемонстрировано иммуностимулирующее действие этого экстракта при пероральном введении крысам с иммунодефицитом». Считается, что в кишечнике не могут всасываться пептиды, состоящие более чем из четырёх аминокислотных остатков. Каким образом это сочетается наличием иммуностимулирующего действия при пероральном введении?

Приведённые вопросы и замечания не снижают общей положительной оценки рассматриваемой диссертации.

## **10 Заключение**

Содержание диссертации в полной мере соответствует паспорту специальности 1.4.10 Коллоидная химия по направлению исследований пункта 10: «Теоретические основы действия поверхностно-активных веществ (ПАВ) на границах раздела фаз. Теория мицеллообразования и солюбилизации в растворах ПАВ. Микроэмульсии. Практическое использование ПАВ в технологических процессах».



Диссертационная работа Мурашовой Натальи Михайловны на тему «Самоорганизующиеся структуры ди-(2-этилгексил)фосфата натрия и лецитина в системах «вода – масло – ПАВ» и функциональные наноматериалы на их основе», представленная на соискание учёной степени доктора химических наук, является законченной научно-квалификационной работой в области исследования и применения самоорганизующихся структур поверхностно-активных веществ, в которой разработаны коллоидно-химические основы создания функциональных наноматериалов для выщелачивания металлов из оксидного сырья на основе микроэмульсий в системах ди-(2-этилгексил)фосфат натрия – экстрагент – масло – вода и для трансдермальной доставки лекарственных веществ на основе микроэмульсий, обратных мицелл и ламеллярных жидких кристаллов в системах лецитин – со-ПАВ – масло – вода.

Диссертация соответствует требованиям, установленным Положением о порядке присуждения ученых степеней в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева», утвержденным приказом ректора № 1523ст от 17.09.2021 г., предъявляемым к диссертационным работам на соискание учёной степени доктора наук, а её автор Мурашова Наталья Михайловна заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.10 Коллоидная химия.

Отзыв обсужден и одобрен на семинаре отдела Нанопотоники ИПХФ РАН, протокол № 31 от 02 марта 2022 г.

Председатель семинара,  
и.о. заведующий лабораторией  
Фотоники наноразмерных структур  
отдела нанопотоники ИПХФ РАН,  
д.ф.-м.н., проф., член.-корр. РАН

Секретарь семинара, к.х.н.

Подписи В.Ф. Разумова и  
Н.И. Поташовой удостоверяю,  
учёный секретарь ИПХФ РАН



*В.Ф.*  
В.Ф. Разумов

Н.И. Поташова

Б.Л. Психа