

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА

РХТУ.02.01 РХТУ им. Д.И. Менделеева
по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета
от 22 декабря 2020 г. протокол № 2

О присуждении ученой степени кандидата технических наук Трофимовой Екатерине Сергеевне, представившей диссертационную работу на тему «Микроэмульсии на основе лецитина для медицинского применения» по научной специальности 02.00.11 Коллоидная химия, принята к защите 17 ноября 2020 года, протокол № 1 диссертационным советом РХТУ.02.01 РХТУ им. Д.И. Менделеева.

Состав диссертационного совета утвержден в количестве 22 человека приказом ректора РХТУ им. Д.И. Менделеева № 94 ОД от «23» декабря 2019 г.

Соискатель Трофимова Екатерина Сергеевна 1992 года рождения. В 2015 году окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева», диплом серия 107718 номер 0608770.

В 2019 году окончила аспирантуру федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева», диплом серия 107731 номер 0177744.

Соискатель работает химиком-аналитиком в Обществе с ограниченной ответственностью «Центр высокотехнологичной диагностики».

Диссертация выполнена на кафедре Наноматериалов и нанотехнологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева».

Научный руководитель доцент кафедры наноматериалов и нанотехнологии Российского химико-технологического университета имени Д.И. Менделеева, кандидат химических наук Мурашова Наталья Михайловна.

Официальные оппоненты:

доктор химических наук, проф. Матвеевко Владимир Николаевич, профессор кафедры коллоидной химии химического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»;

доктор химических наук, доц. Шкинев Валерий Михайлович, ведущий научный сотрудник лаборатории концентрирования ФГБУН Институт геохимии и аналитической химии им. В.И. Вернадского Российской академии наук;

кандидат химических наук, доц. Киенская Карина Игоревна, доцент кафедры коллоидной химии ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева».

Основные положения и выводы диссертационного исследования в полной мере изложены в 17 научных работах, опубликованных соискателем, в том числе в 3 публикациях в изданиях, индексируемых в международных базах данных (общим объемом 33 страницы).

В публикациях по теме диссертационной работы представлены исследования по изучению влияния соПАВ – олеиновой кислоты на физико-химические свойства системы лецитин – олеиновая кислота – додекан – вода, в том числе ширину области существования органогеля или микроэмульсии, вязкость, гидродинамический диаметр агрегатов, структурный переход от геля из обратных цилиндрических мицелл к обратной микроэмульсии; изучению влияния замены высокоочищенного лецитина на фосфолипидный концентрат и додекана на масла, пригодные для медицинского применения, на область существования и свойства микроэмульсии лецитина, содержащей олеиновую кислоту; разработке состава и методики получения микроэмульсии на основе лецитина для

медицинского применения, определению основных характеристик полученной микроэмульсии – вязкости, размера капель, температурной стабильности, солюбилизационной емкости по отношению к водо- и маслорастворимым лекарственным веществам, скорости высвобождения водорастворимых биологически активных веществ.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Murashova N. M., Prokopova L. A., Trofimova E. S., Yurtov E. V. Effects of oleic acid and phospholipids on the formation of lecithin organogel and microemulsion // Journal of Surfactants and Detergents. 2018. Vol. 21. № 5. P. 635–645. (Web of Science, Scopus)

2. Мурашова Н.М., Трофимова Е.С., Костюченко М.Ю., Мезина Е.Д., Юртов Е.В. Микроэмульсии и лиотропные жидкие кристаллы лецитина как системы для трансдермальной доставки лекарственных веществ // Российские нанотехнологии. 2019. Т.14. № 1–2. С. 69–75. (Scopus)

3. Мурашова Н.М., Трофимова Е.С., Юртов Е.В. Динамика научных публикаций по применению наночастиц и наноструктур для адресной доставки лекарственных веществ // Наноиндустрия. 2019. Т.12. № 1 (87). С.24-38. (Chemical Abstracts).

Опубликовано 13 научных работ на российских и международных конференциях.

Получен патент РФ «Композиция на основе лецитина» Патент RU № 2620250 (Россия) от 14.06.2016. Опубликовано 23.05.2017 Бюл. № 15.

Все работы опубликованы в соавторстве. Личный вклад автора составляет от 50 до 80%, заключается в непосредственном участии в планировании работ, проведении экспериментов, анализе и обсуждении полученных результатов, написании работ.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

1. **Официального оппонента, д.х.н., проф. Матвеевко Владимира Николаевича**, профессора кафедры коллоидной химии химического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

В отзыве отражены актуальность темы, научная новизна, практическая значимость работы, достоверность полученных данных, общий обзор работы. Отзыв положительный. Имеются следующие замечания:

1. Было бы полезно исследовать кривые течения для всех рассмотренных на рис.3.2 соотношений [олеиновая кислота]:[лецитин] и сопоставить данные по изменению вязкости образцов с данными по максимальному содержанию воды в однофазных системах ($W_{кр}$), которые представлены на рис.3.2.

2. Кривые течения образцов никак не проанализированы, рассматриваются только значения вязкости. Можно было бы попробовать аппроксимировать свои экспериментальные данные различными известными реологическими уравнениями для систем, в том числе и структурированных, это существенно усилило бы представленное исследование.

3. В работе не обоснован выбор в качестве компонентов микроэмульсии именно растительных масел, а не синтетических сложных эфиров (например, изопропилпальмитата) и синтетических терпенов.

Высказанные замечания носят характер пожеланий и не снижают значимости полученных результатов, и тем более не влияют на общую положительную оценку диссертационного исследования.

В заключении указано, что 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, предъявляемым 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.

2. **Официального оппонента, д.х.н., доц. Шкинева Валерия Михайловича**, ведущего научного сотрудника лаборатории концентрирования ФГБУН Институт геохимии и аналитической химии им. В.И. Вернадского Российской академии наук.

В отзыве отражены актуальность темы, научная новизна, практическая значимость работы, достоверность полученных данных, общий обзор работы. Отзыв положительный. Имеются 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.

Высказанные замечания носят частный характер, не снижают значимости полученных результатов и не оказывают существенного влияния на общую положительную оценку диссертационного исследования.

В заключении указано, что 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.

3. **Официального оппонента, к.х.н., доц. Киенской Карины Игоревны**, доцента кафедры коллоидной химии ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева».

Отзыв положительный, в отзыве отражены актуальность темы, научная новизна, практическая значимость работы, достоверность полученных данных, общий обзор работы.

По диссертационной работе и автореферату имеются следующие замечания:

1. Несмотря на то что литературный обзор написан хорошо и грамотно, на рисунках 1.1 и 1.2 представлена динамика публикаций только до 2016 года. Интересно было бы проследить тенденцию развития наноструктур и до более поздних 2019-2020 годов.

2. На стр. 85 приведена зависимость межфазного натяжения от концентрации ПАВ и состава системы. Не лишним было бы привести и зависимость размера капель от этих же параметров и величины дзета-потенциала. Эти данные дополнили бы коллоидно-химические свойства изучаемых систем.

3. Не совсем понятен выбор Родамина С в качестве модельного реагента для изучения высвобождения активного вещества из микроэмульсии.

4. Учитывая тот факт, что разрабатываемые системы предполагается использовать в медицинских целях (в частности, для ранозаживления, см. рис. 3.35), есть ли смысл заменять высокоочищенный лецитин на более дешевый фосфолипидный концентрат?

Высказанные замечания носят частный характер, не снижают значимости полученных результатов и не оказывают существенного влияния на общую положительную оценку диссертационного исследования.

В заключении указано, что 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.

4. Д.х.н., профессора, зав. кафедрой физической и коллоидной химии КНИТУ **Галяметдинова Юрия Геннадьевича** совместно с к.х.н., доцентом кафедры технологии косметических средств КНИТУ **Саутиной Натальей Викторовной**.

В отзыве на автореферат отмечены перспективность выбранного направления исследований, практическая и научная важность работы. Отзыв положительный.

В качестве замечания отмечено следующее: в связи с тем, что сравнивается высвобождение из систем, представляющих по своей структуре микроэмульсии и жидкие кристаллы, хорошо было бы полнее охарактеризовать лиотропные жидкие кристаллы тоже. В том числе определить температуру фазового перехода в изотропную жидкость, так как это является важным параметром для оценки параметров высвобождения вещества в клетке-мишени.

В заключении отзыва отмечено, что диссертационная работа является законченной квалификационной работой, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата технических наук по специальности 02.00.11 – Коллоидная химия.

5. К.х.н., доцента кафедры химии и материаловедения ФГБОУ ВО «Академия гражданской защиты МЧС России» **Гордовой Анны Фирсовны**.

В отзыве на автореферат отмечается актуальность темы, практическая значимость, научная новизна и достоверность экспериментального материала. Отзыв положительный.

Как недостаток работы можно отметить опечатку на стр.7, где значение межфазного натяжения 10^{-2} Н/м названо сверхнизким. Очевидно, речь идет о значении межфазного натяжения 10^{-2} мН/м. К сожалению, в автореферате не указано, каким именно методом и каким прибором было зафиксировано данное значение межфазного натяжения.

Указанные недостатки не снижают общего положительного значения диссертационной работы.

6. К.т.н., профессора кафедры химии ФГАОУ ВО «Мурманский государственный технический университет» **Коноваловой Ирины Никандровны**.

Отзыв положительный. В отзыве отмечена актуальность, несомненная научная новизна полученных результатов, достоверность научных положений, выносимых на защиту, подтвержденная комплексным использованием современных методов физико-химического анализа.

В заключении отмечено, что диссертационная работа соответствует специальности 02.00.11 Коллоидная химия, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата технических наук.

7. К.т.н., старшего научного сотрудника Экспериментальной клиники-лаборатории биологически активных веществ животного происхождения ФГБНУ «ФНЦ пищевых систем им. В.М.Горбатова» РАН **Котенковой Елены Александровны**.

В отзыве на автореферат отмечены актуальность выбранной темы, научная новизна и практическая значимость. Отзыв положительный.

По содержанию авторефераты высказаны некоторые замечания и пожелания.

1. В автореферате не описаны методы и приборы, которые применялись в работе. В этой связи не совсем понятно, насколько современными были используемые для исследований методы и подходы.

2. Не приводится расшифровка сокращений и условных обозначений, по тексту есть небольшие опечатки.

3. Из автореферата не совсем ясно, как готовили объекты исследования, что, на мой взгляд, является важной частью. Работы и должно быть непременно отражено. Компоненты просто смешивали? Подвергали какому-то физико-химическому воздействию для образования устойчивых эмульсий? Как вносили биологические объекты в состав эмульсий?

Указанные замечания не влияют на общую положительную оценку диссертации, которая выполнена на высоком научном уровне.

8. К.х.н., научного сотрудника лаборатории медицинских нанотехнологий ФГБУ Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального Медико-биологического Агентства России **Матвеевой Айнур Гашамовны**.

В отзыве на автореферат отмечена несомненная практическая значимость работы. Отзыв положительный. По содержанию автореферата высказаны следующие замечания и пожелания:

1. Полученные методом диализа данные по высвобождению красителя Родамина С из микроэмульсии, эмульсии и жидких кристаллов можно было бы объединить на одном графике.

2. Поскольку в состав ранозаживляющего средства входит белково-пептидный экстракт, то эксперименты по высвобождению красителя можно было бы еще дополнить опытами по высвобождению белка из микроэмульсии.

Указанные замечания и пожелания не влияют на общую положительную оценку диссертации. Работа соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Трофимова Екатерина Сергеевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата технических наук по специальности 02.00.11 – Коллоидная химия.

Выбор официальных оппонентов обосновывается компетентностью, достижениями в научных исследованиях с близкой тематикой, наличием у оппонентов публикаций в рецензируемых журналах и высоким профессиональным уровнем.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

установлен структурный переход от обратных мицелл к обратной микроэмульсии при повышении концентрации олеиновой кислоты в системе лецитин – олеиновая кислота - додекан – вода, определена область существования микроэмульсии в указанной системе при мольном соотношении олеиновая кислота: лецитин, равном 0,8;

разработан состав новой микроэмульсионной системы на основе лецитина, содержащей биосовместимые компоненты, пригодной для использования в медицине;

показана перспективность использования разработанной микроэмульсии в качестве носителя для трансдермальной доставки лекарственных веществ, в том числе белково-пептидной природы;

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

показано, что низкое содержание олеиновой кислоты ($[\text{олеиновая кислота}]:[\text{лецитин}] < 0,1$) в системе лецитин - олеиновая кислота - додекан - вода приводит к расширению области существования и снижению вязкости органоделей лецитина. При высоком содержании олеиновой кислоты ($[\text{олеиновая кислота}]:[\text{лецитин}] > 0,6$) в системе существует обратная микроэмульсия, с вязкостью порядка 0,01 Па·с, электропроводностью менее 0,11 См/м и размером капель менее 10 нм.

определена на фазовой диаграмме системы лецитин – олеиновая кислота – додекан – вода область существованиями обратной микроэмульсии при соотношении $[\text{олеиновая кислота}]:[\text{лецитин}] = 0,8$ и, для сравнения, лецитиновых органоделей при соотношении $[\text{олеиновая кислота}]:[\text{лецитин}] = 0,1$, при $T = 25^\circ\text{C}$.

установлено, что замена органического растворителя в микроэмульсии в системе лецитин – олеиновая кислота – органический растворитель – вода с додекана на смесь вазелинового масла, масла авокадо и масла чайного дерева, приводит к незначительному снижению максимально возможного содержания воды в микроэмульсии; максимум

солюбилизационной емкости наблюдается при соотношениях [олеиновая кислота]:[лецитин]=0,6-0,8.

показано, что скорость переноса водорастворимого красителя из обратной микроэмульсии через диализную мембрану в физиологический раствор при $T=37^{\circ}\text{C}$ составила $14,3 \cdot 10^{-3}$ г/(м²·ч), что выше, чем из обратной эмульсии ($9,9 \cdot 10^{-3}$ г/(м²·ч)), и из ламеллярных жидких кристаллов на основе лецитина ($6,0 \cdot 10^{-3}$ г/(м²·ч)).

применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов) использован комплекс базовых экспериментальных методов исследования микроэмульсий, в том числе анализ солюбилизационной емкости системы и построение фазовых диаграмм, анализ размера капель методом динамического светорассеяния, изучение кривых течения, анализ переноса водорастворимых веществ из носителя в водную среду через диализную мембрану.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработан и запатентован состав микроэмульсии на основе лецитина для трансдермальной доставки биологически активных веществ, содержащей фосфолипидный концентрат - 14,3-23,3 мас.%, вазелиновое масло - 29,6-34,7 мас.%, олеиновую кислоту - 5,0-7,1 мас.%, жирное растительное масло - 29,6-34,7 мас.%, эфирное растительное масло - 1,4-5,7 мас.% и воду, и разработана методика получения такой микроэмульсии;

определены перспективы применения разработанной микроэмульсии в качестве основы для медицинских средств с пролонгированным высвобождением лекарственных веществ, содержащих водорастворимые биологически активные вещества в концентрациях в десятые доли мас.%, а маслорастворимые - в концентрациях в единицы мас.%.

показана возможность создания ранозаживляющего средства на основе разработанной микроэмульсии.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

для экспериментальных работ достоверность полученных результатов обеспечивалась применением современных методов анализа (метод динамического светорассеяния, вискозиметрия, спектрофотометрия, термогравиметрический анализ), реализованных с использованием современного сертифицированного оборудования, и воспроизводимостью полученных экспериментальных данных;

теория основана на известных и опубликованных данных и согласуется с опубликованными экспериментальными данными по теме диссертации в области влияния соПАВ на формирование микроэмульсий на основе лецитина;

использованы актуальные литературные источники, содержащие данные по разработке и применению наноструктур, в том числе микроэмульсий, в качестве носителей для адресной доставки биологически активных веществ;

установлено, что полученные экспериментальные данные не противоречат ранее опубликованным данным, а дополняют существующие по данной тематике сведения, представленные в независимых источниках;

использованы современные методики сбора и обработки исходных данных, определения физико-химических свойств готовых образцов.

Личный вклад соискателя состоит в: разработке и планировании исследования, постановке цели и задач, выполнении экспериментов, (кроме опытов *in vivo*), анализе и интерпретации результатов, формулировании выводов и подготовке публикаций.

По своему содержанию диссертация отвечает паспорту специальности научных работников 02.00.11 – Коллоидная химия в части пунктов: 2 «Теоретические основы действия поверхностно-активных веществ (ПАВ) на границах раздела фаз. Теория мицеллообразования и солюбилизации в растворах ПАВ» и п.6 «Коллоидно-химические принципы создания нанокомпозитов и наноструктурированных систем».

