

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора фармацевтических наук, доцента
Полковниковой Юлии Александровны
на диссертационную работу **Тимофеевой Виктории Вячеславовны**
на тему: **«Получение и свойства твердых дисперсий бензойной и
фумаровой кислот»**, представленную на соискание ученой степени
кандидата технических наук по специальности 1.4.10. Коллоидная химия

Актуальность темы диссертационной работы

В современной практике разработка продуктов, содержащих в своем составе биологически активные вещества с бактерицидными и бактериостатическими свойствами, приобретает все большее значение - в частности, в ветеринарии, биотехнологии, пищевой, фармацевтической и косметической промышленности. Значительное число публикаций посвящено применению метода твердых дисперсий к малорастворимым биологически активным веществам, поскольку он обеспечивает повышение их растворимости и эффективности использования. В диссертационной работе В.В. Тимофеевой убедительно обоснована актуальность разработки составов и технологии твердых дисперсий бензойной и фумаровой кислот с антимикробными характеристиками для ветеринарного применения. Действительно, данная тема актуальна и своевременна в масштабах целых отраслей сельского хозяйства - животноводства и птицеводства - в контексте замены антибиотиков на иные бактерицидные препараты.

Общая характеристика работы

Диссертационная работа состоит из введения, четырех глав, заключения, списка литературы, приложений. Работа изложена на 150 страницах текста, включающего 13 таблиц, 32 рисунка, список литературы из 145 источников, 13 приложений.

Во **введении** автор формулирует актуальность проводимых исследований, цель работы, научную новизну, теоретическую и практическую значимость, рассматривает степень разработанности темы исследования, достоверность полученных данных, отражает личный вклад, формулирует положения, выносимые на защиту.

В **первой главе** на основании обзора отечественных и зарубежных литературных источников обсуждаются ключевые механизмы увеличения растворимости биологически активных веществ, описано современное состояние классификации твердых дисперсий, охарактеризованы процессы, происходящие при растворении и хранении твердых дисперсий. Показано, что разработка систем бензойной и фумаровой кислот с повышенной

относительно базового соединения эффективностью имеет важное значение для создания новых продуктов, что определило выбор направления исследования и постановку цели и задач работы.

Во второй главе детализирован перечень используемого сырья. Приведена подробная информация о методах исследования: капиллярном электрофорезе, динамическом рассеянии света, рентгенофазовом анализе, ИК-Фурье-спектроскопия, определении минимальной ингибирующей концентрации, вискозиметрии, методах исследования стабильности при хранении. Применение широкого набора физико-химических методов исследования, разностороннее описание систем обеспечили полноту характеристики и позволили количественно оценить коллоидно-химические параметры изучаемых объектов.

Третья глава посвящена получению твердых дисперсий бензойной и фумаровой кислот с использованием гидрофильных полимеров с последующим исследованием их структуры и свойств. Экспериментально продемонстрировано, что применение технологии получения твердых дисперсий к исследуемым кислотам приводит к увеличению их растворимости.

В четвертой главе обобщены результаты разработки технологии производства твердых дисперсий бензойной и фумаровой кислот с полиэтиленгликолем 4000 и поливинилпирролидоном К-12. Разработаны опытно-промышленные регламенты по производству, описаны технологическая и аппаратурная схемы. Опытные партии изготовлены на предприятии ООО «Агровет».

В заключении представлены обобщенные выводы диссертационного исследования, рекомендации и перспективы дальнейших исследований.

Автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы.

Степень обоснованности, новизна и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Представленные в работе результаты, заключения и выводы характеризуются **новизной**. К впервые изученным и сформулированным можно отнести следующие результаты и выводы:

- Установлены закономерности повышения растворимости бензойной и фумаровой кислот в составе их твердых дисперсий с гидрофильными полимерами, заключающиеся в одновременном повышении равновесной растворимости, обусловленном возрастанием поверхностной энергии за счет увеличения дисперсности, и эффективной растворимости за счет образования

коллоидных растворов с участием молекул полимеров.

-Предложен механизм стерической стабилизации коллоидных частиц кислот в водной фазе, заключающийся в образовании агрегатов из ядра, содержащего частицы кислоты, и окружающих его гидрофильных молекул полимера-носителя. Доказано, что адсорбция молекул полиэтиленгликоля на поверхности частиц кислоты происходит за счет образования водородных связей между карбоксильной группой кислот и гидроксильной группой полимера. Выявлены зависимости величины растворимости кислот от молекулярной массы полимеров и от их содержания в твердых дисперсиях. Показано, что максимальное содержание кислот в водном растворе достигается при использовании в составе дисперсий полиэтиленгликоля ПЭГ-4000 или поливинилпирролидона К-12 в массовом соотношении кислота: полимер, равном 1:9.

-Установлено, что коллоидные растворы бензойной и фумаровой кислот, образующиеся при растворении твердых дисперсий с полиэтиленгликолем ПЭГ 4000 и поливинилпирролидоном К-12, обладают антимикробными свойствами, сопоставимыми или превышающими антимикробные свойства истинных растворов индивидуальных кислот.

Теоретическая и практическая значимость. Диссертационная работа вносит вклад в развитие коллоидной химии и технологию получения твердых дисперсий, применимых в ветеринарии. Наибольшее значение для теории и практики коллоидной химии имеют следующие результаты, полученные в работе В.В. Тимофеевой.

-Установлены особенности формирования твердых дисперсий бензойной и фумаровой кислот с полиэтиленгликолями и поливинилпирролидонами, специфика взаимодействия между их компонентами и характер растворения, выявлены причины повышения растворимости бензойной и фумаровой кислот в составе их твердых дисперсий с полимерными носителями, определен механизм образования коллоидных растворов в изучаемых системах. Установленные закономерности позволяют обоснованно выбирать состав твердых дисперсий и направленно регулировать их свойства.

-Обоснованы и экспериментально подтверждены составы твердых дисперсий, которые обеспечивают максимальное повышение содержания кислот в воде в сравнении со смесями компонентов аналогичного состава и с индивидуальными кислотами: твердые дисперсии бензойной кислоты с ПЭГ-4000, бензойной кислоты с ПВП К-12, фумаровой кислоты с ПЭГ-4000 и фумаровой кислоты с ПВП К-12 в соотношении кислота : полимер 1:9.

-Показано, что твердые дисперсии указанных составов демонстрируют стабильность основных физических и коллоидно-химических характеристик в течение 24 месяцев, обладают значительной противомикробной активностью при растворении в воде и готовы к практическому применению без дальнейшей обработки.

- Разработана технология получения для применения в ветеринарии твердых дисперсий бензойной и фумаровой кислот с гидрофильными полимерами полиэтиленгликолем и поливинилпирролидоном в соотношении компонентов кислота: полимер 1:9.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, не вызывают сомнений, подтверждается значительным объемом экспериментальных данных, полученных с применением современной сертифицированной аппаратуры, стандартных и аттестованных методик, а также всесторонним анализом данных и использованием современных физико-химических методов исследования. Кроме того, достоверность результатов подкреплена проведением успешных опытно-промышленных испытаний.

Диссертационная работа прошла широкую апробацию: материалы диссертации изложены в 8 научных публикациях, в том числе - 3 публикации в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ. Содержание публикаций соответствует содержанию диссертационной работы.

Замечания по содержанию и оформлению диссертационной работы и автореферата

При ознакомлении с материалами диссертационной работы Тимофеевой В.В. возникли следующие замечания и вопросы:

Замечания:

1. В диссертационной работе указано применение разрабатываемых твердых дисперсий кислоты бензойной и фумаровой в ветеринарии. Однако в главе 1 не проведен литературный обзор, подтверждающий широкое применение кислот в ветеринарной практике. Для обоснования практической значимости работы необходимо было бы это сделать.
2. На всех рисунках, иллюстрирующих кинетику высвобождения кислот, нет доверительных интервалов.
3. Технологическая схема производства твердых дисперсий бензойной и фумаровой кислот требует корректировки. Подготовка сырья и материалов – это вспомогательные работы. Технологический процесс «Сушка» состоит из стадий, которые не указаны на схеме.
4. В главе 1 описаны методы получения твердых дисперсий. Однако диссертантом в экспериментальных главах выбор технологии твердых

дисперсий кислот не обоснован.

5. В диссертационной работе отсутствует раздел, посвященный выбору концентрации кислот бензойной и фумаровой.

Вопросы:

1. Какой нормативной документацией Вы руководствовались при разработке состава и изучении свойств твердых дисперсий? Нормативная документация не включена в список литературы.

2. Твердые дисперсии представляют собой полупродукт и не являются лекарственной формой. А в какой лекарственной форме планируется применение разработанных твердых дисперсий в ветеринарии?

3. Чем Вы руководствовались при выборе соотношения ингредиентов в твердых дисперсиях кислот (таблица 3.1).

4. Почему разработка методики количественного содержания кислоты бензойной и фумаровой проводилась методом капиллярного электрофореза?

5. В таблицах 3.6, 3.7, 3.12 и 3.13 приведены результаты определения стабильности твердых дисперсий кислот фумаровой и бензойной. Почему сроками годности выбрано 24 месяца, если не были проведены исследования далее?

Высказанные замечания не снижают положительного впечатления от диссертационной работы Тимофеевой В.В.

**Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным
Положением о порядке присуждения ученых степеней**

Диссертация **Тимофеевой Виктории Вячеславовны** является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится **решение актуальной научной задачи**, заключающейся в установлении коллоидно-химических механизмов повышения содержания бензойной и фумаровой кислот в растворах их твердых дисперсий с гидрофильными полимерами и получении твердых дисперсий кислот с антимикробными характеристиками, имеющей значение для развития соответствующей отрасли коллоидной химии – технические науки.

Диссертационная работа Тимофеевой Виктории Вячеславовны «Получение и свойства твердых дисперсий бензойной и фумаровой кислот» по актуальности исследуемых проблем, научной новизне, теоретической и практической значимости, степени обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, числу публикаций полностью соответствует критериям (пп. 9-14) «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 в действующей редакции), предъявляемым к работам на соискание ученой

Доктор фармацевтических наук (3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств), доцент, доцент кафедры фармацевтической технологии, фармацевтический факультет, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный университет»

29 июня 2026г.

Адрес: 394018, г. Воронеж, Университетская площадь, д. 1

Телефон: +7(473) 228-11-60

E-mail: juli-polk@mail.ru

