

ВАЗОРАТИ ТАНДУРУСТӢ
ВА ҲИФЗИ ИҶТИМОИИ АҲОЛИИ
ҶУМҲУРИИ ТОҶИКИСТОН

ДОНИШГОҲИ
ДАВЛАТИИ
ТИББИИ ТОҶИКИСТОН
БА НОМИ АБУАЛИ ИБНИ СИНО



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
И СОЦИАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ
НАСЕЛЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ ТАДЖИКИСТАН

ТАДЖИКСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ АБУАЛИ ИБНИ СИНО

734003, ш. Душанбе, хиёбони Рӯдакӣ, 139. Тел: 224-45-83; 600-36-29. Факс: 224-36-87 E-mail: tajmedun@rambler.ru Web site:
www.tajmedun.tj

В. О. 15 № 03/25-1

№ _____ от _____

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной и издательской работе
ТГМУ имени Абуали ибни Сино
д.м.н., профессор Гулов М.К.



2015 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической ценности диссертации Шамсара Омид Мохамдали на тему «Физико-химические свойства эмульсионных микрокапсул, стабилизированных комплексами лактоглобулинов с различными пектинами» на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.04 – «Физическая химия»

Диссертационная работа Шамсара Омид Мохамдали выполнена в лаборатории химии «Высокомолекулярных соединений» Института химии им. В.И. Никитина АН РТ при финансовой поддержке проекта МНТЦ №Т-1419 «Разработка и оценка пектин протеиновых носителей для доставки лекарств в кишечнике».

Микро - и наноэмульсионное инкапсулирование - интенсивно развивающаяся область нанотехнологии, связанная с получением монодисперсных микрокапсул биологически активных веществ. Использование биоразлагаемых полимеров: глобулярных белков и пектинов для получения

оболочки микро- и нанокапсул, обеспечивает контролируемую по времени и локализации доставку активных веществ.

Более того, такие композиционные материалы, полученные из пищевых биополимеров (белки и полисахариды) находят широкую область использования в пищевых, фармацевтических и профилактических продуктах. Биополимерные системы нашли применение при инкапсулировании, защите и доставке биоактивных компонентов, таких как микроэлементы, пептиды, белки, ферменты, лекарственные вещества, липиды и диетические волокна.

Вместе с тем, многие вопросы микроэмульсионного капсулирования остаются до настоящего времени недостаточно изученными.

Микроэмульсионное капсулирование представляет собой совокупность ряда межфазных явлений, связанных с микроэмульгированием биоактивных веществ, адсорбцией и образованием межфазных слоев полимеров на границе раздела фаз масло/вода (М/В), достижением агрегативной устойчивости полученных микро - и нанокапсул, что несомненно является **актуальной проблемой** как современной физической и коллоидной химии, так биологии и медицины.

Научная и практическая значимость обсуждаемой диссертационной работы Шамсара О.М. определяется тем, что впервые изучено взаимодействие высоко (ВМ) – и низкометилованных (НМ) - пектинов с β -LgC с образованием различных комплексов на поверхности раздела фаз масло-вода первичной эмульсии. Автором, убедительно показана возможность регулирования коллоидно-химическими свойствами межфазных адсорбционных слоев комплексов лактоглобулинов, изолированных из молочной сыворотки (β -LgC), с ВМ- и НМ-пектинами путем варьирования соотношений биополимеров, ионной силы и рН растворов в процессе приготовления эмульсионных микрокапсул. В результате найдены оптимальные условия получения устойчивых эмульсий с высоким процентом насыщения модельного лекарственного вещества (ЛВ) пироксикама (РХ). Изучена кинетика высвобождения РХ из эмульсионных систем в опытах *in vitro*. Рассчитаны кинетические константы модельного

уравнения для сферических микрочастиц в системе β -LgC/НМ яблочного пектина в широком интервале соотношений. Разработаны новые системы микроносителей ЛВ в виде эмульсионных микрочастиц, демонстрирующие высвобождение модельного ЛВ по механизму кинетики реакции нулевого порядка, который применяется в транспорте ЛВ и ПИ с контролируемым высвобождением в определенных участках желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Предложен простой микроскопический метод контроля количества и размера частиц микрокапсул с использованием компьютерной программы Motic Image Advanced 3.2.

Диссертация Шамсара О.М. изложена на 100 страницах, состоит из введения и 3 глав, посвященных обзору литературы, экспериментальной части, результатам исследований и их обсуждению, выводам. Работа иллюстрирована 17 рисунками, 8 таблицами и 1 схемой. Список использованной литературы включает 166 современных исследований в данной области науки.

В главе 1 (**литературный обзор**) представлены результаты анализа автора значительного числа публикаций, которые посвящены способам получения микро- и нанокапсулирования ЛВ в эмульсионных системах масло в воде (М/В) или наоборот (В/М), способствующие улучшению терапевтической эффективности и уменьшению ряда побочных эффектов биологически активных компонентов ЛВ. В этом аспекте значительное внимание оказывают природным полимерам, в частности пектинам и лактоглобулинам молочной сыворотки, благодаря их полиионной структуре, биосовместимости и способности к образованию гелей.

Глава 2 - **экспериментальная часть**, описаны объекты исследования, методы анализа исходных биополимеров, методы получения эмульсионных микрокапсул и их характеристики. Микрокапсулы получены двухстадийной процедурой: первичную эмульсию - гомогенизацией исходных растворов на высокоскоростном гомогенизаторе IKA T-25 (ULTRA TURRAX, IKA-WERKE GMBH & CO.KG, Germany). Размер частиц и количество микрокапсул в объеме 1мл эмульсии определены на цифровом биологическом микроскопе Motic type

102 M (Motic Instrument INC, Canada), количество частиц и их размеры на микроскопе с использованием компьютерной программы Motic Image Advanced 3.2. Исследования кинетики процесса высвобождения РХ проводили в условиях моделирующих среду желудка и среду кишечника. Количество высвободившегося лекарства определено спектрофотометрически (на спектрофотометре UV 1 Thermo Spectronic, UK).

Основные результаты диссертации представлены и обсуждены в главе 3 (**Результаты и их обсуждения**). В этой главе автор логично проводит обсуждение полученных результатов по получению эмульсионных микрокапсул и их характеристику до кинетики высвобождения модельного лекарства. Результаты сгруппированы в четырех разделах.

В первой и второй частях работы представлены результаты по разработке процесса формирования микрокапсул на основе комплексообразования ВМ пектинов с различной структурой, полученных из яблок и цитрусовых, с концентратом β -LgC на поверхности эмульсионных частиц М/В, способных эффективно захватывать ЛВ. Найдены оптимальные условия для получения устойчивых эмульсий посредством изменения ионной силы системы, способной повышать эффективность длины пектиновой цепи и образовывать прочный слой на поверхности М/В. Показано, что увеличение фракции белка в системе с яблочным ВМ-пектином не влияет на количество инкапсулированного ЛВ по сравнению с цитрусовым ВМ-пектином, способным захватывать большее количество ЛВ, однако в обоих случаях происходит уменьшение объема эмульсий и количества частиц. Разработанные системы доставки ЛВ в виде эмульсионных микрочастиц продемонстрировали способность эффективно захватывать ЛВ, что представляется важным при создании систем доставки инъекционных и аэрозольных ЛВ.

Автором найдены оптимальные условия получения стабильных микрокапсул в эмульсионной системе масло/вода при различных соотношениях β -LgC/НМ-пектинов, с минимальным размером и максимальным количеством частиц в единице объема, эффективно захватывающих ЛВ.

В третьем разделе даются результаты кинетических исследований микрокапсул, полученных с использованием β -LgC и яблочного НМ- пектина. Показано, что для формирования стабильной эмульсии с высоким захватом ЛВ, ниже изоэлектрической точки протеина, необходимо: во-первых, чтобы количество добавленного пектина было достаточно для эффективного формирования бислоя. Во-вторых, молекулярная масса пектина должна быть в пределах длины слоя из 20-30 молекул белка, способных эффективно покрывать вторичный слой эмульсии, и в-третьих, распределение плотности заряда на пектиновой цепи должно соответствовать концевым группам протеина. Изучена зависимость выхода РХ (Mt/M_0) от времени для эмульсионных микрокапсул β -LgC/НМЯ в опытах *in vitro*. Кинетические кривые имеют линейный характер, и выход РХ достигает устойчивого предела, зависящего от соотношения биополимеров, в большей степени при соотношении LgC/НМЯ 18.

В четвертом разделе для оценки количества высвобожденного ЛВ из разработанных СДЛ в форме эмульсионных микрокапсул β -LgC/НМЯ-пектин была использована эмпирическая модель высвобождения ЛВ, разработанная Хопфенбергом (Hopfenberg), описывающая процесс высвобождения ЛВ по механизму эрозии полимерного слоя, при условии, что в целом релиз происходит в соответствии с уравнением реакции нулевого порядка. А также оценка механизма диффузии ЛВ дается по уравнению Корсмейер-Ритгер-Пеппаса. Таким образом, разработанные системы микроносителей на основе эмульсионных микрокапсул β -LgC/НМЯ-пектина продемонстрировали кинетику высвобождения исследуемого модельного ЛВ, соответствующую уравнению реакции нулевого порядка, которая может быть использована в транспорте ЛВ с контролируемым и последующим медленным высвобождением. Лекарственные формы с непрерывным, равномерно продленным высвобождением более эффективны, чем формы с периодическим высвобождением, т.к. обеспечивают постоянную концентрацию ЛВ на терапевтическом уровне без выраженных экстремумов, не перегружают организм чрезмерно высокими концентрациями.

Представленные автором результаты не оставляют сомнений в их **достоверности**, работа выполнена с использованием современных приборов имеющих программное обеспечение обработки результатов. Результаты работы Шамсара О.М. изложены в 5 работах, опубликованных в рецензируемых журналах из списка ВАК, апробированы в международных и республиканских конференциях и обобщены в 6 выводах. Автореферат отражает основное содержание диссертации.

Результаты данной диссертационной работы могут быть **рекомендованы** научным учреждениям и фирмам, занимающимся разработкой новых терапевтических форм различных лекарств, имеющих доз зависимые побочные эффекты и подвергающиеся разрушению в кислой среде желудка. Методические результаты работы могут быть рекомендованы к использованию в курсах лекций по физической и коллоидной химии, химическому материаловедению, биотехнологии и фармацевтических вузах.

Несмотря на общую высокую оценку диссертации при ее чтении возникает ряд **вопросов и замечаний**:

1. При получении эмульсионных микрокапсул в работе отмечается, что устойчивость эмульсии усиливается вследствие добавления соли натрия (стр. 46), однако влияние ионной силы в системе не изучено.
2. Для оценки устойчивости эмульсионных систем авторами использован микроскопический метод, с которыми им удалось получить количество микрочастиц, кривые их распределения и оценка их устойчивости по среднему размеру частиц при хранении в течение нескольких дней. Однако, на мой взгляд, было бы информативнее при оценке степени заряда на поверхности микрочастиц на их устойчивость использование метода Z – потенциала.
3. При оценке количества высвобожденного ЛВ из разработанных носителей в форме эмульсионных микрокапсул LgC/НМЯ-пектина автором использована сложная эмпирическая модель (стр. 78-79). Параметры уравнения в данной модели отличались для системы LgC/НМЯ-пектин 18 от

других использованных соотношений биополимеров. Однако автором при обсуждении не принята во внимание исходная концентрация ЛВ в микрокапсулах (стр. 79, табл. 3.5.1.).

Указанные замечания не ставят под сомнение справедливость основных результатов и выводов. Диссертационная работа Шамсара О.М. представляет собой научно-квалификационную работу и отвечает требованиям ВАК Российской Федерации к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук (п.п. 9-14 положения о присуждении ученой степени, утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. ред. от 30.07.2014 г.). Соискатель Шамсара О.М. заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.04 - «Физическая химия».

Отзыв обсужден на совместном заседании кафедр биоорганической и физколлоидной химии, фармацевтической и токсикологической химии, ТГМУ имени Абуали ибни Сино 03 января 2015 г., протокол № 09.

Отзыв составили:

Доцент кафедры биоорганической и физ-коллоидной химии, ТГМУ им. Абуали ибни Сино, к.х.н.


Абдиразоков А.А.

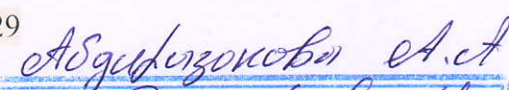
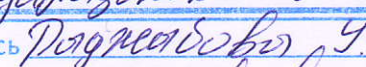
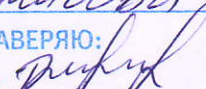
Завед. кафедры фармацевтической и токсикологической химии ТГМУ им. Абуали ибни Сино, доктор хим. наук


Раджабов У.



Адрес:

734003 г. Душанбе, пр. Рудаки 139, ул.Студенческая, 58, Хим. Корпус. ТГМУ имени Абуали ибни Сино. e-mail umarali55@mail.ru, тел: (992) 907 46 48 29


Подпись 
ЗАВЕРЯЮ:
Нач. отд. кадров 
"06" 01 2015г