

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНО
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБОУ ВО БГИУ МИНЗДРАВА РОССИИ)

ул. Ленина, 3, г. Уфа, Республика Башкортостан
Российская Федерация, 450008
тел. (347) 272-41-73, факс 272-37-51
[http:// www.bashgmu.ru](http://www.bashgmu.ru), E-mail: rectorat@bashgmu.ru
ОКПО01963597 ОГРН 102050561136
ИНН 0274023088 КПП 027401001



«УТВЕРЖДАЮ»

И.о. проректора по научной и
международной деятельности
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России,
Кандидат медицинских наук,


Исемгулов Руслан Радикович

доцент

» 09 2025 г.

№ _____

На № _____ от _____

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации Гордеевой Дарьи Сергеевны на тему «Разработка поликомплексных микро- и наноразмерных частиц на основе полимеров фармацевтического назначения для интраназальной доставки леводопы в мозг», представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств

Актуальность темы исследования

В диссертационной работе Гордеевой Д.С. рассматривается актуальная тема разработки новых носителей с применением микро- и наноразмерных частиц для интраназальной системы доставки леводопы в головной мозг.

Леводопа – это основной лекарственный препарат (ЛП), применяемый в фармакотерапии болезни Паркинсона, являющийся предшественником дофамина. В отличие от дофамина леводопа способна проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Однако, лишь 1-3% лекарственного средства (ЛС) достигает головного мозга, поэтому актуальной областью исследований является разработка интраназальных носителей леводопы для доставки в головной мозг. Вещество, введенное интраназально, через обонятельные луковицы поступает в головной мозг напрямую, минуя защитные механизмы организма. Однако, система мукоцилиарного клиренса приводит к снижению биодоступности (БД) препаратов. ЛС не успевает проникнуть в обонятельную область, смывается и заглатывается в

желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). В связи с этим, диссертационное исследование Гордеевой Д.С. направлено на разработку и исследование носителей с применением микро- и наноразмерных частиц, обладающих мукоадгезивными или мукоадгезивными свойствами, для их интраназального применения с целью доставки леводопы в мозг. В результате чего, БД препарата увеличивается, эффективность фармакотерапии повышается, а фармакологические эффекты наступают быстро.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа Гордеевой Дарьи Сергеевны выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (№ гос. регистрации 0120.0805878). Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ №20-65-46007 «Инновационные подходы к созданию лекарственных форм для трансмукозальной доставки веществ в мозг», руководитель – доц. Мустафин Р.И. (2020 – 2022 гг.), гранта РНФ №23-15-00263 «Разработка поликомплексных систем доставки для создания инновационных лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением», руководитель – доц. Мустафин Р.И. (2023 – 2025 гг.) и гранта некоммерческой организации «Благотворительный фонд поддержки молодых ученых-медиков» № 1 «Интраназальная система доставки леводопы для лечения болезни Паркинсона», руководитель – Гордеева Д.С. (2023 г.).

Также диссертационное исследование Гордеевой Д.С. было выполнено в рамках плана работ молодежной научной лаборатории «Систем направленной доставки лекарственных средств» (2022-2024 гг.).

Научная новизна исследования и полученных результатов

Гордеевой Д.С. разработана методика получения химически модифицированного полимера Eudragit® EPO (EPO), производного поли(мет)акриловой кислоты, с применением 4-бромфенилборонвой кислоты (4БФБК), обладающего улучшенными мукоадгезивными свойствами – ВЕРО (Патент РФ «Способ получения носителя биологически активных соединений» № 2817985 от 23.04.2024 г. (Приоритет от 11.08.2023 г.)). Получены методом ультразвукового электрораспыления и исследованы альгинатные микрокапсулы (МК), покрытые EPO и

ВЕРО, обладающие мукоадгезивными свойствами для их применения в системах интраназальной доставки леводопы в головной мозг, подобран оптимальный состав микрочастиц. Получены методом «гидратация липидной пленки» и изучены ПЭГиблированные липосомы, обладающие улучшенными мукоспроницающими свойствами на основе липидов природного происхождения для их использования в системах доставки леводопы из носа в мозг.

Значимость полученных соискателем результатов для науки и практики

Автором разработаны и научно-обоснованы подходы к получению и анализу интраназальной системы доставки леводопы для лечения болезни Паркинсона с применением микро- и наноразмерных частиц, которые внедрены в учебный процесс ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России и работу молодежной научной лаборатории «Систем направленной доставки лекарственных средств» ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.

Гордеевой Д.С. была разработана технология получения нового носителя – модифицированного ЕРО с применением 4БФБК с улучшенными мукоадгезивными свойствами – ВЕРО. Разработаны новые носители – МК, покрытые ЕРО и ВЕРО, обладающие мукоадгезивными свойствами, и ПЭГиблированные липосомы, обладающие мукоспроницающими свойствами, которые представляют собой полупродукты ЛП, которые могут быть использованы в системах интраназальной доставки леводопы в головной мозг. Разработан проект нормативного документа по качеству на «Полимерный носитель биологически активных соединений на основе модифицированной формы катионного терполимера на основе производных метакриловой кислоты (диметиламиноэтилметакрилат, метилметакрилат и бутилметакрилат) с применением 4-бромфенилбороновой кислоты» для «ООО «ИнтерЛЕК», проведена наработка экспериментальной партии образца «Носитель биологически активных соединений» на основании Лабораторного регламента на производство полимерного носителя биологически активных соединений на основе модифицированной формы Eudragit® ЕРО с применением 4-бромфенилбороновой кислоты на АО «Татхимфармпрепараты». Зарегистрирован Патент РФ «Способ получения носителя биологически активных соединений» № 2817985 от 23.04.2024 г. Результаты исследований опубликованы в виде научных статей, тезисов и докладов научных конференций.

Личный вклад автора

Личный вклад автора заключается в непосредственном участии в выборе темы диссертационной работы, постановки цели и задач исследования, проведением обзора и анализа научной литературы по теме исследования. Соискатель лично занимался разработкой получения модифицированной формы ЕРО с применением 4БФБК, технологии получения микро- и наноразмерных носителей, подбором их оптимального состава и анализом полученных носителей, разработкой технологических схем и интерпретацией полученных результатов с применением статистической обработки. Часть экспериментальных исследований выполнена автором в ходе научной стажировки в Университете Рединга (Великобритания). Результаты диссертационного исследования были доложены соискателем на международных и всероссийских научных и научно-практических конференциях и конгрессах и внедрены в практику научно-практических и образовательных организаций. Результаты исследования были отражены и описаны автором в научных статьях в рецензируемых изданиях, диссертации и автореферате.

Рекомендации по использованию результатов работы и выводов диссертации

Практические рекомендации заключаются в том, что полученные автором результаты по разработке носителей – модифицированной формы терполимера ВЕРО и микрокапсул, покрытых ЕРО и ВЕРО, обладающих мукоадгезивными свойствами, и ПЭГилированных липосом, обладающих мукуспроникающими свойствами, могут быть использованы при производстве систем доставки леводопы из носа в мозг на предприятиях фармацевтической промышленности.

Полученные в ходе диссертационного исследования результаты перспективны для дальнейшей разработки микро- и наноразмерных носителей для систем интраназальной доставки лекарственных средств в головной мозг в терапии нарушений ЦНС.

Характеристика публикаций автора

Основные научные результаты отражены в 18 печатных работах, в том числе: 3 оригинальные научные статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus; 14 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций, 1 патент на изобретение.

Оценка содержания диссертации и её завершенности

Диссертационная работа выполнена в соответствии с требованиями ВАК Минобрнауки России, состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части – главы 2–6, заключения, списка литературы и приложений. Диссертация изложена на 159 страницах машинописного текста и включает в себя 20 таблиц и 42 рисунков. Библиографический список содержит 243 источника.

Во **введении** сформулирована и представлена актуальность темы, степень разработанности, цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология и методы исследований, положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация результатов, личный вклад автора.

Первая глава посвящена обзору литературы, который включает в себя описание, механизм и области применения интраназального пути введения ЛС. Приведены примеры использования мукоадгезивных и мукуспроникающих систем интраназальной доставки ЛС с применением микро- и наноразмерных частиц, а также их особенности и механизм действия.

Вторая глава содержит сведения об объектах исследования и вспомогательных веществах, используемых в работе. В главе приводится описание методик получения модифицированной формы ЕРО, микрокапсул, покрытых ЕРО и ВЕРО, традиционных и ПЭГиблированных липосом и методов их анализа.

Третья глава посвящена разработке методики получения полимерного носителя на основе Eudragit® ЕРО и 4-бромфенилбороновой кислоты – ВЕРО и его исследование для применения в интраназальной доставке ЛС. Приведены результаты исследований ЕРО и ВЕРО методами ИК- и ЯМР-спектроскопии, термогравиметрического анализа (ТГА) и дифференциально сканирующей калориметрии (ДСК), а также оценка мукоадгезивных свойств модифицированного полимера. Предложены технологическая схема получения и критерии контроля качества модифицированной формы ЕРО.

В **четвертой главе** описывается разработка и исследование мукоадгезивной системы интраназальной доставки ЛС с применением микрочастиц. Разработана методика получения простых МК и МК, покрытых, ЕРО, подобран их оптимальный состав. Микрочастицы были проанализированы методом оптической микроскопии,

проведен анализ их мукоадгезивных свойств, а также осуществлена загрузка леводопой с последующим исследованием высвобождения ЛС в среду искусственной назальной жидкости (ИНЖ).

Пятая глава посвящена разработке и исследованию мукоадгезивной системы интраназальной доставки ЛС с применением микрокапсул, покрытых модифицированным Eudragit® EPO. Покрытие МК ВЕРО еще больше усиливает мукоадгезивные свойства микрочастиц, что повышает БД ЛС при их интраназальном введении. Проведен сравнительный анализ высвобождения леводопы из МК, покрытых EPO, и МК, покрытых ВЕРО. Предложены технологическая схема получения и критерии контроля качества МК, покрытых ВЕРО. Дана оценка стабильности микрочастиц в течение 6-ти месяцев.

В **шестой главе** описывается получение и исследование наночастиц – липосом для их использования в мукусупроницающих системах интраназальной доставки ЛС. Проведен сравнительный анализ традиционных и ПЭГилованных липосом с разной молекулярной массой полиэтиленгликоля (ПЭГ) методом динамического рассеивания света, по оценке мукусупроницающих свойств, а также изучению высвобождения в среду ИНЖ. Предложена технологическая схема получения ПЭГилованных липосом и критерии оценки контроля качества. Доказана стабильность в течение 12-ти месяцев. Описаны результаты теста *in vivo* по ингибированию каталептогенного состояния у крыс, вызванного галоперидолом.

В заключении отражены основные результаты диссертационного исследования, соответствующие поставленным задачам.

В приложениях содержатся полученный патент РФ на изобретение, акты внедрения результатов научно-исследовательской работы и проект нормативного документа по качеству.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Оценивая диссертационную работу Гордеевой Д.С. в целом, следует отметить, что она является завершенным научным исследованием, в котором автор продемонстрировал системный подход, умение использовать широкий спектр современных методов анализа и грамотно интерпретировать полученные результаты.

Публикации и автореферат адекватно отражают основное содержание диссертации. Сформулированные в работе выводы соответствуют положениям, выносимым на защиту, являются достоверными и не вызывают сомнений. Они полностью подтверждаются экспериментальными данными.

Цель и задачи, сформулированные в работе, достигнуты.

В качестве замечаний и рекомендаций необходимо отметить следующее:

1. Чем обусловлен низкий выход модифицированной формы полимера – ВЕРО?
2. Что сыграло ключевую роль в подборе состава микрокапсул, покрытых ЕРО и ВЕРО?
3. Обоснуйте выбор субстрата для проведения исследования мукоадгезивных и мукопроникающих свойств полученных носителей.
4. Почему увеличение молекулярной массы полиэтиленгликоля в составе липосом приводит к увеличению мукопроникающих свойств?
5. В тексте встречаются отдельные стилистические неточности и опечатки.

Однако, все вышеуказанные замечания и вопросы носят рекомендательный характер и не уменьшают научную значимость диссертационного исследования.

Заключение

Согласно представленным утверждениям, диссертационное исследование Гордеевой Д.С. «Разработка поликомплексных микро- и наноразмерных частиц на основе полимеров фармацевтического назначения для интраназальной доставки леводопы в мозг», представленное на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств, является научно-квалификационным трудом, в котором содержится решение научной задачи по разработке поликомплексных микро- и наноразмерных частиц для интраназальной доставки леводопы в мозг, что соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 г. № 0692/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а его автор, Гордеева Дарья

Сергеевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств.

Диссертационная работа рассмотрена, отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры фармацевтической технологии с курсом биотехнологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (протокол № 3 от 15 сентября 2025 г.).

Отзыв составила:

доктор фармацевтических наук, профессор,
зав. кафедрой фармацевтической
технологии и биотехнологии
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Башкирский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Юлия Витальевна Шикова

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования «Башкирский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России
450008, РФ, г. Уфа, ул. Ленина д.3, +7(347) 272-11-60;
e-mail: rectorat@bashgmu.ru; web-сайт: www.bashgmu.ru

Подпись доктора фармацевтических наук, профессора Шиковой Ю.В.
Заверяю:

Ученый секретарь ученого совета ФГБОУ ВО
Башкирский государственный
Медицинский университет Министерства
здравоохранения Российской Федерации
д.фарм.н., профессор

