

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора фармацевтических наук, доцента **Абрамович Риммы Александровны** на диссертационную работу **Гордеевой Дарьи Сергеевны** на тему: «**Разработка поликомплексных микро- и наноразмерных частиц на основе полимеров фармацевтического назначения для интраназальной доставки леводопы в мозг**», представленную в диссертационный совет ДСУ 208.002.02 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств.

### **Актуальность темы исследования**

Создание новых носителей для интраназальной доставки лекарственных средств в головной мозг на сегодняшний день является интересной областью исследований. Вещество, введенное интраназально, через обонятельные луковицы поступает в головной мозг напрямую, минуя гематоэнцефалический барьер. Однако, из-за системы мукоцилиарного клиренса лекарственное средство не успевает проникнуть в обонятельную область, смывается и заглатывается в ЖКТ. В связи с этим, перспективным направлением становится разработка и исследование носителей, обладающих мукопроникающими или мукоадгезивными свойствами, для их интраназального применения в фармакотерапии заболеваний ЦНС. В диссертационной работе Гордеевой Д.С. представлено исследование по разработке микро- и наноразмерных частиц для интраназальной доставки леводопы в мозг.

В качестве микрочастиц были предложены альгинатные микрокапсулы, покрытые полимером Eudragit® EPO, а также его модифицированной формой, полученной с применением производного фенилбороновой кислоты – ВЕРО, обладающие улучшенными мукоадгезивными свойствами. В роли наночастиц выступили липосомы, функционализированные полиэтиленгликолем, с улучшенными мукопроникающими свойствами.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Автором диссертационного исследования проанализировано достаточное количество зарубежных и российских научных публикаций по теме диссертации. Все разделы диссертационной работы Гордеевой Д.С. обоснованы и подтверждены экспериментальными данными.

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации Гордеевой Д.С., логично вытекают из полученных автором результатов физико-химических,

биофармацевтических и технологических методов анализа. Диссертация, автореферат и опубликованные работы полностью отражают содержание диссертационного исследования.

### **Достоверность и новизна исследования, полученных результатов**

Полученные результаты, представленные в диссертационной работе Гордеевой Д.С., являются достоверными и обоснованными, что определяется их воспроизводимостью и статистической обработкой данных исследования. Основные результаты были доложены на 9 конференциях и 3 конкурсах международного и всероссийского уровней.

Гордеевой Д.С. была разработана методика получения химически модифицированного полимера Eudragit® EPO (EPO), производного поли(мет)акриловой кислоты, с применением 4-бромфенилбороновой кислоты, обладающего улучшенными мукоадгезивными свойствами – ВЕРО (Патент РФ «Способ получения носителя биологически активных соединений» № 2817985 от 23.04.2024 г.). Автором были получены и исследованы альгинатные микрокапсулы, покрытые EPO и ВЕРО, обладающие мукоадгезивными свойствами для их применения в системах интраназальной доставки леводопы в головной мозг, подобран оптимальный состав микрочастиц. Также, Гордеевой Д.С. были получены и изучены ПЭГилированные липосомы, обладающие улучшенными мукопроницающими свойствами на основе липидов природного происхождения для их использования в системах доставки леводопы из носа в мозг.

### **Значимость для науки и практики полученных результатов**

Разработанные и научно-обоснованные подходы к получению и анализу интраназальной системы доставки леводопы с применением микро- и наноразмерных частиц в диссертационной работе Гордеевой Д.С. используются в качестве теоретической базы в учебном процессе ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, а также работе молодежной научной лаборатории «Систем направленной доставки лекарственных средств» ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.

Гордеевой Д.С. была разработана технология получения нового носителя – модифицированного EPO с применением 4-бромфенилборовой кислоты с улучшенными мукоадгезивными свойствами – ВЕРО. Автором были разработаны микрокапсулы, покрытые EPO и ВЕРО, обладающие мукоадгезивными свойствами, и ПЭГилированные липосомы, обладающие мукопроницающими свойствами, которые представляют собой полупродукты лекарственных препаратов, которые могут быть использованы в системах интраназальной доставки леводопы в головной мозг.

Практическая значимость работы заключается в разработке проекта 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», наработке экспериментальной партии образца «Носитель биологически активных соединений» на основании Лабораторного регламента на производство полимерного носителя биологически активных соединений на основе модифицированной формы Eudragit® EPO с применением 4-бромфенилбороновой кислоты на АО «Татхимфармпрепараты».

Был 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.

#### **Соответствие диссертации паспорту специальности**

Диссертационная работа Гордеевой Д.С. соответствует паспорту научной специальности, а именно: пункту 3 – Исследование биофармацевтических аспектов в технологии получения лекарственных средств, их дизайн и изучение фармацевтических факторов, влияющих на биодоступность. Разработка и валидация биоаналитических методик. Исследование стабильности лекарственных средств.

#### **Полнота освещения результатов диссертации**

По теме диссертационного исследования Гордеевой Д.С. было опубликовано 18 печатных работ, 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.

#### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа Гордеевой Д.С. состоит из введения, шести глав и выводов, изложенных на 159 странице машинописного текста, содержит 20 таблиц, 42 рисунка. Список литературы включает 243 источников, из них 197 – на иностранных языках.

Во введении приведены актуальность и степень разработанности темы исследования, цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация результатов, личный вклад автора, внедрение результатов исследования и связь задач исследования с проблемным планом фармацевтических наук.

В первой главе приводится литературный обзор, изложенный на 19 страницах. Приведено описание интраназального пути введения лекарственных средств в головной мозг, его достоинства и недостатки. Описаны мукоадгезивные и мукуспронирующие системы доставки лекарственных средств, механизмы их действия и примеры использования в различных областях. Рассмотрены типы микро- и наноразмерных частиц, способы их получения, а также примеры их возможного использования для доставки лекарственных средств, применяемых в терапии заболеваний ЦНС.

Вторая глава посвящена объектам и методам исследования. Она включает подробное описание веществ, которые были использованы в составе микро- и наноразмерных частиц, а также методик получения носителей и их анализа, дизайн исследования.

В третьей главе представлены данные по разработке методики получения нового носителя, обладающего улучшенными мукоадгезивными свойствами – модифицированной формы полимера Eudragit® EPO с применением бромфенилбороновой кислоты – ВЕРО. Приводится описание результатов по сравнительной характеристике полученной формы с исходным полимером методами ИК- и ЯМР-спектроскопии, термического анализа, а также исследованием мукоадгезивных свойств с применением изолированной слизистой носа овцы. Предлагается технологическая схема и спецификация носителя на основе модифицированной формы Eudragit® EPO – ВЕРО.

Четвертая глава посвящена разработке и исследованию микрочастиц, обладающих мукоадгезивными свойствами, для интраназальной доставки леводопы. Методом ультразвукового электрораспыления было получено 2 типа частиц – простые альгинатные микрокапсулы и микрокапсулы, покрытые Eudragit® EPO. Разработана методика их получения и подобран оптимальный состав микрочастиц. Приводятся результаты оптической микроскопии, изучения удерживаемости частиц на поверхности изолированной слизистой носа овцы и данные по оценке кинетики высвобождения леводопы из микрочастиц.

В пятой главе приводится сравнительный анализ микрочастиц, покрытых Eudragit® EPO, и микрочастиц, покрытых ВЕРО. Предложена технологическая схема и разработана спецификация носителя в виде микрокапсул, покрытых ВЕРО. Доказана стабильность микрокапсул, покрытых ВЕРО, в течение 6-ти месяцев.

Шестая глава посвящена разработке и исследованию наночастиц – ПЭГилированных липосом, обладающих мукопроницающими свойствами, для интраназальной доставки леводопы в головной мозг. Было получено 5 видов липосом – традиционные и функционализированные молекулой полиэтиленгликоля с разной молекулярной массой. Приведена сравнительная характеристика наночастиц методом динамического рассеивания света, по оценке мукопроницающих свойств с использованием изолированной слизистой носа овцы, исследованию высвобождения в среду искусственной назальной жидкости, а также описаны результаты экспериментов *in vivo* по оценке угнетения дофаминергической передачи. Была проведена валидация методики количественного определения леводопы методом ультрафиолетовой спектрофотометрии. Предложена технологическая схема получения и разработана спецификация носителя в виде традиционных и ПЭГилированных липосом. Доказана стабильность суспензии липосом в течение 3-х месяцев.

В конце каждой главы приведены выводы, затем следует заключение и общие выводы диссертационной работы.

### **Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации**

Автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы Гордеевой Дарьи Сергеевны и включает основные положения исследования. Цель и задачи диссертационной работы достигнуты, а полученные выводы логически вытекают из проведенных исследований.

### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Несмотря на положительную оценку диссертационной работы в целом, стоит отметить следующие замечания и вопросы, возникшие при прочтении диссертационной работы:

1. Почему в работе использовали АФС 3,4-дигидрокси-L-фенилаланин Леводопы Sigma-Aldrich, а не фармакопейного качества?
2. В таблице 10 приводятся значения выхода простых микрокапсул (30,8%) и микрокапсул, покрытых Eudragit® EPO (19,4%). С чем связана такая разница?
3. При получении липосом методом «гидратация липидной пленки» липиды растворяют в метанол-хлороформной смеси, органический растворитель затем выпаривают. В работе отсутствуют данные по анализу остаточных органических растворителей. Проводились ли эти исследования?
4. В спецификации МК, покрытых ВЕРО и загруженных леводопой указаны не все показатели качества. Нет показателя растворения, примеси и др.
5. В каких лекарственных формах планируется внедрять в медицинскую практику ваши разработки.
6. В работе встречаются опечатки и стилистические неточности, в том числе, на стр. 53, 106.

Вышеперечисленные замечания не носят принципиального характера и не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы.

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Гордеевой Д.С. на тему: «Разработка поликомплексных микро- и наноразмерных частиц на основе полимеров фармацевтического назначения для интраназальной доставки леводопы в мозг» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи по разработке новых носителей с применением микро- и наночастиц для интраназальной доставки леводопы в головной мозг, имеющей существенное значение для фармацевтической технологии, что соответствует требованиям п. 16 Положения о

