

*На правах рукописи*



Гордеева Дарья Сергеевна

**Разработка поликомплексных микро- и наноразмерных частиц на основе полимеров  
фармацевтического назначения для интраназальной доставки леводопы в мозг**

3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата фармацевтических наук

Москва – 2025 г.

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

кандидат фармацевтических наук, доцент

**Мустафин Руслан Ибрагимович**

**Официальные оппоненты:**

**Алексеев Константин Викторович** – доктор фармацевтических наук, профессор, федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», лаборатория технологии лекарственных препаратов, отдел качества и технологии лекарственных средств, главный научный сотрудник

**Абрамович Римма Александровна** – доктор фармацевтических наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Медицинский научно-образовательный институт, центр регенеративной медицины, научно-производственный участок, начальник участка

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «15» октября 2025 г. в 12:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ208.002.02 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1, и на сайте организации <http://sechenov.ru/>.

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2025 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета ДСУ 208.002.02

доктор фармацевтических наук, профессор

Демина Наталья Борисовна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Основные способы введения лекарственных средств (ЛС) в терапии заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) – пероральный (таблетки, капсулы) и инъекционный (растворы для инъекций). Однако, биодоступность (БД) психотропных лекарственных препаратов (ЛП) зависит от многих факторов. Кроме действия ферментов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и эффекта первого прохождения через печень, ЛС сталкивается со сложной системой защиты ЦНС – гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Это уникальная и сложная сеть кровеносных сосудов, которая контролирует прохождение частиц (токсины, патогены, бактерии), в том числе и компонентов ЛС, из кровотока в ЦНС. Поэтому ЛС, применяемое в терапии заболеваний головного мозга, должно отвечать нескольким критериям. Оно должно быть липофильным, но при этом обладать способностью растворяться в водных растворах, поскольку, в конечном итоге, оно попадет в интерстициальную жидкость мозга. При этом молекулярная масса (ММ) ЛП должна находиться в пределах 400-600 Да. И, наконец, такие свойства, как заряд, третичная структура и степень связывания с белками, также играют значительную роль в определении способности веществ пересекать ГЭБ. Все эти факторы ограничивают список препаратов, применяемых в фармакотерапии заболеваний ЦНС.

Интересной областью исследований является разработка носителей для интраназальной системы доставки ЛС в головной мозг. Носовая полость имеет сложную структуру. Вещество, введенное интраназально, через обонятельные луковицы поступает в головной мозг напрямую, минуя защитные механизмы организма. Однако, система мукоцилиарного клиренса приводит к снижению БД препаратов. ЛС не успевает проникнуть в обонятельную область, смывается и заглатывается в ЖКТ. В связи с этим, перспективным направлением становится разработка и исследование носителей, обладающих мукоспроницающими или мукоадгезивными свойствами, для их интраназального применения в терапии заболеваний ЦНС. В результате чего, БД препарата увеличивается, эффективность фармакотерапии повышается, фармакологические эффекты наступают быстро и расширяется список ЛП для лечения заболеваний ЦНС.

Леводопа – это основной ЛП, применяемый в фармакотерапии болезни Паркинсона, являющийся предшественником дофамина. В отличие от дофамина леводопа способна проникать через ГЭБ. Однако, лишь 1-3% ЛС достигает головного мозга, поэтому с целью повышения БД леводопы в ЦНС могут быть использованы носители, обладающие мукоадгезивными и мукоспроницающими свойствами, для интраназальных систем доставки.

### Степень разработанности темы исследования

Доставка ЛС интраназально для лечения заболеваний ЦНС – это новая и перспективная область исследований, которая активно развивается и решает проблемы фармакотерапии нарушений головного мозга. На российском рынке основная доля ЛС для интраназального применения представлена в виде следующих ЛФ: назальный спрей (55%) и назальные капли (33%). Одним из таких ЛП является отечественный ноотропный препарат Семакс, который достигает головного мозга через 4 минуты после интраназального введения. На сегодняшний день существует много исследований, направленных на разработку новых систем доставки ЛС интраназально в головной мозг с применением микроразмерных и наноразмерных частиц. Мукоадгезивные микросферы на основе производных целлюлозы были предложены для доставки трамадола. Подбор состава полимерных микрочастиц, обладающих улучшенными мукоадгезивными свойствами, был предложен для доставки ривастигмина в терапии болезни Альцгеймера. Также имеются работы по интраназальной доставке противораковых препаратов в составе полимерных мицелл на основе поли(этиленгликоля)-поликапролактона, модифицированных проникающим в клетки пептидом и нейропротекторов в составе сферических микрочастиц на основе хитозана и метил- $\beta$ -циклодекстрина. Наночастицы были получены с применением хитозана для доставки ротигодин для лечения болезни Паркинсона и мидазолама. Наноразмерные частицы на основе поли(молочная-ко-гликолевая кислоты) и хитозана были исследованы с целью интраназальной доставки ропинирола. В литературе представлены работы по разработке наноллипидных частиц для интраназальной доставки Пиоглитазона для лечения Альцгеймера. Павловым А.Н. проведено исследование по разработке состава и технологии получения назальных капель с пролонгированным высвобождением на основе наночастиц с полилактидгликолидами, содержащие леводопу. Также российскими учеными был разработан состав назального спрея для экстренной терапии мигренозных атак.

Микрокапсулы (МК), с применением в качестве пленкообразующего материала альгината натрия, были изучены ранее для их использования в других системах доставки ЛС. ПЭГилированные липосомы показали свою эффективность при доставке в мочевой пузырь противоопухолевых препаратов и через роговицу глаза антибактериальных средств. Однако, ранее МК на основе альгината натрия, покрытые Eudragit® EPO (EPO) и его модифицированной формой, и ПЭГилированные липосомы не применялись для интраназальной доставки леводопы в мозг.

## Цель и задачи исследования

Цель исследования – разработка технологии получения поликомплексных микро- и наноразмерных частиц на основе полимеров фармацевтического назначения и изучение их физико-химических и биофармацевтических свойств как носителей леводопы для интраназальной доставки в мозг.

Задачи:

1. Провести анализ научных данных о разработках интраназальных систем доставки для лечения заболеваний головного мозга, мукоадгезивных и мукуспронирующих системах с участием микро- и наноразмерных частиц.

2. Разработать методику получения химически модифицированного Eudragit® EPO (EPO) с участием 4-бромфенилбороновой кислоты (4БФБК) – ВЕРО и изучить его физико-химические и мукоадгезивные свойства с целью оценки его перспективности использования в качестве носителя ЛС, обладающего улучшенными мукоадгезивными свойствами.

3. Разработать технологию получения микрочастиц – простых МК и МК, покрытых EPO, методом ультразвукового электрораспыления, подобрать их оптимальный состав и оценить физико-химические, мукоадгезивные и биофармацевтические свойства.

4. Разработать технологию получения МК, покрытых ВЕРО, методом ультразвукового электрораспыления, подобрать их оптимальный состав и оценить физико-химические, биофармацевтические и мукоадгезивные свойства.

5. Получить наноразмерные частицы – липосомы, функционализированные полиэтиленгликолем (ПЭГом), методом «гидратация липидной пленки» и оценить их физико-химические, мукуспронирующие и биофармацевтические свойства, а также провести эксперименты *in vivo* по оценке угнетения каталептогенного состояния у крыс, вызванного внутривентральным введением галоперидола.

6. Предложить оптимальные технологии производств и разработать спецификации полученных носителей.

## Научная новизна

Разработана методика получения химически модифицированного полимера EPO, производного поли(мет)акриловой кислоты, с применением 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.)) (Приложение А). Получены методом ультразвукового электрораспыления и исследованы альгинатные 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 ПЭГилированные липосомы, обладающие улучшенными мукопроницающими свойствами на основе липидов природного происхождения для их использования в системах доставки леводопы из носа в мозг

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Теоретическая значимость заключается в обзоре имеющихся научных данных о мукоадгезивных и мукопроницающих системах интраназальной доставки ЛС для лечения нарушений ЦНС. 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.

Практическая значимость работы заключается в том, что 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 ПЭГилированные липосомы, обладающие мукопроницающими 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.

### **Методология и методы исследования**

Методология работы основывается на физико-химических, фармако-технологических и фармакологических исследованиях при разработке модифицированной формы ЕРО, микро- и наноразмерных частиц. В работе использованы методы фармакопейного анализа, включенные в

Государственную Фармакопею РФ XV издания (ГФ XV) и Фармакопею Евразийского экономического союза (ФЕАЭС) с учетом Руководства по производству готовых лекарственных форм лекарственных препаратов, приложение к Рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии (ЕЭК) от 29 января 2019 г. N 3. В диссертационном исследовании использованы инструментальные и физико-химические методы: инфракрасная спектроскопия (ИК-спектроскопия), спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР-спектроскопия), модулированная дифференциально-сканирующая калориметрия (мДСК), ультрафиолетовая спектрофотометрия (УФ-спектрофотометрия), оптическая микроскопия, метод динамического рассеивания света (ДРС), тест растворение («Проточная ячейка»), тест диффузии («Вертикальная ячейка Франца»), а также тесты *ex vivo* и *in vivo*; математические методы анализа и обработки результатов (статистическая обработка).

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Методика получения химически модифицированного ЕРО с применением 4БФБК, обладающий улучшенными мукоадгезивными свойствами, результаты физико-химических исследований и мукоадгезии.

2. Технология получения МК, покрытых ЕРО и ВЕРО, обладающих мукоадгезивными свойствами, полученных методом УЗ-электрораспыления. Результаты анализа состава, структурных особенностей и мукоадгезивных свойств МК, результаты исследования профиля высвобождения леводопы из микрочастиц.

3. Технология получения ПЭГилованных липосом, обладающих мукопроницающими свойствами, полученных методом «гидратации липидной пленки». Результаты физико-химического анализа и исследования мукопроницающих свойств липосом.

4. Результаты исследования профилей высвобождения и диффузии леводопы из ПЭГилованных липосом и оценки противопаркинсонической активности *in vivo* после интраназального введения суспензии липосом, нагруженных леводопой.

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

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств, 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.

## Степень достоверности и апробация результатов

Научные положения и выводы диссертационного исследования являются достоверными и обоснованными, что определяется воспроизводимостью результатов физико-химических (ИК-спектроскопия, ЯМР-спектроскопия, УФ-спектрофотометрия, оптическая микроскопия, ДРС), фармацевтических (тест растворения и тест диффузии) и фармакологических (*ex vivo* и *in vivo*) методов анализа, а также большим количеством используемых источников информации. Методика количественного определения методом УФ-спектрофотометрии была валидирована. Кроме того, была проведена статистическая обработка полученных данных исследования и математическое моделирование кинетики высвобождения леводопы из наночастиц с применением программного обеспечения Microsoft Excel 2021 MSO (Version 2503 Build 16.0.18623.20116).

Основные результаты исследования были представлены и доложены на 9 конференциях и 3 конкурсах, где были отмечены призовыми местами и дипломами победителя: VIII – XII Международный молодежный научный медицинский форум «Белые цветы» (Казань, 2021, 2022, 2023, 2024, 2025 г.г.), UK-Russia Conference «Advanced biomaterials to combat cancer» (Ланкастер, 2021 г.), XI Конгресс молодых ученых ИТМО, секция «Химия функциональных наноматериалов и систем» (Санкт-Петербург, 2022 г.), XXVIII Конкурс научно-исследовательских и научно-практических работ на соискание именных стипендий Мэра Казани среди студентов и аспирантов (Казань, 2022 г.), XIII Всероссийская научная конференция студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего» (Санкт-Петербург, 2023 г.), Конкурс Всероссийская научная школа «Медицина молодая» (Москва, 2023 г.), Конкурс «Лучший молодой ученый» Республики Татарстан (Казань, 2024 г.), II Междисциплинарная всероссийская молодежная научная школа-конференция с международным участием «Молекулярный дизайн биологически активных веществ: биохимические и медицинские аспекты» (Казань, 2024 г.).

Апробация диссертации состоялась на заседании научной проблемной комиссии по химико-фармацевтическим наукам ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, протокол № 2 от 25 сентября 2024 г.

## Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие в выборе темы диссертационной работы, постановки цели и задач исследования, лично провел обзор и анализ научной литературы по теме исследования. Автор 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 автором на международных и всероссийских научных и научно-практических конференциях и конгрессах и внедрены в практику научно-практических и образовательных организаций автором лично. Результаты исследования были отражены и описаны автором в научных статьях в рецензируемых изданиях, диссертации и автореферате.

### **Внедрение результатов исследования**

Полученные в диссертационной работе результаты физико-химической и биофармацевтической оценки модифицированного терполимера, МК и липосом включены 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 (Приложение Б).

Практическая значимость исследования подтверждена актом наработки 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» (Приложение Б). 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» (Приложение В).

### **Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтических наук**

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (№ гос. регистрации 0120.0805878). Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ №20-65-46007 «Инновационные подходы к созданию лекарственных форм для трансмукозальной доставки веществ в мозг», руководитель – доц. Мустафин Р.И. (2020 – 2022 гг.), гранта РФФИ №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 выполнено в рамках плана работ молодежной научной лаборатории «Систем направленной доставки лекарственных средств» (2022-2024 гг.).

### **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертационного исследования 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 состоит из введения, шести глав и выводов, изложенных на 159 странице машинописного текста, содержит 20 таблиц, 42 рисунка. Список литературы включает 243 источника, в том числе 197 на иностранных языках.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Материалы исследования – катионный терполимер Eudragit<sup>®</sup> EPO (EPO), его флуоресцентно-меченная форма (FEPO), 4-бромфенилбороновая кислота (4БФБК), Pluronic<sup>®</sup> F127. Плёнкообразующий материал для получения микрокапсул – альгинат натрия. Липиды для получения липосом – L-альфа-фосфатидилхолин (ФХ), холестерин (ХС), [N-(карбонил метоксиполиэтиленгликоль)-1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин, натриевая соль] с молекулярной массой (ММ) полиэтиленгликоля (ПЭГ): 1000, 2000, 3000 и 5000 Да. Флуоресцеинат натрия использовался для загрузки частиц в ходе оценки мукоадгезивных и мукопроницающих свойств. ЛС – леводопа.

В ходе выполнения диссертационной работы был применен комплекс физико-химических (ИК-, ЯМР-спектроскопия, мДСК, ТГА, оптическая микроскопия, УФ-спектрофотометрия, ДРС), фармацевтических (тест «Растворение»: «Проточная ячейка», метод IV (ГФ РФ XV); тест диффузии: «Вертикальная ячейка Франца») и фармакологических (оценка противопаркинсонической активности) методов исследований, проведено исследование мукоадгезивных и мукопроницающих свойств частиц с применением изолированной слизистой носовой перегородки овцы. Валидация аналитической методики контроля количественного

определения методом УФ-спектрофотометрии была статистически обработана с применением ПО Microsoft Excel и выполнялась в соответствии с требованиями Решения Коллегии ЕЭК от 17 июля 2018 г. № 113, ГФ РФ, ФЕАЭС. Статистический анализ проводился с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) и двустороннего *t*-критерия Стьюдента в программном обеспечении Microsoft Excel, где  $p < 0,05$  считалось значимым. Все результаты представлены как среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение. Оценка стабильности полученных носителей проводилась в соответствии с ГФ РФ ОФС.1.1.0009 «Стабильность и сроки годности лекарственных средств» и ФЕАЭС, 2.3.17.0 «Стабильность лекарственных средств».

Для обеспечения эффективности и безопасности новых систем доставки ЛС, которые в дальнейшем формируют качество ЛП, разрабатывается дизайн исследования, который составлен с учетом требований, представленных в руководствах по фармацевтической разработке (ICH Q8). Дизайн настоящего исследования представлен на Рисунке 1. Нами были получены носители для интраназальной доставки – полупродукты, которые могут быть в дальнейшем использованы для производства ЛП, содержащие леводопу, для применения в терапии болезни Паркинсона.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Разработка методики получения полимерного носителя на основе Eudragit® EPO и 4-бромфенилбороновой кислоты и его исследование для применения в интраназальной доставке лекарственных средств

Нами была разработана методика получения химически модифицированного EPO с применением 4БФБК (BEPO) со степенью присоединения фенилбороновой кислоты (ФБК) к диметиламино группам EPO – 25% (BEPO25) и 50% (BEPO50). Выход BEPO25 составил 41%,

ВЕРО50 – 31%. Методика получения ВЕРО заключалась в следующем: на подготовительном этапе готовили растворы ЕРО и 4БФБК в тетрагидрофуране (ТГФ) в присутствии триэтиламина (ТЭА). Получение ВЕРО проводили под тягой в вытяжном шкафу в круглодонной колбе. К раствору ЕРО капельно при постоянном перемешивании прибавляли раствор 4БФБК. Получение проводили при температуре 50°C в течение 24 ч. Раствор ВЕРО очищали от органического растворителя методом диализа с применением диализной мембраны ММО = 12-14 кДа в течение 2 суток против 7мМ HCl и 2 суток – против деионизированной воды со сменой жидкости 3 раза в день. Полученный в ходе диализа осадок отделяли от раствора и проводили диализную очистку против 70% раствора этилового спирта и деионизированной воды. Полученные растворы замораживали при температуре -52°C и подвергали лиофильной сушке в течение 5 дней.

Образование ВЕРО было подтверждено методами ИК- и <sup>1</sup>H-ЯМР-спектроскопии. Характеристические полосы на ИК-спектрах ВЕРО в области 1605 см<sup>-1</sup> соответствуют связям С-С ароматической системы, что указывает на присоединение ФБК к ЕРО. На <sup>1</sup>H-ЯМР-спектрах ВЕРО можно наблюдать образование дополнительных пиков в диапазоне 7,8 и 7,5 ppm, которые относятся к атомам водорода в составе бензольного кольца, что также свидетельствует о наличии ФБК в структуре ЕРО (Рисунок 2).

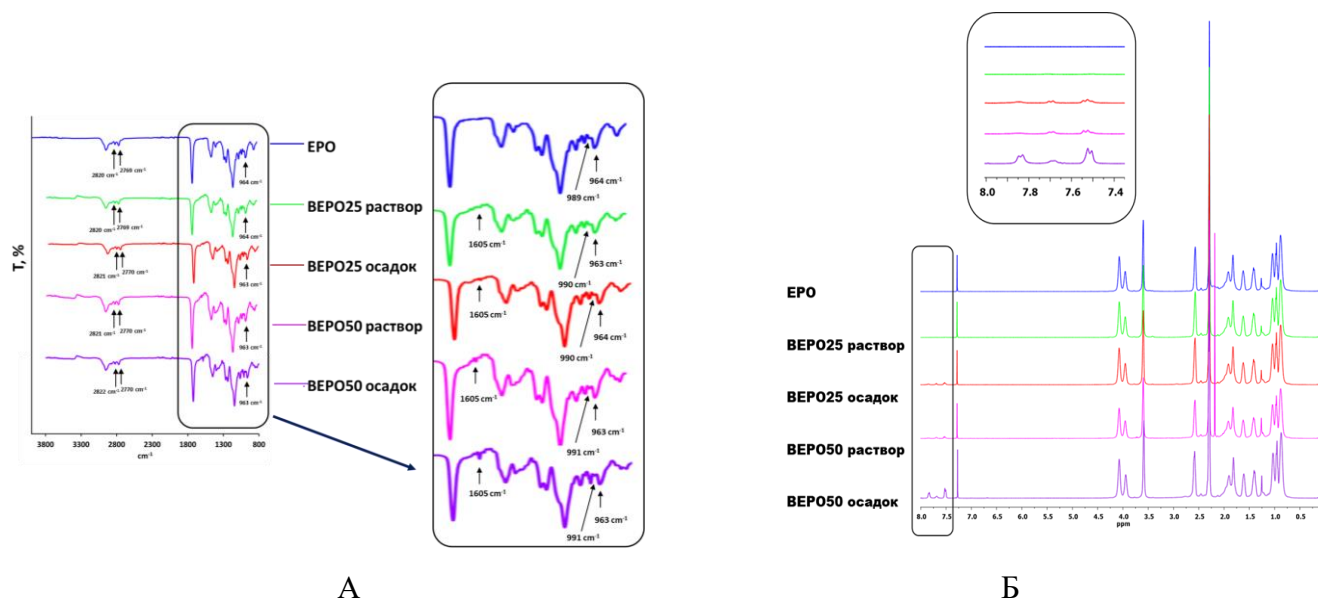


Рисунок 2 – ИК-спектры (А) и <sup>1</sup>H-ЯМР спектры (Б) ЕРО, ВЕРО25 и ВЕРО50 (400 МГц)

Данные ТГА анализа образцов ВЕРО демонстрируют сопоставимые с исходным ЕРО результаты, что свидетельствует о термической стабильности полученных модифицированных форм ЕРО. В ходе модификации ЕРО 4БФБК происходит возрастание T<sub>c</sub> для ВЕРО25 52,7±2,1 °С и ВЕРО50 55,1±1,5 °С, что, может быть связано с уменьшением содержания диметиламино групп в составе ЕРО и является результатом присоединения ФБК (Рисунок 3).

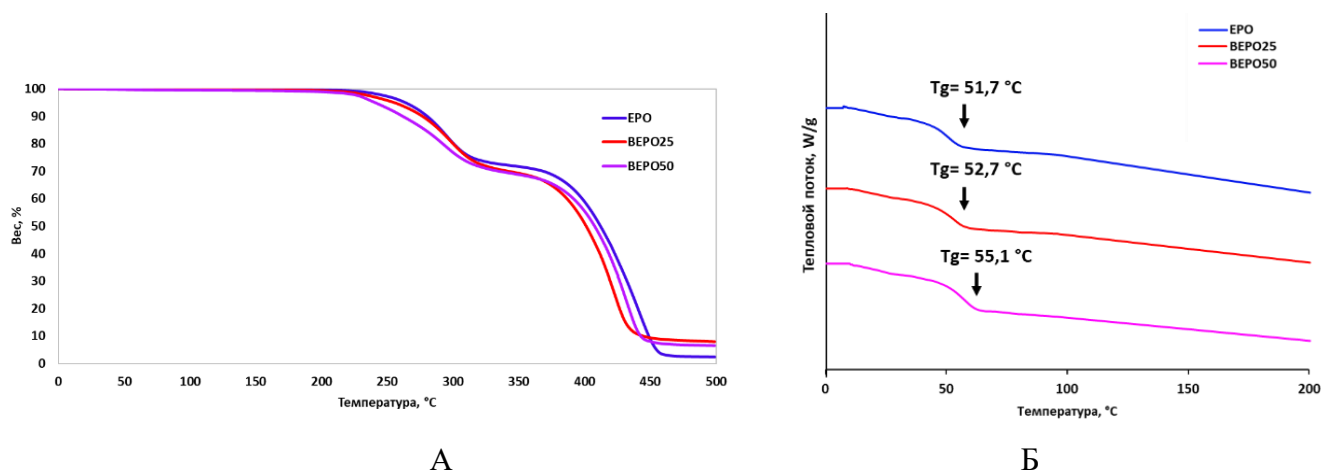


Рисунок 3 – ТГА термограммы (А) и мДСК термограммы (Б) ЕРО, ВЕРО25 и ВЕРО50

В ходе исследования мукоадгезивных свойств свободный ЕРО смывается ИНЖ в течение первых 5 минут эксперимента, в то время как, ВЕРО удерживается на поверхности изолированной слизистой носа овцы в течение 30 минут (Рисунок 4). Гидроксильные группы в составе ФБК образуют комплекс с диольными группами, присутствующими в сиаловых кислотах муцина, при физиологическом рН, что и придает ВЕРО мукоадгезивные свойства.

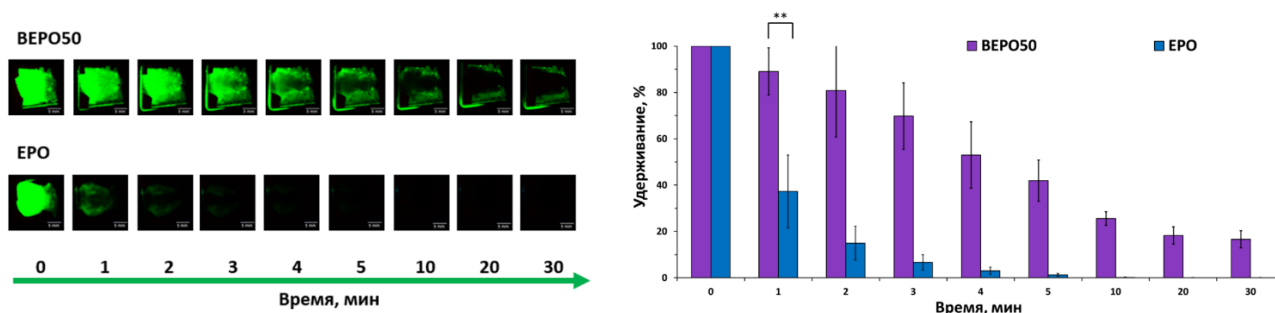


Рисунок 4 – Удерживаемость растворов 1 мг/мл ЕРО и ВЕРО50 с раствором флуоресцеината натрия 0,1 мг/мл на слизистой носа овцы. \*\* –  $p < 0,005$

Нами предложена технологическая схема получения ВЕРО (Рисунок 5). Особенностью ТП 2 является последовательность смешивания растворов. Раствор 4БФБК прибавляют к раствору ЕРО. Во время процесса получения должна поддерживаться температура в 50°C, требуется защита от света. В ходе ТП 3 растворы ВЕРО подвергаются диализной очистке со сменой растворителей и заменой жидкости 3 раза. Разработана спецификация ВЕРО – носителя на основе модифицированной формы ЕРО с применением 4БФБК, представленная в Таблице 1.

Таблица 1 – Спецификация ВЕРО

Показатели качества	Нормы	Методы
Описание	Аморфный порошок белого цвета без запаха	Визуальный Органолептический ГФ РФ ОФС.1.1.0001

Продолжение Таблицы 1

Идентификация	ИК-спектр лиофильно высушенного порошка ВЕРО должен иметь полосы при 2820, 2822, 2870, 2769, 963, 964, 989, 990, 991 и 1620 см <sup>-1</sup> ЯМР-спектр лиофильно высушенного порошка ВЕРО должен иметь пики в диапазоне 7,8 и 7,5 ppm	ИК-спектроскопия ГФ РФ ОФС.1.2.1.1.0002; ФЕАЭС, 2.1.2.34.  ЯМР-спектроскопия ГФ РФ ОФС.1.2.1.1.0007; ФЕАЭС, 2.1.2.45.
Примеси свободных полимеров	Не более 0,15 %	мДСК анализ ГФ РФ ОФС.1.2.1.2.0010; ФЕАЭС, 2.1.2.46.
Микробиологическая чистота	Категория 2	ГФ РФ ОФС.1.2.4.0002; ФЕАЭС, 2.3.1.2
Упаковка	Флаконы из темного стекла с навинчивающейся крышкой	
Маркировка	В соответствии с НД	
Условия хранения	В сухом, защищенном от света месте, при температуре от 15 – 25 °С	



Рисунок 5 – Технологическая схема получения модифицированной формы ЕРО с применением 4БФБК с указанием основных стадий технологического процесса (где ВР – вспомогательные работы, ТП – технологический процесс, УМО – упаковка, маркировка, отгрузка, Кх, Кт, Кб – контроль химический, технологический, биологический)

## **Разработка и исследование мукоадгезивной системы интраназальной доставки лекарственных средств с применением микрочастиц**

Для разработки интраназальной доставки ЛС, применяемых в терапии заболеваний ЦНС, в качестве микроразмерных частиц нами были выбраны МК. Методом ультразвукового электрораспыления было получено 2 типа МК – простые, которые выступали в качестве отрицательного контроля, и МК, покрытые полимером ЕРО, обладающим мукоадгезивными свойствами. В структуре ЕРО присутствуют диметиламино группы, которые способны образовывать водородные связи с муцинами слизистой, а также за счет частичного положительного заряда обеспечивают электростатическое взаимодействие с негативно заряженными муцинами слизистой. Пленкообразующий раствор (альгинат натрия) подавался из сосуда под давлением 130 – 150 мбар. Струя раствора альгината натрия подвергалась действию ультразвука с частотой 800 Гц, разбиваясь на капли, которые затем попадали в электрическое поле с напряжением 1100 В, распыляясь в ретикуляционный раствор при постоянном перемешивании 800 об/мин с образованием МК.

Нами был подобран оптимальный состав для получения простых МК: 1,0% альгинат натрия (пленкообразующий раствор) / 0,5% CaCl<sub>2</sub> (ретикуляционный раствор). 1,0% раствор альгината натрия под давлением обеспечивает стабильную струю жидкости и хороший распыл с образованием частиц преимущественно одного размера. После высушивания, ввиду удаления жидкости, МК теряют свою первоначальную форму. До высушивания МК круглой формы, а после, ввиду удаления жидкости, – МК теряют свою первоначальную форму. При этом МК не слипаются, а неровная поверхность может обеспечивать лучшее сцепление на поверхности слизистой. Средний диаметр МК составил  $0,365 \pm 0,018$  мм ( $n = 5$ ).

Для получения МК, покрытых ЕРО, также был использован метод ультразвукового электрораспыления. Ранее нами было установлено, что оптимальной концентрацией альгината натрия для обеспечения ламинарной струи жидкости является 1,0%. Для ретикуляционного раствора были предложены разные составы. Затем провели микроскопический анализ полученных МК до и после лиофильного высушивания. МК до высушивания имели сферическую форму, частицы в растворе находились отдельно друг от друга. Однако, после высушивания МК агрегировали и слипались, образуя жесткий конгломерат. В кислой среде диметиламино группы ЕРО протонируются, что приводит к излишнему пенообразованию при перемешивании, что, в последствии, способствует слипанию МК. В результате, мы пришли к выводу, что необходимо снизить степень протонирования ЕРО путем изменения рН раствора. В результате исследования, нами был подобран оптимальный состав МК, покрытых ЕРО: 1,0% Альгинат натрия

(пленкообразующий раствор) / 0,5% CaCl<sub>2</sub> + 0,5% ЕРО с рН 6,0 (ретикуляционный раствор). МК после лиофильного высушивания представляют собой порошок белого цвета без запаха.

Диаметр МК, покрытых ЕРО, составляет –  $0,426 \pm 0,017$  мм. В ходе оценки удерживаемости простых МК и МК, покрытых ЕРО, загруженных флуоресцеинатом натрия, на поверхности изолированной слизистой носа овцы в УФ-свете было доказано, что наличие ЕРО на поверхности МК способствует задержке частиц на поверхности слизистой. Уже через 5 минут после орошения ИНЖ наблюдается значительная разница между образцами. Через 10 минут эксперимента простые МК почти полностью смываются ИНЖ, в то время как, МК, покрытые ЕРО, остаются на слизистой носа через 1 ч. (Рисунок 6).

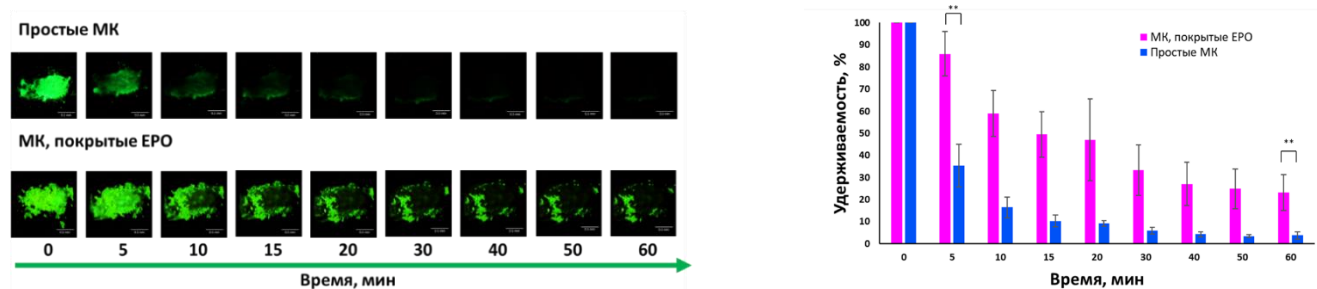


Рисунок 6 – Удерживаемость простых МК и МК, покрытых ЕРО, загруженных флуоресцеинатом натрия 0,1 мг/мл на изолированной слизистой носа овцы. \*\* –  $p < 0,005$

Нами была осуществлена загрузка МК ЛС – леводопой и проведена оценка выхода, %, ЭИ, % и ЗЁ, % (Таблица 2). Для получения МК, загруженных леводопой, пленкообразующий раствор альгината натрия готовили в водном растворе ЛС (1 мг/мл).

Таблица 2 – Выход, %, ЭИ, % и ЗЁ, % простых МК и МК, покрытых ЕРО ( $n = 3$ )

МК	Выход, %	ЭИ, %	ЗЁ, %
Простые МК	$30,8 \pm 2,3$	$94,3 \pm 0,9$	$18,2 \pm 2,9$
МК, покрытые ЕРО	$19,4 \pm 6,2$	$95,5 \pm 0,8$	$33,6 \pm 9,9$

В ходе исследования высвобождения уже через 30 мин эксперимента выход леводопы из МК, покрытых ЕРО, составил  $100 \pm 13\%$ , что может быть связано с разрушением МК в ходе анализа и стремительным высвобождением ЛС. Высвобождение леводопы из простых МК в среду ИНЖ составило не более  $60 \pm 6\%$  за тот же интервал времени эксперимента. Анализ МК, покрытых ЕРО, после исследования высвобождения методом микроскопии показал, что большая часть микрочастиц разрушена, тогда как, простые МК сохраняют целостность частиц. Таким образом, покрытие противоположно-заряженным терполимером ЕРО альгинатных МК приводит к, с одной стороны к увеличению длительности удерживания на поверхности слизистой, а с другой – к немедленному высвобождению включенного ЛС, что и должно обеспечивать увеличение БД леводопы.

**Разработка и исследование мукоадгезивной системы интраназальной доставки лекарственных средств с применением микрокапсул, покрытых модифицированным Eudragit® EPO**

Модификация EPO молекулой 4БФБК привела к улучшению мукоадгезивных свойств полимера с образованием его модифицированной формы ВЕРО. В результате адгезия полимера на поверхности слизистой на втором этапе обеспечивается образованием комплекса гидроксильных групп в составе ФБК с диольными группами муцина и дополнительным электростатическим взаимодействием диметиламино групп терполимера с отрицательно заряженными группами гликопротеинов слизистой. Покрытие МК ВЕРО еще больше усилит мукоадгезивные свойства микрочастиц, что повысит БД ЛС при интраназальном введении. МК, покрытые ВЕРО, были получены методом ультразвукового электрораспыления. Оптимальный состав микрочастиц: 1,0% альгинат натрия (пленкообразующий раствор) / 0,5% CaCl<sub>2</sub> + 0,5% ВЕРО50 с рН 5,0 (ретикуляционный раствор).

МК сферической формы, преимущественно одного размера, диаметр –  $0,087 \pm 0,008$  мм. После лиофильного высушивания МК теряют свою первоначальную форму, схлопываются, уменьшаясь в размерах и изменяют сферическую форму на анизодиаметрическую. Мы провели сравнительный анализ высвобождения леводопы из МК, покрытых ВЕРО, и МК, покрытых EPO. МК, покрытые ВЕРО, обеспечивают полный выход ЛС в ИНЖ через 30 минут эксперимента  $100 \pm 23\%$ , аналогично МК, покрытых EPO. В результате можно сделать вывод, что МК, покрытые ВЕРО, имеют, практически в 5 раз, меньший размер частиц, чем МК, покрытые EPO, что может быть связано с изменением значений рН исходного раствора терполимера при его получении с 6,0 до 5,0 ед. рН. Наличие ФБК на поверхности МК усиливает мукоадгезивные свойства, но не влияет на скорость и степень выхода леводопы из МК.

Нами предложена технологическая схема получения МК, покрытых ВЕРО (Рисунок 7) и разработана спецификация МК, покрытых ВЕРО (Таблица 3). Основным технологическим процессом является ТП 2, от параметров прибора зависят физико-химические свойства МК, а также качества конечного продукта. ТП 3 является обязательным этапом, промыв готовых МК деионизированной препятствует их слипанию с образованием твердого конгломерата в ходе лиофильного высушивания. По результатам оценки стабильности МК, покрытых ВЕРО, было выявлено, что система соответствует нормам по всем показателям в течение 6-ти месяцев.

Таблица 3 – Спецификация МК, покрытых ВЕРО, загруженных леводопой

Показатели качества	Нормы	Методы
Описание	Кристаллический порошок белого цвета без запаха	Визуальный Органолептический ГФ РФ ОФС.1.1.0001

Продолжение Таблицы 3

Размер сухих частиц	0,044 ± 0,007 мм	Оптическая микроскопия ГФ РФ ОФС.1.2.1.0009; ФЕАЭС, 2.1.9.13.
Количественное определение леводопы	Высвобождение леводопы 100 от заявленного содержания ± 23% через 30 минут в среду ИНЖ	Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях ГФ РФ ОФС.1.2.1.1.0003; ФЕАЭС, 2.1.2.24
Микробиологическая чистота	Категория 2	ГФ РФ ОФС.1.2.4.0002; ФЕАЭС, 2.3.1.2
Упаковка	Флаконы из темного стекла с навинчивающейся крышкой	
Маркировка	В соответствии с НД	
Условия хранения	В сухом, защищенном от света месте, при температуре от 15 – 25 °С	



Рисунок 7 – Технологическая схема получения микрокапсул, покрытых ВЕРО, с указанием основных стадий технологического процесса

### **Получение и исследование наночастиц для их использования в мукуспроникающих системах интраназальной доставки лекарственных средств**

Для создания мукуспроникающей системы интраназальной доставки ЛС в мозг в терапии заболеваний ЦНС в качестве наноносителей ЛС мы выбрали липосомы. Методом «гидратация липидной пленки» было получено 5 видов липосом: немодифицированные (традиционные) и

модифицированные молекулой ПЭГа (ПЭГилированные) с разной ММ ПЭГа: 1000 Да (ПЭГилированные<sub>1000</sub>), 2000 Да (ПЭГилированные<sub>2000</sub>), 3000 Да (ПЭГилированные<sub>3000</sub>) и 5000 Да (ПЭГилированные<sub>5000</sub>). Готовая суспензия традиционных и ПЭГилированных липосом представляла собой опалесцирующий раствор слегка желтоватого цвета без запаха. Оценку физико-химических свойств полученных наночастиц проводили методом ДРС: диаметр ( $d$ , нм), индекс полидисперсности ( $Pdi$ ) и дзета-потенциал ( $ZP$ , мВ). Полученные результаты представлены в Таблице 4. Индекс полидисперсности не превышает 0,300, что свидетельствует о том, что система монодисперсна. Дзета-потенциал – отрицательный, что дает возможность липосомам дополнительно взаимодействовать с положительно заряженными группами аминокислотных остатков в составе белковых фрагментов муцина на поверхности слизистой носа. Наличие ПЭГа не оказывает большого влияния на оцениваемые физико-химические характеристики полученных липосом. Мукуспроникающие свойства ПЭГилированных липосом изучали в сравнении с традиционными липосомами. Через 30 минут можно отметить, что ПЭГилированные<sub>5000</sub> липосомы проникают глубже в изолированную слизистую носа овцы ввиду большой ММ ПЭГа (Рисунок 8).

Таблица 4 – Результаты ДРС суспензии липосом через сутки после получения

Образец	$d$ , нм	$Pdi$	$ZP$ , мВ
Традиционные липосомы	$81 \pm 1$	0,150	$-47 \pm 2$
ПЭГилированные <sub>1000</sub> липосомы	$86 \pm 1$	0,209	$-47 \pm 1$
ПЭГилированные <sub>2000</sub> липосомы	$89 \pm 1$	0,211	$-41 \pm 1$
ПЭГилированные <sub>3000</sub> липосомы	$91 \pm 1$	0,193	$-36 \pm 1$
ПЭГилированные <sub>5000</sub> липосомы	$87 \pm 1$	0,223	$-29 \pm 2$

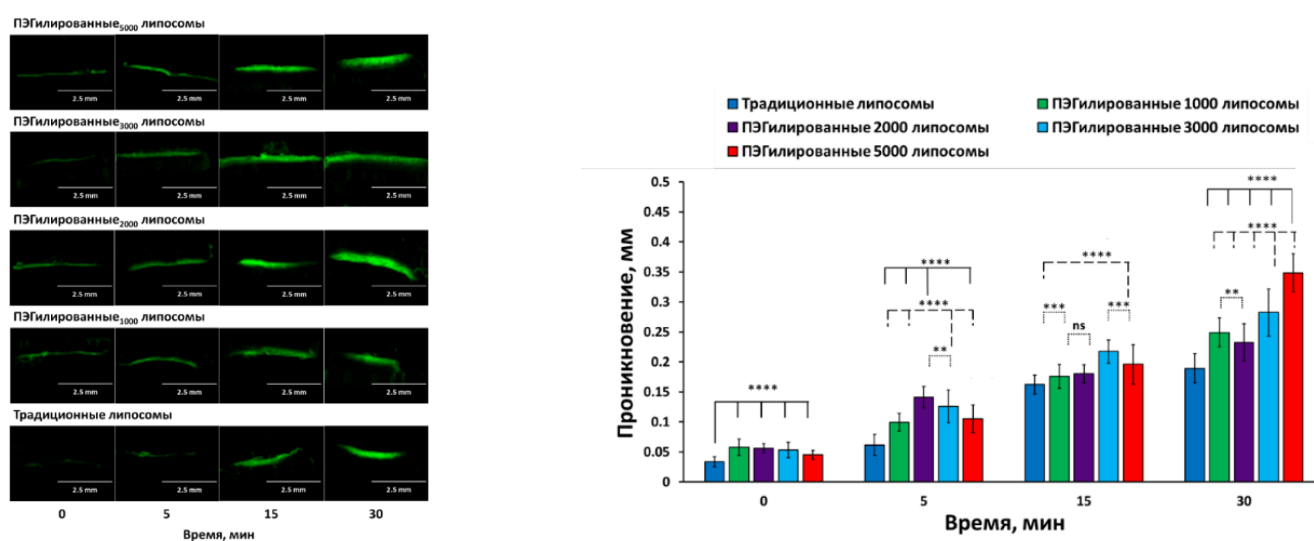


Рисунок 8 – Результаты исследования мукуспроникающих свойств традиционных и ПЭГилированных липосом, загруженных флуоресцеинатом натрия, в слизистую носа овец ( $n = 3$ ). \*\*\*\* –  $p < 0,0001$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \* –  $p < 0,05$ ;  $ns$  — нет статистически значимой разницы

Для получения липосом загруженных леводопой, суспензию липосом готовили в растворе 0,9% NaCl, содержащий леводопу (1 мг/мл). Результаты, полученные в ходе расчетов ЭИ,% и ЗЁ,% липосом, загруженных леводопой, представлены в Таблице 5.

Таблица 5 – ЭИ,% и ЗЁ,% традиционных и ПЭГилированных липосом ( $n=3$ )

Образец	ЭИ,%	ЗЁ, %
Традиционные липосомы	$80,3 \pm 0,4$	$9,7 \pm 0,1$
ПЭГилированные <sub>1000</sub> липосомы	$85,5 \pm 1,3$	$9,4 \pm 0,3$
ПЭГилированные <sub>2000</sub> липосомы	$82,7 \pm 0,3$	$9,2 \pm 0,1$
ПЭГилированные <sub>5000</sub> липосомы	$87,1 \pm 0,5$	$10,6 \pm 0,4$

Исследование высвобождения леводопы из суспензии липосом проводилось на вертикальной диффузионной ячейке Франца по способности ЛС проникать через мембрану в среду растворения ИНЖ. Аналитическая методика контроля количественного определения методом УФ-спектрофотометрии соответствует критериям: специфичность, линейность, прецизионность и правильность. В качестве мембраны использовали диализную мембрану и изолированную слизистую овцы. Диффузию леводопы из суспензии липосом оценивали в сравнении с раствором свободного ЛС той же концентрации. В ходе контакта липосом с диализной мембраной выхода содержимого липосом не происходит, что может быть связано с механизмом высвобождения ЛС из липосом. В ходе контакта липосомы с клеточной мембраной, происходит разрушение фосфолипидной стенки липосомы, и выход содержимого в клетку (Рисунок 9).

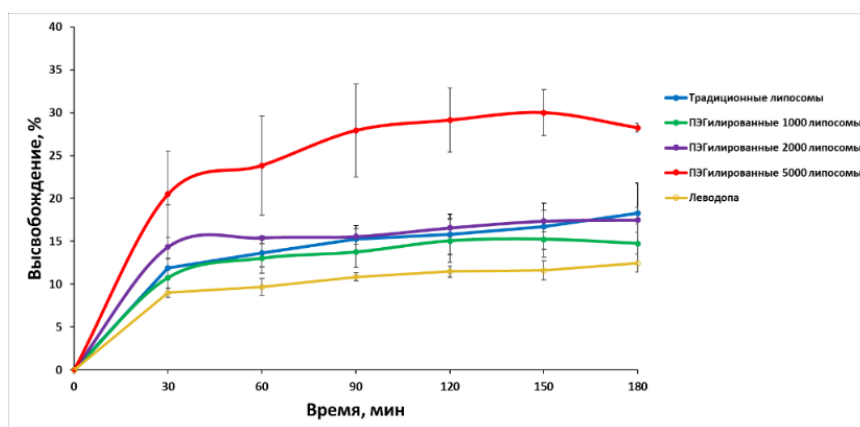


Рисунок 9 – Высвобождение леводопы из традиционных и ПЭГилированных липосом через изолированную слизистую носа овцы ( $n = 3$ )

Нами предложена технологическая схема получения ПЭГилированных липосом, изображенная на Рисунке 10. Особенностью ТП 2 является полное удаление растворителей с целью получения тонкой липидной пленки. Во время ТП 3 требуется соблюдение всех временных отрезков каждой технологической стадии. Разработана спецификация ПЭГилированных липосом, представленная в Таблице 6.

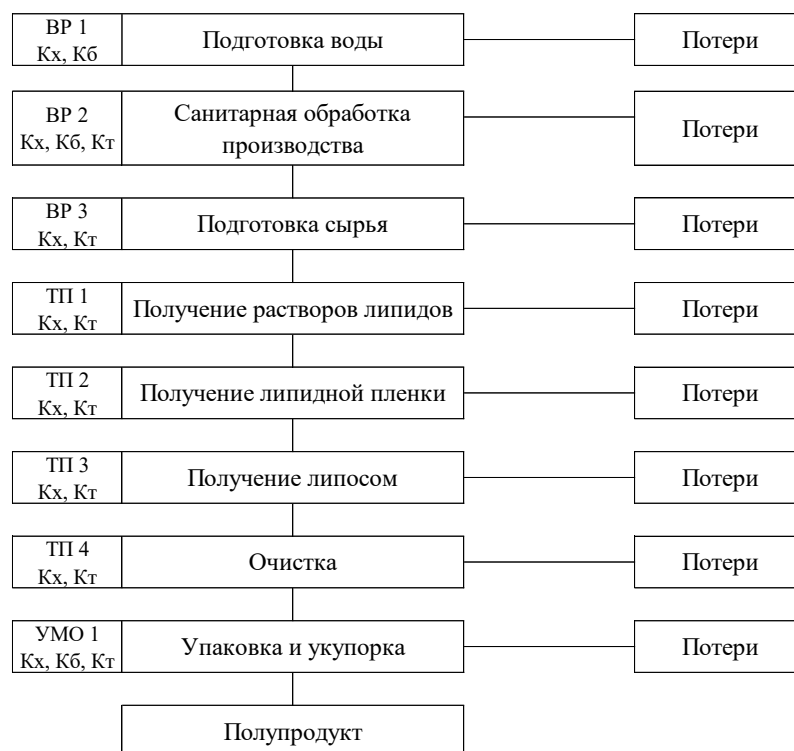


Рисунок 10 – Технологическая схема получения ПЭГилированных липосом с указанием основных стадий технологического процесса

Таблица 6 – Спецификация ПЭГилированных липосом, загруженных леводопой

Показатели качества	Нормы	Методы
Описание	Опалесцирующий раствор слегка желтоватого цвета без запаха	Визуальный Органолептический ГФ РФ ОФС.1.1.0001
Размер частиц	От 80 до 100 нм	Метод динамического рассеивания света
рН суспензии	От 5,0 до 7,5	Потенциометрический ГФ РФ ОФС.1.2.1.0004
Дзета-потенциал	Отрицательный	Метод динамического рассеивания света ГФ РФ ОФС.1.1.1.0005
Микробиологическая чистота	Категория 2	ГФ РФ ОФС.1.2.4.0002; ФЕАЭС, 2.3.1.2
Упаковка	Флаконы из темного стекла с навинчивающейся крышкой	
Маркировка	В соответствии с НД	
Условия хранения	В защищенном от света месте, при температуре от 2 до 8 °С	

При введении галоперидола внутрибрюшинно каталептогенный эффект наиболее выражен через 1 час. В группе животных, получавших липосомы, не нагруженные ЛС, все 6 крысы оставались на перекладине в течение 180 секунд через 60 и 120 минут после интраназального введения, что указывает на развитие каталепсии у животных. В группе крыс, получавших леводопу интраназально, ингибирование каталептогенного состояния наблюдалось через 60 минут, которое было наиболее выражено через 120 минут после введения (Рисунок 11).

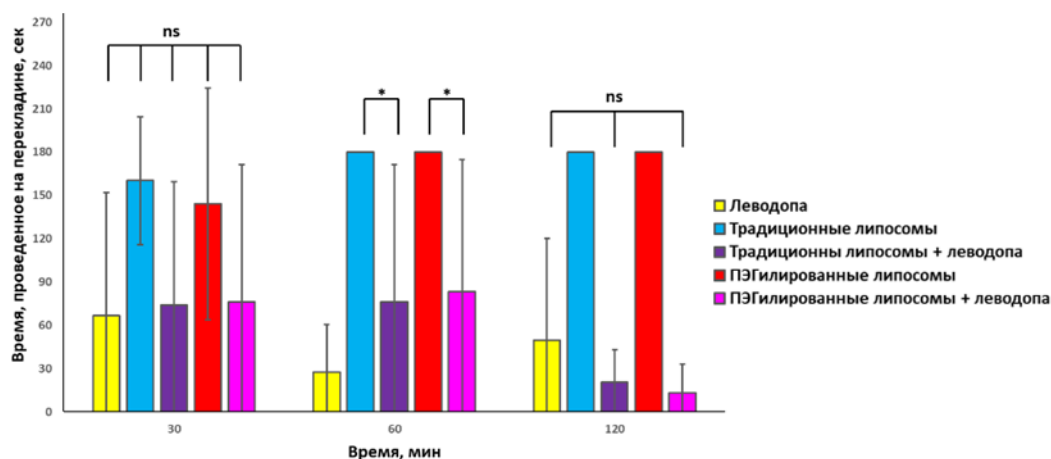


Рисунок 11 – Тест *in vivo* по ингибированию каталептогенного состояния у крыс, вызванного галоперидолом. \* –  $p < 0,05$ ; ns — нет статистически значимой разницы

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в ходе диссертационного исследования было разработано 2 вида носителей для интраназальной доставки леводопы в мозг в терапии заболевания Паркинсона: МК, покрытые ВЕРО, обладающие улучшенными мукоадгезивными свойствами и способствующие увеличению времени пребывания частиц на поверхности слизистой, и ПЭГилированные липосомы, обладающие улучшенными мукопроницающими свойствами и способствующие ускоренному проникновению ЛС в слизистую.

## ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. На основании анализа литературы было доказано, что разработка систем для интраназальной доставки ЛС в головной мозг в терапии нарушений ЦНС является интересным и перспективным направлением. На фармацевтическом рынке появляются ЛП в виде назальных спреев и капель для лечения неврологических расстройств. Существует много научно-исследовательских работ по разработке новых мукоадгезивных и мукопроницающих систем доставки ЛС с применением микро- и наноразмерных частиц с целью увеличения биодоступности интраназальных препаратов.

2. Разработана методика получения химически модифицированного терполимера – ВЕРО, обладающего улучшенными мукоадгезивными свойствами за счет наличия в структуре 4БФБК гидроксильных групп. Полученный ВЕРО был проанализирован методами ИК- и ЯМР-спектроскопии, мДСК и ТГА. Доказаны улучшенные мукоадгезивные свойства ВЕРО в сравнении с ЕРО по удерживаемости на изолированной слизистой носа овцы. Предложена технологическая схема получения ВЕРО и разработана спецификация носителя, который в последующем может быть использован для покрытия микро- и наноразмерных частиц с целью увеличения их мукоадгезивных свойств.

3. Методом УЗ-электрораспыления была разработана методика получения простых МК и МК, покрытых ЕРО, оптимального состава. Средний диаметр простых МК составил  $0,365 \pm 0,018$  мм, МК, покрытых ЕРО –  $0,426 \pm 0,017$  мм. МК, покрытые ЕРО, имеют показатели ЭИ,% и ЗЁ,% леводопой выше, чем у простых МК, а также проявляют улучшенные мукоадгезивные свойства. МК, покрытые ЕРО, обеспечивают полный выход леводопы в среду ИНЖ через 30 минут.

4. Были получены МК, покрытые ВЕРО, методом УЗ-электрораспыления. Подобран их оптимальный состав. Диаметр частиц составил  $0,087 \pm 0,008$ . Выход леводопы из МК, покрытых ВЕРО, в среду ИНЖ через 30 мин эксперимента составил  $100 \pm 23\%$ . покрытие противоположно-заряженным терполимером ЕРО альгинатных МК приводит, с одной стороны к увеличению длительности удерживания на поверхности слизистой, а с другой – к немедленному высвобождению включенного ЛС, что и должно обеспечивать увеличение БД леводопы.

5. Методом «гидратация липидной пленки» было получено 5 видов наноразмерных частиц – липосом: традиционных и функционализированных ПЭГом разной ММ – 1000, 2000, 3000 и 5000 Да. Изучены их физико-химические свойства методом ДРС (диаметр, индекс полидисперсности и дзета-потенциал), ЭИ,% , ЗЁ,% леводопой и мукуспронирующие свойства. Модель Корсмейера-Пеппаса может использоваться для описания и анализа высвобождения ЛС из полученных липосом. Высвобождение леводопы из липосом происходит в соответствии с законом диффузии Фика ( $n \leq 0,45$ ). На основании проведенных исследований отобран образец с наилучшими показателями – ПЭГилированные липосомы с ММ ПЭГа 5000, и проведена оценка противовоспалительной активности *in vivo* липосом, загруженных леводопой.

6. Были предложены технологические схемы получения полупродуктов – МК, покрытых ВЕРО, обладающих улучшенными мукоадгезивными свойствами, и ПЭГилированных липосом, обладающих улучшенными мукуспронирующими свойствами, рассмотрены возможные критические точки производства и разработаны спецификации носителей. Доказаны стабильность МК, покрытых ВЕРО, в течение 6-х месяцев, а стабильность ПЭГилированных липосом в течение 3-х месяцев.

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Полученные результаты по разработке носителей – модифицированной формы терполимера ВЕРО и МК, покрытых ЕРО и ВЕРО, обладающих мукоадгезивными свойствами, и ПЭГилированных липосом, обладающих мукуспронирующими свойствами, свидетельствуют о перспективности их использования в системах доставки леводопы из носа в 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».

### ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

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

### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Гордеева, Д.С.**, Разработка носителей на основе микрокапсул для систем модифицированной доставки лекарственных веществ / **Д.С. Гордеева**, Р.И. Мустафин, В.В. Хуторянский // Сборник тезисов VIII Международного молодежного научного медицинского форума «Белые цветы», Казань – 2021. – С. 1108.
2. **Гордеева, Д.С.**, Синтез и исследование боронированного Eudragit® EPO для мукоадгезивных систем доставки лекарственных веществ / **Д.С. Гордеева**, Р.И. Мустафин, В.В. Хуторянский // Сборник тезисов докладов конгресса молодых ученых. Электронное издание. – СПб: Университет ИТМО, [2022]. URL: <https://kmu.itmo.ru/digests/article/9339>
3. **Гордеева, Д.С.**, Разработка функционализированных липосом для интраназальной доставки лекарственных веществ в мозг / **Д.С. Гордеева**, Р.И. Мустафин, В.В. Хуторянский // Сборник тезисов IX Международного молодежного научного медицинского форума «Белые цветы», Казань – 2022. – С. 904 – 905.
4. **Гордеева, Д.С.**, Липосомы как способ доставки лекарств из носа в мозг / **Д.С. Гордеева**, Р.И. Мустафин, В.В. Хуторянский // Материалы XXV Международной медико-биологической конференции молодых исследователей, Санкт-Петербург – 2022. С.468 – 469.
5. **Гордеева, Д.С.**, разработка и исследование микро- и наночастиц для доставки лекарств из носа в мозг / **Д.С. Гордеева**, Р.И. Мустафин, В.В. Хуторянский // Сборник материалов конференции «Молодая Фармация – Потенциал Будущего», – 2022. – С.684 – 688.
6. **Гордеева, Д.С.**, Разработка и исследование функционализированных липосом для интраназальной доставки психотропных лекарственных веществ в мозг / **Д.С. Гордеева**, Р.И. Мустафин // Сборник проектов конкурса Всероссийская научная школа «Медицина молодая», Москва – 2022, С.199-204.
7. Tameloucht, A.S., Drug release study of functionalized liposomes / A.S. Tameloucht, **D.S. Gordeeva**, R.I. Moustafine // Сборник тезисов X Международного молодежного научного медицинского форума «Белые цветы, Казань – 2023, С.818-819.
8. **Гордеева, Д.С.**, Исследование функционализированных липосом для доставки психотропных лекарственных веществ из носа в мозг / **Д.С. Гордеева**, Р.И. Мустафин, В.В. Хуторянский // Сборник тезисов X Международного молодежного научного медицинского форума «Белые цветы, Казань – 2023, С. 1160-1161.
9. **Гордеева, Д.С.**, Разработка ПЭГилированных липосом для доставки лекарств из носа в мозг / **Д.С. Гордеева**, Р.И. Мустафин, В.В. Хуторянский // МОЛОДАЯ ФАРМАЦИЯ - ПОТЕНЦИАЛ БУДУЩЕГО. Итоги конкурсной программы научных работ XIII Всероссийской научной конференции школьников, студентов и аспирантов с международным участием. Сборник материалов конференции. Санкт-Петербург, – 2023, С. 1028-1033.
10. **Гордеева, Д.С.**, ПЭГилированные липосомы для интраназальной доставки леводопы в медикаментозной терапии болезни Паркинсона / **Д.С. Гордеева**, Р.И. Мустафин, В.В. Хуторянский // Сборник проектов конкурса Всероссийская научная школа «Медицина молодая», Москва – 2023, С.165-167.
11. Elmantagui, A., Alternative drug delivery system: intranasal delivery of levodopa encapsulated in Eudragit EPO coated microcapsules / A. Elmantagui, Р.И. Мустафин, **Д.С. Гордеева** // Сборник

тезисов XI Международного молодежного научного медицинского форума «Белые цветы, Казань – 2024, С. 1131-1132.

12. **Гордеева, Д.С.**, Разработка и исследование новой системы доставки психотропных лекарственных средств из носа в мозг / **Д.С. Гордеева, Р.И. Мустафин, В.В. Хуторянский** // Сборник тезисов XI Международного молодежного научного медицинского форума «Белые цветы, Казань – 2024, С. 1576-1577

13. Карпов, А.Г., Разработка и исследование модифицированного полимера на основе поли(мет)акрилатов с целью изучения возможности применения его в качестве мукоадгезивного носителя в интраназальных системах доставки лекарств / А.Г. Карпов, Р.И. Мустафин, **Д.С. Гордеева** // Сборник тезисов XI Международного молодежного научного медицинского форума «Белые цветы, Казань – 2024, С.1582-1583

14. **Гордеева, Д.С.**, Липосомальная система доставки леводопы для интраназального применения / **Д.С. Гордеева, В.В. Хуторянский, И.И. Семина, Р.И. Мустафин** // Сборник тезисов II Междисциплинарной всероссийской молодежной научной школы-конференции с международным участием Молекулярный дизайн биологически активных веществ: Биохимические и медицинские аспекты, Казань – 2024, С. 17.

15. Патент РФ № 2817985 «Способ получения носителя биологически активных соединений» / Мустафин Р.И., **Гордеева Д.С.**, Хуторянский В.В., Семина И.И., Карпов А.Г. – опубл. – 23.04.2024.

16. **Гордеева, Д.С.**, Eudragit® EPO, модифицированный группами 4-фенилбороновой кислоты, как новый полимерный носитель с улучшенными мукоадгезивными свойствами / **Д.С. Гордеева, Ш.Ф. Насибуллин, А.Г. Карпов, В.В. Хуторянский, Р.И. Мустафин** // **Разработка и регистрация лекарственных средств.** – 2024. Т. 13. № 3. С.93-102. [Scopus]

17. **Гордеева, Д.С.**, Разработка и исследование мукоадгезивных микрокапсул для интраназальной доставки леводопы / **Д.С. Гордеева, В.В. Хуторянский, Р.И. Мустафин** // **Разработка и регистрация лекарственных средств.** – 2024. Т. 13. № 4. С.129-138. [Scopus]

18. **Gordeeva, D.S.**, Functionalized liposomes for intranasal levodopa delivery to the brain / **D.S. Gordeeva, A.S. Tameloucht, I.I. Semina, R.I. Moustafine** // **Drug Development and Industrial Pharmacy.** – 2025. V. 51. № 7. P. 758–770. [Web of Science, Scopus]

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

4БФБК – 4-бромфенилбороновая кислота  
 БД – биодоступность  
 ГФ – Государственная Фармакопея  
 ГЭБ – гематоэнцефалический барьер  
 ДРС – динамическое рассеивание света  
 ЕЭК – Евразийская экономическая комиссия  
 ЖКТ – желудочно-кишечный тракт  
 ЗЁ – загрузочная ёмкость  
 ИК-спектроскопия – инфракрасная спектроскопия  
 ИНЖ – искусственная назальная жидкость  
 ЛП – лекарственный препарат  
 ЛС – лекарственное средство  
 мДСК – модулированная дифференциальная сканирующая калориметрия  
 МК – микрокапсула  
 ММ – молекулярная масса  
 ОФС – общая фармакопейная статья  
 ПЭГ – полиэтиленгликоль

ТГА – термогравиметрический анализ  
 ТГФ – тетрагидрофуран  
 ТЭА – триэтиламин  
 УЗ – ультразвук  
 УФ-спектрофотометрия – ультрафиолетовая спектрофотометрия  
 ФБК – фенилбороновая кислота  
 ФЕАЭС – Фармакопея Евразийского экономического союза  
 ФХ – L-альфа-фосфатидилхолин  
 ХС – Холестерин  
 ЦНС – центральная нервная система  
 ЭИ – эффективность инкапсуляции  
 ЯМР-спектроскопия – спектроскопия ядерного магнитного резонанса  
 EPO – Eudragit® EPO  
 BEPO – модифицированный Eudragit® EPO  
 FEPO – флуоресцентно меченный Eudragit® EPO