

## УТВЕРЖДАЮ

И.о. ректора федерального  
государственного  
бюджетного образовательного учреждения  
высшего образования «Казанский  
государственный медицинский  
университет» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации,  
профессор

А.С. Созинов



30 октября 2024 г.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**федерального государственного бюджетного образовательного учреждения  
высшего образования «Казанский государственный медицинский  
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации**

на основании решения заседания научной проблемной комиссии по химико-фармацевтическим наукам федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Диссертация «Разработка поликомплексных микро- и наноразмерных частиц на основе полимеров фармацевтического назначения для интраназальной доставки леводопы в мозг» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук выполнена в Институте фармации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Гордеева Дарья Сергеевна, 1997 года рождения, гражданство Россия, окончила федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации с отличием в 2020 году по специальности «Фармация».

В 2020 году зачислена в число аспирантов 1-ого курса на очную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе высшего образования программе подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по специальности 3.4.1. – Промышленная фармация и технология получения лекарств. Отчислена из аспирантуры в 2023 году в связи с окончанием обучения.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 349 от 10 декабря 2024 года выдана в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

С 2022 года работает в должности младшего научного сотрудника федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по настоящее время.

#### **Научный руководитель:**

Мустафин Руслан Ибрагимович, кандидат фармацевтических наук, доцент, директор Института фармации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Разработка поликомплексных микро- и наноразмерных частиц на основе полимеров фармацевтического назначения для интраназальной доставки леводопы в мозг», представленного на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.1. – Промышленная фармация и технология получения лекарств, принято следующее заключение:

#### **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертационная работа «Разработка поликомплексных микро- и наноразмерных частиц на основе полимеров фармацевтического назначения для интраназальной доставки леводопы в мозг» по специальности 3.4.1. – Промышленная фармация и технология получения лекарств, выполненная Гордеевой Дарьей Сергеевной, обладает научной новизной, теоретической и практической ценностью. Работа посвящена решению актуальной научной задачи

в области разработки новых носителей интраназальной системы доставки леводопы в терапии болезни Паркинсона.

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.

Гордеевой Дарьей Сергеевной были разработаны носители с применением поликомплексных микро- и наноразмерных частиц на основе полимеров фармацевтического назначения для систем интраназальной доставки леводопы в мозг.

В диссертационной работе разработаны и научно-обоснованы подходы к получению интраназальной системы доставки леводопы для лечения болезни Паркинсона с применением микро- и наноразмерных частиц. Разработана технология получения нового носителя – модифицированного Eudragit® EPO с применением 4-бромфенилбороновой кислоты с улучшенными мукоадгезивными свойствами – ВЕРО. Разработаны системы доставки леводопы из носа в головной мозг с применением в качестве носителей микрокапсул, покрытых Eudragit® EPO и ВЕРО, обладающих мукоадгезивными свойствами, и ПЭГилованных липосом, обладающих мукопроницающими свойствами.

#### **Актуальность темы диссертационного исследования**

Леводопа – это основной препарат, применяемый в фармакотерапии болезни Паркинсона, являющийся предшественником дофамина. В отличие от дофамина леводопа способна проникать через гематоэнцефалический барьер. Однако, лишь 1-3% лекарства достигает головного мозга.

Интересной областью исследований является разработка носителей для интраназальной системы доставки лекарственных средств 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 препаратов. В связи с этим, перспективным направлением становится разработка и исследование носителей, обладающих мукопроницающими или мукоадгезивными свойствами, для их интраназального применения в терапии заболеваний центральной нервной системы. В результате чего, биодоступность препарата увеличивается, эффективность фармакотерапии повышается и фармакологические эффекты наступают быстро.

#### **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Все экспериментальные результаты, приведенные в диссертации, получены лично автором. Диссертант лично выполнил статистическую обработку полученных данных, анализ результатов исследования, подготовку статей к публикации, написание глав диссертационной работы. Гордеева Дарья Сергеевна лично участвовала в апробации результатов исследования.

### **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Результаты проведенных исследований являются достоверными и обоснованными, что определяется воспроизводимостью результатов физико-химических, фармацевтических и фармакологических методов анализа, а также большим количеством используемых источников информации. Кроме того, была проведена статистическая обработка полученных данных исследования с применением программного обеспечения Microsoft Excel 2021 MSO (Version 2503 Build 16.0.18623.20116).

Достоверность и подлинность первичных материалов диссертации не вызывает сомнений; полнота и качество представленных материалов соответствуют теме и содержанию диссертационной работы, текст диссертации также написан лично Гордеевой Дарьей Сергеевной.

### **Научная новизна результатов проведенных исследований**

Разработана технология получения нового носителя – модифицированного Eudragit® EPO с применением 4-бромфенилбороновой кислоты с улучшенными мукоадгезивными свойствами – ВЕРО. Разработаны новые носители – микрокапсулы, покрытые EPO и ВЕРО, обладающие мукоадгезивными свойствами, и ПЭГилированные липосомы, обладающие мукопроникающими свойствами, которые представляют собой полупродукты лекарственных препаратов, которые могут быть использованы в системах интраназальной доставки леводопы в головной мозг.

### **Практическая значимость проведенных исследований**

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® EPO 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.

**Ценность научных работ соискателя ученой степени** заключается в разработке новых носителей для интраназальной доставки леводопы в головной мозг в терапии заболевания Паркинсона: микрокапсулы, покрытые ВЕРО, обладающие улучшенными мукоадгезивными свойствами и способствующие увеличению времени пребывания частиц на поверхности слизистой, и ПЭГилированные липосомы, обладающие улучшенными мукопроникающими свойствами и способствующие ускоренному проникновению лекарственного средства в слизистую.

### **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Полученные в диссертационной работе результаты физико-химической и биофармацевтической оценки модифицированного терполимера, микрокапсул и липосом используются в учебном процессе Института фармации ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России и в работе молодежной научной лаборатории «Систем направленной доставки лекарственных средств» ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.

Получен акт 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». 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».

### **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)**

Диссертационная работа была заслушана на заседании Локального Этического комитета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Протокол № 4 от 23 апреля 2024 г.).

### **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертация «Разработка поликомплексных микро- и наноразмерных частиц на основе полимеров фармацевтического назначения для интраназальной доставки леводопы в мозг» полностью соответствует паспорту специальности 3.4.1. – Промышленная фармация и технология получения лекарств, в частности, пункту 3 паспорта специальности.

### **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

По результатам исследования автором опубликовано 18 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.

Оригинальные научные статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus:

1) 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]

2) 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]

3) 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]

Патенты:

1) 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.

Материалы конференций по теме диссертационного исследования

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. – 2022.

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 ПЭГилованных 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., ПЭГилованные 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.

**Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:**

- 1) VIII Международный молодежный научный медицинский форум «Белые цветы» (г. Казань, Россия), направление «Фармация»: тема «Разработка носителей на основе микрокапсул для систем модифицированной доставки лекарственных веществ», 2021 г., 2 место.
- 2) UK-Russia Conference «Advanced biomaterials to combat cancer» (г. Ланкастер, Великобритания), тема «Development of functionalized liposomes for nose to brain drug delivery», 2021 г., участник.
- 3) XI Конгресс молодых ученых ИТМО, секция «Химия функциональных наноматериалов и систем» (г. Санкт-Петербург, Россия), тема «Синтез и

- исследование боронированного Eudragit® EPO для мукоадгезивных систем доставки лекарственных веществ», 2022 г., диплом за лучший доклад молодого ученого.
- 4) IX Международный молодежный научный медицинский форум «Белые цветы» (г. Казань, Россия), направление «Фармация»: тема «Разработка функционализированных липосом для интраназальной доставки лекарственных веществ в мозг», 2022 г., 1 место.
  - 5) XIII Всероссийская научная конференция студентов и аспирантов с международным участием «МОЛОДАЯ ФАРМАЦИЯ – ПОТЕНЦИАЛ БУДУЩЕГО» (г. Санкт-Петербург, Россия), секция: «Современные вопросы фармацевтической технологии», тема: «Разработка ПЭГилованных липосом для доставки лекарств из носа в мозг», 2023 г., 2 место.
  - 6) X Международный молодежный научный медицинский форум "Белые цветы", посвященный 150-летию С.С. Зимницкого (г. Казань, Россия), направление «Фармация»: тема «Исследование функционализированных липосом для доставки психотропных лекарственных веществ из носа в мозг», 2023 г., 1 место.
  - 7) X Международный молодежный научный медицинский форум "Белые цветы" (г. Казань, Россия), направление «Фармация»: тема «Разработка и исследование новой системы доставки психотропных лекарственных средств из носа в мозг», 2024 г., 1 место.
  - 8) II Междисциплинарная всероссийская молодежная научная школа-конференция с международным участием «МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ДИЗАЙН БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ: БИОХИМИЧЕСКИЕ И МЕДИЦИНСКИЕ АСПЕКТЫ» (г. Казань, Россия), тема: «Липосомальная система доставки леводопы для интраназального применения», 2024 г., ключевой спикер.
  - 9) XI Международный молодежный научный медицинский форум "Белые цветы" (г. Казань, Россия), направление «Pharmaceutical Science»: тема «Mucoadhesive microcapsules for intranasal drug delivery system to the brain», 2025 г., 1 место.

### **Заключение**

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 06.06.2022 г. № 0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на автора(ов).

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Гордеевой Дарьи Сергеевны «Разработка поликомплексных микро- и наноразмерных частиц на основе полимеров

фармацевтического назначения для интраназальной доставки леводопы в мозг» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.1. – Промышленная фармация и технология получения лекарств.

Заключение принято на заседании научной проблемной комиссии по химико-фармацевтическим наукам федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Присутствовало на заседании 21 чел., из них члены научной проблемной комиссии по химико-фармацевтическим наукам – 9 человек.

Результаты голосования: «за» – 9 чел., «против» – нет, «воздержалось» – нет, протокол № 2 от «25» сентября 2024 г.

### Председательствующий на заседании

Председатель научной проблемной комиссии по химико-фармацевтическим наукам федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Заместитель директора по образовательной деятельности  
Института фармации  
доктор фармацевтических наук,  
профессор



С.Н. Егорова

Подпись г. гери. н. мустафина  
С.Н. Егорова заверяю.  
Учёный секретарь Учёного Совета ФГБОУ  
ВО Казанский ГМУ Минздрава России,  
д.м.н. И.Г. Мустафин  
« 30 » октября 20 24 г.