

"УТВЕРЖДАЮ"

Первый проректор-
проректор по научной работе РУДН
доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН
А.А. Костин



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН) на основании решения, принятого на заседании кафедры фармацевтической и токсикологической химии Медицинского института.

Диссертация «Получение лекарственных субстанций с новыми физико-химическими и биологическими свойствами путём направленного изменения структуры в процессе механоактивации» выполнена на кафедре фармацевтической и токсикологической химии Медицинского института.

Кузьмина Екатерина Сергеевна 2002 года рождения, гражданка России, в 2024 году окончила (с отличием) Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» г. Москва по специальности 33.05.01 Фармация

С 01.09.2024 по 30.08.2027 прикреплена на кафедру фармацевтической и токсикологической химии Медицинского института РУДН для подготовки диссертации.

В период подготовки диссертации являлась сотрудником (лаборант, лаборант-исследователь) кафедры фармацевтической и токсикологической химии Медицинского института РУДН, где и работает по настоящее время

Документ о сдаче кандидатских экзаменов выдан в 2025 году в ФГАОУ ВО «Российском университете дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН).

Научный руководитель – Успенская Елена Валерьевна, доктор фармацевтических наук, доцент, профессор кафедры фармацевтической и токсикологической химии Медицинского института, Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

Тема диссертационного исследования была утверждена на заседании Ученого совета Медицинского института РУДН 17.10.2024 протокол № 0301-08/02.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы.** Диссертационная работа выполнена на современном научном уровне. Обсуждение и выводы результатов основываются на сопоставлении и анализе, а также научно обоснованы и полностью соответствуют целям и задачам.
- **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации, состоит в:** проведении анализа современной научной литературы по теме диссертационного исследования; определении цели исследования; постановке задач; непосредственном участии в проведении экспериментальных исследований; обработке и интерпретации экспериментальных данных; подготовке и публикации научных статей в соавторстве с научными коллективами кафедры фармацевтической и токсикологической химии Медицинского института РУДН.
- **Степень достоверности результатов проведенных исследований.** Достоверность результатов обеспечена комплексным применением и взаимной верификацией данных, полученных методами статического и динамического лазерного светорассеяния, двумерного диффузного отражения света, сканирующей электронной микроскопии, рентгеновской порошковой дифрактометрии, ИК-спектроскопии, УФ-спектроскопии, а также биотестирования с использованием клеточной модели (Spirotox). Обработка экспериментальных данных выполнена методами математической статистики с помощью OriginPro 2021 (OriginLab Corporation, США).
- **Новизна результатов проведенных исследований.** Впервые разработаны методические подходы к проведению цикла механической активации лекарственной субстанции на примере противовоспалительного лакосамида с оптимизацией параметров цикла механического нагружения. Впервые методами СЭМ, РИД и ИК-Фурье продемонстрирован эффект накопления дефектов кристаллической структуры в процессе МА, приводящее к изменению поверхностных, объёмных и структурных свойств твёрдого тела. Впервые проведены исследования *in situ* физико-химических (дисперсных, спектральных, химических и электрокинетических) свойств активированных образцов лекарственной субстанции, доказывающие взаимосвязь между структурой и свойствами твёрдого тела. Впервые определены значения кажущейся энергии активации (E_a) лиганд-рецепторных взаимодействий клеточного сенсора с активированным образцом лакосамида. Впервые проведено исследование кинетической прочности экспериментальных образцов лакосамида в течение периода наблюдения около 20 месяцев с привлечением концепции Журкова С. Н.
- **Практическая значимость проведенных исследований.** Проведённые в рамках диссертационной работы исследования имеют существенную практическую значимость для фармацевтической науки

и промышленности. Разработанный подход к проведению цикла механической активации субстанции на примере противоэпилептического лакосамида с оптимизацией параметров цикла механического нагружения может быть использован для целенаправленной модификации физико-химических и биологических характеристик активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) без привлечения высокочрезвычайных методов химического синтеза. Установленные закономерности взаимосвязи «структура – свойство» подтверждают возможность управляемого повышения растворимости и биодоступности труднорастворимых лекарственных субстанций. Полученные результаты могут быть использованы при разработке новых лекарственных форм с улучшенными фармакокинетическими характеристиками, а также для оптимизации стадий производства фармацевтических субстанций. Предложенные методические решения расширяют инструментарий современной фармацевтической технологии, обеспечивая внедрение экологически безопасных и экономически эффективных механохимических стратегий в практику.

- **Ценность научных работ соискателя.** Ценность диссертационной работы заключается в разработке и оптимизации оригинального подхода направленного изменения структуры лекарственной субстанции, приводящего к модификации её физико-химических свойств и биофармацевтических характеристик при сохранении фазы твердого тела. Проведенные исследования были направлены на решение актуальной задачи фармацевтической промышленности — повышение растворимости и биодоступности лекарственной субстанции за счёт целенаправленной модификации её структуры. Получены данные о влиянии дефектообразования, частичной аморфизации и диспергирования частиц порошка субстанции на изменение физико-химических и биофармацевтических характеристик в процессе активации. Показано, что управляемое механохимическое воздействие позволяет формировать оптимальный комплекс свойств лекарственного вещества, обеспечивающий более быстрое растворение и усиление биологического эффекта. Предложен метод оценки кинетической прочности механоактивированных образцов, опирающийся на концепцию Журкова и обеспечивающий возможность прогнозирования долговечности и стабильности твёрдых лекарственных веществ.
- **Соответствие пунктам паспорта научной специальности.** Диссертационная работа соответствует формуле специальности 3.4.2. — Фармацевтическая химия, фармакогнозия (фармацевтические науки) и конкретно пунктам 1, 3 и 4 паспорта специальности:
Пункт 1 — Исследование и получение биологически активных веществ на основе направленного изменения структуры синтетического и природного происхождения и выявление связей и закономерностей между строением и свойствами веществ.

Пункт 3 – Разработка новых, совершенствование, унификация и валидация существующих методов контроля качества лекарственных средств на этапах их разработки, производства и потребления.

Пункт 4 – Разработка методов анализа лекарственных веществ и их метаболитов в биологических объектах для фармакокинетических исследований, эколого-фармацевтического мониторинга, судебно-химической и нарколооической экспертизы.

- **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем.** Основные результаты исследования представлены в 6 публикациях, среди которых 4 статьи в журналах международных баз цитирования (Scopus, WoS), 1 статья в журнале международной базы Dimensions и EBSCO, 1 заявка на изобретение №2025123733 «Способ модификации лекарственных субстанций» от 28.08.2025, а также в 7 тезисах докладов: XIII Всероссийской научной конференции с международным участием «Молодая фармация - потенциал будущего» (Санкт-Петербург, 2023 г.); III Международной научно-практической конференции "Актуальные проблемы и перспективы фармацевтической науки и практики" (Кемерово, 2023); Всероссийской научно-практической конференции «Образование и наука – стратегическая платформа для будущего Фармации» (Москва, 2023); I Всероссийской научной конференции «От молекулы до лекарственного препарата» (Санкт-Петербург, 2023); VI Всероссийской конференции «Физика водных растворов» РАИ (Москва, 2024 г); XIX Международной (XXVIII Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции (Москва, 2024 г); IV Международная конференция «Горячие точки химии твердого тела: ориентированные фундаментальные исследования» (Новосибирск, 2024).

Международные базы цитирования:

1. Uspenskaya E.V. Influence of Mechanical Loading in the Process of Tribochemical Action on Physicochemical and Biopharmaceutical Properties of Substances on the Example of Lacosamide: From Micronization to Mechanical Activation / E. V. Uspenskaya, **E.S. Kuzmina**, H. T. Quynh, M.A. Komkova, A.A. Timofeev, T. V. Pleteneva, I.V.Kazimova, A.V. Syroeshkin, A. A. Timofeev // *Pharmaceutics* (**Q1**). 2024. 16 (6), 798. DOI: 10.3390/pharmaceutics16060798

2. Uspenskaya E.V. In Silico Activity Prediction and Docking Studies of the Binding Mechanisms of Lvf Structure Derivatives to Active Receptor Sites of Bacterial Type IIA Topoisomerases / E.V. Uspenskaya, V.A. Sukhanova, **E.S. Kuzmina**, T.V. Pleteneva, O.V. Levitskaya, T. M. Garaev, A.V. Syroeshkin // *Scientia Pharmaceutica* (**Q1**). 2023. 92(1), 1; DOI: 10.3390/scipharm92010001

3. Uspenskaya E. V. The development of method for activating pharmaceutical substances with subsequent in situ study of modified powder properties / E. V. Uspenskaya, **E.S. Kuzmina**, H. T. Quynh, A.A.

Maximova // Int J App Pharm (Q3). 2024. V16, 194–203. DOI: 10.22159/ijap.2024v16i5.51481

4. Syroeshkin A.V. New Approaches to Determining the D/H Ratio in Aqueous Media Based on Diffuse Laser Light Scattering for Promising Application in DDW Analysis in Antitumor Therapy / A.V. Syroeshkin, E. V. Uspenskaya, O.V. Levitskaya, **E. S. Kuzmina**, I. V. Kazimova, H. Quynh, T. V. Pleteneva // Scientia Pharmaceutica (Q2). 2024. 92(4), 63, 1-19. DOI: 10.3390/scipharm92040063

Другие журналы:

5. Uspenskaya E.V. Exploring the effects of cramped-impact-type mechanical action on active pharmaceutical ingredient (levofloxacin) — prospects for pharmaceutical applications / E.V. Uspenskaya, A.S. Simutina, **E.S. Kuzmina**, V.A. Sukhanova, T. Garaev, T.V. Pleteneva, A.M. Koldina, E.S. Kolyabina, G.V. Petrov, A.V. Syroeshkin // Powders. 2023, 2, 464–483. DOI: 10.3390/powders2020028

Тезисы и устные доклады:

6. Симутина А.С., **Кузьмина Е. С.**, Успенская Е. В. Методы инфракрасной спектроскопии и двумерного лазерного светорассеяния для анализа физико-химических характеристик левофлоксацина после произведенного механического воздействия. XIII Всероссийская научная конференция с международным участием «Молодая фармация - потенциал будущего», Санкт-Петербург, 2023. С. 314–317.

7. **Кузьмина Е. С.**, Симутина А.С. Феномен дисперсности механоактивированных образцов левофлоксацина полугидрата и его взаимосвязь с параметрами растворения. III Международная научно-практической конференции «Актуальные проблемы и перспективы фармацевтической науки и практики», Кемерово, 2023. С. 56–61.

8. Симутина А.С., **Кузьмина Е. С.**, Успенская Е. В. Динамика дисперсных свойств молекулярных растворов левофлоксацина при произведенном на порошок субстанции механическом воздействии. III Международная научно-практической конференции «Актуальные проблемы и перспективы фармацевтической науки и практики», Кемерово, 2023. С. 70–74.

9. Симутина А.С., **Кузьмина Е.С.**, Успенская Е.В. Биологическая активность растворов левофлоксацина после механоактивации субстанции. Всероссийская научно-практическая конференция «Образование и наука – стратегическая платформа для будущего Фармации», Москва, 2023. С. 165–167.

10. **Кузьмина Е. С.**, Симутина А.С. Изучение механизмов механоактивации на примере лекарственной субстанции группы фторхинолона, как примера «зеленой» химии в лекарственном репозиционировании. I Всероссийская научная конференция «От молекулы до лекарственного препарата», Санкт-Петербург, 2023. С. 62-67.

11. **Кузьмина Е. С.,** Успенская Е. В. Оптические методы анализа в контроле качества лакосамида противоэпилептического действия. IX Международная научно-методическая конференция, посвященная 25-летию создания фармацевтического факультета в Воронежском государственном университете, Воронеж, 2023. С. 293–297

12. **Кузьмина Е. С.,** Успенская Е. В. Свойства водных растворов лакосамида после механоактивации порошка субстанции. VI Всероссийская конференция «Физика водных растворов» РАН, Москва, 2024 г. С. 83.

13. **Кузьмина Е. С.,** Симутина А.В. Механоактивация как способ модификации и свойств субстанции. Кинетика растворения левофлоксацина и лакосамида. XIX Международная (XXVIII Всероссийская) Пироговская научная медицинская конференция студентов и молодых ученых, Москва, 2024. С. 137–138.

14. **Кузьмина Е. С.,** Успенская Е. В. Изучение механизма активации фармацевтических субстанций: от микронизации до механоактивации. IV Международная конференция «Горячие точки химии твердого тела: ориентированные фундаментальные исследования», Новосибирск, 2024. С. 124–125.

Текст диссертации был проверен на использование заимствованного материала без ссылки на авторов и источники заимствования. После исключения всех корректных совпадений иных заимствований не обнаружено.

Диссертационная работа Кузьминой Екатерины Сергеевны рекомендуется к публичной защите на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Заключение принято на заседании кафедры фармацевтической и токсикологической химии Медицинского института.

Присутствовало на заседании 9 чел.

Результаты голосования: «за» – 9 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел.

04.09.2025, протокол № 0300-35-БУП-2.

Председательствующий на заседании:
Заведующий кафедрой фармацевтической
и токсикологической химии
доктор биологических наук,
профессор


Сыроешкин Антон Владимирович

Подпись Сыроешкина А.В. удостоверяю

Ученый секретарь Ученого совета
Медицинского института РУДН




Максимова Татьяна Владимировна