

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора фармацевтических наук, доцента Балабаньяна Вадима Юрьевича на диссертацию **Кузьминой Екатерины Сергеевны** на тему **«Получение лекарственных субстанций с новыми физико-химическими и биологическими свойствами путём направленного изменения структуры в процессе механоактивации»**, представленную в диссертационный совет ПДС 0300.021 на базе ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН) на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия

Актуальность темы выполненной работы

В настоящее время в медицинской практике применяется значительное число фармацевтических субстанций и готовых лекарственных средств на их основе, обладающих не оптимальными фармако-технологическими и биофармацевтическими характеристиками. Одним из способов улучшения биофармацевтических и, как следствие, фармакокинетических свойств фармацевтических субстанций является высокоинтенсивное механическое воздействие, позволяющее изменять физико-химические и биофармацевтические свойств субстанций без проведения химической модификации, что принципиально важно для последующей разработки и регистрации препаратов.

Диссертационное исследование Е.С. Кузьминой посвящено созданию новой формы фармацевтической субстанции лакосамида, обладающей противосудорожными свойствами. Очевидно, что одним из ключевых параметров, определяющих клиническую эффективность готового лекарственного средства на основе лакосамида, должна быть оптимальная фармакокинетика, а именно, создание терапевтически значимых концентраций лакосамида в центральной нервной системе. В свою очередь, оптимальная фармакокинетика может быть достигнута за счет разработки готовых лекарственных средств на основе субстанции лакосамида с улучшенными биофармацевтическими свойствами.

Таким образом, диссертационное исследование, выполненное Е.С. Кузьминой, посвященное созданию и изучению свойств модифицированной субстанции лакосамида, является актуальным для развития фармацевтической науки, поскольку в значительной степени расширяет представления о подходах к разработке способов подобной модификации субстанций, относящихся ко 2 и 4 классам по биофармацевтической классификационной системе.

Достоверность и новизна результатов диссертации

Целью диссертационного исследования была разработка оригинального подхода направленной модификации структуры порошка лекарственной субстанции на примере лакосамида с определением новых свойств полученного материала дисперсными, оптическими и биофармацевтическими методами. На основании цели сформулированы конкретные задачи исследования (их 5). Для их решения автор использовал комплекс физико-химических методов анализа, включающих динамическое и статическое рассеяние света, сканирующую электронную микроскопию, рентгеновскую порошковую дифрактометрию, ИК-Фурье спектроскопию и биофармацевтические тесты *in vitro*. Постановка цели и задач работы конкретны и логичны. Примененные методы исследования, а также характер и количество полученного материала адекватны задачам диссертации. Значительный объем данных, их статистическая обработка и высокий уровень анализа позволяют считать результаты диссертационной работы достоверными, а положения и выводы – обоснованными.

В работе описываются методические подходы к проведению цикла механической активации субстанции лакосамида с оптимизацией параметров процесса. Изучены поверхностные, объемные и структурные свойства субстанции после высокоинтенсивного механического воздействия, а также продемонстрирован эффект накопления дефектов кристаллической решетки в процессе механоактивации. Проведены комплексные исследования дисперсных, спектральных, химических и электрокинетических свойств субстанции лакосамида после механоактивации. Установлено увеличение скорости растворения субстанции в воде, что свидетельствует об улучшении биофармацевтических свойств. Проведено исследование кинетической прочности экспериментальных образцов лакосамида.

Несомненная новизна диссертационного исследования состоит в разработке и экспериментальном обосновании метода направленной модификации лекарственных субстанций с использованием высокоинтенсивного механического воздействия на примере фармацевтической субстанции лакосамида. Впервые для субстанции лакосамида показано, что механическая активация приводит к существенному изменению физико-химических свойств без изменения химической структуры соединения, что открывает перспективы применения процесса механоактивации к фармацевтическим субстанциям из других фармакологических групп.

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

Диссертантом получен достаточный объем экспериментальных данных, проведена их статистическая обработка, дано четкое представление в виде рисунков и обстоятельного описания, а также достаточный анализ позволяет квалифицировать результаты диссертационной работы как достоверные, а основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации как вполне обоснованные. Основные положения диссертационного исследования были представлены как на отечественных, так и на международных конференциях.

Ценность для науки и практики результатов работы

Результаты диссертационного исследования Кузьминой Екатерины Сергеевны представляют собой значимый вклад в развитие фармацевтической химии и фармацевтической технологии. Научная ценность работы заключается в получении новых экспериментальных данных, раскрывающих закономерности влияния механического воздействия на структуру и свойства лекарственных субстанций на примере лакосамида. Автору удалось обосновать возможность модификации физико-химических характеристик субстанции без изменения химической природы, что имеет принципиальное значение для применения процессов механоактивации в фармацевтическом производстве. Практическая значимость работы заключается в возможности применения предложенного подхода и параметров механоактивации для улучшения физико-химических и биофармацевтических свойств лекарственных субстанций. Очевидно, что предложенный подход позволит ускорить разработку воспроизведенных лекарственных средств – дженериков с улучшенными биофармацевтическими характеристиками.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

Основные результаты исследования опубликованы в 5 статьях, из них 4 - в журналах, индексируемых в Scopus и Web of Science, 1 статья в журнале, индексируемом в международной базе Dimensions и EBSCO. По результатам проведенных исследований подана заявка на изобретение №2025123733 «Способ модификации лекарственных субстанций».

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Основные положения автореферата диссертации полностью соответствуют разделам и содержанию диссертационной работы. Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.4.2. – Фармацевтическая химия, фармакогнозия (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).

Замечания по диссертационной работе

Принципиальных замечаний и возражений по диссертационной работе нет. Вместе с тем, в ходе рецензирования диссертационной работы возникли следующие вопросы, требующие дополнительного пояснения и уточнения:

1. Поскольку в материалах диссертации отсутствует проект спецификации на субстанцию лакосамида прошу пояснить, какой дополнительный показатель качества целесообразно включить в нормативный документ на механоактивированную субстанцию для проведения внутрипроизводственного контроля?
2. Какими аппаратными и технологическими решениями можно стандартизовать процесс получения субстанции лакосамида методом высокоинтенсивного механического воздействия?
3. Очевидно, что механоактивация повлияет на фармако-технологические свойства субстанции лакосамида. По вашему мнению, изменения каких свойств механоактивированной субстанции необходимо будет учитывать при проведении фармацевтической разработки готового лекарственного средства?
4. По вашему мнению, какими преимуществами будет обладать готовое лекарственное средство, полученное на основе механоактивированной субстанции лакосамида в сравнении с зарегистрированным лекарственным препаратом?

Все приведенные вопросы не затрагивают существа работы и сформулированы в плане дискуссии.

Заключение

Диссертационное исследование Кузьминой Екатерины Сергеевны «Получение лекарственных субстанций с новыми физико-химическими и биологическими свойствами путём направленного изменения структуры в процессе механоактивации» является законченной научно-

квалификационной работой, посвященной решению актуальной научной задачи в области фармацевтической химии, состоящей в оптимизации фармако-технологических и биофармацевтических свойств субстанции лакосамида путём направленного изменения структурного состояния субстанции в процессе механоактивации.

Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, согласно п. 2.2 раздела II (кандидатская) Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов», утвержденного ученым советом РУДН протокол № УС-1 от 22.01.2024 г., а её автор, Кузьмина Екатерина Сергеевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Официальный оппонент:

Доктор фармацевтических наук (14.03.06. – фармакология, клиническая фармакология), доцент, ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории химии лекарственных субстанций НИИ трансляционной медицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»



Балабаньян Вадим Юрьевич

02.12.2025 г

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 117513, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1

Тел.: +7 (495) 434-14-22 e-mail: rsmu@rsmu.ru

Подпись д.фарм.н., доцента Балабаньяна В.Ю. удостоверяю

Ученый секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский университет)

к.м.н., доцент



Демина О.М.