

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ ИМЕНИ ПАТРИСА
ЛУМУМБЫ»

на правах рукописи

Кузьмина Екатерина Сергеевна

**ПОЛУЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СУБСТАНЦИЙ С НОВЫМИ
ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИМИ И БИОЛОГИЧЕСКИМИ СВОЙСТВАМИ
ПУТЁМ НАПРАВЛЕННОГО ИЗМЕНЕНИЯ СТРУКТУРЫ В ПРОЦЕССЕ
ВЫСОКОИНТЕНСИВНОГО МЕХАНИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ**

3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук

Научный руководитель:

доктор фармацевтических наук, профессор

Успенская Елена Валерьевна

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
1.1.Методологические аспекты разработки новых лекарственных субстанций.....	15
1.1.1.Инновационные стратегии поиска активных фармацевтических ингредиентов	16
1.1.2.Современные подходы к структурной и физико-химической модификации лекарственных субстанций.....	18
1.1.3.Подходы «зелёной» химии в синтезе фармацевтических субстанций.....	21
1.2.Научные основы превращений, вызванных механическим воздействием	25
1.2.1.Историческая эволюция в области механоактивации.....	25
1.2.2. Типы механического воздействия и особенности их реализации.....	26
1.2.2.Диспергирование и активация твердых веществ под действием высокоинтенсивной механической нагрузки	29
1.2.3.Структурные дефекты как фактор направленной модификации физико-химических свойств твёрдых веществ	34
1.2.4.Потенциал применения механоактивации как стратегического инструмента в фармацевтическом производстве	39
1.3.Биофармацевтические аспекты механоактивированных субстанций.....	40
1.3.1.Фармакокинетические параметры модифицированных ЛС	41
1.3.2.Корреляция «структура-свойство- активность»	43

1.4.Современные подходы к противоэпилептической терапии	45
1.4.1.Противоэпилептические препараты третьего поколения	46
1.4.2.Преодоление фармакорезистентности при эпилепсии: современные стратегии и перспективные направления	48
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	50
2.1.ОБЪЕКТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	50
2.1.1.Активная фармацевтическая субстанция	50
2.2.МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ	52
2.2.1.Высокоскоростная лабораторная мельница (ВЛМ)	52
2.3.МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	54
2.3.1.Метод статического светорассеяния (SLS/LALLS)	54
2.3.2.Метод динамического рассеяния света	55
2.3.3.Сканирующая электронная микроскопия (СЭМ)	56
2.3.4.Рентгеновская порошковая дифрактометрия (РПД)	58
2.3.5.Инфракрасная спектроскопия нарушенного полного внутреннего отражения (ИК-НПВО)	60
2.3.6.Спектрофотометрия в УФ- и видимой областях	60
2.3.7.Метод диффузного отражения света (2D-DLS)	61
2.3.8.Исследование кинетики растворения методом малоуглового лазерного рассеяния света (LALLS)	63
2.3.9.Сравнительный тест кинетики растворения (СТКР)	65
2.3.10.Метод <i>Spirotox</i> -тест	67
2.3.11.Хеометрическая обработка результатов методом главных компонент	68
2.3.12.Обработка экспериментальных данных	70

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ	71
3.1.Разработка способа высокоинтенсивного механического воздействия на порошок лекарственной субстанции в рамках направленного изменения структуры при механической активации (МА).....	71
3.1.1.Кривая «температура (Т) – время (t)» в области изменений механических свойств лакосамида	76
3.2.Феномен дисперсности, как нового свойства материала. Поверхностные явления в системе механоактивированного порошка лакосамида	80
3.2.2. Рассеяние света в гетерогенной водной среде МА лакосамида ..	86
3.2.3.Поверхностные явления в системе механоактивированного порошка лакосамида	93
3.3.Новые поверхностные, объемные и структурные свойств МА лакосамида	95
3.3.1. Электронно-микроскопическое исследование поверхности МА лакосамида.....	96
3.3.2.Исследование спекл-структур поверхности активированных образцов субстанции методом диффузного отражения.....	98
3.3.4.Изменение электронных переходов в УФ-области спектра лакосамида в процессе высокоинтенсивного механического воздействия ..	104
3.3.5.Структурный анализ МА лакосамида методом ИК-Фурье спектроскопии	106
3.4.Биофармацевтические характеристики механоактивированного лакосамида	110
3.4.1.Кинетика растворения в воде. Константы скорости растворения.....	110
3.4.2.Тест сравнительной кинетики растворения <i>in vitro</i>	115
3.4.3.Оценка биологической активности методом <i>Spirotox</i>	118

3.4.Кинетические исследования в нагруженном образце лакосамида	124
3.5.1.Эволюция дисперсных характеристик гетерогенных и гомогенных растворов лакосамида при длительном хранении	125
3.5.2.Хемометрический анализ кинетической устойчивости экспериментальных образцов лакосамида по данным ИК-Фурье спектроскопии	128
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	133
ВЫВОДЫ.....	134
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	136
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	139
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	160

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Прецизионная медицина, как направление в здравоохранении, преследует цель оптимизации эффективности фармакотерапии и уменьшения побочных эффектов, стимулируя поиски лекарственных веществ с улучшенными фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами. Современные концепции фармацевтических разработок предусматривают эволюцию физико-химических свойств и биологической активности малых молекул без значительного увеличения финансовых и временных затрат на вывод нового препарата на рынок. По данным (<https://phrma.org/blog/the-use-of-real-world-data-in-drug-development.2024>), в среднем, на разработку одного нового лекарственного средства от первоначального открытия до получения одобрения регулирующих органов уходит 10–15 лет.

Разработка новых лекарственных средств из уже существующих – концепция «лекарство из лекарства» помогает быстрее выводить новые препараты на рынок, сокращая общую длительность «drug discovery» процесса. Это осуществимо, благодаря следующим подходам: химической трансформации исходных лекарственных веществ (модификации на поздней стадии, молекулярное редактирование); стратегии пролекарств и повторного использования (подход «Hit to Lead») в качестве инструмента раннего открытия лекарств.

В связи с тем, что механохимия, как один из перспективных методов «зеленого», нетеплового химического синтеза, изучает влияние упругих и пластических деформаций на реакционную способность твердых тел, её возможности и преимущества приобретают все большую популярность и распространенность в фармацевтической химии. Известны механохимические подходы, позволяющие получать и модифицировать свойства как простых молекул лекарственных веществ, например, парацетамола, так и более сложных

(акситиниб). Сообщается о проведении стерео- и хемоселективных одnoreакторных одно- и многокомпонентных реакций в условиях шаровой мельницы с соблюдением устойчивости процедуры, в течение короткого промежутка времени (90 минут).

По данным ВОЗ мир сталкивается с кризисом в области растущей резистентности к лекарственным средствам, которая становится одним из крупнейших «слепых пятен» в сфере глобальной безопасности здравоохранения (<https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>). Это касается не только известной проблемы противомикробной терапии, но и других патологий. Например, по меньшей мере у 30% пациентов, страдающих эпилепсией, наблюдается фармакорезистентная форма, невосприимчивая к обычным фармакологическим методам лечения. Современная эпилептологическая фармакохимия характеризуется новой парадигмой разработки препаратов, основанной на формировании потенциальных лечебных свойств путем целенаправленной модификации структуры известных химических соединений. Таким путем была получена группа аминокислот, функционализированных в области N- и C-терминалий, с выраженной противосудорожной активностью. Например, правовращающий стереоизомер (R)-2-ацетамидо-N-бензил-3-метокси-пропионамид – лакосамид. Разработка новых методов лечения и стратегий управления лекарственной устойчивостью является давней целью, поставленной Национальным институтом неврологических расстройств и инсульта (NINDS, US). В связи с этим поиск и разработка новых методов модификации свойств уже существующих лекарственных субстанций по принципу «лекарство из лекарства» приобретают особенную актуальность для современной фармакотерапии.

Степень разработанности темы исследования. Теоретическую основу исследования составляют труды ученых, посвящённые вопросам взаимосвязи структуры, прочности и реакционной способности твердых тел (Бутягин Г.Ю., 1974), роли пластической деформации в механохимических реакциях (Аввакумов Е.Г., 1986), методологических основ механохимических процессов и их

перспектив в решении прикладных задач (Болдырев В.В., 2005). Анализ литературных данных показал, что в преобладающем числе работ основное внимание уделено анализу теории прочности и механизму разрушения (кинетики разрыва межатомных связей при упругой деформации, релаксации напряжений) (Журков С.Н., 1983).

Малочисленность публикаций по вопросам применения механохимических превращений в фармации, например, для получения лекарственных субстанций с модифицированными физико-химическими и биологическими свойствами, свидетельствует о необходимости проведения исследований в рамках выбранной темы диссертационной работы.

Объектом диссертационного исследования в контексте направленного изменения структуры и свойств выступила лекарственная субстанция противоэпилептического действия 3-го поколения группы ароматических ацетамидов – лакосамид (Lcs).

Предметом диссертационного исследования являлось установление закономерности между строением и физико-химическими свойствами вещества в результате комплексного исследования *in situ* порошка лекарственной субстанции после цикла механоактивации и обосновании возможности применения данного подхода в фармацевтическом производстве для направленного изменения структуры и проявления улучшенных свойств лекарственных веществ.

Цель исследования: разработка оригинального подхода направленной модификации структуры порошка лекарственной субстанции лакосамида с определением новых свойств полученного материала дисперсными, оптическими и биофармацевтическими методами, в том числе в режиме *in situ*.

Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:

1. Разработать и оптимизировать способ высокоинтенсивного механического воздействия (ВМВ) на порошок лекарственной субстанции в рамках направленного изменения структуры при выполнении механической активации (МА).

2. Исследовать феномен дисперсности, как нового свойства материала, и роль поверхностных явлений в системе механоактивированного порошка лакосамида.

3. Описать новые поверхностные, объемные и структурные свойства порошка механоактивированного лакосамида методами сканирующей электронной микроскопии (СЭМ), рентгеновской порошковой дифрактометрии (РПД) и ИК-Фурье спектроскопии.

4. Применить биофармацевтические подходы, основанные на изучении скорости растворения методом лазерной дифракции, теста сравнительной кинетики растворения (ТСКР), биологической активности/токсичности *in vitro* (Spirotox-тест), для оценки свойств порошка механоактивированного лакосамида.

5. Провести исследования кинетической прочности экспериментальных образцов лакосамида в течение длительного периода наблюдения.

Научная новизна. Впервые разработаны методические подходы к проведению цикла механической активации лекарственной субстанции на примере противоэпилептического лакосамида с оптимизацией параметров механического нагружения. Впервые методами СЭМ, РПД и ИК-Фурье спектроскопии продемонстрирован эффект накопления дефектов кристаллической структуры в процессе МА, приводящий к изменению поверхностных, объёмных и структурных свойств твердого тела. Впервые проведены исследования *in situ* физико-химических (дисперсных, спектральных, химических и электрокинетических) свойств активированных образцов лекарственной субстанции, доказывающие взаимосвязь между структурой и свойствами твердого тела. Впервые определены значения кажущейся энергии активации ($^{каж}E_a$) процесса взаимодействий клеточного биосенсора с образцом лакосамида, прошедшего этапы механической активации. Впервые проведено исследование кинетической прочности экспериментальных образцов лакосамида в течение периода наблюдения около 20 месяцев с привлечением концепции С.Н. Журкова.

Теоретическая и практическая значимость работы состоит в разработке оригинального подхода направленного изменения структуры лекарственной субстанции, приводящего к модификации её физико-химических свойств и биофармацевтических характеристик; в выявлении взаимосвязи «структура-свойство», основанной на превращениях твердых тел в результате высокоинтенсивного механического воздействия (ВМВ); в обосновании рациональности применения ВМВ в фармации для модификации свойств уже существующих лекарственных субстанций.

Методология и методы диссертационного исследования. Исследования выполнены с использованием современных физико-химических методов анализа: статического светорассеяния (SLS, LALLS), динамического светорассеяния (DLS), СЭМ, РПД, ИК-Фурье для экспериментального изучения структурных, поверхностных, объемных, спектральных, дисперсных, электрокинетических свойств объекта диссертационной работы, а также кинетики растворения с использованием оригинальной методики, разработанной на кафедре фармацевтической и токсикологической химии Медицинского института РУДН им. П. Лумумбы. Методом *Spirotox* определена биологическая активность на основе аррениусовской кинетики. Обработку и графическое представление результатов осуществляли в программе OriginPro 2021 (OriginLab, США).

Положения, выносимые на защиту

1. Разработка и оптимизация способа ВМВ в рамках направленного изменения структуры порошка лекарственной субстанции при выполнении механической активации (МА).
2. Выявление феномена дисперсности, как нового свойства материала, и роли поверхностных явлений в системе механоактивированного порошка лакосамида.
3. Исследование образцов порошка механоактивированного лакосамида (во времени) методами сканирующей электронной микроскопии (СЭМ), рентгеновской порошковой дифрактометрии (РПД) и ИК-Фурье спектроскопии

для демонстрации новых поверхностных, объёмных и непосредственно структурных свойств твердого тела.

4. Биофармацевтические подходы, основанные на изучении скорости растворения методом лазерной дифракции, теста сравнительной кинетики растворения (ТСКР), биологической активности/токсичности *in vitro* (*Spirotox*-тест), доказывающие улучшение свойств порошка лекарственной субстанции.

5. Кинетическая прочность экспериментальных образцов Lcs в течение длительного периода наблюдения с привлечением кинетического уравнения прочности.

Соответствие диссертации паспорту 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 наркологической экспертизы.

Степень достоверности и апробация результатов исследования. Работа выполнена на высокотехнологичном оборудовании с использованием оригинального программного обеспечения (ПО), что гарантирует высокую воспроизводимость и достоверность полученных результатов.

Апробация диссертации «Получение лекарственных субстанций с новыми физико-химическими и биологическими свойствами путем направленного

изменения структуры в процессе механоактивации» проведена на заседании кафедры фармацевтической и токсикологической химии ФГАОУ ВО «РУДН» (протокол №0300-35-БУП-2 от 04.09.2025). Основные результаты исследования представлены в 6 публикациях, среди которых 4 статьи в журналах международных баз цитирования (Scopus, WoS), 1 статья в журнале международных баз Dimensions и EBSCO, 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» РАН (Москва, 2024 г); XIX Международной (XXVIII Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции (Москва, 2024 г); IV Международной конференции «Горячие точки химии твердого тела: ориентированные фундаментальные исследования» (Новосибирск, 2024).

Личный вклад автора. Работа выполнена при непосредственном участии автора: экспериментальная часть, обработка и интерпретация результатов, подготовка и публикации научных статей в соавторстве с научным коллективом кафедры фармацевтической и токсикологической химии Медицинского института РУДН им. П. Лумумбы.

Структура и объем диссертации. Общий объем диссертации составляет 167 страниц машинописного текста, включая 42 рисунка, 14 таблиц, 174 ссылки на источники зарубежных и отечественных авторов.

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации

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*. – 2024. – V. 16. – N. 6. – P. 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*. – 2023. – V. 92. – N. 1. – P. 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 // *International Journal of Applied Pharmaceutics*. – 2024. – V. 16. – N. 5. – P. 194-203. DOI: 10.22159/ijap.2024v16i5.51481
4. Uspenskaya E. 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*. – 2024. – V. 92. – N. 4. – P. 63. 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. – V. 2. – P. 464–483. DOI:10.3390/powders2020028

Заявка на выдачу патента РФ:

6. «Способ модификации свойств лекарственных субстанций» №2025123733 от 28.08.2025 / Кузьмина Е.С., Успенская Е.В.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Методологические аспекты разработки новых лекарственных субстанций

Исторически поиск новых активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) развивался от эмпирических наблюдений к системным научным подходам. В первой половине XX века доминировал подход случайного скрининга химических соединений, когда тысячи веществ тестировались на животных моделях без предварительного понимания их механизма действия. Несмотря на высокую затратность, этот метод позволил открыть важнейшие классы лекарственных средств, включая первые антибиотики и психотропные препараты [1]. С 1950-х годов началась эра рационального дизайна лекарств, когда химическая модификация известных активных молекул позволяла улучшать их фармакологические свойства. Метод «copy and correct», заключающийся в изучении структуры природных лигандов и их синтетических аналогов, стал основным инструментом фармацевтических исследований [2]. В этот период были разработаны многие современные классы лекарственных средств, включая β -блокаторы и ингибиторы АПФ.

В дальнейшем развитие молекулярной биологии, биоинформатики и структурной химии привело к формированию концепции целенаправленного поиска «мишеней» (drug targets) и их селективных ингибиторов или активаторов [3]. Параллельно возникли новые стратегии, такие как комбинаторная химия, высокопроизводительный скрининг (high-throughput screening, HTS) и компьютерное моделирование взаимодействий «лиганд–рецептор» [4]. Эти подходы значительно повысили скорость и эффективность поиска перспективных соединений, позволив перейти от случайных находок к прогнозируемому проектированию субстанций с заданными свойствами.

Таким образом, эволюция методологических аспектов разработки лекарственных субстанций иллюстрирует переход от эмпирических методов к современным интегративным стратегиям, основанным на междисциплинарном подходе. Это обеспечивает не только повышение эффективности поиска, но и создание более безопасных, избирательных и экологически устойчивых лекарственных средств, что соответствует вызовам современной фармацевтической науки.

1.1.1. Инновационные стратегии поиска активных фармацевтических ингредиентов

Современные подходы к разработке новых активных фармацевтических ингредиентов претерпели радикальные изменения, что связано с внедрением цифровых технологий и принципов прецизионной медицины. Традиционные методы случайного скрининга постепенно уступают место целенаправленному компьютерному дизайну, основанному на глубоком понимании молекулярных механизмов заболеваний. Современные *in silico*-методы позволяют сократить время идентификации перспективных соединений в 3-4 раза по сравнению с классическими подходами [5]. Современные генеративные нейросетевые модели демонстрируют высокую точность предсказания биологической активности — до 78%, что значительно ускоряет виртуальный скрининг химических библиотек, содержащих миллионы соединений, недоступных для экспериментального тестирования [6].

Особое место занимают биомиметические подходы, которые имитируют структурные особенности природных биологически активных молекул. Такие методы способствуют более эффективному и быстрому синтезу новых соединений с заданными свойствами [7]. Например, успешные результаты получены при создании противоопухолевых агентов с использованием биомиметического синтеза, значительно сокращающего время и ресурсозатраты

по сравнению с традиционными методами [8]. Значительный прогресс также достигнут в области скрининговых технологий, где микрофлюидные системы и органоидные модели позволяют более точно прогнозировать фармакокинетическое поведение соединений [9].

Таким образом, интеграция классических знаний и современных цифровых технологий открывает новые перспективы для более быстрого и эффективного создания лекарственных субстанций. Однако среди ключевых задач на ранних этапах разработки АФИ особое внимание уделяется прогнозированию их фармакокинетического поведения, в том числе абсорбции, биодоступности и проницаемости. Наибольшую сложность представляют соединения, относящиеся ко II и IV классам по биофармацевтической классификационной системе (Biopharmaceutics Classification System, BCS), характеризующиеся низкой растворимостью в водной среде. По данным современной литературы, более 40 % зарегистрированных на рынке активных фармацевтических ингредиентов и до 70–90 % новых молекул-кандидатов обладают ограниченной растворимостью, что существенно снижает их биодоступность при пероральном применении [10].

Низкая растворимость и/или проницаемость таких веществ приводит к затруднённому прохождению через биологические мембраны, особенно в условиях физиологического pH, что требует применения специализированных методов прогнозирования поведения субстанций в организме и разработки инновационных форм доставки. Эти вызовы особенно актуальны в контексте *in vitro* платформ нового поколения, таких как орган-на-чипе, которые позволяют моделировать микросреду кишечника с высокой точностью и учитывать индивидуальные особенности абсорбции [11].

Учитывая масштаб проблемы, современная фармацевтическая наука активно развивает стратегии модификации физико-химических свойств лекарственных субстанций. Эти технологии направлены на повышение растворимости, ускорение скорости растворения и, как следствие, улучшение биодоступности и терапевтической эффективности лекарственных средств.

1.1.2. Современные подходы к структурной и физико-химической модификации лекарственных субстанций

Необходимость модификации свойств лекарственных субстанций возникла в ответ на ключевые вызовы современной фармакотерапии. Результаты исследования [12] демонстрируют, что на этапе доклинической разработки отсекается значительная доля соединений (более 40%) по причине недостаточной растворимости и проницаемости. Особенно это актуально для соединений II и IV классов по BCS, которые характеризуются низкой растворимостью и/или проницаемостью, что приводит к сниженной биодоступности. Модификация лекарственных субстанций становится важным направлением не только для преодоления этих ограничений, но и для решения задач повышения профиля безопасности и устранения лекарственной устойчивости. В этом контексте одним из наиболее перспективных стратегических подходов является концепция повторного использования действующих веществ, известная как «лекарство из лекарства» или «drug repurposing». Она позволяет существенно сократить временные и финансовые затраты на разработку: переход ко второй фазе клинических исследований может занимать 3–5 лет вместо традиционных 10–15 лет [13]. Технология позднестадийной модификации (late-stage functionalization) позволяет вносить структурные изменения в уже синтезированные молекулы без необходимости создания их *de novo*. Такие методы, как ферментативная трансформация фармакофоров, фотохимическая C-H функционализация и молекулярное редактирование, позволяют оптимизировать фармакокинетику или устранить механизмы резистентности [14]. В рамках концепции «лекарство из лекарства» особое значение также приобретает разработка пролекарств, где за счёт направленной химической модификации действующее вещество приобретает улучшенные характеристики, такие как растворимость, стабильность и проницаемость через биологические барьеры. Согласно [15], пролекарства всё чаще применяются именно для решения задач доставки и

повышения биодоступности. Одновременно развиваются методы повторного скрининга ранее изученных соединений или методология «Hit to Lead» (H2L), позволяющая повторно исследовать уже известные химические структуры на предмет их потенциала в новых терапевтических областях [14].

Фармацевтическая наука сегодня предлагает комплексный подход к совершенствованию свойств лекарственных веществ, включающий как химические, так и физические методы модификации. Традиционная стратегия «лекарство из лекарства» основана преимущественно на химической трансформации молекул, однако современные подходы позволяют модифицировать физико-химические характеристики субстанций без изменения их химической структуры. Одним из наиболее перспективных направлений является создание нанокристаллических форм лекарственных веществ. Уменьшение размера частиц до нанодиапазона приводит к значительному увеличению удельной поверхности и, как следствие, к улучшению растворимости и скорости растворения [16]. Так, в работе [17] продемонстрировано, что нанокапсулы фенофибрата на основе желатина обеспечили более чем 5-кратное увеличение площади под кривой (AUC) при пероральном введении у крыс по сравнению с исходным порошком. Наноразмерные системы значительно улучшают фармакокинетику благодаря увеличенной поверхностной активности и возможности обойти некоторые транспортные барьеры [18]. Для соединений II класса BCS описанное преимущество позволяет получить 2–5-кратное улучшение биодоступности, благодаря повышенной скорости растворения и стабилизации суспензий.

Ко-кристаллы – ещё один важный подход физической модификации. Метод основан на создании новых твёрдых кристаллических форм, состоящих из двух или более компонентов в одной кристаллической решётке в стехиометрическом соотношении без образования ковалентных связей [19]. Эффективность описанного подхода в фармацевтической промышленности доказана выходом на рынок препаратов, созданных на основе ко-кристаллов (Таблица 1).

Таблица 1. Коммерчески доступные фармацевтические ко-кристаллы (выдержка) [20]

Торговое наименование	АФИ	Конформер	Улучшенное свойство
Суглат	Ипраглифлозин	L-пролин	Устойчивость к гидратообразованию
Энтресто	Валсартан	Сакубитрил	Улучшенная биодоступность валсартана
Бета- хлор	Хлоралгидрат	Бетаин	Улучшенная термическая стабильность

Существенный прогресс в современной фармацевтической технологии достигнут в разработке аморфных твердых дисперсий, которые позволяют значительно повысить растворимость и биодоступность труднорастворимых соединений. Аморфные формы обладают более высокой свободной энергией по сравнению с кристаллическими аналогами, что способствует ускоренному растворению и лучшему всасыванию в желудочно-кишечном тракте [21]. Согласно последним обзорам, опубликованным в 2024 году, общее число одобренных Food and Drug Administration (FDA) препаратов, основанных на аморфных дисперсиях, достигло 48, включая такие молекулы с противоопухолевой активностью, как Ибрутиниб, Гефитиниб, Апалутамид и другие высокоактивные соединения, относящиеся к классу II по BCS [22].

Среди широкого спектра физических методов модификации свойств активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) особое место занимает механохимия — подход, основанный на применении высокоинтенсивного механического воздействия. Под действием механической энергии в кристаллических структурах накапливаются дефекты (дислокации, вакансии и междоузельные атомы), что приводит к механоактивации и существенному

изменению физических и термодинамических свойств вещества, включая растворимость, стабильность и химическую реактивность [23]. Механоактивация уже успешно применяется для модификации как простых молекул (например, парацетамола) [24], так и более сложных соединений. Одним из примеров является успешный синтез антиэпилептического препарата руфинамид (торговое название Banzel®) и его аналогов с помощью высокоскоростного шарового помола [25]. Одним из значимых преимуществ подхода является его универсальность — механоактивация позволяет получать аморфные формы, нанокристаллы, а также фармакологически активные ко-кристаллы без необходимости использования органических растворителей или термического воздействия [26]. Подобные примеры делают механоактивацию универсальным инструментом в арсенале современной фармацевтической химии, подходящим как для разработки новых молекул, так и для улучшения свойств уже известных действующих веществ.

Таким образом, современные методы модификации АФИ направлены на преодоление ключевых ограничений (низкая растворимость и биодоступность, нестабильность). Механоактивация выделяется среди других подходов модификации АФИ как перспективное направление, сочетающее универсальность применения, высокую эффективность, экономичность и экологичность. Это делает её особенно ценной в контексте устойчивого фармацевтического производства.

1.1.3. Подходы «зелёной» химии в синтезе фармацевтических субстанций

Современная фармацевтическая наука располагает широким спектром методов получения АФИ: от классических органических синтезов до высокотехнологичных процессов. Однако наряду с их высокой эффективностью, традиционные подходы часто сопряжены с использованием токсичных

растворителей, большим количеством побочных продуктов, высокими энергозатратами и сложной утилизацией отходов. На этом фоне сформировалась концепция «зелёной химии» — научного подхода, направленного на минимизацию вредного воздействия химических процессов на окружающую среду и здоровье человека. В 1998 году П. Т. Анастасом и Дж. Уорнером были сформулированы 12 принципов «зелёной» химии, ставших основой экологически безопасного проектирования синтеза и технологических процессов [27].

В фармацевтической промышленности уже реализованы многочисленные стратегии «зелёного» синтеза, в том числе катализ с использованием ферментов, микроволновый и ультразвуковой синтез, ионные жидкости в качестве альтернативных растворителей, а также водные среды в качестве универсального растворителя [28]. Например, использование биокатализа (энзимов) позволило успешно синтезировать препарат ситаглиптин (ингибитор DPP-4), применяемый при диабете 2 типа, с минимизацией вредных растворителей и улучшением выхода реакции [29].

Одним из наиболее перспективных направлений, соответствующих принципам «зелёной химии», является механохимия и, в частности, механоактивация. В отличие от традиционного синтеза в растворах, механохимические методы основаны на передаче энергии за счёт трения, ударов и сжатия, что позволяет проводить реакции в твёрдой фазе без растворителей и при пониженной температуре. Эти процессы обеспечивают не только синтез новых соединений, но и направленную модификацию кристаллической структуры, что особенно актуально для фармацевтических субстанций, нуждающихся в улучшении растворимости, биодоступности и стабильности. Механохимические реакции позволяют не только избегать растворителей, но и управлять кристаллическими формами веществ, что критично для фармакокинетических свойств [30]. Это делает данный подход соответствующим сразу нескольким принципам «зелёной химии» (Таблица 2).

Таблица 2. Соответствие принципов «зелёной» химии механохимическим подходам

№	Принцип «зелёной химии»	Соответствие механохимии
1	Минимизация образования отходов. Предпочтительно разрабатывать процессы таким образом, чтобы свести к минимуму или вовсе исключить генерацию побочных продуктов.	Реакции в твердой фазе без растворителей или с минимальными побочными продуктами [31]
2	Атомная эффективность. Синтетические пути должны обеспечивать максимальное включение атомов исходных веществ в состав целевого продукта.	Высокая степень превращения реагентов в целевой продукт [30]
3	Выбор безопасных веществ. В ходе синтеза рекомендуется использовать химические соединения с минимальной токсичностью для человека и окружающей среды.	Отсутствие агрессивных растворителей [32]
4	«Зелёные» материалы. Создание новых веществ должно учитывать не только их эффективность, но и низкую опасность для здоровья и экологии.	Получение стабильных форм АФИ (полиморфы, соли, ко-кристаллы) [33]
5	Использование менее опасных вспомогательных реагентов. Применение растворителей, носителей, экстрагентов и других неосновных реагентов должно быть строго обосновано или исключено, если это возможно.	Отказ от растворителей [34]
6	Энергосбережение. Следует стремиться к осуществлению химических процессов при мягких условиях, таких как комнатная температура и нормальное давление.	Нет необходимости в экстремальных температурах или давлениях [34]
7	Ориентация на возобновляемые источники. При наличии технической возможности и экономической целесообразности предпочтение должно отдаваться сырью, полученному из возобновляемых природных ресурсов.	Поддержка биосовместимых реагентов, органических кислот и природных коформеров [35]

Продолжение таблицы 2

8	Уменьшение числа промежуточных стадий. Необходимо избегать лишних стадий, в частности, ненужных производных, если они не способствуют улучшению выхода или безопасности процесса.	Реакции чаще всего одностадийные, без промежуточных очисток или экстракций [36]
9	Использование каталитических процессов. Применение катализаторов, особенно высокоселективных, предпочтительнее, чем использование стехиометрических количеств реагентов.	Реакции с использованием твердофазных катализаторов (например, Cu или Zn) [37]
10	Биоразлагаемость. Химические соединения должны быть спроектированы таким образом, чтобы после использования они разлагались до нетоксичных и экологически безвредных компонентов.	Получение биodeградируемых форм с улучшенными характеристиками [34]
11	Аналитический контроль в реальном времени. Для предотвращения образования опасных отходов следует развивать аналитические методы, обеспечивающие возможности мониторинга и контроля в реальном масштабе времени.	Использование <i>in situ</i> мониторинга для контроля реакций [38]
12	Предотвращение возможности аварий. Продукты и процессы должны быть организованы таким образом, чтобы минимизировать риск аварийных ситуаций, включая утечки, возгорания и взрывы.	Отсутствие летучих веществ, более безопасные условия даже при масштабировании [32]

Таким образом, механохимические подходы представляют собой перспективное направление «зелёной химии», позволяющее отказаться от токсичных растворителей и высоких энергозатрат. Реакции в твёрдой фазе не только соответствуют принципам экологичности, но и открывают возможности направленной модификации фармацевтических субстанций, улучшая их физико-химические свойства.

1.2. Научные основы превращений, вызванных механическим воздействием

Формирование научных основ превращений, вызванных механическим воздействием, прошло длительный путь от алхимических опытов до системных экспериментальных и теоретических исследований. Первые документально зафиксированные свидетельства механической активации веществ относятся к трудам античных философов, в частности, в трактате «О камнях», созданном древнегреческим философом Теофрастом в 315 году до нашей эры. В этом историческом документе подробно описан процесс трансформации киновари (HgS) в элементарную ртуть при механическом воздействии – растирании минерала в медной ступке с использованием медного пестика [39].

1.2.1. Историческая эволюция в области механоактивации

Современное понимание механохимических процессов возникло благодаря трудам таких ученых, как Вильгельм Оствальд, который в 1891 году впервые ввёл термин «механохимия», акцентируя внимание на её отличии от термически индуцированных реакций. Он выделил принципиальную особенность механической активации — способность инициировать химические превращения за счёт внешнего механического воздействия на твёрдые вещества без повышения температуры среды [40]. Под механоактивацией в данном контексте понимали совокупность физико-химических преобразований, индуцированных исключительно механическим воздействием на твердые вещества.

В дальнейшем развитие этого направления продолжили исследователи, изучавшие влияние механических воздействий на структуру и реакционную способность твёрдых тел. Значительный вклад был внесён российским учёным В.В. Болдыревым, предложившим модель механически активированного

состояния вещества, сопровождающегося нарушением кристаллической решетки, генерацией дефектов и увеличением химической активности [41].

Современный этап развития механохимии характеризуется переходом от эмпирических исследований к целенаправленному синтезу материалов с заданными свойствами. В последние десятилетия развитие методов *in situ* диагностики, таких как рентгеноструктурный анализ и электронная микроскопия, позволило получить новые данные о механизмах механохимических превращений [34]. Одним из важнейших направлений стало применение механохимии для синтеза органических веществ без использования растворителей. Результаты исследований [42] демонстрируют эффективность этого подхода в синтезе сложных молекул, включая фармацевтические субстанции.

Экологические преимущества превращений под влиянием высокоинтенсивного механического воздействия, включая значительное снижение образования токсичных продуктов и энергопотребления, полностью соответствуют принципам устойчивого развития и «зеленой» химии [30]. Эти достижения обусловили выход механоактивации далеко за рамки традиционного использования в тяжёлой промышленности и активное её внедрение в химическое и фармацевтическое производство.

1.2.2. Типы механического воздействия и особенности их реализации

Современные технологии измельчения и механоактивации твердых материалов используют разнообразные виды механического воздействия, выбор которых определяется физико-механическими свойствами обрабатываемого вещества. В промышленных установках, как правило, комбинируются несколько типов воздействий для достижения оптимального результата (Рисунок 1) [41]:

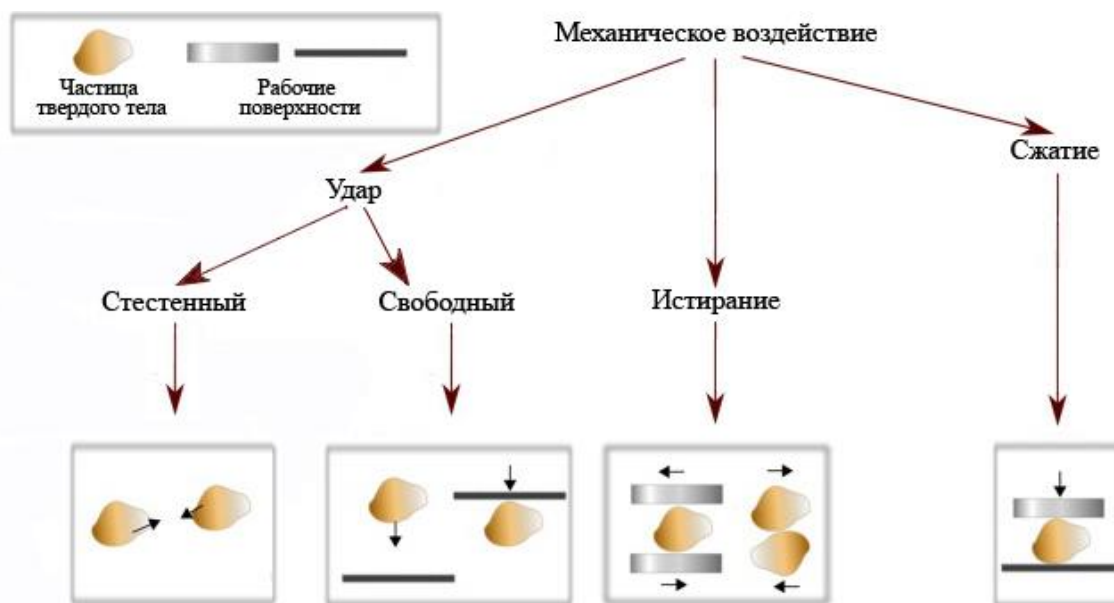


Рисунок 1. Типы механического воздействия

1. Сжатие / Раздавливание. Происходит под статической нагрузкой, частицы разрушаются между неподвижными или близко расположенными рабочими элементами. Это характерно для щековых, конусных дробилок и роликовых мельниц. Сжатие эффективно при измельчении хрупких материалов, где напряжение сжатия вызывает раскалывание частиц [43];
2. Удар. Характеризуется кратковременным приложением высоких динамических нагрузок (1 – 10 ГПа), при этом различают:

Свободный удар: частицы сталкиваются между вращающимися элементами аппарата, например, в молотковых дробилках;

Стеснённый удар: частицы разрушаются между твёрдыми элементами или другими частицами под давлением [44];

3. Сдвиг / Истирание. Возникает при трении и сдвиге частиц относительно друг друга или поверхности. Такой режим свойственен валковым, шаровым и коллоидным мельницам, особенно при обработке мягких материалов. Истирание обеспечивает тонкое отделение мелких частиц от крупных [45].

Для измельчения и последующей механохимической активации чаще всего используются специализированные мельницы, комбинирующие в своей работе различные виды механического воздействия (Рисунок 2).

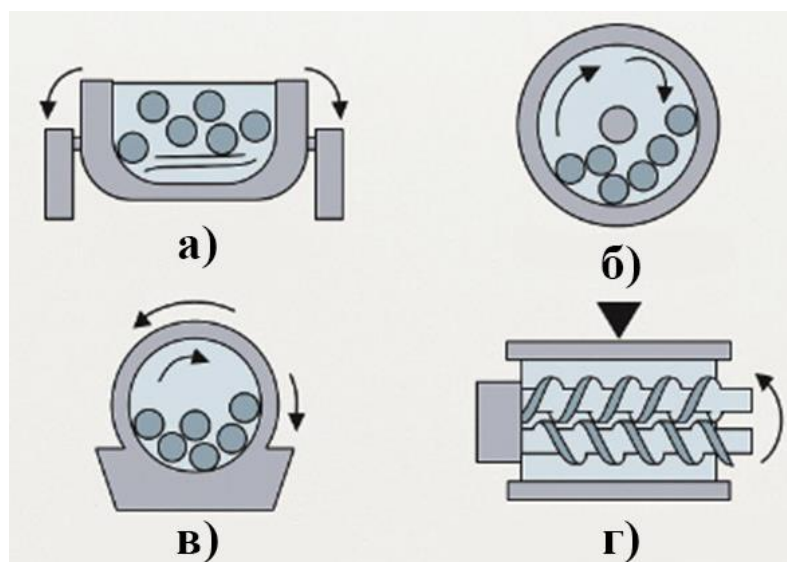


Рисунок 2. Схематическое изображение различных типов мельниц, применяемых в механохимии: а) вибрационная; б) планетарная; в) шаровая; г) двухшнековый экструдер

Такое оборудование позволяет не только измельчать, но и структурно активировать материал с формированием дефектов, аморфизацией и повышением реакционной активности. Выбор типа мельницы, времени и параметров помола критически важен для достижения оптимальной эффективности и высокой степени механохимической активации (Таблица 3).

Таблица 3. Виды механического воздействия и характерное оборудование в механохимических технологиях [40]

Вид механического воздействия	Механизм воздействия	Примеры оборудования (мельниц)
Сжатие	Статическая нагрузка	Щековые, конусные дробилки
Удар	Кинетическое разрушение	Свободный удар: Планетарные мельницы Стесненный удар: Вихревые и центробежные мельницы, вибрационные мельницы

Продолжение таблицы 3

Сдвиг	Истирание поверхностей	Валковые и штифтовые мельницы
Комбинированное воздействие	Сочетание нагрузок	Шаровые мельницы, роторно-центробежные мельницы

Таким образом, эффективность процессов измельчения и механоактивации определяется сочетанием типов механического воздействия и оптимальным выбором оборудования, что обеспечивает не только разрушение, но и структурную активацию материала.

1.2.2. Диспергирование и активация твердых веществ под действием высокоинтенсивной механической нагрузки

Высокоинтенсивное механическое воздействие на твёрдые тела сопровождается комплексом взаимосвязанных процессов (деформация, накопление энергии), приводящих к диспергированию и, на более поздних этапах, активации материала. Первоначально механическая энергия воспринимается системой как упругое напряжение, сопровождающееся обратимой деформацией кристаллической решётки. По мере интенсификации воздействия происходит уменьшение размера частиц до «предела измельчения» (commutation limit), после чего дальнейшее измельчение становится неэффективным [46]. На этом этапе механическая энергия уже не расходуется на диспергирование, а начинает аккумулироваться внутри кристаллической решётки, нарушая её порядок. Наблюдается переход к пластической деформации, сопровождающийся накоплением метастабильных дефектов и внутренней напряженности. Эти дефекты являются энергетически выгодными состояниями, в которых локализуется часть

механической энергии, и именно они формируют структурные предпосылки для дальнейшей активации [46].

Этот переход хорошо объясняется с использованием кривой «напряжение–деформация» (σ – ϵ), в которой фиксируются изменения механических свойств от упругого до пластического поведения (Рисунок 3).

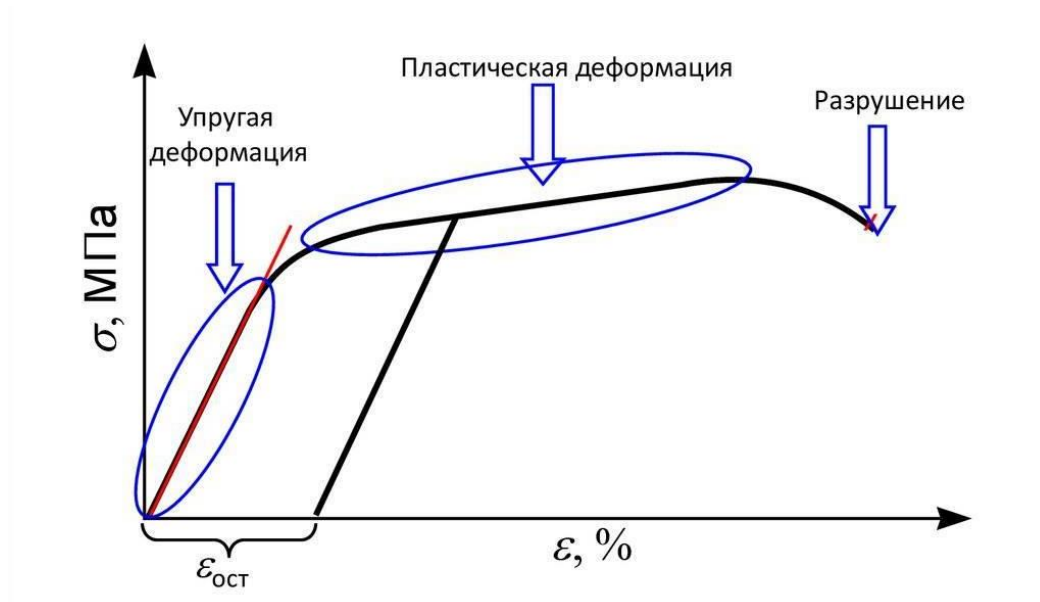


Рисунок 3. Типичный вид кривой «напряжение–деформация» в координатах « σ – ϵ »

В упругой области материал способен полностью восстанавливать свою форму после снятия нагрузки. Однако при достижении предела упругости кривая демонстрирует начало пластической деформации, сопровождаемой накоплением структурных нарушений и потенциальной энергии [47]. По мере развития этих изменений наступает стадия механоактивации — поступающая энергия уже не вызывает дальнейшего измельчения, а направляется на глубокие перестройки структуры. Таким образом, кривая отражает ключевой момент — сдвиг в энергетическом поведении материала от диспергирования к активации.

Механическое воздействие на твёрдое тело часто имеет импульсный характер, что приводит к чередованию фаз возникновения напряжённых полей и их последующей релаксации. Академик Болдырев В.В. в своих фундаментальных работах [41] выделил несколько ключевых каналов релаксации механической

энергии, определяющих поведение твёрдого тела в условиях высокоинтенсивного воздействия (Рисунок 4).



Рисунок 4. Факторы, оказывающие влияние на формирование поля напряжений и основные каналы, по которым происходит релаксация [41]

Первый канал — тепловая релаксация, представляет собой преобразование механической энергии в тепло за счёт внутреннего трения, дислокационного скольжения и других фрикционных процессов. Этот путь доминирует на ранних этапах ВМВ и обуславливает рост температуры материала. Второй канал — образование новых поверхностей, реализуется за счёт диспергирования частиц и генерации свежих поверхностей, сопровождаемых разрывом межатомных связей.

Это не только снижает энергетическую плотность, но и формирует активные центры с высокой реакционной способностью. Этот механизм особенно выражен на стадии интенсивного диспергирования. Третий канал релаксации — генерация дефектов в объёме кристаллической решётки, обусловленная пластической (необратимой) деформацией. При этом механическая энергия аккумулируется в форме точечных дефектов (вакансий, межузельных атомов), дислокаций и границ зёрен. Дефекты характеризуются метастабильной природой и могут существовать в течение длительного времени, создавая условия для последующего химического взаимодействия. Такой путь релаксации наиболее характерен для стадии механоактивации. При достижении критического уровня дефектности и активации твёрдого тела возможен запуск химических реакций в твёрдой фазе. Этот процесс не требует повышения температуры и именно он лежит в основе механохимического синтеза. Реакции могут включать как разрушение исходных молекул, так и формирование новых химических соединений с участием активированных структурных элементов. Таким образом, система использует механическую энергию не только для структурной перестройки, но и для инициирования новых фазовых и химических состояний.

Проведенные исследования [48] позволили описать, что для механохимических реакций характерна энергия активации, аналогичная традиционным реакциям, энергетический барьер формируется за счёт накопления дефектов в структуре материала. Избыток дефектной энергии, накопленный в результате пластической деформации и диспергирования, действует как «энергетический катализатор», снижая фактический барьер для перехода вещества в химически активное состояние. Как подчёркивает академик Болдырев В.В. [41], механохимия отличается от традиционной химии именно тем, что энергетический ввод осуществляется не через нагрев, а через накопление дефектной энергии в твёрдой фазе. При этом возникновение новых активных центров, таких как границы зёрен, аморфные слои, участки локального плавления, существенно снижают активационный барьер для протекания реакций. Это явление особенно важно для веществ с высокой термической

нестабильностью или для процессов, в которых нежелательно использовать растворители или катализаторы. Доказано, что механохимические процессы сопровождаются не только изменением физических свойств, но и способностью инициировать новые химические реакции.

Развитие экспериментальных методик *in situ*, таких как рентгеноструктурный анализ, калориметрия и спектроскопия, позволило проследить накопление дефектов и изменение фазового состава в реальном времени. Так, в работе [34] впервые было осуществлено *in situ*-наблюдение механохимических реакций с использованием высокоэнергичного синхротронного рентгеновского порошкового дифрактора, что позволило зафиксировать образование промежуточных фаз и трансформации кристаллических структур непосредственно в процессе шарового помола. Это сделало возможным мониторинг фазовых превращений в режиме реального времени. Описанные результаты подтверждают концепцию, что при превышении определённого уровня механического воздействия в материале формируются условия, сходные с высокотемпературной активацией, но без нагрева. Переход от диспергирования к механоактивации можно рассматривать как сдвиг энергетического баланса: сначала механическая энергия тратится на диспергирование частиц, а затем — на перестройку структуры вещества.

Согласно более поздним работам [49], при продолжительной механической обработке энергия релаксирует преимущественно в виде образования аморфных фаз или механохимических продуктов. Эти продукты отличаются существенно иными термодинамическими и кинетическими характеристиками по сравнению с исходными веществами, что позволяет использовать механоактивацию в качестве инструмента направленной модификации свойств лекарственных субстанций.

Таким образом, переход от диспергирования к механоактивации представляет собой последовательное перераспределение механической энергии между различными каналами релаксации. На ранних этапах преобладают процессы тепловой релаксации и образования новых поверхностей, в то время как в стадии насыщения и последующего активационного этапа преобладает

генерация дефектов и инициирование химических реакций. Эти механизмы делают механоактивацию уникальным и универсальным методом модификации твёрдых веществ, обладающим высокой степенью применимости в фармацевтической и материаловедческой практике.

1.2.3. Структурные дефекты как фактор направленной модификации физико-химических свойств твёрдых веществ

Физико-химические свойства твёрдых тел, а также их реакционная способность, в значительной степени определяются особенностями их кристаллической структуры. Идеальный кристалл, обладающий строгим пространственным порядком и минимальной внутренней энергией, характеризуется низкой реакционной активностью. В такой структуре массоперенос, необходимый для протекания реакций в твёрдой фазе, крайне затруднён [41]. Реальные кристаллы, напротив, всегда содержат отклонения от идеального порядка — так называемые дефекты, играющие ключевую роль в активации твёрдой фазы. Дефекты кристаллической решётки подразделяются на равновесные (или тепловые), возникающие в результате термодинамического состояния системы, и неравновесные (или биографические), формирующиеся в процессе предыстории вещества, например, при его механической, тепловой или радиационной обработке [50]. Среди всех типов дефектов особое значение имеют дислокации — протяжённые линейные нарушения порядка в кристаллической решётке. Именно они определяют множество ключевых характеристик: прочность, пластичность, склонность к аморфизации и, что особенно важно для механохимии, реакционную способность твёрдого тела.

Понимание роли кристаллических дефектов в изменении физико-химических свойств веществ неотделимо от концепции структурной чувствительности — феномена, при котором даже незначительные изменения в структуре твёрдого тела, например, в типе или концентрации дефектов, могут

существенно повлиять на его свойства, такие как растворимость, термостабильность, реакционная способность и фармакокинетические характеристики [51]. Это явление особенно выражено в условиях интенсивного механического воздействия, когда происходит накопление как точечных (вакансий, межузельных атомов), так и протяжённых дефектов (дислокаций, границ зёрен, субграниц).

В процессе интенсивной механической нагрузки на частицы твёрдого тела передаётся импульс энергии в течение крайне короткого времени (10^{-13} – 10^{-12} секунд) [52]. Первоначально эта энергия воспринимается кристаллом как упругое напряжение, вызывающее обратимую деформацию. Однако при достижении критического значения напряжений наступает переход к пластической деформации, сопровождающийся стадией микротекучности с локальными смещениями атомных слоёв и появлением микроразрывов (Рисунок 5) [47].

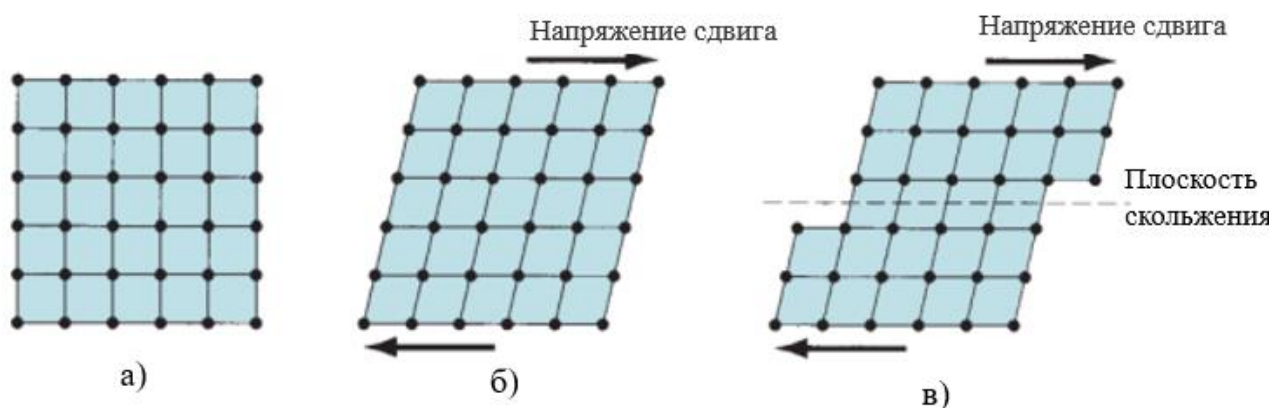


Рисунок 5. Деформация кристаллической структуры: а) исходная решетка; б) упругая деформация без постоянного изменения положения атомов; в) пластическая деформация, при которой атомы в решетке вынуждены перемещаться в новые положения [53]

По мере роста локальной энергии в зонах деформации активизируются механизмы образования линейных дефектов — дислокаций (Рисунок 6).

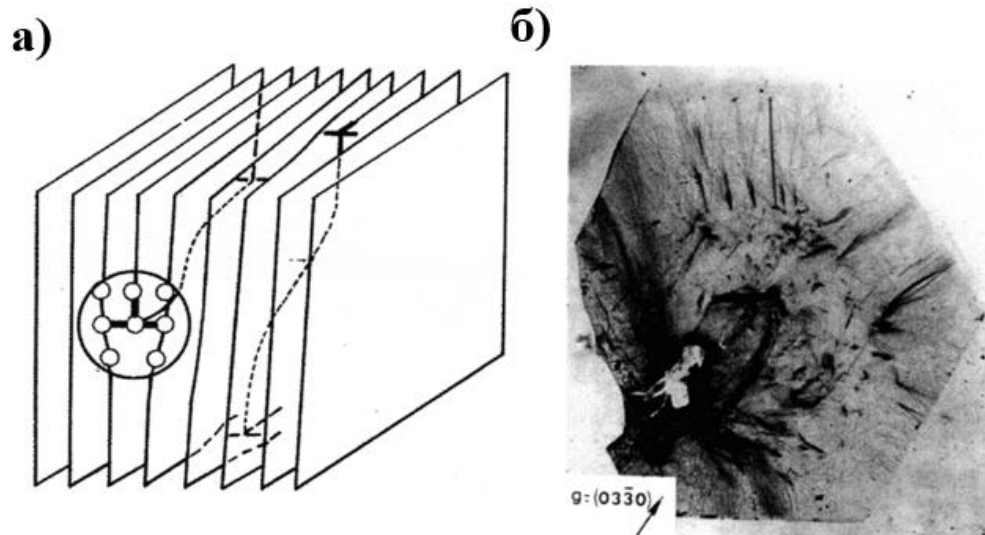


Рисунок 6. а) Схематическое изображение дислокации; б) Топограмма просвечивания рентгеновскими лучами дислокации среза кристалла $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$ [54]

Их концентрация увеличивается, нарушая симметрию кристаллической решётки (Рисунок 7).

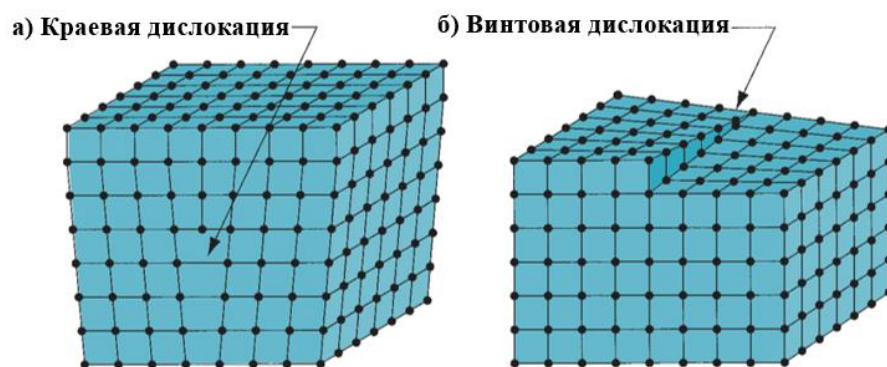


Рисунок 7. Линейные дефекты в кристаллической решётке: а) краевая, б) винтовая дислокации [53]

При этом формируются дислокационные ячейки, субграницы и сдвиговые полосы, являющиеся метастабильными зонами с высокой плотностью накопленной механической энергии. Эти дефекты не только уменьшают локальную прочность, но и создают потенциальные активные центры для превращений [55].

При дальнейшем увеличении энергии наблюдается лавинообразное накопление дефектов, их агрегация и формирование субструктур — ячеек, зёрен, микротрещин (Рисунок 8) [41].

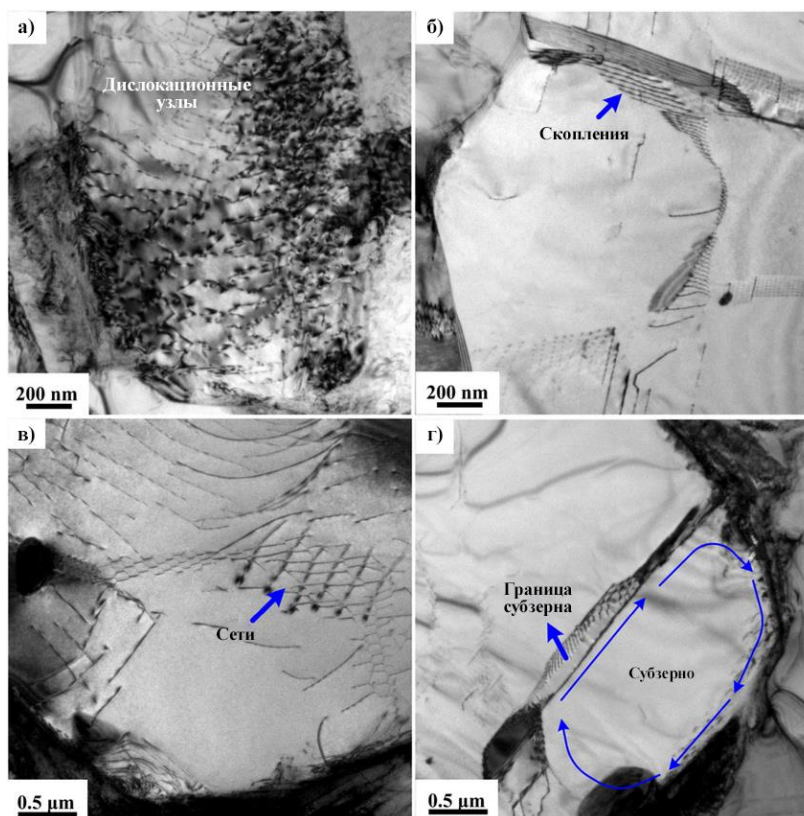


Рисунок 8. ТЕМ-микрофотографии, демонстрирующие дислокационные структуры: а) дислокационные узлы; б) скопления дислокаций; в) дислокационные сети; г) границы субзёрен [56]

Вклад дефектов в химическую активность твёрдых веществ обусловлен тем, что они являются зонами локального энергетического переизбытка. Чем больше энергия решётки реального кристалла отличается от энергии идеально упорядоченной структуры, тем выше его склонность к химическим превращениям [57]. Наличие дислокаций, вакансий, межузельных атомов и границ зёрен не только облегчает миграцию атомов и ионов, но и снижает энергетический барьер для реакций. Таким образом, дефекты выполняют функцию своеобразных «катализаторов» в твёрдой фазе, локализуя механическую энергию и обеспечивая центры зарождения химических преобразований. Становится понятно, что активация веществ, подвергнутых

интенсивной механической обработке, происходит не из-за увеличения удельной площади поверхности порошка, а благодаря внутренним дефектам — дислокациям и микротрещинам, которые являются активными центрами химических превращений [41].

Исследования демонстрируют [58], что нарушение дальнего и ближнего порядка в кристаллической решётке ведёт к радикальному изменению таких характеристик, как температура плавления, удельная теплота растворения и скорость растворения. Например, увеличение плотности дислокаций коррелирует с ускорением растворения, даже при неизменной удельной поверхности, что подтверждает наличие структурной чувствительности.

Особую роль в повышении растворимости и реакционной способности твёрдых веществ играют протяжённые дефекты кристаллической решётки — дислокации, субграницы и границы зёрен [58]. Эти дефекты обладают локально повышенной свободной энергией, формируя в структуре вещества области с высокой реакционной активностью.

Современные исследования показывают, что наличие таких протяжённых дефектов способно существенно повлиять на растворимость лекарственных веществ за счёт искажения локальной симметрии решётки, увеличения свободного объёма и образования метастабильных аморфных и межфазных областей. Были описаны механизмы [58] через которые кристаллические дефекты, образующиеся в процессе механоактивации, способствуют снижению термодинамической стабильности и одновременно улучшают растворимость и скорость растворения. Дефекты в виде дислокационных ячеек и субграниц являются зонами энергетического переизбытка, в которых инициируются превращения даже без дополнительного теплового ввода. Это делает их ключевым элементом в стратегии повышения биодоступности для умеренно и мало растворимых фармацевтических субстанций.

1.2.4. Потенциал применения механоактивации как стратегического инструмента в фармацевтическом производстве

Механоактивация активно рассматривается как экологически устойчивый и технологически перспективный метод модификации структуры и свойств активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) за счёт исключения растворителей, обработки при пониженных температурах и возможности масштабирования процессов. Одним из принципиальных преимуществ данного подхода является его соответствие принципам «зелёной химии» (Раздел 1.1.3).

В последние годы в международной и российской научной практике накоплено множество данных о высокой эффективности механоактивации в производстве АФИ. В частности, российские исследовательские группы активно используют методы высокоэнергетического помола для получения субстанций с улучшенной растворимостью, стабильностью и биодоступностью. Успешным примером внедрения механоактивации в российскую фармацевтическую практику стала разработка, осуществлённая Новосибирским государственным техническим и Тюменским медицинским университетами: создание твёрдых лекарственных форм парацетамола и индометацина с повышенной биодоступностью. При помощи планетарного помола были получены модифицированные формы с более высокой скоростью растворения и увеличенной фармакологической активностью [50].

Несмотря на все преимущества, у механохимии и сопряженной с ней механоактивации есть и определённые ограничения. Во-первых, процесс остаётся труднопредсказуемым из-за сложности контроля параметров деформации и локального распределения энергии. Необходимость точного подбора режимов помола (время, частота, тип мельницы) требует проведения предварительных экспериментальных исследований для каждой конкретной системы. Во-вторых, избыточная энергия может приводить к нежелательным превращениям — аморфизации, деградации термочувствительных веществ или фазовой нестабильности [34]. Для преодоления этих проблем активно внедряются методы

in situ мониторинга, такие как синхротронная рентгенодифракция и рамановская спектроскопия, позволяющие отслеживать фазовые превращения в режиме реального времени [34]. Дополнительно перспективным направлением является комбинирование механоактивации с другими методами зелёного синтеза, такими как ультразвуковое или микроволновое воздействие, что позволяет лучше контролировать структуру и фазу конечного продукта [59].

Таким образом, механоактивация имеет значительный потенциал для устойчивого фармацевтического производства, включая практическое применение в российских условиях. При правильном подходе к контролю процесса и выборе параметров механической обработки она может стать ключевым инструментом экологически безопасной и высокоэффективной разработки новых лекарственных средств, а также улучшения физико-химических свойств уже существующих субстанций.

1.3. Биофармацевтические аспекты механоактивированных субстанций

Механическая активация рассматривается как один из наиболее перспективных инструментов улучшения биофармацевтических характеристик лекарственных субстанций. Воздействие механической энергии приводит к снижению кристалличности и частичной аморфизации вещества, что сопровождается увеличением его растворимости и ускорением процессов высвобождения в водных средах [60].

Современные обзоры подчёркивают, что механохимическая обработка позволяет управлять формированием новых структурных состояний — аморфных форм, дефектных кристаллов и молекулярных комплексов, что напрямую отражается на фармакокинетике и терапевтической эффективности препаратов [61]. Следовательно, биофармацевтический потенциал механоактивированных субстанций реализуется через целенаправленное улучшение их физико-химических характеристик, которое приводит к повышению растворимости,

биодоступности и стабильности и обуславливает возможность создания инновационных лекарственных форм.

1.3.1. Фармакокинетические параметры модифицированных ЛС

Одной из ключевых задач современной фармацевтической науки является оптимизация биофармацевтических параметров лекарственных субстанций, в первую очередь — растворимости, скорости высвобождения и биодоступности. Эти параметры критически важны для соединений II и IV классов по биофармацевтической классификационной системе, обладающих низкой растворимостью и/или ограниченной проницаемостью [10].

Механоактивация позволяет существенно изменить физико-химические свойства лекарственных субстанций (Раздел 1.2.3), что напрямую влияет на их биофармацевтические характеристики, включая растворимость, скорость растворения, биодоступность, а также взаимодействие с биологическими мембранами.

В экспериментальных работах было показано, что переход от кристаллической формы к аморфной при интенсивной механической обработке значительно ускоряет процесс растворения. Так, например, при измельчении ибупрофена и нифедипина в планетарных мельницах наблюдалось резкое увеличение скорости растворения по сравнению с исходным веществом [62]. Благодаря повышенной свободной энергии аморфных и дефектных форм снижается энергетический барьер для растворения (Рисунок 9).

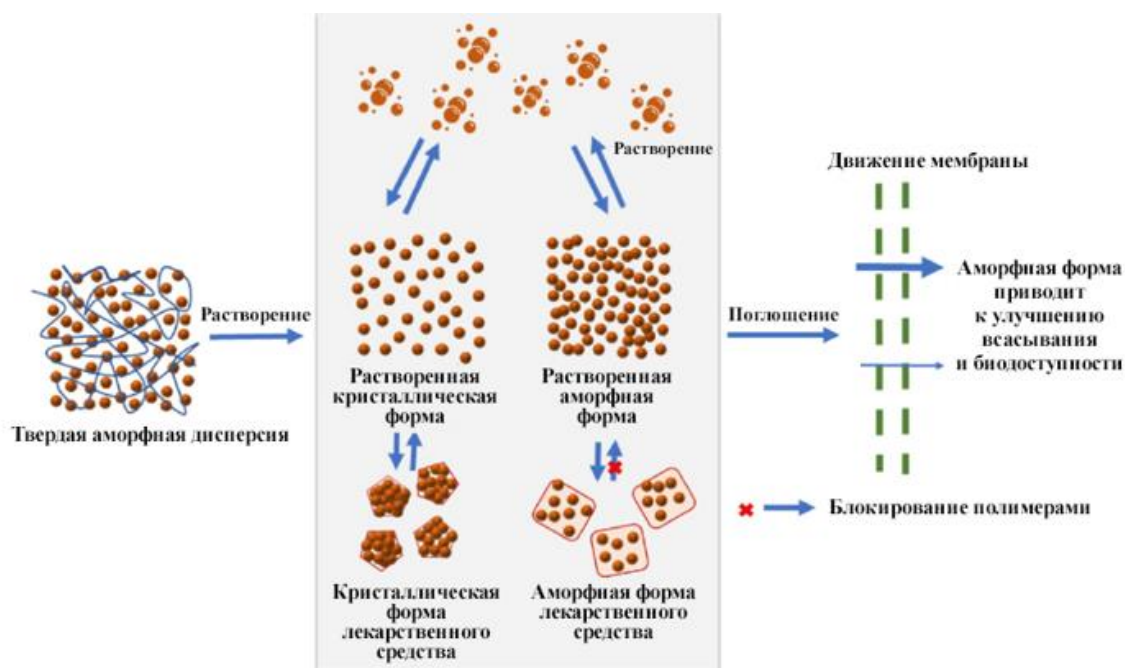


Рисунок 9. Схема повышения растворимости и абсорбции при переходе из кристаллической формы в аморфную [63]

При интенсивной механической обработке накапливаются дефекты — дислокации, вакансии, субграницы, которые создают усиленные пути для диффузии и ускоряют процессы растворения [46]. Этот же механизм может способствовать усиленному взаимодействию с ферментами и мембранными переносчиками в ЖКТ, что повышает эффективность всасывания. Нанокристаллические формы, полученные безрастворными методами, обладают способностью к мукоадгезии и пролонгированному удержанию в местах абсорбции [64]. Эксперименты *in vitro* с использованием клеточных моделей показали, что субстанции, обработанные механически, демонстрируют повышенный транспорт через эпителиальные мембраны по сравнению с исходными кристаллическими формами [11].

Таким образом, механоактивация представляет собой перспективный и универсальный способ направленной модификации биофармацевтических свойств АФИ. Он обеспечивает улучшение растворимости, проницаемости, биодоступности, а также возможность создания новых лекарственных форм с

контролируемым высвобождением, что критически важно при разработке препаратов для перорального применения.

1.3.2. Корреляция «структура-свойство-активность»

Взаимосвязь между кристаллической структурой вещества, его физико-химическими характеристиками и биологической активностью лежит в основе современного подхода к разработке и оптимизации лекарственных средств. Данная концепция «структура – свойство – активность» становится особенно актуальной в условиях применения высокоинтенсивного механического воздействия, способного вызывать существенные изменения в структуре вещества.

Одним из ключевых эффектов, обусловленных механоактивацией, является изменение фармакокинетических параметров препарата за счёт трансформации его физико-химических свойств. Повышение растворимости и увеличение скорости растворения — типичные эффекты, возникающие вследствие перехода к аморфному состоянию, генерации дефектов и увеличения удельной поверхности в рамках механоактивации. Это напрямую влияет на скорость и степень абсорбции вещества в желудочно-кишечном тракте [65]. Аморфизация и формирование высокоэнергетических поверхностей способствует улучшению смачиваемости частиц в водной среде, что сокращает время до начала растворения и увеличивает локальную концентрацию лекарственного вещества в месте абсорбции [66]. В результате увеличивается начальный градиент концентрации между просветом кишечника и плазмой, что приводит к ускоренной диффузии через эпителиальные барьеры. Таким образом, биодоступность, определяемая степенью и скоростью попадания вещества в системный кровоток, значительно возрастает [67].

Изменение биодоступности лекарственного вещества оказывает значительное влияние на его фармакологическую активность и профиль

безопасности, включая токсичность. При этом улучшение биодоступности может иметь двойные последствия, как с положительной, так и с потенциально негативной стороны. С положительной точки зрения, повышение биодоступности обычно позволяет снизить терапевтическую дозу, необходимую для достижения клинического эффекта. Это может уменьшить нагрузку на печень и почки, снизить частоту дозирования и тем самым улучшить приверженность пациентов к терапии [68]. Кроме того, увеличенная растворимость и скорость абсорбции способствуют более предсказуемому и равномерному фармакокинетическому профилю, что особенно важно для препаратов с высокой межиндивидуальной вариабельностью.

Однако повышение биодоступности может также усилить экспозицию действующего вещества, особенно в случае, если не изменяется доза препарата. Это, в свою очередь, способно вызвать более выраженные побочные эффекты, в частности для соединений с узким терапевтическим окном. Например, при резком увеличении максимальной концентрации в плазме (C_{max}) возможно развитие токсичности, связанной с превышением порога безопасности, особенно при хроническом применении [69].

Несмотря на значительный прогресс в исследовании механохимических методов и их влияния на физико-химические свойства лекарственных субстанций, до настоящего времени практически отсутствуют систематические данные о влиянии механоактивации на фармакодинамические характеристики, включая изменения биологической активности и токсичности. Большинство опубликованных работ акцентируют внимание на улучшении растворимости, увеличении площади поверхности, снижении кристалличности и формировании аморфных фаз [30]. Однако остаётся открытым вопрос, как структурные дефекты, возникающие при высокоэнергетической механической обработке, могут влиять на взаимодействие молекул АФИ с биологическими мишенями, их метаболизм или профиль токсичности.

Следовательно, дальнейшие исследования в этом направлении представляют значительный интерес как с точки зрения фундаментальной науки,

так и для разработки новых или улучшенных лекарственных средств, обладающих высокой эффективностью и безопасностью.

1.4. Современные подходы к противоэпилептической терапии

Современная противоэпилептическая терапия (ПЭТ) развивается в направлении интеграции инновационных фармакологических и немедикаментозных методов. Наряду с применением традиционных противоэпилептических препаратов (ПЭП) активно внедряются новые лекарственные молекулы, характеризующиеся специфическими механизмами действия и улучшенными профилями переносимости [70].

Одной из ключевых проблем клинической практики остаётся рост числа случаев фармакорезистентной эпилепсии, на которую стандартные ПЭП оказывают недостаточный терапевтический эффект. Современные исследования подтверждают, что около трети больных эпилепсией демонстрируют устойчивость к традиционным лекарственным средствам, что требует внедрения новых препаратов с уникальными механизмами действия и улучшенными фармакокинетическими свойствами [71].

Наряду с фармакологическими решениями всё большее внимание уделяется инновационным стратегиям, включая геннотерапевтические подходы, различные формы нейростимуляции (блуждающего нерва, глубинная, реагирующая) и усовершенствованные хирургические методы [72]. Всё это в совокупности отражает переход от стандартной медикаментозной терапии к мультидисциплинарным и персонализированным стратегиям лечения, способным повысить эффективность и улучшить качество жизни пациентов с различными формами эпилепсии.

1.4.1. Противозепилептические препараты третьего поколения

Развитие противозепилептических препаратов третьего поколения обусловлено необходимостью повышения эффективности терапии, улучшения профиля безопасности и преодоления фармакорезистентности, которая наблюдается у значительной части пациентов с эпилепсией [73].

В отличие от препаратов первого и второго поколения, которые преимущественно воздействовали на классические мишени — натриевые и кальциевые каналы, ГАМК-рецепторы и глутаматергическую передачу, новые молекулы третьего поколения обладают селективным и многофункциональным механизмом действия, обеспечивающим более избирательное воздействие на патогенетические процессы в центральной нервной системе [74]. Среди представителей этого поколения выделяются такие препараты, как лакосамид, перампанел, эзогабин и ретигабин (Рисунок 10), каждый из которых обладает уникальным механизмом действия и специфическим терапевтическим потенциалом.

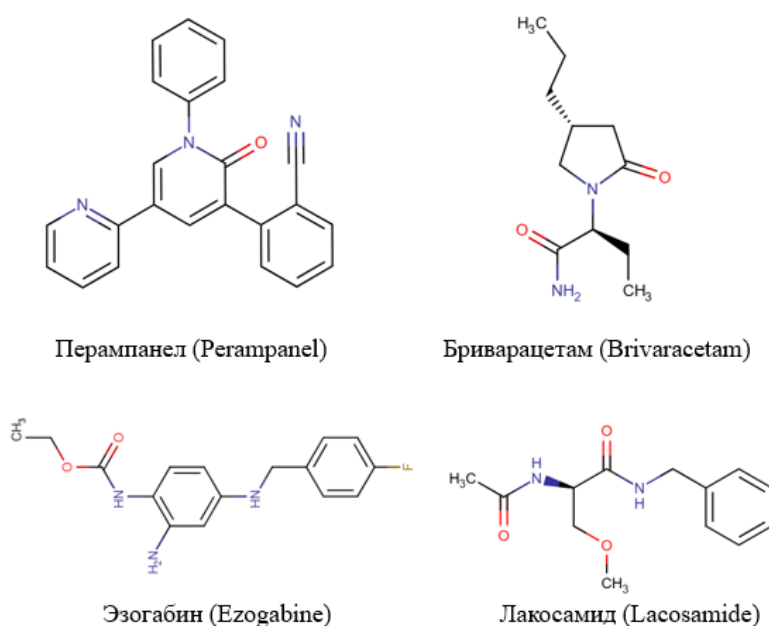


Рисунок 10. Противозепилептические препараты (ПЭП) третьего поколения

[75]

Лакосамид (2-ацетиламино-3-метоксипропионамид) является одним из наиболее изученных и клинически применяемых ПЭП третьего поколения. Он действует путем усиления замедленной инактивации натриевых каналов, что способствует стабилизации мембранного потенциала нейронов и уменьшению чрезмерной возбудимости, характерной для эпилептической активности (Рисунок 11) [76]. Такой механизм отличает лакосамид от традиционных блокаторов натриевых каналов, которые преимущественно воздействуют на быстрый тип инактивации, что зачастую сопровождается более выраженными побочными эффектами.

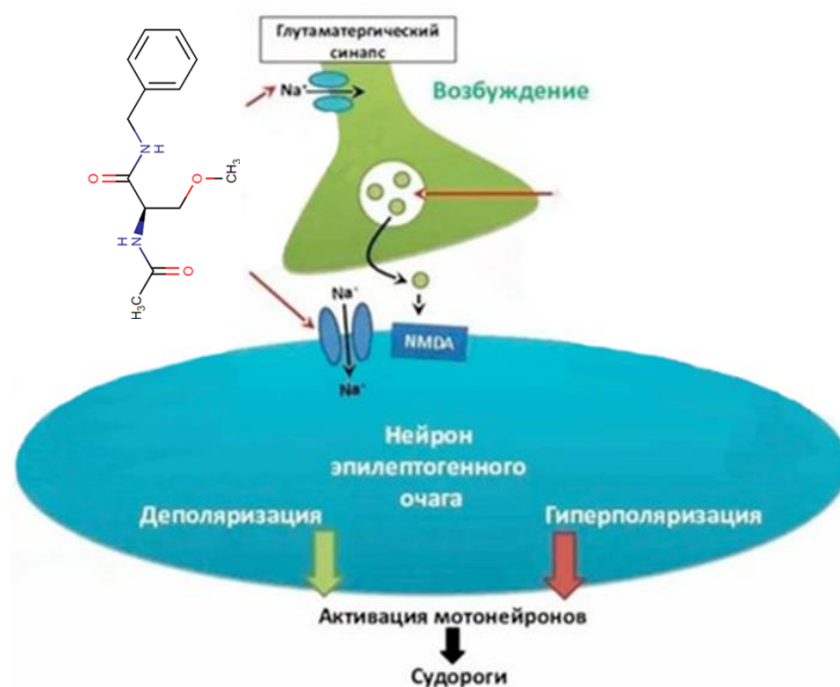


Рисунок 11. Механизм противоэпилептического действия лекарственной субстанции лакосамид

Лакосамид был синтезирован из аминокислоты, функционализированной в области N- и C-терминалий, то есть путём направленной оптимизации структуры с целью повышения эффективности и безопасности препарата [77]. Его фармакокинетические свойства включают высокую биодоступность (>90%), низкую связываемость с белками плазмы и минимальные лекарственные взаимодействия, что обеспечивает его универсальность для монотерапии и комбинированного лечения эпилепсии (Таблица 4) [78].

Таблица 4. Фармакокинетические характеристики субстанции лакосамид [80]

F, % (абсолютная биодоступность)	V_d, л/кг	T_{1/2}, ч	Время, ч для C_{max} в плазме	Связывание с белками плазмы, %	Метаболизм в моче, %	LD₅₀ перорально (крысы), мг/кг
100	0,6	13	0,5-4	<15	95	253

Клинические исследования показали, что лакосамид эффективно контролирует парциальные и генерализованные приступы, а также обладает благоприятным профилем безопасности и хорошей переносимостью у пациентов разных возрастных групп [79]. Таким образом, препараты третьего поколения, включая лакосамид, представляют собой важный этап развития фармакотерапии эпилепсии, основанный на углубленном понимании патофизиологии заболевания и применении передовых методов синтеза и модификации химических соединений для создания лекарственных средств с улучшенными терапевтическими характеристиками.

1.4.2. Преодоление фармакорезистентности при эпилепсии: современные стратегии и перспективные направления

Фармакорезистентная эпилепсия (drug-resistant epilepsy, DRE) остаётся одной из наиболее серьёзных проблем в современной неврологии. Несмотря на наличие широкого спектра противоэпилептических препаратов (ПЭП), около 30% пациентов не достигают устойчивого контроля приступов даже при назначении адекватных доз двух и более препаратов с разными механизмами действия [81]. Согласно Международной антиэпилептической лиге (International League Against Epilepsy, ILAE), устойчивость к терапии диагностируется при неэффективности по крайней мере двух последовательно назначенных ПЭП в

соответствующих дозировках. Причины формирования резистентности к лечению эпилепсии многофакторны, включая гиперэкспрессию белков-эффлюксных насосов (особенно Р-гликопротеина), которые препятствуют проникновению лекарств через гематоэнцефалический барьер [82], изменение структуры и функции мишеней действия ПЭП (например, натриевых и кальциевых каналов); нейровоспаление с участием провоспалительных цитокинов; а также синаптическую перестройку и ремоделинг нейронных сетей, способствующие усилению гипервозбудимости [83].

Современные стратегии преодоления фармакорезистентности направлены на расширение арсенала препаратов, улучшение их фармакокинетических и фармакодинамических характеристик, таргетную доставку, а также индивидуализацию терапии [84]. Особое значение приобретает разработка противоэпилептических средств третьего поколения, представленных такими веществами, как лакосамид, ретигабин, эзликарбазепин, перампанел и др. Однако даже новые препараты не решают проблему резистентности полностью. В этой связи особый интерес представляют перспективные направления, связанные с модификацией структуры уже известных активных молекул с целью повышения их эффективности.

Одним из таких направлений является механоактивация лекарственных субстанций с целью направленной модификации их структуры и свойств. С точки зрения фармакорезистентности, механохимия позволяет решать сразу несколько задач: создавать новые полиморфы действующих веществ с улучшенной растворимостью и биодоступностью, трансформировать кристаллическую решётку и, соответственно, фармакокинетические свойства препарата, а также модифицировать структуру молекулы в нужном направлении без разрушения её фармакофора. Таким образом, механоактивация представляет собой перспективный инструмент в разработке лекарственных веществ с преодолением фармакорезистентности, особенно на фоне необходимости создания молекул с оптимальными физико-химическими и биологическими свойствами.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для решения задач диссертационной работы в качестве объекта исследования была использована лекарственная субстанция противоэпилептического действия лакосамид. Цикл механоактивации лекарственной субстанции осуществлялся с помощью высокоскоростной лабораторной мельницы (ВЛМ) роторного типа Stegler LM-250. Испытания проводили с использованием современных дисперсных, оптических и биофармацевтических методов анализа: динамического и малоуглового рассеяния света (DLS и LALLS), сканирующей электронной микроскопии (СЭМ), ИК-Фурье спектроскопии НПВО, электронной спектроскопии в УФ-диапазоне, рентгеновской порошковой дифрактометрии (РПД). Биофармацевтический анализ включал в себя исследование биологической активности на основе аррениусовской кинетики, определение константы скорости растворения в воде и тест сравнительной кинетики растворения (СТКР). Обработку и графическое представление результатов осуществляли в программе OriginPro 2021 (OriginLab, США).

2.1. ОБЪЕКТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1.1. Активная фармацевтическая субстанция

Объектом исследования в данной работе является лекарственная субстанция лакосамид (Lcs, (2R)-2-(ацетиламидо)-N-бензил-3-метоксипропанамид, $C_{13}H_{18}N_2O_3$) – противоэпилептический препарат, группы аминокислот, функционализированных в области N- и C-терминалий (Рисунок 12).

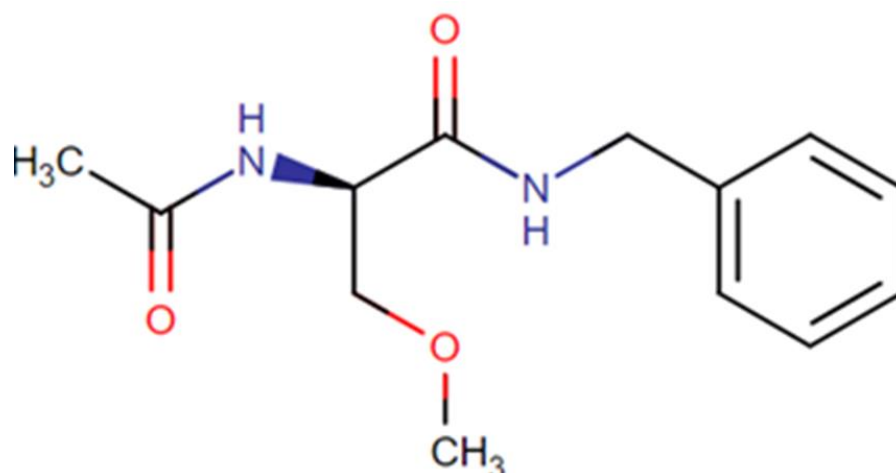


Рисунок 12. Структурная формула Лакосамид ((2R) -2-(Ацетиламидо)-N-бензил-3-метоксипропанамида)

Лакосамид представляет собой белый или почти белый кристаллический порошок без запаха. Физико-химические характеристики субстанции, приведенные в базе данных лекарственных средств [80], представлены в Таблице 5.

Таблица 5. Физико-химические свойства лакосамида

Химическая формула	Молекулярная масса	Растворимость, г/л	logP _{o/w}	pKa	pK _{ВН+}	Т, плавления (°C)
C ₁₃ H ₁₈ N ₂ O ₃	250,29	10-30	0,728	12,5	-2	140-146

Принадлежность лакосамида к умеренно растворимым в воде соединениям (растворимость ~10-30 г/л при 25 °C) [80] может ограничивать его биодоступность и скорость всасывания *in vivo*. В связи с этим актуальными являются подходы, направленные на улучшение фармакокинетических свойств субстанции лакосамид.

2.2. МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

2.2.1. Высокоскоростная лабораторная мельница (ВЛМ)

Для проведения механоактивации порошка лекарственной субстанции лакосамид с целью направленного изменения её структуры использовалась высокоскоростная лабораторная мельница роторного типа Stegler LM-250 (Shenzhen Bestman Instrument CO., LTD, Китай). Основные элементы оборудования: корпус мельницы, щёточный электродвигатель, размольная камера, сменный нож мешалки, таймер (аналоговое управление, позволяет выставить время перемешивания), крышка, панель управления (аналоговая) (Рисунок 13).

Данное оборудование обладает следующими техническими характеристиками:

Скорость вращения: 28 000 оборотов/мин;

Мощность двигателя: 13 кВт;

Система измельчения: цельнометаллические режущие ножи типа «trailing point» различных размеров;

Материал ножей: высокопрочная нержавеющая сталь марки AISI 420.

Применение высокоскоростного роторного измельчения позволяет не только достигать значительного уменьшения размера частиц порошка, но и модифицировать его поверхностные свойства, создавая дефекты кристаллической структуры. Особенности конструкции мельницы Stegler LM-250 обеспечивают высокую энергию механического воздействия, равномерное распределение энергии по объему материала и минимизацию тепловыделения [85], что легло в основу оптимизации параметров способа высокоинтенсивного механического воздействия на порошок лекарственной субстанции в рамках направленного изменения структуры при механоактивации.



Рисунок 13. Высокоскоростная лабораторная мельница Stegler LM-250: а) общий вид: 1 – размольная емкость с замками; 2 – щёточный электродвигатель; 3 – панель управления; б) размольная чаша мельницы с системой ножей; в) цельнометаллические режущие ножи типа «trailing point»

2.3. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.3.1. Метод статического светорассеяния (SLS/LALLS)

Для исследования дисперсных характеристик порошка субстанции лакосамида на разных этапах высокоинтенсивного механического воздействия применялся метод малоуглового светорассеяния (LALLS – Low-angle laser light scattering, SLS – Static light scattering; Malvern, Великобритания) в среде н-гексана. Метод основан на фиксации углового распределения интенсивности рассеянного света, образующегося при прохождении лазерного луча через исследуемую дисперсную систему (Рисунок 14).

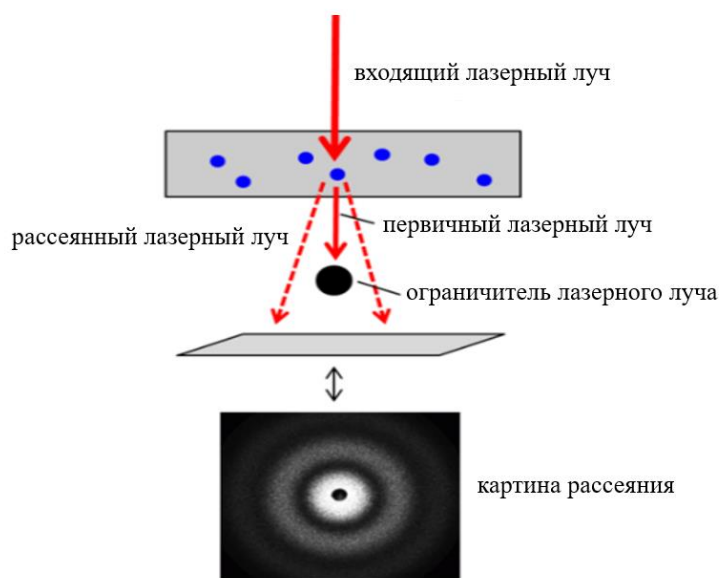


Рисунок 14. Принципиальная схема метода малоуглового лазерного светорассеяния [86]

Физический принцип работы заключается в анализе картины рассеяния, возникающей при взаимодействии светового излучения с частицами, чьи размеры сравнимы или меньше длины волны используемого лазера. Метод лазерной дифракции при гранулометрическом анализе использует обратно

пропорциональную зависимость между размером частиц и углом дифракции лазерного луча – уменьшение размеров частиц приводит к увеличению угла рассеяния света, и наоборот [87].

Математический анализ данных статического лазерного светорассеяния дает возможность количественно оценить ключевые дисперсионные параметры частиц, включая лазерное затемнение (LO), объемная доля дисперсной фазы (VC, %), удельная поверхность частиц (ssa , m^2/cm^3). Эти интегральные характеристики позволяют комплексно описать свойства дисперсной системы.

2.3.2. Метод динамического рассеяния света

Для контроля дисперсности 0,33% водных растворов лакосамида на различных стадиях высокоинтенсивного механического воздействия, а также для определения электрокинетического потенциала (ζ -потенциала), использовали спектрометр динамического светорассеяния Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments, Великобритания). Метод основан на регистрации флуктуаций интенсивности рассеянного света, вызванных броуновским движением наночастиц. Лазерное излучение проходит через термостатируемую ячейку с раствором исследуемого образца, где свет рассеивается движущимися частицами (Рисунок 15).

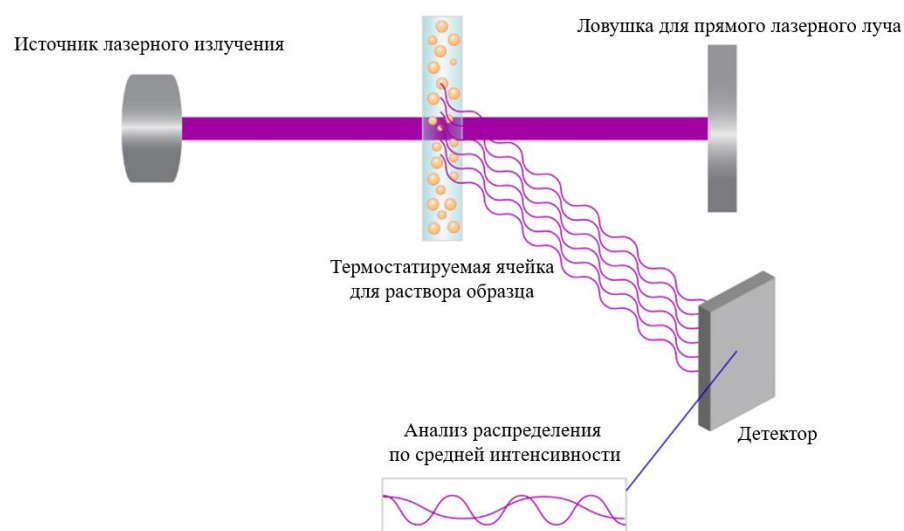


Рисунок 15. Принципиальная схема метода динамического светорассеяния [88]

Анализ временной автокорреляционной функции позволяет определить коэффициент диффузии и рассчитать гидродинамический радиус частиц на основе уравнения Стокса-Эйнштейна:

$$D = \frac{k_B T}{6\pi\mu r_H} \quad (1),$$

где D – коэффициент диффузии (в случае сферических частиц),

$k_B = 1,3806 \cdot 10^{-23}$ Дж·К⁻¹ – постоянная Больцмана,

$T(K)$ – абсолютная температура,

μ (Н·с/м²) – динамическая вязкость среды,

r (моль) – радиус, который может быть получен с помощью молярного объема и постоянной Авогадро.

Для определения ζ -потенциала использовали модуль лазерного доплеровского зонда, встроенный в прибор Zetasizer. ζ -Потенциал характеризует электрокинетический потенциал на границе сдвига и отражает поверхностный заряд частиц в дисперсии. Значения ζ -потенциала используются как индикатор стабильности коллоидных систем: высокие по модулю величины ($|\zeta| > 30$ мВ) свидетельствуют о выраженном электростатическом отталкивании между частицами и устойчивости системы, тогда как низкие значения указывают на склонность к агрегации [89].

2.3.3. Сканирующая электронная микроскопия (СЭМ)

Исследование морфологических характеристик порошкообразных образцов проводили с помощью сканирующего электронного микроскопа LYRA 3 (Tescan, Чехия) (Рисунок 16 а). Исследования проводились в режиме регистрации вторичных электронов при ускоряющем напряжении 10 кВ, рабочем

расстоянии 15 мм, при увеличениях (SEM Mag): 9,81-3,00 kx [90]. Подготовка образцов заключалась в нанесении порошка субстанции на проводящий углеродный скотч, вакуумирование камеры и напыления углеродного слоя толщиной 10-20 нм для устранения избыточного заряда. Сканирующая электронная микроскопия (СЭМ) представляет собой метод морфологического анализа, основанный на взаимодействии сфокусированного пучка высокоэнергетических электронов с поверхностью образца (Рисунок 16 б). При этом регистрируются вторичные и отраженные электроны, позволяющие получить изображение поверхности с высоким пространственным разрешением (до 1 нм) [91].

а)



б)



Рисунок 16. а) Общий вид сканирующего электронного микроскопа LYRA 3 (Tescan, Чехия) [92]; б) Схема сканирующего электронного микроскопа [93]

2.3.4. Рентгеновская порошковая дифрактометрия (РПД)

Исследование фазового состава образцов порошка лаксамида на различных этапах механической обработки проводили на рентгеновском дифрактометре D8 Advance (Bruker Optik GmbH, Германия) (Рисунок 17 а) при напряжении на рентгеновской трубки 40 кВ и токе 30 мА с установленной щелью шириной 2 мм. Съёмка проводилась в Cu K α -излучении в интервале углов дифракции $2\theta = 3 \div 40^\circ$, с шагом $\Delta 2\theta = 0,05^\circ$ и экспозицией в точке 2 с. Метод рентгеновской порошковой дифрактометрии основан на явлении дифракции монохроматического рентгеновского излучения на кристаллической решетке вещества (Рисунок 17 б). При взаимодействии рентгеновских лучей с упорядоченной атомной структурой возникает интерференционная картина, описываемая уравнением Брэгга-Вульфа [94]:

$$n\lambda = 2d \cdot \sin\theta \quad (2),$$

где n – порядок отражения,

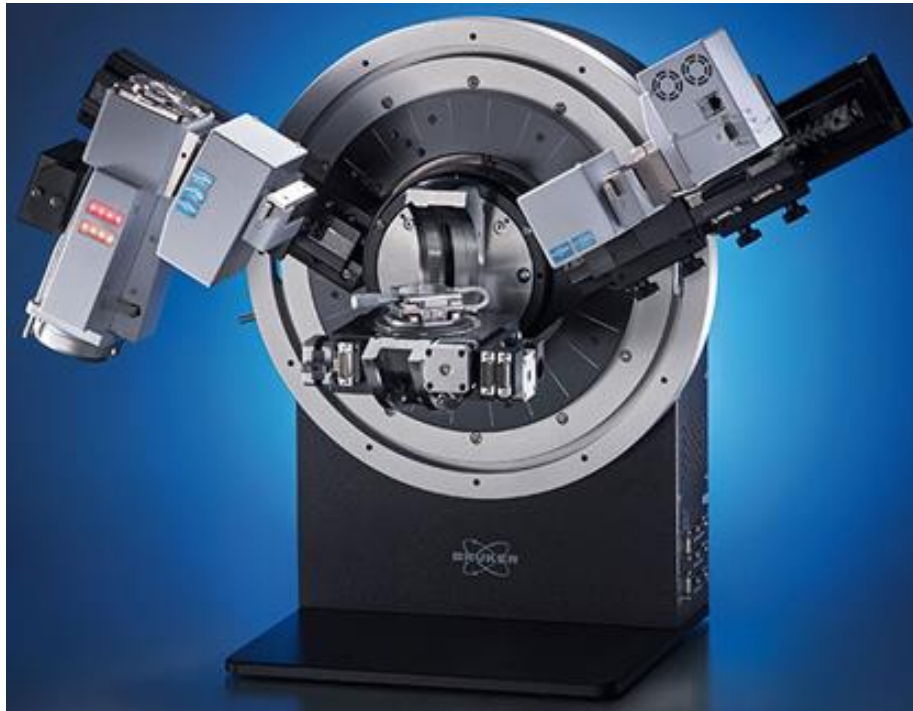
λ – длина волны рентгеновского излучения,

d – межплоскостное расстояние,

θ – угол дифракции.

Индексирование дифрактограмм с определением индексов плоскости (Миллера, hkl) позволяет идентифицировать фазовый состав (сравнением с базами данных, например, ICDD, International Centre for Diffraction Data <https://www.icdd.com/>), оценить кристалличность и размер кристаллитов, а также определить параметры элементарной ячейки.

а)



б)

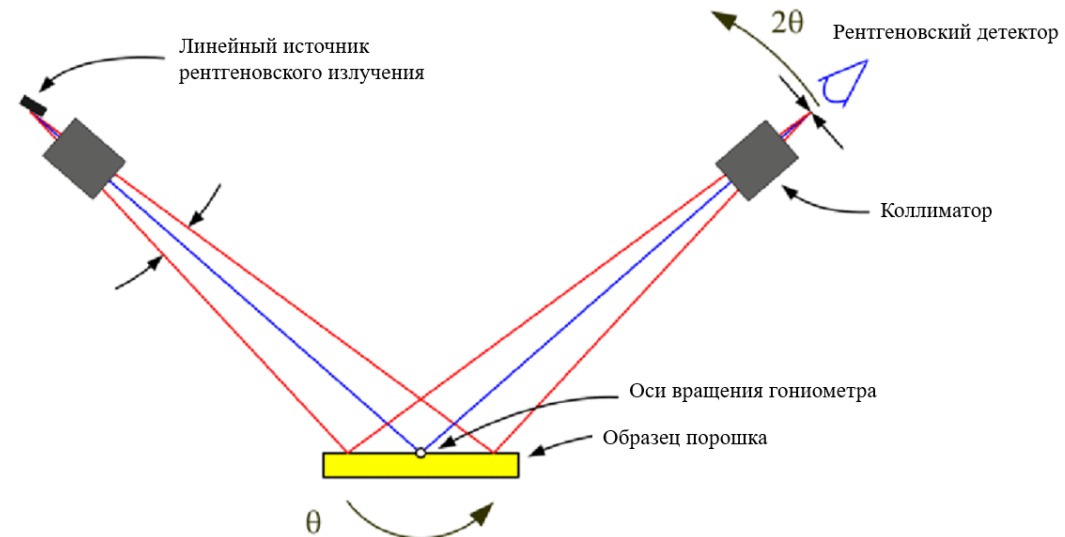


Рисунок 17. а) Общий вид дифрактометра D8 Advance [95]; б) Принципиальная схема метода рентгеновской порошковой дифрактометрии [96]

2.3.5. Инфракрасная спектроскопия нарушенного полного внутреннего отражения (ИК-НПВО)

ИК-спектры образцов порошка лакосамида на разных этапах высокоинтенсивного механического воздействия были получены с помощью ИК-Фурье спектрометра с приставкой нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО) с алмазным кристаллом (Agilent Cary 630, США). Спектры получены в среднем ИК-диапазоне ($400 - 4000 \text{ см}^{-1}$) с максимальным разрешением 2 см^{-1} . Система Cary 630 управляется программным обеспечением Agilent MicroLab PC.

2.3.6. Спектрофотометрия в УФ- и видимой областях

Спектры поглощения водного раствора порошка лакосамида до и после полного цикла высокоинтенсивного механического воздействия исследовали с помощью спектрофотометра Cary 60 UV-Vis Agilent Technologies, США. Спектральный диапазон прибора от 190 до 1100 нм с точностью $\pm 0,06 \text{ нм}$. Источник представлен импульсной ксеноновой лампой, детектор – двумя кремниевыми диодами. Толщина светопоглощающего слоя 1 см.

Методика: точную навеску субстанции (около 0,005 г) растворяли в 10 мл дистиллированной воды при комнатной температуре; записывали УФ-спектр 0,05% водного раствора Lcs (фон – вода дистиллированная) в интервале длин волн от 200 до 400 нм. Для соблюдения линейности закона Бугера-Ламберта-Бера раствор механоактивированного порошка был разбавлен в 50 раз ($C = 0,001\%$). Количество повторных измерений для одного образца $n = 3$.

2.3.7. Метод диффузного отражения света (2D-DLS)

Оригинальный подход основан на физическом явлении взаимодействия фемтосекундных лазерных импульсов, генерируемых инфракрасным (ИК) излучателем с интегрированным источником с высокой спектральной плотностью (LED), с поверхностью образцов порошка субстанции. Для зондирования поверхности применялись светодиоды нового поколения (мощность 50 мВт/см², $\lambda \approx 810$ нм, ширина спектральной линии 2–4 нм), подключённые к ноутбуку через USB-порт (модели AA3528LVBS/D, тип C503V-BCN-CV0Z0461, CreeLED, Inc., Huizhou, China). Получение изображений осуществлялось с помощью программного обеспечения Soft Cameratune (Рисунок 18).

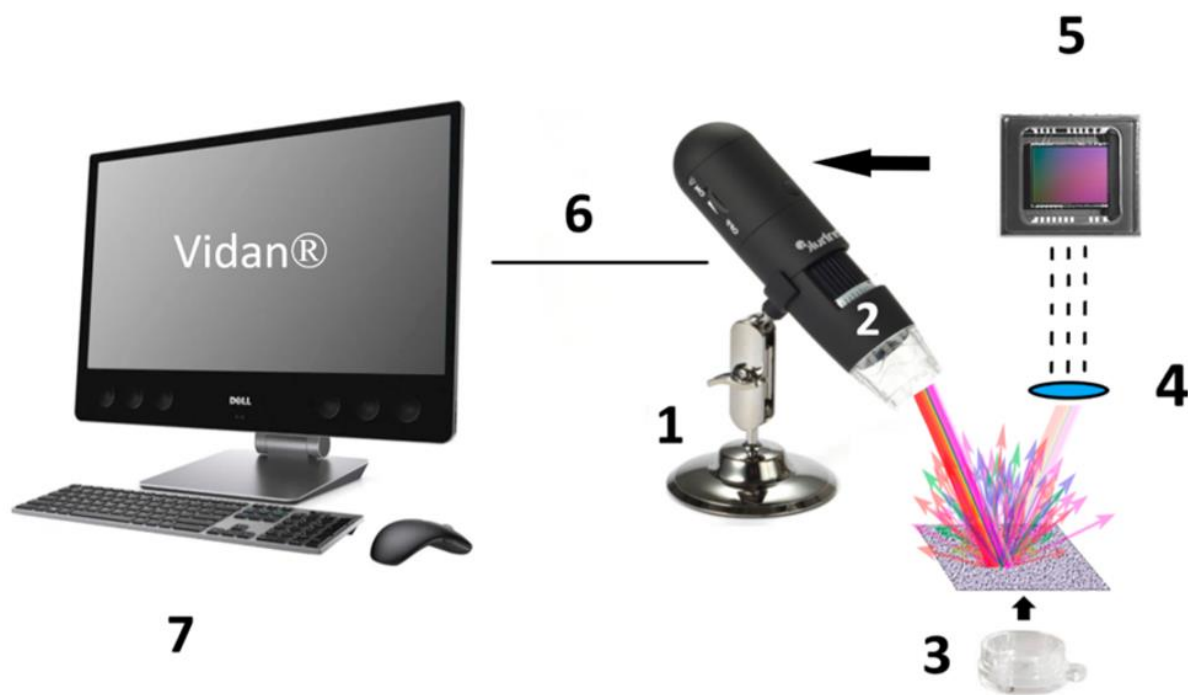


Рисунок 18. Принципиальная схема оборудования для метода двумерного обратного диффузного рассеяния: 1 — компактный излучатель, 2 — модуль лазерной обработки, 3 — образец, 4 — собирающая линза, 5 — прибор с зарядовой связью (ПЗС), 6 — USB-кабель, 7 — персональный компьютер [97]

Рассеяние лазерного излучения на поверхностных микронеоднородностях приводит к излучению когерентных вторичных волн. В результате интерференции возникает структура спеклов, визуализирующаяся в виде динамически изменяющихся во времени светлых и тёмных пятен [98]. Для фиксации изображений динамических спеклов с заданной частотой кадров была использована специализированная программа Vidan® Software (№ 2005612135, РОСПАТЕНТ). Динамический спекл не отражает форму объекта напрямую, однако содержит информацию о распределении рассеивающих центров, поскольку фиксирует амплитуды и фазы волнового поля в результате суперпозиции опорной когерентной волны и волн, дифрагированных на объекте [99].

Полученные интерференционные картины подвергали хеометрической обработке с использованием программного комплекса Vidan® Software. Для анализа применялось десять топологических дескрипторов, аналогичных QSAR-дескрипторам Винера (W) и Балабана (J), в модификации Тринажстича (I) (Таблица 6) [100], которые представляют собой свертки матрицы рассеяния и учитывают, как пространственную неоднородность поверхности, так и динамику изменения оптических свойств [101].

Таблица 6. Хеометрические дескрипторы 2D диффузного отражения света

Дескриптор	Математическая формула	Описание
d_1	$d_1 = \frac{i_{\Delta Si > S_b}}{i_t} \cdot 100\%, \text{ где}$ i_t – общее число элементов; $i_{\Delta Si > S_b}$ – число элементов по уровню сигнала больше порогового уровня; ΔS_i – величина различий по уровню сигнала соответствующих элементов двух интерференционных картин; S_b – величина порогового уровня сигнала.	Число различающихся элементов вне зависимости от степени различия

Продолжение таблицы 6

d_2	$d_2 = \frac{\sum \Delta S_i > S_b \Delta S_i}{it \cdot S} \cdot 100\%, \text{ где}$ $\sum \Delta S_i > S_b \Delta S_i$ – среднее значение уровня сигнала всех элементов начальной интерференционной картины.	Степень различий для каждого дискретного элемента
d_3	$d_3 = \frac{\sum \Delta S_i > S_b \Delta S_i}{it \cdot \Delta S_{max}} \cdot 100\%, \text{ где}$ ΔS_{max} – сумма максимально возможных значений различий по уровню сигнала всех соответствующих элементов двух интерференционных картин.	Максимальное значение возможных различий между интерференционными картинками абсолютно черного и абсолютно белого

Для повышения статистической воспроизводимости были сформированы триады дескрипторов: sd_1 – sd_3 (стандартные отклонения), r_1 – r_3 (нормированные значения $r_i = d_i/sd_i$), а также интегральный дескриптор R , объединяющий все параметры ($R = \prod_i R_i / \sum_i R_i$). Совокупность десяти дескрипторов обеспечивает статистически достоверное различие полученных спекл-структур и позволяет характеризовать исследуемый образец по природе его приповерхностных рассеивателей.

2.3.8. Исследование кинетики растворения методом малоуглового лазерного рассеяния света (LALLS)

Кинетику растворения исследуемых образцов лакосамида определяли методом малоуглового лазерного рассеяния света (LALLS, SLS). Данный метод основан на фундаментальных принципах: угловая зависимость рассеянного лазерного света от размера и оптических свойств частиц. Уменьшение

дисперсности образца с течением времени в результате процесса растворения приводит к изменению углового распределения интенсивности рассеяния [102].

Интенсивность рассеяния лазерного света во времени определяли с помощью малоуглового лазерного измерителя дисперсности частиц Particle Sizer (Malvern Instruments, Malvern, UK) с длиной волны сканирования $\lambda = 632$ нм и емкостной ячейкой ($V = 3$ мл), оснащенной механической мешалкой. Навеску образца субстанции Lcs для исследования растворения во времени подбирали, исходя из фармакопейной растворимости: для умеренно растворимых субстанций массой 1 г необходим объем растворителя от 30 до 100 мл. Для измерений в емкостной кювете объёмом 3 мл были взяты точные навески лакосамида $m = 0,0300$ г. Навеску порошка субстанции помещали в кювету с магнитной мешалкой измерительного блока Particlesizer «Malvern 3600 Ec» и добавляли объем растворителя 3 мл. За начало измерения принимали момент добавления воды в кювету; измерения продолжали с интервалом в 10 секунд до полного растворения порошка субстанции. Момент окончания измерения фиксировался по прекращению изменения во времени величины измеряемого параметра Laser Obscuration (LO), который характеризует потерю интенсивности света при введении дисперсного образца в измерительную ячейку в результате процессов отражения, поглощения, дифракции. Математически лазерное светорассеяние выражается формулой [102]:

$$LO = \left(1 - \frac{I}{I_0}\right) \cdot 100\% \quad (3),$$

где I – интенсивность света, измеренная детектором в присутствии образца в ячейке,

I_0 – интенсивность света, измеренная детектором в отсутствии образца.

Результаты представляются в логарифмических координатах зависимости лазерного светорассеяния от времени. Константу скорости растворения рассчитывают, как тангенс угла наклона к оси абсцисс:

$$k = -\operatorname{tg} \alpha \quad (4),$$

где α — угол наклона прямой линии к оси абсцисс.

2.3.9. Сравнительный тест кинетики растворения (СТКР)

Для прогнозирования фармакокинетических характеристик был применен сравнительный анализ кинетики растворения, включающий сопоставление профилей высвобождения образца субстанции до и после полного цикла механического нагружения. Исследование выполняли на аппарате для изучения растворения UTD812A (Logan Instruments Corp., США) с использованием мешалки типа paddle (USP II).

Экспериментальные условия соответствовали рекомендациям FDA для проведения тестов СТКР [103]:

Среда растворения: 0,1 М HCl

Объем среды: 900 мл

Температура: $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$

Скорость вращения: 20 ± 2 об/мин

Временные точки отбора проб: 5, 10, 15, 20, 30 и 40 минут

Методика проведения СТКР включала:

1. Помещение образца в сосуд для растворения;
2. Последовательный отбор проб объемом 10 мл с восполнением изъятого объема средой растворения;
3. Фильтрацию через нейлоновый мембранный фильтр 0,45 мкм (GS-Tek) с отбрасыванием первой порции фильтрата.

Количественный анализ проводили методом ВЭЖХ на системе Shimadzu SPD-20A со следующими характеристиками (Таблица 7):

Таблица 7. Технические характеристики Shimadzu SPD-20A

Аналитическая колонка	ZORBAX Eclipse XDB
Размер частиц	5 мкм, 150×4.6 мм

Продолжение таблицы 7

Подвижная фаза	ацетонитрил/вода (13:87)
Скорость потока	2 мл/мин
Объема ввода пробы	5 мкл
Детектирование	Спектрофотометрический детектор при 215 нм

Процент перешедшего в раствор лакосамида (X, %) рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{S \times a_0 \times V \times P \times 100}{S_0 \times 100 \times a \times 100} = \frac{S \times a_0 \times P \times V}{S_0 \times a \times 100} \quad (5),$$

где S – площадь пика лакосамида на хроматограмме исследуемого раствора,
S₀ – среднее значение площади пика лакосамида при n = 5 на хроматограммах стандартного раствор,

a₀ – взвешенная порция стандартного образца лакосамида (мг),

V – объем среды для растворения (мл),

P – содержание АФИ (%) в контрольном образце лакосамида,

a – взвешенная доля тестируемого вещества (мг).

Для каждого последующего момента времени учитывался коэффициент разбавления раствора после отбора проб:

$$X = \frac{S_{i-1} \times 10}{900} + S_i \times \frac{a_0 \times V \times P}{S_0 \times 100 \times L} \quad (6),$$

где S_{i-1} – площадь пика лакосамида на хроматограмме исследуемого раствора в предыдущий момент времени,

S_i – площадь пика лакосамида на хроматограмме исследуемого раствора в исследуемый момент времени.

2.3.10. Метод *Spirotox*-тест

Исследование биологической активности образцов Lcs до и после полного цикла ВМВ длительностью 90 минут проводили с использованием культуры клеток *Spirostomum ambigua*. По сравнению с другими объектами биологического тестирования, *Sp. ambiguum* имеют ряд преимуществ, поскольку являются эукариотическими организмами. Статистически достоверная чувствительность к токсикантам позволяет сравнивать реакцию простейших с реакцией человека. Кинетическая схема лиганд-индуцированной гибели *Sp. ambiguum* включает обратимую реакцию с образованием промежуточного продукта ($C - Ln$) и состояние перехода к гибели клетки (DC) (Рисунок 19).



Рисунок 19. Кинетическая схема лиганд-рецепторного взаимодействия *Sp. ambiguum* с токсикантом: C – клетка, L – лиганд, n – стехиометрический коэффициент, $C \cdot nL$ – промежуточное состояние, K_p – константа равновесия быстрой стадии, f_m – константа скорости перехода клетки в мертвое состояние, DC – мертвая клетка [104]

Тест-культуры инфузорий *Spirostomum ambigua* для эксперимента культивировали в стеклянных цилиндрах объёмом 50 мл при температуре 20–24 °С. Для проведения опыта в термостатируемую кювету вносили 3–5 взрослых особей, после чего ячейку заполняли 0,5% водным раствором Lcs. Поведенческие реакции инфузорий отслеживали в режиме прямого наблюдения, фиксируя

последовательность характерных признаков интоксикации: возникновение судорог → скручивание тела → полное прекращение двигательной активности.

Длительность жизни тест-культуры (tL , с) регистрировали при температурах 297-305 К, после чего зависимость $\ln(1/tL)$ от $1/T$ была линеаризована в координатах Аррениуса. По угловому коэффициенту прямой ($\text{tg}\beta$) рассчитывали кажущуюся энергию активации процесса клеточной гибели при воздействии токсиканта:

$$E_a = R \cdot \text{tg}\beta \quad (7),$$

где E_a — энергия активации (кДж/моль),

R — универсальная газовая постоянная.

2.3.11. Хемометрическая обработка результатов методом главных компонент

Для эффективного выявления различий в ИК-спектрах исследуемых образцов порошка лакосамида на разных этапах ВМВ был применен хемометрический метод главных компонент (МГК). Полученный методом ИК-спектрофотометрии массив данных, характеризующий зависимость коэффициента пропускания T , % от волнового числа (см^{-1}), для образцов субстанции с различным временем механического нагружения был преобразован в первичную матрицу X . Каждая строка (J_i) содержит информацию о полученных сигналах каждого исследуемого образца (I_i) (Таблица 8):

Таблица 8. Фрагмент экспериментальной матрицы первичного анализа главных компонент (J — Переменные значения волновых чисел; I — Исследованные образцы)

Переменное значение, J								
Волновое число, см ⁻¹								
I	Образец, t _{ВМВ} , мин	499.613	500.587	501.444	502.358	503.343	504.253	505.122
	0	68.678	65.877	70.645	79.987	80.765	76.767	78.296
	10	70.454	73.044	76.265	79.145	81.576	83.265	83.738
	20	81.167	82.467	84.032	86.367	87.799	87.943	88.758
	30	62.423	66.222	69.956	72.533	74.065	75.445	77.353
	40	84.612	86.100	87.878	88.844	89.078	89.599	90.457
	50	72.997	75.487	77.699	80.057	81.977	82.979	83.033
	60	68.445	71.065	73.733	76.488	78.544	80.665	82.148
	70	74.721	76.932	78.545	80.522	82.567	83.667	84.225
	80	76.712	78.834	80.656	82.611	84.211	85.635	85.775
	90	67.356	71.056	73.918	76.434	78.444	79.628	80.266

Исходная матрица $X = J \times I$ включала более 3 000 значений волновых чисел (см⁻¹) для 10 образцов субстанции Lcs с различным временем механического нагружения. Применение метода главных компонент позволило сократить многомерный набор спектральных данных до ограниченного числа новых переменных, описывающих вариабельность системы в координатах главных компонент (PC1–PC2). Мерой, определяющей уровень сходства между объектами, является расстояние Махаланобиса [105]:

$$D^2 = (x - \bar{x})^T S^{-1} (x - \bar{x})' \quad (8),$$

где D^2 – расстояние Махаланобиса,

x – вектор данных,

$\bar{x}$ – вектор средних значений независимых переменных,

T – направляющий вектор,

S^{-1} – дисперсионно-ковариационная матрица выборки,

' – представляет собой транспонирование, то есть строки и столбцы меняются местами.

Различия между образцами считаются достоверным с вероятностью 95%, если расстояние Махаланобиса не ниже утроенного стандартного отклонения ($\sigma \geq 3$). При двумерной визуализации результатов расстояние Махаланобиса можно интерпретировать как расстояние от центра набора данных (эллипса) до любой точки, лежащей на плоскости, а при трехмерном представлении результатов как расстояние от компоненты до центра эллипсоида. Точки, находящиеся вне эллипса/эллипсоида, будут считаться отличными и несовместимыми с механизмом генерации результатов анализов [106].

2.3.12. Обработка экспериментальных данных

Для обработки экспериментальных результатов и графического представления использовали пакет программ OriginPro 2021 (OriginLab Corporation, США).

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Разработка способа высокоинтенсивного механического воздействия на порошок лекарственной субстанции в рамках направленного изменения структуры при механической активации (МА)

Механохимические технологии представляют собой перспективный подход в области направленного синтеза и модификации твёрдых веществ, основанный на передаче твёрдому телу энергии высокоинтенсивного механического воздействия (ВМВ) с последующей релаксацией этой энергии путём формирования структурных дефектов и аморфных фаз [60]. Важнейшим элементом механохимического воздействия является формирование активных центров с локальной концентрацией механической энергии, которые служат инициаторами химических реакций и/или модификации физико-химических свойств материала [107]. Энергия активации превращений в процессе МА уменьшается согласно выражению [108]:

$$E_{\text{exc}} = E_a - \phi_{\text{exc}} \quad (9),$$

где E_{exc} – избыточная энергия, запасенная в структурных дефектах твердого тела,

E_a – энергия активации химического превращения в отсутствие ВМВ,

ϕ_{exc} – доля E_{exc} , влияющая на энергию активации химической превращения.

В настоящей работе разработан способ высокоинтенсивного механического воздействия на лекарственную субстанцию противозепилептического действия лакосамид с целью направленного изменения её структуры и получения продукта с улучшенными физико-химическими характеристиками (Рисунок 20).

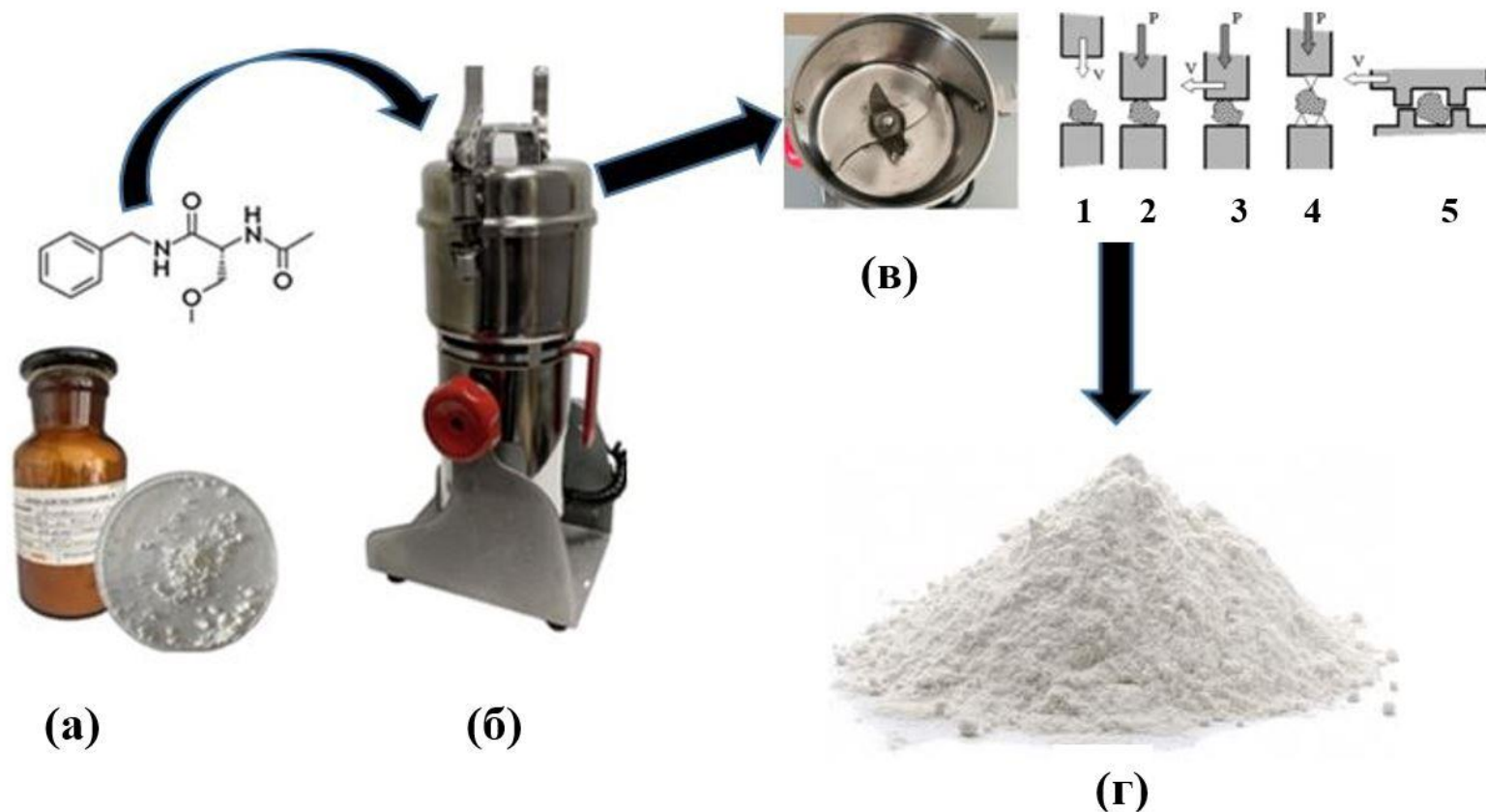


Рисунок 20. Оборудование и схема-дизайн МА: (а) порошок лакосамида; (б) высокоскоростная лабораторная мельница; (в) вид размольной чаши внутри ВЛМ (на вставке - способы приложения механических нагрузок к поверхности твердого тела: 1 — стесненный удар, 2 — раздавливание, 3 — истирание, 4 — раскалывание, 5 — резание, где Р — механическое усилие; V — направление сдвига); (г) механоактивированный порошок

В процессе разработки способа высокоинтенсивного механического воздействия на порошок лекарственной субстанции учитывались особенности исходного материала, такие как размер частиц, кристаллическая модификация [109]. Размер частиц исходного порошка напрямую влияет на режимы передачи энергии и глубину проникновения механических напряжений в объём твёрдого тела. В отличие от крупнодисперсных частиц, в которых дефекты структуры эффективно накапливаются, обеспечивая механохимическую активацию, в мелкодисперсных порошках преобладают процессы аннигиляции дефектов на обширной поверхности. Это приводит к релаксации приложенной энергии преимущественно в виде тепла и требует более высокой её интенсивности для достижения сопоставимого уровня активации [110].

Помимо свойств материала, ключевое значение имеют технологические параметры процесса, в первую очередь режим работы высокоскоростной лабораторной мельницы (ВЛМ): скорость вращения, соотношение массы мелющих тел к массе загружаемого порошка (BPR – ball-to-powder ratio), продолжительность обработки и наличие циклических пауз. Увеличение BPR способствует усилению ударных нагрузок, что ускоряет процесс дефектообразования, однако чрезмерное увеличение этого показателя приводит к локальному перегреву системы и снижению эффективности активации [52]. С целью обеспечения баланса между ударными и истирающими воздействиями выбрана схема загрузки размольной чаши, при которой порошок занимал ровно половину её объёма. Загрузка размольной чаши на уровне 50% позволяет избежать нежелательного эффекта избыточного уплотнения порошкового слоя. При чрезмерной загрузке (выше 70–80% объёма) между мелющими телами формируется плотная прослойка материала, которая амортизирует удары и снижает их кинетическую эффективность. В результате основная часть механической энергии диссипирует внутри этого слоя в виде тепла, не достигая глубинных слоёв частиц и существенно уменьшая интенсивность дефектообразования. Такой режим приводит к локальному перегреву и снижению эффективности процесса механоактивации [111].

Эффективность механоактивации существенно повышается при использовании циклического режима «нагрузка-релаксация», при котором процесс нагружения чередуется с паузами. С позиций механики и реологии, данный подход создает условия для протекания двух ключевых процессов. Во-первых, при кратковременном нагружении в материале возникают напряжения, которые инициируют развитие деформаций. Во-вторых, во время последующей паузы, когда внешняя нагрузка снята, в материале наблюдается релаксация напряжений — их постепенное снижение за счет перераспределения и диссипации накопленной энергии [112].

Это перераспределение энергии способствует необратимому структурообразованию, а именно формированию дислокационной сети, субграниц и новых границ зёрен. В результате обеспечивается более высокий и стабильный уровень активации по сравнению с непрерывным помолом, что подтверждено результатами экспериментов с использованием *in situ* анализа [34]. Известно [113], что основная часть механической энергии в процессе активации расходуется на пластическую деформацию кристаллической решётки с последующим выделением тепла, что приводит к заметному росту температуры образца. Исходя из этого, температурный контроль высокоинтенсивного механического воздействия выступает одним из важнейших параметров, определяющих эффективность передачи энергии твёрдому телу. В рамках разработки способа высокоинтенсивного воздействия нами проводилось измерение температуры чаши размольной ёмкости с шагом 10 минут, что позволило своевременно регистрировать критические изменения в термодинамическом состоянии системы.

Одновременная частичная выгрузка материала каждые 10 минут позволила получить образцы для мониторинга структурных изменений порошка субстанции в режиме реального времени. Это является важным инструментом для контроля свойств материала на разных этапах деформации и корректировки параметров МА. Например, применение *in situ* рентгеноструктурного анализа при механохимической обработке позволяет регистрировать как разрушение

кристаллической решётки, так и формирование новых фаз в режиме реального времени [114]. Это открывает возможность точного определения момента завершения этапа активации до начала деградации вещества.

Ключевым индикатором завершения процесса механической активации служит характерный загиб (шейка) [115] на температурной кривой. Шейка – участок, на котором происходит переход от повышения температуры к её снижению. Явление, известное, также, как локализация деформации, обычно наблюдается в пластичных материалах при достижении предела прочности, предшествуя его разрушению. Данный участок кривой свидетельствует о том, что механическая энергия перестаёт эффективно расходоваться на создание новых дефектов, а её дальнейшее введение может привести к деградации материала. Таким образом, фиксация момента загиба температурной кривой позволяет своевременно завершить процесс механоактивации, обеспечивая получение продукта с оптимальной степенью структурной дефектности. После завершения процесса механоактивации материал должен быть выгружен из размольной ёмкости. Однако этот этап требует особого внимания к условиям последующей обработки и хранения активированного порошка. Поскольку образованные в ходе ВМВ структурные дефекты (дислокации, субграницы, аморфные участки) являются метастабильными, крайне важно предотвратить их самопроизвольную рекомбинацию, которая может происходить при воздействии остаточного тепла, влаги или света. Поэтому выгрузка порошка осуществляется только после стабилизации температуры с последующей герметичной упаковкой во влаго- и светонепроницаемую упаковку. Контакт с воздухом может вызвать частичную рекристаллизацию поверхностных слоёв и снижение растворимости, что нивелирует эффект механической активации [58]. Для сохранения улучшенных фармакокинетических свойств важно хранить активированный порошок субстанции в герметичных условиях с низкой влажностью. Поэтому изоляция порошка от внешних факторов является обязательной процедурой для сохранения функциональных свойств активированных форм.

Таким образом, оптимизация разработанного способа высокоинтенсивного механического воздействия (ВМВ) на порошок лекарственной субстанции включает в себя обязательное соблюдение следующих параметров:

- 1) Контроль исходной дисперсности загружаемого материала и равномерность загрузки емкости размольной чаши, соответствующей $\frac{1}{2}$ ее объема;
- 2) Соблюдение периодичности процесса высокоинтенсивного механического воздействия на твердое тело в режиме «нагружение – релаксация»;
- 3) Измерение температуры внутри размольной чаши с шагом $t=10$ минут с одновременной частичной выгрузкой образца материала;
- 4) Измерение аналитического сигнала от образцов выгрузок *in situ* оптическими и дисперсными методами;
- 5) Завершение процесса МА при возникновении загиба (шейки) на температурной кривой;
- 6) Выгрузка порошка субстанции по завершении цикла МА после остывания с последующей изоляцией от света и влаги.

Все перечисленные факторы (температурный контроль, корректное определение момента завершения активации, строгие условия выгрузки и хранения) напрямую влияют на эффективность процесса механической активации порошка лекарственной субстанции лакосамид.

3.1.1. Кривая «температура (Т) – время (t)» в области изменений механических свойств лакосамида

Согласно концепции релаксационных каналов, предложенной академиком В.В. Болдыревым, энергия, передаваемая твёрдому телу в процессе высокоинтенсивного механического воздействия (ВМВ), может релаксировать по

трём основным путям: через тепловую диссипацию, образование новых поверхностей, а также посредством накопления дефектной энергии в объёме кристаллической решётки [41]. Среди указанных каналов, одним из наиболее значимых при продолжительном воздействии является преобразование механической энергии в тепло. Это обусловлено совокупностью процессов внутреннего трения, дислокационного скольжения и фрикционных взаимодействий между кристаллическими доменами, которые сопровождают деформацию твёрдого тела. Температурный отклик системы в условиях ВМВ отражает динамику перераспределения энергии и становится важным индикатором прогрессирующего накопления дефектов в кристаллической решётке.

Результаты проведённых исследований показали, что механическая обработка порошка лакосамида сопровождается положительной температурной зависимостью деформационного напряжения. При интерпретации изменения температуры внутри размольной чаши лабораторной мельницы как отклика системы на приложенное механическое воздействие, выявляется аналогия между температурной кривой и классической диаграммой «напряжение (σ) – деформация (ϵ)», применяемой для описания механического поведения твёрдых тел.

Диаграмма « σ – ϵ » является фундаментальным инструментом анализа механических свойств материалов. Она иллюстрирует зависимость между приложенным напряжением и возникающей в веществе деформацией, отражая последовательные стадии упругой деформации, пластической деформации, упрочнения, достижения предела прочности и разрушения материала [116]. Аналогичная структура прослеживается и в температурной зависимости, полученной в результате ВМВ лакосамида, где температура является интегральным показателем перераспределения механической энергии между различными релаксационными каналами (Рисунок 21).

На начальном этапе воздействия ($t = 0$ –10 мин) фиксируется линейный рост температуры, что соответствует области упругой деформации на диаграмме « σ –

ε». В этот период деформация кристаллической решётки носит обратимый характер, сопровождаясь упругим смещением атомов без нарушения их положения в узлах решётки. В рамках этого участка температурной кривой был определён угловой коэффициент ($k = \operatorname{tg}\alpha$), являющийся аналогом модуля Юнга (E) — характеристики, описывающей жёсткость материала и его сопротивление упругой деформации [117].

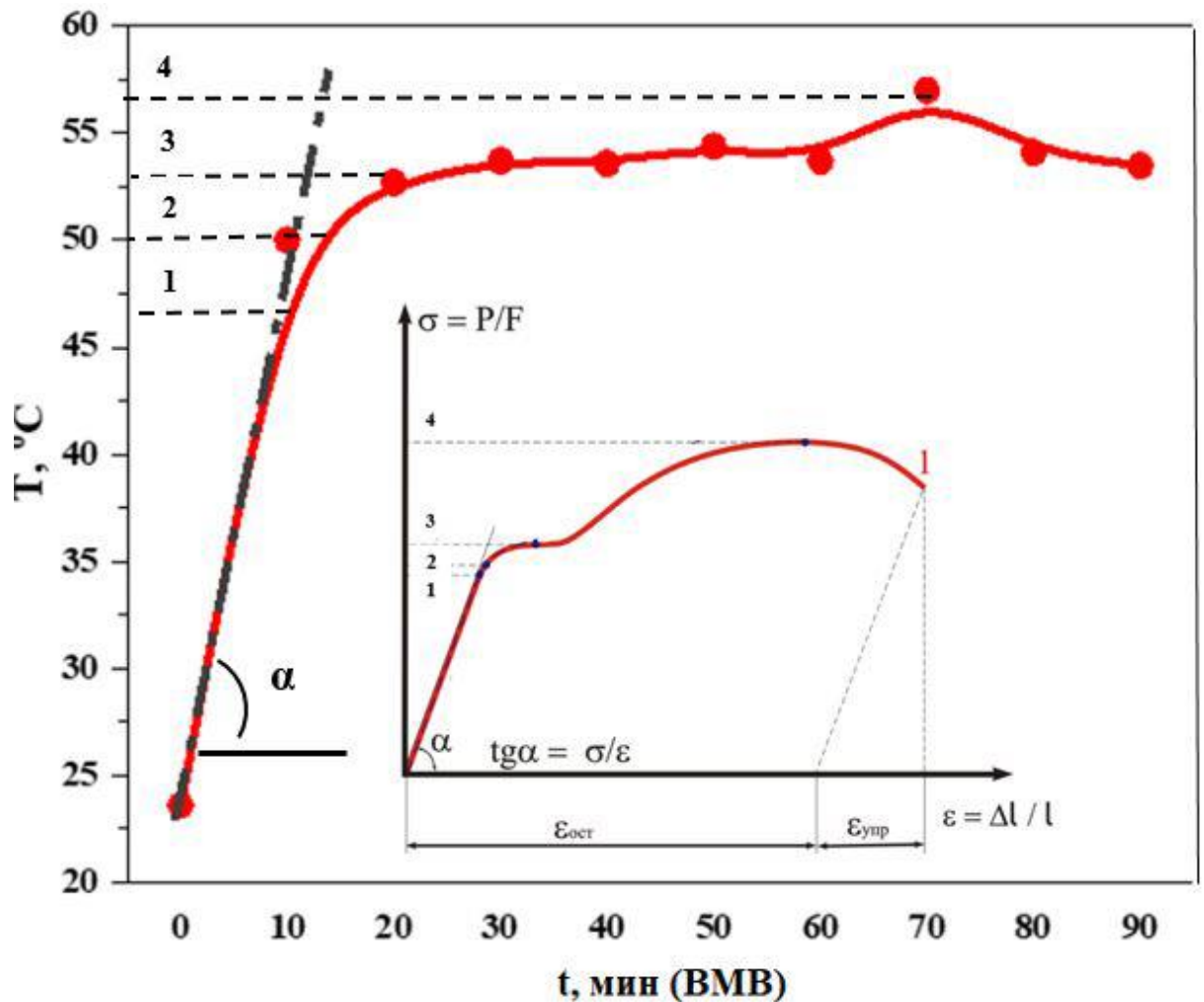


Рисунок 21. Диаграмма «температура (Т) – время(t)» для лакосамида в процессе МА с обозначениями пределов устойчивости: 1 –пропорциональности; 2 – упругости; 3 – текучести; 4 – прочности. На вставке – типичная диаграмма «напряжение – деформация» для твёрдых тел

Модуль Юнга, как мера жёсткости материала, определяется как отношение напряжения к деформации в области линейной зависимости (в пределах предела упругости материала), согласно выражению:

$$E = \frac{\Delta\sigma}{\Delta\varepsilon} \quad (10),$$

где E — модуль Юнга (модуль упругости) (Па или Н/м²),

σ — механическое напряжение (Па или Н/м²),

ε — относительная деформация.

Модуль Юнга количественно характеризует способность материала деформироваться под действием приложенной силы и возвращаться к исходной форме после её снятия. Чем выше значение E , тем более жёстким и менее податливым является материал при воздействии внешней нагрузки [115]. Значения модуля Юнга для некоторых материалов представлены в Приложении А. Значение углового коэффициента, полученное для субстанции лакосамид, составило $k = 2,64 \text{ мин}^{-1}$, что свидетельствует о высокой плотности упаковки молекул в кристаллической решётке, обуславливающей их значительное сопротивление упругой деформации на начальных этапах воздействия.

По мере увеличения продолжительности обработки ($t = 10\text{--}20$ мин) система достигает предела упругости — критической точки, за которой начинается пластическая деформация (ПД), характеризующаяся необратимым смещением атомов и зарождением дефектов кристаллической решётки (дислокаций, вакансий, субграниц) [41]. Этот момент можно рассматривать как начало процесса механоактивации, поскольку энергия начинает эффективно аккумулироваться в виде структурных дефектов.

В интервале времени $t = 20 - 70$ минут система вступает в фазу активного дефектообразования, что сопровождается лавинообразным ростом плотности дефектов, увеличением доли пластической деформации и соответствующим ростом температуры вследствие релаксации избыточной энергии [110]. Данный участок температурной кривой функционально аналогичен зоне упрочнения на

диаграмме « σ – ε ». Особого внимания заслуживает появление загиба температурной кривой ($t_{\text{ВМВ}} > 70$ минут), который свидетельствует о насыщении системы дефектами и переходе в фазу энергетической стабилизации. Эта зона коррелирует с участком достижения предела прочности и появления загиба (шейки) на диаграмме « σ – ε ». Наличие загиба указывает на истощение способности материала к дальнейшему накоплению дефектной энергии, что требует завершения процесса ВМВ во избежание деградации вещества.

Таким образом, фиксация момента загиба температурной кривой становится критически важным инструментом для определения оптимального времени завершения механоактивации [118]. Анализ температурной зависимости в динамике позволяет в реальном времени отслеживать переходы между зонами упругой и пластической деформации, обеспечивая высокую точность управления процессом направленной структурной модификации. Разработанная методология, основанная на анализе зон деформационного напряжения и фиксации ключевых точек на температурной кривой, может быть рекомендована для применения в технологии получения фармацевтических субстанций с улучшенными физико-химическими характеристиками путём направленного изменения структуры в процессе механоактивации.

3.2. Феномен дисперсности, как нового свойства материала.

Поверхностные явления в системе механоактивированного порошка лакосамида

В данном разделе рассматривается влияние изменения межфазных поверхностей, возникающих в результате механической активации порошка лакосамида, на процессы агрегации и на устойчивость динамических дисперсных систем. Понимание указанных закономерностей имеет принципиальное значение для направленной модификации физико-химических свойств АФИ, поскольку стабильность гетерогенных растворов и контролируемое агрегатное состояние

частиц обеспечивают воспроизводимость терапевтического действия и предсказуемость фармакологического профиля препарата в условиях физиологических сред [119].

Для изучения влияния ВМВ на физико-химические свойства образованных дисперсных систем лакосамида и поверхностные явления на границе фазы МА твердых тел с дисперсионной средой применены лазерные методы анализа (статическое (SLS) и динамическое (DLS) рассеяние), основанные на взаимодействии монохроматического, когерентного излучения с частицами, ансамблями частиц или с плотностными флуктуациями в неводных и водных гетерогенных растворах Lcs.

3.2.1. Рассеяние света в гетерогенной неводной среде МА лакосамида

Размерные спектры образцов Lcs на различных этапах механического воздействия представлены в виде доли частиц (от их общего числа, %), как функции распределения по размерам (d , μm) (Рисунок 22).

Образец порошка исходной субстанции характеризуется бимодальным распределением частиц по размерам с высокой рассеивающей способностью в областях размеров $d \sim 40$ мкм и 120 мкм, что указывает на неоднородность исходной субстанции. Анализ «размерных спектров» для образцов порошка, подвергнутых 10 и 20 минутам высокоинтенсивного механического воздействия, выявляет сходные закономерности. Сопоставление полученных данных с температурой кривой (Рисунок 20) показывает, что диапазон $t_{\text{ВМВ}} = 0\text{--}20$ мин соответствует зоне упругой деформации. В начальной фазе помола разрушаются прежде всего слабые межчастичные контакты в исходных агломератах: ван-дер-ваальсовы, электростатические и капиллярные мостики. Для их разрыва достаточно сравнительно невысоких ударно-сдвиговых напряжений, поэтому система отвечает деагрегацией без глубокой фрагментации первичных

кристаллитов — доля мелких и средних частиц растёт, а суммарная площадь новой поверхности увеличивается [120,121].

Однако при дальнейшем увеличении времени ВМВ до $t_{\text{ВМВ}} = 20\text{--}70$ мин, что соответствует области пластической деформации и активной механоактивации порошка Lcs на температурной кривой (Рисунок 20), наблюдается смещение доминирующих размерных групп в сторону более крупных, низкодисперсных частиц (Рисунок 22). Это объясняется формированием метастабильных областей с высокой плотностью накопленной поверхностной энергии, которые служат источниками межчастичных сил когезии [112]. Известно [122], что поверхностная энергия (G_s) на границе раздела фаз определяется как произведение поверхностного натяжения (σ) и площади межфазной поверхности (S), причём её изменение описывается уравнением:

$$\Delta G_s = \sigma \Delta S + S \Delta \sigma \quad (11),$$

где ΔG_s — свободная поверхностная энергия (Дж),

σ — поверхностное натяжение (Дж/м²),

S — площадь поверхности раздела фаз (м²).

Таким образом, снижение свободной поверхностной энергии системы возможно, как за счёт уменьшения площади поверхности раздела фаз (при постоянном σ), так и вследствие изменения величины самого поверхностного натяжения. Повышение ΔG_s в результате дефектообразования активирует агрегационные процессы, направленные на уменьшение площади раздела фаз ($\Delta S < 0$) и минимизацию энергии системы согласно уравнению (11). Образцы Lcs при $t_{\text{ВМВ}}=70\text{--}90$ мин, механические свойства которых соответствуют области разрушения материала, демонстрируют максимальный размер и долю агрегатов (%) в среде. Данный процесс является термодинамически выгодным способом релаксации энергии в механохимически активированных порошках [123].

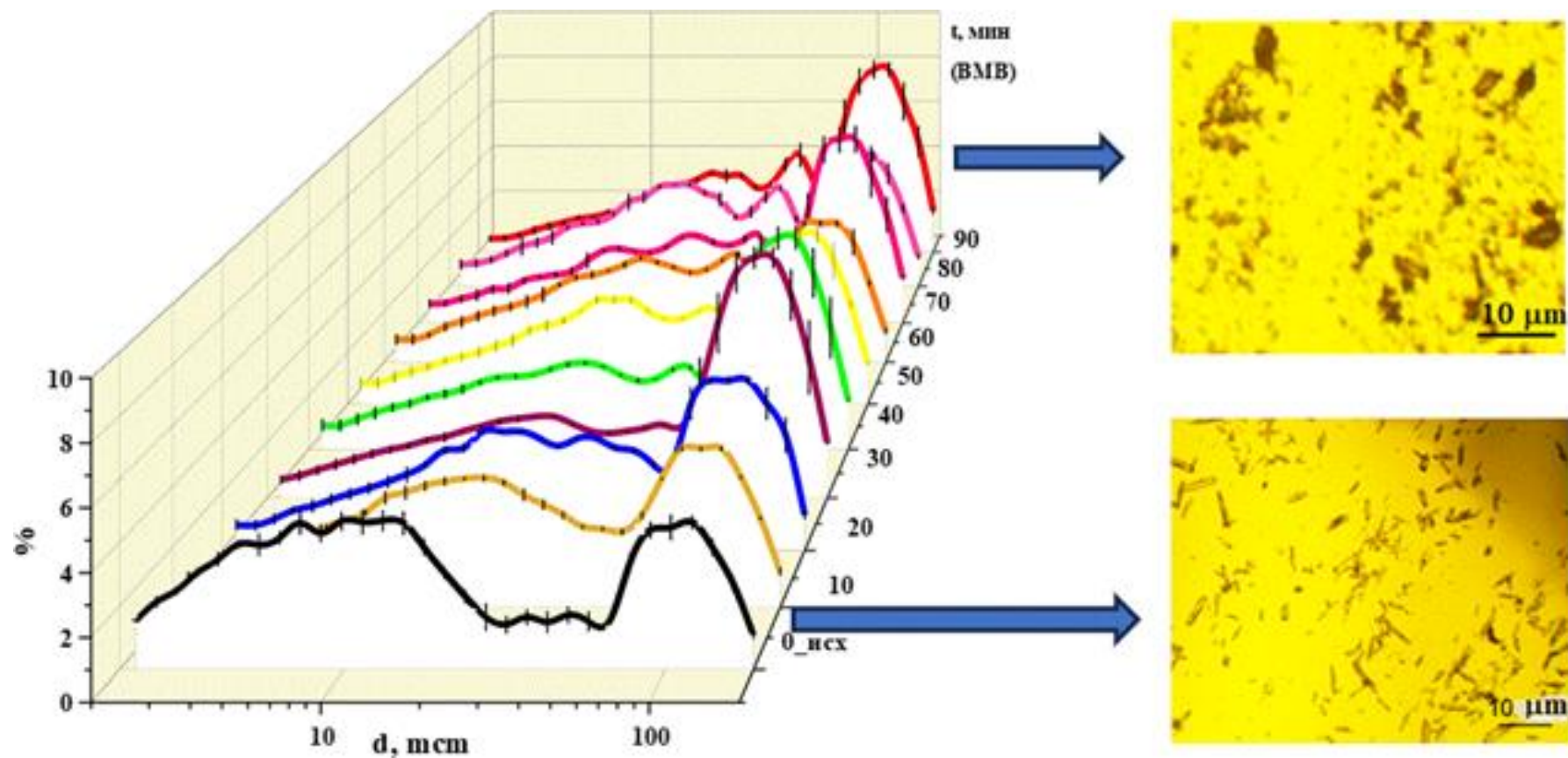
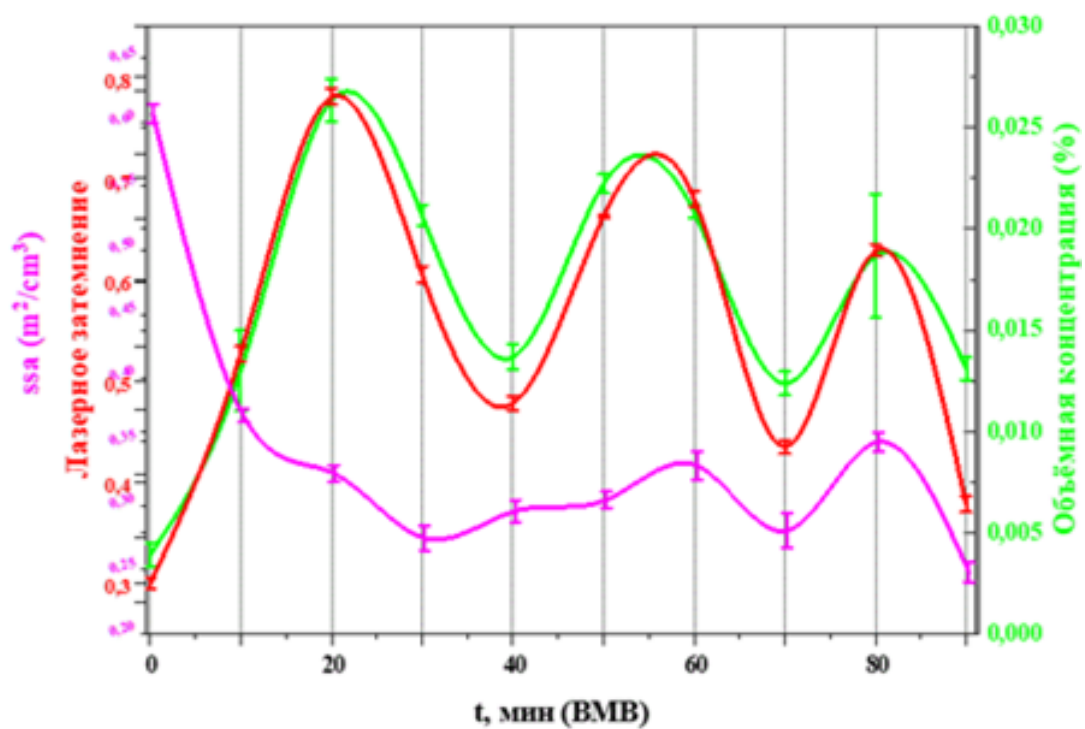


Рисунок 22. Размерные SLS-спектры (среда n -гексана) образцов Lcs в процессе 90 минут высокоинтенсивного механического воздействия; на вставке – микрофотографии кристаллов Lcs при $t=0$ мин и $t=90$ мин, соответствующие начальному и конечному этапам ВМВ (по данным метода оптической микроскопии)

Изучение временной эволюции интегральных характеристик дисперсности (лазерное затемнение, ЛЗ; объемная концентрация, V (%); удельная поверхность, SSA (m^2/cm^3)) порошка лакосамида в ходе высокоинтенсивного механического воздействия позволяет идентифицировать характерные стадии структурных преобразований твёрдого тела, отражающие смену доминирующих механизмов взаимодействия частиц (Рисунок 23 а). Динамика изменения удельной поверхности (SSA) механоактивированных частиц лакосамида в процессе высокоинтенсивного механического воздействия имеет характер, аналогичный кривой Бочвара–Одинга (Рисунок 23 б). Данная кривая в классической механике твёрдого тела описывает зависимость предела прочности материала от концентрации дефектов в единице объёма кристалла [124]. Согласно этой концепции, на начальной стадии накопления дефектов их рост способствует упрочнению структуры за счёт увеличения числа препятствий для движения дислокаций. В случае продолжительного механического нагружения порошка лакосамида это соответствует этапу $t_{BMB} \leq 20$ мин, в течение которого преобладает диспергирование исходных частиц.

По мере накопления механической энергии и дефектов кристаллической решётки ($t = 20\text{--}70$ мин) возрастает свободная поверхностная энергия (ΔG_s), что приводит к активации процессов когезии и агрегации частиц порошка. Данный временной интервал функционально сопоставим с областью №2 кривой Бочвага–Одинга, согласно которому после преобладания процессов дробления, наступает плато, отражающее насыщение твёрдого тела структурными дефектами и рост вероятности агрегации частиц. Именно на этой стадии дефекты кристаллической решётки (дислокации, вакансии, субграницы) достигают критической концентрации, а введение дополнительной энергии всё в большей степени приводит к релаксации через образование крупных агрегатов, что сопровождается уменьшением общей площади поверхности [41]. В интервале $t = 70\text{--}90$ мин отмечается отчётливое снижение удельной площади поверхности SSA (m^2/cm^3), что указывает на преобладание процессов агрегации над диспергированием.

а)



б)

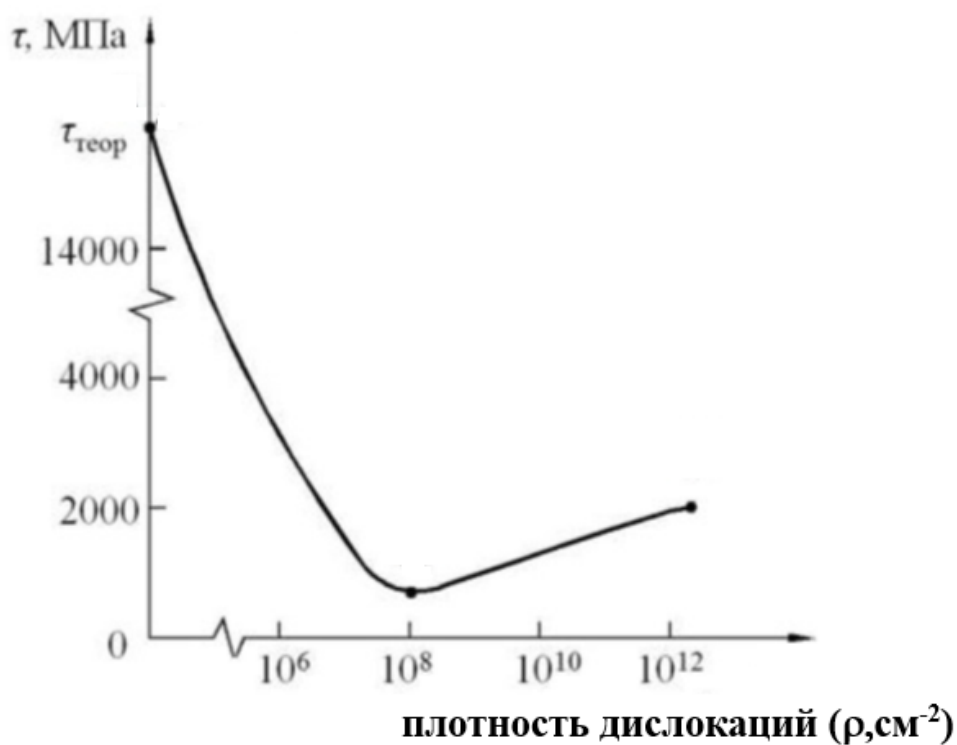


Рисунок 23. а) Эволюция интегральных характеристик дисперсности (лазерное затемнение, ЛЗ, объемная концентрация, V (%); удельная поверхность, SSA (m^2/cm^3)) порошка лакосамида в процессе 90 минут высокоинтенсивного механического воздействия; б) Типичный вид кривой Бочвага-Одинга

Подобная динамика интегральных характеристик дисперсности (ЛЗ, V% и SSA) с амплитудными колебаниями и последующим падением к минимуму в точке разрушения согласуется с известными данными о термодинамической неустойчивости высокодефектных дисперсных систем [52].

Таким образом, в ходе механической активации зафиксировано характерное сочетание процессов измельчения и укрупнения частиц, что соответствует описанному ранее в литературе «феномену дисперсности» [125]. Сущность данного явления заключается в конкуренции двух противоположно направленных процессов: диспергирования, сопровождающегося увеличением удельной площади поверхности, и агрегации, приводящей к снижению SSA вследствие агломерации частиц. На начальных этапах механического нагружения доминирует процесс диспергирования, связанный с фрагментацией исходных частиц и ростом их общей поверхности. Однако при достижении критической плотности структурных дефектов и накопления избыточной поверхностной энергии активируется агрегационный механизм, обуславливающий формирование термодинамически устойчивой системы.

3.2.2. Рассеяние света в гетерогенной водной среде МА лакосамида

В данном разделе внимание уделено оценке влияния модифицированной поверхности механически активированного порошка лакосамида на коллоидные свойства и устойчивость его гетерогенных водных дисперсий. Известно, что изменение структурно-энергетических характеристик поверхности твёрдых частиц, включая дефектность кристаллической решётки и связанных с этим зарядовых состояний поверхности, может менять структуру гидратной оболочки и межчастичные силы, что влияет на агрегацию и стабильность коллоидов [126].

В целях исследования использован метод динамического рассеяния света (Dynamic Light Scattering, DLS), позволяющий регистрировать в режиме *in situ* важнейшие физико-химические характеристики – гидродинамический радиус

частиц (d , нм), среднюю скорость счёта фотонов (kcps), электрофоретическую подвижность (ξ , мВ) и индекс полидисперсности (PDI) — интегральный показатель гомогенности дисперсии [127]. Комплексный анализ этих параметров позволил выявить взаимосвязь между модификацией поверхности частиц порошка в результате механической активации и коллоидной стабильностью его водных суспензий.

На рисунке 24 представлено распределение частиц по размерам (в интенсивности рассеяния лазерного света I , %) для образцов-выгрузок порошка Lcs с различным временем механического нагружения.

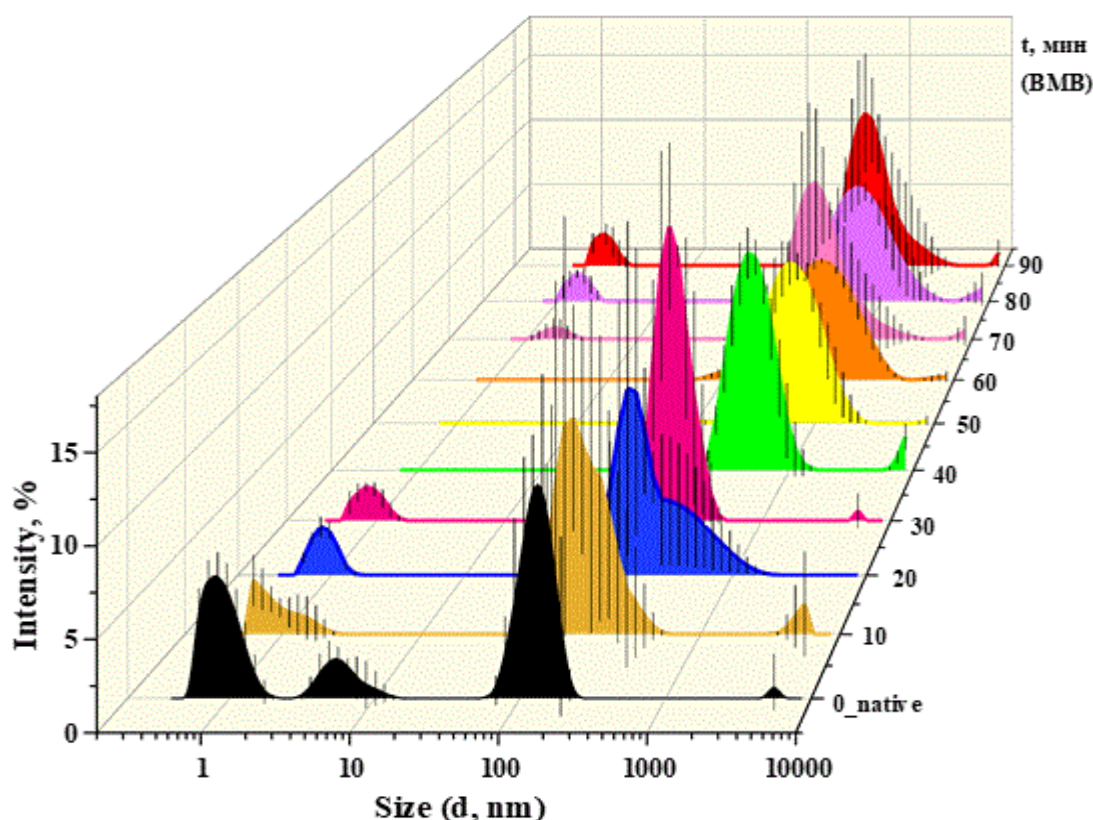
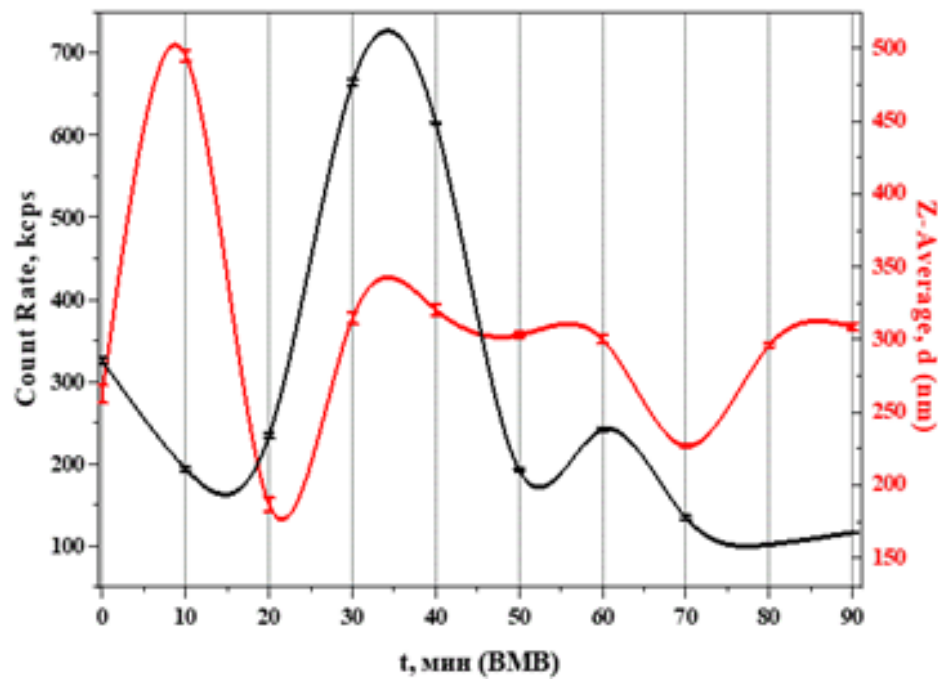


Рисунок 24. Интенсивность DLS рассеяния размерными группами образцов выгрузок Lcs с разным временем ВМВ в нано- и субмикронном диапазонах

Все исследованные образцы демонстрируют низкую интенсивность светорассеяния в нанодиапазоне размеров частиц ($d \approx 1$ нм). Для исходного образца зафиксировано наибольшее количество частиц указанного размера, однако по мере увеличения времени высокоинтенсивного механического воздействия (ВМВ) их доля снижается более чем в два раза. Напротив, для всех образцов наблюдается выраженная интенсивность рассеяния в субмикронной области ($d = 100\text{--}1000$ нм). Продолжающееся механическое воздействие приводит к смещению максимального количества частиц в этой области в сторону увеличения их диаметра. Образцы, подвергавшиеся ВМВ более 30 минут, что соответствует переходу системы в стадию механоактивации, характеризуются максимальной концентрацией частиц размером свыше 100 нм. При дальнейшем увеличении времени ВМВ свыше 70 минут интенсивность рассеяния в указанном диапазоне вновь уменьшается, что согласуется с динамикой значений удельной поверхности (SSA), представленной в разделе 3.1.1 (Рисунок 23 а).

Непрерывное высокоинтенсивное механическое воздействие на твёрдое тело приводит к росту амплитуды тепловых колебаний решётки, интенсификации внутримолекулярных тепловых движений и конформационным перестройкам молекул, что, в свою очередь, формирует неоднородности показателя преломления среды и вызывает флуктуации интенсивности рассеянного света [128, 129]. Эти изменения отражаются в параметрах динамического светорассеяния — среднем гидродинамическом размере частиц (Z-average), индексе полидисперсности (PDI), средней скорости счёта (kcps) и электрофоретической подвижности (ξ -потенциал) (Рисунок 25).

а)



б)

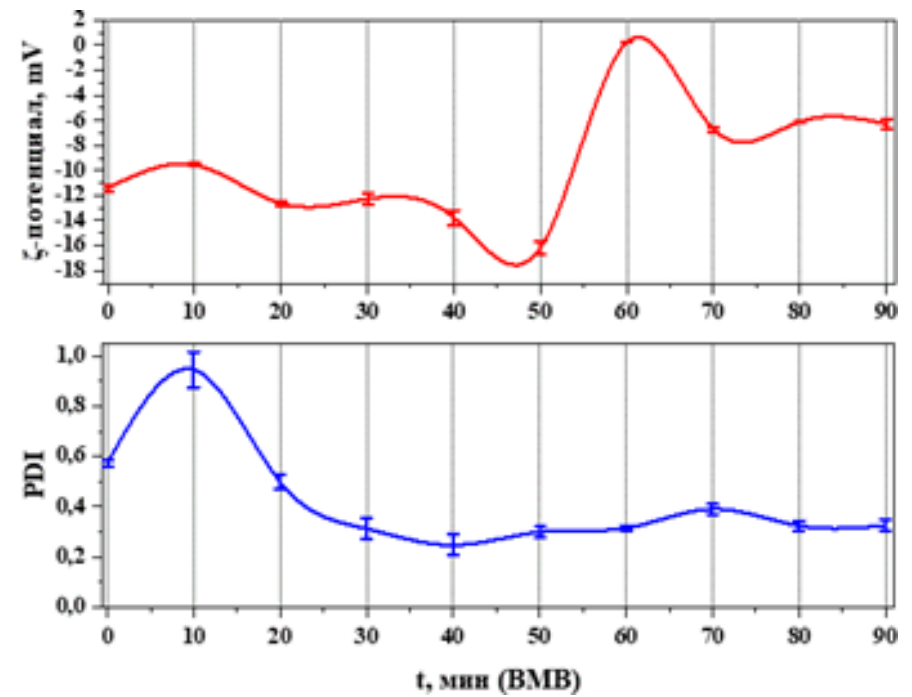


Рисунок 25. Динамическое изменение дисперсных свойств водных гетерогенных растворов образцов МА лакосамида по данным метода DLS: а) 2D-диаграмма зависимости средней скорости счета и размеров частиц дисперсии от t_{BMB} ; б) ζ -потенциал (мВ) и значение PDI индекса

Экспериментальные результаты демонстрируют наибольшие изменения указанных параметров в интервале времени ВМВ от 0 до 30 минут. Этот период соответствует области упругой деформации вблизи предела упругости (Рисунок 20), когда в твёрдом теле происходит активное накопление дефектов, но структура ещё сохраняет способность к обратимым деформационным откликам.

Основными аналитическими параметрами метода DLS являются: средний гидродинамический диаметр (Z-Average) и скорость счета (Count Rate, кcps). Оба параметра описывают разные аспекты дисперсной системы и обычно анализируются вместе для понимания динамики агрегации и изменений свойств [130]. Величина Count Rate отражает интенсивность рассеянного света, регистрируемого детектором, и зависит от количества рассеивающих центров, их размера (интенсивность рассеяния $\sim d^6$ в области Рэлеевского рассеяния [131]), а также контраста показателя преломления между частицами и дисперсионной средой. Величина Z-Average, в свою очередь, является усреднённым по интенсивности гидродинамическим диаметром частиц и вычисляется на основе анализа функции автокорреляции рассеянного света, что делает его чувствительным к наличию даже небольшого количества крупных агрегатов [127].

На начальных этапах ВМВ ($t_{\text{ВМВ}}=10\text{--}30$ мин) происходит диспергирование исходных агломератов, что приводит к увеличению числа частиц в системе. Это сопровождается ростом Count Rate и снижением Z-Average, так как фрагментация частиц приводит к преобладанию мелкодисперсной фракции. Продолжающееся ВМВ ($t_{\text{ВМВ}} = 20\text{--}70$ мин), соответствующее фазе активной пластической деформации, накоплению дефектов кристаллической решётки и увеличению свободной поверхностной энергии (ΔG_s), запускает процессы агрегации. В этот период наблюдается рост Z-Average за счёт образования крупных агрегатов, при увеличении Count Rate, что свидетельствует о высокой концентрации рассеивающих центров. На поздней стадии ВМВ ($t_{\text{ВМВ}} > 70$ мин) формируются устойчивые агрегаты крупного размера, количество которых начинает снижаться вследствие флокуляции или осаждения. Это сопровождается снижением Count

Rate при сохранении высоких значений Z-Average, что указывает на уменьшение числа рассеивающих центров при сохранении их значительного среднего размера. Таким образом, динамика Count Rate и Z-Average взаимодополняет друг друга: по отдельности эти параметры могут дать неполную или искажённую картину происходящих в системе процессов, тогда как их совместный анализ позволяет чётко дифференцировать стадии диспергирования, агрегации и стабилизации структуры дисперсной системы при механоактивации порошка [132].

Дополнительный анализ динамики значений индекса полидисперсности (PDI) позволяет оценивать степень гомогенизации системы и соотношение процессов диспергирования и агрегации [133] при механоактивации порошка лаксамида. Резкий скачок значений PDI в первые 10 минут ВМВ свидетельствует о быстром, но неравномерном диспергировании (Рисунок 25 б). В дисперсии одновременно присутствуют крупные частицы порошка исходных размеров и уже образованные мелкие фрагменты. Стабилизация значений Z-Average и PDI после 20 минут высокоинтенсивного механического воздействия указывает на достижение дисперсной системой квазистационарного состояния, в котором процессы диспергирования и агрегации приходят в динамическое равновесие [134].

В таких условиях оценка среднего диаметра и полидисперсности не даёт полной картины устойчивости коллоидной системы механоактивированного порошка, так как возможны скрытые изменения в межчастичных взаимодействиях, не сопровождающиеся немедленным изменением распределения частиц по размерам. Поэтому было целесообразно оценить электрокинетическую стабильность через изменение величины ζ -потенциала в процессе 90 минут ВМВ (Рисунок 25 б). Известно, что изменение ζ -потенциала отражает электростатическую составляющую устойчивости системы: высокое абсолютное значение ζ -потенциала соответствует большей электростатической отталкивающей силе и повышенной устойчивости коллоидов, низкое — указывает на склонность к агрегации [135].

В исходной дисперсии субстанции лакосамида ($t_{\text{ВМВ}}=0$ мин) значение ζ -потенциала составляло $-11,2 \pm 0,17$ мВ, что указывает на низкий уровень электростатического отталкивания между частицами и потенциальную склонность системы к агрегации. В качестве практического правила считается, что для стабильности коллоидной системы абсолютное значение ζ -потенциала должно превышать ± 30 мВ; значения ниже этой величины обычно ассоциируются с невысокой электростатической устойчивостью и склонностью к агрегированию [136]. Дальнейшее незначительное смещение абсолютных значений ζ -потенциала в течение первых 50 минут ВМВ можно связать с одновременным протеканием процессов диспергирования и агрегации: фрагментация агломератов сопровождается образованием свежих поверхностей с высоким дефектным и аморфным содержанием. Подобные изменения структуры поверхности, как известно, влияют на адсорбцию ионов и перераспределение поверхностного заряда в электрическом двойном слое, что, в свою очередь, отражается на величине ζ -потенциала [137, 138].

Однако уже к 60-ти мин величина ζ -потенциала возросла до $0,244 \pm 0,014$ мВ, что указывает на почти полную нейтрализацию поверхностного заряда и резкое снижение устойчивости дисперсии. Подобное состояние близко к изоэлектрической точке, при достижении которой электростатическое отталкивание между частицами минимально и агрегаты могут быстро укрупняться. Согласно общим положениям теории Дерягина–Ландау–Верви–Овербека (ДЛФО-теории) переход к изоэлектрической точке сопровождается резким ростом роли сил Ван-дер-Ваальса в межчастичном взаимодействии, что способствует уплотнению и переупаковке агрегатов [139].

На заключительной стадии цикла ВМВ ($t_{\text{ВМВ}}=70\text{--}90$ мин) ζ -потенциал стабилизировался до значений $-6 \pm 0,2$ мВ. Поддержание низкого по модулю отрицательного заряда на поздней стадии ВМВ отражает формирование крупных, слабо стабилизированных агрегатов, в которых электростатическое отталкивание уже не способно препятствовать сближению частиц, а устойчивость системы определяется в основном механической прочностью агломератов [140].

3.2.3. Поверхностные явления в системе механоактивированного порошка лакосамида

Поверхностные свойства дисперсных систем являются ключевым фактором, определяющим их агрегативную, седиментационную и электрокинетическую стабильность [141]. В случае механоактивированного порошка лакосамида интенсивное механическое воздействие приводит к последовательной трансформации морфологии и энергетических характеристик поверхности частиц. На ранних стадиях процесса диспергирование исходных частиц сопровождается увеличением общей площади поверхности, образованием свежих, высокоэнергетичных участков с повышенной дефектностью кристаллической решётки и аморфными зонами. Эти изменения усиливают адсорбционную активность и модифицируют распределение зарядов в поверхностных слоях, влияя на межчастичные взаимодействия [142].

По мере накопления механической энергии в системе возрастает свободная поверхностная энергия (ΔG_s), что создаёт термодинамическую предпосылку для снижения этого параметра через процессы агрегации и укрупнения частиц. Рост ΔG_s напрямую отражается на величине расклинивающего давления $\Pi(h)$, формируемого в тонких жидких прослойках между частицами [143]:

$$\Pi(h) = - \left(\frac{dG}{dh} \right) T, V, S \quad (12),$$

где $\Pi(h)$ — расклинивающее давление (Н/м^2),

h — толщина тонкой пленки-прослойки (м)

T, V, S — температура, объем и площадь поверхности.

В рассматриваемой системе можно выделить структурную, адсорбционную и молекулярную составляющие $\Pi(h)$:

1) Структурная обусловлена упорядочением молекул воды и ионов вблизи поверхности твёрдой фазы, что изменяет межчастичные силы взаимодействия.

2) Адсорбционная связана с изменением химического состава поверхностного слоя по сравнению с объёмом частицы в результате механоактивации, включая образование реакционноспособных центров [41].

3) Молекулярная определяется слабым действием сил Ван-дер-Ваальса через жидкую прослойку, а также гидратационными и стерическими взаимодействиями [120].

В совокупности эти факторы определяют склонность частиц к коагуляции и образованию агрегатов, что особенно характерно для высокоэнергетических активированных порошков. Как следствие, в системе механоактивированного лаксамида наблюдается переход от стадии преимущественного диспергирования к стадии агрегирования, направленного на снижение ΔG_s и термодинамическую стабилизацию дисперсии.

Таким образом, установлено, что эффект механоактивации в исследованных дисперсных системах лаксамида не определяется исключительно приростом удельной поверхности частиц. Ключевым фактором, влияющим на процессы агрегации, выступают необратимые структурные изменения, формирующиеся в результате продолжительного высокоинтенсивного механического воздействия. Возникновение и накопление дефектов кристаллической решётки, а также локальных аморфных областей, существенно модифицируют межфазные поверхности, повышая их реакционную способность и сопровождаясь ростом свободной поверхностной энергии ΔG_s . Повышенная ΔG_s создаёт термодинамический стимул для самопроизвольного снижения энергии системы путём агрегации и уменьшения площади раздела фаз. Такие дефекты функционируют как каталитически активные центры, инициирующие и ускоряющие межчастичные взаимодействия, что в совокупности определяет динамику агрегации и специфические характеристики дисперсионных систем активированного порошка субстанции [144].

3.3. Новые поверхностные, объемные и структурные свойств МА лакосамида

В результате высокоинтенсивного механического воздействия (ВМВ) на твёрдые тела наблюдаются сложные процессы, затрагивающие как поверхностный слой, так и объёмную структуру кристалла. Деформация материала в поверхностном слое происходит в условиях, значительно отличающихся от условий деформации основного объёма кристалла — неравномерное распределение механической энергии, локальные градиенты напряжений и особенности теплоотвода влияют на структурную организацию поверхностных слоёв и внутреннюю кристаллическую матрицу [60]. Вследствие этого поверхностный слой и объёмное ядро твёрдого тела могут существенно различаться по степени дефектности, кристалличности и упорядоченности [145]. Эти структурные различия оказывают непосредственное влияние на ключевые физико-химические свойства субстанций — растворимость, биодоступность и стабильность лекарственной формы при хранении [60]. Именно поэтому для полноценного описания модификаций, происходящих в рамках направленного изменения структуры, необходим комплекс аналитических методов (СЭМ, РПД, УФ-спектрофотометрия, ИК-Фурье-спектроскопия, диффузное отражение света 2D-DLS), охватывающий морфологию и топографию поверхности, фазовое состояние, электронную и колебательную структуру. Такой мультидисциплинарный подход особенно важен при изучении фармацевтических субстанций, подвергаемых механической активации, поскольку формирование новых свойств напрямую связано с характером и глубиной структурных перестроек на всех уровнях организации вещества.

3.3.1. Электронно-микроскопическое исследование поверхности МА лакосомида

На рисунке 26 и в Приложении Б представлены СЭМ-изображения образцов лакосомида, отражающие морфологию поверхности субстанции на ключевых стадиях механической активации, соответствующих критическим областям изменения механических свойств. Частицы субстанции в исходном состоянии (Рисунок 26 а, увеличение в 9810 раз) представлены игольчатыми друзами с шероховатой поверхностью и зазубренными краями, размеры кристаллов варьируются от 30 мкм до 50 мкм. Такие морфологические параметры типичны для твёрдых лекарственных форм, не подвергнутых обработке [60]. После 60 минут ВМВ (Рисунок 26 б, увеличение 500 раз) фиксируется уменьшение размера частиц (средний размер ~10 мкм) и формирование изломанных, остроугольных краёв. Поверхность приобретает признаки хрупкого разрушения, сопровождающегося фрагментацией кристаллитов, и одновременно наблюдается образование агрегатов различной дисперсности. Формирование конгломератов указывает на усиление межчастичных взаимодействий вследствие возрастания свободной поверхностной энергии, что согласуется с результатами раздела 3.2. Указанные морфологические модификации отражают протекание процессов пластической деформации, сопровождающейся генерацией точечных дефектов (вакансий, междоузельных атомов) и накоплением внутренних напряжений, что способствует повышению реакционной способности вещества [146].

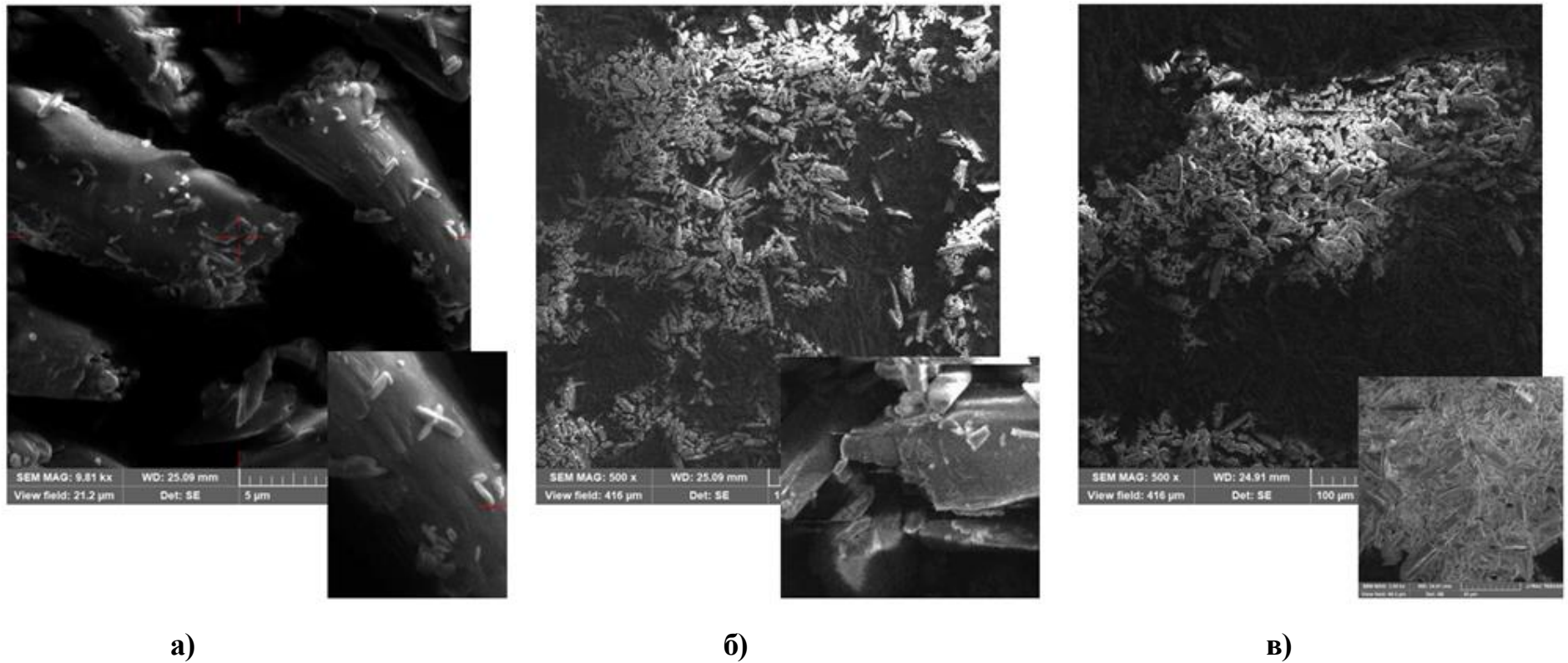


Рисунок 26. Микрофотографии экспериментальных образцов лакосамида, полученные на стадиях МА, соответствующих критическим областям изменения механических свойств ТТ: а) исходное состояние при $t_{BMB}=0$ мин; б) зона ПД при $t_{BMB}=60$ мин, в) зона разрушения при $t_{BMB}=90$ мин

На заключительном этапе цикла механического воздействия ($t_{\text{ВМВ}}=90$ мин), поверхность порошка субстанции демонстрирует радикальные изменения (Рисунок 26 в). Поверхность приобретает состояние стеклообразного твердого тела с гладкой, непрерывной поверхностью и изотропными свойствами, наблюдается присутствие сплавленных, сцементированных частиц – агломератов. Характерная гладкая и изотропная топография поверхности указывает на значительную аморфизацию материала. Механизм аморфизации в условиях механоактивации (МА) реализуется через накопление дислокаций, разрушение дальнего порядка и образование хаотически ориентированных доменов, что приводит к полной или частичной утрате кристаллической периодичности [145].

Аморфизация сопровождается значительным ростом удельной свободной энергии системы, что обуславливает её повышенную химическую реакционную способность и интенсификацию процессов сорбции [66]. В фармацевтической технологии аморфные формы лекарственных субстанций рассматриваются как перспективные для повышения биодоступности малорастворимых соединений за счёт их термодинамической неустойчивости и ускоренной кинетики растворения в физиологических средах [147]. Аморфизация поверхности порошка лакосамида, зафиксированная после 90-минутного цикла ВМВ, обуславливает модификацию его физико-химических и биофармацевтических свойств.

3.3.2. Исследование спекл-структур поверхности активированных образцов субстанции методом диффузного отражения

Для исследования изменений топографии поверхности образцов порошка лакосамида на различных стадиях цикла высокоинтенсивного механического воздействия был применён оригинальный аналитический подход, основанный на анализе кинетики изменения двумерных (2D) картин диффузного отражения света с помощью их свертки в топологический дескриптор (Раздел 2.2.8) [97].

Данный подход позволяет оценить вариации спекл-структуры, возникающие при освещении образца, и, таким образом, регистрировать изменения в микрорельефе и дисперсном составе поверхности [148]. В исследовании были проанализированы пять образцов порошка лакосамида, различающихся временем ВМВ на твердое тело (Раздел 3.1.1.):

- 1) $t_{\text{ВМВ}} = 0$ мин — исходный образец;
- 2) $t_{\text{ВМВ}} = 10$ мин — состояние образца, соответствующее стадии упругой деформации;
- 3) $t_{\text{ВМВ}} = 40$ мин — состояние МА образца, соответствующее этапу активного накопления структурных дефектов и фазе механической активации;
- 4) $t_{\text{ВМВ}} = 70$ мин — состояние МА образца, соответствующее стадии достижения предела прочности и насыщения системы дефектами;
- 5) $t_{\text{ВМВ}} = 90$ мин — начало деградации материала.

Результаты мультидескрипторного анализа представлены в виде диаграммы 2D-отражения, аналогичной диаграмме «отпечатков пальцев» в молекулярной биологии (DNA footprinting). Такая форма представления данных обеспечивает наглядную визуализацию топологических особенностей 2D-светорассеяния, характерных для исходного и нагруженных образцов Lcs, что позволяет сопоставлять их по совокупности спектрально-структурных признаков.

Рисунок 27 демонстрирует собственный, уникальный набор дескрипторов для каждого образца субстанции. Сравнение тестируемых образцов проводилось по диагностическому критерию: образец считается аутентичным, если выполняются два условия: по крайней мере 6 дескрипторов из 10 отличаются от контрольного образца; разница составляет не более 15 % [125]. В качестве контрольного объекта использовался исходный образец ($t_{\text{ВМВ}} = 0$ мин). Для него характерен компактный и структурированный набор дескрипторов, располагающийся в ограниченном диапазоне значений $\lg(d_i)$ от 10^{-3} до 10^2 . Такая конфигурация указывает на однородную топографию поверхности без признаков механического воздействия.

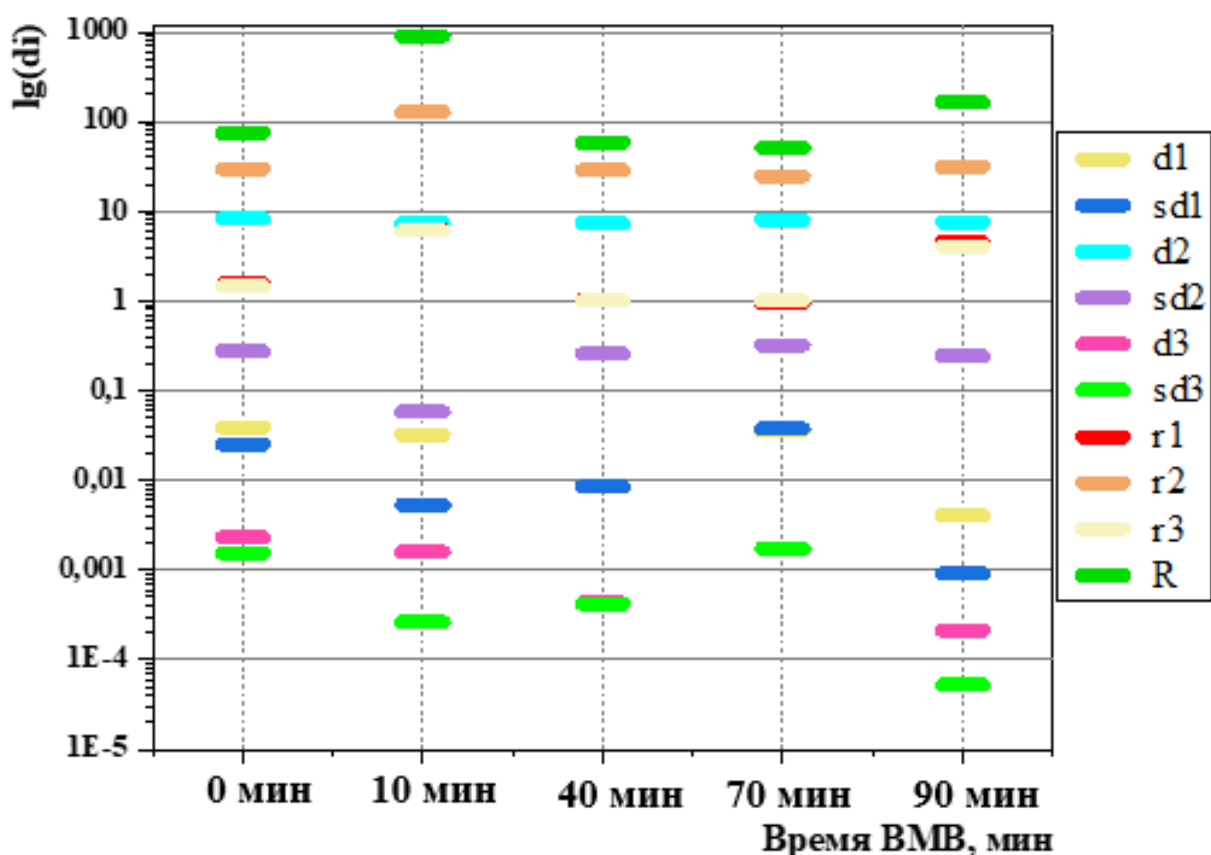


Рисунок 27. 2D-диаграмма для десяти хеометрических дескрипторов образцов-выгрузок с различным временем ВМВ

После 10 минут ВМВ диапазон значений дескрипторов значительно расширяется, охватывая область от 10^{-4} до 10^3 . Это указывает на формирование широкого спектра пространственных частот спекл-структуры, что связано с увеличением удельной поверхности, образованием неровностей микрорельефа и высокой дисперсностью частиц. Фактически, этот этап соответствует стадии тонкого помола. На 40-й и 70-й минутах ВМВ вариабельность дескрипторов несколько снижается, но сохраняется расширенный диапазон значений по сравнению с контрольным образцом. Это свидетельствует о формировании промежуточных квазиравновесных состояний с локальными перестройками структуры. Максимальная вариабельность дескрипторов, охватывающая около семи порядков по оси ОУ относительно контрольного образца, зафиксирована при $t_{\text{ВМВ}} = 90$ мин. На данном этапе наблюдается значительная перестройка поверхности, обусловленная переходом материала в аморфизированное

стеклообразное состояние, что подтверждается результатами СЭМ-анализа (Раздел 3.3.1). Отсутствие расслоения дескрипторов указывает на высокую однородность и изотропность полученной поверхности

3.3.3 Рентгенодифракционный анализ структуры МА лакосамида

Анализ морфологии и топографии поверхности порошка лакосамида позволил выявить существенные изменения в процессе механоактивации, что обусловило необходимость последующего исследования трансформаций на уровне кристаллической решётки [149]. С этой целью был использован рентгенодифракционный анализ, позволяющий фиксировать изменения в фазовом составе и параметрах элементарной ячейки. Применение рентгеновской порошковой дифрактометрии (РПД) обеспечивает возможность сопоставить поверхностные модификации, зафиксированные методами электронной микроскопии и двумерного динамического обратного светорассеяния, с глубинными структурными перестройками, происходящими в объёме частиц. Такой комплексный подход позволяет проследить взаимосвязь между морфологическими и фазовыми изменениями субстанции в ходе направленной механической активации.

Индицирование дифрактограмм с определением индексов плоскости (Миллера, hkl) исходного порошка субстанции Lcs и экспериментальных образцов при $t=30, 70, 90$ мин ВМВ и сопоставление дифракционных рефлексов экспериментального порошка в исходном состоянии и лакосамида-стандарта позволило выяснить, что в структуре порошка на всех этапах ВМВ содержится одна фаза – соединение лакосамид с моноклинной кристаллической решеткой. Кристаллическая решетка (КР) характеризуется определенными линейными и угловыми параметрами: $b \geq 90^\circ$; $\alpha, \gamma = 90^\circ$; положения узлов КР заданы векторами:

$$t = ua + vb + wc \quad (13),$$

где u, v, w – произвольные целые числа,

a, b, c – три базисных вектора (Рисунок 28):

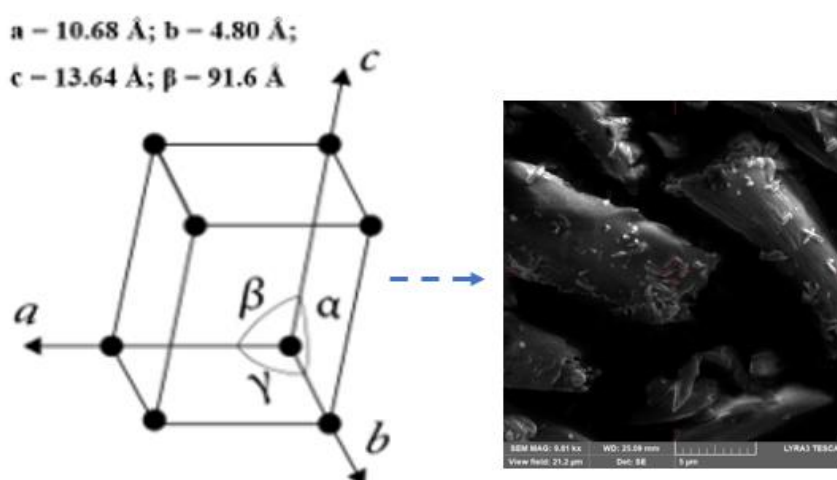


Рисунок 28. Схематическое представление моноклинной кристаллической решетки лакосамида ($C_{13}H_{18}N_2O_3$) с её линейными и угловыми параметрами. На вставке – микрофотография Lcs ($t_{BMB}=0$ мин, увеличение 9180 раз)

В Приложении В приведены данные порошковых дифрактограмм фазы лакосамида стандарта и экспериментальных образцов (выгрузок). Анализ дифракционных максимумов показал закономерные изменения ширины и интенсивности пиков при увеличении времени высокоинтенсивного механического воздействия (Рисунок 29).

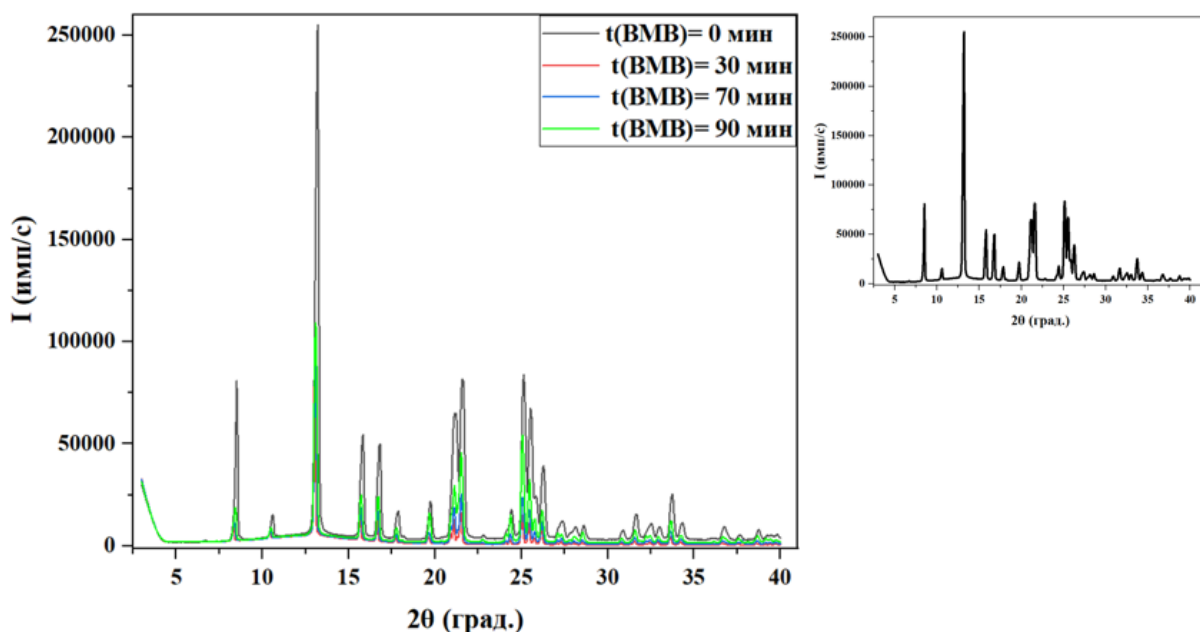


Рисунок 29. Порошковые дифрактограммы лакосамида в процессе МА: исходного порошка Lcs (линия черн. цв.); порошка при $t_{\text{ВМВ}}=30$ минут (линия красн. цв.); порошка при $t_{\text{ВМВ}}=70$ минут (линия син. цв.); порошка при $t_{\text{ВМВ}}=90$ минут (линия зелен. цв.). На вставке – дифрактограмма исходного порошка Lcs

Для образца, подвергнутого 30 минутам ВМВ, характерно уменьшение как ширины, так и интенсивности дифракционных максимумов по сравнению с исходным состоянием. Уменьшение ширины рефлексов при сохранении фазовой принадлежности субстанции (отсутствие новых дифракционных сигналов) может быть связано с частичной релаксацией внутренних напряжений и перераспределением дефектов, возникающих на начальных стадиях механической активации [52]. Снижение интенсивности указывает на начало разрушения дальнего порядка и формирование дефектных областей в кристаллической решётке [150].

На стадиях более длительного воздействия ($t_{\text{ВМВ}} = 70$ мин) наблюдается увеличение ширины дифракционных пиков, хотя она остаётся меньше, чем у исходного образца. Данный эффект можно объяснить возникновением микроискажений кристаллической решётки и уменьшении размеров когерентно-дифрагирующих областей (КДО), что является прямым следствием накопления дефектов и возникновения внутренних напряжений [52]. На заключительном этапе ($t_{\text{ВМВ}} = 90$ мин) ширина пиков остаётся практически неизменной по сравнению с образцом с $t_{\text{ВМВ}} = 70$ мин. Стабилизация данного параметра согласуется с данными температурной кривой (Раздел 3.1.2). Появление характерного загиба («шейки») на кривой после 70-й минуты указывает на насыщение твёрдого тела дефектами и достижение предельного состояния. Данный факт подтверждает, что дальнейшее механическое воздействие не приводит к существенному росту дефектности и, следовательно, процесс механоактивации должен рассматриваться как завершённый. Однако на дифрактограмме финального образца фиксируется увеличение интенсивности рефлексов, что может быть интерпретировано как признак частичной

рекристаллизации локальных областей и частичной стабилизации кристаллической структуры после экстремального механического воздействия. Подобные эффекты описаны в работах, где длительная механообработка полимерных и композитных систем может приводить не только к аморфизации, но и к локальной рекристаллизации вследствие перераспределения дефектов и релаксации напряжений [151].

Общее падение интенсивности дифракционных максимумов в процессе ВМВ отражает разрушение дальнего порядка и уменьшение степени кристалличности исследуемого порошка. Этот процесс связан с накоплением структурных дефектов различной природы — вакансий, междоузельных атомов и дислокаций, которые искажают когерентное рассеяние рентгеновских лучей [150]. Кроме того, нарастающие механические напряжения сопровождаются локальной аморфизацией, при которой формируются области с разупорядоченной структурой. Такие области дают преимущественно диффузное рассеяние, снижая интенсивность рефлексов [41].

Таким образом, проведённый рентгенодифракционный анализ показал, что реализованный способ ВМВ обеспечивает управляемую модификацию структуры субстанции через накопление дефектов и частичную аморфизацию при сохранении исходной фазовой природы вещества. Это делает механоактивацию эффективным инструментом повышения фармацевтической ценности субстанций без риска изменения её химической идентичности.

3.3.4. Изменение электронных переходов в УФ-области спектра лакосамида в процессе высокоинтенсивного механического воздействия

Для исследования электронных переходов в молекуле лакосамида в исходном состоянии и после полного цикла ВМВ продолжительностью 90 минут был проведён сравнительный анализ спектров поглощения в ультрафиолетовой области (200–400 нм) на образцах водных растворов исходной и

механоактивированной субстанции 0,05% и 0,001%, соответственно. Концентрация последнего была уменьшена в 50 раз для соблюдения закона Бугера–Ламберта–Бера и корректного измерения в диапазоне оптической плотности $0,2 \leq A \leq 0,8$.

УФ-спектр исходного образца лакосамида (Рисунок 30) характеризуется полосой поглощения с максимумом при $\lambda = 255$ нм. Данный спектральный максимум связан с электронными $n \rightarrow \pi^*$ -переходами, происходящими за счёт возбуждения неспаренных электронов (n -орбиталей) атомов кислорода и азота, входящих в состав функциональных групп типа C–O–C и N–H. Подобные переходы менее интенсивны, чем $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходы, но локализованы в более длинноволновой части спектра (240–300 нм), что согласуется с известными закономерностями спектроскопии органических соединений [152].

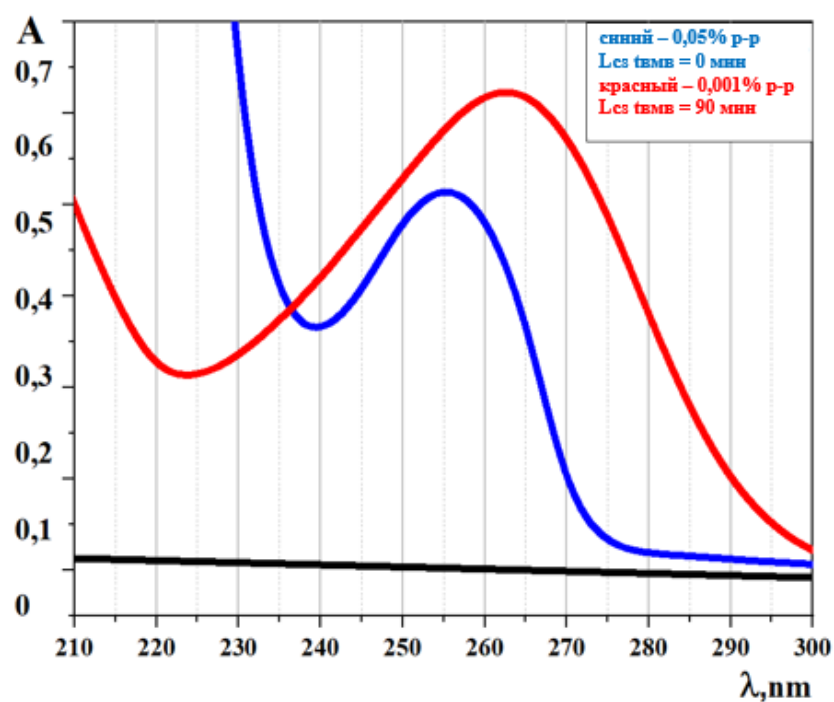


Рисунок 30. УФ-спектры водного раствора Lcs до и после механического нагружения в течение 90 мин: синий – 0,05% водный р-р Lcs $t_{BMB} = 0$ мин; красный – 0,001% водный р-р Lcs $t_{BMB} = 90$ мин

После 90 минут ВМВ наблюдается батохромный сдвиг максимума до $\lambda = 265$ нм. Этот эффект свидетельствует об изменении электронной плотности и

перераспределении переходов вследствие накопления дефектов, нарушения дальнего порядка и аморфизации структуры. Механическая активация может индуцировать батохромные сдвиги спектров за счёт повышения подвижности электронов и частичного разрушения регулярной кристаллической решётки [61].

Наблюдаемый батохромный сдвиг можно также рассматривать, как проявление механофлуорохромизма (МФХ). Суть этого явления заключается в том, что механическое воздействие нарушает кристаллическую упаковку, ослабляет межмолекулярные взаимодействия и способствует переходу вещества в аморфное состояние. Такие структурные перестройки сопровождаются смещением максимумов в спектрах поглощения и люминесценции [153]. В работе [154] аморфная форма хромофора демонстрировала значительный красный сдвиг ($\Delta\lambda \approx 75$ нм), тогда как кристаллическая форма изменяла максимум лишь слабо (2–20 нм). В случае лакосамида зарегистрированное смещение на 10 нм свидетельствует о частичной аморфизации и перераспределении электронных переходов в структуре, что согласуется с данными рентгенодифракционного и электронно-микроскопического анализа (раздел 3.3.1 и 3.3.3). Таким образом, изменение спектральных характеристик после полного цикла высокоинтенсивного механического воздействия в течение 90 минут подтверждает, что механическая активация вызывает существенные изменения электронного строения без изменения химической природы субстанции.

3.3.5. Структурный анализ МА лакосамида методом ИК-Фурье спектроскопии

Механическое нагружение твёрдого тела сопровождается сложным комплексом физических процессов, включая локальное повышение температуры, эмиссию света и электронов, а также формирование колебательно- и электронно-возбуждённых состояний межатомных связей [155]. Воздействуя на домены и кристаллические кластеры подобным образом, механическая активация вызывает

перестройку коэффициентов поглощения в среднем ИК-диапазоне, что отражается в смещении положений характеристических полос и изменении их интенсивности.

Важную роль в интерпретации полученных спектров играет так называемый частотно-упругий эффект — изменение частот колебаний связей между атомами под действием механической нагрузки. Описано [156], что при нагружении часть энергии межатомных колебаний перераспределяется, что приводит к смещению характерных полос в ИК-спектре. Если нагрузка вызывает растяжение связей, полосы сдвигаются в сторону меньших частот (батохромный сдвиг), а при сжатии — в область более высоких частот (гипсохромный сдвиг). Таким образом, изменения в колебательных спектрах можно рассматривать как чувствительный показатель процессов деформации и накопления дефектов в твёрдом теле.

Сравнительный анализ ИК-спектров исходного лакосамида и образцов, подвергнутых высокоинтенсивному механическому воздействию (ВМВ) в течение различного времени, выявил значительные изменения в диапазоне 4000–500 см^{-1} (Рисунок 31 а). Анализ ИК-спектров экспериментальных образцов, в том числе, в «режиме «вычитания» (рисунок 31 б), позволил значительно расширить возможности дифференциального анализа полученных результатов. В спектрах нагруженных образцов по сравнению с исходным порошком отмечается увеличение поглощения в области 3500–3000 см^{-1} , соответствующей валентным колебаниям О–Н и N–Н (Приложение Г). Этот эффект указывает на формирование новых межмолекулярных водородных связей и рост их вклада в структуру субстанции. В диапазоне 2250–1750 см^{-1} (колебания C=O, C–N) наблюдается изменение интенсивности полос, особенно выраженное в образцах при $t = 30$ и $t = 90$ мин ВМВ. Эти изменения связаны с перераспределением электронной плотности и дестабилизацией амидных и карбонильных групп. В «области отпечатков пальца» (750–500 см^{-1}) фиксируется значительное размывание и наложение полос, что является прямым индикатором аморфизации и потери дальнего порядка [52].

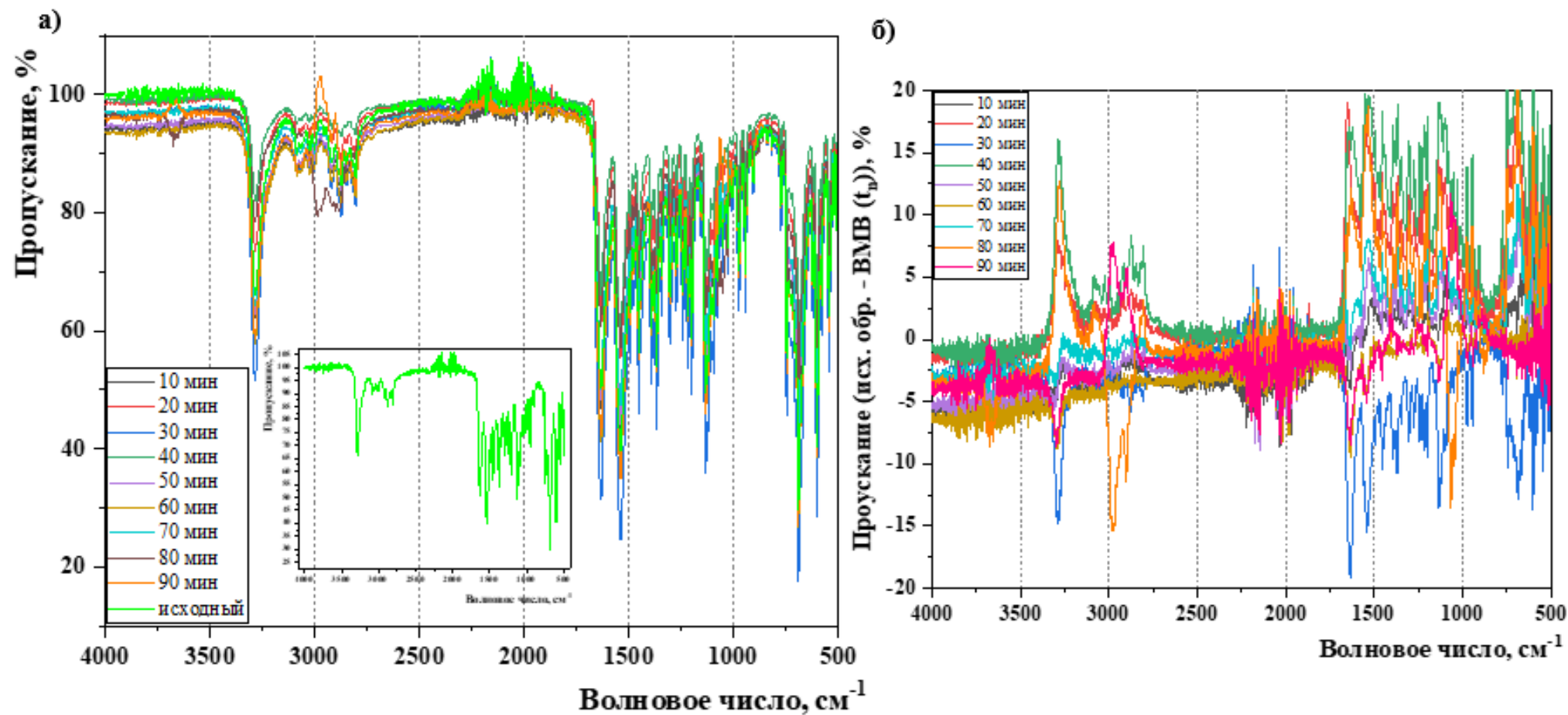


Рисунок 31. а) ИК-Фурье спектры экспериментальных образцов Lcs, соответствующие полному циклу МА; на вставке – спектр исходного образца; б) спектры, полученные методом вычитания спектра исходного образца Lcs из спектров нагруженных образцов

Известно, что аморфизация сопровождается уширением и снижением разрешённости полос в ИК-спектрах вследствие вариации межатомных расстояний и ангармоничности колебаний. При этом снижение интенсивности отдельных полос отражает разрушение регулярных водородных связей, тогда как усиление других может свидетельствовать о формировании новых, менее упорядоченных взаимодействий [66].

Проведённые исследования продемонстрировали, что высокоинтенсивное механическое воздействие инициирует комплексные трансформации порошка лакосамида на различных структурных уровнях. На поверхности частиц (данные СЭМ и 2D-DLS) выявлено существенное изменение морфологии и топографии: уменьшение размеров кристаллов, формирование агломератов и переход к стеклообразному состоянию, что отражает процесс аморфизации. В объёме (рентгенодифракционный анализ) зафиксированы уширение и снижение интенсивности дифракционных максимумов, свидетельствующие о накоплении дефектов и разрушении дальнего порядка, однако фазовый состав остаётся неизменным, что подтверждает сохранение природы вещества. Структурные методы (УФ- и ИК-Фурье спектроскопия) показали перераспределение электронных переходов и колебательных мод, проявляющееся в батохромных сдвигах и уширении характеристических полос, что указывает на перестройку межмолекулярных взаимодействий и рост вклада аморфной фазы.

Таким образом, совокупность экспериментальных данных позволяет заключить, что механическая активация лакосамида приводит к аморфизации и глубокой перестройке морфологических и структурных характеристик, сохраняя при этом химическую природу соединения. Научная новизна полученных результатов заключается в установлении взаимосвязи между параметрами механической обработки и многоуровневыми изменениями в кристаллической, электронной и колебательной подсистемах вещества. Практическая значимость полученных результатов определяется тем, что механическая активация может рассматриваться как эффективный инструмент направленной модификации

физико-химических свойств фармацевтических субстанций без изменения структуры действующего соединения.

3.4. Биофармацевтические характеристики механоактивированного лакосамида

Изучение биофармацевтических характеристик активированного порошка лекарственной субстанции является ключевым этапом оценки перспективности способа высокоинтенсивного механического воздействия. Известно, что изменение кристаллической структуры и степени упорядоченности вещества может существенно влиять на его растворимость, скорость высвобождения и, как следствие, на биодоступность [157]. Для оценки влияния механоактивации на свойства лакосамида были исследованы: скорость растворения в воде с использованием метода малоуглового светорассеяния (LALLS), сравнительная кинетика растворения *in vitro*, а также тестирование биологической активности/токсичности методом *Spirotox*.

3.4.1. Кинетика растворения в воде. Константы скорости растворения

Для исследования влияния механоактивации на растворимость лакосамида были выбраны три образца, соответствующие критическим точкам цикла высокоинтенсивного механического воздействия (ВМВ):

Образец №1 ($t_{\text{ВМВ}} = 0$ мин) представляет собой исходную лекарственную субстанцию без признаков механического воздействия. Принадлежность лакосамида к умеренно растворимым в воде соединениям (растворимость ~10-30 г/л при 25 °C [80]) может ограничивать его биодоступность и скорость всасывания *in vivo*.

Образец №2 ($t_{\text{ВМВ}} = 30$ мин) соответствует промежуточной стадии обработки, при которой, согласно кривой «температура (Т) – время (t)» (Раздел 3.1.2), материал находится в области пластической деформации. На этом этапе происходит интенсивное накопление структурных дефектов, сопровождающееся частичной аморфизацией вещества и ростом удельной поверхности частиц. Эти изменения, как известно, приводят к повышению энергии свободной поверхности и ускорению процессов массопереноса в водной среде [60].

Образец №3 ($t_{\text{ВМВ}} = 90$ мин) является финальным в цикле ВМВ и характеризуется максимальным насыщением дефектами структуры. Интенсивное механическое воздействие способствует значительной дезинтеграции кристаллической решётки и формированию аморфных доменов. Подобные состояния могут обеспечивать кратное увеличение скорости растворения и существенно влиять на фармакокинетический профиль лекарственных веществ [158].

Последовательное исследование трёх образцов позволило проследить эволюцию значений константы скорости растворения ($k \cdot 10^2$, с^{-1}) на различных этапах ВМВ (Таблица 9).

Таблица 9. Параметры растворения в воде экспериментальных образцов МА лакосамида

ВМВ, t(мин)	Время растворения, с	Скорость растворения, $k \cdot 10^2$, $\text{с}^{-1} \pm \text{SD}$
0	200	$3,80 \pm 0,001$
30	60	$8,40 \pm 0,001$
90	30	$9,10 \pm 0,017$

На рисунке 32 представлены зависимости экспоненциальной функции в прямых и полулогарифмических координатах по результатам измерения зависимой переменной лазерного затемнения (ЛЗ).

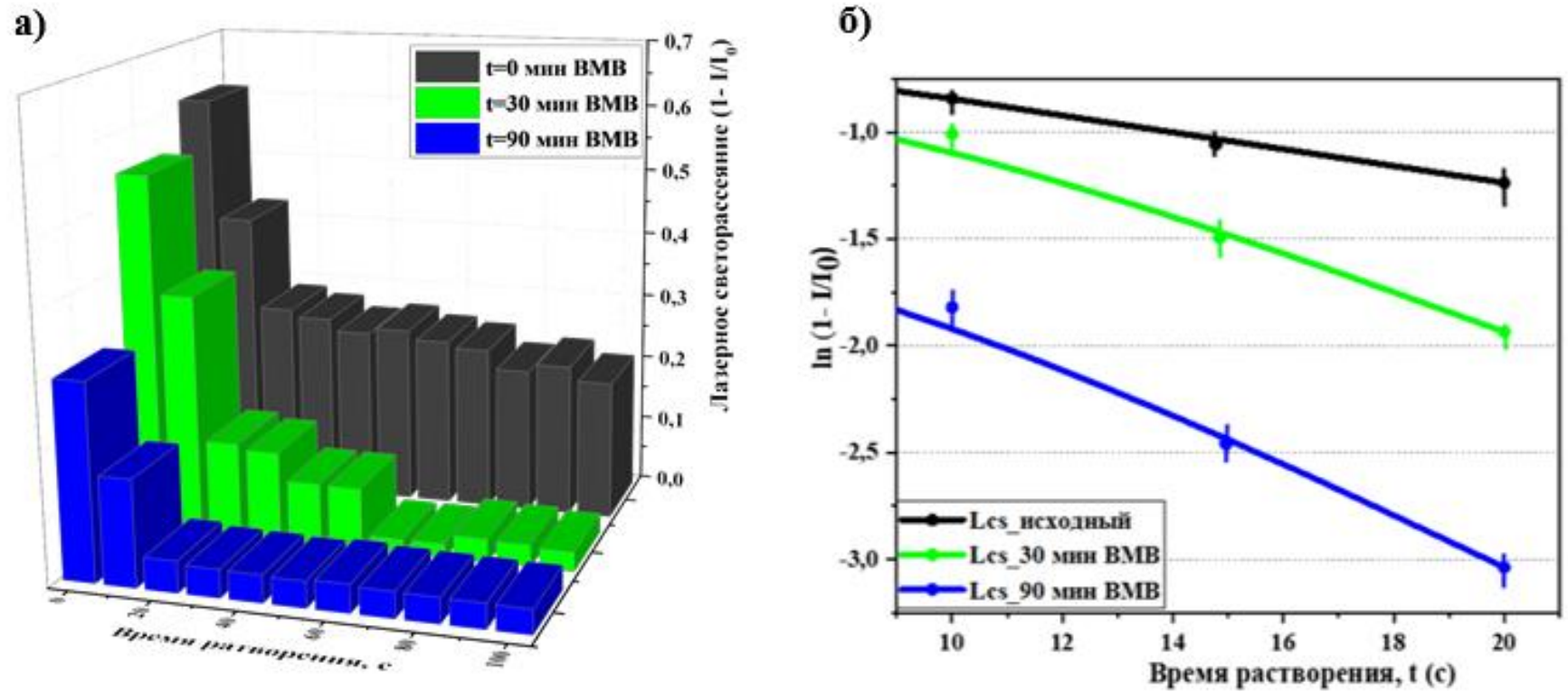


Рисунок 32. Кинетика растворения экспериментальных образцов МА лакосамида по данным метода LALLS в прямых (а) и полулогарифмических (б) координатах

Кинетическая кривая растворения, зарегистрированная методом малоуглового лазерного светорассеяния (LALLS), для всех трёх образцов имеет двухстадийный характер: резкое падение интенсивности светорассеяния, связанное с быстрым переходом вещества с поверхности частиц в раствор; выход на плато, отражающий полное растворение субстанции.

Первый этап описывается классическим уравнением Нойеса—Уитни, где скорость растворения определяется градиентом концентрации у поверхности твёрдой фазы и площадью её контакта с растворителем [159]:

$$\frac{dC}{dt} = \frac{DA}{h}(C_s - C) \quad (14),$$

где $\frac{dC}{dt}$ — скорость растворения, мг/(мл·с) или моль/(л·с),

D — коэффициент диффузии вещества в растворителе, см²/с,

A — площадь поверхности твёрдых частиц, см²,

h — толщина диффузного слоя, см,

C_s — концентрация насыщенного раствора, мг/мл или моль/л,

C — текущая концентрация вещества в растворе в данный момент времени, мг/мл или моль/л.

На начальной стадии этот градиент максимален, и растворение протекает быстро, лимитируясь диффузией через пограничный слой. Второй этап объясняется законом Хиксона—Кроуэлла, который учитывает уменьшение площади поверхности по мере растворения частиц и описывает постепенное снижение скорости растворения [160]. Таким образом, двухстадийный профиль растворения лакосамида отражает сочетание массообменных ограничений и динамической эволюции эффективной поверхности.

Эволюция изменения значений константы скорости растворения Lcs и времени растворения (Таблица 9) продемонстрировала ~2,4-кратное увеличение константы скорости растворения и 7-кратное сокращение времени достижения полного растворения. Выявленные изменения в процессе ВМВ объясняется совокупностью взаимодополняющих факторов. Во-первых,

механическая обработка вызывает накопление кристаллических дефектов — дислокаций и вакансий, которые являются высокоэнергетическими центрами, способствующими ускоренному растворению [161]. По данным [162] примерно трёхкратное накопление средней плотности дислокаций в кристаллической решётке повышает константу скорости растворения на ~21%. Сопоставление с полученными экспериментальными результатами позволяет заключить, что к концу цикла механоактивации имеет место порядка 20-кратное увеличение плотности дислокаций.

Во-вторых, важный вклад в повышение растворимости активированного порошка Lcs вносит частичная аморфизация, возникающая в процессе механоактивации. Аморфная форма характеризуется отсутствием дальнего порядка в кристаллической решётке и обладает более высокой свободной энергией по сравнению с кристаллической модификацией. Это создаёт дополнительный термодинамический потенциал для перехода вещества в раствор и ускоряет процесс солубилизации. Современные исследования подтверждают, что именно повышенный химический потенциал аморфного состояния лежит в основе улучшенной растворимости по сравнению с кристаллической формой [163].

В-третьих, важным следствием высокоинтенсивного механического воздействия является дезинтеграция частиц и уменьшение их среднего размера, что сопровождается значительным увеличением удельной поверхности. Увеличение площади контакта твёрдой фазы с растворителем напрямую влияет на кинетику массопереноса и интенсифицирует процесс растворения. Данный эффект описывается законом Хиксона—Кроуэлла [164], который связывает скорость растворения с изменением размера частиц по мере их растворения:

$$W_0^{1/3} - W_t^{1/3} = k \cdot t \quad (15),$$

где W_0 и W_t — массы твёрдой субстанции в начальный момент времени и в момент t , соответственно,

k — константа скорости процесса.

Согласно этой модели, по мере уменьшения размеров частиц растворение замедляется вследствие сокращения эффективной поверхности. Однако при механической активации, когда частицы подвергаются измельчению и диспергированию, исходная площадь поверхности существенно возрастает, что приводит к ускорению начальной стадии растворения. Таким образом, чем мельче частицы и выше удельная поверхность после ВМВ, тем интенсивнее протекает процесс растворения и достигается более высокая скорость массопереноса.

Таким образом, комплексная интерпретация демонстрирует, что наблюдаемый рост скорости растворения порошка субстанции лакосамида после ВМВ является результатом синергии дефектного механизма, аморфизации и диспергирования.

3.4.2 Тест сравнительной кинетики растворения *in vitro*

Испытания кинетики растворения лекарственных средств *in vitro* являются важнейшим элементом оценки их биофармацевтических характеристик. Любые изменения свойств субстанции (размер частиц, степень кристалличности, плотность дефектов) могут оказывать существенное влияние на скорость и степень высвобождения действующего вещества. Проведение сравнительного теста кинетики растворения (СКР) позволяет выявить такие изменения и оценить их значимость с точки зрения влияния на биодоступность препарата при пероральном введении, что делает данный метод одним из ключевых инструментов на этапе доклинической разработки [165].

На рисунке 33 представлены профили растворения с высвобождением в раствор 0,1 М HCl (pH 1,2), имитирующим среду ЖКТ (желудочный сок без

фермента), экспериментальных образцов Lcs в исходной и заключительной стадиях ВМВ.

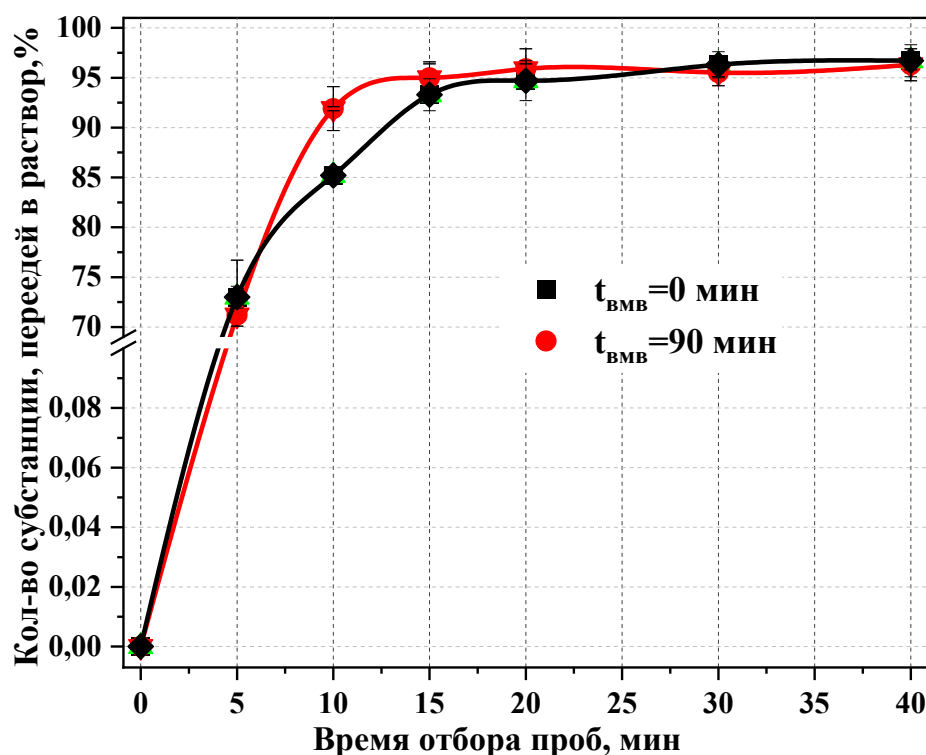


Рисунок 33. Профили растворения экспериментальных образцов Lcs в моделируемой среде желудочного сока: чёрный цвет – исходный образец Lcs ($t_{\text{ВМВ}}=0$ мин); красный цвет – образец при $t_{\text{ВМВ}}=90$ мин

Достоверность результатов анализа подтверждена с помощью расчетов относительного стандартного отклонения (RSD) в каждой временной точке (Таблица 10).

Таблица 10. Доля действующего вещества, перешедшего в раствор

Время, мин	LCS ($t_{\text{ВМВ}} = 0$ мин)		LCS ($t_{\text{ВМВ}} = 90$ мин)	
	C, %	RSD, %	C, %	RSD, %
5	73,0	1,1	71,2	5,5

Продолжение таблицы 10

10	85,2	0,2	91,9	2,2
15	93,3	1,6	95,0	1,4
20	94,7	2,0	95,9	0,5
30	96,3	1,3	95,5	0,4
40	96,7	1,6	96,3	0,5

Оба образца продемонстрировали полное высвобождение АФИ: кривые выходят на плато при значениях выше 95%. Однако механоактивированный образец демонстрирует явные кинетические преимущества: уже к 10-й минуте в раствор переходит ~92% вещества против ~85% для исходного образца. Полное растворение (95%) достигается за 15 минут, при этом вариабельность (RSD) в каждой точке не превышает 1%. Для нативного образца выход на плато наблюдается только к 20-й минуте, а скорость образования насыщенного раствора ниже. Для количественного сопоставления профилей растворения был рассчитан фактор подобия f_2 , рекомендованный Food and Drug Administration (FDA) как модель-независимый критерий эквивалентности профилей растворения [166]. Данный показатель отражает степень сходства двух кривых и определяется по формуле:

$$f_2 = 50 \cdot \log \{ [1 + (1/n) \cdot \sum (R_t - T_t)^2]^{-0,5} \cdot 100 \} \quad (16),$$

где R_t и T_t — проценты растворившегося вещества в референтном и тестируемом образцах соответственно,

n — число временных точек.

Значение f_2 варьирует от 0 до 100; чем оно выше, тем ближе профили растворения. Согласно рекомендациям FDA, профили считаются сходными, если $f_2 \geq 50$. По экспериментальным данным (5, 10, 15, 20, 30 и 40 мин) значение f_2 составило 75,2, что существенно выше порогового значения 50. Это свидетельствует о том, что профили растворения можно считать сходными по

степени высвобождения, однако механоактивированный образец имеет выраженные кинетические преимущества, проявляющиеся в сокращении времени достижения плато и снижении вариабельности. Продemonстрированные преимущества активированного порошка субстанции лакосамид могут быть использованы при создании лекарственных форм немедленного высвобождения, где ускорение растворения потенциально сокращает $t_{\max}$ *in vivo* и обеспечивает более быстрое наступление фармакологического эффекта [167].

Результаты теста сравнительной кинетики растворения *in vitro* подтвердили данные, полученные методом LALLS (раздел 3.4.1): механоактивация не изменяет степень растворимости лакосамида, но существенно ускоряет начальную фазу растворения и повышает воспроизводимость результатов. Совокупное действие выявленных процессов (накопления дефектов, частичная аморфизация и уменьшение размера частиц) приводит к формированию улучшенного биофармацевтического профиля субстанции, что в конечном счёте может обеспечивать повышение её пероральной биодоступности.

3.4.3. Оценка биологической активности методом *Spirotox*

С целью оценки биологического эффекта механоактивации порошка лакосамида был проведён биотест с использованием инфузорий *Spirostomum ambigua*, культивируемых в 1% водных растворах образцов субстанции Lcs до и после полного цикла ВМВ длительностью 90 минут. На рисунке 34 представлена зависимость «время жизни клеток (t_L , с) — температура (T , K)».

Для количественного анализа экспериментальных данных была выполнена линеаризация результатов в координатах Аррениуса $\ln(1/t_L) = f(1/T)$ (вставка на рисунке 34). Такой подход позволяет интерпретировать гибель

клеток как термозависимый процесс, описываемый кинетикой первого порядка, где величина $1/tL$ выступает аналогом скорости реакции. Наклон прямой в координатах Аррениуса используется для расчёта энергии активации ($^{каж}E_a$), которая отражает энергетический барьер, необходимый для реализации гибели клетки [168]. Полученные значения $^{каж}E_a$ могут быть интерпретированы как характеристика чувствительности биосенсора к действию исследуемой субстанции: чем выше $^{каж}E_a$, тем меньше выражен прямой токсический эффект, и наоборот.

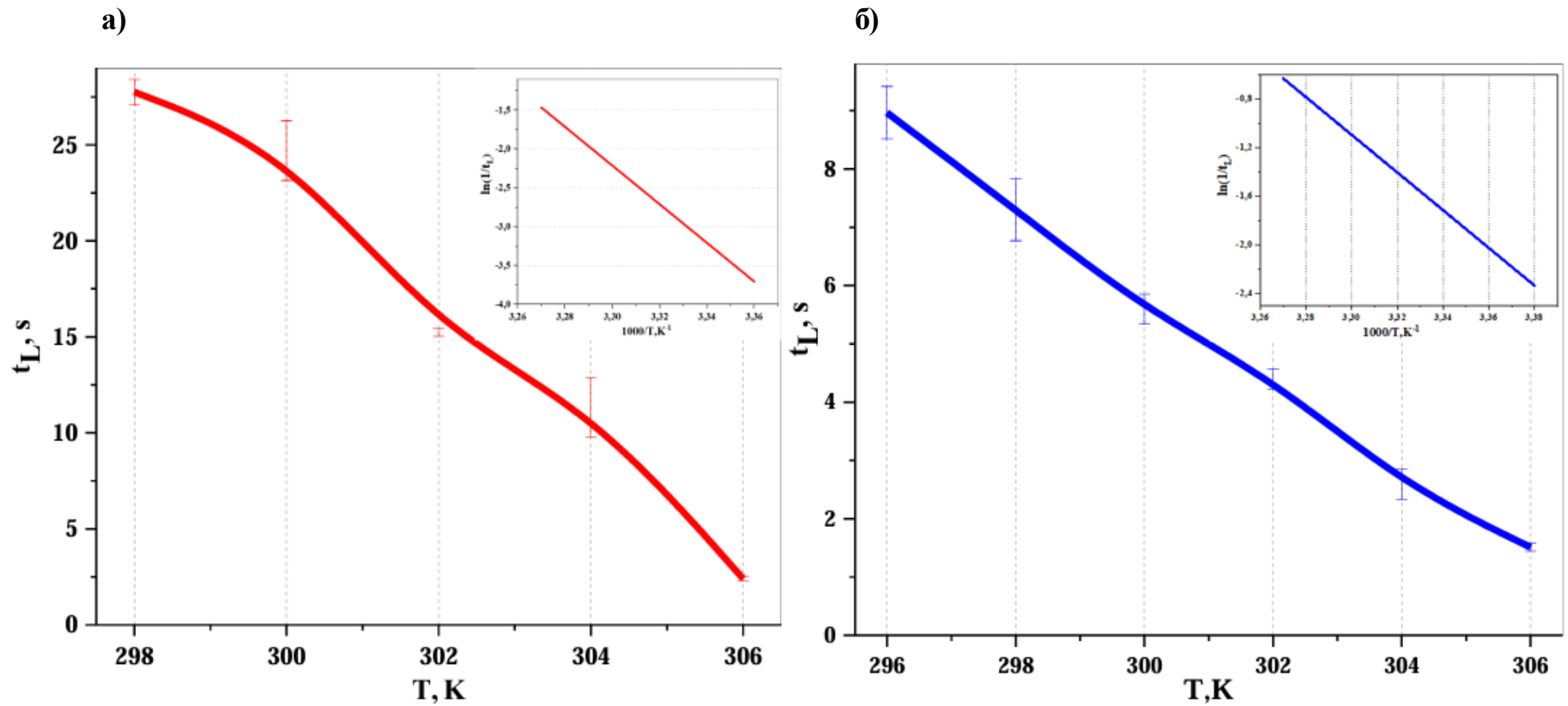


Рисунок 34. Зависимость продолжительности жизни тест-культуры *Sp. Ambiguus* от температуры в 0,5% водных растворах LCS: а) $t_{\text{BMV}}=0$ мин, б) после цикла высокоинтенсивного механического воздействия ($t_{\text{BMV}}=90$ мин)

Установлено, что механоактивированный образец порошка лакосамида ($t_{\text{ВМВ}} = 90$ мин) обладает более выраженной биологической активностью по сравнению с исходной субстанцией, что подтверждается снижением значений $^{\text{каж}}E_a$, и свидетельствует об облегчении энергетического барьера для реализации клеточной гибели (Таблица 11).

Таблица 11. Значения $^{\text{каж}}E_a$ стадии лиганд-индуцируемой гибели *Sr. ambigua* для водных растворов Lcs с различным временем ВМВ ($n=5$)

Время высокоинтенсивного механического воздействия, мин	$^{\text{каж}}E_a \pm \text{SD}$, кДж·моль ⁻¹
0	207±1,5
90	129±0,5

Снижение энергии активации ($^{\text{каж}}E_a$), зафиксированное в процессе механоактивации, отражает повышение реакционной способности субстанции. Этот эффект связан с комплексом структурных преобразований, которые изменяют термодинамическое и кинетическое поведение вещества. В биотесте *Spirotox* данные изменения проявляются в уменьшении энергетического барьера клеточного ответа, что выражается в сокращении времени жизни инфузорий и снижении значений $^{\text{каж}}E_a$. Более низкие значения E_a указывают на меньшую энергоёмкость запуска процесса клеточной гибели и, соответственно, более выраженное биологическое действие [169].

Исследование растворения в воде и результаты *Spirotox*-теста экспериментальных образцов Lcs показали особенность его водных растворов в наблюдаемой зависимости параметров – времени и скорости растворения, а также энергии активации ($^{\text{каж}}E_a$, кДж·моль⁻¹) клеточных переходов и времени ВМВ (Рисунок 35).

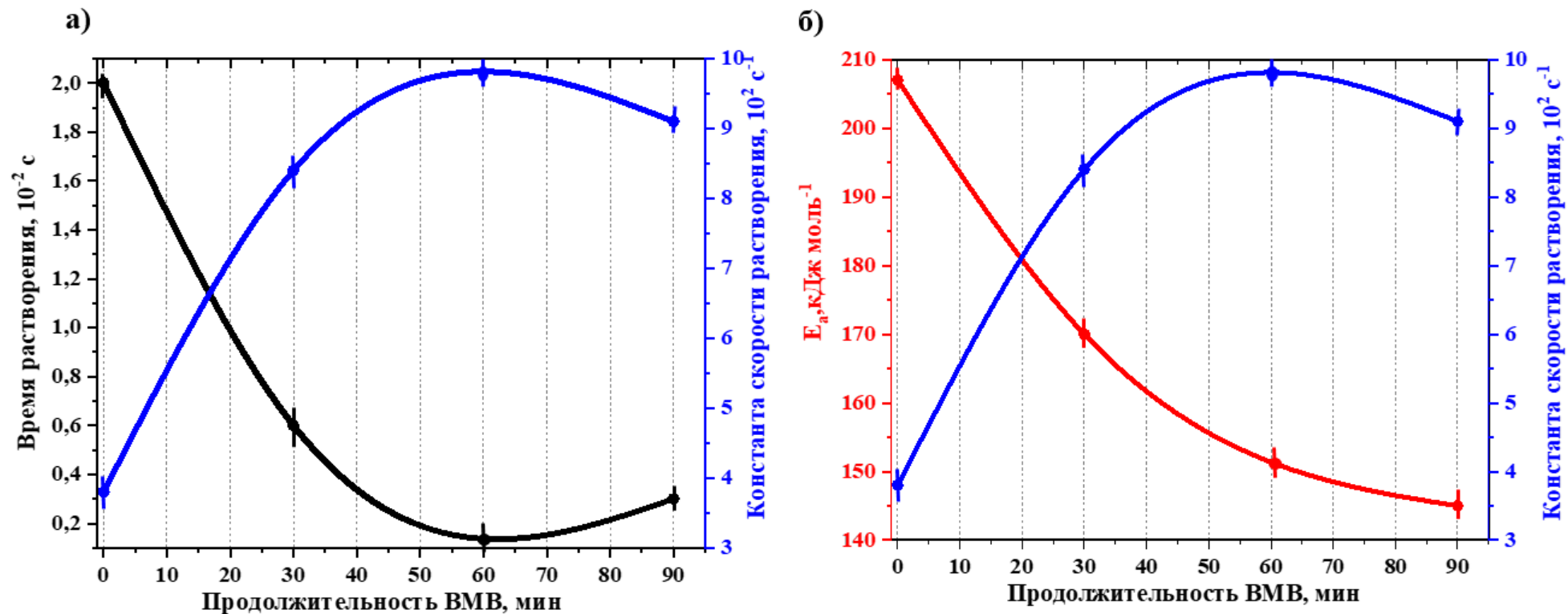


Рисунок 35. 2D-зависимости параметров растворения в воде и гибели сенсора *Sr. ambigua* в 0,5% водных растворах МА образцов Lcs: а) время растворения и константа скорости растворения; б) значения $E_a^{\text{каж}}$, кДж·моль $^{-1}$ и константа скорости растворения в воде

Точка перегиба при $t \sim 20$ мин, указывающая на равновесное время ВМВ (t_{eqv}), равновесное растворение (d_{eqv}) и активацию стадии гибели клеточного сенсора, соответствует пределу текучести механических свойств ТТ и переходу к этапу механоактивации по данным диаграммы « $T, ^\circ C - t_{ВМВ}$ » (Рисунок 20).

Комплексное исследование показало, что процесс ВМВ оказывает существенное влияние на биофармацевтические характеристики субстанции лакосамида. Результаты исследования кинетики растворения в воде продемонстрировали более чем шестикратное сокращение времени растворения и рост константы скорости процесса, что связано с накоплением дефектов кристаллической решётки, частичной аморфизацией и уменьшением размеров частиц. Сравнительный тест кинетики растворения *in vitro* в условиях, имитирующих желудочный сок (0,1 М HCl, pH 1,2), подтвердил, что оба образца достигают полной степени высвобождения, однако механоактивированный образец демонстрирует выраженные кинетические преимущества: более быстрое достижение плато, низкую вариабельность результатов $f_2=75,2$, что свидетельствует о сходстве профилей при ускоренном растворении. Дополнительно, результаты *Spirotox*-теста показали снижение наблюдаемой энергии активации клеточной гибели, что отражает понижение энергетического барьера и интерпретируется как возрастание биологической активности субстанции после механоактивации.

В совокупности полученные данные указывают, что механоактивация приводит к формированию улучшенного биофармацевтического профиля лакосамида: ускоряется переход в растворимую форму, повышается вероятность быстрой абсорбции в желудочно-кишечном тракте и усиливается биологическая активность, что открывает перспективы для использования активированной субстанции в разработке лекарственных форм с немедленным высвобождением и потенциальным сокращением t_{max} *in vivo*.

3.4. Кинетические исследования в нагруженном образце лакосамида

Механоактивация порошка лакосамида привела к накоплению значительных запасов внутренней энергии, реализующихся через образование дефектов и частичную аморфизацию структуры. Эти состояния являются метастабильными и постепенно релаксируют при хранении, что может отражаться в изменении морфологических, дисперсных и спектроскопических характеристик. Для фармацевтических субстанций подобные процессы имеют особую актуальность, поскольку устойчивость активированных форм напрямую определяет воспроизводимость технологических процессов ВМВ, стабильность лекарственных препаратов в условиях хранения и, в конечном итоге, их терапевтическую эффективность. Именно поэтому проведение кинетических исследований, направленных на отслеживание эволюции свойств механоактивированного лакосамида, позволяет дать практическую оценку стабильности и перспективности применения активированной субстанции в фармацевтической разработке [66, 149].

Наблюдение за кинетическими изменениями экспериментальных образцов Lcs проводилось на протяжении ~20 месяцев с шагом в 10 месяцев по завершении цикла МА. Такой интервал был выбран исходя из необходимости фиксировать долговременные структурные перестройки, характерные для релаксации в твёрдой фазе. Известно, что аморфные и дефектные состояния фармацевтических субстанций являются термодинамически неустойчивыми и постепенно стремятся к более стабильной конфигурации. Этот процесс проявляется в виде медленной релаксации или так называемого «физического старения», которое может продолжаться в течение многих месяцев и даже лет до достижения квазиравновесного состояния [66].

3.5.1. Эволюция дисперсных характеристик гетерогенных и гомогенных растворов лакосамида при длительном хранении

Распределение частиц дисперсной фазы образцов лакосамида по данным статического светорассеяния показало устойчивую эволюцию в течение 20 месяцев хранения (Рисунок 36 а). Во всех случаях сохранялась моодисперсная размерная группа с диаметром частиц порядка $d \sim 110$ мкм, аналогичная значениям, зафиксированным для образца Lcs при $t_{\text{ВМВ}} = 90$ мин. При этом наблюдалась тенденция к дальнейшей моодисперсности и увеличению объёмной доли частиц в дисперсионной среде, что отражает стабилизацию состояния системы.

Согласно современным представлениям, твёрдое тело, подвергнутое воздействию за пределами упругой деформации, находится в состоянии многоуровневой, самоорганизующейся неравновесной системы, где реализуются процессы перераспределения энергии между электронными, дефектными и межфазными подсистемами [170]. При этом эволюция дисперсных характеристик может быть рассмотрена в рамках концепции долговечности твёрдых тел Журкова. Согласно данной модели, прочность и разрушение вещества носят вероятностный и временной характер, а долговечность (τ) определяется соотношением:

$$\tau(\sigma, T) = \tau_0 \exp\left(\frac{U_0 - \gamma\sigma}{kT}\right) \quad (17),$$

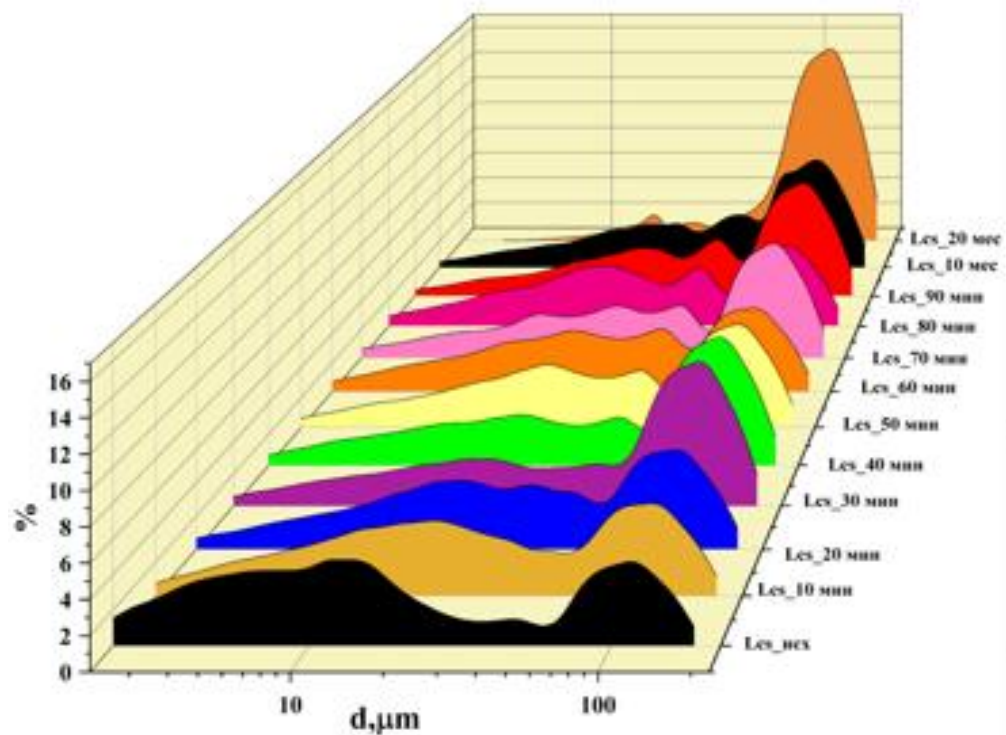
где $\tau_0 \sim 10^{-13}$ с соответствует периоду тепловых колебаний атомов,

U_0 — энергия активации разрушения; σ — приложенное напряжение,

γ — материалозависимый параметр прочности,

kT — энергия тепловых флуктуаций [171].

а)



б)

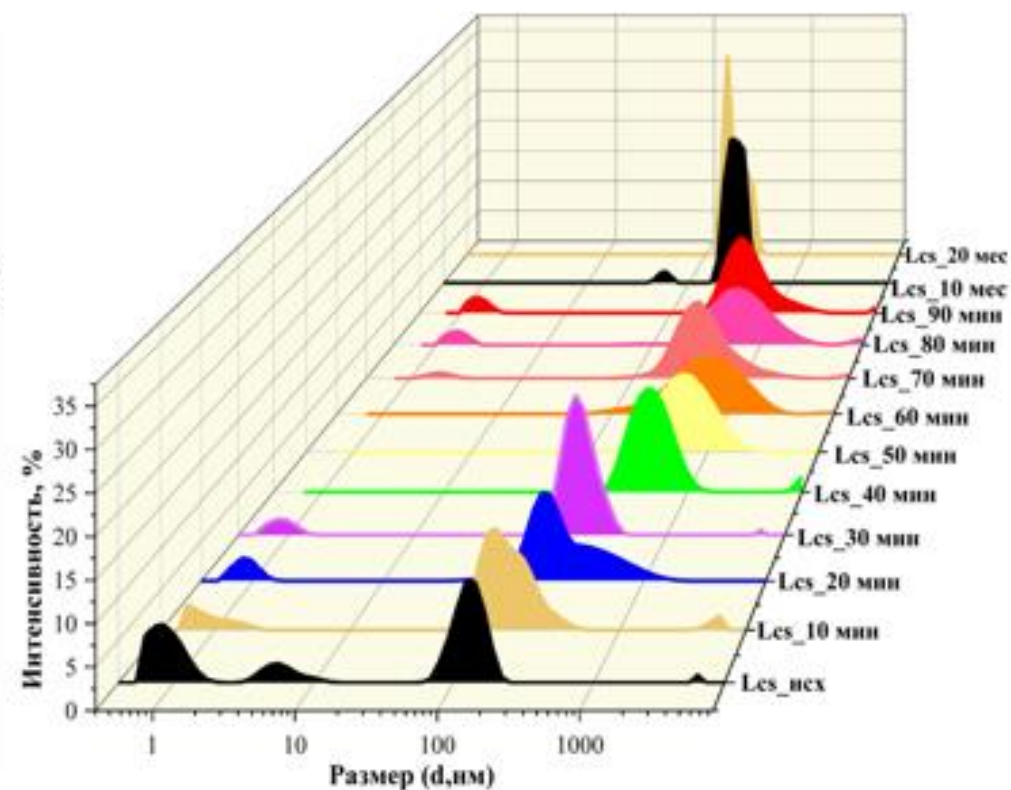


Рисунок 36. Эволюция дисперсных свойств гетерогенных (а) и гомогенных растворов (б) растворов экспериментальных образцов лакосамида по данным метода статического (а) и динамического (б) рассеяния света на протяжении 20 месяцев наблюдения

С позиций этой концепции, разрушение и релаксация в процессе механоактивации представляют собой пространственно-временной кинетический процесс, включающий как энергию тепловых флуктуаций, инициирующих разрушение (эндотермический вклад, $\Delta H > 0$), так и релаксацию энергии, накопленной в дефектных состояниях (экзотермический вклад, $\Delta H < 0$). Высокоэнергетические состояния, индуцированные ВМВ, снижают энергетический барьер разрушения (U_0), в результате чего система демонстрирует постепенное изменение дисперсных характеристик во времени. Наблюдаемое уменьшение дисперсности и рост интенсивности рассеяния спустя 10 и 20 месяцев отражают долговременную релаксацию запасённой энергии и необратимость функциональных изменений в электронной подсистеме, кристаллической решётке и межфазных границах.

Аналогичные тенденции прослеживаются и в коллоидных растворах экспериментальных образцов (Рисунок 36 б). Распределение частиц по интенсивности рассеянного света (I , %) спустя 10 и 20 месяцев после завершения цикла механоактивации демонстрирует уменьшение дисперсности и рост доли рассеянного света по сравнению с образцами на начальных стадиях обработки. Это указывает на укрупнение частиц и их агрегацию в процессе длительной релаксации, что согласуется с концепцией Журкова о временной природе прочности и с представлениями о кинетике стабилизации аморфных фаз [149].

Таким образом, результаты анализа дисперсных характеристик показывают, что механоактивированные образцы лаксамида обладают метастабильной природой: их дисперсные свойства продолжают эволюционировать в течение длительного времени, отражая сочетание процессов разрушения и релаксации энергии, индуцированных механическим воздействием.

3.5.2. Хемометрический анализ кинетической устойчивости экспериментальных образцов лакосамида по данным ИК-Фурье спектроскопии

ИК-Фурье спектроскопия является одним из ключевых методов для изучения структурных изменений фармацевтических субстанций. Однако традиционный анализ спектров затруднён из-за наложения полос и уширения сигналов, что снижает чувствительность к тонким структурным модификациям. Для решения этой задачи был применён хемометрический подход – метод главных компонент (МГК), обеспечивающий выделение скрытых корреляций и визуализацию динамики изменения структуры образцов во времени [172].

Исходная матрица данных включала более 3000 значений волновых чисел (cm^{-1}), зарегистрированных для 10 образцов субстанции лакосамида с различной длительностью механического воздействия. Оптимальное количество главных компонент определяли по положению излома на графике собственных значений (scree plot), который располагался между второй и третьей компонентой (Рисунок 37). Такой подход широко применяется в хемометрии, так как позволяет выделить минимальное число компонент, объясняющих основную часть дисперсии исходных данных, при этом отбрасывая вклад случайного шума [172].

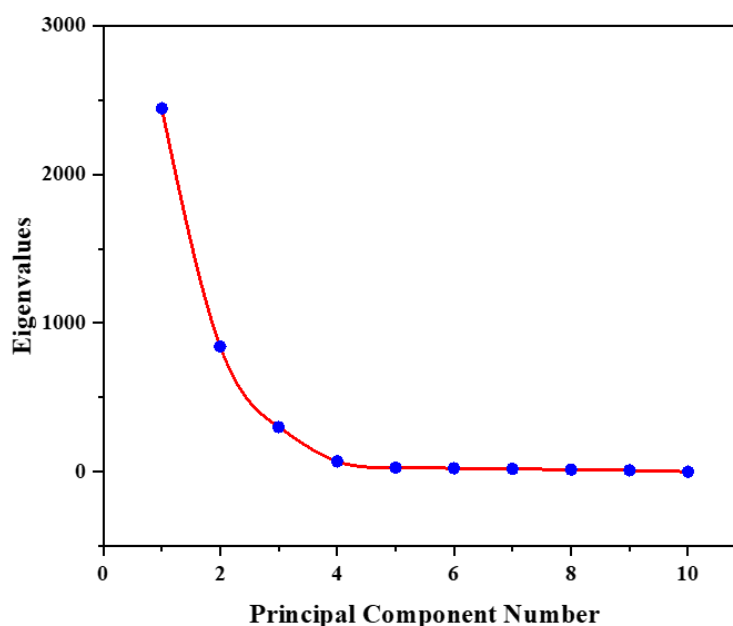


Рисунок 37. Зависимость собственных значений (Eigenvalues) от номера ГК (Number PC)

В соответствии с этим для последующего анализа была выбрана двумерная модель, обеспечившая наглядную визуализацию результатов (Рисунок 38). В результате анализа было установлено, что первая главная компонента (PC1) описывает 65,09 % общей дисперсии, а вторая (PC2) — ещё 20,62 %. Совокупный вклад первых двух компонент превышает 85%, что обеспечивает возможность достоверной интерпретации распределения образцов в двумерном пространстве PC1–PC2. Таким образом, визуализация на плоскости первых двух компонент отражает основные тенденции структурной эволюции образцов лакосамида при механическом воздействии и последующем хранении.

Визуализации результатов кинетической прочности экспериментальных образцов, полученная при обработке ИК-Фурье спектров методом главных компонент (МГК) продемонстрировала чёткую кластеризацию по стадиям механического воздействия и длительности последующего хранения (Рисунок 37). Образцы группируются по отдельным областям на расстояниях Махаланобиса $\geq 3\sigma$: группа I (жёлтая зона) включает исходный образец Lcs и образец с $t_{\text{ВМВ}}=30$ мин; группа II (зелёная зона) включает образцы $t_{\text{ВМВ}}=20$ мин и 40 мин; группа III (синяя зона) включает образцы $t_{\text{ВМВ}}=10$ мин, 50 мин и 60 мин; IV группа (красная зона) в центральной части диаграммы включает образцы после 70, 80, 90 минут ВМВ, а также образцы, релаксирующие в течение 10 и 20 месяцев. Это указывает на то, что длительная релаксация в условиях хранения приводит к стабилизации структурных характеристик, аналогичных состоянию вещества на поздних стадиях механической активации.

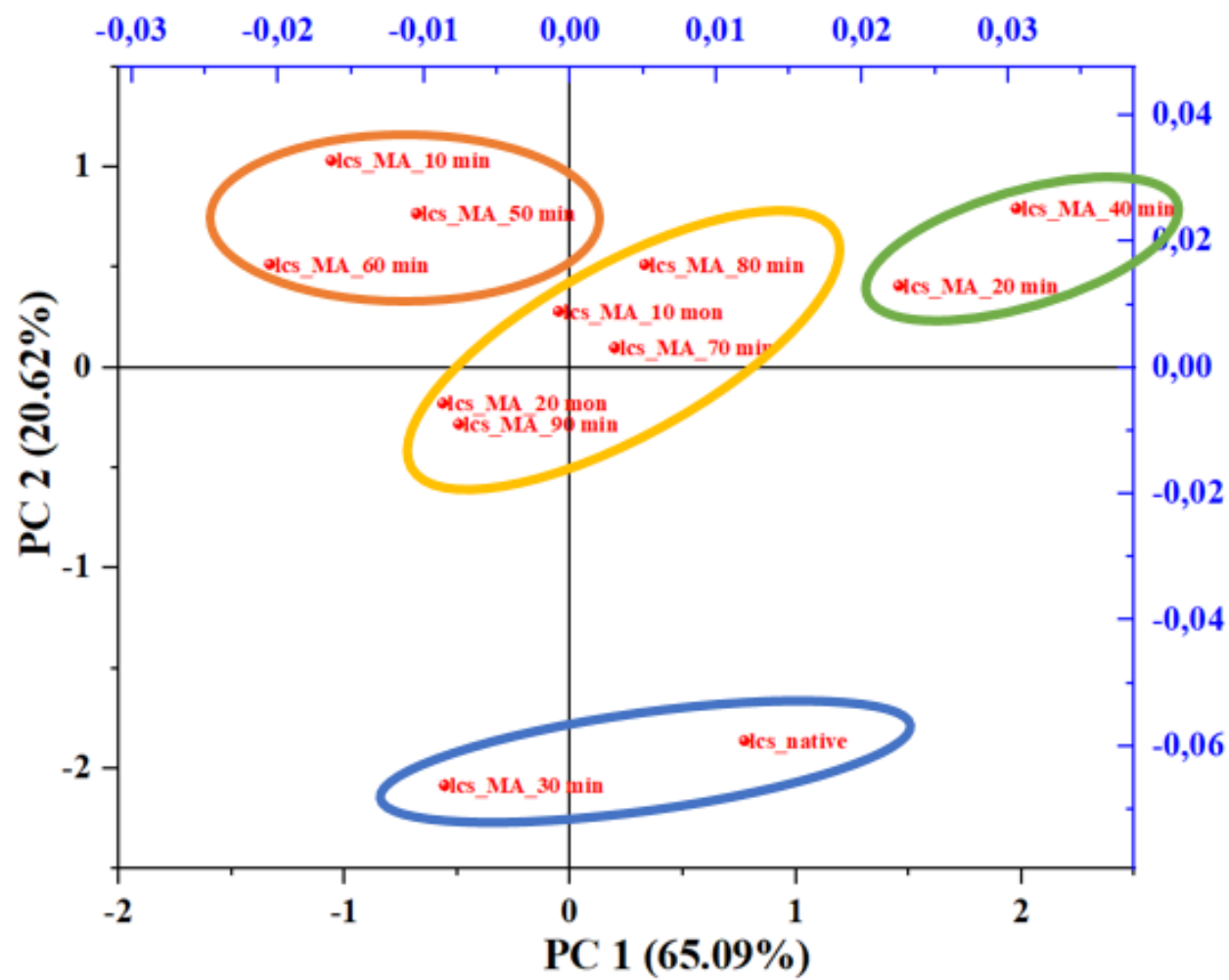


Рисунок 38. 2D–визуализация ИК-спектров экспериментальных образцов Lcs методом главных компонент

Математический анализ матрицы нагрузок, рассчитанной в рамках метода главных компонент (МГК), позволяет количественно оценить вклад отдельных переменных исходного спектрального массива в формирование новых координатных осей (PC1, PC2). Таким образом, матрица нагрузок отражает, какие диапазоны волновых чисел оказывают наибольшее влияние на разделение образцов и образование структурных кластеров (Рисунок 38).

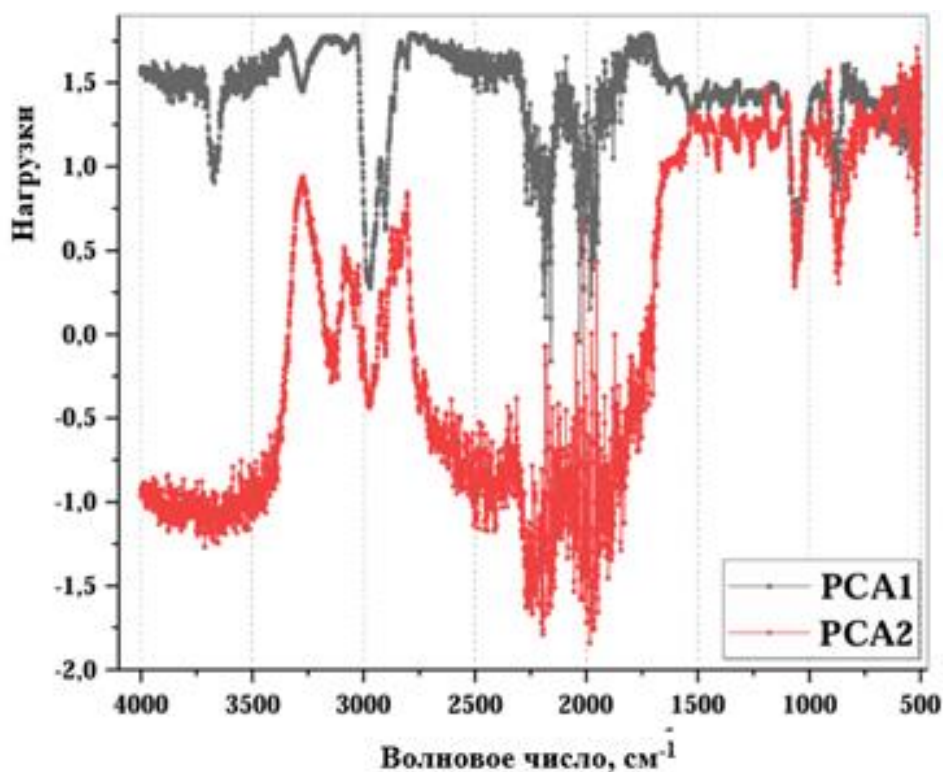


Рисунок 39. Матрица нагрузок главных компонент (PC1 и PC2), отражающая вклад отдельных диапазонов волновых чисел в формирование модели МГК

Весь спектральный диапазон ИК-поглощения (4000–500 cm^{-1}) содержит информативные переменные, которые вносят значимый вклад в разделение кластеров исследуемых выборок в пространстве главных компонент. В данном случае обе компоненты (PC1 и PC2) имеют ненулевые значения по всему диапазону, что указывает на комплексный характер структурных перестроек, происходящих в субстанции лакосамида в процессе механоактивации и последующего хранения. Наибольшие различия были зафиксированы в области волновых чисел около 3700 cm^{-1} , а также в диапазонах 2900 – 3000 cm^{-1} и 1750 –

2250 cm^{-1} , что соответствует колебаниям связей N–H, O–H, C=O, C–N (Приложение Г). Таким образом, анализ нагрузок главных компонент подтверждает, что наиболее значимые структурные изменения происходят в областях, отвечающих за водородное связывание и за состояние полярных функциональных групп (C=O, C–N, O–H, N–H). Эти наблюдения согласуются с представлениями о ключевой роли водородных взаимодействий и полярных связей в механизмах аморфизации и релаксации фармацевтических субстанций [66].

Кинетические исследования показали, что механоактивированный порошок субстанции лакосамид сохраняет метастабильную природу при длительном хранении. Дисперсный анализ выявил постепенную релаксацию дефектных состояний, сопровождающуюся укрупнением частиц и увеличением доли рассеянного света. Хемометрический анализ ИК-спектров методом главных компонент подтвердил эту тенденцию: образцы после 10–20 месяцев хранения кластеризуются совместно с образцами, подвергнутыми ВМВ более 70 мин, что свидетельствует о закреплении дефектного состояния вещества. Таким образом, механическая активация инициирует долговременные процессы релаксации, которые необходимо учитывать при прогнозировании стабильности фармацевтической субстанции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе разработаны методические подходы к проведению цикла механической активации субстанции на примере противоэпилептического лакосамида с оптимизацией параметров цикла механического нагружения. Изучены зоны деформационного напряжения материала, что позволяет зафиксировать переход в область необратимых изменений структуры ТТ (пластической деформации) и начало процесса механоактивации, а также установить оптимальное время цикла механоактивации. Повышение реакционной способности Lcs может быть объяснено возникновением и накоплением дефектов, выступающих каталитически активными центрами при неизменности фазы лакосамида по данным РПД. Структурные изменения, сопровождаемые накоплением дефектов, как результат МА, влекут за собой значительные изменения биофармацевтических свойств Lcs: увеличение скорости растворения в воде и в среде, имитирующей ЖКТ. Длительные исследования кинетической прочности демонстрирует необратимость изменения свойств МА порошка Lcs и продолжение пространственно-временного кинетического процесса падения долговечности (по С.Н. Журкову). Результаты диссертационного исследования позволяют расширить область применения известных лекарственных веществ с модифицированными физико-химическими и биофармацевтическими свойствами, в условиях подходов «зеленой» химии.

ВЫВОДЫ

1. Разработан оригинальный подход направленной модификации структуры порошка лекарственной субстанции на примере лакосамида с определением *in situ* физико-химических и биофармацевтических свойств полученного материала с помощью дисперсных, оптических и биофармацевтических методов.

2. В рамках разработки способа и оптимизации процесса МА лакосамида рекомендованы этапы выполнения активации и технические параметры применяемого оборудования, требующие обязательного выполнения для достижения эффекта направленного изменения свойств АФИ.

3. Исследован феномен дисперсности системы механоактивированного лакосамида и установлен эффект влияния противоположных факторов — диспергирования ТТ и уменьшения дисперсности, движущей силой которого является стремление системы уменьшить ΔG_s .

4. Продемонстрированы значительные изменения морфологии поверхностного слоя экспериментальных образцов Lcs на разных этапах МА: от игольчатых друз при $d=30\text{мкм}-50\text{мкм}$ до стеклообразного твердого тела сцементированных частиц. Доказано присутствие фазы лакосамида во всех экспериментальных образцах, его моноклинной кристаллической решетки и структурные объемные изменения по наблюдаемым изменениям рефлексов дифрактограмм. Методом ИК-Фурье установлены области $3500-4000\text{ см}^{-1}$, $2250-1750\text{ см}^{-1}$, $750-500\text{ см}^{-1}$, соответствующие структурным изменениям лакосамида.

5. Методом лазерной дифракции установлено увеличение в 2,4 раза скорости растворения в воде МА порошка Lcs; исходя из значений констант скорости растворения экспериментальных образцов Lcs стало возможным предположить 20-кратное увеличение плотности дислокаций в механоактивированном образце по завершении цикла. Результаты теста СКР наглядно свидетельствуют об изменении профиля растворения МА лакосамида в

моделируемой среде желудочного сока, следовательно, улучшении его фармакокинетических характеристик. Снижение $^{каж}E_a$, кДж/моль в 1,6 раза по данным Spirotox-метода дает биофармацевтические преимущества МА образцу противозепилептического лакосамида.

6. Кинетические исследования прочности (по С.Н. Журову) экспериментальных образцов Lcs на протяжении ~20 месяцев наблюдения демонстрируют необратимость изменения дисперсных, оптических свойств и продолжение пространственно-временного кинетического процесса падения свойств долговечности.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

2D-DLS – Two-dimensional dynamic backscattering, Метод двумерного диффузного отражения света

BCS – Biopharmaceutics Classification System

C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови

DLS – Dynamic Light Scattering

DRE – drug-resistant epilepsy, фармакорезистентная эпилепсия

FDA – Food and Drug Administration

ICDD – International Centre for Diffraction Data

ILAE – International League Against Epilepsy, Международная противоэпилептическая лига

in silico – исследования, выполняемые с использованием компьютерного моделирования и вычислительных методов

in situ – первоначальное (первичное, без перемещения) место проведения экспериментов

in vitro – исследования, выполняемые в искусственных условиях вне организма

kcps – kilo counts per second

LALLS – Low-angle laser light scattering

Lcs – lacosamide, лакосамид

LO – Laser Obscuration

PC – Principal Component

PDI – polydispersion index, индекс полидисперсности

RSD – Relative Standard Deviation, относительное стандартное отклонение

SLS – Static Light Scattering

SSA – Specific Surface Area, удельная поверхность

АФИ – активная фармацевтическая субстанция

ВЛМ – высокоскоростная лабораторная мельница

ВМВ – высокоинтенсивное механическое воздействие

ДЛФО-теория – теория Дерягина–Ландау–Верви–Овербека

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИК-НПВО – инфракрасная спектроскопия нарушенного полного внутреннего отражения

КДО – когерентно-дифрагирующие области

КР – кристаллическая решётка

ЛЗ – лазерное затемнение

МА – механоактивация

МГК – метод главных компонент

МФХ – механофлуорохромизм

ОМ – оптическая микроскопия

ПД – пластическая деформация

ПЭП – противоэпилептические препараты

ПЭТ – противоэпилептическая терапия

РПД – рентгеновская порошковая дифрактометрия

СЭМ – сканирующая электронная микроскопия

ТСКР – тест сравнительной кинетики растворения

ТТ – твёрдое тело

УФ-ВИД – ультрафиолетово-видимая спектроскопия

^{каж}**E_a** – кажущаяся энергия активации

G_s – свободная поверхностная энергия

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Drews, J. Drug discovery: a historical perspective / J. Drews // *Science*. – 2000. – V. 287, № 5460. – P. 1960–1964. DOI: 10.1126/science.287.5460.1960.
2. Kubinyi, H. Drug research: myths, hype and reality / H. Kubinyi // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2003. – V. 2, № 8. – P. 665–668. DOI: 10.1038/nrd1156.
3. Wei, G. Structure and dynamics in drug discovery / G. Wei, J.A. McCammon // *Drug Discovery*. – 2024. – V. 1. – P. 1. DOI: 10.1038/s44386-024-00001-2.
4. Ghosh, S. Structure-based virtual screening of chemical libraries for drug discovery / S. Ghosh, A. Nie, J. An, Z. Huang // *Curr. Opin. Chem. Biol.* – 2006. – V. 10, № 3. – P. 194–202. DOI: 10.1016/j.cbpa.2006.04.002.
5. Schneider, P. Rethinking drug design in the artificial intelligence era / P. Schneider, W.P. Walters, A.T. Plowright, N. Sieroka, J. Listgarten, R.A. Goodnow Jr., et al. // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2020. – V. 19, № 5. – P. 353–364. DOI: 10.1038/s41573-019-0050-3.
6. Chen, H. The rise of deep learning in drug discovery / H. Chen, O. Engkvist, Y. Wang, M. Olivecrona, T. Blaschke // *Drug Discov. Today*. – 2018. – V. 23, № 6. – P. 1241–1250. DOI: 10.1016/j.drudis.2018.01.039.
7. Shakour, N. Biomimetic synthesis of biologically active natural products: an updated review / N. Shakour, M. Mohadeszadeh, M. Iranshahi // *Mini Rev. Med. Chem.* – 2024. – V. 24, № 1. – P. 3–25. DOI: 10.2174/1389557523666230417083143.
8. Peng, T.T. Cytisine-pterocarpan-derived compounds: biomimetic synthesis and apoptosis-inducing activity in human breast cancer cells / T.T. Peng, X.R. Sun, R.H. Liu, L.X. Hua, D.P. Cheng, B. Mao, X.N. Li // *Molecules*. – 2018. – V. 23, № 12. – P. 3059. DOI: 10.3390/molecules23123059.
9. Caplin, J.D. Microfluidic organ-on-a-chip technology for advancement of drug development and toxicology / J.D. Caplin, N.G. Granados, M.R. James, R. Montazami, N. Hashemi // *Adv. Healthc. Mater.* – 2015. – V. 4, № 10. – P. 1426–1450. DOI: 10.1002/adhm.201500040.

10. Salunke, S. Oral drug delivery strategies for development of poorly water-soluble drugs in paediatric patient population / S. Salunke, F. O'Brien, D. Cheng Thiam Tan, D. Harris, M.C. Math, T. Ariën, S. Klein, C. Timpe; European Paediatric Formulation Initiative (EuPFI) // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2022. – V. 190. – P. 114507. – DOI: 10.1016/j.addr.2022.114507.

11. Donkers, J.M. Gut-on-a-Chip research for drug development: implications of chip design on preclinical oral bioavailability or intestinal disease studies / J.M. Donkers, J.I. van der Vaart, E. van de Steeg // *Biomimetics (Basel)*. – 2023. – V. 8, № 2. – P. 226. – DOI: 10.3390/biomimetics8020226.

12. Lipinski, C.A. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings / C.A. Lipinski, F. Lombardo, B.W. Dominy, P.J. Feeney // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2001. – V. 46, № 1–3. – P. 3–26.

13. Pushpakom, S. Drug repurposing: progress, challenges and recommendations / S. Pushpakom, F. Iorio, P.A. Eyers, K.J. Escott, S. Hopper, A. Wells, et al. // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2019. – V. 18, № 1. – P. 41–58. DOI: 10.1038/nrd.2018.168.

14. Guillemard, L. Late-stage C–H functionalization offers new opportunities in drug discovery / L. Guillemard, N. Kaplaneris, L. Ackermann, M.J. Johansson // *Nat. Rev. Chem.* – 2021. – V. 5, N 8. – P. 522–545. – DOI: 10.1038/s41570-021-00300-6.

15. Rautio, J. The expanding role of prodrugs in contemporary drug design and development / J. Rautio, N.A. Meanwell, L. Di, M.J. Hageman // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2018. – V. 17, № 8. – P. 559–587.

16. Tran, P.H.L. Nano-sized solid dispersions for improving the bioavailability of poorly water-soluble drugs / P.H.L. Tran, T.T.D. Tran // *Curr. Pharm. Des.* – 2020. – V. 26, № 38. – P. 4917–4924. DOI: 10.2174/1381612826666200701134135.

17. Yousaf, A.M. Enhanced oral bioavailability of fenofibrate using polymeric nanoparticulated systems: physicochemical characterization and in vivo investigation / A.M. Yousaf, D. Kim, Y. Oh, C.S. Yong, J.O. Kim, H. Choi // *Int. J. Nanomedicine*. – 2015. – V. 10(1). – P. 1819–1830. DOI: 10.2147/IJN.S78895.

18. Macedo, L.d.O. Drug nanocrystals in oral absorption: factors that influence pharmacokinetics / L.d.O. Macedo, J.F. Masiero, N.A. Bou-Chacra // *Pharmaceutics*. – 2024. – V. 16. – P. 1141. DOI: 10.3390/pharmaceutics16091141.

19. Kuminek, G. Cocrystals to facilitate delivery of poorly soluble compounds beyond-rule-of-5 / G. Kuminek, F. Cao, A. Bahia de Oliveira da Rocha, S. Gonçalves Cardoso, N. Rodríguez-Hornedo // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2016. – V. 101. – P. 143–166. DOI: 10.1016/j.addr.2016.04.022.

20. Kumar Bandaru, R. Recent advances in pharmaceutical cocrystals: from bench to market / R. Kumar Bandaru, S.R. Rout, G. Kenguva, B. Gorain, N.A. Alhakamy, P. Kesharwani, R. Dandela // *Front. Pharmacol.* – 2021. – V. 12. P. 780582. DOI: 10.3389/fphar.2021.780582.

21. Baghel, S. Polymeric amorphous solid dispersions: a review of amorphization, crystallization, stabilization, solid-state characterization, and aqueous solubilization of BCS class II drugs / S. Baghel, H. Cathcart, N.J. O'Reilly // *J. Pharm. Sci.* – 2016. – V. 105, № 9. – P. 2527–2544. DOI: 10.1016/j.xphs.2015.10.008.

22. Moseson, D.E. Trends in amorphous solid dispersion drug products approved by the U.S. Food and Drug Administration between 2012 and 2023 / D.E. Moseson, T.B. Tran, B. Karunakaran, R. Ambardekar, T.N. Hiew // *Int. J. Pharm. X.* – 2024. – V. 7. – P. 100259. – DOI: 10.1016/j.ijpx.2024.100259.

23. Urakaev, F.Kh. Mechanism and kinetics of mechanochemical processes in comminuting devices: 1. Theory / F.Kh. Urakaev, V.V. Boldyrev // *Thermochim. Acta.* – 2000. – V. 343, № 1–2. – P. 7–14. DOI: 10.1016/S0040-6031(00)00584-3.

24. Brandão, P. Mechanochemistry in drug development: new strategies and applications / P. Brandão et al. // *Mechanochemistry in Drug Development*. – Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, 2023. – Ch. 13. – DOI: 10.1002/9781119745933.ch13.

25. Bhattacharjee, D. Mechanochemical approach towards multi-functionalized 1,2,3-triazoles and anti-seizure drug rufinamide analogs using copper beads / D. Bhattacharjee, I.S. Kovalev, D.S. Kopchuk, M. Rahman, S. Santra, G.V. Zyryanov, et al. // *Molecules*. – 2022. – V. 27. – P. 7784. DOI: 10.3390/molecules27227784.

26. Trask, A.V. Crystal engineering of organic cocrystals by the solid-state grinding approach / A.V. Trask, W. Jones // *Chemical Communications*. – 2005. – № 7. – C. 880–881. DOI: 10.1039/B414391F.

27. Anastas, P.T. *Green Chemistry: Theory and Practice* / P.T. Anastas, J.C. Warner. – Oxford: Oxford Univ. Press, 1998. – 135 c. ISBN: 9780198506980.

28. Stefanache, A. Green chemistry approaches in pharmaceutical synthesis: sustainable methods for drug development / A. Stefanache, A. Marcinschi, G.A. Marin, A.M. Mitran, I.I. Lungu, A.M. Miftode, et al. // *AppliedChem*. – 2025. – V. 5, № 2. – P. 13. DOI: 10.3390/appliedchem5020013.

29. Klasen, M.G. The greening of sitagliptin manufacture / M.G. Klasen // *Green Chemistry Letters and Reviews*. – 2011. – V. 4, № 1. – P. 53–60. DOI: 10.1080/17518253.2010.502941.

30. James, S.L. Mechanochemistry: opportunities for new and cleaner synthesis / S.L. James, C.J. Adams, C. Bolm, D. Braga, P. Collier, T. Friščić, F. Grepioni, K.D. Harris, G. Hyett, W. Jones, A. Krebs, J. Mack, L. Maini, A.G. Orpen, I.P. Parkin, W.C. Shearouse, J.W. Steed, D.C. Waddell // *Chem. Soc. Rev.* – 2012. – V. 41, № 1. – P. 413–447. – DOI: 10.1039/c1cs15171a.

31. Tan, D. Towards medicinal mechanochemistry: evolution of milling from pharmaceutical solid form screening to the synthesis of active pharmaceutical ingredients / D. Tan, L. Loots, T. Friščić // *Green Chem.* – 2016. – V. 18. – P. 5391–5395. DOI: 10.1039/C6GC01163D.

32. Rightmire, N.R. Advances in organometallic synthesis with mechanochemical methods / N.R. Rightmire, T.P. Hanusa // *Dalton Trans.* – 2016. – V. 45. – P. 2352–2362. DOI: 10.1039/C5DT04199C.

33. Braga, D. Mechanochemical preparation of co-crystals / D. Braga, L. Maini, F. Grepioni // *Chem. Soc. Rev.* – 2013. – V. 42, № 18. – P. 7638–7648. – DOI: 10.1039/C3CS60014A.

34. Friščić, T. Real-time and in situ monitoring of mechanochemical reactions / T. Friščić, K. Užarević, I. Halasz // *Nature Chemistry*. – 2013. – V. 5, № 1. – P. 66–73. DOI: 10.1038/nchem.1505.

35. Bolm, C. Mechanochemistry of Gaseous Reactants / C. Bolm, J.G. Hernández // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 2019. – V. 58, № 11. – P. 3285–3299. – DOI: 10.1002/anie.201810902.
36. Ferguson, M. One-pot two-step mechanochemical synthesis: ligand and complex preparation without isolating intermediates / M. Ferguson, N. Giri, X. Huang, D. Apperley, S.L. James // *Green Chem.* – 2014. – V. 16. – № 1374–1382. – DOI: 10.1039/C3GC42141D.
37. Do, J. L. Mechanochemistry: A force of synthesis / J. L. Do, T. Friščić // *ACS Central Science.* – 2017. – V. 3, № 1. – P. 13–19. – DOI: 10.1021/acscentsci.6b00277.
38. Užarević, K. Mechanochemical and solvent-free assembly of metal–organic frameworks / K. Užarević, et al. // *Nat. Protoc.* – 2021. – V. 16. – P. 857–873. DOI: 10.1038/s41596-020-00432-3.
39. Takacs, L. Quicksilver from cinnabar: the first documented mechanochemical reaction? / L. Takacs // *JOM.* – 2000. – V. 52. – P. 12–13.
40. Takacs, L. The historical development of mechanochemistry / L. Takacs // *Chem. Soc. Rev.* – 2013. – V. 42(18). – P. 7649–7659. DOI: 10.1039/c2cs35442j.
41. Болдырев, В. В. Механохимия и механическая активация твердых тел / В. В. Болдырев // *Успехи химии.* – 2006. – Т. 75, № 3. – С. 177–189. – DOI: 10.1070/RC2006v075n03ABEH001205.
42. Wang, G.W. Mechanochemical organic synthesis / G.W. Wang // *Chem. Soc. Rev.* – 2013. – V. 42(18). – P. 7668–7700. DOI: 10.1039/C2CS35426E.
43. Bisht, M.S. Heterarchical modelling of comminution for rotary mills: part I — particle crushing along streamlines / M.S. Bisht, F. Guillard, P. Shelley, et al. // *Granular Matter.* – 2024. – V. 26. – № 88. DOI: 10.1007/s10035-024-01446-y.
44. Parisa Semsari Parapari, M. Breakage process of mineral processing comminution machines – an approach to liberation / P.S. Parapari, M. Parian, J. Rosenkranz // *Advanced Powder Technology.* – 2020. – V. 31(9). – P. 3669–3685. DOI: 10.1016/j.apr.2020.08.005.

45. Kumar, A. Energy-Efficient Advanced Ultrafine Grinding of Particles Using Stirred Mills—A Review / A. Kumar, R.Sahu, S. Kumar // *Energies*. – 2023. – Т. 16(14). – N 5277. DOI: 10.3390/en16145277.
46. Michalchuk, A. A. L. Tribochemistry, mechanical alloying, mechanochemistry: what is in a name? / A. A. L. Michalchuk, E. V. Boldyreva, A. M. Belenguer, F. Emmerling, V. V. Boldyrev // *Frontiers in Chemistry*. – 2021. – V. 9. – P. 685789. – DOI: 10.3389/fchem.2021.685789.
47. Володченко, А.М. Моделирование процесса упругопластической деформации с использованием статической функции напряжения / А.М. Володченко, А.В. Юденков // *Ученые записки: электронный научный журнал Курского государственного университета*. – 2013. – № 4(28). – С. 104–159.
48. Fischer, F. Quantitative determination of activation energies in mechanochemical reactions / F. Fischer, K. J. Wenzel, K. Rademann, F. Emmerling // *Phys. Chem. Chem. Phys.* – 2016. – V. 18, № 33. – С. 23320–23325. – DOI: 10.1039/c6cp04280e.
49. Лапшин, О. В. Механизмы процессов механохимической активации неорганических соединений / О. В. Лапшин, В. В. Болдырев // *Журнал неорганической химии*. – 2021. – Т. 66, № 3. – С. 402–424. – DOI: 10.31857/S0044457X21030119.
50. Григорович, К. В. Физико-химические основы порошковой металлургии / К. В. Григорович, В. П. Барсуков, А. П. Шейко – Москва: Металлургия, 1983. – 276 с.
51. Huang, L.-F. Impact of solid state properties on developability assessment of drug candidates / L.-F. Huang, T.W.-Q. Tong // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2004. – V. 56(3). – P. 321–334. DOI: 10.1016/j.addr.2003.10.007.
52. Baláž, P. Mechanochemistry in nanoscience and minerals engineering / P. Baláž. – Berlin: Springer, 2008. – 413 с. – DOI: 10.1007/978-3-540-74855-7.

53. Molla, R.S. A study on manufacturing of deformed bar (G 60-400W) at Elite Iron and Steel Industries / R.S. Molla. – Technical Report. – International University of Business Agriculture and Technology, 2018. DOI: 10.13140/RG.2.2.24320.33289.

54. Armstrong, R.W. Crystal dislocations / R.W. Armstrong // Crystals. – 2016. – V. 6, N 9. DOI: 10.3390/cryst6010009.

55. Koch, C.C. Structural nanocrystalline materials: an overview / C.C. Koch // Journal of Materials Science. – 2007. – V. 42(5). – P. 1403–1414. DOI: 10.1007/s10853-006-0475-4.

56. Peng, L. Microstructure and texture heterogeneity of a hot-rolled near- α titanium alloy sheet / L. Peng, Y. Sun, S. Zhang, et al. // Materials Characterization. – 2015. – V. 104. – P. 10–15. – DOI: 10.1016/j.matchar.2015.03.026.

57. Клячко, Н. Л. Химическая кинетика твёрдого тела / Н. Л. Клячко. – Москва: Химия, 1978. – 207 с.

58. Iyer, J. Role of crystal disorder and mechanoactivation in solid-state stability of pharmaceuticals / J. Iyer, M. Brunsteiner, D. Modhave, A. Paudel // Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2023. – T. 112, № 6. – С. 1539–1565. – DOI: 10.1016/j.xphs.2023.02.019.

59. Baig, R. B. N. Alternative energy input: mechanochemical, microwave and ultrasound-assisted organic synthesis / R. B. N. Baig, R. S. Varma // Chemical Society Reviews. – 2012. – V. 41, № 4. – P. 1559–1584. – DOI: 10.1039/C1CS15204A.

60. Colombo, I. Drug mechanochemical activation / I. Colombo, G. Grassi, M. Grassi // J. Pharm. Sci. – 2009. – V. 98, N 11. – P. 3961–3986. – DOI: 10.1002/jps.21733.

61. Michalchuk, A. A. L. On the physical processes of mechanochemically induced transformations in molecular solids / A. A. L. Michalchuk // Chem. Commun. – 2024. – V. 60, № 99. – P. 14750–14761. – DOI: 10.1039/D4CC04062G.

62. Varghese, S. Improving the wetting and dissolution of ibuprofen using solventless co-milling / S. Varghese, C. Ghoroi // International Journal of Pharmaceutics. – 2017. – V. 533, № 2. – P. 283–292. – DOI: 10.1016/j.ijpharm.2017.09.041.

63. Nambiar, A. G. Continuous Manufacturing and Molecular Modeling of Pharmaceutical Amorphous Solid Dispersions / A. G. Nambiar, M. Singh, A. R. Mali, D. R. Serrano, R. Kumar, A. M. Healy, A. K. Agrawal, D. Kumar // *AAPS PharmSciTech.* – 2022. – V. 23, № 7. – P. 249. – DOI: 10.1208/s12249-022-02408-4.
64. Macedo, L. de O. Drug nanocrystals in oral absorption: factors that influence pharmacokinetics / L. de O. Macedo, J. F. Masiero, N. A. Bou-Chacra // *Pharmaceutics.* – 2024. – V. 16, No 9. – Article 1141. – DOI: 10.3390/pharmaceutics16091141.
65. Yu, L. X. Understanding pharmaceutical quality by design / L. X. Yu, G. Amidon, M. A. Khan, S. W. Hoag, J. Polli, G. K. Raju, J. Woodcock // *AAPS J.* – 2014. – V. 16, № 4. – P. 771–783. – DOI: 10.1208/s12248-014-9598-3.
66. Hancock, B. C.; Zografi, G. Characteristics and significance of the amorphous state in pharmaceutical systems / B. C. Hancock, G. Zografi // *J. Pharm. Sci.* – 1997. – V. 86, № 1. – P. 1–12. – DOI: 10.1021/js9601896
67. Wu, C. Y. Predicting drug disposition via application of BCS: transport/absorption/elimination interplay and development of a biopharmaceutics drug disposition classification system / C. Y. Wu, L. Z. Benet // *Pharm. Res.* – 2005. – V. 22, № 1. – P. 11–23. – DOI: 10.1007/s11095-004-9004-4.
68. Rabinow, B. E. Nanosuspensions in Drug Delivery / B. E. Rabinow // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2004. – V. 3, N 9. – P. 785–796. – DOI: 10.1038/nrd1494.
69. Sun, Y. Using maximum plasma concentration (C_{max}) to personalize taxane treatment and reduce toxicity / Y. Sun, Y. Cheng, D. L. Hertz // *Cancer Chemotherapy and Pharmacology.* – 2024. – V. 93, № 6. – P. 525–539. – DOI: 10.1007/s00280-024-04677-1.
70. Riva, A. New trends and most promising therapeutic strategies for epilepsy treatment / A. Riva, A. Golda, G. Balagura, E. Amadori, M. S. Vari, G. Piccolo, et al. // *Frontiers in Neurology.* – 2021. – V. 12. – Article 753753. DOI: 10.3389/fneur.2021.753753.
71. Котов, А. С. Фармакорезистентная эпилепсия: руководство для врачей / А. С. Котов, К. В. Фирсов. — Москва: ООО «Издательство Медицинское информационное агентство», 2022. — 160 с. — ISBN 978-5-907098-54-1.

72. Ghosh, S. A comprehensive review of emerging trends and innovative therapies in epilepsy management / S. Ghosh, J. K. Sinha, S. Ghosh, H. Sharma, R. Bhaskar, K. B. Narayanan // *Brain Sciences*. – 2023. – Vol. 13, № 9. – Article 1305. DOI: 10.3390/brainsci13091305.

73. Тадтаева, З. Г. Противозепилептические препараты третьего поколения: механизм действия, фармакокинетика, взаимодействие и применение в детском возрасте / З. Г. Тадтаева, А. Н. Галустян, О. А. Громова, И. С. Сардарян // *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. — 2023. — Т. 15, № 2. — С. 129–137. DOI: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2023.149

74. Rogawski, M.A. The neurobiology of antiepileptic drugs / M.A. Rogawski, W. Löscher // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2004. – V. 5(7). – P. 553–564. DOI: 10.1038/nrn1430.

75. DrugBank [Электронный ресурс]. — URL: <https://go.drugbank.com/>
(дата обращения: 14.05.2025).

76. Пылаева О. А. Эффективность и переносимость препарата лакосамид (Вимпат) в лечении эпилепсии у взрослых (обзор литературы) / О. А. Пылаева, К. Ю. Мухин, М. Б. Миронов // *Русский журнал детской неврологии*. – 2014. – Т. IX, № 4. – С. 59–68.

77. Beyreuther, B. K. Lacosamide: a review of preclinical properties / B. K. Beyreuther, J. Freitag, C. Heers, N. Krebsfänger, U. Scharfenecker, T. Stöhr // *CNS Drug Reviews*. – 2007. – V. 13, № 1. – P. 21–42. – DOI: 10.1111/j.1527-3458.2007.00001.

78. Stöhr, T. Lacosamide, a novel anti-convulsant drug, shows efficacy with a wide safety margin in rodent models for epilepsy / T. Stöhr, H. J. Kupferberg, J. P. Stables, D. Choi, R. H. Harris, H. Kohn, N. Walton, H. S. White // *Epilepsy Research*. – 2007. – V. 74, № 2–3. – P. 147–154. – DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2007.03.004.

79. Vossler D.G., Farkas M.K., Poverennova I., Watanabe M., Conrath P., Dimova S., McClung C., Roebeling R., Williams P., O'Brien T.J. Long-term safety and efficacy of adjunctive lacosamide in the treatment of generalized onset tonic-clonic

seizures: An open-label extension trial // *Epilepsia*. – 2024. – V. 65, № 12. – P. 3488–3500. – DOI: 10.1111/epi.18158.

80. DrugBank. Lacosamide [Электронный ресурс]. — URL: <https://go.drugbank.com/drugs/DB06218> (дата обращения: 15.05.2025).

81. Li, C. Antiepileptic drug combinations for epilepsy: mechanisms, clinical strategies, and future prospects / C. Li, X. Wang, M. Deng, Q. Luo, C. Yang, Z. Gu, S. Lin, Y. Luo, L. Chen, Y. Li, et al. // *Int. J. Mol. Sci.* – 2025. – V. 26. – Article 4035. DOI: 10.3390/ijms26094035.

82. Малышев С.М. Патогенез фармакорезистентной эпилепсии / С.М. Малышев, Т.М. Алексеева, В.А. Хачатрян, М.М. Галагудза // *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. – 2019. – Т. 11, № 1. – С. 79–87. – DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.1.79-87.

83. Perucca, E. The pharmacological treatment of epilepsy in adults / E. Perucca, T. Tomson // *Lancet Neurology*. – 2011. – V. 10(5). – P. 446–456. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70047-3.

84. Kwan, P. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies / P. Kwan, A. Arzimanoglou, A.T. Berg, M.J. Brodie, W.A. Hauser, G. Mathern, S.L. Moshé, E. Perucca, S. Wiebe, J. French // *Epilepsia*. – 2010. – V. 51(6). – P. 1069–1077. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x.

85. Stegler Instruments. LM-250 high-speed laboratory mill [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://stegler.ru/mill.php?ysclid=mfl8qkqjb0511098887> (дата обращения: 15.07.2025).

86. Anton Paar. Small-Angle Light Scattering (SALS) [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://wiki.anton-paar.com/at-de/basics-of-rheology/small-angle-light-scattering-sals/> (дата обращения: 10.08.2025).

87. Fisher, P. Adequacy of laser diffraction for soil particle size analysis / P. Fisher, C. Aumann, K. Chia, N. O'Halloran, S. Chandra // *PLoS One*. – 2017. – № 12(5). – P. e0176510. DOI: 10.1371/journal.pone.0176510.

88. Particle Technology Labs. Dynamic Light Scattering [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://particletechlabs.com/analytical-testing/dynamic-light-scattering/> (дата обращения: 10.08.2025).

89. Danaei, M. Impact of particle size and polydispersity index on the pharmaceutical quality of liposomes / M. Danaei, M. Dehghankhold, S. Ataei, F. Hasanzadeh Davarani, R. Javanmard, A. Dokhani, S. Khorasani, S. Mozafari // *Int. J. Pharm.* – 2018. – V. 553, № 1–2. – P. 312–326. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2018.02.030.

90. Atomika Teknik. Lyra3-30579: руководство / Atomika Teknik. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.atomikateknik.com/uploads/belgeler/lyra3-30579.pdf> (дата обращения: 16.07.2025).

91. Goldstein, J. I. Scanning Electron Microscopy and X-Ray Microanalysis / J. I. Goldstein, D. E. Newbury, J. R. Michael, N. W. M. Ritchie, J. H. J. Scott, D. C. Joy. — 4th ed. — New York: Springer, 2017. — P. 1–15. — ISBN 978-1-4939-6674-5.

92. TESCAN. TESCAN Mira: сканирующий электронный микроскоп [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://tescan.ru/product/skaniruyushchie-elektronnye-mikroskopy/tescan-mira/> (дата обращения: 10.08.2025).

93. Общая фармакопейная статья ОФС.1.2.1.0001 Сканирующая электронная микроскопия / Государственная фармакопея Российской Федерации. 2023. [Электронное издание]. — Режим доступа: <https://rucml.ru/pages/farma> (дата обращения: 10.08.2025).

94. Kaduk, J. A. Powder diffraction / J. A. Kaduk, B. T. M. Willis, H. Toraya, P. Scardi, D. Rafaja, L. Lutterotti, et al. // *Nature Reviews Methods Primers*. – 2021. – V. 1. – Article 77. DOI: 10.1038/s43586-021-00074-7.

95. Montana State University. Bruker D8 Advance [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://physics.montana.edu/ical/about/instrumentation/bruker-d8-advance.html> (дата обращения: 10.08.2025).

96. Cline, J. P. The optics and alignment of the divergent beam laboratory X-ray powder diffractometer and its calibration using NIST standard reference materials / J. P. Cline, M. H. Mendenhall, D. Black, D. Windover, A. Henins // *Journal of Research of the National Institute of Standards and Technology*. – 2015. – V. 120. – P. 173–222. DOI: 10.6028/jres.120.013.

97. Syroeshkin, A. V. New approaches to determining the D/H ratio in aqueous media based on diffuse laser light scattering for promising application in deuterium-depleted water analysis in antitumor therapy / A. V. Syroeshkin, E. V. Uspenskaya, O. V. Levitskaya, E. S. Kuzmina, I. V. Kazimova, H. T. N. Quynh, T. V. Pleteneva // *Sci. Pharm.* – 2024. – V. 92, № 4. – Article 63. DOI: 10.3390/scipharm92040063.

98. Pérez, A. J. A portable dynamic laser speckle system for sensing long-term changes caused by treatments in painting conservation / A. J. Pérez, R. J. González-Peña, R. Braga Jr., Á. Perles, E. Pérez–Marín, F. J. García-Diego // *Sensors*. – 2018. – V. 18. – Article 190. DOI: 10.3390/s18010190.

99. Schnars, U. Digital holography and wavefront sensing / U. Schnars, K. Falldorf, J. Watson, W. Jüptner. — Berlin; Heidelberg: Springer, 2015. — ISBN 978-3-662-44686-3.

100. Yurchenko, S. O. Ion-specific and thermal effects in the stabilization of the gas nanobubble phase in bulk aqueous electrolyte solutions / S. O. Yurchenko, A. V. Shkirin, B. W. Ninham, A. A. Sychev, V. A. Babenko, N. V. Penkov, N. P. Kryuchkov, N. F. Bunkin // *Langmuir*. – 2016. – V. 32. – P. 11245–11255. DOI: 10.1021/acs.langmuir.6b02472.

101. Сыроешкин, А. В. Прогнозирование токсичности группы химических соединений, включающих противотуберкулезные препараты, методом количественной корреляции структура–активность / А. В. Сыроешкин, Н. А. Степанова, П. И. Попов, Балышев А.В., Плетнева Т.В. // *Судебно-медицинская экспертиза*. – 2009. – Т. 52, № 4. – С. 210–217.

102. Uspenskaya, E. Evaluation of poorly soluble drugs' dissolution rate by laser scattering in different water isotopologues / E. Uspenskaya, T. Pleteneva, I. Kazimova, A. Syroeshkin // *Molecules*. – 2021. – V. 26. – Article 601. DOI: 10.3390/molecules26030601.

103. U.S. Food and Drug Administration. Office of Generic Drugs — Office of New Drug Policy [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm> (дата обращения: 15.07.2025).

104. Сыроешкин, А. В. Дормантные формы клеток и споры: кинетическая теория клеточных превращений / А. В. Сыроешкин, Т. Л. Березинская, В. А. Долгополова, Ковалева А.А., Бикетов С.Ф., Плетнева Т.В. // *Исследовано в России: электронный журнал*. – 2001. – № 1204.

105. Makarova, M. P. Features of microelements express determination in medicinal and nonoficinal plants by x-ray-fluorescence analysis / M. P. Makarova, A. V. Syroeshkin, T. V. Maksimova, I. S. Matveeva, T. V. Pleteneva // *Drug development & registration*. – 2019. – V. 8, № 2. – P. 93–97. DOI: 10.33380/2305-2066-2019-8-2-93-97.

106. Li, Q. High-level fusion coupled with Mahalanobis distance weighted (MDW) method for multivariate calibration / Q. Li, Z. Wu, L. Lin, J. Zeng, J. Zhang, H. Yan // *Scientific Reports*. – 2020. – V. 10, № 1. – Article 5478. DOI: 10.1038/s41598-020-62396-y. PMID: 32214179.

107. Варенцов, Е. А. Механоэмиссия и механохимия молекулярных кристаллов органических веществ / Е. А. Варенцов, Ю. А. Хрусталеv // *Успехи химии*. — 1995. — Т. 64, № 8. — С. 834-849.

108. Boldyrev, V. V. Reaktionsursachen in der Tribochemie / V. V. Boldyrev, H. Gerhard // *Zeitschrift für Physikalische Chemie*. — 1979. — V. 19 (10). — P. 353–362. DOI:10.1002/zfch.19790191002

109. Головин, Ю. И. Физико-механические свойства и микромеханизмы локального деформирования материалов с различной зависимостью твёрдости от

глубины отпечатка / Ю. И. Головин, А. И. Тюрин, Э. Г. Асланян, Т. С. Пирожкова, В. М. Васюков // *Физика твёрдого тела*. — 2017. — Т. 59, № 9. — С. 1778–1786.

110. Boldyrev, V. V. Mechanochemistry of solids: Past, present, and prospects / V. V. Boldyrev, K. Tkáčová // *Journal of Materials Synthesis and Processing*. — 2000. — V. 8, № 3–4. — P. 121–132. — DOI: 10.1023/A:1009617200703.

111. Michalchuk, A. A. L. Structural changes and disorder in mechanochemistry / A. A. L. Michalchuk, E. V. Boldyreva // *Acta Crystallographica Section B*. — 2018. — V. 74, № 6. — P. 612–640. — DOI: 10.1107/S2052520618012787.

112. Труфанов, А. Н. Метод релаксации напряжений / А. Н. Труфанов // *Основания, фундаменты и механика грунтов*. — 2012. — № 5. — С. 7–11.

113. Pagola, S. Outstanding advantages, current drawbacks, and significant recent developments in mechanochemistry: A perspective view / S. Pagola, A. G. // *Crystals*. — 2023. — V. 13, № 1. — Article 124. — DOI: 10.3390/cryst13010124.

114. Бурков, П. В. Структурообразование, фазовый состав и свойства композиционных материалов на основе карбида титана: учебное пособие / П. В. Бурков. — Томск: Изд-во Томского политехнического университета, 2011. — 190 с.

115. Иванкина, И. В. Рассмотрение особенностей кривых растяжения полиамидов / И. В. Иванкина, И. Г. Кузнецова, В. В. Коврига // *ВМС. Серия Б*. — 1992. — № 8. — Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/rassmotrenie-osobennostey-krivyyh-rastyazheniya-poliamidov> (дата обращения: 06.08.2025).

116. Callister, W. D. Materials science and engineering: An introduction / W. D. Callister, D. G. Rethwisch. — 10th ed. — Hoboken: Wiley, 2020. — DOI: 10.1002/9781119571303.

117. Rabiei, M. Measurement modulus of elasticity related to the atomic density of planes in unit cell of crystal lattices / M. Rabiei, A. Palevicius, A. Dashti, S. Nasiri, A. Monshi, A. Vilkauskas, G. Janusas // *Materials*. — 2020. — V. 13, № 19. — Article 4380. — DOI: 10.3390/ma13194380.

118. Малыгин, Г. А. Анализ структурных факторов, определяющих образование шейки при растяжении металлов и сплавов с ГЦК-решеткой / Г. А. Малыгин // Физика твёрдого тела. — 2005. — Т. 47, № 2. — С. 236–241.

119. Mohanraj, V. J. Nanoparticles – a review / V. J. Mohanraj, Y. Chen // Tropical Journal of Pharmaceutical Research. — 2006. — V. 5, № 1. — P. 561–573. — DOI: 10.4314/tjpr.v5i1.14634.

120. Israelachvili, J. N. Intermolecular and surface forces / J. N. Israelachvili. — 3rd ed. — Amsterdam: Academic Press, 2011. — 674 p. — DOI: 10.1016/C2009-0-21560-1.

121. Iveson, S. M. Nucleation, growth and breakage phenomena in agitated wet granulation processes: a review / S. M. Iveson, J. D. Litster, K. Hapgood, B. J. Ennis // Powder Technology. — 2001. — V. 117, № 1–2. — P. 3–39. — DOI: 10.1016/S0032-5910(01)00313-8

122. Протопопов, А. В. Лекции по коллоидной химии. 2013. [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://pdfs.semanticscholar.org/b3b2/cbc756783ba951d751e2bbfa99d535cc0d15.pdf> (дата обращения: 15.05.2025).

123. Guzzo, P. L. The onset of particle agglomeration during the dry ultrafine grinding of limestone in a planetary ball mill / P. L. Guzzo, A. A. A. Tino, J. B. Santos // Powder Technology. — 2015. — V. 284. — P. 122–129. — DOI: 10.1016/j.powtec.2015.06.050.

124. Бочвар А. А. О разных механизмах пластичности в металлических сплавах // Изв. АН СССР. ОТН. 1948. № 5. С. 649-653.

125. Uspenskaya, E. 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. — V. 2, № 3. — P. 464–483. — DOI: 10.3390/powders2030028.

126. Klaassen, A. Correlation between electrostatic and hydration forces on silica and gibbsite surfaces: An atomic force microscopy study / A. Klaassen, F. Liu, F. Mugele,

I. Siretanu // *Langmuir*. — 2022. — V. 38, № 5. — P. 1677–1688. — DOI: 10.1021/acs.langmuir.1c02742.

127. Stetefeld, J. Dynamic light scattering: a practical guide and applications in biomedical sciences / J. Stetefeld, S. A. McKenna, T. R. Patel // *Biophysical Reviews*. — 2016. — V. 8, № 4. — P. 409–427. — DOI: 10.1007/s12551-016-0218-6.

128. Наумов, П. Механически-откликающиеся молекулярные кристаллы / П. Наумов, А. Сидельников, М. Panda, N. Nath, Е. Болдырева // *Chemical Reviews*. — 2015. — Т. 115, № 23. — С. 12440–12490. — DOI: 10.1021/acs.chemrev.5b00398.

129. Palombo, F. Brillouin light scattering: Applications in biomedical sciences / F. Palombo, D. Fioretto // *Chemical Reviews*. — 2019. — V. 119, № 13. — P. 7833–7847. — DOI: 10.1021/acs.chemrev.9b00019.

130. Berne, B. J. Dynamic light scattering: With applications to chemistry, biology, and physics / B. J. Berne, R. Pecora. — New York: Dover Publications, 2000. — DOI: 10.1063/1.2915328.

131. Van de Hulst, H. C. Light scattering by small particles / H. C. Van de Hulst. — New York: Dover Publications, 1981. — ISBN 0-486-64228-3.

132. Rodriguez-Loya, J. Dynamic light scattering and its application to control nanoparticle aggregation in colloidal systems: A review / J. Rodriguez-Loya, M. Lerma, J. L. Gardea-Torresdey // *Micromachines*. — 2024. — V. 15, № 1. — Article 24. — DOI: 10.3390/mi15010024.

133. Danaei, M. Impact of particle size and polydispersity index on the pharmaceutical quality of liposomes / M. Danaei, M. Dehghankhold, S. Ataei, F. Hasanzadeh Davarani, R. Javanmard, A. Dokhani, S. Khorasani, M. Mozafari // *Advanced Pharmaceutical Bulletin*. — 2018. — V. 8, № 3. — P. 169–179. — DOI: 10.3390/pharmaceutics10020057.

134. Kaur, I. Dispersion of nanomaterials in aqueous media: towards protocol optimization / I. Kaur, L. J. Ellis, I. Romer, R. Tantra, M. Carriere, S. Allard, M. Mayne-L'Hermite, C. Minelli, W. Unger, A. Potthoff, S. Rades, E. Valsami-Jones // *Journal of Visualized Experiments*. — 2017. — № 130. — P. 56074. — DOI: 10.3791/56074.

135. Pochapski, D. J. Zeta potential and colloidal stability predictions for inorganic nanoparticles: DLVO-based interpretation of ζ -potential as stability criteria / D. J. Pochapski, D. F. Montagner, N. D. S. Mohallem, S. L. Z. Baldochi // *Langmuir*. — 2021. — V. 37, № 50. — P. 15121–15131. — DOI: 10.1021/acs.langmuir.1c02742.

136. Zeta potential – An introduction in 30 minutes: technical note. — Malvern: Malvern Instruments Ltd., 2018. — Режим доступа: <https://www.malvernpanalytical.com/en/learn/knowledge-center/technical-notes/tn101104zetapotentialintroduction>

137. Hunter, R. J. Zeta potential in colloid science: Principles and applications / R. J. Hunter. — Amsterdam: Academic Press, 2013. — 386 p. — ISBN 978-0-12-361961-7.

138. Delgado, A. V. Measurement and interpretation of electrokinetic phenomena (IUPAC Technical Report) / A. V. Delgado, F. González-Caballero, R. J. Hunter, L. K. Koopal, J. Lyklema // *Pure and Applied Chemistry*. — 2007. — V. 77, № 10. — P. 1753–1805. — DOI: 10.1351/pac200577101753.

139. Elimelech, M. Particle deposition and aggregation: Measurement, modelling and simulation / M. Elimelech, J. Gregory, X. Jia, R. A. Williams. — Amsterdam: Butterworth-Heinemann, 1995. — 441 p. — ISBN 978-0750670241.

140. Blesa, M. A. Chemical dissolution of metal oxides / M. A. Blesa, P. J. Morando, A. E. Regazzoni. — Boca Raton: CRC Press, 1994. — 434 p.

141. Koshkina, O. Surface properties of colloidal particles affect colloidal self-assembly in evaporating self-lubricating ternary droplets / O. Koshkina, L. T. Raju, A. Kaltbeitzel, A. Riedinger, D. Lohse, X. Zhang, K. Landfester // *ACS Applied Materials & Interfaces*. — 2022. — V. 14, № 1. — P. 2275–2290. — DOI: 10.1021/acsami.1c19241.

142. Carta, M. Mechanochemical effects underlying the mechanically activated catalytic hydrogenation of carbon monoxide / M. Carta, A. L. Sanna, A. Porcheddu, S. Garroni, F. Delogu // *Scientific Reports*. — 2023. — V. 13, № 1. — P. 2470. — DOI: 10.1038/s41598-023-28972-8.

143. Derjaguin, B. V. Structural component of disjoining pressure / B. V. Derjaguin, N. V. Churaev // *Journal of Colloid and Interface Science*. — 1974. — V. 49, № 2. — P. 249–255. — DOI: 10.1016/0021-9797(74)90300-X.

144. Xie, C. Defect with catalysis / C. Xie, B. Zhou, L. Zhou, Y. Wu, S. Wang // *Progress in Chemistry*. — 2020. — V. 32, № 8. — P. 1172–1183. — DOI: 10.7536/PC200434.

145. Senna, M. Reassessing mechanochemical processes in polyatomic systems for smart fabrication of nanocomposites / M. Senna, A. A. L. Michalchuk // *RSC Mechanochemistry*. — 2025. — V. 2. — P. 351–369. — DOI: 10.1039/D4MR00084F.

146. Michalchuk, A. A. L. On the physical processes of mechanochemically induced transformations in molecular solids / A. A. L. Michalchuk // *Chemical Communications*. — 2024. — V. 60, № 99. — P. 14750–14761. — DOI: 10.1039/D4CC04062G.

147. Yu, L. Amorphous pharmaceutical solids: preparation, characterization and stabilization / L. Yu // *Advanced Drug Delivery Reviews*. — 2001. — V. 48, № 1. — P. 27–42. — DOI: 10.1016/S0169-409X(01)00098-9.

148. Jayabarathi, S. Performance analysis of Nd:YAG laser with different pumping sources / S. Jayabarathi, K. Subramaniam, P. Senthilkumar, T. Swaminathan // *Optics and Laser Technology*. — 2022. — V. 153. — P. 107595. — DOI: 10.1016/j.optlastec.2022.107595.

149. Kukartsev, V.A. X-ray diffraction phase analysis of changes in the lattice of Pervouralsk quartzite upon heating / V.A. Kukartsev, A.I. Cherepanov, V.V. Kukartsev, V.S. Tynchenko, V.V. Bukhtoyarov, A.M. Popov, R.B. Sergienko, S.V. Tynchenko // *Minerals*. — 2022. — V. 12, № 2. — P. 233. — DOI: 10.3390/min12020233.

150. Suryanarayana, C. Mechanical alloying and milling / C. Suryanarayana // *Progress in Materials Science*. — 2001. — V. 46, № 1. — P. 1–184. — DOI: 10.1016/S0079-6425(99)00010-9.

151. Delogu, F. Fabrication of polymer nanocomposites via ball milling: present status and future perspectives / F. Delogu, G. Gorrasi, A. Sorrentino // *Progress in*

Materials Science. — 2017. — V. 86. — P. 75–126. — DOI: 10.1016/j.pmatsci.2017.01.001.

152. Murov, S.L. Handbook of photochemistry / S.L. Murov, I. Carmichael, G.L. Hug. — 2nd ed. — Boca Raton: CRC Press, 1993. — 656 p. — DOI: 10.1201/9781351072624.

153. Wilbraham, L. Revealing the origins of mechanically induced fluorescence changes in organic molecular crystals / L. Wilbraham, M. Louis, D. Alberga, A. Brosseau, R. Guillot, F. Ito, F. Labat, R. Métivier, C. Allain, I. Ciofini // Advanced Materials. — 2018. — V. 30, № 28. — e1800817. — DOI: 10.1002/adma.201800817.

154. Tanikubo, H. Alkyl-chain bridged acrylonitrile-appended anthracene chromophore toward mechanically-induced bathochromic shift / H. Tanikubo, T. Matsuo, S. Hayashi // Bulletin of the Chemical Society of Japan. — 2023. — V. 96 (2). DOI:10.1246/bcsj.20220322.

155. Бутягин, П. Ю. Кинетика и энергетический баланс механохимических превращений / П. Ю. Бутягин // Физика твердого тела. — 2005. — Т. 47. — С. 856–862. — DOI: 10.1134/1.1924845.

156. Слуцкер, А. И. Энергетика частотно-упругого эффекта в твердом теле / А. И. Слуцкер, В. Б. Кулик // Физика твердого тела. — 2014. — Т. 56, № 2. — С. 227–234. — DOI:10.1134/S1063783414020279.

157. Dhumal, D. M. Self-microemulsifying drug delivery system for camptothecin using new bicephalous heterolipid with tertiary-amine as branching element / D. M. Dhumal, K. G. Akamanchi // International Journal of Pharmaceutics. — 2018. — V. 541, № 1–2. — P. 48–55. — DOI: 10.1016/j.ijpharm.2018.02.030.

158. Mercuri, S. Enhancing dissolution of poorly soluble drugs through jet-milling / S. Mercuri // Pharmaceutical Technology. — 2015. — V. 39, № 2. — P. 1–5.

159. Noyes, A. A. The rate of solution of solid substances in their own solutions / A. A. Noyes, W. R. Whitney // Journal of the American Chemical Society. — 1897. — V. 19, № 12. — P. 930–934. — DOI: 10.1021/ja02086a003.

160. Hixson, A. W. Dependence of Reaction Velocity upon Surface and Agitation / A. W. Hixson, J. H. Crowell // *Industrial & Engineering Chemistry*. — 1931. — V. 23, № 9. — P. 1002–1009. — DOI: 10.1021/ie50261a009.

161. Burt, H. M. Dependence of Reaction Velocity upon Surface and Agitation / H. M. Burt, A. G. Mitchell // *International Journal of Pharmaceutics*. — 1981. — V. 9. — P. 137–152. — DOI: 10.1016/0378-5173(81)90007-7.

162. Zhu, G. Crystal dissolution by particle detachment / G. Zhu, B. A. Legg, M. Sassi // *Nature Communications*. — 2023. — V. 14. — Article 6300. — DOI: 10.1038/s41467-023-41443-y.

163. Bhujbal, S. V. Formulation strategies to improve the bioavailability of poorly absorbed drugs / S. V. Bhujbal, P. Mitra, A. Jain, S. Gong, A. D. Kulkarni, A. D. Yadav, A. Vavia // *International Journal of Pharmaceutics*. — 2021. — V. 603. — Article 120709. — DOI: 10.1016/j.ijpharm.2021.120709.

164. Hixson, A. W. Dependence of Reaction Velocity upon Surface and Agitation / A. W. Hixson, J. H. Crowell // *Industrial & Engineering Chemistry*. — 1931. — V. 23, № 9. — P. 1002–1009. — DOI: 10.1021/ie50261a009.

165. Emami, J. In vitro – in vivo correlation: From theory to applications / J. Emami // *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. — 2006. — . 9, № 2. — P. 169–189. — DOI: 10.18433/J3CC7D.

166. U.S. Food and Drug Administration. Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/dissolution-testing-immediate-release-solid-oral-dosage-forms> (дата обращения: 21.05.2025).

167. Dickinson, H. Insights into drug dissolution and absorption kinetics / H. Dickinson, A. Patel, J. Brougham, J. Davis, M. S. Roberts // *Pharmaceutics*. — 2025. — V. 17, № 6. — Article 708. — DOI: 10.3390/pharmaceutics17060708.

168. Galkina, D. A. Arrhenius kinetics in the evaluation of the biological activity of pharmaceutical tinctures / D. A. Galkina, E. V. Uspenskaya, I. V. Kazimova, A. V.

Syroeshkin // International Journal of Applied Pharmaceutics. — 2023. — V. 15, № 4. — P. 277–281. — DOI: 10.22159/ijap.2023v15i4.48058.

169. Pearce, J. A. Comparative evaluation of thermal damage models for RF ablation of liver tissue / J. A. Pearce // Journal of Biomechanical Engineering. — 2015. — V. 137, № 12. — P. 121006. — DOI: 10.1115/1.4031851.

170. Panin, V. E. Structural levels of deformation and fracture of solids / V. E. Panin, S. V. Panin, V. P. Sergeev // Physics of the Solid State. — 2008. — V. 50, № 8. — P. 1393–1409. — DOI: 10.1134/S1063783408080010.

171. Журков С. Н. К вопросу о прочности твердых тел / Журков С.Н. // Журнал технической физики. – 1953. – Т. 23, № 1. – С. 30–40.

172. Gemperline, P. Practical guide to chemometrics / P. Gemperline. — Boca Raton: CRC Press, 2006. — 512 p. — DOI: 10.1201/9781420018306.

173. Engineering ToolBox. Young's Modulus of Elasticity – Values for Common Materials [Электронный ресурс]. — URL: https://www.engineeringtoolbox.com/young-modulus-d_417.html (дата обращения: 16.07.2025).

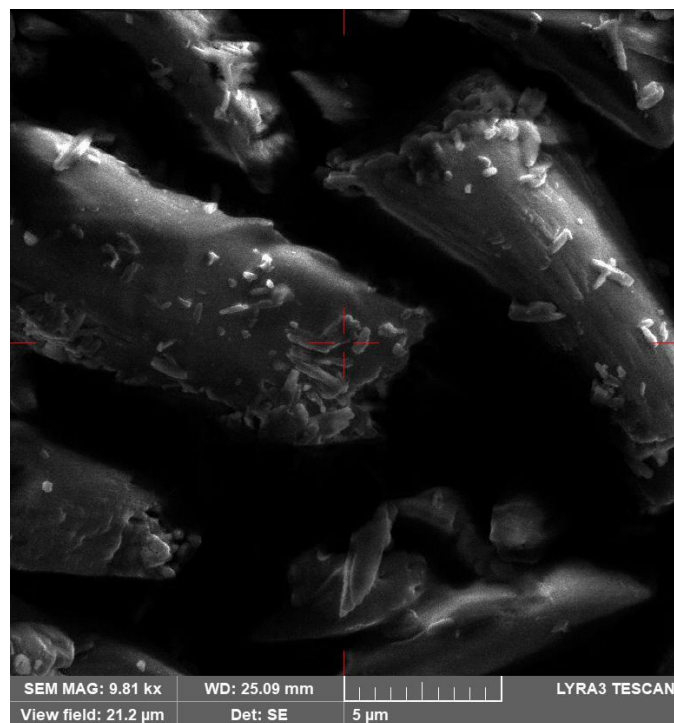
174. Тарасевич Б. Н. Таблицы характеристических полос ИК-спектров [Электронный ресурс]. — М.: МГУ, 2012. — URL: [https://www.chem.msu.su/rus/teaching/tarasevich/Tarasevich IR tables 29-02-2012.pdf](https://www.chem.msu.su/rus/teaching/tarasevich/Tarasevich_IR_tables_29-02-2012.pdf) (дата обращения: 28.08.2025).

ПРИЛОЖЕНИЕ А

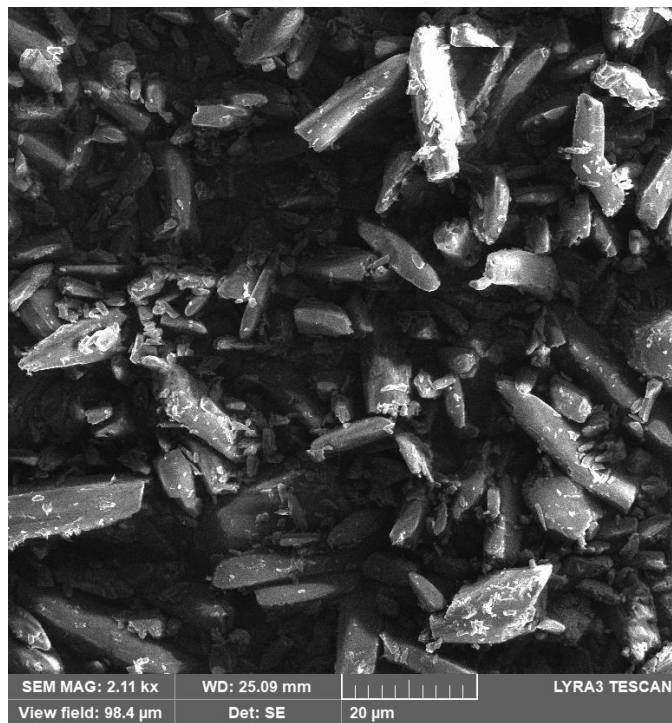
Таблица 12. Значения модуля Юнга для некоторых твердых материалов [173]

№	Твердое тело	Модуль Юнга (упругости), ГПа
1	Алюминий (Al)	69
2	Железо (Fe)	210
3	Латунь	102-125
4	Медь (Cu)	117
5	Никель (Ni)	170
6	Олово (Sn)	47
7	Висмут (Bi)	32
8	Серебро (Ag)	72
9	Стекло	50-90
10	Титан (Ti)	105-120
11	Хром (Cr)	248
12	Алмаз (C)	1220
13	Графен	1000
14	Гранит	54
15	Поливинилхлорид (ПВХ)	2,4-4,1
16	Золото	74
17	Полипропилен, ПП	1,5-2
18	Кость губчатая	76
19	Зубная эмаль	83
20	Древесина дуба (вдоль волокон)	11

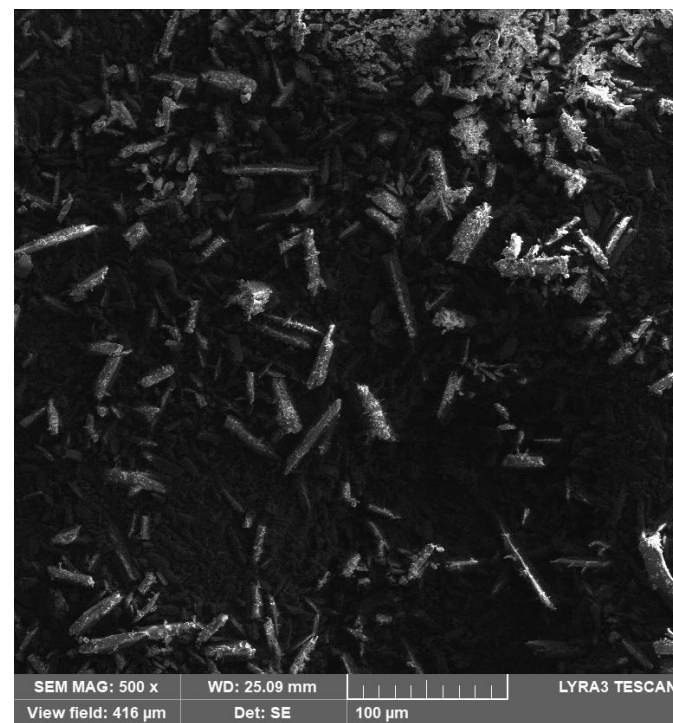
ПРИЛОЖЕНИЕ Б



а)



б)

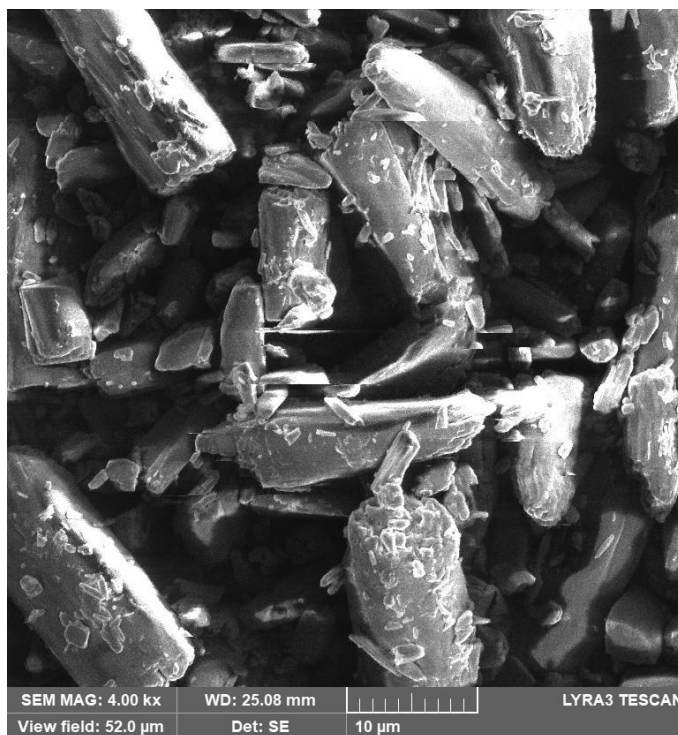


в)

Рисунок 40. Микрофотографии образца порошка лакосамида, не подвергнутого механическому нагружению ($t_{\text{БМВ}} = 0$ мин) при разном увеличении (SEM MAG): а) 9,81 кх; б) 2,11 кх; в) 500 х



а)

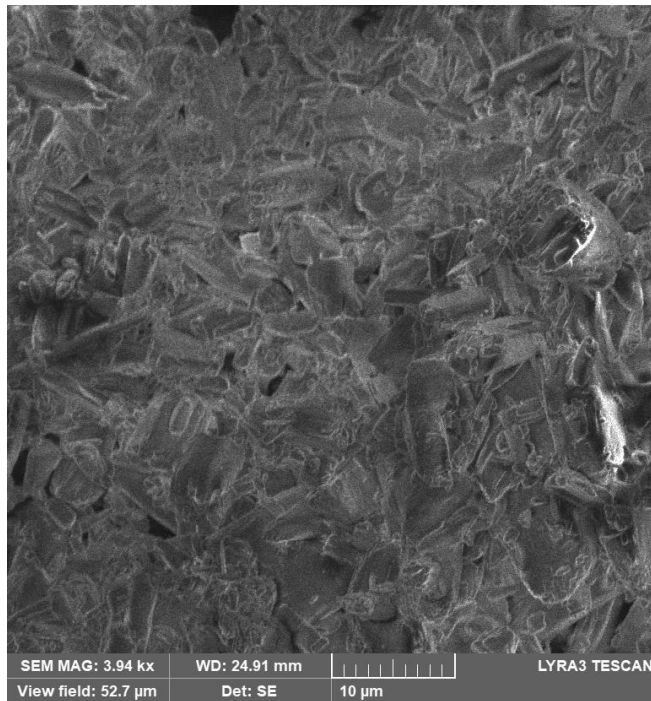


б)

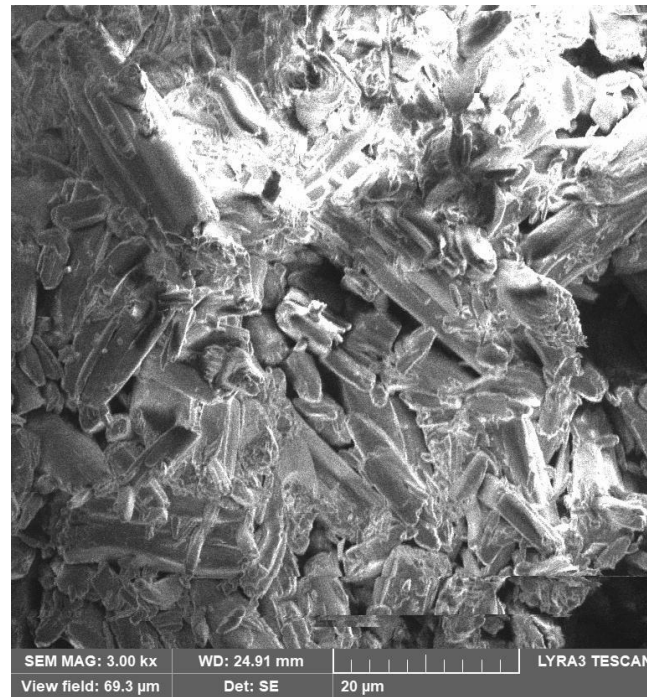


в)

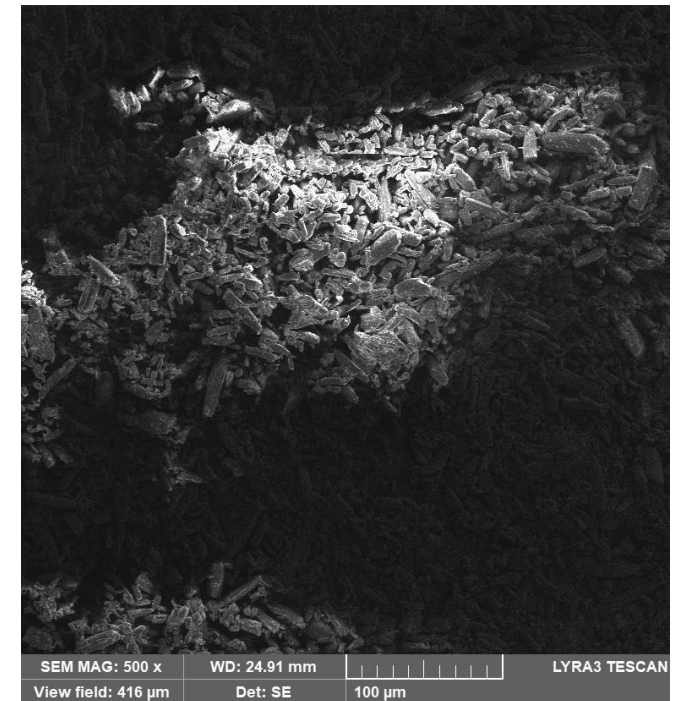
Рисунок 41. Микрофотографии образца активированного порошка лакосамида ($t_{\text{ВМВ}} = 60$ мин) при разном увеличении (SEM MAG): а), б) 4,00 kx; в) 500 x



а)



б)



в)

Рисунок 42. Микрофотографии образца активированного порошка лакосамида ($t_{\text{ВМВ}} = 90$ мин) при разном увеличении (SEM MAG): а) 3,94 кх б) 3,00 кх; в) 500 х

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Таблица 13. Индицирование дифрактограмм кристаллографических систем лакосамида экспериментальных образцов

Лакосамид – стандарт (ICDD)			Исходное состояние $t_{\text{ВМВ}} = 0$ мин	Лакосамид – экспериментальные образцы порошка $t_{\text{ВМВ}}$, мин		
Индексы Миллера hkl	Межплоскостные расстояния, d_{hkl} (Å)	Отн. интенс. дифр. max I, %		30	70	90
001	13,63	2	13,18	13,54	13,46	13,47
100	10,67	100	10,38	10,63	10,57	10,48
10 $\bar{1}$	8,52	6	8,35	8,50	8,45	8,42
002	6,82	76	6,71	6,80	6,78	6,76
102	5,67	8	5,60	5,66	5,65	5,64
200	5,34	22	5,27	5,32	5,31	5,31
20 $\bar{1}$	5,02	4	4,96	5,00	5,00	4,99
			4,88	4,91	4,91	4,90
003	4,53	45	4,50	4,53	4,52	4,51
011						
110	4,38	2	4,34	–	4,35	4,35
20 $\bar{2}$	4,26	5	4,20		4,24	4,20
10 $\bar{3}$	4,22	11		4,21	4,20	
11 $\bar{1}$	4,18	41	4,11	4,17	4,13	4,13
111	4,15	54				
103	4,14	15		4,13		
202						
012	3,92	3	3,90	3,92	3,91	3,91
11 $\bar{2}$	3,70	6	3,67	3,69	3,69	3,69
112	3,66	18	3,64	3,66	3,65	3,65

Продолжение таблицы 13

210	3,57	79	3,54	3,55	3,55	3,55
300	3,56	24				
20 $\bar{3}$	3,51	10	3,48	3,50	3,50	3,49
21 $\bar{1}$	3,47	8	3,45	3,46	3,46	3,44
30 $\bar{1}$						
211						
004	3,41	4	3,39	3,40	3,40	3,40
203						
013	3,30	5	3,25	3,29	3,29	3,29
10 $\bar{4}$	3,27	2		3,27	3,26	3,26
104	3,22	1		3,20	3,21	3,21
21 $\bar{2}$	3,19	2	3,18	3,18	3,18	3,18
11 $\bar{3}$	3,17	2				
113	3,14	5	3,12	3,13	3,13	3,12
212						
20 $\bar{4}$	2,91	1	2,89	2,90	2,90	2,90
310	2,86	2	2,82	2,83	2,83	2,83
30 $\bar{3}$	2,84	2			2,80	
31 $\bar{1}$	2,81	1				
311	2,78	3	2,77	2,78	2,78	2,78
303	2,76	1	2,75	2,76	2,76	2,76
005	2,73	1	2,71	2,72	2,72	2,72
114	2,67	7	2,66	2,67	2,66	2,66
400						
31 $\bar{2}$	2,66	1				
105	2,62	1	2,61	2,62	2,62	2,61
21 $\bar{4}$	2,49	0.5	2,48	–	2,51	2,50
20 $\bar{5}$	2,46	1		–	2,49	2,48

Продолжение таблицы 13

313 214	2,44	1	2,44	2,45	2,45	2,45
020	2,40	5	2,39	2,39	2,39	2,39
313	2,39	1			2,38	
021	2,36	1	–	2,36	–	2,36
120	2,34	3	2,32	2,33	2,33	2,33

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

Таблица 14. Основные полосы пропускания в ИК-Фурье-спектре лакосамида (Lcs) [174]

Волновой диапазон, см ⁻¹	Связь	Тип соединений	Интенсивность
3300–3200	N–H вал.	амиды (вторичные)	средняя–сильная
3060–3030	C–H вал.	Ароматическое кольцо	слабая–средняя
3000–2850	C–H вал.	Алканы, CH ₃ , CH ₂	средняя
2950–2830	C–H вал.	Метильные группы	средняя
1740–1700	C=O вал.	Кетоны	сильная
1680–1630	C=O вал.	Амидные колебания	сильная
1600-1575 1525-1475 1590-1575 1465-1440	C=C вал.	Ароматическое кольцо	Пульсационные колебания углеродного скелета
1550 – 1515	C – N деф.	Амид	сильная
1465–1375	C–H изгиб.	CH ₃ , CH ₂ группы	средняя
1250–1020	C–O вал.	Эфиры (–OCH ₃)	сильная
1200 – 1150	C–N вал.	Амины	средняя
750–700	C–H деф.	Ароматические кольца	сильная