

Кузьмина Екатерина Сергеевна

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

3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации
на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН) на кафедре фармацевтической и токсикологической химии Медицинского института.

Научный руководитель:

Успенская Елена Валерьевна, доцент, доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармацевтической и токсикологической химии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы».

Официальные оппоненты:

Чередниченко Александр Генрихович, доцент, доктор химических наук, заведующий кафедрой Физической и коллоидной химии Факультета физико-математических и естественных наук ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы».

Балабаньян Вадим Юрьевич, доцент, доктор фармацевтических наук, ведущий научный сотрудник Научно-исследовательской лаборатории (НИЛ) химии лекарственных субстанций ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный университет».

Защита диссертации состоится «18» декабря 2025 г. в 14:00 часов на заседании диссертационного совета ПДС 0300.021 на базе Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» по адресу: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке РУДН по адресу: 117198, ул. Миклухо-Маклая, д.6.

Электронная версии диссертации, автореферата и объявления о защите размещены на официальном сайте Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки РФ (<http://vak.ed.gov.ru/>) и на сайте <https://www.rudn.ru/science/dissovet>

Автореферат разослан «__» _____ 2025 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета ПДС 0300.021

кандидат химических наук, доцент

Левицкая Ольга Валерьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Прецизионная медицина, как направление в здравоохранении, преследует цель оптимизации эффективности фармакотерапии и снижения побочных эффектов, стимулируя поиск лекарственных веществ с улучшенными фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами. 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. Современные подходы ориентированы на модификацию уже известных молекул («лекарство из лекарства»), что позволяет сократить сроки и затраты на вывод препаратов на рынок. Для этого применяются позднестадийные химические трансформации, стратегии пролекарств и повторное использование (подход «Hit to Lead»). Особое значение приобретают методы механохимии как «зелёной» технологии нетеплового синтеза, позволяющей изменять свойства и реакционную способность твёрдых тел за счёт деформаций. Показана возможность управляемой модификации свойств лекарственных веществ — от простых (парацетамол) до сложных молекул (акситиниб), включая проведение селективных реакций в шаровых мельницах за ограниченное время (90 минут).

По данным ВОЗ, мир сталкивается с кризисом, связанным с растущей резистентностью 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 (МНН) – 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 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 выступила лекарственная субстанция лакосамида противоэпилептического действия группы ароматических ацетамидов.

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 на примере 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 (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 к направленному изменению структуры лекарственной субстанции, приводящего к модификации её физико-химических свойств и биофармацевтических характеристик; в выявлении взаимосвязи «структура-свойство», основанной на превращениях твёрдых тел в результате высокоинтенсивного механического воздействия (ВМВ); в обосновании целесообразности 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, объёмных, 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. Разработанная методика направленного изменения структуры при механической активации порошка лакосамида предусматривает контроль следующих обязательных параметров ВМВ: дисперсность загружаемого материала, периодичность процесса ВМВ, температуры внутри размольной чаши, измерение аналитического сигнала *in situ*, завершение цикла МА при возникновении загиба на температурной кривой.

2. Обнаруженный феномен дисперсности заключается в эффекте противоположных факторов — диспергировании твердого тела и уменьшении дисперсности системы МА лакосамида, что объясняется тенденцией к самопроизвольному снижению поверхностной энергии ΔG_s за счет агрегации.

3. Механоактивация порошка лакосамида сопровождается значительными поверхностными, объемными и структурными изменениями, обусловленными локальными накоплениями деформаций. О неизменности фазы лакосамида свидетельствуют результаты метода РПД.

4. Результаты биофармацевтических исследований скорости растворения, сравнительной кинетики растворения (ТСКР), биотестирования *in vitro* (*Spirotox*-тест), доказывают улучшенные свойства порошка лекарственной субстанции.

5. Механическую концепцию природы прочности дополняет кинетическая (долговечность), подтверждённая в течение длительного периода наблюдения за свойствами порошка МА лакосамида.

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 международной базы 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, 4 приложения и 174 ссылки на источники зарубежных и отечественных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Глава 1 посвящена обзору литературы в вопросе поиска лекарственных веществ с улучшенными фармакокинетическими свойствами, применяя достижения компьютерной химии, механотехнологий и «зеленой» химии. **Глава 2** содержит описание материалов и методов исследования: лекарственная субстанция лакосамид с содержанием вещества не менее 99,9% (Jiangsu Aimi Tech Co., Ltd., Китай, серия LM0010322); высокоскоростная лабораторная мельница (ВЛМ) роторного типа Stegler LM-250 со щётчным двигателем (Shenzhen Instrument CO., LTD, Китай); бесконтактный лазерный пирометр (BLD-TM01, Китай, точность $\pm 1.5\%$)

для измерения T^0C внутри размоленной емкости ВЛМ в режиме *in situ*; оптические микроскопические методы и оборудование: сканирующий электронный микроскоп 4-го поколения высокого разрешения (до 1 нм) Mira 3 LMU (Tescan, Brno – Kohoutovice, Чехия); рентгеновский дифрактометр D8 Advance (Bruker Optik GmbH, Германия); определение распределения частиц по размерам в интервале от 1 мкм до 180 мкм методом статического светорассеяния (SLS/LALLS) с использованием MasterSizer 3600E (Malvern Instruments, UK); определение размера частиц в единицах интенсивности (I,%) и объемной концентрации (V,%) в интервале от 0,1 нм до 10000 нм методом динамического светорассеяния (DLS) (ZetaSizer (Malvern Instruments, UK); инновационный подход на основе кинетики диффузного отражения света для обнаружения различий в двумерных картинах распределения интенсивности света с поверхности МА образцов Lcs (2D-DLS); ИК-Фурье СФ с приставкой НРБО (Agilent Cary 630, США); УФВ-СФ в диапазоне от 200 до 800 нм Cary 60 UV-Vis (Agilent Technologies, США); биофармацевтические исследования: определение констант скорости растворения МА образцов субстанции Lcs, проведение ТСКР на согласно методике FDA (<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/>); исследование биологической активности *in vitro* МА образцов Lcs методом Spirotox-тестирования с определением кажущейся энергии активации ($E_a^{каж}$, кДж/моль) процесса гибели клеточного биосенсора. Для обработки результатов прямых измерений в условиях повторяемости и воспроизводимости использовали пакет программ Origin Lab (www.originlab.com/doc/, Massachusetts, США). Глава 3 представлена результатами диссертационного исследования и их обсуждением.

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

Механохимические технологии основаны на процессах передачи твердому телу энергии высокоинтенсивного механического воздействия (ВМВ) и изучения свойств веществ, подвергшихся локальному, субмикроскопическому обогащению энергией. При этом на вновь образованных твердых поверхностях (микрокомпозитах) формируются центры с повышенной активностью. Возникающие поля напряжений релаксируют по определенным каналам (механизмам) с выделением тепла и избыточной энергии. Энергия активации превращений в процессе МА уменьшается, согласно выражению:

$$E_{\text{exc}} = E_a - \varphi_{\text{exc}} \quad (1),$$

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. Механохимические технологии могут стать

основой для изменения процесса производства фармацевтических субстанций и получения продукта с желаемыми свойствами.

Разработка подхода к механоактивации порошка противоэпилептической субстанции лакосамид основывалась на учёте свойств исходного материала и параметров лабораторной мельницы (Рисунок 1).

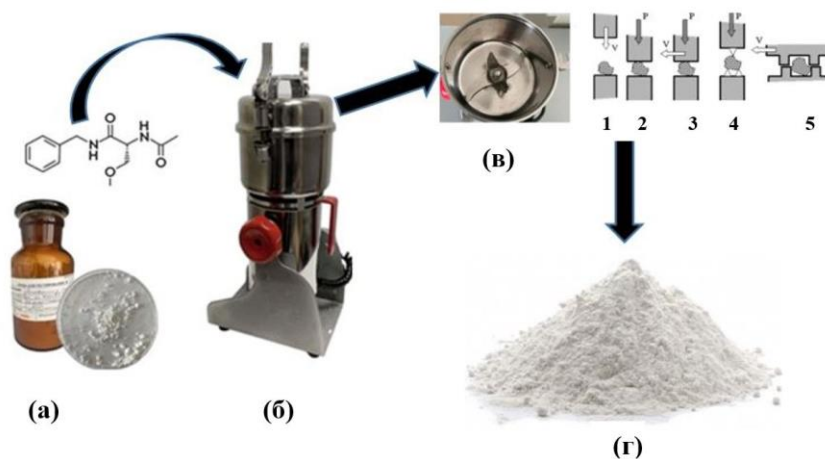


Рисунок 1. Оборудование и схема-дизайн МА: (а) порошок лакосамида; (б) высокоскоростная лабораторная мельница; (в) вид размольной чаши внутри ВЛМ (на вставке - способы приложения механических нагрузок к поверхности твердого тела: 1 — стесненный удар, 2 — раздавливание, 3 — истирание, 4 — раскалывание,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

Оптимизация разработанного способа высокоинтенсивного механического воздействия (ВМВ) на порошок лекарственной субстанции заключается в обязательном соблюдении следующих параметров: 1) Контроль исходной дисперсности загружаемого материала и равномерность загрузки емкости размольной чаши, соответствующей $\frac{1}{2}$ ее объема, что обеспечит производимый эффект за счет баланса сил удара и истирания, стабильность работы ВЛМ и производимые энергозатраты; 2) Соблюдение периодичности процесса высокоинтенсивного механического воздействия на твердое тело в режиме «нагрузка – релаксация», что способствует постепенному накоплению деформаций в твёрдом теле; 3) Мониторинг 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, что даст возможность контроля свойств материала на разных этапах деформации; 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 напрямую влияют на эффективность процесса механической активации порошка лекарственной субстанции лакосамид.

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

Результаты проведенных исследований показали, что приложенное к порошку Lcs высокоинтенсивное механическое воздействие привело к положительной температурной зависимости деформационного напряжения (Рисунок 2). Если рассматривать изменение температуры внутри реактора, как отклик системы на приложенное ВМВ, сопровождающееся увеличением сопротивления деформации, то оно имеет сходство с типичной формой кривой «напряжение (δ) – деформация (ϵ)».

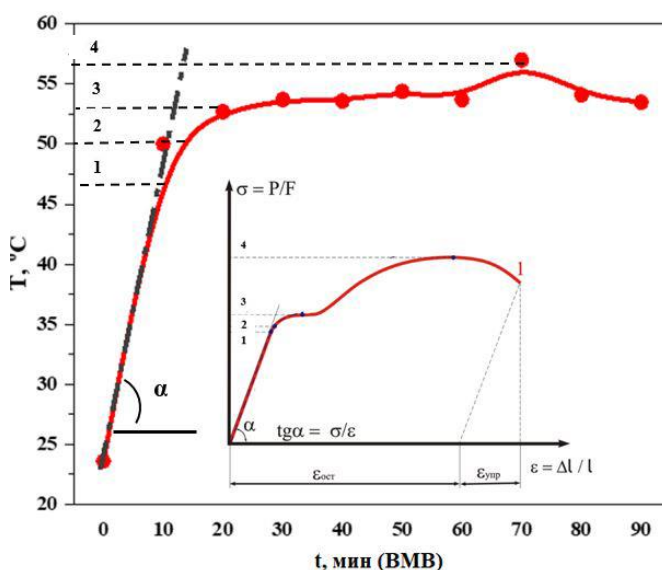


Рисунок 2. Диаграмма «температура (Т) – время(t)» для лакосамида в процессе ВМВ с обозначениями пределов устойчивости: 1 – пропорциональности; 2 – упругости; 3 – текучести; 4 – прочности. На вставке – типичная диаграмма «напряжение – деформация» для твёрдых тел
Источник: Составлено автором

Диаграмма «напряжение (δ)– деформация (ϵ)» хорошо известна в физике твердого тела (ТТ), как способ интерпретации механических свойств и прогноза разрушения материала после произведенной внешней нагрузки: линейная зависимость « δ – ϵ » на начальном этапе, соответствующая области упругой деформации (УД) (1); точка предела упругости, в области которой появляются первые признаки макропластической деформации (2); зона текучести, за период которой в ТТ развивается интенсивная пластическая деформация (3); предел прочности (4) и возникновение на диаграмме загиба (шейки). Появление шейки отражает переход материала в область неустойчивой деформации, где дальнейшее нагружение приводит к разрушению. За начало процесса механоактивации принимается переход ТТ в зону

пластической деформации, связанный с необратимым смещением атомов из положений равновесия. Образование дефектов кристаллической решетки (дислокации, вакансии) обусловлено превышением приложенной механической нагрузки над силами межатомного взаимодействия.

Критическими областями, соответствующими динамическим изменениям свойств лакосамида при ВМВ, являются точки при: $t=0-10$ мин (зона УД); $t=20$ мин (предел упругости и переход в область ПД); $t=20-70$ мин (зона ПД); $t > 70$ мин (процесс разрушения). Угловой коэффициент (УК) прямолинейного участка (1), аналогичный модулю Юнга, характеризующий упругие свойства Lcs , составил: $k = \operatorname{tg} \alpha = 2,64 \text{ мин}^{-1}$. Дальнейшее отклонение от прямолинейной зависимости « $\delta - \epsilon$ » ($\delta = k \cdot \epsilon$, закон Гука) свидетельствует об изменении структуры Lcs в процессе накопления механической энергии.

3.2. Феномен дисперсности, как нового свойства материала. Поверхностные явления в системе механоактивированного порошка лакосамида

В данном разделе рассмотрены вопросы влияния модифицированных межфазных поверхностей на процессы агрегации в динамических дисперсных системах МА лакосамида. Поскольку поверхностная энергия (G_s) на границе фаз зависит от поверхностного натяжения (σ) и площади межфазной поверхности (S): $\Delta G_s = \sigma \Delta S + S \Delta \sigma$, то уменьшению G_s будет способствовать, например, сокращение площади поверхности раздела фаз (при постоянном значении поверхностного натяжения): $\Delta S < 0$, $\Delta G_s < 0$ ($\sigma = \text{const}$). Для изучения влияния ВМВ на физико-химические свойства образованных дисперсных систем лакосамида и поверхностные явления на границе фазы МА твердых тел (с избытком энергии G_s) с дисперсионной средой в водных и неводных растворах применены лазерные методы анализа.

3.2.1. Рассеяние света в гетерогенной неводной среде МА лакосамида

На рисунке 3 представлены динамические 3D-диаграммы распределения частиц МА образцов Lcs по размерам в среде n -гексана, а также эволюция значений интегральных характеристик дисперсности в анализируемых средах в процессе механоактивации.

Рисунок 3а характеризует частицы Lcs при $t_{\text{ВМВ}}$ от 0 мин до 20 мин как неоднородные, полидисперсные, с высокой рассеивающей способностью в областях размеров $d \sim 40$ мкм и 120 мкм, а также максимумами лазерного затемнения и объемной концентрации V (%). Согласно диаграмме «напряжение – деформация», эта области соответствует зоне упругой деформации ТТ (Рисунок 2). При $t=20-70$ мин (зона пластической деформации) наблюдается тенденция к смещению размерных групп в область крупных, низкодисперсных частиц-агрегатов. Образцы Lcs при $t_{\text{ВМВ}} = 70-90$ мин, механические свойства которых соответствуют области запуска деструктивных преобразований, демонстрируют максимальный размер и долю агрегатов (%) в

среде. Обращает на себя внимание снижение значений удельной площади поверхности ($ssa \text{ м}^2/\text{см}^3$), сопровождаемое увеличением времени $t_{\text{ВМВ}}$ (Рисунок 3б).

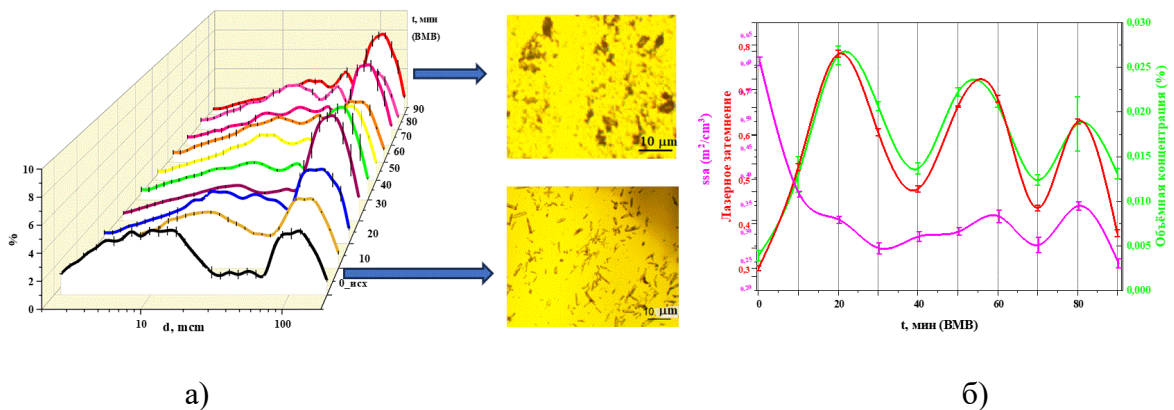


Рисунок 3. Динамическое изменение дисперсных свойств неводных гетерогенных растворов образцов МА лакосамида по данным метода SLS: а) распределение частиц по размерам; б) интегральные характеристики: лазерное затемнение (ЛЗ), объемная концентрация, V (%); удельная поверхность, ssa ($\text{м}^2/\text{см}^3$). На вставке – микрофотографии кристаллов Lcs при $t=0$ мин и $t=90$ мин соответствуют начальному и конечному этапам ВМВ (по данным метода ОМ) *Источник: Составлено автором*

Движущей силой наблюдаемых поверхностных явлений сокращения удельной площади поверхности, сопряженного с агрегацией, является стремление дисперсной системы МА лакосамида уменьшить ΔG_s .

3.2.2. Рассеяние света в гетерогенной водной среде МА лакосамида

Коллоидные свойства дисперсных систем МА лакосамида изучались методом динамического рассеяния света на примере изменения таких физико-химических свойств, как гидродинамический радиус частиц (d , nm), средняя скорость счета (k_{cps}), электрофоретическая подвижность (ξ , мВ) и индекс полидисперсности (PDI) (Рисунок 4). Непрерывное ВМВ твёрдого тела вызывает рост тепловых колебаний и конформационные изменения молекул, что приводит к неоднородности показателя преломления света и флуктуациям рассеянного света. Наибольшие изменения среднего размера частиц (z -average, nm), индекса PDI, средней скорости счета и увеличения ξ -потенциала происходят при механическом нагружении в интервале от 0 до 30 мин, сопровождаясь изменениями механических свойств Lcs в зоне УД (Рисунок 2, рисунок 4 б и с). Размер частиц в образующихся биконтинуальных дисперсных системах имеет тенденцию к увеличению (Рисунок 4 а) и монодисперсному распределению в процессе механического нагружения: наименьшие значения дисперсности, устойчивости ($\xi < 10$ мВ) и индекса PDI наблюдаются в области пластической деформации.

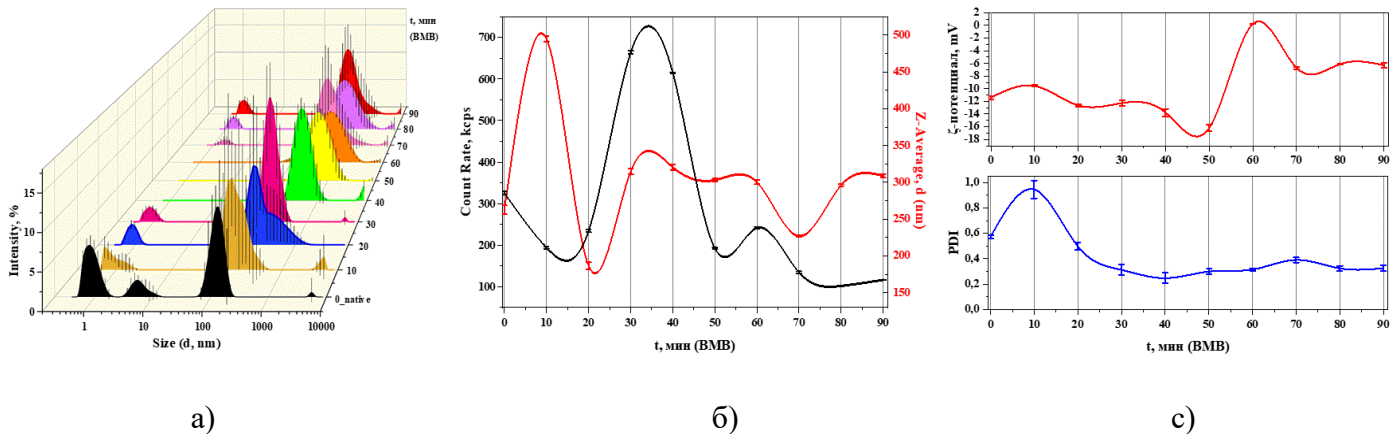


Рисунок 4. Динамическое изменение дисперсных свойств водных гетерогенных растворов образцов МА лакосамида по данным метода DLS: а) распределение частиц по размерам в единицах интенсивности лазера; б) 2D-диаграмма зависимости средней скорости счета и размеров дисперсии от t_{BMB} ; в) ξ -потенциал (мВ) и значение PDI индекса *Источник: Составлено автором*

Поверхностные явления в системе механоактивированного порошка лакосамида

Обнаруженный нами феномен дисперсности, заключающийся в эффекте противоположных факторов — диспергирование твердого тела и уменьшение дисперсности системы МА лакосамида, объясняется накоплением избыточной свободной поверхностной энергии ΔG_s и тенденцией к самопроизвольному снижению этого параметра за счет агрегации, снижения дисперсности и уменьшения площади поверхности твердых частиц порошка Lcs:

$$\Delta G_s = \frac{dG}{dS} S = \sigma \cdot S \quad (2),$$

где ΔG_s — свободная поверхностная энергия; σ — работа по созданию единицы площади поверхности, Дж/м²; S — площадь поверхности фаз, м². Природа поверхностных сил в дисперсной системе (ДС) активированного Lcs объясняется, также, различными составляющими расклинивающего давления (РД), создаваемого молекулами воды, адсорбирующимися в трещинах и на других дефектах поверхности материала, увеличивая толщину прослойки (h). Расклинивающее давление связано с ΔG_s ДС:

$$\Pi(h) = -\left(\frac{dG}{dh}\right)_{T, V, S} \quad (3),$$

где $\Pi(h)$ — расклинивающее давление, Н/м²; h — толщина тонкой пленки-прослойки, м; T, V S — температура, объем и площадь поверхности. Поскольку система механоактивированного Lcs претерпевает значительные изменения (раздел 3.3), можно предположить вклад структурной, адсорбционной и молекулярной составляющих РД, обусловленных слабым межмолекулярным взаимодействием, изменением состава поверхностного слоя и склонностью к коагуляции в агрегаты.

3.3. Новые поверхностные, объемные и структурные свойств МА лакосамида

Деформация материала в поверхностном слое происходит в условиях, существенно отличающихся от условий деформации основного объема кристалла, вследствие чего структура поверхностного слоя и объема ТТ значительно различаются между собой, что требует применения различных методов анализа для описания происходящих явлений.

3.3.1. Электронно-микроскопическое исследование поверхности МА лакосамида

Влияние ВМВ и деформаций в процессе МА порошка лекарственной субстанции на микроструктуру поверхности ТТ описано с помощью технологий СЭМ. Исследования проводились в режиме регистрации вторичных электронов при ускоряющем напряжении 10 кВ, рабочем расстоянии 15 мм, при увеличениях 9,81-3,00 кх (SEM Mag). На рисунке 5 представлены изображения поверхности образцов лакосамида для изучения морфологии на разных стадиях ВМВ, соответствующим критическим областям изменения механических свойств.

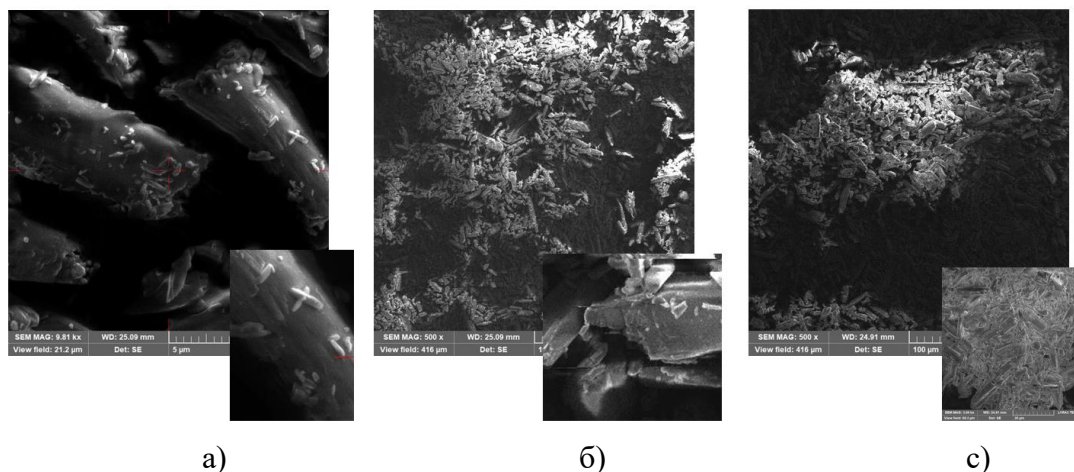


Рисунок 5. Микрофотографии экспериментальных образцов лакосамида, полученные на стадиях МА, соответствующим критическим областям изменения механических свойств ТТ: а) исходное состояние при $t=0$ мин; б) зона ПД при $t=60$ мин, с) зона разрушения при $t=90$ мин

Источник: Составлено автором

На микрофотографиях порошка субстанции в исходном состоянии (увеличение в 9810 раз) различимы игольчатые друзы с шероховатой поверхностью и зазубренными краями с размерами от 30 мкм до 50 мкм. Через 60 мин после продолжающегося ВМВ (увеличение 500х) различимы частицы значительно меньшего размера ($d \sim 10$ мкм) с ломкой поверхностью и острыми краями. Механические свойства Lcs соответствуют пластичности материала, т.е. способности необратимо изменять свои размеры и форму. О начале конгломерации свидетельствует скопление частиц с различной степенью дисперсности. Принято считать, что подобным активированным, аморфным веществам свойственна аномально высокая химическая активность, сорбционная способность, а также низкое сопротивление потокам

точечных дефектов (вакансий, междоузельных и примесных атомов). На заключительном этапе цикла механического воздействия, соответствующем зоне разрушения ТТ ($t=90$ мин), поверхность порошка субстанции демонстрирует состояние стеклообразного твердого тела с гладкой, непрерывной поверхностью и изотропными свойствами; наблюдается присутствие сплавленных, сцементированных частиц – агломератов.

3.3.2 Рентгенодифракционный анализ структуры МА лакосамида

Фазовый анализ образцов порошка лакосамида, соответствующий различному времени ВМВ, выполнен при напряжении на рентгеновской трубке 40 кВ и токе 30 мА с установленной щелью шириной 2 мм. Съемка проводилась в $\text{Cu K}\alpha$ -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. Индицирование дифрактограмм с определением индексов плоскости (Миллера, hkl) исходного порошка субстанции Lcs и экспериментальных образцов при $t=30, 70, 90$ мин ВМВ и сопоставлением дифракционных рефлексов экспериментального порошка в исходном состоянии и лакосамида-стандарта (ICDD, International Centre for Diffraction Data <https://www.icdd.com/>) позволило выяснить, что в структуре порошка содержится одна фаза – соединение лакосамид с моноклинной кристаллической решеткой. Кристаллическая решетка характеризуется определенными линейными и угловыми параметрами: $b \geq 90^\circ$; $\alpha, \gamma = 90^\circ$; положения узлов КР заданы векторами: $\mathbf{t} = u\mathbf{a} + v\mathbf{b} + w\mathbf{c}$ (4), где u, v, w – произвольные целые числа, $\mathbf{a}, \mathbf{b}, \mathbf{c}$ – три базисных вектора (Рисунок 6):

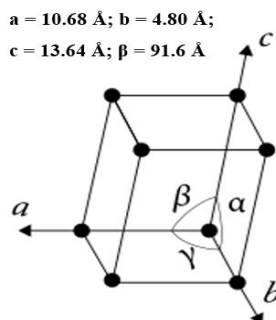


Рисунок 6. Определение сингонии (кристаллографической системы) лакосамида ($\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$). Источник: Составлено автором

На рисунке 7 представлены дифрактограммы образцов порошка Lcs в исходном состоянии и в процессе высокоинтенсивного механического воздействия. Сравнение дифракционных пиков (ДП), соответствующих порошку ($t_{\text{ВМВ}}=30$ мин), демонстрирует уменьшение ширины в сравнении с дифрактограммой порошка в исходном состоянии.

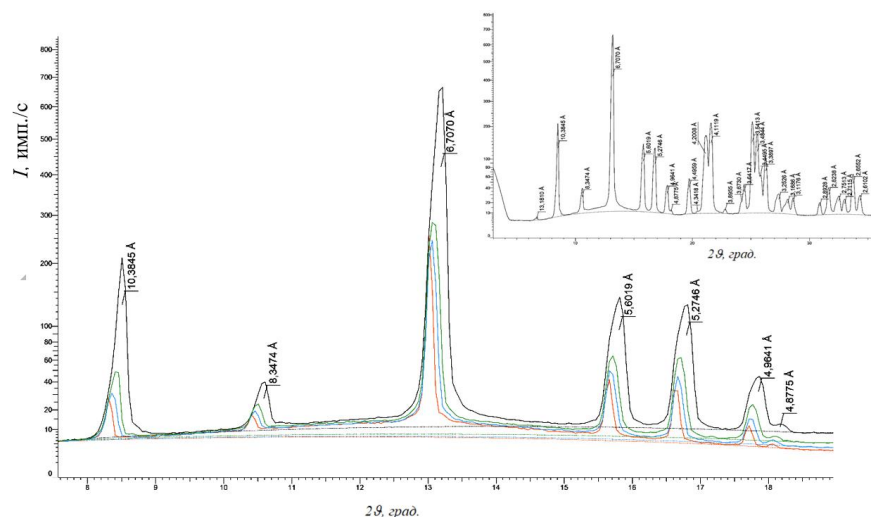


Рисунок 7. Порошковые дифрактограммы лакосамида в процессе МА: исходного порошка Lcs (линия черн. цв.); порошка при $t_{\text{BMB}}=30$ минут (линия красн. цв.); порошка при $t_{\text{BMB}}=70$ минут (линия син. цв.); порошка при $t_{\text{BMB}}=90$ минут (линия зелен. цв.). На вставке - дифрактограмма исходного порошка Lcs. *Источник: Составлено автором*

Ширина ДП, отражающая микро-искажения кристаллической решетки, демонстрирует тенденцию к увеличению межплоскостных расстояний при сохранении неизменного фазового состава МА порошка лакосамида (Таблица 1).

Таблица 1. Индицирование дифрактограмм кристаллографических систем лакосамида экспериментальных образцов (выдержка)

Индексы Миллера hkl	Отн. интенс. дифр. max $I, (\%)$	Межплоскостные расстояния, $d_{hkl} (\text{\AA})$				
		Лакосамид- стандарт (ICDD)	Лакосамид-экспериментальные образцы порошка			
			$t_{\text{BMB}}, \text{ мин}$			
			0 (исх. состояние)	30	70	90
001	2	13,63	13,18	13,54	13,46	13,47
100	100	10,67	10,38	10,63	10,57	10,48
10 $\bar{1}$	6	8,52	8,35	8,50	8,45	8,42
002	76	6,82	6,71	6,80	6,78	6,76
102	8	5,67	5,60	5,66	5,65	5,64
200	22	5,34	5,27	5,32	5,31	5,31

Производимое на порошок Lcs BMB при $t \geq 70$ мин, приводит к гомогенизации состава фазы лакосамида и накоплению дефектов КР, о чем свидетельствуют следующие изменения: ширина ДП и межплоскостные расстояния, а также интенсивность рефлексов.

3.3.3 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. Воздействуя на домены и кристаллические кластеры подобным образом, механическая активация вызывает изменения коэффициентов поглощения в среднем ИК-

диапазоне, что отражается в смещении положений характеристических полос и изменении их интенсивности. Анализ ИК-спектров экспериментальных образцов, в том числе, в «режиме «вычитания», позволил значительно расширить возможности дифференциального анализа полученных результатов (Рисунок 8). В большинстве случаев кривые нагруженных образцов лежат ниже кривой исходного Lcs и, следовательно, характеризуются бóльшим поглощением, вызванным колебаниями О-Н, N-H, С-Н. Особенно заметны изменения для образцов, подвергавшихся ВМВ при $t = 30$ мин и $t = 90$ мин, что соответствует зонам предела текучести и разрушения (Рисунок 2). Однако только специальные хемометрические возможности позволили выявить области волновых чисел, соответствующие значительным изменениям в ИК-Фурье спектрах при волновых числах: $3500\text{--}4000\text{ см}^{-1}$, $2250\text{--}1750\text{ см}^{-1}$, $750\text{--}500\text{ см}^{-1}$ (Рисунок 8б).

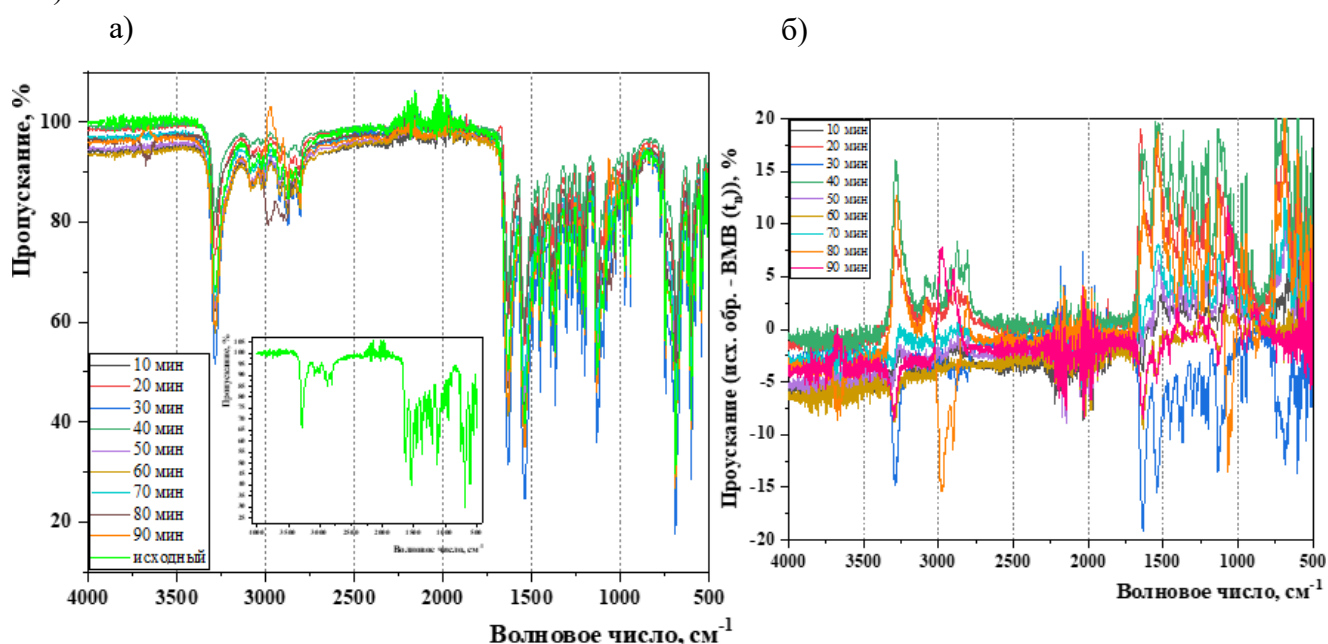


Рисунок 8. а) ИК-Фурье спектры экспериментальных образцов Lcs, соответствующие полному циклу МА; на вставке – спектр исходного образца; б) спектры, полученные методом вычитания спектра исходного образца Lcs из спектров нагруженных образцов

Источник: Составлено автором

3.4. Биофармацевтические характеристики механоактивированного лакосамида

Для изучения биофармацевтических характеристик механоактивированного лакосамида были исследованы: скорость растворения в воде (по данным метода LALLS); сравнительная кинетика растворения и биологическая активность/токсичность *in vitro* (*Spirotox*).

3.4.1. Кинетика растворения в воде. Константы скорости растворения

Для изучения кинетики растворения в воде экспериментальных образцов МА лакосамида (исходный Lcs, $t_{\text{ВМВ}}=30$ мин и 70 мин) применен оригинальный подход, основанный на

измерении во времени индикатрисы, как фактора эффективности рассеяния лазерного излучения, на частицах разной степени дисперсности. Константа скорости растворения рассчитывалась по наклону линеаризованного участка в полулогарифмических координатах « $\ln 1-I/I_0 - t$, с»:

$$ЛЗ = 1 - \frac{I}{I_0} \times 100\% \quad (5), \quad k = -tg \alpha \quad (6),$$

где I и I_0 – величины интенсивности света, измеренные детектором в присутствии и в отсутствие дисперсного образца в ячейке; k - константа скорости растворения, c^{-1} .

На рисунке 9 представлены зависимости экспоненциальной функции в прямых и полулогарифмических координатах по результатам измерения зависимой переменной ЛЗ.

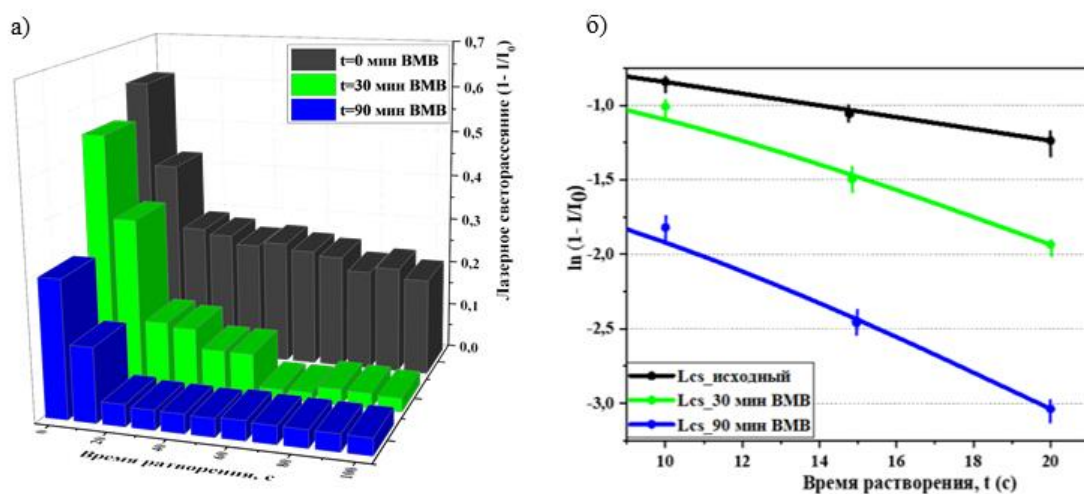


Рисунок 9. Кинетика растворения экспериментальных образцов МА лакосамида по данным метода LALLS в прямых (а) и полулогарифмических (б) координатах *Источник: Составлено автором*

Значения констант скорости растворения ($k \cdot 10^2$, c^{-1}) образцов Lcs, характеризующихся различными механическими свойствами, согласно кривой «температура (Т) – время (t)» (раздел 3.1.1), представлены в таблице 2.

Таблица 2. Параметры растворения в воде экспериментальных образцов МА лакосамида

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

Нами продемонстрировано увеличение в 2,4 раза скорости растворения в воде порошка субстанции лакосамида после проведенной механоактивации. По данным (Zhu, G. et. al., 2023), примерно трёхкратное накопление средней плотности дислокаций в КР приводит к увеличению константы скорости растворения механоактивированного материала на 21%. Исходя из значений констант скорости растворения Lcs (Таблица 2), к концу цикла механоактивации происходит, приблизительно, 20-кратное увеличение плотности дислокаций.

3.4.2 Тест сравнительной кинетики растворения *in vitro*

Тест СКР позволяет выявить фундаментальные изменения в составе и свойствах лекарственного вещества на этапах производственного цикла, которые могут оказывать влияние на скорость и пропорции его высвобождения в среду растворения. На рисунке 10 представлены профили растворения с высвобождением в раствор 0,1М HCl (pH 1,2), имитирующим среду ЖКТ (желудочный сок без фермента), экспериментальных образцов Lcs в исходной и заключительной стадиях ВМВ.

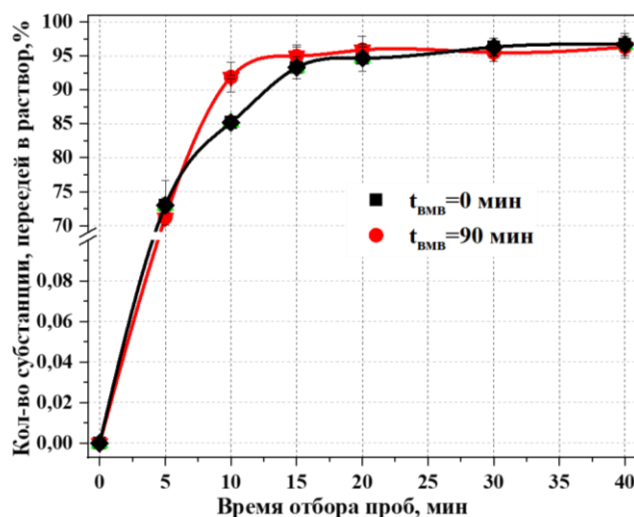


Рисунок 10. Профили растворения экспериментальных образцов Lcs в моделируемой среде желудочного сока: чёрный цвет – исходный образец Lcs ($t_{\text{ВМВ}}=0$ мин); красный цвет – образец при $t_{\text{ВМВ}}=90$ мин *Источник: Составлено автором*

Рисунок демонстрирует кинетические преимущества образца, прошедшего цикл механоактивации в течение 90 минут: 92% АФИ извлекается в среду растворения в течение 10 минут в то время, как исходный лакосамид, не подверженный ВМВ, полностью переходит в среду растворения в течение 15 минут.

3.4.3. Оценка биологической активности методом *Spirotox*

Установлено увеличение биологической активности МА образца, соответствующего $t_{\text{ВМВ}}=90$ минут, в сравнении с исходной субстанцией на основании снижения значения кажущейся энергии активации перехода клетки в состояние гибели и соответствующего понижения величины энергетического барьера процесса клеточных переходов: ($^{\text{каж}}E_a \pm SD$), кДж/моль: Lcs_исходный $207 \pm 1,5$ и Lcs_МА $129 \pm 0,5$. Исследование растворения в воде и результаты *Spirotox*-теста экспериментальных образцов Lcs показали особенность их водных растворов в наблюдаемой зависимости параметров (Рисунок 11). 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 моменту перехода в область необратимой деформации по данным диаграммы « $T, ^\circ\text{C} - t_{\text{ВМВ}}$ » (Рисунок 2).

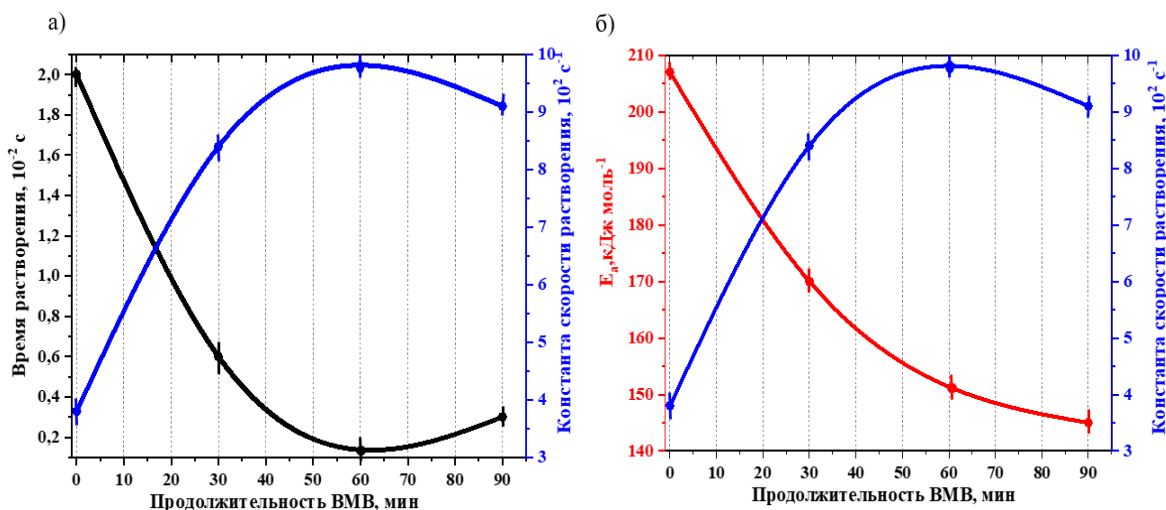


Рисунок 11. 2D-зависимости параметров растворения в воде и гибели сенсора *Sr. ambigua* в 0,5% водных растворах МА образцов Lcs: а) время растворения и константа скорости растворения; б) значения E_a , кДж·моль $^{-1}$ и константа скорости растворения в воде *Источник: Составлено автором*

3.5. Кинетические исследования в нагруженном образце лакосамида

Концепция количественной зависимости между действующим напряжением и временем упругого сохранения ТТ (*прочность*), выдвинутая академиком АН СССР Журковым С.Н., предполагает значительные дополнения к механической концепции природы прочности в виде времени ожидания разрушения ТТ при заданном напряжении (*долговечность*). Математическое описание уменьшения долговечности ТТ:

$$\tau(\sigma, T) = \tau_0 \exp \left[\frac{U_0 - \gamma \delta}{kT} \right] \quad (7),$$

где τ — долговечность ТТ; $\tau_0 \sim 10^{-13}$ с — предэкспоненциальный множитель, равный по порядку периоду тепловых колебаний атомов; U_0 — E_a разрушения ТТ; γ — параметр материала, определяющий его прочностные свойства; σ — приложенное напряжение; kT — энергия теплового колебания атомов. Следовательно, разрушение ТТ в процессе МА представляет собой пространственно-временной кинетический процесс и сочетает в себе как энергию тепловых флуктуаций, приводящих к разрушению (эндотермический процесс, $\Delta H > 0$), так и релаксацию энергии, запасенную до разрушения (экзотермический процесс, $\Delta H < 0$).

Наблюдение за кинетической прочностью экспериментальных образцов Lcs проводилось на протяжении ~ 20 месяцев по завершении цикла МА (Рисунок 12). Распределение частиц дисперсной фазы образцов Lcs по данным статического рассеяния эволюционирует с сохранением монодисперсной размерной группы $d \sim 110$ нм, аналогично образцу Lcs при $t_{\text{ВМВ}} = 90$ мин, однако с тенденцией к монодисперсности и увеличению объёмной доли в среде.

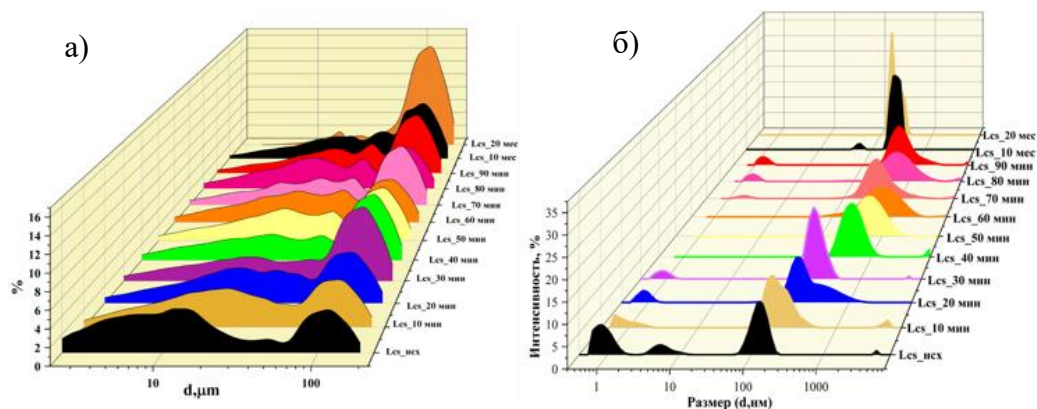


Рисунок 12. Эволюция дисперсных свойств гетерогенных (а) и гомогенных растворов (б) растворов экспериментальных образцов лакосамида по данным метода статического (а) и динамического (б) рассеяния света на протяжении 20 месяцев наблюдения *Источник: Составлено автором*

Отсутствие тенденции к возвращению в исходное состояние лакосамида однозначно указывает на необратимые изменения функциональных состояний подсистем – электронной, дефектов КР, поверхностных слоев, внутренних границ раздела и др. Похожий эффект демонстрируют и дисперсные свойства коллоидных растворов экспериментальных образцов Lcs – распределение частиц (I , %) спустя 10 и 20 месяцев по завершении цикла МА имеет тенденцию к уменьшению дисперсности и увеличению доли рассеянного света в отличие от образцов на начальных этапах МА. Визуализации результатов кинетической прочности экспериментальных образцов, полученная при обработке ИК-Фурье спектров методом главных компонент (МГК), представлена в виде 2D-модели (Рисунок 13).

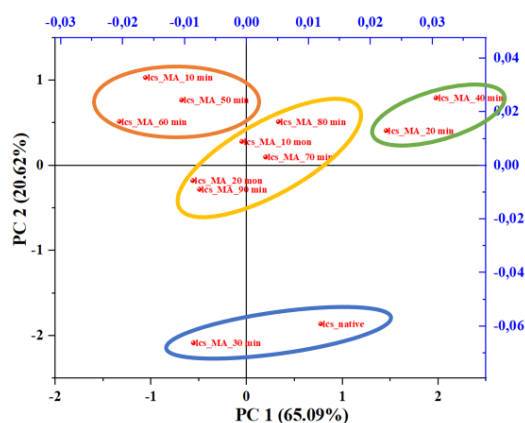


Рисунок 13. 2D-диаграмма МГК ИК-Фурье спектров экспериментальных образцов Lcs *Источник: составлено автором*

Диаграмма позволяет дифференцировать экспериментальные образцы с суммарной 85,71% (65,09%+20,62%) дисперсией спектральных результатов; МА образцы группируются по отдельным областям (на расстояниях Махаланобиса $\geq 3\sigma$): экспериментальные образцы, соответствующие зоне инициации деградационных процессов ТТ (при $t=70$ мин, 80 мин и 90

мин), и образцы, длительно релаксирующие, занимают центральную область, что согласуется с результатами исследования кинетической прочности по данным лазерного рассеяния.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе разработаны методические подходы к проведению 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 демонстрируют 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 твердого тела и уменьшения дисперсности, движущей силой которого является стремление системы уменьшить ΔG_s .

4. Продemonстрированы значительные изменения морфологии поверхностного слоя экспериментальных образцов Lcs на разных этапах МА: от игольчатых друз при $d=30-50\text{мкм}$

до стеклообразного твердого тела, состоящего из 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 спектроскопии установлены области 3500-4000 см^{-1} , 2250-1750 см^{-1} , 750-500 см^{-1} , соответствующие структурным изменениям лакосамида.

5. Методом лазерной дифракции установлено увеличение скорости растворения в воде МА порошка Lcs в 2,4 раза; 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 E_a , кДж/моль в 1,6 раза по данным *Spirotox*-метода свидетельствует о биофармацевтических преимуществах МА образца противозепилептического лакосамида.

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

Список научных работ по теме исследования в международных базах:

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 получение патента РФ

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

Кузьмина Екатерина Сергеевна (Российская Федерация)

Получение лекарственных субстанций с новыми физико-химическими и биологическими свойствами путём направленного изменения структуры в процессе механоактивации

Диссертационная работа посвящена разработке оригинального подхода к направленному изменению структуры и свойств лекарственной субстанции на примере лакосамида в процессе механоактивации. Определены оптимальные условия проведения цикла механоактивации, рекомендованы этапы выполнения процесса и технические параметры применяемого оборудования, соблюдение которых является обязательным. Исследован феномен дисперсности системы механоактивированного лакосамида. Продемонстрированы значительные изменения морфологии приповерхностного слоя и объемных свойств Lcs. Установлено увеличение скорости растворения в воде МА порошка Lcs в 2,4 раза и изменение профиля растворения МА лакосамида в моделируемой физиологической среде.

Ekaterina Sergeyevna Kuzmina (Russian Federation)

Preparation of drug substances with new physicochemical and biological properties by directional change of structure in the process of mechanoactivation

The dissertation work is devoted to the development of an original approach of directed change of structure and properties of a medicinal substance on the example of lacosamide in the process of mechanoactivation. The optimum conditions of mechanoactivation cycle are determined, the stages of performance and technical parameters of the applied equipment that require mandatory fulfilment are recommended. The phenomenon of dispersibility of mechanically activated lacosamide system has been investigated. Significant changes in the surface layer morphology and bulk properties of Lcs have been demonstrated. A 2.4-fold increase in the dissolution rate of MA powder Lcs in water and changes in the dissolution profile of MA lacosamide in the modelled medium were found.