

УДК 544.032+544.778.4

КРИОХИМИЧЕСКАЯ МОДИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ: ВЛИЯНИЕ ВЕЛИЧИНЫ ПОТОКА ГАЗА-НОСИТЕЛЯ НА ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НАНОФОРМ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА ДИОКСИДИНА

Т.И. Шабатина^{1,2*}, Ю.Н. Морозов^{1,2}, А.В. Соловьев¹, А.В. Шабатин³,
О.И. Верная¹, В.В. Федоров^{1,2}, М.Я. Мельников¹

(¹ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, химический факультет, кафедра химической кинетики; ² Московский государственный технический университет имени Н.Э. Баумана, факультет фундаментальных наук, кафедра химии; ³ Институт физической химии и электрохимии РАН имени А.Н. Фрумкина; *e-mail: tatyashabatina@mail.ru)

Для размерно-структурной модификации лекарственных препаратов предложен комбинированный криохимический метод, суть которого состоит в формировании молекулярного потока вещества, объединенного с потоком газа-носителя, и последующей конденсации молекул вещества на холодной поверхности. С помощью данного метода осуществлен синтез наночастиц антибактериального препарата диоксида углерода (CO₂). Зафиксировано, что молекулярная структура препарата в ходе криохимической размерно-структурной модификации остается неизменной. Обнаружено закономерное уменьшение размеров частиц и изменение фазового состава криохимически модифицированного диоксида углерода (CO₂).

Ключевые слова: криохимическая модификация лекарственных веществ, комбинированный криохимический метод, наночастицы и наночастицы лекарственных препаратов, диоксидин.

Потребность в разработке новых лекарственных препаратов определяется тем, что известные, давно зарекомендовавшие себя препараты на сегодняшний день не отвечают современным требованиям. Однако создание и апробация новых молекулярных форм лекарственных препаратов (drug discovery) требуют не только громадных материальных затрат (несколько миллиардов долларов), но и больших, достигающих нескольких лет, затрат времени, которое необходимо для проведения различных клинических и доклинических испытаний. Столь длительный процесс получения нужных лекарств может стоить многих человеческих жизней.

С этой точки зрения более перспективным представляется другой подход, заключающийся в повышении эффективности известных лекарственных препаратов и совершенствовании методов их адресной доставки (drug delivery). Нужный результат можно получить, например, уменьшая размеры частиц действующего препарата вплоть до наноразмерного состояния [1], а также синтезируя новые формы термодинамически метастабильных полиморфных модификаций ранее известных лекарственных веществ [2].

Для получения наночастиц лекарственных препаратов используют различные физические и химические методы [3], подразделяющиеся на методы top-down и bottom-up [4–6].

Суть методов top-down заключается в уменьшении размера частиц путем механического воздействия на изначально крупные частицы исходного вещества. В этих целях наиболее часто используют «сухое» и «мокрое» механическое дробление в специальных мельницах [7], в том числе с использованием низких температур (криопомол) [8]. Разработаны методы гомогенизации компонентов под высоким давлением [9], а также способы селективного разделения частиц по размерам с использованием нанопористых мембран, фильтров и др. [10, 11].

Подход bottom-up заключается в переводе исходного фармакопейного препарата в гомогенно-однородное состояние, представляющее собой группу отдельных молекул или малых молекулярных ассоциатов, и создании условий для последующей сборки зародышей новой фазы, их роста и формирования наночастиц [12–14]. Примером такого подхода могут служить метод замены растворителя [15], синтез с использованием

сверхкритических флюидов [16–18], методики, включающие сублимационную сушку (spray drying) [19–21], и криохимический синтез [22–24].

Размер имеет первоочередное значение, поскольку именно размерными параметрами во многом определяется биодоступность лекарственного препарата [25]. Например, уменьшение размеров частиц антигонадотропного препарата диназола в водной суспензии с 10 мкм до 169 нм приводит к росту абсолютной биодоступности с $5,1 \pm 1,9$ до $82,3 \pm 10,1\%$ [26]. Увеличение биодоступности позволяет снизить терапевтическую дозу и, следовательно, возможные побочные эффекты.

Влияние размера частиц может заключаться не только в изменении растворимости и скорости растворения, но и в обеспечении возможности проникновения частиц лекарственного препарата через биологические барьеры организма [27, 28].

Эффект полиморфизма – существования вещества одной молекулярной структуры в нескольких кристаллических формах – в наши дни стал предметом пристального внимания как ученых, так и служб по надзору в сфере здравоохранения, поскольку при изменении полиморфной модификации могут изменяться терапевтические характеристики препарата: биоэквивалентность и биодоступность [29–33]. При переходе от одной полиморфной модификации к другой изменяются также физико-химические характеристики: температура плавления, плотность, термодинамическая стабильность, растворимость в различных средах и скорость растворения [29–33]. Таким образом, умение контролировать фазовый состав кристаллических лекарств очень важно для биомедицинских исследований.

Цель работы заключается в синтезе наночастиц лекарственного препарата методом криохимической модификации, а также изучение зависимости физико-химических свойств получаемых образцов от величины потока газа-носителя – CO_2 .

Экспериментальная часть

Для криохимической модификации был выбран антибактериальный препарат широкого спектра действия 2,3-бис-(гидроксиэтил)хиноксалин-N,N'-диоксид – диоксидин (рис. 1). Терапевтический эффект данного препарата основан на его селективном разрушительном действии на ДНК клеток инфекционного возбудителя

[34, 35]. Исходный препарат диоксидина (98,9%, ООО «МирФарм», Россия) был использован без дополнительной очистки.

Криохимический синтез наночастиц диоксидина был проведен комбинированным методом, включающим сублимацию исходного диоксидина, объединение молекулярного потока вещества с потоком газа-носителя и совместную низкотемпературную конденсацию потоков вещества и газа-носителя. Для сублимации исходного фармакопейного диоксидина использовали специальные сеточные испарители, конструкция которых описана в патенте [36]. В качестве газа-носителя использовали диоксид углерода (CO_2), который практически полностью конденсируется на внутреннюю поверхность препаративного криостата, охлаждаемую жидким азотом. Схема установки для криохимического синтеза приведена на рис. 2.

Температуру металлической сетки во всех опытах поддерживали в диапазоне 140 ± 2 °С. Масса загружаемого исходного диоксидина во всех опытах составляла 0,5 г. В начале каждого опыта реактор откачивали до остаточного вакуума $5 \cdot 10^{-5}$ торр. Время опыта во всех случаях составляло 30 мин. За это время весь исходный диоксидин переходил в газовую фазу. После проведения опыта реакционную поверхность криостата нагревали до комнатной температуры, при этом происходила сублимация сконденсировавшегося углекислого газа. Затем криохимически модифицированный диоксидин извлекали из реактора. Выход продукта составлял 50–60% от исходного количества.

Поток газа-носителя (CO_2) при проведении криохимической модификации диоксидина изменяли. Остальные условия (температура металлической сетки испарителя (140 °С), температура охлаждаемой поверхности (–196 °С), геометрическое расположение испарителя и

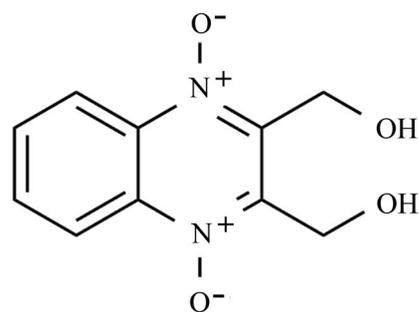


Рис. 1. Молекулярная формула диоксидина

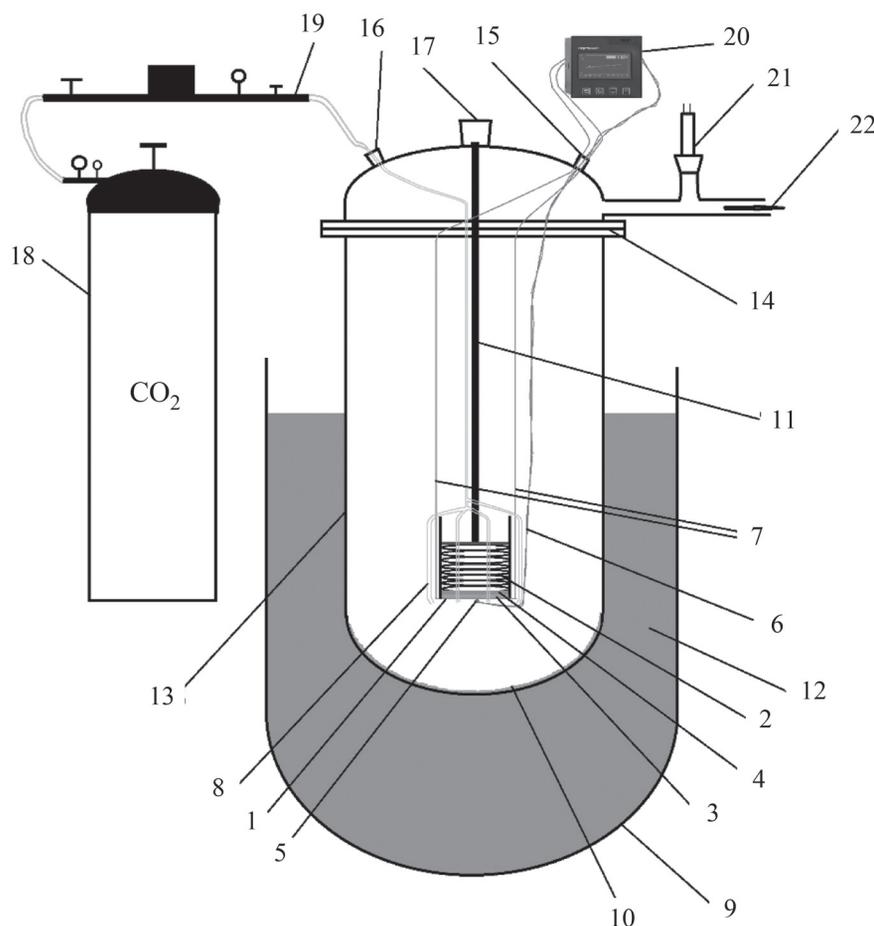


Рис. 2. Схема установки для криохимического синтеза методом сублимации – совместной низкотемпературной конденсации: 1 – металлическая сетка, нагреваемая путем протекания через нее электрического тока; 2 – пружина, прижимающая слой исходного лекарственного соединения к металлической сетке; 3 – слой исходного лекарственного соединения, прижимаемый к металлической сетке; 4 – шток, служащий для равномерного прижима слоя исходного лекарственного соединения к металлической сетке; 5 – спай термопары, служащей для измерения температуры металлической сетки; 6 – термопара медь – константан, предназначенная для измерения температуры металлической сетки; 7 – сетевые провода, присоединенные к металлической сетке; 8 – гребенка, предназначенная для равномерного распределения потока газа-носителя – CO_2 ; 9 – сосуд Дьюара с жидким азотом; 10 – слой смеси криомодифицированного диоксида с твердым углекислым газом; 11 – штырь, регулирующий положение сублиматора по высоте погружного реактора; 12 – жидкий азот; 13 – вакуумируемый погружной реактор; 14 – подвижное вакуумное соединение; 15 – вакуумный ввод для термопары и сетевых проводов; 16 – вакуумный ввод для потока газа-носителя (CO_2); 17 – вакуумный ввод для штыря, регулирующего положение сублиматора по высоте погружного реактора; 18 – металлический баллон с углекислым газом; 19 – газовая магистраль (регулятор расхода газов); 20 – контроллер температуры; 21 – вакуумный датчик; 22 – выход на вакуумную систему

сопел для подачи углекислого газа в криостат) были неизменными. Площадь поверхности, на которую осуществляли совместную низкотемпературную конденсацию потоков лекарственного вещества диоксида и газа-носителя, составляла 100 см^2 .

Поток молекул диоксида на охлаждаемую жидким азотом поверхность составляет $7,53 \cdot 10^{15}$ молекул/($\text{см}^2 \cdot \text{с}$).

Подачу углекислого газа осуществляли с помощью газовых магистралей производства компании «Элтотприбор» (Россия), снабженных регуляторами расходов газов, что позволило с высокой степенью точности регулировать расход газа-носителя.

Для получения характеристик исходного и криохимически модифицированного диоксида использовали методы УФ/Вид-

спектрофотометрии («Jasco V-770», «JASCO Corporation», Япония), ИК-Фурье спектроскопии («Tensor II» с НПВО приставкой «A225/Q Platinum ATR», «Bruker», Germany), порошкового рентгенофазового анализа (п-РФА) («Rigaku D/MAX-2500», «Rigaku», Япония, $\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$). Измерение размера частиц также проводили на сканирующем электронном микроскопе «QUANTA 650 FEG» с автоэмиссионным катодом (ЦКП Института физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН) и по измерению удельной площади поверхности путем определения количества адсорбированного аргона из гелиево-аргоновой смеси (95:5%) с применением газового хроматографа «Хром 5» с катарометром [37]. Схема криохимической установки для размерной и структурной модификации диоксида приведена на рис. 2.

Результаты и их обсуждение

УФ/Вид-спектры водных растворов исходного и криохимически модифицированного диоксида содержат интенсивную дублетную полосу с максимумом при 241 и 259 нм, обусловленную электронным переходом $\pi \rightarrow \pi^*$ ароматической системы, и полосу низкой интенсивности с максимумом при 375 нм, обусловленную $n \rightarrow \pi^*$ электронным переходом n электронов атомов азота, входящих в молекулу диоксида. Согласно данным УФ/Вид-спектрофотометрии, в ходе криохимической модификации не происходит изменения молекулярной структуры диоксида, поскольку УФ/Вид-спектры водных растворов исходного и криохимически модифицированного диоксида идентичны.

Согласно данным порошкового рентгенофазового анализа (п-РФА), фазовые составы исходного

и криохимически модифицированного диоксида существенно различаются (таблица). Исходный диоксид представляет собой моногидрат состава 1:1, кристаллическая структура которого известна (внесена в Кембриджскую базу структурных данных – SOKGAA Cambridge Structural Database) [38]. Средний размер частиц исходного фармакопейного диоксида по данным адсорбции аргона составляет $5700 \pm 1200 \text{ нм}$.

Фазовый состав криохимически модифицированного диоксида и средний размер частиц зависят от величины потока углекислого газа, что видно из данных, приведенных в таблице. Важно отметить, что все образцы, получаемые в результате криохимической модификации, не содержат исходного моногидрата диоксида. Основными структурными компонентами образцов являются недавно открытые и кристаллографически расшифрованные фазы диоксида – триклинная (Т-фаза) и моноклинная (М-фаза) [39]. В образце, полученном при сублимации диоксида в отсутствие газа-носителя, содержится также небольшое количество нового кристаллогидрата – Н-фазы состава 3:1 (три молекулы диоксида на одну молекулу воды) [39].

В работе установлено, что образцы, полученные при малых и средних потоках газа-носителя, содержат только Т- и М-фазы, причем соотношение этих фаз закономерно изменяется при изменении потока газа-носителя. При росте потока содержание М-фазы возрастает с 33% (поток $1,4 \cdot 10^{16} \text{ молекул} \cdot \text{с}^{-1} \cdot \text{см}^{-2}$ до 60% (поток $7,0 \cdot 10^{16} \text{ молекул} \cdot \text{с}^{-1} \cdot \text{см}^{-2}$. Следует отметить, что в опыте, проводимом в отсутствие газа-носителя получена наноформа диоксида в форме триклинная модификация диоксида (более 95%) или Т-фазы. Ранее для получения

Размерные и структурные характеристики образцов криохимически модифицированного диоксида при разных скоростях газа носителя – диоксида углерода (CO₂)

Расход CO ₂ , л/ч	Поток CO ₂ , молекул · с ⁻¹ · см ⁻² · 10 ⁻¹⁶	Отношение потоков диоксидин/CO ₂	Фазовый состав	Удельная поверхность, S/m, м ² /г	Средний размер частиц, нм
0	0,0	0	Т : Н = 7:1	9,6	414 ± 80
0,2	1,4	1,85	Т : М = 2:1	33	120 ± 24
0,45	3,1	4,16	Т : М = 1:1	34	118 ± 23
1,00	7,0	9,24	Т : М = 1:1,5	37	108 ± 22
4,5	31,4	41,63	Т : Н = 3:2	71	56 ± 11
10,0	69,7	92,50	Т : Н = 3:2	78	51 ± 10

Т-фазы требовалось нагревание кристаллогидрата диоксида, полученного методом сублимационной сушки при 120 °С в течение 8 ч [39]. В ходе подобного температурного воздействия образец может потерять свойства наноформы, поскольку происходит укрупнение частиц препарата. Образцы, полученные при высоких значениях потока газа-носителя, наряду с Т-фазой содержат новую неидентифицированную фазу (N-фаза).

Средний размер частиц исходного фармацевтического диоксида по данным низкотемпературной адсорбции аргона составляет 5700 ± 1200 нм. Средние размеры частиц криохимически модифицированных образцов диоксида закономерно уменьшаются при увеличении потока газа-носителя (CO_2) от 414 ± 80 нм (в отсутствие потока газа-носителя) до 108 ± 22 нм (поток $6,97 \cdot 10^{16}$ молекул $\cdot \text{с}^{-1} \cdot \text{см}^{-2}$) и 51 ± 10 нм (поток $6,97 \cdot 10^{17}$ молекул $\cdot \text{с}^{-1} \cdot \text{см}^{-2}$).

Зависимость средних размеров частиц криохимически модифицированного диоксида от величины потока газа-носителя, вероятно, обусловлена конкуренцией двух механизмов зародышеобразования – гетерогенного на охлаждаемой поверхности криостата и гомогенного газофазного. В отсутствие газа-носителя стационарная концентрация молекул диоксида, равная $1,5 \cdot 10^{21}$ молекул/м³, соответствует условиям «газа Максвелла», теплопроводность которого не зависит от концентрации. Поэтому теплообмен между охлаждаемой поверхностью и молекулярным потоком диоксида осуществляется по механизму теплопроводности. Весьма вероятно, что скорость охлаждения молекулярного потока диоксида недостаточна для эффективного гомогенного газофазного зародышеобразования, поэтому зародышеобразование и рост кристаллитов диоксида осуществляются по менее эффективному поверхностному гетерогенному механизму.

Использование CO_2 в качестве газа-носителя приводит к существенно более быстрому охлаждению молекулярного потока диоксида при его движении к холодной поверхности. Оно достигается как за счет конвективного перемешивания молекулярных потоков («горячего» потока диоксида и сравнительно «холодного» потока газа-носителя), так и за счет более высокой теплопроводности молекулярной смеси диоксида и CO_2 . Из молекулярно-кинетической теории газов известна формула для теплопроводности «газов Максвелла» [40]:

$$\lambda = \frac{2}{3\pi^{3/2}} \frac{C_V}{d_0^2 N_a} \sqrt{\frac{RT}{\mu}}$$

Известно, что при отсутствии активации колебательных степеней свободы $C_V(\text{CO}_2) = 5R$ (как линейной молекулы), C_V (диоксида) = $6R$. Теплопроводность газовых смесей сложным образом зависит от их состава, однако в случае значительного преобладания какого-либо газа в смеси теплопроводность газовой смеси определяется именно этим газом. Таким образом, использование диоксида углерода в качестве газа-носителя приводит к более резкому охлаждению молекулярного потока диоксида, в результате чего реализуются условия, благоприятствующие гомогенному газофазному зародышеобразованию и формированию наночастиц в газовой фазе. Кроме того, молекулы газа-носителя (CO_2) могут адсорбироваться на поверхности образующихся зародышей новой фазы, снижая тем самым их поверхностную энергию, что приводит к значительному росту скорости зародышеобразования. Действительно, из классической теории зародышеобразования следует [41]:

$$J = C \cdot \exp\left(-\frac{\Delta G^*}{kT}\right); \quad \Delta G^* = \frac{16}{3} \frac{\pi \sigma v_1^2}{(kT \ln S)^2}$$

Здесь J – скорость зародышеобразования, C – предэкспоненциальный множитель, слабо зависящий от температуры и пересыщения, S – пересыщение, σ – поверхностная энергия, v_1 – объем, занимаемый одной молекулой в конденсированной фазе, k – константа Больцмана.

Из приведенной выше формулы следует, что существует чрезвычайно резкая зависимость скорости зародышеобразования от поверхностной энергии. Влияние природы газа-носителя на скорость зародышеобразования хорошо известно [42].

Рост величины потока газа-носителя приводит к более эффективному охлаждению молекулярного потока диоксида, прежде всего, за счет конвективного перемешивания. При этом происходит рост вклада гомогенного газофазного механизма в процессы зародышеобразования и роста кристаллов, что приводит к уменьшению средних размеров частиц криохимически модифицированного диоксида. При определенном значении потока газа-носителя вклад гомогенного газофазного механизма доминирует и дальнейшее увеличение скорости потока не приводит к изменению средних размеров частиц, что согласуется с полученными в работе экспериментальными данными.

Влияние величины потока газа-носителя на структурно-фазовое состояние криохимически модифицированного диоксида можно объяснить следующим образом. Для безводных мо-

дификаций диоксида (моноклинной (М-фаза) и триклинной (Т-фаза)) характерно различие в организации системы водородных связей.

Триклинная фаза (Т-фаза) диоксида состоит из бесконечных цепочек молекул, соединенных посредством межмолекулярных водородных связей, причем две N-окисные и две гидроксильные группы образуют перекрестные водородные связи ($N \rightarrow O \dots H-O$) с двумя соседними молекулами диоксида.

В моноклинной фазе (М-фаза) система водородных связей устроена более сложным способом. Одна из N-окисных групп молекулы диоксида не принимает участие в образовании классических водородных связей, и связь молекулы диоксида с двумя соседними осуществляется за счет образования трехцентро-

вой водородной связи гидроксильной группы рассматриваемой молекулы с гидроксильной группой одной соседней молекулы (молекула 1) и N-окисной группой другой соседней молекулы (молекула 2) ($N \rightarrow O \dots H-O \dots H-O$). Вторая гидроксильная группа рассматриваемой молекулы образует двухцентровую водородную связь с гидроксильной группой соседней молекулы (молекула 1), участвующей в образовании трехцентровой водородной связи со следующей молекулой (молекулой 3).

Первичный процесс зародышеобразования заключается в образовании димеров молекул. Димеры, присоединяя дополнительные молекулы, образуют тримеры, тетрамеры и более сложные молекулярные ассоциаты, которые, укрупняясь, образуют устойчивые зародыши

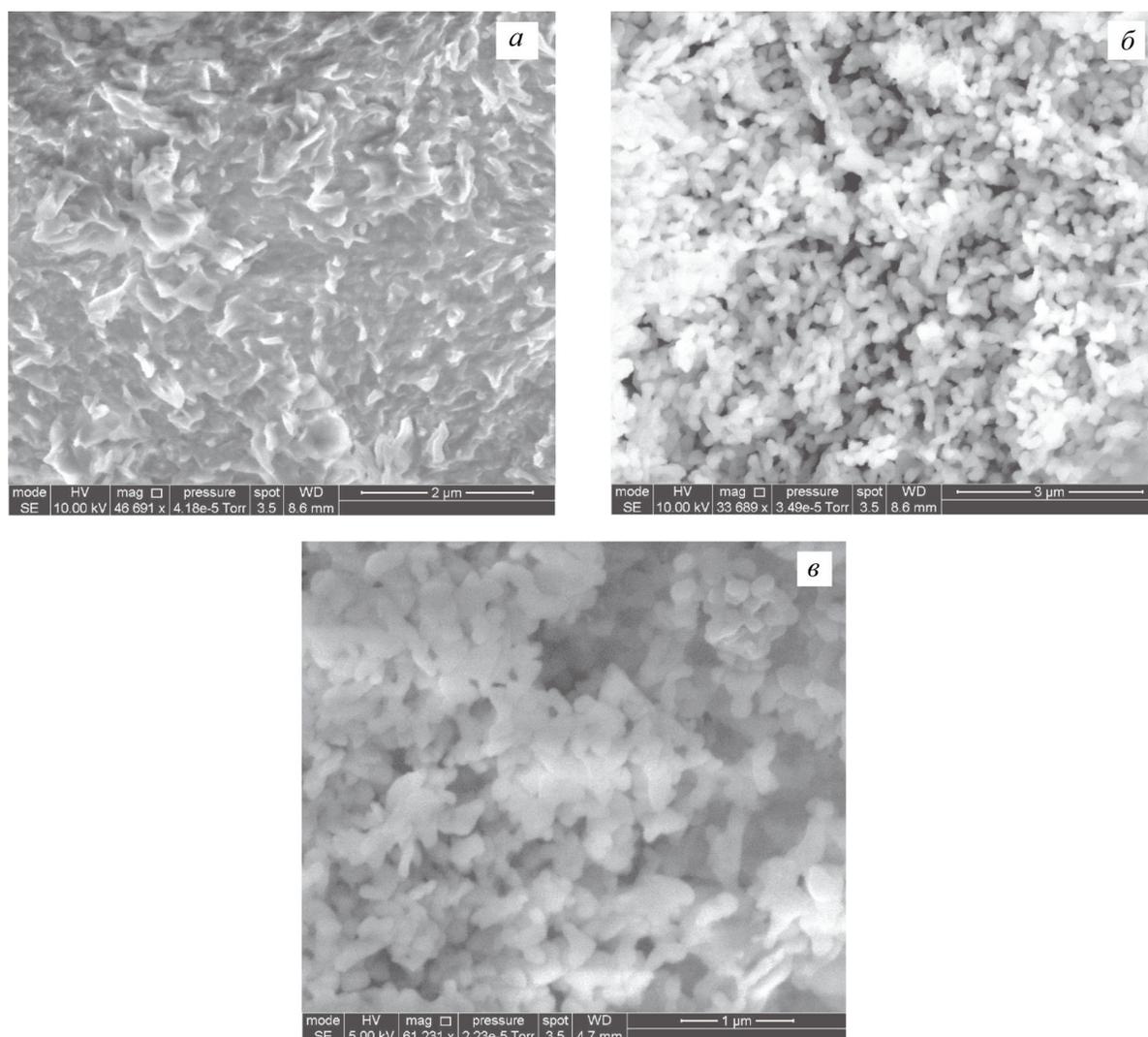


Рис. 3. СЭМ микрофотографии образцов криомодифицированного диоксида, полученных при следующих скоростях потока газа-носителя (молекул \cdot $c^{-1} \cdot cm^2$): $a - 0$; $b - 7,0 \cdot 10^{16}$; $v - 7,0 \cdot 10^{17}$

новой фазы. С этой точки зрения в кристаллической структуре Т-фазы можно выделить молекулярные димеры, в которых молекулы диоксида азота связаны перекрестными водородными связями ($N \rightarrow O \dots H-O$). Весьма вероятно, что такие димеры являются преобладающей в газовой фазе димерной формой. Присоединение к «естественному» димеру дополнительных молекул диоксида азота происходит путем насыщения имеющихся активных центров. Таким образом, для молекулярной сборки кристаллической структуры Т-фазы не требуется значительных структурных перестроек.

В М-фазе исходной структурной единицей, позволяющей получить данную кристаллическую структуру, служит не димер, а тетрамер. Очевидно, что процессы зародышеобразования М-фазы требуют определенных структурных преобразований образовавшихся молекулярных димеров. Весьма вероятно, что зародышеобразование Т-фазы по гетерогенному поверхностному механизму облегчено по сравнению с зародышеобразованием М-фазы. Благоприятные условия для образования М-фазы создаются только при зародышеобразовании по гомогенному газофазному механизму. Не исключено, что зародышеобразованию М-фазы благоприятствуют специфические межмолекулярные взаимодействия между молекулами углекислого газа и диоксида азота. Увеличение содержания М-фазы в образцах с ростом скорости потока CO_2 от $1,4 \cdot 10^{16}$ до $7,0 \cdot 10^{17}$ молекул $\cdot c^{-1} \cdot cm^{-2}$ может быть связано с увеличением вклада гомогенного газофазного механизма зародышеобразования в процессы зарождения и роста кристаллов. Дальнейшее увеличение потока газа-носителя приводит к образованию новой полиморфной модификации диоксида азота, расшифровка структуры которой затруднена вследствие значительного уширения полос на рентгенограммах из-за малого размера частиц лекарственного препарата.

Скорость растворения диоксида азота определяли с использованием УФ/Вид-спектрофотометрии. Для полного растворения исходного диоксида азота требуется время порядка одного часа. Скорость растворения криохимически модифицированного диоксида азота гораздо выше. Например, диоксидин, полученный в отсутствие потока газа-носителя полностью растворяется за время, равное ~ 60 с, а диоксидин, полученный при максимальном потоке газа-носителя, полностью растворяется за ~ 30 с. При этом кривые растворимости как криохимически модифицированного, так и исходного диоксида азота с хорошей точностью подчиняют-

ся кинетическому закону первого порядка. Для описания кинетических кривых растворимости часто используют уравнение Нойеса–Витни (Noyes–Whitney) [43]:

$$dX/dt = (DS/h_d) \cdot (C_s - C_t).$$

Здесь dX/dt – скорость растворения, D – коэффициент диффузии, S – эффективная площадь поверхности растворяемого вещества, h_d – характерный диффузионный размер, C_s – концентрация растворяемого вещества, соответствующая насыщению, C_t – текущая концентрация вещества в объеме. В случае, когда по достижении концентрации, соответствующей насыщенному раствору, количество вещества, остающегося в осадке, много больше количества растворенного вещества, можно считать, что в ходе растворения эффективная площадь поверхности частиц растворяемого вещества остается постоянной. В этом случае для монодисперсного образца уравнение Нойеса–Витни представляет кинетическое уравнение первого порядка с константой скорости, пропорциональной параметру S . Это косвенно свидетельствует о малой дисперсии распределения частиц по размерам. Математическая обработка кривых растворения по кинетическому закону первого порядка позволяет определить время достижения текущей концентрации водного раствора диоксида азота, равной половине концентрации его насыщенного раствора. Для исходного фармакопейного диоксида азота это время составляет 74 с, для криохимически модифицированного диоксида азота, полученного в отсутствие газа-носителя (CO_2), оно равно 8,8 с, а для криохимически модифицированного диоксида азота, полученного при максимальном потоке CO_2 в условиях эксперимента, это время составляет 5,3 с.

Заключение

Таким образом, методом криохимической модификации, включающей сублимацию паров лекарственного вещества диоксида азота и последующую их совместную низкотемпературную конденсацию с избытком инертного носителя (диоксида углерода) получены наноформы диоксида азота, идентичные по химическому составу исходному фармакопейному диоксиду азота (согласно данным УФ/Вид-спектроскопии), но отличающиеся по молекулярной упаковке в твердофазной наноструктуре. На основании данных порошкового рентгенофазового анализа (п-РФА) установлено, что фазовый состав получаемых образцов зависит от величины потока газа-носителя. Обнаружено, что криомодифицированные

образцы диоксида, полученные при высоких значениях скорости потока инертного газа-носителя, содержат новую кристаллическую фазу лекарственного вещества, структура которой пока не идентифицирована. Обнаружено, что увеличение потока газа-носителя приводит к закономерному уменьшению среднего размера частиц криохимически модифицированного антибактериального препарата диоксида. Установлено, что скорость растворения в водных средах на-

ноформы криомодифицированного диоксида превышает таковую у исходного фармакопейного препарата в 8–14 раз.

Авторы благодарят профессора, докт. физ.-матем. наук В.В. Чернышова (химический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова) за помощь в проведении рентгенофазового анализа. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект РНФ 21-13-00145). Конфликта интересов нет.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Domingos S., André V., Quaresma S., Martins I.C.B., Minas Da Piedade M.F., Duarte M.T. // *J. Pharm. Pharmacol.* 2015. Vol. 67. P. 830.
- Srivalli K.M.R., Mishra B. // *Saudi Pharm. J.* 2016. Vol. 24. P. 386.
- Sergeev G.B., Klabunde K.J. *Nanochemistry*, Elsevier: Amsterdam, 2013, 288 c.
- Verma S., Gokhale R., Burgess D.J. // *Int. J. Pharm.* 2009. Vol. 380. P. 216.
- Junyaprasert V.B., Morakul B. // *Asian J. Pharm. Sci.* 2015. Vol. 10. P. 13.
- Muller R.H., Gohla S., Keck C.M. // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2011. Vol. 78. P. 1.
- Merisko-Liversidge E., Liversidge G.G. // *Adv. Drug Del. Rev.* 2011. Vol. 63. P. 427.
- L. Peltonen L., Hirvonen J. // *J. Pharm. Pharmacol.* 2010. Vol. 62. P. 1569.
- Keck C.M., Muller R.H. // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2006. Vol. 62. P. 3.
- Tuz A.A., Şimşek A.K., Kazancı M. // *AIP Conf. Proc.* 2017. Vol. 1809. No 020048.
- Guo P., Martin C.R., Zhao Y., Ge J., Zare R.N. // *Nano Lett.* 2010. Vol. 10. P. 2202.
- Chan H.-K., Kwok P.C.L. // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2011. Vol. 63. P. 406.
- Du J., Li X., Zhao H., Zhou Y., Wang L., Tian S., Wang Y. // *Int. J. Pharm.* 2015. 495. P. 738.
- Sinha B., Müller R.H., Möschwitzer J. // *Int. J. Pharm.* 2013. Vol. 453(1). P. 126.
- Gesquiere A.J., Uwada T., Asahi T., Masuhara H., Barbara P.F. // *Nano Lett.* 2005. 5. P. 1321.
- Pasquali I., Bettini R., Giordano F. // *Adv. Drug Del. Rev.* 2008. Vol. 60. 399.
- Padrela L., Rodrigues M.A., Duarte A., Dias A.M.A., Braga M.E.M., de Sousa H.C. // *Adv. Drug. Del. Rev.* 2018. Vol. 131. P. 22.
- Sheth P., Sandhu H., Singhal D., Malick W., Shah N., Kislalioglu M.S. // *Curr. Drug Del.* 2012. 9. P. 269.
- Vehring R. // *Pharm. Res.* 2008. Vol. 25. P. 999.
- Rogers T.L., Hu J., Yu Z., Johnston K.P., Williams III R.O. // *Int. J. Pharm.* 2002. Vol. 242. P. 93.
- Singh A., van den Mooter G. // *Adv. Drug Del. Rev.* 2016. Vol. 100. P. 27.
- Morozov Y.N., Utekhina A.Y., Shabatin V.P., Chernyshev V.V., Sergeev G.B. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2014. Vol. 84. P. 1010.
- Morozov Y.N., Fedorov V.V., Shabatin V.P., Vernaya O.I., Chernyshev V.V., Abel A.S., Arhangel'skii I.V., Shabatina T.I., Sergeev G.B. // *Mosc. Univ. Chem. Bull.* 2016. Vol. 71. P. 287.
- Chernyshev V.V., Morozov Y.N., Bushmarinov I.S., Makoed A.A., Sergeev G.B. // *Cryst. Growth Des.* 2016. Vol. 16. P. 1088.
- Gaumet M., Vargas A., Gurny R., Delie F. // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2008. Vol. 69. P. 1.
- Liversidge G.G., Cundy K.C. // *Int. J. Pharm.* 1995. Vol. 125. P. 91.
- Sun B., Yeo Y. // *Curr. Opin. Solid State Mater. Sci.* 2012. Vol. 16. P. 295.
- Junyaprasert V.B., Morakul B. // *Asian J. Pharm. Sci.* 2015. Vol. 10. P. 13.
- Higashi K., Ueda K., Moribe K. // *Adv. Drug Del. Rev.* 2017. Vol. 117. P. 71.
- Lee E.H. // *Asian J. Pharm. Sci.* 2014. Vol. 9. P. 163.
- Censi R., Di Martino P. // *Molecules.* 2015. Vol. 20. P. 18759.
- Price S.L. // *Adv. Drug Del. Rev.* 2004. 56. P. 301.
- Snider D.A., Addicks W., Owens W. // *Adv. Drug Del. Rev.* 2004. Vol. 56. P. 391.
- Padeiskaya E.N. // *Pharm. Chem. J.* 1977. Vol. 11(8). P. 139.
- Padeiskaya E.N., Shipilova L.D., Budanova L.I., Sizova T.N., Ovdeenko N.I., Sedov V.V. // *Pharm. Chem. J.* 1983. Vol. 17. P. 391.
- Komarov V.S., Mikhalev S.P., Morozov Yu.N., Sergeev G.B., RF Patent N 2295511, 2005.
- Karnaukhov A.P. Adsorption: texture of dispersed and porous materials, Novosibirsk: Nauka. 1999, 470 c.
- Dvoryantseva G.G., Lindeman S.V., Aleksanyan M.S., Struchkov Yu.T., Teten'chuk K.P., Khabarova L.S., Elina A.S. // *Pharm. Chem. J.* 1990. Vol. 24. P. 672.
- Shabatina T.I., Vernaya O.I., Shabatin V.P., Evseeva I.V., Melnikov M.Ya., Fitchandand A.N., Chernyshev V.V. // *Crystals.* 2018. Vol. 8. P. 298.
- Matveev A.N. *Molecular Physics*, Moscow: Vyshayashkola, 1981, 364 c.
- Anisimov M.P. // *Rus. Chem. Rev.* 2003. Vol. 72. P. 591.
- Anisimov M.P., Nasibulin A.G., Shandakov S.D., Shaimordanov I.N. // *Colloid J.* 2001. Vol. 63. P. 131.
- Dressman J.B., Amidon G.L., Reppasand C., Shah V.P. // *Pharm. Res.* 1998. Vol. 15. P. 11.

Поступила в редакцию 11.05.2021
Получена после доработки 14.05.2021
Принята к публикации 20.05.2021

**CRYOCHEMICAL MODIFICATION OF MEDICINAL SUBSTANCES:
THE EFFECT OF THE CARRIER GAS FLOW RATE
ON THE PHYSICOCHEMICAL PROPERTIES OF NANOFORMS
OF THE ANTIBACTERIAL DRUG DIOXIDINE**

**T.I. Shabatina^{1,2*}, Yu.N. Morozov^{1,2}, A.V. Solovyov¹, A.V. Shabatin³, O.I. Vernaya^{1,2},
V.V. Fedorov^{1,2}, M.Ya. Melnikov¹**

(¹ *Lomonosov Moscow State University, Department of Chemistry, Faculty of Chemical Kinetics;* ² *Bauman Moscow State Technical University, Department of Basic Sciences, Faculty of Chemistry;* ³ *Frumkin Institute of Physical chemistry and Electrochemistry Russian academy of sciences;* **e-mail: tatyashabatina@mail.ru*)

For the size and structural modification of drugs, the combined cryochemical method is proposed. The method includes the formation of a molecular flow of the drug substance is introduced in a carrier gas flow and followed by condensation drug molecules substance on the cold surface. Cryochemical method was used to obtain nanoforms of the antibacterial drug dioxidine. It has been found that the molecular structure of the preparation remains unchanged during cryochemical modification. A regular decrease in the particle size and the change in the phase composition of cryochemically modified dioxidine with an increase in the value of the carrier gas – carbon dioxide (CO₂) flow was found.

Key words: cryochemical modification of drugs, combined cryochemical method, nanoparticles and nanoforms of drugs, dioxidine.

Сведения об авторах: *Шабатина Татьяна Игоревна* – зав. лабораторией химии низких температур, вед. науч. сотр. кафедры химической кинетики химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, доцент, докт. хим. наук, профессор кафедры химии МГТУ им. Н.Э. Баумана (tatyashabatina@yandex.ru); *Морозов Юрий Николаевич* – ст. науч. сотр. кафедры химической кинетики химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, канд. хим. наук, доцент кафедры химии МГТУ им. Н.Э. Баумана (yurimog@mail.ru); *Соловьев Андрей Владимирович* – студент кафедры химической кинетики химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова (fa.andrey@mail.ru); *Шабатин Андрей Владимирович* – науч. сотр. Института физической химии и электрохимии РАН, канд. физ.-матем. наук (5dr.on5@mail.ru); *Верная Ольга Ивановна* – ст. науч. сотр. кафедры химической кинетики химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, канд. хим. наук (olga_vernaya@mail.ru); *Федоров Владимир Витальевич* – вед. инженер кафедры химической кинетики химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, ст. преподаватель кафедры химии НУК ФН МГТУ им. Н.Э. Баумана; *Мельников Михаил Яковлевич* – зав. кафедрой химической кинетики химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, докт. хим. наук, профессор (melnikov46@mail.ru).