

УДК 542.496:548.734.032

## КРИОХИМИЧЕСКАЯ МОДИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ: НАНОРАЗМЕРНАЯ ФОРМА III ПИРОКСИКАМА И ЕЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ

Ю.Н. Морозов\*, В.В. Федоров, В.П. Шабатин, О.И. Верная, В.В. Чернышев, А.С. Абель, И.В. Архангельский, Т.И. Шабатина, Г.Б. Сергеев

(кафедра химической кинетики; \*e-mail: yunmor@mail.ru)

Методом динамической сублимации в потоке нагретого газа-носителя – низкотемпературной конденсации осуществлена структурно-размерная модификация и получена наноразмерная форма нестероидного противовоспалительного лекарственного препарата 4-гидрокси-2-метил-N-(2-пиридинил)-2Н-1,2-бензотриазин-3-карбоксамид 1,1-диоксида (пироксикама). Полученные таким образом образцы соответствуют известной термодинамически метастабильной форме III соединения. Средние размеры частиц препарата составляют  $d_{cp} = 300 \pm 30$  нм. Полученная наноразмерная форма пироксикама стабильна относительно структурных и размерных превращений в течение по крайней мере четырех лет.

**Ключевые слова:** органические наночастицы, криохимическая модификация, полиморфизм лекарственных веществ, пироксикам.

Развитие наномедицины показало, что эффективность действия лекарственных веществ в большой степени зависит от твердофазной структуры и размера частиц препарата. Многие современные лекарственные средства плохо растворимы в воде [1], хотя основными свойствами, определяющими эффективность применения органических соединений в качестве лекарственных препаратов, являются их растворимость и скорость растворения, которые сильно зависят от размера частиц вещества. В связи с вышесказанным можно утверждать, что синтез наночастиц лекарственных веществ – одно из основных направлений создания новых высокоэффективных лекарственных препаратов.

В настоящей работе методом динамической сублимации в потоке нагретого газа-носителя с последующей низкотемпературной конденсацией осуществлена структурно-размерная модификация 4-гидрокси-2-метил-N-(2-пиридинил)-2Н-1,2-бензотриазин-3-карбоксамид 1,1-диоксида (пироксикама) и получена наноразмерная форма препарата. Структурная формула соединения приведена на рис. 1.

Пироксикам – эффективный нестероидный противовоспалительный препарат из класса оксикамов. Данный препарат используется в лечении ревматоидного остеоартрита, первичной дисменореи, послеоперационной боли, может действовать как анальгетик, особенно в тех

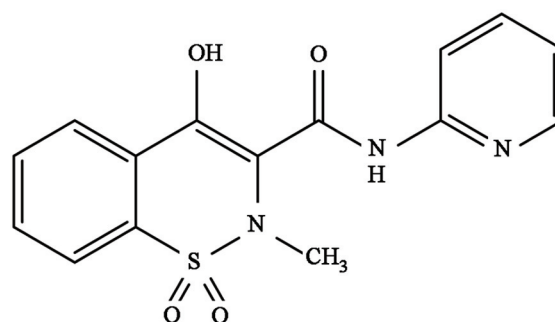


Рис. 1. Структурная формула пироксикама

случаях, когда имеет место осложняющий воспалительный процесс. Впервые препарат был выпущен фирмой «Phizer» под торговой маркой «Feldene» в 1980 г.

Прием пироксикама сопровождается побочными эффектами, такими как нарушение работы пищеварительного тракта (тошнота, диарея, кровотечение и изъязвление желудка, панкреатит, поражения печени), центральной нервной системы (головная боль, головокружение, нервозность, депрессия, сонливость, бессонница, головокружение, нарушения слуха, нарушение зрения и др.), сердечно-сосудистой и дыхательной систем (легочная эозинофилия и альвеолит, повышенное кровяное давление), возможны также кожные реакции.

Наличие широкого ряда побочных эффектов при использовании фармакопейных форм пирок-

сикама делает актуальным получение данного соединения в виде наноразмерных форм.

### Экспериментальная часть

В работе использовали пироксикам, синтезированный в Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского (лаборатория химии карбофункциональных соединений) под руководством профессора А.С. Медведевой. Методом динамической сублимации в потоке нагретого газа-носителя (низкотемпературной конденсации) осуществлена структурно-размерная криохимическая модификация данного препарата и получена наноразмерная форма.

**Динамическая сублимация в потоке газа-носителя и низкотемпературная конденсация.** Схема установки для динамической сублимации в потоке нагретого газа-носителя (низкотемпературной сублимации) приведена на рис. 2. Исходный пироксикам размещается в патроне 1. Газ-носитель поступает из металлического баллона 2. Поток газа-носителя регулируется газовой магистралью 3. На контейнере размещается нагревательная спираль, выводы которой 5 подведены к автоматическому терморегулятору 6. Температура патрона измеряется управляющей термопарой 4, выводы которой также подводятся к терморегулятору 6. Поток газа-носителя проходит через контейнер, предварительно нагревается и проходит через слой исходного пироксикама. Насыщенный парами соединения газ-носитель выносится из сопла патрона на охлаждаемую поверхность 7, которая представляет

собой стеклянную трубку, заполненную жидким азотом. По пути к холодной поверхности поток газа-носителя резко охлаждается, газовая фаза становится многократно пересыщенной относительно равновесной концентрации лекарственного соединения, и в системе создаются условия для быстрого гомогенного газофазного зародышеобразования. Рост зародышей в газовой фазе приводит к образованию наночастиц, которые, попадая на охлажденную поверхность, захватываются ею. Высокая концентрация образовавшихся зародышей вследствие ограничений, накладываемых материальным балансом, обеспечивает малый размер получаемых частиц. Прохождение газа-носителя через контейнер обеспечивается откачкой вакуумным насосом. Изменение газодинамического сопротивления подводящих к вакуумному насосу коммуникаций позволяет регулировать линейную скорость фронта потока газа-носителя, которая может оцениваться по показаниям вакуумных датчиков 8.

Опыт по криохимической модификации пироксикама проводили при следующих экспериментальных параметрах: в качестве газа-носителя использовали  $\text{CO}_2$ ; температура, до которой нагревался газ-носитель составляла  $170\text{ }^\circ\text{C}$ ; мольный расход газа-носителя, приведенный к единице площади сопла контейнера, составлял  $0,067\text{ моль}/(\text{м}^2\cdot\text{с})$ ; температура холодной поверхности  $-196\text{ }^\circ\text{C}$ ; расстояние от сопла контейнера до холодной поверхности  $0,015\text{ м}$ . В ходе опыта проходила конденсация  $\text{CO}_2$  на холодной поверхности. При разогреве полученного образца

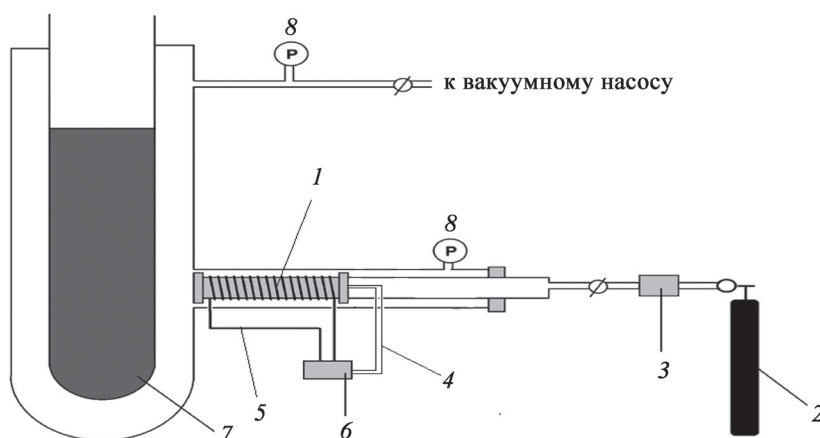


Рис. 2. Блок-схема установки для криохимической модификации лекарственных соединений: 1 – контейнер с исходным веществом, снабженный нагревательной спиралью; 2 – металлический баллон с газом-носителем; 3 – газовая магистраль – регулятор потока газа-носителя; 4 – управляющая термопара; 5 – выводы нагревательной спирали; 6 – автоматический терморегулятор; 7 – поверхность, охлаждаемая жидким азотом; 8 – преобразователи манометрические для измерения остаточного давления

до комнатной температуры в условиях вакуума происходила полная десублимация  $\text{CO}_2$ .

**Регистрация ИК-спектров.** ИК-спектры исходного и криохимически модифицированного пироксикама регистрировали на ИК-приборе с Фурье-преобразованием марки «Икар» опытного производства ЗАО НПФ «Микротех». Для регистрации ИК-спектров порошкообразных образцов пироксикама использовали стандартную методику, заключающуюся в растирании их с избытком  $\text{KBr}$  с последующим прессованием смеси в прозрачные таблетки.

**Рентгенофазовый анализ.** Рентгеновскую дифракцию образцов исходного и криохимически модифицированного пироксикама регистрировали на порошковом дифрактометре «EMPYREAN», медное излучение  $\text{CuK}\alpha$ , съемка на отражение в области углов  $3\text{--}40^\circ 2\theta$  с шагом  $0,050$ .

**Термогравиметрические измерения.** Термогравиметрические кривые образцов исходного и криохимически модифицированного пироксикама в режиме разогрева регистрировали на приборе «STA 449 F1 Jupiter®» производства фирмы «NETZSCH» (Германия). Тип использованной печи – серебряная. Температурный интервал записи термограмм составлял от  $40$  до  $400^\circ\text{C}$ . Скорость изменения температуры  $10\text{ K/мин}$ . Масса исследуемых образцов  $1\text{--}5\text{ мг}$ .

**Микроскопические и термомикроскопические исследования.** Для микроскопического изучения порошков исходного и криохимически модифицированного пироксикама использовали оптический микроскоп «ERGAVAL» производства «Karl Zeiss Jena». Увеличение микроскопа составляло  $800$  ед. Термомикроскопический анализ исходного и криохимически модифицированного пироксикама проводили на микроскопе «OLYMPUS BX41» производства «Olympus Optical Co., LTD», снабженном нагреваемым столиком.

**Просвечивающая электронная микроскопия.** Микрофотографии криохимически модифицированного пироксикама получали на просвечивающем электронном микроскопе «LEO 912 AB Omega» производства фирмы «ZEISS» (Германия).

**Определение удельной площади поверхности полученных наночастиц.** Площадь поверхности полученных наночастиц определяли методом измерения количества адсорбированного аргона. В качестве эталона использовали  $\text{Al}_2\text{O}_3$  с известной удельной площадью поверхности ( $98\text{ м}^2/\text{г}$ ). В качестве детектора использо-

вали катарометр. Адсорбцию аргона проводили при  $77\text{ K}$ , десорбцию – при  $298\text{ K}$ . Удельную площадь поверхности наночастиц рассчитывали из отношения площадей пиков десорбции аргона на хроматограмме. Средний размер частиц рассчитывали исходя из того, что все частицы имеют примерно одинаковый размер и одинаковую форму.

Оценку среднего размера частиц сферической или кубической формы, размер которых можно охарактеризовать единственным параметром (диаметр шара или длина ребра куба), проводили с использованием следующей расчетной формулы:

$$d = 6/(\hat{S}\cdot\rho),$$

где  $\hat{S}$  – удельная площадь поверхности частиц ( $\text{м}^2/\text{г}$ ),  $\rho$  – плотность пироксикама ( $\text{г}/\text{м}^3$ ),  $d$  – средний размер частиц ( $\text{м}$ ).

## Результаты и их обсуждение

**Идентификация кристаллической структуры криохимически модифицированного пироксикама.** Основным методом идентификации полиморфных модификаций лекарственных веществ является порошковый рентгенофазовый анализ (п-РФА). Также для этих целей широко используется ИК-Фурье-спектроскопия. Дополнительную информацию дают методы термического анализа (ДСК, ТГА, совмещенный ДСК-ТГ), а также микроскопические исследования формы кристаллов.

Вопрос о полиморфизме пироксикама долгое время был предметом дискуссий. Ранние публикации, посвященные этому вопросу [2–4], содержали противоречивые сведения, следствием чего стало отсутствие единой сложившейся нумерации полиморфных модификаций данного соединения. К настоящему времени в связи с совершенствованием аппаратуры и программного обеспечения для рентгенофазового и рентгеноструктурного анализов имевшиеся противоречия разрешены. На данный момент известны семь полиморфных модификаций пироксикама. Кристаллические структуры формы I ( $\beta$ -формы) [4, 5], формы II ( $\alpha$ -формы) [3, 4], формы III [6], формы  $\alpha_1$  [2] расшифрованы, соответствующие параметры приведены в таблице. Форма IV обнаружена в результате исследований методом дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) в циклах разогрев – охлаждение – разогрев и никак больше не охарактеризована [7]. Доказательства существования формы V получены на основе анализа п-РФА и спектроскопии ядерного квадрупольного резонанса на ядрах  $^{14}\text{N}$

Кристаллографические данные для различных полиморфных модификаций пироксикама

ПМ	ГФК	Файл CCDS	ПГ	a (Å)	b (Å)	c (Å)	$\alpha$ (°)	$\beta$ (°)	$\gamma$ (°)	$v$ (Å <sup>3</sup> )	Способ получения	Лит.
Форма I, или $\beta$ -форма	кубические	BYISEH	P2 <sub>1</sub> /c	7,127 (2)	15,136 (7)	13,949 (6)	90,00	97,35 (4)	90,00	1492,374	кристаллизация из бензола	[5]
Форма II, или $\alpha$	игольчатые	BYISEH06	P2 <sub>1</sub> /c	17,5858 (4)	11,8594 (2)	6,95940 (10)	90	97,5612 (8)	90	1434,522	кристаллизация из этанола при 25 °С	[3]
Форма III	кубические	BYISEH07	P-1	8,0106 (17)	10,080 (2)	10,519 (3)	81,215 (9)	69,330 (5)	69,827 (6)	745,5(3)	резкое охлаждение насыщенного спиртового раствора	[6]
Форма $\alpha_1$	игольчатые	BYISEH02	Pca21	11,801 (2)	17,357 (5)	6,981 (3)	90,00	90,00	90,00	1429,918	кристаллизация из этанола при 5 °С	[2]

Обозначения: ПМ – полиморфная модификация, ГФК – геометрическая форма кристаллов, ПГ – пространственная группа.

[8]. В работе [9] утверждается, что получена еще одна новая кристаллическая модификация пироксикама, в качестве доказательства приведены данные п-РФА. Также пироксикам образует устойчивый кристаллогидрат [10], в котором его молекулы присутствуют в виде цвиттерионов.

Образование той или иной полиморфной модификации зависит от условий проведения кристаллизации (температура и растворитель). Так, форма I ( $\beta$ -форма) может быть получена кристаллизацией из бензола, форма II ( $\alpha$ -форма) – кристаллизацией из алифатических спиртов, форма  $\alpha_1$  – кристаллизацией из этилового спирта при пониженной температуре [2], а форма III – быстрым выливанием горячего насыщенного раствора в этаноле на сухой лед [3]. Форму V получали из раствора пироксикама в дихлорэтаноле путем медленного (в течение 2–3 дней) испарения растворителя [8]. Новую (необозначенную до сих пор) форму пироксикама получали методом электрораспыления (electrospray) из раствора пироксикама в хлороформе [9].

Наиболее термодинамически стабильной является форма I, которая представляет собой кубические кристаллы, образованные centrosymmetric димерами. Эти димеры образованы за счет межмолекулярных водородных связей между группами N–H и SO<sub>2</sub> молекул пироксикама. Данная полиморфная модификация отличается также наличием внутримолекулярной водородной связи между группами O–H и C=O. Менее стабильной является форма II, представляющая собой игольчатые кристаллы. Эта форма образована молекулами, соединенными за счет водородных связей в бесконечные цепочки, где атом водорода группы O–H одновременно принимает участие в образовании внутримолекулярной водородной связи с группой C=O и межмолекулярной водородной связи с группой SO<sub>2</sub> [11].

Кристаллические структуры форм I и III во многом сходны. Они образованы centrosymmetric димерами, возникшими за счет межмолекулярных водородных связей между группами N–H и SO<sub>2</sub> молекул пироксикама. В них присутствует внутримолекулярная водородная связь между группами O–H и C=O. Конформация молекул пироксикама и геометрия водородных связей в этих формах также очень сходны [6]. Отличие структуры форм I и III состоит в способе укладки димеров. В форме I димеры упакованы елочкой, а в форме III выстроены в линию.

Исходный пироксикам представляет собой кристаллический порошок белого цвета. Одно из полученных изображений частиц исходно-

го пироксикама приведено на рис. 3, *а*. Видно, что форма частиц близка к кубической, а их размеры составляют несколько десятков микрометров. Сопоставление положения основных полос поглощения в ИК-Фурье-спектре ( $\nu(\text{N-H})_{\text{vs}} = 3338 \text{ см}^{-1}$ ,  $\nu(\text{C=O})_{\text{s}} = 1631 \text{ см}^{-1}$ ,  $\nu(\text{C=N})_{\text{vs}} = 1530 \text{ см}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{as}}(\text{S=O})_{\text{vs}} = 1350 \text{ см}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{s}}(\text{S=O})_{\text{vs}} = 1180 \text{ см}^{-1}$ ) с литературными данными [12] также свидетельствует о том, что исходный пироксикам представляет собой форму I или  $\beta$ -форму.

На ДСК-кривой разогрева исходного пироксикама вплоть до плавления не зафиксировано никаких пиков. Температура плавления (точка Onset) вещества составляет  $200,1 \text{ }^\circ\text{C}$ , а температура, соответствующая максимуму пика плавления, равна  $203,6 \text{ }^\circ\text{C}$ . Согласно литературным данным [3], температура плавления формы I пироксикама составляет  $202,6 \text{ }^\circ\text{C}$ , но в работе [3] под температурой плавления, вероятно, подразумевается положение максимума кривой разогрева. Таким образом, совокупность данных, полученных разными методами, свидетельствует

о том, что исходный пироксикам представляет собой форму I или  $\beta$ -форму.

Криохимически модифицированный пироксикам – рыхлый порошок светло-кремового цвета (рис. 3, *б*). Вследствие малости частиц получаемого препарата определить их размеры, а тем более форму невозможно с помощью оптического микроскопа. Согласно литературным данным, характерной особенностью формы III пироксикама, отличающей ее от форм I и II, является наличие в ИК-Фурье-спектрах уширенной двойной полосы в области валентных колебаний N–H-группы, максимумы которой лежат при  $3323$  и  $3342 \text{ см}^{-1}$  [3]. В ИК-спектре криохимически модифицированного пироксикама зафиксирована аналогичная полоса, максимумы которой лежат при  $3322$  и  $3343 \text{ см}^{-1}$ . Это обстоятельство позволяет сделать предварительный вывод, что криохимически модифицированный пироксикам представляет собой форму III.

Рентгенограмма образца криохимически модифицированного пироксикама приведена на рис. 4. Она полностью соответствует форме III пироксикама, при этом на рентгенограмме не зафиксировано каких-либо пиков, соответствующих другим формам соединения.

Таким образом, совокупность полученных данных позволяет сделать вывод о том, что криохимически модифицированный пироксикам представляет собой чистую форму III. Кристаллическая структура этой формы соединения была недавно расшифрована [6], при этом установлены следующие параметры: пространственная группа P-1;  $a = 8,0106(17) \text{ \AA}$ ,  $b = 10,080(2) \text{ \AA}$ ,  $c = 10,519(3) \text{ \AA}$ ;  $\alpha = 81,215(9)^\circ$ ,  $\beta = 69,330(5)^\circ$ ,  $\gamma = 69,8270^\circ$ , файл Кембриджской базы структурных данных (CCDC) – BYISEH07.

**Определение размеров частиц криохимически модифицированного пироксикама.** Для определения размера полученных наночастиц был использован метод просвечивающей электронной микроскопии. В ходе исследования не удалось получить микрофотографии, обработка которых позволила бы построить гистограмму распределения частиц по размерам (вследствие их агрегации и частичного плавления в электронном пучке). Некоторые из полученных изображений приведены на рис. 3, *б*. На микрофотографиях видны сравнительно крупные частицы с характерным размером порядка  $1000 \text{ нм}$ , сложный рельеф которых позволяет сделать вывод, что они состоят из более мелких частиц, диаметр которых не превышает  $500 \text{ нм}$ .

Для оценки среднего размера частиц определяли эффективную удельную площадь по-

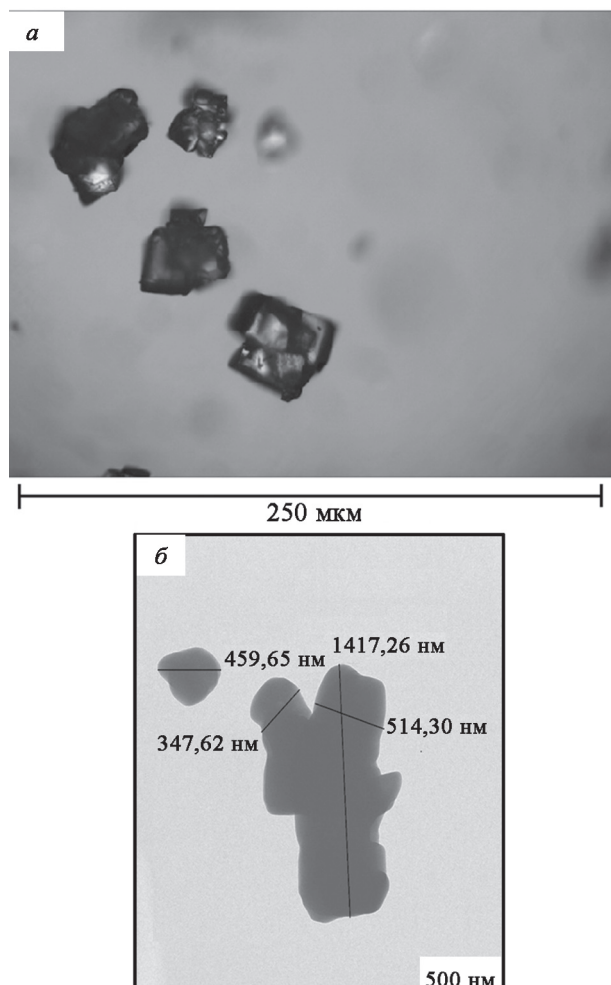


Рис. 3. Микрофотографии частиц:  
*а* – исходного фармакопейного пироксикама,  
*б* – криомодифицированного пироксикама

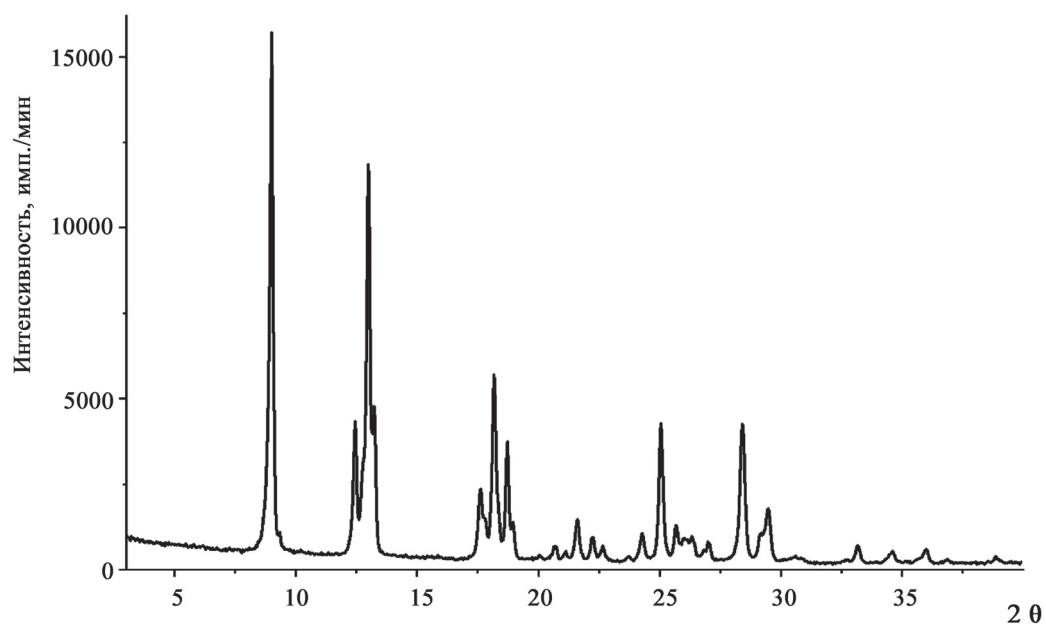


Рис. 4. Рентгенограмма криохимически модифицированного пироксикама

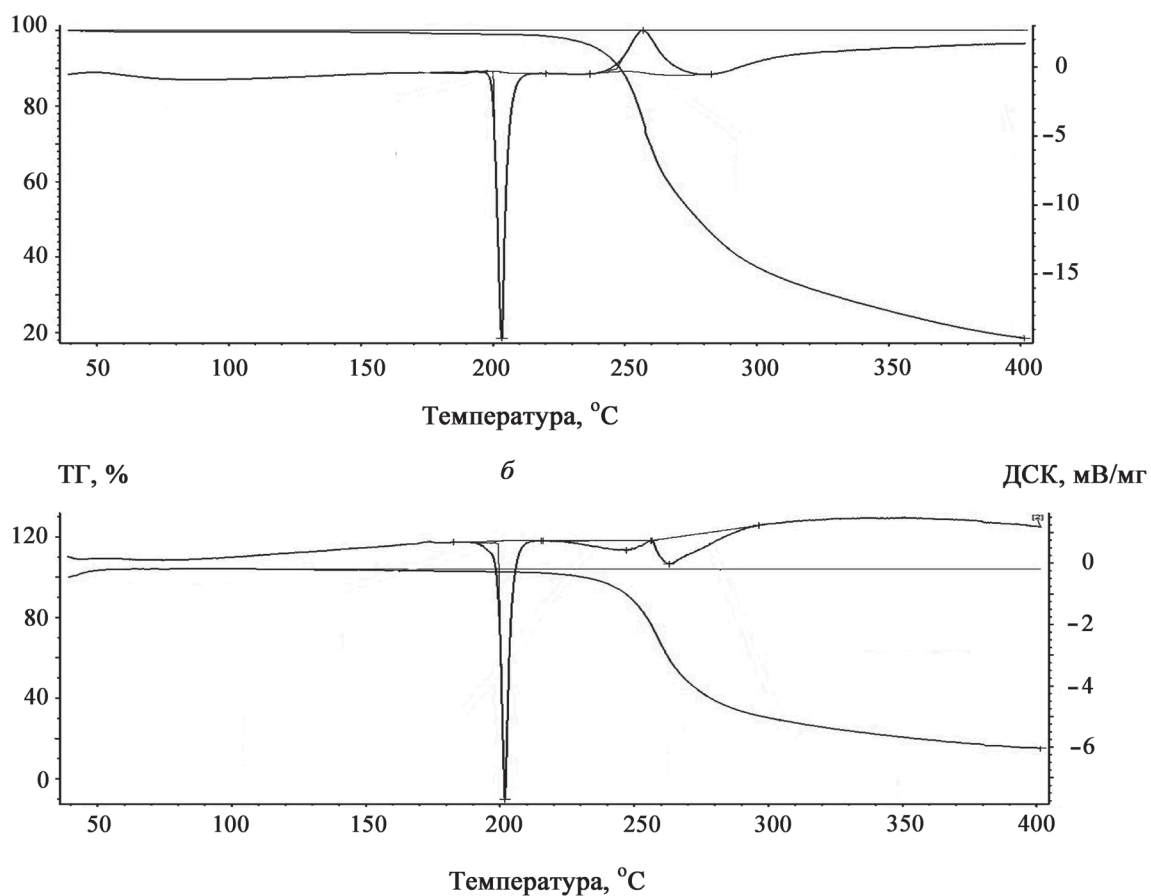


Рис. 5. Кривые ДСК–ТГА разогрева: *а* – исходного фармакопейного пироксикама, *б* – криохимически модифицированного пироксикама

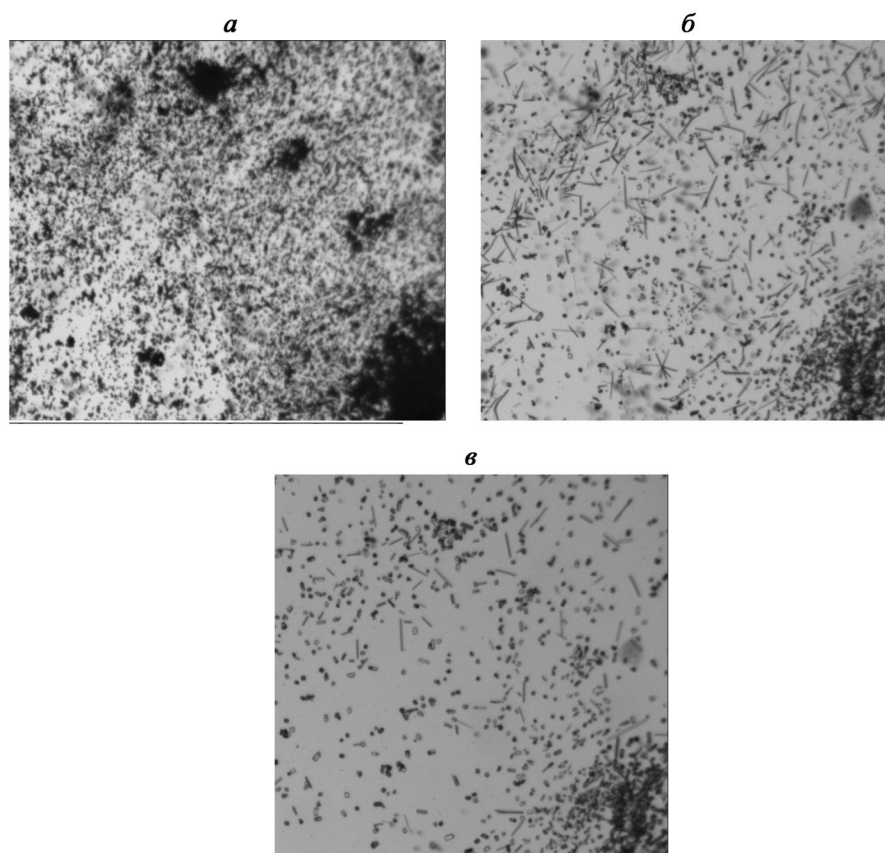


Рис. 6. Микрофотографии частиц криомодифицированного пироксикама при разных значениях температуры, °С: а – 25, б – 143, в – 190

верхности образцов посредством измерения количества адсорбированного на них аргона. Как было установлено в ходе опыта, для криохимически модифицированного пироксикама эта величина составляет  $13,5 \text{ м}^2/\text{г}$ . В предположении о кубической геометрической форме частиц, используя значение кристаллографической плотности для формы III пироксикама ( $\rho = 1,467 \text{ г}/\text{см}^3$ ), получаем:

$$d = 6/(\hat{S} \cdot \rho) = 6/(13,5 \text{ м}^2/\text{г} \cdot 1,467 \cdot 10^6 \text{ г}/\text{м}^3) = 3,03 \cdot 10^{-7} \text{ м} = 303 \text{ нм}$$

Ошибка в определении эффективной площади поверхности составляет 10%, поэтому в качестве оценки среднего размера частиц можно привести следующее значение:  $d_{\text{ср}} = 300 \pm 30 \text{ нм}$ .

**Термическая стабильность криохимически модифицированного пироксикама.** На рис. 5, а, б приведены кривые ДСК–ТГА разогрева исходного и криохимически модифицированного пироксикама соответственно. По литературным данным, форма III является термодинамически метастабильной и при нагревании переходит в стабильную форму I [3]. На кривой разогрева образца криохимически модифицированного пироксикама кроме пика, соответствующего плавлению, при-

сутствует слабый экзотермический пик в районе  $180 \text{ }^\circ\text{C}$ . Наличие подобного пика свидетельствует о протекании в ходе разогрева неравновесных твердофазных переходов. Температура плавления образцов криохимически модифицированного пироксикама составляет  $199,3 \text{ }^\circ\text{C}$ , а температура, соответствующая максимуму пика плавления, равна  $201,9 \text{ }^\circ\text{C}$ .

Для того чтобы выяснить природу неравновесных фазовых переходов, протекающих при разогреве образцов криохимически модифицированного пироксикама, небольшое количество вещества помещали между двумя предметными стеклами, которые установили на нагреваемый столик. Скорость роста температуры столика составляла  $5 \text{ }^\circ\text{C}$  в 1 мин. За твердофазными переходами следили с помощью оптического микроскопа. Фотографии образцов криохимически модифицированного пироксикама при 25, 143 и  $190 \text{ }^\circ\text{C}$  представлены на рис. 6. В процессе роста температуры при нагревании свыше  $125 \text{ }^\circ\text{C}$  наблюдали объединение частиц с образованием игольчатых кристаллов, которые исчезали при дальнейшем росте температуры (выше  $160 \text{ }^\circ\text{C}$ ) с образованием мелких кристаллов кубической формы, начало плавления которых было зафиксировано при  $202,5 \text{ }^\circ\text{C}$ .

Таким образом, при медленном разогреве криохимически модифицированного пироксикама реализуется следующая схема полиморфных превращений:

форма III → форма II (игольчатые кристаллы) → форма I (кубические кристаллы) → плавление.

В результате выдерживания криохимически синтезированной наноразмерной формы пироксикама при комнатной температуре в герметичном защищенном от воздействия солнечного света контейнере в течение четырех лет не произошло изменения структурно-размерных характеристик препарата.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lipinski C. // Am. Pharm. Rev. 2002. Vol. 5. P. 82.
2. Reck G., Dietz G., Laban G., Gunther W., Bannier G., Hohne E. // Pharmazie. 1988, Vol. 43. P. 477.
3. Vrečer F., Vrbinč M., Meden A. // Int. J. Pharm. 2003. Vol. 256. P. 3.
4. Sheth A.R., Lubach J.W., Munson E.J., Muller F.X., Grant D.J.W. // J. Am. Chem. Soc. 2005. Vol. 127. P. 1241.
5. Kojic-Prodic B., Ruzic-Toros Z. // Acta Crystallogr. Sect. B: Struct. Crystallogr. Cryst. Chem. 1982. Vol. 38. P. 2948.
6. Naelapää K., Van De Streek J., Rantanen J., D. Bond A. // J. Pharm. Science. 2012. Vol. 101. N 11. P. 4214.
7. Vrečer F., Srčić S., Šmid-Korbar J. // Int. J. Pharm. 1991. Vol. 68. P. 35.
8. Lavrič Z., Pirnat J., Lužnic J., Puc U., Trontelj Z., Srčić S. // J. Pharm. Sciences. 2015. Vol. 104. P. 1909.
9. Nystrom M., Roine J., Murtomaa M., Sankaran R.M., Santos H.A., Salonen J. // European J. Pharm. Biopharm. 2015. Vol. 89. P. 182.
10. Bordner J., Richards J.A., Weeks P., Whipple E.B. // Acta. Cryst. 1984. Vol. 40. P. 989.
11. Sheth A.R., Bates S., Muller F.X., Grant D.J.W. // Cryst. Growth and Design, 2004. Vol. 4. N 6. P. 1091.
12. Shakhtshneider T.P., Myz S.A., Dyakonova M.A., Boldyrev V.V., Boldyreva E.V., Nizovskii A.I., Kalinkin A.V., Kumar R. // Acta Phys. Polonica. 2011. Vol. 120. N 2. P. 272.

Поступила в редакцию 10.03.16

### CRYOCHEMICAL MODIFICATION OF DRUGS: NANOSIZED FORM III OF PIROXICAM AND ITS PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES

Yu.N. Morozov\*, V.V. Fedorov, V.P. Shabatin, O.I. Vernaya, V.V. Chernyshev, A.S. Abel, I.V. Arhangel'skii, T.I. Shabatina, G.B. Sergeev

(Division of Chemical Kinetics; \*e-mail: yunmor@mail.ru)

By using dynamic sublimation in a stream of heated carrier gas and low temperature condensation is carried out structurally-nanoscale modification of anti-inflammatory drug substances 4-hydroxy-2-methyl-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamide 1,1-dioxide (piroxicam). Thus obtained samples correspond to the known thermodynamically metastable form III of piroxicam. The average size of the particles of the drug are  $d_{mid} = 300 \pm 30$  nm. Obtained nanof orm of piroxicam does not undergo structural and aggregation transformations for at least four years.

**Key words:** organic nanoparticles, cryochemical modification, polymorphism of drugs, crystal modifications, piroxicam.

**Сведения об авторах:** Морозов Юрий Николаевич – ст. науч. сотр. кафедры химической кинетики химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, доцент, канд. хим. наук (yunmor@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; Шабатин Владимир Петрович – ст. науч. сотр. кафедры химической кинетики химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, канд. хим. наук (vovapsh@rambler.ru); Верная Ольга Ивановна – науч. сотр. кафедры химической кинетики химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова (olga\_vernaya@mail.ru); Чернышев Владимир Васильевич – вед. науч. сотр. кафедры общей химии химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, докт. хим. наук (vladimir@struct.chem.msu.ru); Абель Антон Сергеевич – аспирант кафедры органической химии химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова; Архангельский Игорь Валентинович – ст. науч. сотр. кафедры химической технологии и новых материалов химического факультета МГУ имени М. В. Ломоносова, канд. хим. наук; Шабатина Татьяна Игоревна – профессор кафедры химии НУК ФН МГТУ им. Н.Э. Баумана, вед. науч. сотр. кафедры химической кинетики химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, докт. хим. наук (tatyana-shabatina@yandex.ru); Сергеев Глеб Борисович – вед. науч. сотр. кафедры химической кинетики химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, докт. хим. наук, профессор (gbs@kinet.chem.msu.ru).