

Органические наночастицы

А.Ю.Утехина, Г.Б.Сергеев

Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, Химический факультет
111991 Москва, Ленинские горы, факс (495) 939–0283

Проанализированы физические (механическое измельчение, лазерная абляция) и химические (замена растворителя, восстановление в растворе, ионная ассоциация и др.) методы синтеза наночастиц сложных органических соединений. Особое внимание уделено методу с использованием сверхкритических флюидов и криохимическому синтезу. Рассмотрены физико-химические свойства наночастиц органических соединений и перспективы их применения. Библиография — 130 ссылок.

Оглавление

I. Введение	233
II. Методы получения наночастиц	235
III. Свойства и применение органических наночастиц	242
IV. Заключение	246

I. Введение

Нанонаука многофункциональна и включает в себя такие обширные области, как нанотехнологии и нанохимию. Нанотехнологии ориентированы на получение наночастиц с новыми свойствами и создание на их основе материалов и устройств. Это одно из актуальных направлений развития естествознания в XXI в.

Развитие нанохимии связано с переходом от макроскопического уровня к наноразмерам. При изучении наноразмерных частиц открыты размерные эффекты, которые можно рассматривать как новую степень свободы, ведущую к возникновению у химических соединений качественно иных свойств и ранее не известных химических превращений.

Исследования развивались таким образом, что вначале усилия были направлены на изучение атомов, кластеров, наночастиц различных металлов, полупроводников, фуллеренов, углеродных трубок, а также физико-химических свойств материалов, полученных на их основе. Это определило и первые работы в области нанохимии. Наиболее полный вклад нанохимии в развитие нанотехнологий проанализиро-

ван в монографии¹, а основанные на размерных эффектах реакции и материалы — в монографии².

Следует отметить, что и в настоящее время в области нанохимии велика доля работ, посвященных наночастицам металлов. Это связано в первую очередь с применением таких частиц в катализе.^{3–5} Всесторонний анализ реакций органического синтеза в растворах с применением наноразмерных гомогенных и гетерогенных каталитических систем проведен в работе³. На модельных реакциях, протекающих в растворе в нанокатализаторе, показано, что одним из путей активации последнего является вымывание отдельных атомов металла. Авторы отметили также увеличение каталитической активности с уменьшением размера частиц.

Влияние структуры, морфологии, размеров, формы, химического состава, способности к окислению наночастиц на их каталитические свойства подробно проанализировано в работе⁶.

В последнее время находят практическое применение наночастицы металлов, стабилизированные органическими соединениями. Методы получения металлических наночастиц и некоторые возможные области их использования в катализе и в поверхностно-усиленной рамановской спектроскопии (SERS) рассмотрены в работе⁷. Метод SERS позволяет детектировать свет, рассеиваемый молекулами, находящимися около поверхности наночастицы благородного металла. Это нашло применение в анализе следовых количеств токсичных веществ.

Предложен метод определения метилпарабенола — высокотоксичного для теплокровных организмов фосфорорганического инсектицида, используемого против насекомых и растительноядных клещей.⁸ Были получены наночастицы золота, поверхность которых модифицировали моно-6-тио-β-циклодекстрином (образовывались прочные химические связи между атомами золота и серы). Благодаря эффективному формированию комплексов типа «гость–хозяин» между гибридной полостью циклодекстрина–наночастица и

А.Ю.Утехина. Аспирант кафедры химической кинетики химического факультета МГУ. Телефон: (495) 939–5442, e-mail: anastasia.utehina@gmail.com

Область научных интересов: криохимия, наночастицы органических соединений.

Г.Б.Сергеев. Доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией химии низких температур той же кафедры. Телефон: (495) 939–5442, e-mail: gbs@kinet.chem.msu.ru

Область научных интересов: криохимия, химическая кинетика, нанохимия, химия наноматериалов.

Дата поступления 24 февраля 2010 г.

метилпаратионом появляется возможность обнаружения пикомолярных концентраций инсектицида.

Методы получения и области применения тонких пленок наночастиц металлов, стабилизированных лигандом, в качестве сенсорных материалов рассмотрены в обзоре⁹.

В настоящее время интересы нанотехнологий смещаются в области биохимии и медицины. Можно выделить три основных направления активного использования наночастиц металлов в медицине.¹⁰

Первое — диагностика заболеваний на ранних стадиях, в перспективе — на уровне патологий единичных клеток. Методы определения белков в сыворотке крови, отличий различных штаммов бактерий, а также возможность различать здоровые клетки и клетки злокачественных новообразований исследованы в работе¹¹. Основу технологии составляют наночастицы золота размером 2 нм, образующие комплексы с различными флуорофорами. Под воздействием соответствующих веществ комплекс разрушается и наблюдается флуоресценция.

Другим примером служат наночастицы, обладающие дискретным спектром поглощения. Обработанные определенным образом, они могут маркировать больные клетки (подробнее см. работу¹²). Направленная доставка наночастиц обеспечивается за счет конъюгации с пептидами или антителами.

Второе направление — адресная доставка лекарств к поврежденным тканям. Нанотехнологии способствуют решению задачи адресной доставки лекарств, что, в свою очередь, позволяет снизить дозировки препаратов, увеличить их терапевтический эффект и повысить безопасность применения.¹³

Для повышения эффективности доставки лекарственных препаратов в поврежденные ткани предполагается маркирование поверхности наночастиц антителами или иными распознающими элементами, которые обеспечивают высокоизбирательное связывание наночастиц с антигенами, экспрессирующимися на поверхности поврежденных клеток. Исчерпывающая информация об использовании нанотехнологий в онкологии приведена в обзорах^{14–16}.

Показано,¹⁷ что переносчиками лекарств могут стать металлоорганические каркасы — новый класс гибридных систем, состоящих из ионов металлов, связанных между собой органическим лигандом. Такие системы способны к биодegradации в организме.

Третье направление — регенеративная медицина, цель которой — мобилизация собственных возможностей организма на борьбу с такими заболеваниями, как диабет, остеоартрит, поражения сердечной мышцы и центральной нервной системы. В основе регенеративной медицины лежит доставка к пораженным участкам биосовместимых материалов и сигнальных лекарственных молекул, инициирующих регенеративные процессы на клеточном уровне.

С регенеративной медициной связано и активно развиваемое в нанотехнологии направление по приданию применяемым препаратам новых физико-химических и терапевтических свойств. Один из возможных подходов к решению проблемы — получение и изучение свойств новых полиморфных модификаций молекулярных кристаллов.¹⁸

Развитие биохимии и наномедицины определяется свойствами сложных органических соединений, включающих кроме атомов углерода и водорода атомы кислорода, азота, серы, галогенов, и механизмами процессов с их участием.

Методы получения и физико-химические свойства наночастиц, содержащих сложные органические молекулы, изу-

чены недостаточно полно. Отчасти это обусловлено тем, что межмолекулярные взаимодействия слабее межатомных связей и по сравнению с неорганическими наночастицами зависимость физико-химических свойств от размера для органических наночастиц выражена менее ярко.

Наночастицы можно рассматривать как промежуточные образования между компактными органическими соединениями и единичными молекулами.¹⁹

Тот факт, что исследования наночастиц органических соединений, в отличие от наночастиц металлов, начали развиваться сравнительно недавно, по нашему мнению, обусловлен двумя основными причинами. Во-первых, низкие температуры плавления и меньшая термическая стабильность органических наноструктур по сравнению с неорганическими ограничивают методы их получения и применения. Во-вторых, считалось, что в органических наноматериалах размерный эффект не проявляется. Однако со временем было показано, что и для органических наночастиц характерен этот эффект.

Неорганические и органические наночастицы имеют сходство и различия. Сходство выражается в наличии зависимости физико-химических (особенно спектральных) свойств от размера частиц. Для наночастиц металлов и неорганических полупроводников размерные эффекты наиболее сильно проявляются в области размеров < 10 нм. Для органических соединений размерные эффекты обнаружены при исследовании спектральных свойств у частиц размером от нескольких десятков до сотен нанометров. В металлах размерный эффект связан с коллективными электронами, которые могут удерживаться в нанобъеме. В органических молекулах электроны «закреплены» за химическими связями, их подвижность ограничена, а взаимодействия, ведущие к самопроизвольному образованию ансамблей и способствующие переносу электронов и заряда, слабы.

Способность к самоорганизации в ансамбли для создания устройств, применяемых в опто- и наноэлектронике, пока установлена только на примере систем, в состав которых входят несколько циклических и ароматических молекул. Структура и взаимодействие этих молекул способствуют переносу заряда, возникновению стэкинга, появлению экситонов и обобществленных электронов.

Другое перспективное направление применения органических наночастиц связано с модифицированием лекарственных веществ, в частности с получением их новых стабильных полиморфных модификаций.

О возрастании интереса к изучению органических наночастиц свидетельствует появление в последнее время ряда обзоров (см., например,^{20–22}). В каждой из этих публикаций рассмотрен один метод синтеза наночастиц и обобщены результаты исследований отдельных научных групп. В настоящем обзоре проанализированы различные подходы к получению и изучению свойств наночастиц органических соединений, молекулы которых содержат несколько циклических и ароматических фрагментов. Такие молекулы входят в составы лекарственных субстанций, различных красителей, определяют свойства многочисленных полиароматических соединений. На примере подобных веществ проанализированы методы получения наночастиц, рассмотрены их физико-химические свойства и некоторые перспективы применения.

Несомненно, исследования органических наночастиц — одно из перспективных направлений, и его быстрый прогресс неизбежен.

II. Методы получения наночастиц

Методы синтеза наночастиц можно разделить на две группы:

- укрупнение исходных частиц (состоящих из отдельных атомов и молекул) до частиц нанометровых размеров (подход «снизу вверх»);

- размельчение крупных частиц (молекулярных агрегатов, порошков, зерен) до частиц нанометровых размеров (подход «сверху вниз»).

Первый подход включает в основном химические методы получения наночастиц, а второй — физические методы. Часто, используя принципиально разные технологии, получают наноматериалы одного химического состава, но с разными свойствами.

Синтез органических наночастиц — трудоемкая и пока малоразработанная область химии. Применение физических методов — механического измельчения и лазерной абляции — ограничено из-за низкой температуры плавления и термической нестабильности органических соединений. Только небольшую часть из числа различных методов, разработанных для получения наночастиц металлов и неорганических полупроводников можно применять для синтеза органических наночастиц. Ниже рассмотрены используемые в настоящее время методы получения органических наноматериалов.

1. Физические методы

а. Механическое измельчение основного вещества

В зависимости от природы вещества и требуемого размера частиц применяют разные виды мельниц.²³ Измельчение разделяют на «сухое» и «мокрое». «Сухое» измельчение — наиболее распространенная технология, в которой используются шаровые и струйные мельницы. Поверхность механически измельченного вещества частично аморфна и имеет множество дефектов, т.е. она термодинамически активирована.²⁴

В работе²⁵ описано измельчение ибупрофена методом струйного помола. Микрофотография частиц размером от 1 до 7 мкм, полученная с помощью сканирующего электронного микроскопа (СЭМ), представлена на рис. 1.

Аналогично синтезированы наночастицы флутиказона пропионата,²⁶ средний размер которых составил 5 мкм. Для

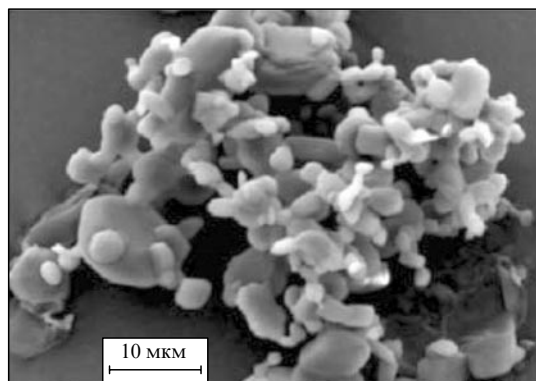


Рис. 1. СЭМ-Изображение частиц ибупрофена, полученных механическим измельчением.²⁵

«сухого» измельчения характерна относительная нестабильность частиц. Стабилизация достигается добавлением, например, эфиров целлюлозы²⁷ или поливинилпирролидона,²⁸ которые адсорбируются на только что образованной поверхности частиц. Частицы становятся электрически заряженными, что ограничивает их слипание.

В случае «мокрого» измельчения используют антирастворители, предотвращающие формирование пыли и агломерацию частиц. Метод применяют для получения суспензий наночастиц лекарственных веществ, используемых для внутривенного введения.

В шаровых планетарных мельницах препарат можно измельчать до размеров < 0.1 мкм. Например, получена суспензия наночастиц (150 нм) инсулина.²⁹ Для стабилизации таких суспензий измельчение проводят с добавлением специальных веществ.^{27, 30}

К недостаткам механического синтеза относятся следующие:

- возможны частичное растворение органического вещества и его неконтролируемая рекристаллизация при высушивании;

- неизбежное попадание загрязняющего материала измельчающего устройства в конечный продукт (чтобы уменьшить этот эффект, в качестве измельчающего устройства предложено использовать стеклянные бусины, покрытые резиной);³¹

- разрушение термически неустойчивых веществ из-за выделения тепла в процессе измельчения;

- наличие относительно большого количества частиц с размерами > 5 мкм.

Суспензии наночастиц можно получать гомогенизацией под высоким давлением, используя поршнево-щелевое устройство. Эта технология известна также под торговой маркой «DissoCubes». Поршень, движущийся внутри цилиндра, создает давление до 2000 бар. Согласно уравнению Бернулли, поток смеси частиц и воды проходит через щель шириной 3–5 мкм с большой скоростью.³² При резком уменьшении площади сечения потока жидкости — от площади сечения цилиндра до площади щели — возникают кавитационные явления, появляются пузырьки газа, которые лопаются на выходе из щели. Возникновение ударной волны из-за взрыва пузырьков — причина уменьшения размера частиц.³³ Этот метод получения суспензий наночастиц используют такие компании, как APV «Gaulin» (Германия), «Avestin» (Канада), «NiroSoavi» (Италия).

Аналогично получена суспензия атовакуона (малорона) — препарата для профилактики и лечения малярии. Средний размер частиц составил 279 нм.³⁴ Так же синтезированы частицы амфотерицина В, итраконазола, карбамазепина с размерами 493, 519 и 870 нм соответственно.^{35, 36}

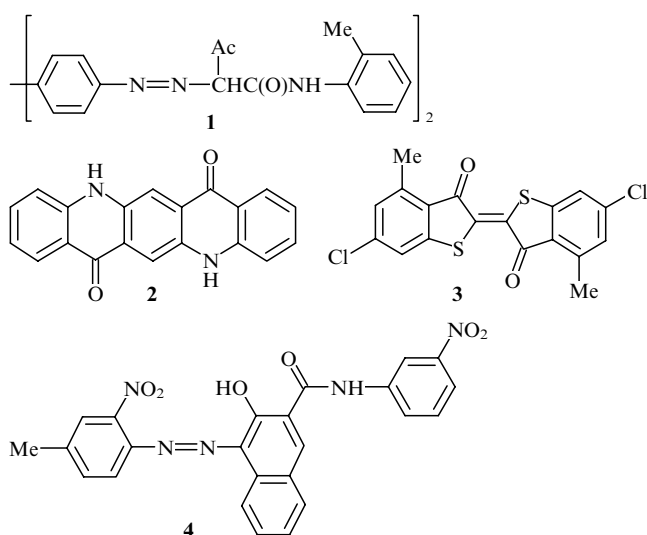
Особенности механического измельчения веществ рассмотрены в обзоре²⁵. К основным недостаткам этого метода относятся ограничения возможности контроля размера и формы получаемых частиц, их широкое распределение по размерам, а также неоднородная форма.³⁷

Стабилизация частиц достигается введением вспомогательных веществ. Методом механического измельчения удобно получать суспензии наночастиц. Большое число фармацевтических компаний используют и развивают различные технологии механического измельчения для увеличения биодоступности плохо растворяющихся веществ. Следует отметить и легкость масштабирования таких технологий до промышленного производства.³⁶

6. Лазерная абляция

Метод лазерной абляции для получения наночастиц органических соединений впервые применен в 2000 г.³⁸ Метод заключается в следующем: готовят взвесь из исходного микрокристаллического порошка в растворителе, в котором исследуемое вещество практически не растворяется; полученную дисперсию подвергают воздействию интенсивного лазерного импульса, приводящему к фрагментации кристаллов и переходу исходной суспензии в прозрачный коллоидный раствор.³⁹ Метод лазерной абляции микрокристаллических порошков органических соединений в растворителе открыл новые возможности для синтеза наночастиц. С помощью лазеров получают устойчивые коллоидные растворы в отсутствие стабилизаторов.²⁰ Регулируя такие параметры, как изменение длины волны, длительность и плотность энергии лазерного импульса, можно контролировать размер и модификацию получаемых наночастиц. Так, увеличение плотности энергии лазерного излучения приводит к уменьшению размера наночастиц. Структура формируемых наночастиц (в частности, хинакридона) зависит от длины волны и интенсивности лазерного импульса.

Методом лазерной абляции синтезированы наночастицы нескольких красителей: бензидинового желтого (**1**), хинакридона (**2**), бриллиантового розового (**3**) и темно-красного (**4**).



Краситель	1	2	3	4
Размер частиц, нм	59	50	40	43

Для бензидинового желтого в качестве растворителя использовали смесь воды и этанола в соотношении 7:1; для бриллиантового розового и темно-красного — смесь воды и этанола в соотношении 39:1; для хинакридона — дистиллированную воду. В процессе эксперимента растворы тщательно перемешивали с помощью магнитной мешалки.

Методом лазерной абляции получены частицы размером 20 нм индометацина и фенитоина — препарата, применяемого для лечения эпилепсии.⁴⁰ Размеры наночастиц при использовании лазера с длительностью импульса 8 нс (наносекундный лазер) составили 40–60 нм и не зависели от природы вещества. При использовании лазера с длительностью импульса 150 фс (фемтосекундный лазер) можно получать частицы меньшего размера.

Зависимости размера и структуры наночастиц от длины волны, длительности и плотности энергии лазерного

импульса связаны с механизмом лазерной абляции. В наносекундной области этот процесс имеет фототермическую природу,^{41,42} а в фемтосекундной области — фото-механическую.⁴³ При наносекундной фототермической абляции в растворе кристаллы органического соединения поглощают лазерное излучение, при этом происходит локальное повышение температуры, которое компенсируется охлаждением вследствие отвода тепла в раствор. Устанавливающаяся равновесная температура определяет размер частиц. Увеличение плотности энергии лазерного излучения приводит к повышению равновесной температуры и, соответственно, к более эффективной фрагментации. Например, при длине волны 355 нм размер наночастиц хинакридона уменьшается от 120 до 50 нм с увеличением плотности энергии от 40 до 100 мДж·см⁻². Микрофотография частиц хинакридона, полученных под действием лазерного импульса, представлена на рис. 2.

В случае фемтосекундных лазеров многофотонное поглощение вызывает сильный рост амплитуды колебаний молекул кристаллической решетки и приводит к повышению давления в области облучения. В результате механическая фрагментация начинается до установления температурного равновесия с растворителем и число наночастиц увеличивается. Так, частицы хинакридона размером 13 нм получены при плотности энергии 40 мДж·см⁻² и длительности импульса 150 фс.²⁰

Влияние плотности энергии лазерного излучения на образование различных модификаций соединения зависит от их термодинамической стабильности. Например, β-модификация хинакридона менее стабильна, чем γ-модификация, поэтому последняя образуется при большей плотности энергии.²⁰

Таким образом, регулируя параметры лазерного излучения, можно контролировать размеры образующихся наночастиц, и без использования стабилизаторов получать устойчивые концентрированные дисперсии наночастиц органических соединений.

Однако следует отметить два недостатка метода лазерной абляции:

— наночастицы образуются под воздействием узкого пучка лазерного излучения и в результате получается не-

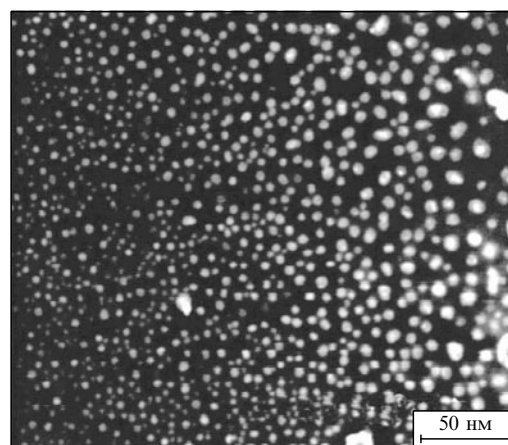


Рис. 2. СЭМ-Изображение частиц хинакридона, полученных под действием лазерного облучения.²⁰ Длина волны 355 нм, длительность импульса 8 нс, плотность энергии 100 мДж·см⁻².

большое количество дисперсии; это означает, что для производства значительного количества наночастиц необходимы большие энергозатраты;

— интенсивное лазерное излучение вызывает фотохимическую деструкцию некоторых органических веществ.⁴⁴

2. Химические методы

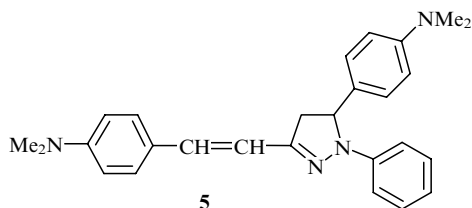
а. Замена растворителя

Получение коллоидного водного раствора β -каротина впервые описано в работе⁴⁵. Каротин и поливинилпирролидон растворили в хлороформе. Затем под вакуумом испарили хлороформ и сформировали твердую смесь β -каротина и поливинилпирролидона. При добавлении воды к твердой смеси образовался водный раствор коллоидов, который был назван «гидрозоле» (по аналогии с термином «аэрозоль»).

Гидрозоль содержал в основном аморфные частицы диспергированного в воде каротина. Средний размер частиц в гидрозоле составлял 200–400 нм, что позволяет использовать их для внутривенного введения. Такая технология получения гидрозолей лекарственных препаратов имеет ряд особенностей. Во-первых, для осаждения используется большое количество воды: продукт содержит 96–98% воды. Во-вторых, для исключения кристаллизации и роста частиц добавляют большой объем стабилизаторов. Например, при получении гидрозоля циклоспорина с размером частиц 270 нм в присутствии желатина соотношение желатина и циклоспорина составляло 20:1.²⁵ Введение большого объема вязких стабилизаторов может привести к снижению растворимости, поэтому необходимо точно определять количество стабилизатора. Окончательная стабилизация осуществляется методом лиофильной сушки или сушки распылением.²⁵

Для получения наночастиц перилена авторами статьи⁴⁶ разработана новая методика с заменой растворителя — повторное осаждение. Суть методики заключается в быстром введении микроколичества растворенного в подходящем растворителе вещества в большой объем антирастворителя. При внезапном изменении среды происходит осаждение органических молекул.⁴⁷ Метод повторного осаждения широко применяют для синтеза наночастиц различных органических соединений.^{48–51} Например, чтобы получить частицы перилена со средним размером 100 нм (рис. 3), $0,25 \cdot 10^{-3}$ М раствор перилена в ацетоне добавляли к воде и энергично перемешивали.⁵²

Наночастицы 3-(4-диметиламиностирил)-5-(4-диметиламинофенил)-1-фенил-2-пиразолина (**5**) получали по следующей методике: $1,0 \cdot 10^{-3}$ М раствор этого вещества в этаноле добавляли к 10 мл воды при интенсивном перемешивании. Молекулы соединения **5** сразу же начинали агрегировать с образованием дисперсии наночастиц в воде.



Изменяя количество вводимого спиртового раствора соединения **5** и температуру, можно контролировать размер

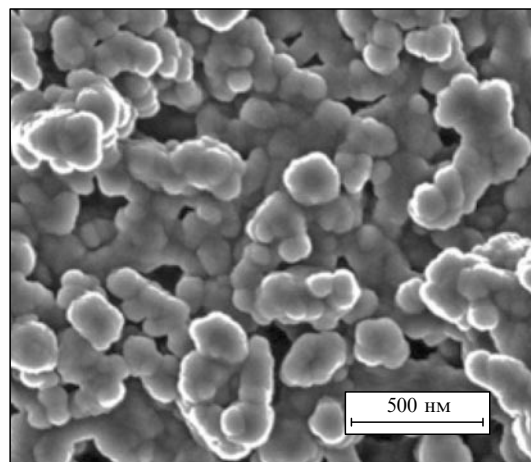
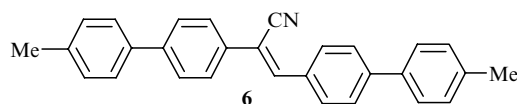


Рис. 3. СЭМ-Изображение частиц перилена, полученных методом повторного осаждения.⁵²

получаемых наночастиц. Так, при добавлении 40 и 100 мкл спиртового раствора, размер наночастиц соединения **5** составил 50 и 105 нм при 25°C и 90 и 190 нм при 50°C соответственно.⁵¹

Путем введения 100 и 50 мкл $1 \cdot 10^{-3}$ М раствора 3-нафтил-5-(4-диметиламинофенил)-1-фенил-2-пиразолина в ацетоне в воду при 25°C получены наночастицы размером соответственно 65 и 40 нм.⁵³

Аналогично синтезированы наночастицы *транс*-1,2-бис(4'-метилбифенил-1-ил)-1-цианоэтилена (**6**).



В качестве растворителя использовали тетрагидрофуран, а антирастворителя — воду. По результатам исследования методом эмиссионной сканирующей электронной микроскопии, наночастицы соединения **6** имели форму сферы диаметром 30–40 нм. Суспензия наночастиц была прозрачной, без осадка и устойчивой в течение более трех месяцев.⁴⁹ Показано,⁵⁴ что гидрофобные молекулы, включающие полярную группу C=O, стабильны в воде более года без добавления поверхностно-активных веществ.

Авторами работы⁵⁵ методом повторного осаждения получены частицы красителя индиго размерами 11–17 нм. Растворителем для индиго служил диметилсульфоксид.

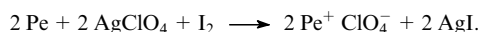
Синтез наночастиц методом замены растворителя проходит в мягких условиях, что позволяет получать наночастицы термически нестабильных соединений.⁵² Он относительно прост и доступен. Однако есть и недостатки. Во-первых, следует обратить внимание на невысокую продуктивность метода:⁵⁶ получают сильно разбавленные растворы наночастиц, так как для их синтеза обычно используют миллимолярные концентрации органических соединений, которые добавляют к большому количеству антирастворителя. Во-вторых, рассматриваемый метод неприменим для веществ, плохо растворяющихся в органических растворителях (например, для пентацена).

б. Химическое восстановление в растворе

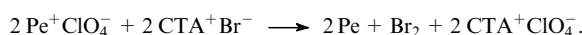
Химическое восстановление в растворе — один из наиболее распространенных методов получения наночастиц различных металлов и полупроводников.⁵⁷ Подобный синтез наночастиц органических соединений пока широко не распространен, однако в отдельных случаях его используют.

В качестве примера рассмотрим синтез наночастиц перилена (Pe). В основе этого синтеза лежит процесс восстановления перхлората перилена бромид-анионом в присутствии цетиламмонийбромида (CTA⁺Br[−]) в ацетонитриле.⁵⁸

Перхлорат перилена получали по реакции



Восстановление перхлората перилена происходит по схеме



В результате получены наночастицы перилена размером от 25 до 90 нм. Авторы отметили, что изменения молярного отношения цетиламмонийбромида и перхлората перилена приводит к образованию наночастиц перилена разного размера. Так, при отношении, равном 0.2–0.3, получаются частицы размером 25 нм. С увеличением молярного отношения размер частиц возрастает.

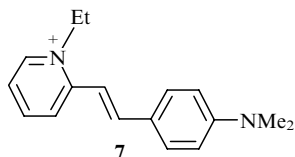
Способ введения восстановителя сильно влияет на форму получаемых наночастиц перилена. При добавлении восстановителя по каплям образуются изолированные сферические наночастицы, а при одновременном введении всего объема восстановителя происходит самоорганизация наночастиц и формируются наностержни.

На примере перилена показаны следующие достоинства метода восстановления в гомогенном растворе:

- разделение стадий нуклеации и роста частиц;
- возможность контролировать размер получаемых частиц, изменяя концентрацию вещества и способ его введения.

в. Метод ионной ассоциации

В работе⁵⁹ метод ионной ассоциации в водном растворе использован для получения наночастиц красителя псевдоцианина. Суть метода поясним на примере синтеза наночастиц катионного стирилового красителя 2-(4-диметиламиностирил)-1-этилпиридина (7).



Соединение 7 склонно к ассоциации с различными гидрофобными борат-анионами в присутствии нейтрального стабилизатора — поливинилпирролидона.⁶⁰ Путем быстрого введения раствора 2-(4-диметиламиностирил)-1-этилпиридинийиодида в раствор тетрафенилбората натрия получают чистую суспензию наночастиц соединения 7 размерами от 30 до 100 нм.

В методе ионной ассоциации исключен органический растворитель. Размер частиц можно контролировать, изменяя молярное соотношение катиона и аниона.⁶¹

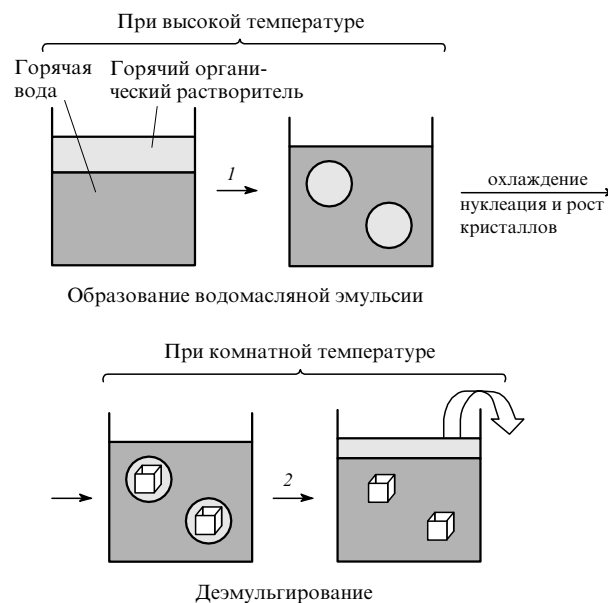


Рис. 4. Схема образования наночастиц эмульсионным методом.⁵⁶

1 — получение водомасляной эмульсии в процессе перемешивания, 2 — перевод наночастиц в водную фазу, например, под воздействием ультразвука.

г. Получение наночастиц в водомасляной эмульсии

Синтез наночастиц осуществляется в водомасляной эмульсии, содержащей раствор вещества в легколетучем растворителе. При испарении растворителя образуются наночастицы, сравнимые по размеру с эмульсионными каплями. Для проведения эмульсификации необходимо оборудование, позволяющее достичь необходимого размера капель. Наноразмерные капли получают, используя гомогенизацию высокого давления и воздействие ультразвука.

В микроэмульсиях с добавлением додецилсульфата натрия в качестве поверхностно-активного вещества получены наночастицы пропилпарабена размером 40–70 нм.⁶²

Вариант метода получения наночастиц в водномасляной эмульсии без добавления поверхностно-активных веществ предложен в работе⁵⁶. Схема возможного механизма образования наночастиц с использованием эмульсии представлена на рис. 4. Сначала при повышенной температуре получают водомасляную эмульсию целевого вещества. Последующее охлаждение до комнатной температуры приводит к нуклеации и росту кристаллов в органической фазе эмульсии. Образовавшиеся наночастицы затем переводят в водную фазу механическим путем, например используя ультразвук. Таким образом получены наночастицы тетрацена размером 85 нм и антрацена размером 75 нм.

д. Фотохимический метод

Предложен новый способ получения органических наночастиц, состоящих из молекул акридиновых красителей.⁶³ Способ основан на фотохимической реакции между тетрабромметаном и ди-*n*-толиламином. Пленки, содержащие ди-*n*-толиламин, в присутствии паров тетрабромметана облучали светом с разными длинами волн и различной интенсив-

ности. Реакция протекает на границе раздела полимер/газ, что позволяет получать наночастицы красителя в заданном месте на поверхности полимера.

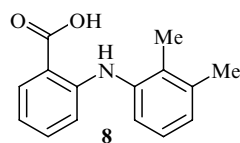
Размер и количество наночастиц можно контролировать, изменяя интенсивность светового потока, его спектральный состав и длительность облучения. При облучении светом лампы накаливания наблюдали образование частиц размером 100 нм. Для получения более интенсивного светового потока использовали аргоновый лазер. При времени облучения 20 с средний размер частиц составлял 40 нм, при времени облучения 5 мин — 80 нм.

Интересным экспериментальным фактом является образование в полимерной пленке микропор, размеры которых также можно регулировать, изменяя параметры фотовоздействия.

е. Использование сверхкритических флюидов

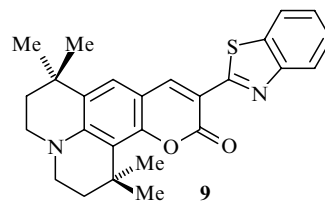
В настоящее время для получения наночастиц органических соединений активно развивается такое направление, как использование различных веществ в субкритическом и сверхкритическом состояниях. Сверхкритические флюидные (СКФ) технологии значительно расширили возможности получения органических наночастиц. Классификация СКФ-технологий представлена в обзорах^{64–66}. Химическое соединение в сверхкритическом состоянии можно использовать в качестве как растворителя, так и осадителя.⁶⁷ Сверхкритическим растворителем чаще всего служит диоксид углерода. Это неогнеопасный, недорогой и нетоксичный газ, для которого характерны мягкие условия перехода в критическое состояние: $T = 304$ К и $P = 73.8$ атм.⁶⁸

Сверхкритические флюиды в качестве растворителей успешно используют в варианте быстрого расширения, т.е. когда насыщенный раствор соединения в сверхкритическом флюиде распыляют через насадку. При сбросе давления растворитель переходит в газообразное состояние, а вещество осаждается в форме мелкодисперсного аэрозоля. Этим методом при давлении 220–450 атм и температуре 308–348 К получены наночастицы сферической формы размером 100 нм местного анестезирующего препарата лидокаина.⁶⁷ Аналогичная методика использована для синтеза наночастиц мефенамовой кислоты (**8**); полученные частицы имели размер 880 нм.⁶⁹



Описано несколько вариантов технологий быстрого расширения сверхкритического раствора. В одном из них флюид с исследуемым веществом распыляют в органический растворитель. Например, в растворе додецилсульфата натрия стабилизировали частицы ибупрофена размером 40 нм.⁷⁰ В другом варианте сверхкритический флюид с растворенным соединением распыляли в воду с добавкой поверхностно-активного вещества Твин-80. Таким методом получены частицы циклоспорина размером 500 нм.⁶⁸

С использованием диоксида углерода в сверхкритическом состоянии получены наночастицы красителя C545T (**9**) размером 5–15 нм.⁷¹



К недостаткам рассматриваемого метода можно отнести ограниченный круг веществ, хорошо растворяющихся в сверхкритическом диоксиде углерода.

Для измельчения нерастворимых или малорастворимых веществ используют варианты, в которых флюид выполняет функции осадителя. Для растворения таких веществ применяли органические соединения, полностью или частично растворяющиеся в сверхкритическом флюиде. Насыщенный раствор исследуемого соединения в органическом растворителе при контролируемых условиях вводят через распылительную насадку в емкость с флюидом, в котором соединение в результате резкого уменьшения растворимости кристаллизуется с образованием микро- и наночастиц. Отмечено, что остаточные количества используемых органических растворителей могут загрязнять конечный продукт.⁶⁷

Разработано несколько методик, в соответствии с которыми сверхкритические растворители используют как среду для осаждения получаемых микро- и наночастиц:

- осаждение в газообразном антирастворителе (Gas Anti-Solvent (GAS));⁷²

- осаждение в сверхкритическом антирастворителе (Supercritical Anti-Solvent (SAS)); с использованием данной методики получены частицы тетрациклина размером 150 нм;⁷³

- растворение мелкой дисперсии в сверхкритическом флюиде (Solution Enhanced Dispersion by Supercritical Fluids (SEDS)); с использованием данной методики получены частицы сульфата азола размером ~200 нм;⁷⁴

- сверхкритическая экстракция (Aerosol Solvent Extraction System (ASES)).

В качестве примера рассмотрим сверхкритическую экстракцию глюкокортикоидного препарата будесонида. Раствор стероида в дихлорметане инжигировали в большой объем СКФ (диоксида углерода) в течение 1 ч. Дихлорметан растворяется в СКФ и поэтому экстрагируется, а нерастворимый стероид — выпадает в осадок.⁷⁵ Микрофотография наночастиц будесонида приведена на рис. 5.

Достоинство СКФ-технологий — их экологическая безопасность в случае растворяющихся в СКФ веществ; недо-

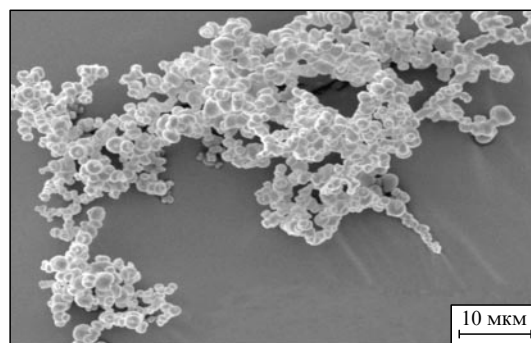


Рис. 5. СЭМ-Изображение частиц будесонида, полученных методом сверхкритической экстракции.⁷⁵

статки — загрязнение конечного продукта растворителем при получении наночастиц веществ, не растворяющихся в СКФ, а также сложное техническое оформление метода и, как следствие этого, высокая стоимость конечного продукта.⁷⁶ Достигнуты некоторые успехи в решении проблемы масштабирования СКФ-технологий до промышленного производства.^{77, 78}

ж. Криохимический синтез и модифицирование наночастиц

Криохимия изучает реакции, протекающие при низких (77 К) и сверхнизких (4 К) температурах. В этом интервале температур обнаружены необычные химические превращения с участием свободных радикалов, ионов, нестабильных молекулярных комплексов.⁷⁹ Используя низкие температуры, удалось установить новые механизмы традиционных классических и модельных реакций присоединения галогенов и гидрогалогенов по двойным связям.⁸⁰ Обнаружен низкотемпературный предел скорости химической реакции, и показано наличие механизма туннелирования для реакций при сверхнизких температурах.⁸¹

Криохимический синтез наночастиц органических соединений основан на сбалансированном сочетании холода и тепла, его особенности рассмотрены в работе⁸². Низкие температуры используют для предотвращения неконтролируемых изменений промежуточных и целевых продуктов и для управления свойствами получаемых материалов. Метод включает глубокое замораживание растворов материалов, в результате которого растворитель и растворенный материал быстро твердеют.⁸³ Полученный продукт в форме криогранул подвергают сублимационной сушке (криосушке) или криоэкстракции. Криосушка состоит из следующих стадий: замораживание, первичная сушка, вторичная сушка. Скорость замораживания влияет на последующую сублимацию и свойства конечного продукта. Установлено, что существует критическая скорость замораживания, ниже которой частицы будут агрегировать.⁸⁴ С помощью криохимической технологии получают разные материалы (рис. 6).



Рис. 6. Материалы — продукты криохимической технологии.⁸²

Современные лекарства, как правило, — сложные органические соединения, причем многие из них практически не растворяются в воде. Плохая растворимость ограничивает способ введения лекарственных препаратов в организм и влияет на кинетику и механизмы процессов их доставки к больному органу, метаболизма и выведения из организма.

Предложен новый метод модифицирования и измельчения кристаллических порошков лекарственных препаратов с применением низких температур.^{85, 86} Метод основан на использовании неравновесных метастабильных состояний систем, которые формируются при конденсации паров веществ на холодную поверхность, с последующим нагревом до комнатной температуры (рис. 7).

Основы метода были разработаны при осуществлении различных химических превращений органических соединений при низких температурах.^{87, 88}

Изменяя условия конденсации и нагрева, можно управлять параметрами происходящих процессов и получаемых продуктов. Для модифицирования лекарственных препаратов разработаны два метода. В основе одного из них лежит испарение и перенос вещества потоком нагретого газа с последующей конденсацией на холодной поверхности; в основе другого — испарение и конденсация в вакууме. Предложенные методы использованы для модифицирования и измельчения ряда препаратов: карведилола, моксонидина, глибенкламида, флутиказонпропионата, габапентина, андростендиола, пироксикама. Большинство препаратов практически не растворяются в воде.

Модифицированием в потоке получена аморфная форма кардиологического препарата карведилола.⁸⁹ По данным метода оптической микроскопии, размер исходных частиц карведилола составляет 10–15 мкм; средний размер частиц криомодифицированного препарата 1 ± 0.1 мкм, минимальный — 0.5 мкм. Проведенные биологами и медиками испытания свидетельствуют об увеличении активности аморфного препарата с уменьшением размера частиц.

Методом струи в потоке инертного газа исследована модификация радиопротекторного гормона Δ^5 -андростен-



Рис. 7. Схема возможных превращений одного или двух органических соединений при конденсации и нагревании.

3 β ,17 β -диола. По данным ИК-спектроскопического исследования, исходный и модифицированный андростендиол аналогичны. По результатам исследования методом рентгеновской дифракции, модифицированный препарат представляет собой кристаллический моногидрат андростендиола. Размеры частиц исходного препарата изменяются в пределах от 3 до 300 мкм. Распределения исходных и модифицированных частиц по размерам приведены на рис. 8. Видно, что средний размер частиц андростендиола уменьшился до 200 нм, а минимальный — до 100 нм.

С уменьшением частиц до наноразмеров массовая скорость растворения при постоянных температуре и массе навески увеличивается более чем в полтора раза.

Для противосудорожного препарата габапентина методом сублимации–конденсации в вакууме синтезированы три различные формы, одну из которых наблюдали впервые.⁹⁰ Размер частиц криомодифицированного препарата составлял 0.5 мкм.

Метод криомодифицирования в вакууме разработан для сублимации труднотлетучих и химически нестабильных при повышенных температурах соединений.⁹¹ Испарение проводят путем механического прижатия тонкого слоя вещества к нагретой металлической сетке. Конденсацию можно осуществлять на стенке медного полированного кубика, охлаждаемого жидким азотом; одновременно можно регистрировать ИК-спектры конденсата.

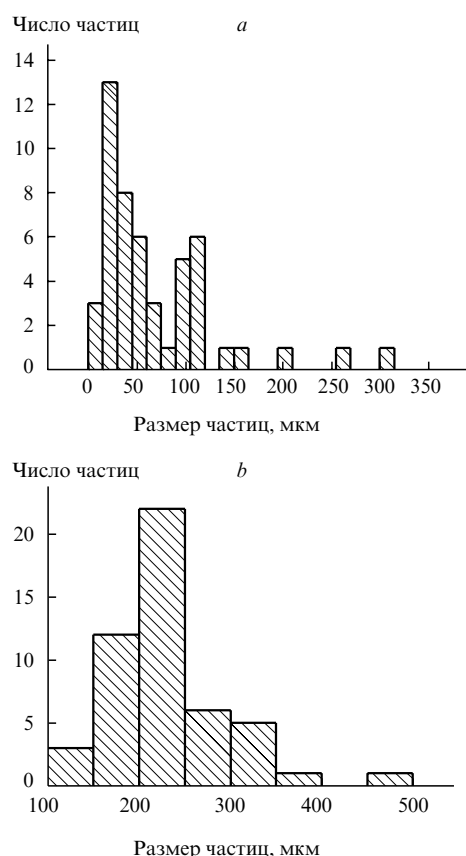


Рис. 8. Гистограммы распределения частиц Δ^5 -андростен-3 β ,17 β -диола по размерам по данным метода сканирующей электронной микроскопии в исходном (a) и модифицированном (b) препаратах.

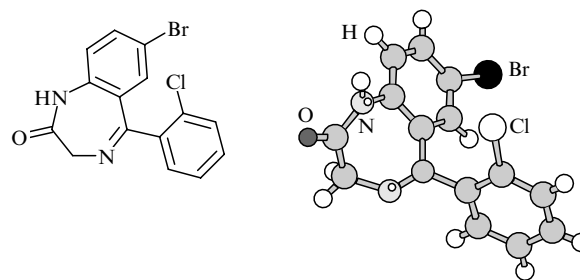


Рис. 9. Структурная формула феназепама и вид молекулы с оптимизированной структурой.

Рассматриваемые способы криомодифицирования имеют отличительные особенности. Перевод вещества в газовую фазу и использование жидкого азота обеспечивают получение конечного продукта из молекулярного и неравновесного состояния. Используя регулируемый нагрев, можно изменять размеры и структуру модифицированных частиц и получать их новые формы.

Микронизацию лекарственных препаратов осуществляют в отсутствие растворителей. С помощью криохимических методов можно модифицировать вещества за счет добавок вспомогательных соединений, используемых при создании лекарственных форм.

С применением низких температур получена новая модификация 7-бром-5-(2-хлорфенил)-1,3-дигидро-2H-бензодиазепин-2-она (феназепама)⁹² — одного из наиболее эффективных и широко применяемых в медицинской практике психотропных препаратов (рис. 9).

Новая модификация феназепама получена на установке, позволяющей осуществить перевод кристаллического вещества в газовую фазу с последующей конденсацией в потоке инертного газа на поверхность, охлаждаемую жидким азотом. Исследование растворов исходного феназепама и полученного из него криомодифицированного образца в дейтерированном диметилсульфоксиде методом спектроскопии ЯМР показало, что химический состав молекулы феназепама не меняется.

Сравнение результатов рентгеноструктурного анализа модифицированного феназепама с Кембриджской базой данных свидетельствует о получении новой кристаллической полиморфной формы феназепама, получившей название β -модификации. Параметры криомодифицированной моноклинной кристаллической решетки феназепама: $a = 14.792(5)$, $b = 11.678(3)$, $c = 8.472(2)$ Å, $\beta = 93.677(19)^\circ$, $V = 1460.4(7)$ Å³, $\rho_{\text{выч}} = 1.59$ г·см⁻³, $Z = 4$, брутто-формула C₁₅H₁₀N₂OClBr, пространственная группа $P2_1/c$. Средний размер частиц β -модификации феназепама по данным метода рентгеновской дифракции составил 55 ± 12 нм, а метода просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ) — 30–120 нм, т.е. результаты, полученные указанными методами, согласуются. В воде β -модификация растворяется быстрее в 3.9 раза, чем исходный феназепам.

Размер частиц применяемых лекарственных препаратов влияет на их растворимость, скорость растворения, биодоступность и метаболизм. С учетом размера частиц определяется способ введения препарата в организм.

Биофармакологические испытания криохимически модифицированного феназепама на животных показали, что в новой модификации сохранились преимущества исходного препарата и на 40% уменьшились побочные эффекты.

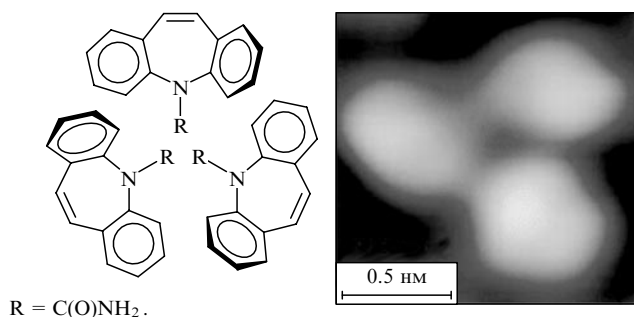
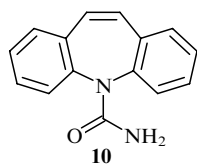


Рис. 10. Схема образования тримера карбамазепина и его СТМ-изображение на поверхности Au(111).

Получению и применению новых полиморфных кристаллических модификаций лекарственных субстанций в фармакологии уделяется много внимания. Это связано с тем, что полученные из одинаковых элементов разные кристаллические системы с различными элементарными ячейками (полиморфы) проявляют разные физические и химические свойства, которые могут оказывать различные терапевтические эффекты. Современное состояние исследований полиморфизма и многочисленные примеры применения этого явления в фармакологии отражены в монографии⁹³.

Сублимация лекарственных соединений в сочетании с конденсацией на холодные поверхности металлов использована в работе⁹⁴ для получения полиморфных модификаций антиэпилептического препарата — карбамазепина (**10**). Препарат конденсировали на поверхности Au(111) и Cu(111) при 80 К и при этой же температуре исследовали структуру методом сканирующей туннельной микроскопии.

Обнаружено, что на поверхности Au(111) формируются молекулярные структуры соединения **10**, отличные от наблюдаемых в трехмерных кристаллах: тримеры образуются за счет межмолекулярных водородных связей и взаимодействия с металлом (рис. 10). Данные образования ранее не были обнаружены ни в одном известном полиморфе.



Выявлено влияние природы металла на хиральность и плотность упаковки двумерных молекулярных структур.

Предлагается использовать полученные результаты для контроля за образованием полиморфов. Однако авторы считают, что необходимо выяснить, могут ли получаемые двумерные структуры выступать в качестве шаблона при формировании трехмерных кристаллических частиц.

III. Свойства и применение органических наночастиц

Во Введении к обзору кратко рассмотрены сходные и различающиеся свойства наночастиц металлов и органических соединений, а также перечислены некоторые возможные области применения последних. В этой главе спектральные и другие свойства органических наночастиц анализируются более детально.

Зависимость стока сдвига в молекулярных спектрах от размера частиц органических соединений установлена в работе⁹⁵. Ограничение обменных взаимодействий в органических наночастицах приводит к увеличению нелинейных оптических характеристик.⁹⁶ В работе⁹⁷ установлена зависимость температуры плавления органических соединений от размера частиц. Существенное отличие оптических и электронных свойств органических наноматериалов от аналогичных свойств наноматериалов на основе металлов и неорганических веществ связано с наличием в первых слабых межмолекулярных взаимодействий, таких как водородные связи, силы Ван-дер-Ваальса и $\pi-\pi$ -сопряжение.

Зависимость оптических свойств от размера наночастиц органических соединений рассматривается многими авторами. Следует отметить, что размеры таких наночастиц варьируют в диапазоне от десятка до нескольких сотен нанометров.²⁰ Оптоэлектронные свойства органических наночастиц определяются экситонами с переносом заряда и экситонами Френкеля с малым радиусом. Эффект экситонной локализации объяснен в работе⁵¹.

На рис. 11 представлены УФ-спектры наночастиц соединения **5** в воде и в водном растворе этанола. В растворе проявляются три полосы поглощения: первая относится к фенильному радикалу (P_{Ph}), две других — к $n-\pi^*$ ($P_{n-\pi^*}$) и $\pi-\pi^*$ -переходам ($P_{\pi-\pi^*}$) пиразолинового цикла. С увеличением размера частиц от десятка до сотни нанометров полосы P_{Ph} и $P_{\pi-\pi^*}$ сдвигаются в длинноволновую область. Наблюдаемый батохромный сдвиг, по мнению авторов работы⁵¹, появляется в результате увеличения перекрытия π -орбиталей пиразолинового цикла и усиления взаимодействий между молекулами соединения **5** с увеличением размера наночастиц. Возникающее поглощение объяснено появлением экситонов переноса заряда (P_{CT}) по протяженной кристаллической структуре агрегатов молекул **5**, плотно упакованных в наночастицах.

Интересное явление множественной люминесценции проявляется в наночастицах 5-пиренил-1,3-дифенил-2-пиразолина (**11**). Это соединение содержит два стерически разделенных хромоформных фрагмента: пиреновый и пиразоли-

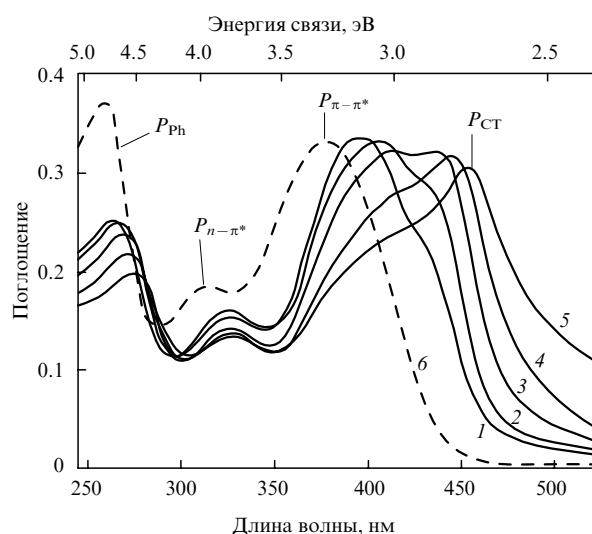


Рис. 11. УФ-Спектры наночастиц соединения **5** в воде (1–5) и в $1 \cdot 10^5$ М растворе этанола (6).⁵¹ Размер частиц, нм: 1 — 20, 2 — 50, 3 — 105, 4 — 190, 5 — 310.

новый. В растворе эмиссия излучения связана только с пиреновым фрагментом, а в твердом кристалле — только с пиразолиновым. Однако в наночастицах соединения **11** наблюдается множественная эмиссия излучения от пиреновых, пиразолиновых фрагментов и дополнительно — от комплекса с переносом заряда между пиреновым и пиразолиновым фрагментами.⁹⁸ Показано, что с увеличением размера частиц люминесценция уменьшается.

Систематические исследования производных пиразолина проведены авторами работы⁹⁹. Показано, что спектры флуоресценции наночастиц 5-(2-антрил)-1,3-дифенил-2-пиразолина отличаются от спектров их растворов и кристаллов.

В работе¹⁰⁰ показана возможность проведения контролируемого синтеза органических наночастиц посредством

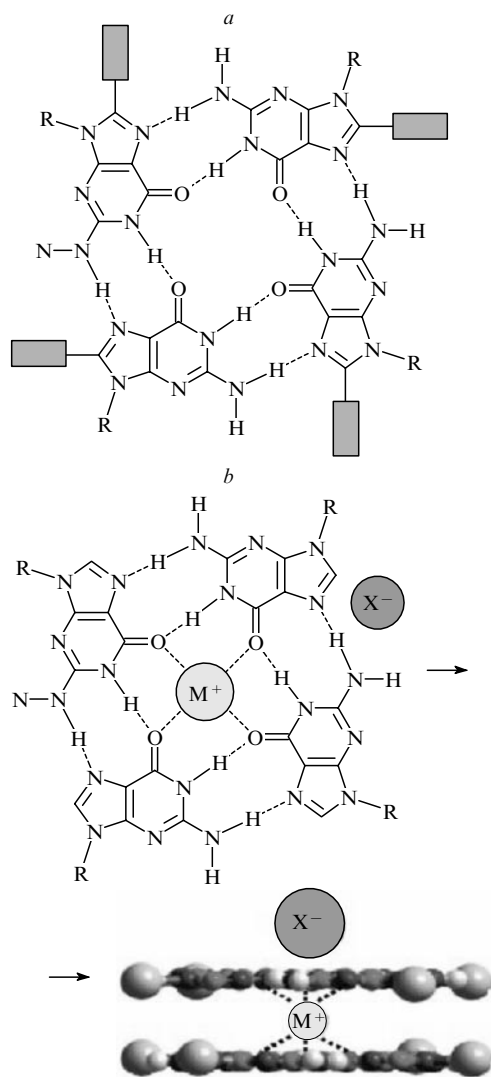


Рис. 12. Модель самоассоциации производных гуанина за счет образования водородных связей (a) и в присутствии солей щелочных металлов (b).¹⁰⁰

Изначально образуется тетрамер за счет дополнительно появляющихся водородных связей. Четыре карбонильные группы в центре данной структуры образуют небольшую полость, которую занимает катион металла. Формирование комплекса проходит более эффективно, если сверху будет такой же тетрамер. При этом образуются октамеры, в которых катион металла окружен восемью карбонильными группами от двух гуаниновых тетрамеров. R — рибоза, M⁺ — катион металла, X⁻ — анион.

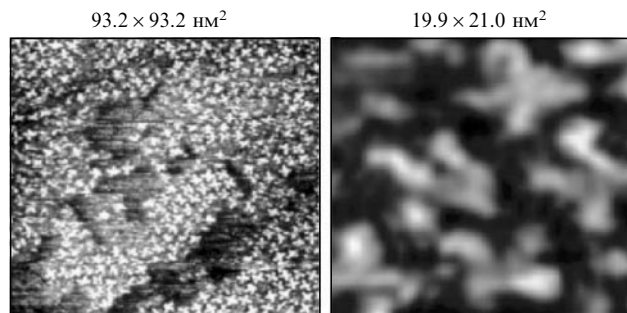


Рис. 13. СЭМ-Изображения наночастиц производного гуанина при разных увеличениях.¹⁰⁰

самосборки. Основой таких систем является нековалентно связанный гуаниновый тетрамер (рис. 12,a).

Присоединение функциональных групп (*n*-фениленвиниленовых олигомеров) к гуанину проводили по каталитической (в присутствии комплексов палладия) реакции кросс-сочетания. Микрофотографии полученных частиц представлены на рис. 13.

В присутствии солей щелочных металлов образуется гуаниновый октамер в результате катион-дипольных взаимодействий (рис. 12,b). Организуются дисковые наноструктуры диаметром 8.5 нм, высота которых ~ 1.5–2.0 нм.

Флуоресцирующие органические наночастицы применяют, например, в качестве органических светодиодов (Organic Light-Emitting Diode (OLED)).¹⁰¹ Эффективность флуоресценции органических хромофоров уменьшается в твердом состоянии в результате концентрационного гашения. Для некоторых флуорофоров описано явление агрегации, при котором наблюдается не гашение, а усиление флуоресценции.^{102, 103} Например, флуоресценция твердых наночастиц 1,2-дициано-*транс*-1,2-бис(4-карбазолилфенил)-этилена более интенсивна, чем флуоресценция раствора этих частиц.¹⁰⁴ Фотолюминесценция твердых наночастиц соединения **6** в 700 раз (!) более интенсивна по сравнению с раствором.⁴⁹

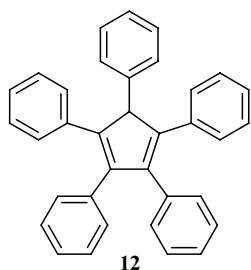
В статье¹⁰⁵ подробно описан новый класс стабильных хорошо растворимых веществ — донорно-акцепторных производных карбазола. Изучена зависимость их физико-химических свойств при смене акцепторных групп, а также фотофизических свойств в различных растворителях при размере частиц ~ 250 нм. Авторы предполагают возможность использования подобных частиц в качестве OLED в цветосенсибилизированных солнечных батареях или ячеек Гретцеля.

Светоизлучающие диоды находят основное применение при создании устройств отображения информации в производстве полноцветных тонких дисплеев. Промышленностью выпускаются полноцветные дисплеи на основе светодиодов. Однако пока не удалось создать дешевые дисплеи, сравнимые по размерам с существующими в настоящее время жидкокристаллическими. Основная трудность, с которой столкнулись разработчики, связана с неоднородностью наносимых органических светоизлучающих веществ на поверхность экрана. Различие толщин органических пленок приводит к неоднородности люминесценции и ухудшению качества цветопередачи дисплеев. Неожиданное и интересное решение проблемы основано на встраивании в дисплеи органических полевых транзисторов.¹⁰⁶ Каждый из подобных транзисторов управляет отдельным пикселем.¹⁰⁷ Контролируя ток, можно получить однородное по всей площади

экрана свечение без существенного усложнения технологического оборудования для избирательного нанесения световых излучающих веществ.

Анализируя свойства и области применения органических наночастиц, необходимо особо выделить квазиодномерные (1D) органические материалы в форме нанотрубок, нанолент и нанонитей. Считается, что подобные материалы должны оказать большое влияние на развитие микрооптоэлектроники следующего поколения.¹⁰⁸

Предложено несколько способов получения 1D-материалов: путем самоорганизации в растворе,^{109–112} темплатным синтезом,^{113–115} вакуумным осаждением из газовой фазы.¹¹⁶ Квазиодномерные органические материалы проявляют интересные оптоэлектронные свойства. Прежде всего необходимо отметить присущее этим материалам многоцветное или так называемое красно-зелено-синее излучение, используемое в дисплеях и экранах. Обычно такое сочетание получали смешением разных красителей, излучающих соответственно каждый свой цвет. Недавно показано многоцветное излучение одного и того же вещества — 1,2,3,4,5-пентафенилциклопента-1,3-диена (**12**).¹¹⁷



При действии света с соответствующими длинами волн у 1D-структуры соединения **12** обнаружено синее, зеленое, красное излучение (рис. 14).

Еще одна особенность органических 1D-наноструктур связана с проявлением свойств оптических проводников. Например, нанотрубки 9,10-бис(фенилэтинил)антрацена диаметром 690 нм и длиной 2.5 мкм демонстрируют характерное желтое излучение с очень яркими люминесцирующими

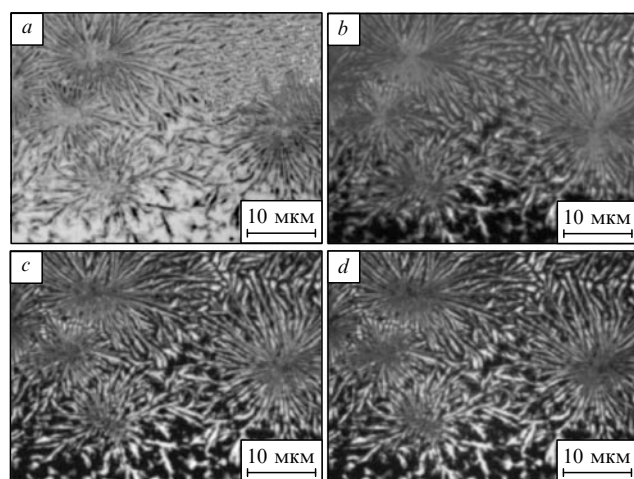


Рис. 14. Микрофотографии (флуоресцентная микроскопия) нанолент соединения **12**.¹¹⁷

a — светопольное изображение; облучение УФ-светом с длиной волны 30–380 (*b*), 460–490 (*c*), 520–550 нм (*d*).

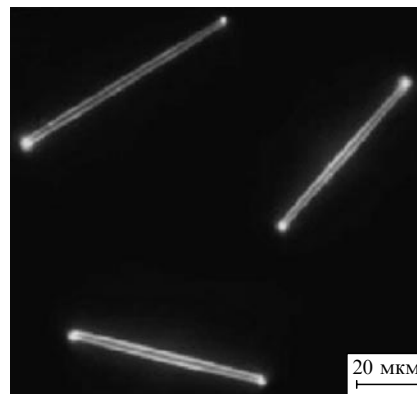
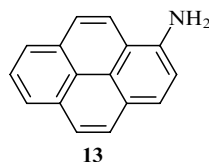


Рис. 15. Микрофотография (флуоресцентная микроскопия) нанотрубок соединения **12**, облученных УФ-светом с длиной волны 460–490 нм.

точками на обоих концах каждой нанотрубки и относительно слабым излучением всей нанотрубки (рис. 15).¹¹⁸

Наконец, еще одним значимым свойством органических 1D-материалов является регулируемая люминесценция бинарных нанонитей. Эффект подробно описан на нанонитях 1,3,5-трифенил-2-пиразолина с добавлением 9,10,11,12-тетрафенилнафтацена (рубрена). Обнаружено, что с увеличением содержания рубрена цвет излучения изменяется от синего до оранжевого.¹¹⁹

Флуоресцирующие наночастицы органических соединений можно использовать для обнаружения различных веществ. Например, наночастицы 1-аминопирена (**13**) применимы для определения нитритов.



Интенсивность флуоресценции наночастиц гасится нитритами по реакции диазотирования, и затухание флуоресценции пропорционально концентрации нитритов.¹²⁰

Наночастицы органических соединений обладают огромным потенциалом для использования в «зеленой» химии и химической биологии. Они легко образуют водные дисперсии, что позволяет исключить применение токсичных растворителей при проведении химических реакций.¹²¹ Для получения водных растворов органических веществ и для наблюдения в подобных растворах за реакциями с живыми клетками ранее использовали детергенты. Наночастицы способны сами вступать в химические реакции с клетками, поэтому детергенты не требуются.

Синтез наночастиц лекарственных веществ — одно из основных направлений создания новых высокоэффективных препаратов. Микро- и наноформы препаратов обладают уникальными свойствами и открывают новые перспективные подходы к терапии различных заболеваний. Одним из свойств, определяющих эффективность применения органических соединений в качестве лекарственных препаратов, является их растворимость.

Рассчитанная и измеренная растворимости могут различаться от 2–3 до 20 раз.¹²² Подобные различия могут быть

связаны с тем, что растворимость зависит от размера частиц, их формы и наличия заряда, который может воздействовать и на растворимость, и на нуклеацию.

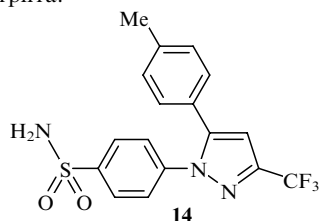
Свойства, определяющие растворимость, можно разделить на две группы — присущие крупным компактным и наноразмерным соединениям. Для крупных частиц, когда отношение площади поверхности к объему частицы (S/V) мало, важны энтальпия решетки или энтропия и свойства, относящиеся к взаимодействию растворяемое вещество — растворитель, например шероховатость поверхности, заряд и т.д. Для наночастиц с большим отношением S/V важны свойства, влияющие на нуклеацию и рост частиц, состояние их поверхности, ее фрактальную размерность.¹²³

Теоретические оценки показывают, что для частиц размером < 100 нм можно ожидать значительного увеличения растворимости по сравнению с растворимостью крупных частиц. Классического уравнения Оствальда — Фрейндлиха недостаточно для полного описания растворимости наночастиц.

Получение наносуперспензий плохо растворяющихся субстанций рассматривается как обнадеживающая перспектива применения таких препаратов.¹²⁴

Модифицирование поверхности наночастиц также можно использовать для развития новых методов растворения плохо растворяющихся субстанций. Например, скорость растворения наночастиц мелоксикама в 6 раз больше скорости растворения исходного препарата.¹²⁵

Препарат целекоксиб (**14**) применяется для лечения ревматоидного артрита, остеоартроза, псориатического артрита.



Он плохо растворяется в воде. Авторы работы¹²⁶ получили аморфные наночастицы этого препарата размером 17 нм. В результате скорость его растворения увеличилась в 10 раз.

Анализ кинетики нуклеации наночастиц на примере четырех плохо растворимых в воде лекарственных препаратов проведен в работе¹²⁷. Авторы исследовали влияние ультразвука и гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ) в процессе осаждения частиц в присутствии антирастворителя — воды. В качестве лекарственных соединений использовали противогрибковый препарат итраконазол, антибиотик гризеофульвин, нестероидный противовоспалительный препарат ибупрофен и антибактериальный препарат сульфаметоксазол, что позволило оценить влияние физико-химических свойств на скорость нуклеации и размер частиц, который определяли методом светорассеяния. При анализе результатов использована теория гомогенной нуклеации, позволяющая разделить кинетические и термодинамические вклады и учесть влияние размера частиц. В результате исследования установлено, что нуклеация под действием ультразвука и ГПМЦ ускоряется. Под влиянием ультразвука возрастает коэффициент диффузии молекул воды. Это приводит к увеличению вклада кинетических факторов в ускорение нуклеации. При добавлении ГПМЦ повышается вязкость

раствора, уменьшаются диффузия и, соответственно, вклад кинетических факторов.

Однако добавление ГПМЦ ведет к уменьшению поверхностного натяжения и влияния термодинамических факторов. Следовательно, использование ГПМЦ способствует понижению энергетического барьера для нуклеации и способствует возрастанию ее скорости. Отмечено, что снижение этого барьера больше для гидрофобных молекул типа итраконазола по сравнению с другими молекулами, например молекулами сульфаметоксазола. Это связано с более низкой растворимостью по сравнению с растворимостью гидрофильных соединений типа сульфаметоксазола. Различия в скоростях нуклеации отражаются на участвующих в процессе частицах, размер которых зависит от свойств исходного препарата, таких как смачивание жидкостью твердого вещества и межфазное поверхностное натяжение.

Терапевтический эффект малорастворимых в водной среде лекарственных препаратов, по-видимому, мал. Поэтому они применяются в больших дозах, что влечет за собой нежелательные побочные действия. Эта проблема особенно актуальна при использовании сильнодействующих противоопухолевых, гормональных, противовоспалительных, противогрибковых препаратов и антибиотиков. Нанотехнологии могут обеспечить снижение терапевтических доз лекарственных веществ с сохранением их лечебного действия, что поможет уменьшить побочные эффекты.

Кроме того, микронизация до наноразмеров определяет создание лекарственных форм, пригодных для аэрозольного, внутривенного и внутримышечного применения. Например, получен аэрозоль наночастиц (3–200 нм) нестероидного противовоспалительного препарата индометацина. Проведенный эксперимент на мышах показал, что действие аэрозоля наночастиц более эффективно, чем традиционное пероральное введение.¹²⁸ Другие применения наночастиц в медицине рассмотрены в работе¹²⁹. Более широкое использование наночастиц в медицине частично сдерживает их относительно высокая стоимость, а также недостаточная изученность механизмов взаимодействия с живыми клетками и тканями организма.

Наночастицы могут усилить селективность действия лекарства, увеличить скорость растворения, адсорбцию и биодоступность. Селективность при доставке возникает за счет специфического взаимодействия с некоторыми тканями. Наночастицы могут уменьшить время жизни небольших пептидов и нуклеиновых кислот и влиять на пролонгирование фармакологических эффектов.

Однако с наночастицами могут быть связаны и новые побочные эффекты. Фармакокинетические профили исходных лекарственных соединений и нанокapsулированных, как правило, различаются. При применении наночастиц необходимо одновременно отслеживать положительные и отрицательные эффекты реакционной кинетики. Исследования кинетики — основной критерий для учета влияния размера, заряда, формы, поверхностных и химических свойств, появляющихся при применении лекарственных препаратов из наночастиц, капсулированных в липосомы или другие носители.¹³⁰ Основная проблема при использовании наночастиц связана с обеспечением взаимодействия с клеточной мембраной.

Развиваются различные стратегии применения наночастиц для улучшения доступности лекарственных соединений. Однако кроме гипотермии ни один метод еще не дошел до предклинических испытаний.

IV. Заключение

Проведенное рассмотрение органических наночастиц и получаемых на их основе материалов позволяет сделать некоторые выводы и обобщения. Прежде всего необходимо отметить, что все приведенные в обзоре методы синтеза органических наночастиц требуют дальнейшего развития и совершенствования. В первую очередь необходимо решение проблемы стабилизации органических наночастиц, увеличение производительности методов их приготовления и снижение стоимости. В промышленности используется только метод получения органических суспензий путем механического измельчения, применяемый многими фирмами. Остальные анализируемые в обзоре методы, пока не достигли по своим масштабам промышленного уровня. В области фундаментальных исследований химии органических наночастиц в настоящее время идет накопление фактического материала.

В обзоре показано, что из раствора или газовой фазы, где исходные вещества находятся в молекулярном состоянии, можно формировать устойчивые кристаллические органические наночастицы разного размера и структуры, отличной от структуры исходного вещества. По нашему мнению, основное влияние на возможность подобного формирования оказывает размер первоначальных единичных кристаллов, зарождающихся в жидкой или газовой фазе при определенных условиях. В органических наночастицах размерный эффект имеет структурно-молекулярную природу и наиболее сильно проявляется в органических нанокристаллах.

В исследовании и использовании органических наночастиц просматривается несколько первоочередных задач:

- расширение круга органических соединений различных классов, из которых можно получить наночастицы;

- определение экспериментальных критериев и расширение методов получения органических наночастиц, выявление зависимости химической активности от размера органических наночастиц;

- анализ размеров, формы, стабильности, сохранения и изменения свойств наночастиц, например спектральных, в растворах, коллоидных дисперсиях и в кристаллическом состоянии;

- развитие теоретических представлений о влиянии размеров органических наночастиц на их спектральные свойства, основанных на изменении жесткости и эластичности кристаллических структур органических соединений и связанной с этим изменением иерархии межмолекулярных взаимодействий;

- расширение использования органических наночастиц в таких областях, как фармацевтика, «зеленая» химия, электроника, оптоэлектроника.

Решение отмеченных задач будет способствовать становлению и развитию органической нанохимии.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект 09-0313557).

Литература

- G.A.Ozin, A.C.Arsenault. *Nanochemistry*. RSC Publ., Cambridge, 2005
- Г.Б.Сергеев. В кн. *Нанохимия: учебное пособие*. КДУ, Москва, 2006. С. 336
- В.П.Анаников, И.П.Белецкая. *Рос. нанотехнол.*, **4**, 58 (2009)
- V.P.Ananikov, K.A.Gayduk, I.P.Beletskaya, V.N.Khrustalev, M.Yu.Antipin. *Eur. J. Inorg. Chem.*, 1149 (2009)
- Т.Н.Ростовщикова, В.В.Смирнов, В.М.Кожевни, Д.А.Явсин, С.А.Гуревич. *Рос. нанотехнол.*, **2**, 47 (2007)
- B.R.Cuenya. *Thin Solid Films*, **518**, 3127 (2010)
- S.Nath, S.Jana, M.Pradhan, T.Pal. *J. Colloid Interface Sci.*, **341**, 333 (2010)
- J.Wang, L.Kong, Z.Guo, J.Xu, J.Liu. *J. Mater. Chem.*, **20**, 5271 (2010)
- L.Wang, J.Luo, M.J.Schadt, C.Zhong. *Langmuir*, **26**, 618 (2010)
- European Technology Platform on NanoMedicine, Vision Paper and Basis for a Strategic Research Agenda for NanoMedicine*. Luxembourg, 2005
- U.H.F.Bunz, V.M.Rotello. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **49**, 3268 (2010)
- J.B.Delehanty, H.Mattoussi, I.L.Medintz. *Anal. Bioanal. Chem.*, **393**, 1091 (2009)
- Нанотехнологии в биологии и медицине*. (Под ред. Е.В.Шляхто). Изд-во СПбУ, Санкт-Петербург, 2009
- E.Ruoslahti, S.N.Bhatia, M.J.Sailor. *J. Cell Biol.*, **188**, 759 (2010)
- K.B.Hartman, W.Li. *Mol. Diagn. Ther.*, **12**, 1 (2008)
- T.Lammers, W.E.Hennink, G.Storm. *Br. J. Cancer*, **99**, 392 (2008)
- R.C.Huxford, J.D.Rocca, W.Lin. *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **14**, 262 (2010)
- Polymorphism: in the Pharmaceutical Industry*. (Ed. R.Hilfiker). Wiley, Weinheim, 2009
- А.Л.Бучаченко. *Успехи химии*, **75**, 3 (2006) [*Russ. Chem. Rev.*, **75**, 1 (2006)]
- T.Asahi, T.Sugiyama, H.Masunara. *Acc. Chem. Res.*, **41**, 1790 (2008)
- Y.S.Zhao, H.Fu, F.Peng, Y.Ma, D.Xiao, J.Yao. *Acc. Chem. Res.*, **43**, 409 (2010)
- Y.S.Zhao, H.Fu, F.Peng, Y.Ma, D.Xiao, J.Yao. *Adv. Mater.*, **20**, 2859 (2008)
- T.P.Shakhtshneider, V.V.Boldyrev. In *Reactivity of Molecular Solids*. Wiley, Chichester, 1999/ P. 271
- G.H.Ward. *Pharm. Res.*, **12**, 773 (1995)
- N.Rasenack, H.Steckel, B.W.Muller. *Powder Technol.*, **143**, 291 (2004)
- N.Steckel, N.Rasenack, P.Villax, B.W.Muller. *Int. J. Pharm.*, **258**, 65 (2003)
- E.M.Liversidge, G.G.Liversidge. *Adv. Drug Del. rev.*, (2011) (in the press); doi: 10.1016/g.addr.2010.12.0077
- Пат. 5628981 США (1997)
- N.Arunkumar, M.Deecaraman, C.Rani. *Asian J. Pharm.*, **3**, 168 (2009)
- E.M.Liversidge, G.G.Liversidge, E.R.Cooper. *Eur. J. Pharm. Sci.*, **18**, 113 (2003)
- Пат. 5518187 США (1992)
- R.H.Muller, C.Jacobs, O.Kayser. *Pharmaceutical Emulsions and Suspensions*. (Eds F.Nielloud, G.Marti-Mestres). Marcel Decker, New York, 2000
- R.H.Muller, C.Jacobs, O.Kayser. *Drug Pharm. Sci.* **126**, 135 (2003)
- N.Scholer, K.Krause, O.Kayser, R.H.Muller. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **45**, 1771 (2001)
- A.Akkar. *Poorly Soluble Drugs: Formulation by Nanocrystals and SolEmuls Technologies*, Dissertation, Pharmazeutische Technologie. Freie Universitat, Berlin, 2004
- C.M.Keck, R.H.Muller. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **62**, 3 (2006)
- R.H.Muller, K.Peters, R.Becker, B.Kruss. *Proc. Int. Symp. Control Rel. Bioact. Mater.*, **22**, 574 (1996)
- Y.Tamaki, T.Asahi, H.Masuhara. *App. Surf. Sci.*, **168**, 85 (2000)
- T.Sugiyama, T.Asahi, K.Yuyama, H.Takeuchi, H.Jeon, Y.Hosokawa, H.Masuhara. *Proc. SPIE*, **6891**, 37 (2008)
- S.Nagare, M.Senna. *Solid State Ionics*, **172**, 243 (2004)
- H.Fukumura, H.Masuhara. *Chem. Phys. Lett.*, **221**, 373 (1994)

42. H.Fujiwara, H.Fukumura, H.Masuhara. *J. Phys. Chem.*, **99**, 11844 (1995)
43. Y.Hosokawa, M.Yashiro, T.Asahi, H.Masuhara. *J. Photochem. Photobiol. A*, **142**, 197 (2001)
44. S.Kostler, A.Rudorfer, A.Haase, V.Satzinger, G.Jakopic, V.Ribitsch. *Adv. Mater.*, **21**, 2505 (2009)
45. T.Tachibana, A.Nakamura. *Kolloid. Zh. Polym.*, **203**, 130 (1965)
46. H.Kasai, H.S.Nalwa, H.Oikawa, S.Okada, H.Matsuda, N.Minami, A.Kakuta, K.Ono, A.Muko, H.Nakanishi. *Jpn. J. Appl. Phys.*, **31**, 1132 (1992)
47. S.Li, L.He, F.Xiong, Y.Li, G.Yang. *J. Phys. Chem. B*, **108**, 10887 (2004)
48. H.Kasai, H.Kamatani, Y.Yoshikawa, S.Okada, H.Oikawa, A.Watanabe, O.Itoh, H.Nakanishi. *Chem. Lett.*, **9**, 1181 (1997)
49. B.An, S.Kwon, S.Jung, S.Y.Park. *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 14410 (2002)
50. A.J.Gesquiere, T.Uwada, T.Asahi, H.Masuhara, P.F.Barbara. *Nano Lett.*, **5**, 1321 (2005)
51. H.B.Fu, J.N.Yao. *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 1434 (2001)
52. J.Mori, Y.Miyashita, D.Oliveira, H.Kasai, H.Oikawa, H.Nakanishi. *J. Cryst. Growth*, **311**, 553 (2009)
53. S.W.Oh, D.R.Zhang, Y.S.Kang. *Mater. Sci. Eng. C*, **24**, 131 (2004)
54. K.Kamogawa, H.Akatsuka, M.Matsumoto, S.Yokoyama, T.Sakai, H.Sakai, M.Abe. *Colloids Surf. A*, **180**, 41 (2001)
55. A.Johnson-Buck, G.Kim, S.Wang, H.J.Hah, R.Kopelman. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, **501**, 138 (2009)
56. E.Kwon, H.Oikawa, H.Kasai, H.Nakanishi. *Cryst. Growth Des.*, **7**, 600 (2007)
57. В.Е.Боченков, Г.Б.Сергеев. *Успехи химии*, **76**, 1084 (2007) [*Russ. Chem. Rev.*, **76**, 1013 (2007)]
58. L.Kang, Z.Wang, Z.Cao, Y.Ma, H.Fu, J.Yao. *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 7305 (2007)
59. H.Yao, Z.Ou, K.Kimura. *Chem. Lett.*, **34**, 1108 (2005)
60. H.Yao, M.Yamashita, K.Kimura. *Langmuir*, **25**, 1131 (2009)
61. Z.Ou, H.Yao, K.Kimura. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **80**, 295 (2007)
62. K.Margulis-Goshen, H.D.Netivi, D.T.Major, M.Gradzielski, U.Raviv, S.Magdass. *J. Colloid Interface Sci.*, **342**, 283 (2010)
63. Д.С.Ионов, В.А.Сажников, М.В.Алфимов. *Рос. нанотехнол.*, **7–8**, 31 (2010)
64. J.Jung, M.Perrut. *J. Supercrit. Fluids*, **20**, 179 (2001)
65. M.Bahrami, S.Ranjbarian. *J. Supercrit. Fluids*, **40**, 263 (2007)
66. M.Perrut, J.Y.Clavier. *Ind. Eng. Chem. Res.*, **42**, 6375 (2003)
67. Д.Ю.Залепугин, Н.А.Тилькунова, И.В.Чернышова. *Сверхкритические флюиды. Теория и практика*, **1**, 5 (2008)
68. T.J.Young, S.Mawson, K.P.Johnston. *Biotechnol. Prog.*, **16**, 402 (2000)
69. A.Z.Hezave, F.Esmailzadeh. *J. Supercrit. Fluids*, **52**, 84 (2010)
70. P.Pathak, M.J.Meziani, T.Desai, Y.-P.Sun. *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 10842 (2004)
71. R.Jagannathan, G.Irvin, T.Blanton, S.Jagannathan. *Adv. Funct. Mater.*, **16**, 747 (2006)
72. X.Chen, X.Zhang, J.Pan, W.Zhang, W.Yin. *Powder Technol.*, **152**, 127 (2005)
73. E.Reverchon, G.D.Porta. *Powder Technol.*, **106**, 23 (1999)
74. A.Kordikowski, T.Shekunov, P.York. *Pharm. Res.*, **18**, 682 (2001)
75. H.Steckel, J.Thies, B.W.Muller. *Int. J. Pharm.*, **152**, 99 (1997)
76. Z.B.Zhang, Z.G.Shen, J.X.Wang, H.Zhao, J.F.Chen, J.Yun. *Ind. Eng. Chem. Res.*, **48**, 8493 (2009)
77. C.Vemavarapu, M.J.Mollan, M.Lodaya, T.E.Needham. *Int. J. Pharm.*, **292**, 1 (2005)
78. J.Jung, J.Y.Clavier, M.Perrut. In *Proceedings of the 6th International Symposium on Supercritical Fluids*. Versailles, France, 2003. P. 1683
79. Г.Б.Сергеев, В.А.Батюк. *Криохимия. Химия*, Москва, 1978
80. Г.Б.Сергеев, В.В.Смирнов. *Молекулярное галогенирование олефинов*. Изд-во МГУ, Москва, 1985
81. В.И.Гольдманский, Л.И.Трахтенберг. *Туннельные явления в химической физике*. Наука, Москва, 1986
82. Ю.Д.Третьяков. *Сорос. образоват. журн.*, **4**, 45 (1996)
83. W.Abdelwahed, G.Degobert, S.Stainmesse, H.Fessi. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **58**, 1688 (2006)
84. G.Chen, W.Wang. *Drying Technol.*, **25**, 29 (2007)
85. G.B.Sergeev, V.S.Komarov. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, **456**, 107 (2006)
86. Пат. 2195264 РФ (2001)
87. Г.Б.Сергеев, В.С.Комаров, А.В.Звонов. *Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия*, **25**, 43 (1984)
88. Г.Б.Сергеев, В.С.Комаров, А.В.Звонов. *Журн. общ. химии*, **56**, 1602 (1986)
89. Пат. 2366653 РФ (2009)
90. Ю.Н.Морозов, С.П.Михалев, В.П.Шабатин, П.Н.Колотилов, Г.Б.Сергеев. *Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия*, **4**, 288 (2010)
91. Пат. 2295511 РФ (2005)
92. G.B.Sergeev, B.M.Sergeev, Yu.N.Morozov, V.V.Chernyshev. *Acta Cryst. E*, **66**, 02623 (2010)
93. *Polymorphism in Pharmaceutical Solids. Drugs and the Pharmaceutical Series*. (Ed. H.G.Brittain). Informa Healthcare, New York, 2009
94. E.V.Iski, B.F.Jonston, A.J.Florence, A.J.Urquhart, E.C.H.Syces. *ACS Nano*, **4**, 5061 (2010)
95. V.Chernyak, T.Meier, E.Tsiper, S.Mukamel. *J. Phys. Chem. A*, **103**, 10294 (1999)
96. F.C.Spano, M.Shaul. *Phys. Rev. A*, **40**, 5783 (1989)
97. Q.Jiang, H.X.Shi, M.Zhao. *J. Chem. Phys.*, **111**, 2176 (1999)
98. H.Fu, B.H.Loo, D.Xiao, R.Xie, X.Ji, J.Yao, B.Zhang, L.Zhang. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **41**, 962 (2002)
99. D.Xiao, L.Xi, W.Yang, H.Fu, Z.Shuai, Y.Fang, J.Yao. *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 6740 (2003)
100. D.Gonzalez-Rodriguez, P.G.A.Janssen, R.Martin-Rapun, I.Cat, S.Feyter, A.P.H.J.Schennings, E.W.Meijer. *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 4710 (2010)
101. B.K.An, S.K.Kwon, S.Y.Park. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **46**, 1978 (2007)
102. R.Deans, J.Kim, M.R.Machacek, T.M.Swager. *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 8565 (2000)
103. J.Luo, Z.Xie, J.W.Lam, L.Cheng, H.Chen, C.Qiu, H.S.Kwok, X.Zhan, Y.Liu, D.Zhu, B.Z.Tang. *Chem. Commun.*, 1740 (2001)
104. S.S.Palayangoda, X.Cai, R.M.Adhikari, D.C.Neckers. *Org. Lett.*, **10**, 281 (2008)
105. K.Panthi, R.M.Adhikari, T.H.Kinstle. *J. Phys. Chem. A*, **114**, 4550 (2010)
106. A.L.Briseno, S.C.B.Mannsfeld, X.Lu, Y.Xiong, S.A.Jenekhe, Z.Bao, Y.Xia. *Nano Lett.*, **7**, 668 (2007)
107. M.Kimura, Y.Hara, T.Okeyama, S.Inoue, T.Shimoda. *IEICE Trans. Electron.*, **E88-C(11)**, 2043 (2005)
108. M.Fardy, P.Yang. *Nature (London)*, **451**, 408 (2008)
109. Z.Wang, C.J.Medforth, J.A.Shelnutt. *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 16720 (2004)
110. K.Takazawa, Y.Kitahama, Y.Kimura, G.Kido. *Nano Lett.*, **5**, 1293 (2005)
111. Y.S.Zhao, W.Yang, D.Xiao, X.Sheng, X.Yang, Z.Shuai, Y.Luo, J.Yao. *Chem. Mater.*, **17**, 6430 (2005)
112. J.Wang, Y.Zhao, J.Zhang, J.Zhang, B.Yang, Y.Wang, D.Zhang, H.You, D.Ma. *J. Phys. Chem. C*, **111**, 9177 (2007)
113. H.Fu, D.Xiao, J.Yao, G.Yang. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **42**, 2883 (2003)
114. J.S.Hu, Y.G.Guo, H.P.Liang, L.J.Wan, L.Jiang. *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 17090 (2005)
115. X.Zhang, X.Zhang, W.Shi, X.Meng, C.Lee, S.Lee. *J. Phys. Chem. B*, **109**, 18777 (2005)
116. Y.S.Zhao, D.Xiao, W.Yang, A.Peng, J.Yao. *Chem. Mater.*, **18**, 2302 (2006)
117. Y.S.Zhao, H.Fu, F.Hu, A.Peng, J.Yao. *Adv. Mater.*, **19**, 3554 (2007)

118. Y.S.Zhao, J.Xu, A.Peng, H.Fu, Y.Ma, L.Jiang, J.Yao. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **47**, 7301 (2008)
119. Y.S.Zhao, H.Fu, F.Hu, A.Peng, W.Yang, J.Yao. *Adv. Mater.*, **20**, 79 (2008)
120. L.Wang, L.Dong, G.R.Bian, L.Y.Wang, T.Xia, H.Q.Chen. *Anal. Bioanal. Chem.*, **382**, 1300 (2005)
121. P.Anastas, I.T.Horvath. *Chem. Rev.*, **107**, 2169 (2007)
122. C.A.S.Bergstrom, C.M.Wassvik, U.Norinder, K.Luthman, P.Artursson. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **44**, 1477 (2004)
123. A.Mihiranyan, M.Stromme. *Surface Sci.*, **601**, 315 (2007)
124. L.Lindfors, P.Skantze, M.Rasmusson, A.Zackrisson, U.Ollson. *Langmuir*, **22**, 906 (2006)
125. R.Ambrus, P.Kocbek, J.Kristl, R.Sibanc, R.Rajko, P.Szabo-Revesz. *Int. J. Pharm.*, **381**, 153 (2009)
126. K.Margulis-Goshen, E.Kesselmanb, D.Daninob, S.Magdassi. *Int. J. Pharm.*, **393**, 231 (2010)
127. S.V.Dalvi, R.N.Dave. *Int. J. Pharm.*, **387**, 172 (2010)
128. А.А.Онищук, Т.Г.Толстикова, И.В.Сорокина, А.М.Бакланов, В.В.Карасев, В.В.Болдырев, В.М.Фомин. *Докл. АН*, **425**, 5 (2009)
129. Г.В.Назаров, С.Е.Галан, Е.В.Назарова, Н.Н.Каркищенко, М.М.Мурадов, В.А.Степанов. *Хим.-фам. журн.*, **43**, 2 (2009)
130. K.V.Kumar, I.A.Kaddour, V.K.Gupta. *Ind. Eng. Chem. Res.*, **49**, 7257 (2010)

ORGANIC NANOPARTICLES

A.Yu.Utekhina, G.B.Sergeev

*Department of Chemistry, M.V.Lomonosov Moscow State University
Leninskie Gory, 119991 Moscow, Russian Federation, Fax +7(495)939–0283*

Physical (mechanical grinding, laser ablation) and chemical (solvent replacement, reduction in solution, ion association, *etc.*) methods for the synthesis of nanoparticles of complex organic compounds are analyzed. The attention is focused on the method using supercritical fluids and on the cryochemical synthesis. Physicochemical properties of nanoparticles of organic compounds and the prospects for their application are considered.

Bibliography — 130 references.

Received 24th February 2010