

===== ОБЫКНОВЕННЫЕ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЕ УРАВНЕНИЯ =====

УДК 517.925.54

О СВОЙСТВАХ РЕШЕНИЙ УРАВНЕНИЙ,
ВОЗНИКАЮЩИХ В ЗАДАЧАХ МОДЕЛИРОВАНИЯ
КРИОХИМИЧЕСКОГО СИНТЕЗА
ЛЕКАРСТВЕННЫХ НАНОФОРМ

© 2024 г. И. В. Асташова¹, Ю. Н. Морозов²,
А. В. Филиновский³, Г. А. Чечкин⁴, Т. И. Шабатина⁵

^{1–5}Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова

¹Российский экономический университет имени Г.В. Плеханова, г. Москва

^{2,3,5}Московский государственный технический университет имени Н.Э. Баумана

e-mail: ¹irina.astashova@math.msu.ru, ²yunmor@mail.ru, ³alexey.filinovskiy@math.msu.ru,

⁴chekhin@mech.math.msu.su, ⁵tsh@kinet.chem.msu.ru

Поступила в редакцию 20.09.2024 г., после доработки 28.09.2024 г.; принята к публикации 03.10.2024 г.

Для нелинейного обыкновенного дифференциального уравнения второго порядка, возникающего при математическом моделировании процессов криохимического синтеза лекарственных наночастиц, исследовано поведение его положительных монотонных решений, а также существование, единственность и свойства решений различных краевых задач с фиксированными и свободными границами.

Ключевые слова: нелинейное уравнение, монотонное решение, краевая задача, криохимический синтез

DOI: 10.31857/S0374064124110011, EDN: JENAXV

1. ВВЕДЕНИЕ. ПОСТАНОВКА ЗАДАЧИ

Строится математическая модель процесса создания наночастиц лекарственных препаратов методом криохимического синтеза. Терапевтическая эффективность различных фармацевтических препаратов находится в прямой зависимости от размера и структуры формирующих микрочастиц, влияющих на биоэффективность и биодоступность [1, 2]. Уменьшение лекарственных частиц до наноразмеров позволяет добиваться большой площади реагирующей поверхности и получать высокоэффективные препараты, следовательно, снижать дозировку и возможные токсические эффекты от их применения [3]. Для получения лекарственных наночастиц используются различные физические и химические методы (см., например, [4–6]), в том числе криохимический синтез [7–9]. Одним из эффективных активно развивающихся методов является метод криохимического преобразования лекарственной субстанции, основанный на её возгонке в условиях высокого вакуума и переносе полученных паров потоком газа-носителя с последующей низкотемпературной конденсацией газообразного потока молекул лекарственной субстанции на охлаждаемой поверхности.

Технология криохимической модификации фармацевтических веществ заключается в следующем. Исходное лекарственное вещество нагревается до определённой температуры в потоке предварительно нагретого газа-носителя. Образующиеся пары исходного соединения захватываются потоком газа-носителя и выносятся через сопло во внешнее свободное

вакуумируемое пространство химического реактора, заканчивающегося охлаждающей поверхностью. При движении от сопла формирователя к холодной поверхности смешанный молекулярный поток резко охлаждается за счёт теплопроводности. В результате в системе создаются условия для быстрого газозафазного “зародышеобразования”. В свою очередь, высокая скорость зародышеобразования быстро обедняет газовую фазу парами соединения, что ограничивает дальнейший рост зародышей. Таким образом, удаётся получать формы (кристаллиты) с размерами, близкими к размерам критических зародышей, составляющими для органических соединений несколько десятков нанометров.

Задача математического описания процесса криохимической модификации фармацевтических субстанций разбивается на две:

- 1) расчёт температурного поля в потоке несущего газа, взаимодействующего с охлаждаемой поверхностью;
- 2) построение кинетической модели, учитывающей процессы зарождения и роста наночастиц в газовой фазе в заданном температурном поле.

В данной работе исследуется задача 1), для решения которой необходимо сделать ряд допущений:

- смешанный молекулярный поток не рассеивается при движении от сопла формирователя молекулярного потока к холодной поверхности;
- смешанный молекулярный поток имеет одинаковую температуру по всему сечению;
- температура смешанного молекулярного потока равна температуре охлаждаемой поверхности при достижении её;
- теплофизические характеристики газа-носителя не изменяются при включении в него молекул и наночастиц фармацевтической субстанции.

При этих допущениях для расчёта температурного поля, создаваемого потоком газа-носителя, можно использовать уравнение теплопроводности с массопереносом для одномерного случая:

$$\frac{\partial T}{\partial t} = v \frac{\partial T}{\partial x} - \frac{\mu}{\rho C_V} \frac{\partial}{\partial x} \left(\lambda \frac{\partial T}{\partial x} \right). \quad (1)$$

Здесь ρ , μ , λ — соответственно плотность, молекулярный вес и температуропроводность газа-носителя, C_V — молярная теплоёмкость газа-носителя при постоянном объёме, v — линейная скорость фронта потока газа-носителя.

В стационарном случае ($\partial T / \partial t = 0$) уравнение (1) приводится к обыкновенному дифференциальному уравнению

$$\frac{dT}{dx} - \frac{\mu}{\rho v C_V} \frac{d}{dx} \left(\lambda \frac{dT}{dx} \right) = 0. \quad (2)$$

Регулируемый поток газа-носителя, проходя через подогретый медный экран цилиндрической формы, нагревается до определённой температуры, захватывает пары исходного вещества и выводит их в вакуумное пространство. Пусть площадь сопла формирователя смешанного молекулярного потока равна S . Тогда молярный расход газа-носителя равен

$$\dot{N} = \frac{dN}{dt} = \frac{\rho v S}{\mu}.$$

В этом случае отношение молярной скорости потока газа-носителя dN/dt к площади сопла (т.е. плотность потока газа-носителя dn/dt) может быть представлено в виде

$$\dot{n} = \frac{dn}{dt} = \frac{\dot{N}}{S} = \frac{\rho v}{\mu}.$$

Теперь уравнение (2) можно записать как

$$\frac{dT}{dx} - \frac{d}{dx} \left(\frac{\lambda}{C_V \dot{n}} \frac{dT}{dx} \right) = 0. \quad (3)$$

Уравнение (3) может быть решено аналитически с учётом зависимости теплопроводности газа-носителя от температуры. Для большого количества газов (азот, гелий, аргон, углекислый газ и т.д.) зависимость теплопроводности от температуры выражается приближённой формулой

$$\lambda = \frac{ik}{3\pi^{3/2}d^2} \sqrt{\frac{RT}{\mu}}, \quad (4)$$

где i — сумма поступательных и вращательных степеней свободы молекул (5 — для двухатомных газов, 3 — для одноатомных), k — постоянная Больцмана, μ — молярная масса, T — абсолютная температура, d — эффективный диаметр молекул, R — универсальная газовая постоянная.

Представив λ в (4) как $\alpha\sqrt{T}$ с подходящим коэффициентом α , получим

$$\frac{\lambda}{C_V \dot{n}} = \frac{\alpha\sqrt{T}}{C_V \dot{n}} = b\sqrt{T}, \quad b = \frac{\alpha}{C_V \dot{n}}.$$

Тогда уравнение (3) примет вид

$$\frac{d}{dx} \left(T - b\sqrt{T} \frac{dT}{dx} \right) = 0, \quad b > 0. \quad (5)$$

2. ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ УБЫВАЮЩИЕ РЕШЕНИЯ

Исследуем поведение положительных решений уравнения (5).

Теорема 1. Каждое положительное решение T уравнения (5) либо постоянно, либо строго монотонно. Любое строго убывающее решение имеет вид

$$T(x) = c^2 \Theta \left(\frac{x - x^*}{bc} \right)^2, \quad (6)$$

где x^* и $c > 0$ — произвольные константы, а функция $\Theta: (-\infty, 0) \rightarrow (0, 1)$ убывает и неявно задаётся формулой

$$x = 2\Theta(x) + \ln \frac{1 - \Theta(x)}{1 + \Theta(x)}. \quad (7)$$

Выражение $T - b\sqrt{T}dT/dx$ в (5) является постоянным и для решения вида (6) равно c^2 . Максимально продолженное решение T определено на интервале $(-\infty; x^*)$ и для него справедливы соотношения

$$T(x) \rightarrow c^2 \text{ и } T'(x) \rightarrow 0 \text{ при } x \rightarrow -\infty, \quad T(x) \rightarrow 0 \text{ и } T'(x) \rightarrow -\infty \text{ при } x \rightarrow x^*. \quad (8)$$

Доказательство. С помощью замены $T = Z^2$, где $Z > 0$, преобразуем уравнение (5) к виду

$$(Z^2 - 2bZ^2Z')' = 0,$$

откуда сразу следует, что

$$Z^2 - 2bZ^2Z' = C = \text{const}.$$

Если $C = 0$, то или $Z \equiv 0$, или $1 = 2bZ'$, это означает, что $Z' > 0$ и Z строго возрастает. Если $C = -c^2 < 0$, то получается $Z^2 + c^2 = 2bZ^2Z'$, откуда опять вытекает, что $Z' > 0$.

Таким образом, $C = c^2 > 0$, где $c > 0$, и имеем уравнение

$$Z^2 - c^2 = 2bZ^2 Z'. \quad (9)$$

Если $Z(x) = c$ в некоторой точке x , то (по теореме единственности) Z совпадает с постоянным решением $Z \equiv c$. Если это не так, то на всей области определения либо $Z > c$, либо $Z < c$. Первый случай не рассматривается (для него из (9) следует $Z' > 0$), как и предыдущий случай постоянного решения. Во втором случае положим

$$Z(x) = cz \left(\frac{x}{bc} \right), \quad 0 < z < 1,$$

что приводит (9) к уравнению

$$z^2 - 1 = 2z^2 z', \quad (10)$$

которое можно представить в виде

$$1 = \left(2 + \frac{2}{z^2 - 1} \right) z'.$$

Отсюда для случая $0 < z < 1$ получаем, что при некотором a справедливо равенство

$$x - a = \int_0^{z(x)} \left(2 + \frac{2}{\zeta^2 - 1} \right) d\zeta = 2z(x) + \ln \frac{1 - z(x)}{1 + z(x)}.$$

Итак, имеется общее семейство неявно определённых строго убывающих решений уравнения (10), удовлетворяющих условию $0 < z < 1$. Одно из них (при $a = 0$) — в точности функция Θ , неявно заданная уравнением (7). Все остальные решения могут быть получены из Θ сдвигом по горизонтали. Таким образом, доказано соотношение (6).

Из (7) следует, что

$$\Theta(x) \rightarrow 0 \quad \text{при} \quad x \rightarrow 0, \quad \Theta(x) \rightarrow 1 \quad \text{при} \quad x \rightarrow -\infty.$$

Отсюда, используя (10), получаем

$$\Theta'(x) \rightarrow -\infty \quad \text{при} \quad x \rightarrow 0, \quad \Theta'(x) \rightarrow 0 \quad \text{при} \quad x \rightarrow -\infty.$$

Вместе с (6) это даёт первые три предела в (8). Для четвертого предела, применив (9), имеем

$$T' = 2ZZ' = \frac{Z^2 - c^2}{2bZ} = \frac{T - c^2}{2b\sqrt{T}} \rightarrow -\infty \quad \text{при} \quad T \rightarrow 0.$$

Теорема доказана.

3. О СУЩЕСТВОВАНИИ И ЕДИНСТВЕННОСТИ РЕШЕНИЙ КРАЕВЫХ ЗАДАЧ

Исследуем зависимость температуры потока T от расстояния x до сопла при трёх типах граничных условий: Дирихле, Неймана и Робена. Отметим, что условие Дирихле задаёт значение температуры на границе, условие Неймана — граничное значение для производной температуры, условие Робена — линейную комбинацию значений температуры и производной температуры на границе. Коэффициентом значения температуры в условии Робена является число Био (отношение кондуктивного теплового сопротивления внутри объекта к конвективному сопротивлению на поверхности объекта). Аналогичные задачи рассматривались для теплового процесса в статье [10].

Теорема 2. Для любых постоянных $x_0 < x_1$ и $T_0 > T_1 > 0$ уравнение (5) имеет единственное решение T , определённое на отрезке $[x_0, x_1]$ и удовлетворяющее условиям

$$T(x_0) = T_0, \quad T(x_1) = T_1. \quad (11)$$

Доказательство. Граничные условия (11) показывают, что в соответствии с теоремой 1 решение T должно строго убывать и поэтому задаётся формулами (6) и (7). При этом граничные условия принимают форму

$$\frac{\sqrt{T_j}}{c} = \Theta\left(\frac{x_j - x^*}{bc}\right), \quad j \in \{0, 1\},$$

или, учитывая (7),

$$\frac{x_j - x^*}{bc} = 2\frac{\sqrt{T_j}}{c} + \ln \frac{c - \sqrt{T_j}}{c + \sqrt{T_j}}, \quad j \in \{0, 1\}. \quad (12)$$

Осталось доказать существование и единственность пары чисел (x^*, c) , удовлетворяющей (12). Полагая

$$q := \sqrt{T_1/T_0} \in (0, 1) \quad \text{и} \quad k := \sqrt{T_0}/c \in (0, 1), \quad (13)$$

запишем разность двух уравнений (12) как

$$\frac{k(x_1 - x_0)}{b\sqrt{T_0}} = 2k(q - 1) + \ln \frac{(1 - qk)(1 + k)}{(1 + qk)(1 - k)}$$

или

$$\frac{x_1 - x_0}{2b\sqrt{T_0}} = F_q(k), \quad (14)$$

где

$$F_q(k) := f(k) - qf(qk), \quad f(k) := \frac{1}{2k} \ln \frac{1 + k}{1 - k} - 1. \quad (15)$$

Лемма. Для любых $A > 0$ и $q \in (0, 1)$ существует единственное число $k \in (0, 1)$, при котором $F_q(k) = A$, где F_q задана равенствами (15). Отображение $(A, q) \mapsto k$ является функцией $(0, +\infty) \times (0, 1) \rightarrow (0, 1)$ класса C^1 , строго возрастающей как по A , так и по q .

Доказательство. Заметим, что

$$f(k) = \frac{\ln(1 + k)}{2k} - \frac{\ln(1 - k)}{2k} - 1,$$

откуда имеем $f(k) \rightarrow 0$ при $k \rightarrow 0$ (по правилу Лопиталья) и $f(k) \rightarrow +\infty$ при $k \rightarrow 1$.

Теперь исследуем производную функции f , используя ряды Тейлора, равномерно сходящиеся на любом подотрезке интервала $(0, 1)$. Из соотношений

$$f'(k) = \frac{1}{k(1 - k^2)} - \frac{\ln(1 + k)}{2k^2} + \frac{\ln(1 - k)}{2k^2} = \sum_{n=1}^{\infty} \frac{2n}{2n+1} k^{2n-1} > 0$$

следует, что $f(k) > 0$.

Далее, из $f''(k) > 0$ заключаем, что f' строго возрастает и

$$\frac{dF_q}{dk}(k) = f'(k) - q^2 f'(qk) > 0.$$

Значит, F_q строго возрастает по k , $F_q(k) \rightarrow 0$ при $k \rightarrow 0$ и

$$F_q(k) = (1-q)f(k) + q(f(k) - f(qk)) > (1-q)f(k) \rightarrow +\infty \quad \text{при } k \rightarrow 1.$$

Таким образом, F_q принимает каждое значение $A > 0$ ровно один раз, что доказывает первую часть леммы.

Вторая часть утверждения следует немедленно из теоремы о неявной функции и неравенств

$$\partial(F_q(k) - A)/\partial A = -1 < 0, \quad \partial(F_q(k) - A)/\partial q = -f(qk) - qkf'(qk) < 0.$$

Лемма доказана.

Вернёмся к доказательству теоремы 2. Имея единственное значение k , удовлетворяющее равенству (14), получим из (12) и (13) единственные значения

$$c = \frac{\sqrt{T_0}}{k} > \sqrt{T_0} \quad \text{и} \quad x^* = x_1 - 2b\sqrt{T_1} - bc \ln \frac{c - \sqrt{T_1}}{c + \sqrt{T_1}},$$

что завершает доказательство теоремы 2.

Перейдём к формулировке и доказательству двух теорем, относящихся к другим граничным условиям для уравнения (5) (условиям Неймана (теорема 3) и Робена (теорема 4)).

Теорема 3. Для любых вещественных постоянных $x_0 < x_1$, $T_0 > 0$ и $U_1 < 0$ уравнение (5) имеет единственное решение T , определённое на $[x_0, x_1]$ и удовлетворяющее условиям

$$T(x_0) = T_0, \quad T'(x_1) = U_1.$$

Теорема 4. Для любых вещественных постоянных $x_0 < x_1$, $T_0 > 0$ и $U_1 < 0$ уравнение (5) имеет единственное решение T , определённое на $[x_0, x_1]$ и удовлетворяющее условиям

$$T(x_0) = T_0, \quad T'(x_1) = U_1 T(x_1).$$

Доказательство теорем 3 и 4. Докажем существование и единственность постоянной $T_1 \in (0, T_0)$, при которой единственное решение T , существующее в соответствии с теоремой 2, удовлетворяет граничным условиям соответствующей теоремы.

По теореме 1 имеем $T - b\sqrt{T}T' = c^2$, откуда, используя обозначения (13), получаем

$$T'(x_1) = \frac{T(x_1) - c^2}{b\sqrt{T(x_1)}} = \frac{q^2 T_0 - T_0/k^2}{bq\sqrt{T_0}} = \frac{k^2 q^2 - 1}{k^2 q} \frac{\sqrt{T_0}}{b}, \quad \frac{T'(x_1)}{T(x_1)} = \frac{k^2 q^2 - 1}{k^2 q^3} \frac{1}{b\sqrt{T_0}},$$

где число $k \in (0, 1)$ выбирается зависящим от $q \in (0, 1)$ так, чтобы обеспечивались граничные условия (11) для решения T , заданного формулой (6).

Из леммы следует, что дроби в правых частях последних уравнений являются отрицательными. Теперь рассмотрим их пределы при стремлении аргумента к нулю и к единице. Обе дроби стремятся к $-\infty$ при $q \rightarrow 0$. Что касается случая $q \rightarrow 1$, то должен существовать предел $k_1 = \lim_{q \rightarrow 1} k \in (0, 1]$. Если $k_1 < 1$, то из (14), (15) следует, что

$$0 < \frac{x_1 - x_0}{2b\sqrt{T_0}} = F_1(k_1) = f(k_1) - 1 \cdot f(1 \cdot k_1) = 0.$$

Это противоречие показывает, что $k_1 = 1$. (Для значения $k_1 = 1$ противоречия не возникает, поскольку $f(k) \rightarrow +\infty$ при $k \rightarrow 1$.) Таким образом,

$$T'(x_1) \rightarrow 0 \quad \text{и} \quad \frac{T'(x_1)}{T(x_1)} \rightarrow 0 \quad \text{при } q \rightarrow 1.$$

Следовательно, оба выражения строго возрастают от $-\infty$ до 0, когда q меняется от 0 до 1 (т.е. когда T_1 меняется от 0 до T_0). Таким образом, они оба должны принимать один раз каждое отрицательное значение, что завершает доказательство теорем 3 и 4.

4. О ЗАДАЧЕ СО СВОБОДНОЙ ГРАНИЦЕЙ

Следующая теорема даёт ответ на вопрос о том, на каком расстоянии может находиться охлаждающая поверхность, если на левом конце отрезка нам задана температура, а на правом — температура и её градиент.

Теорема 5. Если $b > 0$, $T_0 > T_1 > 0$ и $U_1 < 0$, то неравенство

$$b|U_1|\sqrt{T_1} > T_0 - T_1 \quad (16)$$

эквивалентно существованию на некотором отрезке $[x_0, x_1]$ строго убывающего решения T уравнения (5), удовлетворяющего условиям

$$T(x_0) = T_0, \quad (17)$$

$$T'(x_1) = U_1, \quad (18)$$

$$T(x_1) = T_1. \quad (19)$$

Доказательство. Для любых x_1 , $b > 0$, $T_1 > 0$ и $U_1 < 0$ существует решение уравнения (5), заданное в некоторой окрестности точки x_1 и удовлетворяющее условиям (18) и (19).

Согласно теореме 1 это решение строго убывает и, будучи максимально продолженным, стремится на $-\infty$ к константе $c^2 = T_1 - bU_1\sqrt{T_1}$. Таким образом, существование точки $x_0 < x_1$, в которой выполняется (17), эквивалентно неравенству $T_0 < c^2 = T_1 - bU_1\sqrt{T_1}$ или, что то же самое, неравенству (16). Теорема доказана.

Замечание. Часть результатов данной статьи была анонсирована в [11]. Другие исследования авторов по математическому моделированию физических и биологических процессов см., например, в работах [12–16].

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена в рамках программы развития Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова (проект № 23-НШ05-26).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной работы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Синтез и функциональные свойства гибридных наночастиц биоактивных и лекарственных веществ / М.Я. Мельников, Л.И. Трахтенберг, В.П. Шабатин [и др.] ; под ред. М.Я. Мельникова, Л.И. Трахтенберга. — М. : Техносфера, 2019. — 383 с.
2. Cryochemically obtained nanoforms of antimicrobial drug substance dioxidine and their physicochemical and structural properties / T.I. Shabatina, O.I. Vernaya, V.P. Shabatin [et al.] // Crystals. — 2018. — V. 8, № 7. — P. 1–15.
3. Cryochemical modification, activity, and toxicity of dioxidine nanoforms / O.I. Vernaya, V.P. Shabatin, T.I. Shabatina [et al.] // Russ. J. Phys. Chem. A. — 2017. — V. 91, № 2. — P. 229–232.
4. New forms of old drugs: improving without changing / S. Domingos, V. Andre, S. Quaresma [et al.] // J. Pharm. Pharmacol. — 2015. — V. 67, № 6. — P. 830–846.
5. Sergeev, G.B. Nanochemistry / G.B. Sergeev, K.J. Klabunde. — 2nd edn. — Amsterdam : Elsevier, 2013. — 372 p.
6. Verma, S. Quality by design approach to understand the process of nanosuspension preparation / S. Verma, R. Gokhale, D.J. Burgess // Int. J. Pharm. — 2009. — V. 377, № 1–2. — P. 185–198.
7. Cryosynthesis of nanosized drug substances / Y.N. Morozov, A.Y. Utekhina, V.P. Shabatin [et al.] // Russ. J. Gen. Chem. — 2014. — V. 84, № 5. — P. 1010–1017.

8. Pharmaceutical nanoparticles formation and their physico-chemical and biomedical properties / T.I. Shabatina, Ya.A. Gromova, O.I. Vernaya [et al.] // *Pharmaceuticals*. — 2024. — V. 17, № 587. — P. 1–20.
9. Mathematical modeling of cryochemical formation of medicinal substances in nanoforms. The role of temperature and dimensional parameters / I.V. Astashova, G.A. Chechkin, A.V. Filinovskiy [et al.] // *WSEAS Transactions on Biology and Biomedicine*. — 2023. — V. 20. — P. 213–221.
10. Makhatar, N.A.M. Flow reversal of fully developed combined convection in a vertical channel with boundary condition of a third kind / N.A.M. Makhatar, M.M.A. Lee, N.L.M. Fauzi // *J. Adv. Res. Fluid Mech. Therm. Sci.* — 2022. — V. 91, № 1. — P. 56–68.
11. О математическом моделировании криохимического синтеза лекарственных наночастиц / И.В. Астахова, Ю.Н. Морозов, А.В. Филиновский [и др.] // *Дифференц. уравнения*. — 2024. — Т. 60, № 6. — С. 859–861.
12. Astashova, I.V. On periodic solutions to a nonlinear dynamical system from one-dimensional cold plasma model / I.V. Astashova, K.N. Belikova // *Funct. Differ. Equat.* — 2022. — № 3–4. — P. 7–15.
13. Astashova, I. On the controllability problem with pointwise observation for the parabolic equation with free convection term / I. Astashova, A. Filinovskiy // *WSEAS Transactions on Systems and Control*. — 2019. — V. 14. — P. 224–231.
14. Astashova, I. On maintaining optimal temperatures in greenhouses / I. Astashova, D. Lashin, A. Filinovskiy // *WSEAS Transactions on Circuits and Systems*. — 2016. — V. 15, № 23. — P. 198–204.
15. Astashova, I. Mathematical models of epidemics in closed populations and their visualization via web application PHAPL / I. Astashova, V. Chebotaeva, A. Cherepanov // *WSEAS Transactions on Biology and Biomedicine*. — 2018. — V. 15, № 12. — P. 112–118.
16. Chechkin, G.A. On the Eringen model for nematic liquid crystals / G.A. Chechkin, T.S. Ratiu, M.S. Romanov // *Comptes Rendus, Mecanique*. — 2021. — V. 349, № 1. — P. 21–27.

ON PROPERTIES OF SOLUTIONS TO EQUATIONS ARISING WHILE MODELING CRYOCHEMICAL SYNTHESIS OF PHARMACEUTICAL NANOFORMS

© 2024 / I. V. Astashova¹, Yu. N. Morozov²,
A. V. Filinovskiy³, G. A. Chechkin^{4, 5}, T. I. Shabatina⁵

^{1–5}Lomonosov Moscow State University, Russia

¹Plekhanov Russian University of Economics, Moscow, Russia

^{2,3,5}Bauman Moscow State Technical University, Russia

e-mail: ¹irina.astashova@math.msu.ru, ²yunmor@mail.ru, ³alexey.filinovskiy@math.msu.ru,

⁴chechkin@mech.math.msu.ru, ⁵tsh@kinet.chem.msu.ru

For a nonlinear second order ordinary differential equation, arising while mathematical modeling cryochemical synthesis of medicinal nanoforms, the behavior of its positive monotonic solutions is studied as well as the existence, uniqueness and properties of solutions of various boundary value problems with fixed and free boundaries.

Keywords: nonlinear equation, monotonic solutions, boundary value problem, cryochemical synthesis

FUNDING

This work was carried out with financial support as part of Lomonosov Moscow State University development program (project no. 23-N-SH-05-26).

REFERENCES

1. Melnikov, M.Ya., Trahtenberg, L.I., Shabatina V.P. [et al.], *Sintez i funkcional'nye svoystva gibridnykh nanoform bioaktivnykh i lekarstvennykh veshchestv* (Synthesis and Functional Properties of Hybrid Pharmacological and Bioactive Nanoparticles), Moscow: Tehnosfera, 2019.

2. Shabatina, T.I., Vernaya, O.I., Shabatin, V.P. [et al.], Cryochemically obtained nanoforms of antimicrobial drug substance dioxidine and their physico-chemical and structural properties, *Crystals*, 2018, vol. 8, no. 7, pp. 1–15.
3. Vernaya, O.I., Shabatin, V.P., Shabatina, T.I. [et al.], Cryochemical modification, activity, and toxicity of dioxidine nanoforms, *Russ. J. Phys. Chem. A*, 2017, vol. 91, no. 2, pp. 229–232.
4. Domingos, S., Andre, V., Quaresma, S. [et al.], New forms of old drugs: improving without changing, *J. Pharm. Pharmacol.*, 2015, vol. 67, no. 6, pp. 830–846.
5. Sergeev, G.B. and Klabunde, K.J., *Nanochemistry*, 2nd edn., Amsterdam: Elsevier, 2013.
6. Verma, S., Gokhale, R., and Burgess, D.J., Quality by design approach to understand the process of nanosuspension preparation, *Int. J. Pharm.*, 2009, vol. 377, iss. 1–2, pp. 185–198.
7. Morozov, Y.N., Utekhina, A.Y., Shabatin, V.P. [et al.], Cryosynthesis of nanosized drug substances, *Russ. J. Gen. Chem.*, 2014, vol. 84, no. 5, pp. 1010–1017.
8. Shabatina, T.I., Gromova, Ya.A., Vernaya, O.I. [et al.], Pharmaceutical nanoparticles formation and their physico-chemical and biomedical properties, *Pharmaceuticals*, 2024, vol. 17, no. 587, pp. 1–20.
9. Astashova, I.V., Chechkin, G.A., Filinovskiy, A.V. [et al.], Mathematical modeling of cryochemical formation of medicinal substances in nanoforms. The role of temperature and dimensional parameters, *WSEAS Transac. Biol. Biomed.*, 2023, vol. 20, pp. 213–221.
10. Makhatar, N.A.M., Lee, M.M.A., Fauzi, N.L.M., Flow reversal of fully developed combined convection in a vertical channel with boundary condition of a third kind, *J. Adv. Res. Fluid Mech. Therm. Sci.*, 2022, vol. 91, iss. 1, pp. 56–68.
11. Astashova, I.V., Morozov, Yu.N., Filinovskij, A.V. [et al.], O matematicheskom modelirovanii kriohimicheskogo sinteza lekarstvennyh nanoform, *Differ. Uravn.*, 2024, vol. 60, no. 6, pp. 859–861.
12. Astashova, I.V. and Belikova, K.N., On periodic solutions to a nonlinear dynamical system from one-dimensional cold plasma model, *Funct. Differ. Equat.*, 2022, no. 3–4, pp. 7–15.
13. Astashova, I. and Filinovskiy, A., On the controllability problem with pointwise observation for the parabolic equation with free convection term, *WSEAS Transactions on Systems and Control*, 2019, vol. 14, pp. 224–231.
14. Astashova, I., Lashin, D., and Filinovskiy, A., On maintaining optimal temperatures in greenhouses, *WSEAS Transactions on Circuits and Systems*, 2016, vol. 15, no. 23, pp. 198–204.
15. Astashova, I., Chebotaeva, V., and Cherepanov, A., Mathematical models of epidemics in closed populations and their visualization via web application PHAPL, *WSEAS Transactions on Biology and Biomedicine*, 2018, vol. 15, no. 12, pp. 112–118.
16. Chechkin, G.A., Ratiu, T.S., and Romanov, M.S., On the Eringen model for nematic liquid crystals, *Comptes Rendus, Mecanique*, 2021, vol. 349, no. 1, pp. 21–27.