

СОРБЦИЯ НИКОТИНОВОЙ И ИЗОНИКОТИНОВОЙ КИСЛОТ Ag-СОДЕРЖАЩИМ СУЛЬФОКАТИОНИТОМ КУ-2–4

© 2022 г. Г. Н. Альтшулер^{a,*}, Г. Ю. Шкуренко^a, В. Н. Некрасов^a, О. Г. Альтшулер^{a,b}

^aФедеральный исследовательский центр угля и углехимии Сибирского отделения РАН, Кемерово, Россия

^bКемеровский государственный университет, Кемерово, Россия

*e-mail: altshulerh@gmail.com

Поступила в редакцию 08.11.2021 г.

После доработки 08.11.2021 г.

Принята к публикации 20.11.2021 г.

Экспериментально исследовано равновесное распределение катионов между сульфокатионитом КУ-2–4 и водными растворами, содержащими никотиновую или изоникотиновую кислоты, Ag^+ , H^+ . Показано, что противоионный состав сульфокатионита может быть рассчитан решением системы уравнений для коэффициентов селективности бинарных ионных обменов и уравнения материального баланса; среднее абсолютное отклонение по массиву расчетных величин не превышает величину абсолютной погрешности при экспериментальном определении эквивалентной доли компонентов в полимере. Сделан вывод, что возможность достижения высоких концентраций и заданных соотношений биологически активных катионов пиридинкарбоновых кислот и серебра в катионите КУ-2–4 представляет физико-химическую основу получения новых биологически активных препаратов.

Ключевые слова: сульфокатионит КУ-2–4, никотиновая кислота, изоникотиновая кислота, катионы серебра (I), сорбция

DOI: 10.31857/S0044453722070032

Производные пиридинкарбоновых кислот обладают высокой биологической активностью. Наиболее широко исследована никотиновая (3-пиридинкарбоновая) кислота в связи с той радикальной ролью, которую она играет в обмене веществ в организме человека. Мировой спрос на никотиновую кислоту и ее производные неуклонно растет: от 8500 т в год в 1980-х годах до 22000 т в 1990-х годах и 35000–40000 т в 2000-х годах [1–3], прогноз [4] 2020 г. – 100000 т.

Изоникотиновая (4-пиридинкарбоновая) кислота, структурный изомер никотиновой кислоты, используется в производстве антидепрессантов (ипрониазида, ниаламида), в качестве сырья для получения противотуберкулезных препаратов (изониазида, метазида, салюзида, фтивазида). Туберкулез является причиной смерти ~2–3 миллионов человек ежегодно [5]. Существует острая необходимость в разработке новых терапевтических средств для борьбы с этим заболеванием, чтобы обеспечить более эффективное лечение [6].

Показано [7–10], что комплексы металлов, таких как серебро, медь и железо, – эффективные противотуберкулезные препараты. Комплексы серебра, например, являются антибактериальными агентами и используются в качестве терапев-

тических соединений [11, 12]. Соединения серебра и N- или O-донорных лигандов представляют особый биологический интерес [13, 14]. Получены и зарегистрированы кристаллографические данные никотинатов и изоникотинатов серебра(I) [15–17].

В медицине и фармакологии все большую актуальность приобретает метод направленного транспорта лекарственных средств, позволяющий увеличить их концентрацию в определенном месте и блокировать или сильно ограничить накопление в здоровых органах и тканях. Для адресной доставки лекарственных средств перспективно применение наноконтейнеров [18], которые помогают реализовать желаемую фармакокинетику. При этом возникают практически неограниченные возможности для консервации и хранения лекарственных форм, достигается “векторная” доставка к очагу заболевания. В настоящее время ведутся исследования по созданию наноконтейнеров на матрицах сетчатых полимеров [19]. Показано [20, 21], что элементарное звено сульфированного сополимера стирола с дивинилбензолом служит наноконтейнером для никотиновой кислоты (рис. 1).

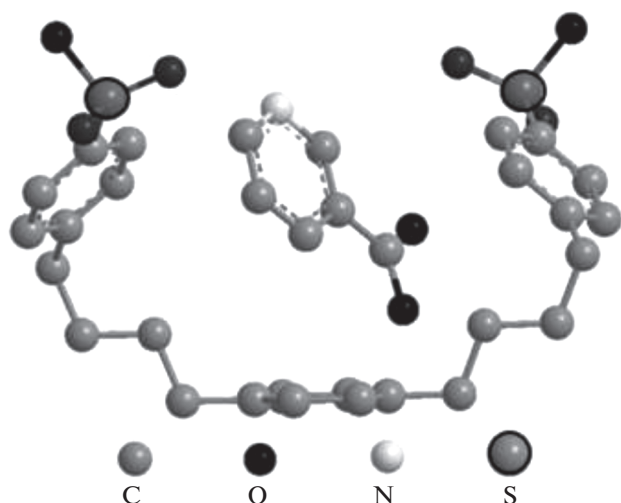


Рис. 1. Структура наноконтейнера (элементарного звена сульфированного сополимера стирола с дивинилбензолом), содержащего никотиновую кислоту [20], минимизированная по внутренней энергии в рамках программы MOPAC 2016.

Ранее нами выполнена инкапсуляция пиридинкарбоновых кислот в наноконтейнеры на основе катионита КУ-2–8 [22] и анионита АВ-17–8 [23, 24], исследовано [25] равновесное распределение пиридинкарбоновых кислот и протонов между сульфокатионитом КУ-2–4 и водными растворами, изучена сорбция никотиновой кислоты Fe-содержащим сульфокатионитом КУ-2–4 [26].

Термодинамические характеристики сорбционных процессов во многом определяются типом ионизации никотиновой и изоникотиновой кислот. По данным [27], пиридинкарбоновые кислоты в бинарном водном растворе существуют преимущественно в виде цвиттер-ионов. Константы диссоциации пиридинкарбоновых кислот в воде приведены в табл. 1.

Методами материального баланса процесса ионного обмена, ИК-, ^{13}C ЯМР-спектроскопии

Таблица 1. Константы диссоциации пиридинкарбоновых кислот

Кислота (HL)	$K_1 \times 10^5$	$-\lg K_1$	$K_2 \times 10^2$	$-\lg K_2$
Никотиновая [28]	1.90	4.72	1.02	1.99
Изоникотиновая [29]	1.29	4.89	1.99	1.7

Обозначения: K_1 – константа диссоциации пиридинкарбоновой кислоты, $K_1 = \frac{[\text{H}^+][\text{L}^-]}{[\text{HL}]}$; K_2 – константа диссоциации катиона $[\text{H}_2\text{L}]^+$ протонированной пиридинкарбоновой кислоты, $K_2 = \frac{[\text{H}^+][\text{HL}]}{[\text{H}_2\text{L}]^+}$.

показано [22, 30], что никотиновая и изоникотиновая кислоты в сульфокатионите КУ-2–4 представлены протонированной H_2L -формой.

Цель данной работы – по константам образования комплексов и коэффициентам селективности бинарных ионных обменов провести предрасчет равновесных составов сульфокатионита КУ-2–4 и водных растворов, содержащих никотиновую или изоникотиновую кислоту и серебро(I); сравнить результаты расчетов с экспериментальными данными по равновесному распределению компонентов между сульфокатионитом КУ-2–4 и водными растворами.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Материалы. Сильнокислотный катионит КУ-2–4 – сульфированный сополимер стирола с 4% дивинилбензола, содержит SO_3H -группы, имеет полную ионообменную емкость – 5.0 мэкв на 1 г H-формы сухого полимера. Никотиновая кислота соответствовала требованиям Международной фармакопеи [31], содержала не менее 99.0% основного вещества. Изоникотиновая кислота содержала 99.0% 4-пиридинкарбоновой кислоты. Растворы электролитов готовили из AgNO_3 квалификации “ч.д.а.”, HNO_3 , RbNO_3 – квалификации “х.ч.”.

Методики. Равновесное распределение компонентов между водными растворами пиридинкарбоновых кислот, AgNO_3 , HNO_3 и сульфокатионитом КУ-2–4 изучали динамическим методом при температуре 298 К. Через ионообменную колонку, обернутую светонепроницаемой бумагой и заполненную H- или Ag-формой полимера, пропускали водные растворы до совпадения составов исходного раствора и фильтрата. При исследовании равновесий с участием никотиновой кислоты концентрация никотиновой кислоты в растворе составляла 0.012 моль/л, нитрата серебра – 0.0009 моль/л. При исследовании равновесий с участием изоникотиновой кислоты концентрация изоникотиновой кислоты в растворе составляла 0.01 моль/л, нитрата серебра – 0.001 моль/л. pH растворов в интервале 1.7–3.50 поддерживали добавлением HNO_3 . После достижения состояния равновесия проводили десорбцию пиридинкарбоновой кислоты дистиллированной водой, затем – десорбцию ионов серебра 0.1 М раствором RbNO_3 .

Концентрацию никотиновой или изоникотиновой кислоты в растворах определяли с помощью спектрофотометра СФ-46 при $\lambda = 262.7$ нм и pH 6.86.

Концентрации индивидуальных компонентов ($[\text{H}_2\text{L}]^+$, HL, L^- , Ag^+ , AgL , H^+) в растворе при 298 К рассчитывали по компьютерной программе HySS 2009 (Hyperquad Simulation and Speciation) [32].

Таблица 2. Равновесные составы водных растворов (C_i , моль/л) содержащих никотиновую или изоникотиновую кислоты, катионы $[\text{H}_2\text{L}]^+$, Ag^+ , H^+ , и катионита КУ-2–4

Раствор (эксперимент)			Раствор (расчет по HySS)			Катионит КУ-2–4 (эксперимент)		
pH	C_{HL}	C_{AgNO_3}	$C_{[\text{H}_2\text{L}]^+}$	C_{Ag^+}	C_{H^+}	$C_{[\text{H}_2\text{L}]^+}$	C_{Ag^+}	C_{H^+}
HL – никотиновая кислота								
2.93	0.0120	0.00092	0.00121	0.00088	0.00118	1.11	0.50	0.39
3.02	0.0123	0.00088	0.00103	0.00084	0.00096	1.06	0.62	0.32
3.27	0.0121	0.00088	0.00058	0.00080	0.00054	0.86	0.83	0.31
3.40	0.0120	0.00090	0.00043	0.00080	0.00040	0.77	1.00	0.23
3.54	0.0120	0.00088	0.00031	0.00075	0.00029	0.62	1.08	0.20
HL – изоникотиновая кислота								
1.71	0.0099	0.0010	0.0054	0.0010	0.0195	0.94	0.124	0.94
2.04	0.0100	0.0010	0.0035	0.0010	0.0091	0.99	0.274	0.74
2.51	0.0099	0.0010	0.0016	0.0010	0.0031	1.03	0.382	0.59
2.82	0.0100	0.0010	0.0008	0.0010	0.0015	0.80	0.78	0.42
3.19	0.0100	0.0010	0.0004	0.0010	0.00065	0.61	1.17	0.22
3.54	0.0099	0.0010	0.0002	0.0009	0.00029	0.44	1.47	0.09

Долю катионов в растворе x_i рассчитывали как отношение концентрации катиона i к суммарной концентрации катионов ($[\text{H}_2\text{L}]^+$, Ag^+ , H^+) в растворе.

Концентрацию компонентов в полимере рассчитывали в молях на литр собственного объема фазы набухшего ионита. Эквивалентную долю компонента в полимере \bar{x}_i рассчитывали как отношение количества компонента i к общему содержанию противоионов в сульфокатионите. Величину абсолютной погрешности определения доли компонентов в растворе рассчитывали с доверительной вероятностью 0.95. Равновесные составы фаз приведены в табл. 2.

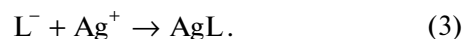
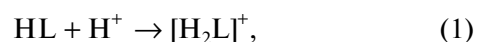
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Как видно из табл. 2, выбранные составы растворов позволяют получить широкий интервал равновесных концентраций всех компонентов в катионите. Эквивалентное содержание катионов пиридинкарбоновых кислот и серебра в сульфокатионите достигается для никотиновой кислоты при pH раствора, равном 3.27, для изоникотиновой кислоты – при pH 2.82.

Концентрация никотиновой, изоникотиновой кислот и серебра в полимерной фазе во много раз превышает их концентрацию в водном растворе. Коэффициенты распределения индивидуальных компонентов между полимерной фазой и растворами находятся в интервалах: для пиридинкарбоновых кислот от 50 до 100, для серебра – от 100 до 1500.

Изучим механизм возникновения высоких коэффициентов распределения.

Определим состав раствора. Пиридинкарбоновая кислота в водном растворе вступает в реакции протонирования, депротонирования (табл. 1) и комплексообразования. В исследуемом растворе протекают следующие реакции:



Составы водных растворов, рассчитанные по программе HySS, приведены на рис. 2. Из рис. 2 видно, что относительно высокая концентрация катионов никотиновой кислоты $\approx 6 \times 10^{-3}$ моль/л (рис. 2а, кривая 1) может быть получена при pH 2, такая же концентрация катионов изоникотиновой кислоты достигается в более кислых растворах при pH 1.5 (рис. 2б, кривая 1). Расчет показывает (рис. 2а), что для растворов никотиновой кислоты при pH ≈ 3.0 концентрации всех катионов H^+ , Ag^+ , $[\text{H}_2\text{L}]^+$ сопоставимы и составляют ~ 0.001 моль/л. Расчетная концентрация нейтральных комплексов AgL мала (4×10^{-5} моль/л). Для изоникотиновой кислоты (рис. 2б) в кислых средах $1.5 < \text{pH} < 3.5$ расчетные концентрации протонов значительно превышают концентрации Ag^+ , $[\text{H}_2\text{L}]^+$. Расчетная концентрация нейтральных комплексов AgL стремится к нулю. Таким образом, в исследуемых водных растворах находятся катионы $[\text{H}_2\text{L}]^+$, Ag^+ , H^+ .

Далее определим равновесный противоионный состав катионита. В гетерогенной системе,

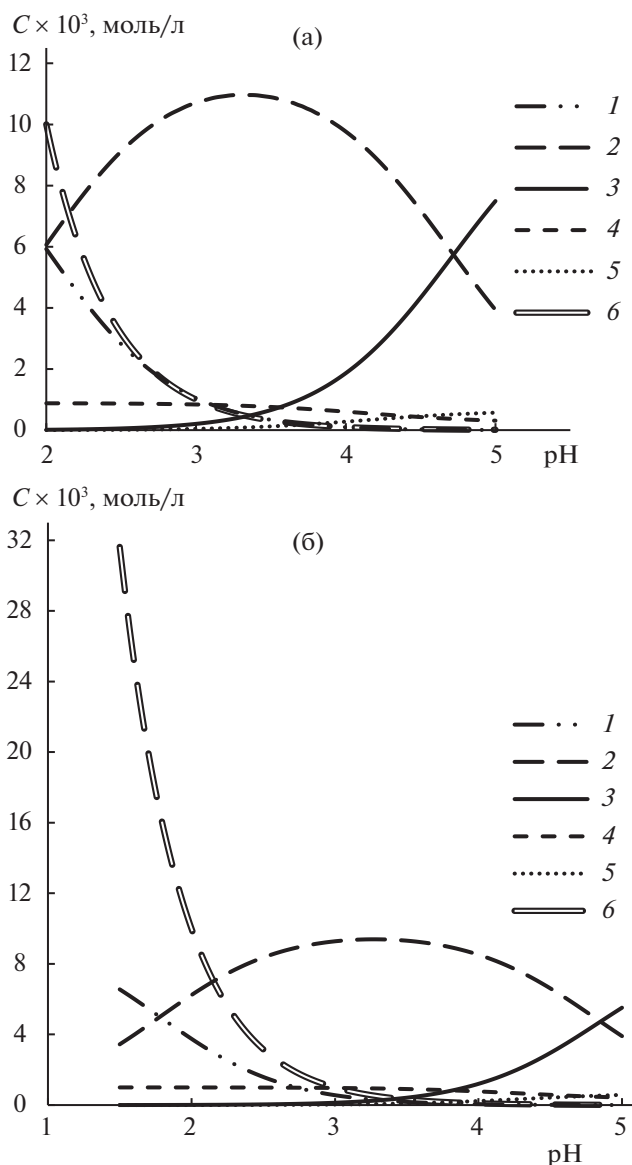
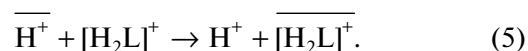
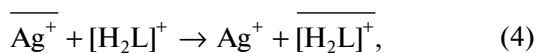


Рис. 2. Зависимости концентрации компонентов в водном растворе 0.012 моль/л никотиновой кислоты и 0.00088 моль/л AgNO₃ (а), в водном растворе 0.01 моль/л изоникотиновой кислоты и 0.001 моль/л AgNO₃ (б) от рН; [H₂L]⁺ (1); HL (2); L⁻ (3); Ag⁺ (4); AgL (5); H⁺ (6).

содержащей сульфокатионит КУ-2–4, водный раствор пиридинкарбоновой кислоты и нитрата серебра (I), будут протекать независимые реакции ионного обмена:



Здесь и далее черта означает принадлежность к полимерной фазе.

Показано [33], что для многоионного обмена равновзарядных ионов коэффициенты селективности бинарного обмена $k_{1/n}$ связаны с эквивалентной долей ионов в полимере \bar{x}_i следующей функциональной зависимостью:

$$\ln k_{1/n} = A_{1/n} + \sum_{i=1}^n B_{i/n} \bar{x}_i, \quad (6)$$

где

$$k_{1/n} = \frac{\bar{x}_1 x_n}{\bar{x}_n x_1}, \quad (7)$$

$A_{1/n}$; $B_{1/n}$ – постоянные величины, n – номер (место) иона в ряду уменьшения селективности ионита:

$$k_{1/n} > k_{2/n} > \dots > k_{i/n} \dots > 1. \quad (8)$$

С учетом экспериментальных данных [22, 34] селективность КУ-2–4 к исследуемым катионам уменьшается в последовательности:

$$[\text{H}_2\text{L}]^+ > \text{Ag}^+ > \text{H}^+. \quad (9)$$

Запишем уравнения (6) для трех обменивающихся ионов с учетом селективности ионита

$$\begin{aligned} \ln k_{[\text{H}_2\text{L}]^+/\text{Ag}^+} &= A_{[\text{H}_2\text{L}]^+/\text{Ag}^+} + B_{[\text{H}_2\text{L}]^+/\text{Ag}^+} \bar{x}_{[\text{H}_2\text{L}]^+}, \\ \ln k_{[\text{H}_2\text{L}]^+/\text{H}^+} &= A_{[\text{H}_2\text{L}]^+/\text{H}^+} + B_{[\text{H}_2\text{L}]^+/\text{H}^+} \bar{x}_{[\text{H}_2\text{L}]^+} + \\ &+ B_{\text{Ag}^+/\text{H}^+} \bar{x}_{\text{Ag}^+}. \end{aligned} \quad (10)$$

Постоянные $A_{[\text{H}_2\text{L}]^+/\text{Ag}^+}$, $A_{[\text{H}_2\text{L}]^+/\text{H}^+}$, $B_{[\text{H}_2\text{L}]^+/\text{Ag}^+}$, $B_{[\text{H}_2\text{L}]^+/\text{H}^+}$, $B_{\text{Ag}^+/\text{H}^+}$ находим на основе линейной аппроксимации $\ln k_{i/k}(\bar{x}_i)$ экспериментальных данных [22, 34] по равновесию обмена для независимых бинарных обменов $k_{[\text{H}_2\text{L}]^+/\text{H}^+}(\bar{x}_{[\text{H}_2\text{L}]^+})$,

$k_{\text{Ag}^+/\text{H}^+}(\bar{x}_{\text{Ag}^+})$ с учетом соотношения $k_{i/k} = \frac{k_{i/j}}{k_{k/j}}$ [35].

Для расчета равновесий ионного обмена с участием трех обменивающихся ионов ($[\text{H}_2\text{L}]^+$, Ag^+ , H^+) на КУ-2–4 из уравнения (10) и следующего уравнения:

$$\sum_{i=1}^m \bar{x}_i = 1, \quad (11)$$

а также двух уравнений (7) для $k_{1/n}$ получим системы

для никотиновой кислоты:

$$\left\{ \begin{array}{l} \ln k_{[\text{H}_2\text{L}]^+/\text{Ag}^+} = 0.92 - 1.29\bar{x}_{[\text{H}_2\text{L}]^+}, \\ \ln k_{[\text{H}_2\text{L}]^+/\text{H}^+} = 1.834 - 1.29\bar{x}_{[\text{H}_2\text{L}]^+}, \\ k_{[\text{H}_2\text{L}]^+/\text{Ag}^+} = \frac{\bar{x}_{[\text{H}_2\text{L}]^+}x_{\text{Ag}^+}}{\bar{x}_{\text{Ag}^+}x_{[\text{H}_2\text{L}]^+}}, \\ k_{[\text{H}_2\text{L}]^+/\text{H}^+} = \frac{\bar{x}_{[\text{H}_2\text{L}]^+}x_{\text{H}^+}}{x_{\text{H}^+}x_{[\text{H}_2\text{L}]^+}}, \\ \bar{x}_{[\text{H}_2\text{L}]^+} + \bar{x}_{\text{Ag}^+} + \bar{x}_{\text{H}^+} = 1, \end{array} \right. \quad (12)$$

и для изоникотиновой кислоты:

$$\left\{ \begin{array}{l} \ln k_{[\text{H}_2\text{L}]^+/\text{Ag}^+} = 0.579 - 0.276\bar{x}_{[\text{H}_2\text{L}]^+}, \\ \ln k_{[\text{H}_2\text{L}]^+/\text{H}^+} = 1.495 - 0.276\bar{x}_{[\text{H}_2\text{L}]^+}, \\ k_{[\text{H}_2\text{L}]^+/\text{Ag}^+} = \frac{\bar{x}_{[\text{H}_2\text{L}]^+}x_{\text{Ag}^+}}{\bar{x}_{\text{Ag}^+}x_{[\text{H}_2\text{L}]^+}}, \\ k_{[\text{H}_2\text{L}]^+/\text{H}^+} = \frac{\bar{x}_{[\text{H}_2\text{L}]^+}x_{\text{H}^+}}{\bar{x}_{\text{H}^+}x_{[\text{H}_2\text{L}]^+}}, \\ \bar{x}_{[\text{H}_2\text{L}]^+} + \bar{x}_{\text{Ag}^+} + \bar{x}_{\text{H}^+} = 1. \end{array} \right. \quad (13)$$

На рис. 3 приведены зависимости эквивалентной доли катионов в полимере от их доли в водном растворе. Как видно, расчетные и экспериментальные значения эквивалентной доли катионов в полимере практически совпадают для всех обменивающихся катионов ($[\text{H}_2\text{L}]^+$, Ag^+ , H^+) во всем интервале равновесных составов как для раствора никотиновой кислоты (рис. 3а), так и для раствора изоникотиновой кислоты (рис. 3б). Это означает, что в многокомпонентной гетерофазной системе действительно протекают равновесные реакции (1)–(5). Пиридинкарбоновые кислоты в сульфокатионите КУ-2–4 представлены протонированной H_2L -формой.

Таким образом, по константам образования комплексов и коэффициентам селективности бинарных ионных обменов можно провести предрасчет равновесных ионных составов раствора и сульфокатионита КУ-2–4, получить высокую концентрацию и любое заданное соотношение биологически активных катионов пиридинкарбоновых кислот и серебра в полимере.

Для характеристики метода расчета найдем среднее абсолютное отклонение по массиву по формуле [35]:

$$\Delta\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n \sum_{r=1}^s |(\bar{x}_{ir \text{ эксп}} - \bar{x}_{ir \text{ расч}})|}{ns}, \quad (14)$$

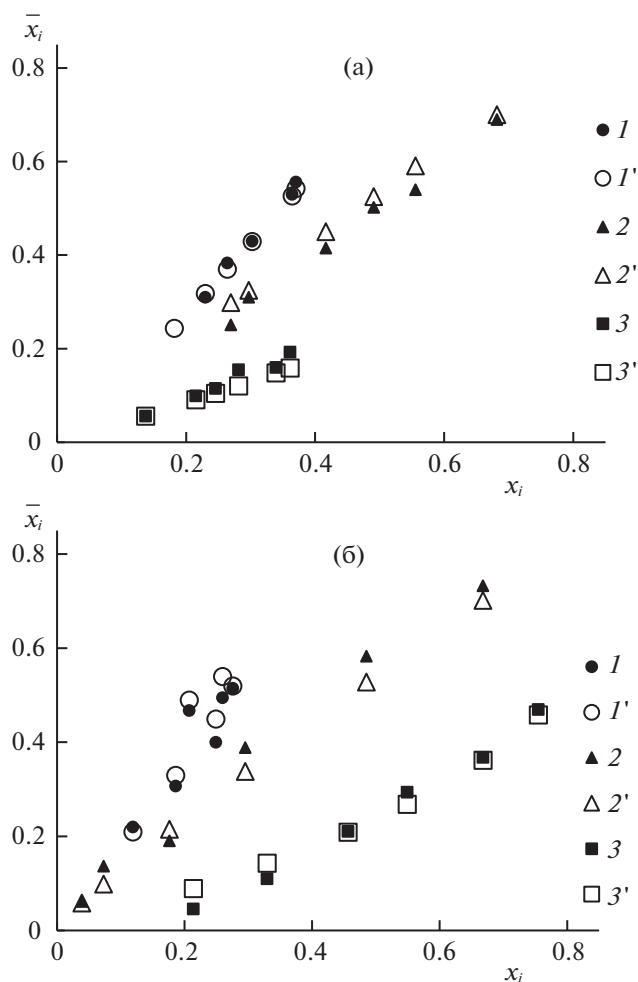


Рис. 3. Зависимости эквивалентной доли противоионов в катионите КУ-2–4 от эквивалентной доли катионов в растворе никотиновой кислоты (а), изоникотиновой кислоты (б): $[\text{H}_2\text{L}]^+$ (1), Ag^+ (2), H^+ (3) – экспериментальные данные; $[\text{H}_2\text{L}]^+$ (1'), Ag^+ (2'), H^+ (3') – расчет по системе уравнений (12) или (13).

где n – число обменивающихся ионов; s – число экспериментальных точек.

Обработка данных рис. 3 по формуле (14) для ионного обмена с участием никотиновой кислоты дает $\Delta\bar{x} = 0.021$, с участием изоникотиновой кислоты $\Delta\bar{x} = 0.027$. Среднее абсолютное отклонение по массиву не превышает величину абсолютной погрешности при экспериментальном определении эквивалентной доли компонентов в полимере. В этой связи мы считаем, что предложенный метод расчета ионного состава фазы сорбента может иметь практическое применение.

Большие коэффициенты распределения компонентов между полимерной фазой и водным раствором позволяют концентрировать никотиновую, изоникотиновую кислоты и серебро в сульфокатионите КУ-2–4. Возможность достижения высоких концентраций и заданных соотношений

ношений биологически активных катионов пиридинкарбоновых кислот и серебра в катионите КУ-2—4, на наш взгляд, представляет физико-химическую основу получения новых биологически активных препаратов.

Работа выполнена в рамках государственного задания Института углехимии и химического материаловедения Федерального исследовательского центра угля и углехимии Сибирского отделения Российской академии наук (проект № 121031500194-5).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Shimizu S. Vitamins and Related Compounds: Microbial Production, in Biotechnology: 2nd completely rev. ed. /Ed. H.-J. Rehm, G. Reed. Weinheim: Wiley-VCH, 2001. P. 318.
<https://doi.org/10.1002/9783527620999.ch11k>.
2. Weissert K., Arpe H.-J. Industrial Organic Chemistry, 4th ed. Weinheim: Wiley-VCH, 2003. 491 p.
3. Cantarella M., Cantarella L., Gallifuoco A. et al. // Enzyme Microb. Technol. 2008. V. 42. P. 222.
<https://doi.org/10.1016/j.enzmictec.2007.09.012>
4. Goncalves Elsa M., Bernardes Carlos E.S., Diogo Hermi'nio P. et al. // J. Phys. Chem. B. 2010. V. 114. P. 5475.
<https://doi.org/10.1021/jp101490b>
5. Global Alliance for TB Drug Development. www.tb Alliance.org [accessed 21.10.21].
6. Lourenço M.C.S., Ferreira M.L., Souza M.V. et al. // Eur. J. Med. Chem. 2008. V. 43. P. 1344.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2007.08.003>
7. Sandbhor U., Padhye D., Billington D. et al. // J. Inorg. Biochem. 2002. V. 90. P. 127.
[https://doi.org/10.1016/S0162-0134\(02\)00406-3](https://doi.org/10.1016/S0162-0134(02)00406-3)
8. Cuin A., Neves A., Szpoganicz B. et al. // J. Inorg. Biochem. 2007. V. 101. P. 291.
<https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2006.10.001>
9. Oliveira J.S., Sousa E.H.S., Basso L.A. et al. // Chem. Commun. 2004. V. 3. P. 312.
<https://doi.org/10.1039/B313592F>
10. Cavicchioli M., Leite C.Q.F., Sato D.N. et al. // Arch. Pharm. 2007. V. 340. P. 538.
11. Klasen H.J. // Burns. 2000. V. 26. P. 117.
[https://doi.org/10.1016/S0305-4179\(99\)00108-4](https://doi.org/10.1016/S0305-4179(99)00108-4)
12. Klasen H.J. // Burns. 2000. V. 26. P. 131.
[https://doi.org/10.1016/S0305-4179\(99\)00116-3](https://doi.org/10.1016/S0305-4179(99)00116-3)
13. Nomiyama K., Tsuda K., Sudoh T. J. et al. // J. Inorg. Biochem. 1997. V. 68. P. 39.
[https://doi.org/10.1016/S0162-0134\(97\)00006-8](https://doi.org/10.1016/S0162-0134(97)00006-8)
14. Nomiyama K., Tsuda K., Tanabe Y. et al. // J. Inorg. Biochem. 1998. V. 69. P. 9.
[https://doi.org/10.1016/S0162-0134\(97\)10003-4](https://doi.org/10.1016/S0162-0134(97)10003-4)
15. Jaber F., Charbonnier F., Fauer R. et al. // Z. Kristallogr. 1994. V. 209. P. 536.
<https://doi.org/10.1524/zkri.1994.209.6.536>
16. Smith G., Reddy A.N., Byriet K.A. et al. // Polyhedron. 1994. V. 13. P. 2425.
[https://doi.org/10.1016/S0277-5387\(00\)88156-5](https://doi.org/10.1016/S0277-5387(00)88156-5)
17. Per-Olov K., Jekabs G., Mats F. et al. // Polyhedron. 2001. V. 20. P. 2747.
[https://doi.org/10.1016/S0277-5387\(01\)00883-X](https://doi.org/10.1016/S0277-5387(01)00883-X)
18. Тараховский Ю.С. Интеллектуальные липидные наноконтейнеры в адресной доставке лекарственных веществ. М.: ЛКИ, 2011. 280 с.
19. Cram D.J., Karbach S.K., Hye-Eyn Kim. et al. // J. Am. Chem. Soc. 1988. V. 110. P. 2229.
<https://doi.org/10.1021/ja00215a037>
20. Altshuler H., Ostapova E., Altshuler O. et al. // ADMET and DMPK. 2019. V. 7. № 1. P. 76.
<https://doi.org/10.5599/admet.626>
21. Альтшулер Г.Н., Остапова Е.В., Альтшулер О.Г. и др. // ЖПХ. 2019. Т. 92. № 4. С. 484.
<https://doi.org/10.1134/S004446181904008X>
22. Альтшулер Г.Н., Шкуренко Г.Ю., Остапова Е.В. и др. // Изв. АН. Сер. хим. 2017. № 7. С. 1177.
23. Альтшулер Г.Н., Остапова Е.В., Мальшиенко Н.В. и др. // Изв. АН. Сер. хим. 2017. № 10. С. 1854 [Altshuler H.N., Ostapova E.V., Malyschenko N.V. et al.] // Russ. Chem. Bull. (Int. Ed.). 2017. V. 66. P. 1854.
<https://doi.org/10.1007/s11172-017-1957-7>
24. Альтшулер Г.Н., Остапова Е.В., Альтшулер О.Г. // Журн. физ. химии. 2019. Т. 93. № 4. С. 579.
<https://doi.org/10.1134/S0036024419040034>
25. Остапова Е.В., Лырищikov С.Ю., Альтшулер Г.Н. // Бутлеровские сообщения. 2020. Т. 64. № 10. С. 55.
<https://doi.org/10.37952/ROI-jbc-01/20-64-10-55>
26. Альтшулер Г.Н., Остапова Е.В., Альтшулер О.Г. // Журн. физ. химии. 2021. Т. 95. № 8. С. 1194.
<https://doi.org/10.1134/S0036024421080045>
27. Wang F., Berglund K.A. // Ind. Eng. Chem. Res. 2000. V. 39. P. 2101.
<https://doi.org/10.1021/ie9901426>
28. The IUPAC Stability Constants Database; <http://www.acadsoft.co.uk/scdbase/scdbase.htm>.
29. Альтшулер Г.Н., Альтшулер О.Г., Исмаилов З.Р. Нанореакторный синтез пиридинкарбоновых кислот: Номер регистрации (свидетельства): 2014621264 // РОСПАТЕНТ. 2014. № 10. С. 96.
<https://www1.fips.ru/Archive/EVM/2014/2014.10.20/DOC/RUNW/000/002/014/621/264/DOCUMMENT.PDF>.
30. Остапова Е.В., Шкуренко Г.Ю., Лырищikov С.Ю. и др. // Бутлеровские сообщения. 2016. Т. 48. № 10. С. 37.
<https://doi.org/10.37952/ROI-jbc-01/16-48-10-37>
31. The International Pharmacopoeia, Fifth Edition, Available at: <http://apps.who.int/phint/en/p/docf>.
32. HySS 2009. Hyperquad Simulation and Speciation, Protonic Software, Leeds (UK), Universita di Firenze, Firenze (Italy), 2009.
<http://www.hyperquad.co.uk/hyss.htm>.
33. Альтшулер Г.Н., Альтшулер О.Г. // Журн. физ. химии. 2001. Т. 75. № 12. С. 2237.
34. Valslow F., Boyd G.E. // J. Phys. Chem. 1966. V. 70. P. 2295.
<https://doi.org/10.1021/j100879a035>
35. Altshuler O.H., Altshuler H.N. // Comput. Mater. Sci. 2006. V. 36. P. 207.
<https://doi.org/10.1016/j.commatsci.2004.12.081>