

ИНКАПСУЛЯЦИЯ НИАЦИНА В НАНОКОНТЕЙНЕРЫ НА МАТРИЦАХ ИОНИТОВ

© Г. Н. Альтшулер¹, Е. В. Остапова¹, О. Г. Альтшулер^{1,2}, Г. Ю. Шкуренко¹,
Н. В. Малышенко¹, С. Ю. Лырщиков¹, Р. С. Паршков¹

¹ Федеральный исследовательский центр угля и углехимии СО РАН, г. Кемерово

² Кемеровский государственный университет

E-mail: altshulerh@gmail.com

Поступила в Редакцию 13 сентября 2018 г.

После доработки 30 января 2019 г.

Принята к публикации 4 февраля 2019 г.

Выполнена ионообменная инкапсуляция ниацина в наноконтейнеры на полимерных матрицах. В качестве полимерных матриц применялись катионит Dowex-50, сульфированный полимер на основе метациклофаноктола, фосфат циркония, сильноосновный анионит Dowex-1. Инкапсуляция ниацина доказана экспериментальными данными о материальном балансе содержания ниацина в равновесном растворе и полимере, подтверждена методом твердотельной ЯМР-спектроскопии ¹³C и ¹⁵N полимеров. Показано, что ниацин в наноконтейнерах находится в виде катионов или анионов. Содержание ниацина в наноконтейнерах на матрицах Dowex-1 и Dowex-50 составляет 33 и 64% от массы полимера. Высвобождение ниацина из наноконтейнеров проведено элюированием водными растворами HCl и NaCl, моделирующими электролитный состав желудочно-кишечного тракта человека.

Ключевые слова: ниацин; инкапсуляция; наноконтейнеры; ионообменные полимеры

DOI: 10.1134/S004446181904008X

Ниацин (3-пиридинкарбоновая кислота, химическая формула C₆H₅O₂N; синонимы — никотиновая кислота, витамин В₃, витамин РР)* играет радикальную роль в обмене веществ в организме человека. В биологических системах 3-пиридинкарбоновая кислота является простетической группой окислительно-восстановительных коферментов: кодегидразы I (никотинадениндинуклеотида, НАД) и кодегидразы II (никотинадениндинуклеотидфосфата, НАДФ) —ключевых компонентов в клеточных метаболических реакциях [1]. НАД и НАДФ в координации с ферментами способствуют репликации и восстановлению дезоксирибонуклеиновой кислоты, легированию рибонуклеиновой кислоты, что подчеркивает [2] роль 3-пиридинкарбоновой кислоты при образовании ранних форм жизни на земле. В качестве лекарственного средства ниацин назначают для предупреждения и лечения пеллагры, при спазмах сосудов

конечностей, головного мозга, при вялозаживающих ранах, язвах, невритах лицевого нерва, инфекционных заболеваниях, при желудочно-кишечных заболеваниях (гастритах с пониженной кислотностью, колитах), применяют также при заболеваниях печени. Мировой спрос на 3-пиридинкарбоновую кислоту неуклонно растет. Согласно прогнозу [3] в 2020 г. он составит 100 000 т.

Включение биологически активной субстанции в наноконтейнеры создает неограниченные возможности для консервации препаратов и изменения фармакокинетических свойств биологически активных соединений. В связи с этим актуальным является рассмотрение процессов инкапсуляции и высвобождения субстанций из молекулярных контейнеров, иммобилизованных на матрицах сетчатых ионообменных полимеров. Ионообменные полимеры (катиониты и аниониты) широко применяются в энергетике, гидрометаллургии, в химической промышленности, медицине, в частности для регулирования водно-солевого баланса человека при пероральном введении [4–6].

* Машковский М. Д. Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2012. 1216 с.

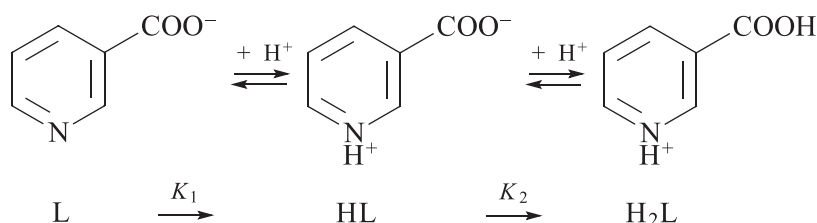
В отличие от биodeградируемых полимеров иониты устойчивы в растворителях, растворах электролитов и нетоксичны.* Ранее нами выполнена инкапсуляция этилового эфира *n*-аминобензойной кислоты (анестезина) в сульфированном поликаликсарене и макропористом сульфокатионите КУ-23 [7], рассмотрена кинетика десорбции бензокаина из катионита КУ-23 [8], 3- и 4-пиридинкарбоновой кислот из катионита КУ-2-8 [9]. Показано [9], что скорость высвобождения пиридинкарбоновых кислот из катионита КУ-2-8 определяется замедленной диффузией компонентов в полимерной фазе. Полученные кинетические характеристики позволяют моделировать реальную фармакокинетику распределения лекарственных препаратов на основе инкапсулированных пиридинкарбоновых

кислот и их производных, например, продолжительность высвобождения лекарственного вещества из наноконтейнера в желудочно-кишечном тракте при пероральном введении.

Поведение ниацина *in vivo* при прохождении через желудочно-кишечный тракт, а также при его ионообменной инкапсуляции и высвобождении из молекулярных контейнеров во многом определяется кислотно-основными равновесиями. На схеме приведены кислотно-основные равновесия в водных растворах 3-пиридинкарбоновой кислоты.

Зависимости молярной доли (x_L , x_{HL} , x_{H_2L}) различных ионных форм ниацина от pH раствора, рассчитанные по данным** о константах равновесия $\lg K_1 = 4.72$, $\lg K_2 = 1.99$, представлены на рис. 1.

Схема ионизации ниацина



В желудке живого организма секретируется свободная соляная кислота и при нормальной кислотности pH среды не превышает 2 ед. Как видно из рис. 1, ниацин при $\text{pH} \leq 2$ будет находиться в форме катионов (H₂L). В кишечнике, где $\text{pH} > 6$, ниацин представлен анионной формой (L). Для адресной доставки *in vivo* желательно выполнить инкапсуляцию ниацина в виде катионов или анионов.

Цель настоящей работы — изучение инкапсуляции ионизированных форм ниацина в наноконтейнеры на матрицах сетчатых ионообменных полимеров.

Экспериментальная часть

Материалы. Коммерческий катионит Dowex-50 (Sigma-Aldrich), сульфированный сополимер стирола с 8% дивинилбензола, полученный в виде сферических гранул диаметром $(1.8 \pm 1.2) \cdot 10^{-4}$ м, имеет гелевую структуру, содержит только один вид ионогенных групп — сульфогруппы (SO₃H). Полная ионообменная емкость — 5.2 мэкв на 1 г H-формы сухого полимера (мэкв·г⁻¹).

Сульфированный полимер на основе метациклофаноктола получали в виде сферических гранул диаметром $(4.8 \pm 3.2) \cdot 10^{-5}$ м по методике [10].

Сульфированный полимер на основе метациклофаноктола имеет гелевую структуру, содержит два вида ионогенных групп: фенольные OH-группы и SO₃H-группы. Полная ионообменная емкость — 5.65 мэкв·г⁻¹ H-формы полимера, емкость по сульфогруппам — 2.45 мэкв·г⁻¹ [10].

Полимерный фосфат циркония в виде сферических гранул диаметром $(1-2) \cdot 10^{-3}$ м получали по методике [11]. Ионообменная емкость по 0.1 M NaCl — 1.05 мэкв·г⁻¹ [11].

Коммерческий сильноосновный анионит Dowex-1 (Sigma-Aldrich), полимер с гелевой структурой, полученный в виде сферических гранул диаметром $(2.2 \pm 0.6) \cdot 10^{-4}$ м, содержит бензилтриметиламмониевые ионогенные группы на матрице сополимера стирола и 8% дивинилбензола. Полная ионообменная емкость составляла 2.7 мэкв·г⁻¹ Cl-формы сухого полимера.

Ниацин (ОАО Органика) соответствовал требованиям Международной фармакопеи,*** содержал не менее 99.0% 3-пиридинкарбоновой кислоты.

** The IUPAC Stability Constants Database // Academic Software. URL: <http://www.acadsoft.co.uk> (дата обращения: 06.09.18).

*** The International Pharmacopoeia. Seventh Ed. 2017. URL: <http://apps.who.int/phint/en/p/about> (дата обращения: 06.09.18).

* Большая Российская энциклопедия. В 30 т. / Отв. ред. С. Л. Кравец. М.: БРЭ, 2008. Т. 11. 767 с.

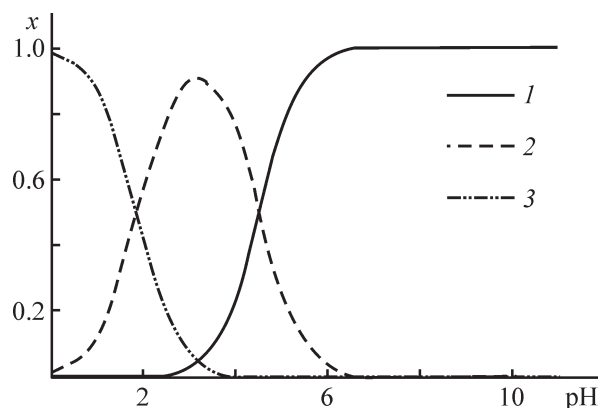


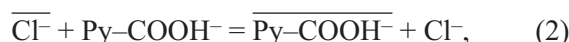
Рис. 1. Зависимости молярной доли ионных форм ниацина x_L (1), x_{HL} (2), x_{H_2L} (3) от pH раствора.

Методы. Инкапсуляция ниацина в виде катионов проводилась в наноконтейнеры на матрицах поперечно сшитого полистиролсульфоната — катионита Dowex-50, сульфированного полимера на основе метациклофаноктола и полимерного фосфата циркония по реакции катионного обмена



где $H^+Py-COOH$ — катион протонированной 3-пиридинкарбоновой кислоты (H_2L), черта означает принадлежность к полимерной фазе.

Инкапсуляция ниацина в виде анионов проводилась на матрице поперечно сшитого сильноосновного анионита Dowex-1 по реакции анионного обмена



где $Py-COO^-$ — анион 3-пиридинкарбоновой кислоты (L).

Процесс (1) катионного обмена протон–катион протонированной 3-пиридинкарбоновой кислоты изучен при концентрации катионов H_2L , превышающей концентрацию анионов L и молекул HL (цвиттер-ионов) в растворе, т. е. при $pH \leq 2$ (рис. 1).

Процесс анионного обмена хлорид–3-пиридинкарбоксилат (2) изучен при $pH > 6$, когда концентрация анионов 3-пиридинкарбоновой кислоты в растворе превышала концентрацию катионов H_2L и молекул HL (рис. 1).

Инкапсуляцию ниацина в наноконтейнеры проводили методом ионообменной сорбции. Для инкапсуляции ниацина в наноконтейнеры на матрицах катионита Dowex-50, сульфированного полимера на основе метациклофаноктола, полимерного фосфата циркония и определения динамической емкости катионитов по ниацину через ионообменную колонку, содержащую 1 мл набухшего полимера в H-форме, пропускали

0.01 М раствор ниацина в 0.01 М хлористоводородной кислоте (pH раствора 2.0) с постоянной скоростью при комнатной температуре до выравнивания концентраций раствора на входе и выходе из колонки. Для инкапсуляции ниацина в наноконтейнер на матрице анионита Dowex-1 через ионообменную колонку, содержащую 3 мл набухшего полимера в Cl-форме, пропускали 0.01–0.05 М водный раствор калиевой соли ниацина (pH 7–7.5) с постоянной скоростью при комнатной температуре до выравнивания концентраций раствора на входе и выходе из колонки. При элюировании ниацина из наноконтейнеров на матрицах катионита Dowex-50, сульфированного полимера на основе метациклофаноктола, полимерного фосфата циркония через слой полимера, содержащего ниацин в форме катионов 3-пиридинкарбоновой кислоты (H_2L), пропускали 0.01 М водный раствор HCl до исчезновения ниацина в элюате. При элюировании ниацина из анионита Dowex-1 через слой полимера, содержащего ниацин в форме анионов 3-пиридинкарбоновой кислоты (L), пропускали 0.01–0.1 М водный раствор NaCl. Отношение высоты слоя ионита к внутреннему диаметру колонки $h/d = 30$. Скорость пропускания растворов $5 \text{ м} \cdot \text{ч}^{-1}$. Из полученных элюатов выделяли ниацин выпариванием растворов и осаждением 3-пиридинкарбоновой кислоты при pH 3.3–3.6 по методике [12].

Концентрацию ниацина в исходном растворе, фильтрате, элюате определяли фотометрическим методом на спектрофотометре СФ-46 при $\lambda = 262.7 \text{ нм}$ в фосфатном буферном растворе с pH 6.9.

Спектры ЯМР ^{13}C и ^{15}N CPMAS твердотельных образцов получены на приборе Bruker Avance II+ 300WB, рабочие частоты 75.48 МГц (^{13}C) и 30.42 МГц (^{15}N), частота вращения образца 5 кГц.

ИК-Фурье-спектры ниацина в таблетках с KBr получены на спектрометре Инфралюм ФТ-801.

Молекулярный дизайн и расчеты энергий образования структур наноконтейнеров, содержащих инкапсулированный ниацин, проведены методом PM7 в рамках программы MOPAC2016, полученной с web-узла: www.openmopac.net,* на компьютере на базе процессора Intel(R) Core (TM) i5-2310 CPU @ 2.9 GHz 2.9 GHz.

Обсуждение результатов

На рис. 2 приведены элементарные звенья катионита Dowex-50 (рис. 2, а) и анионита Dowex-1

* Stewart J. J. P. MOPAC 2016 // Stewart Computational Chemistry, Colorado Springs, CO, USA, URL: <http://openmopac.net> (дата обращения: 06.09.18).

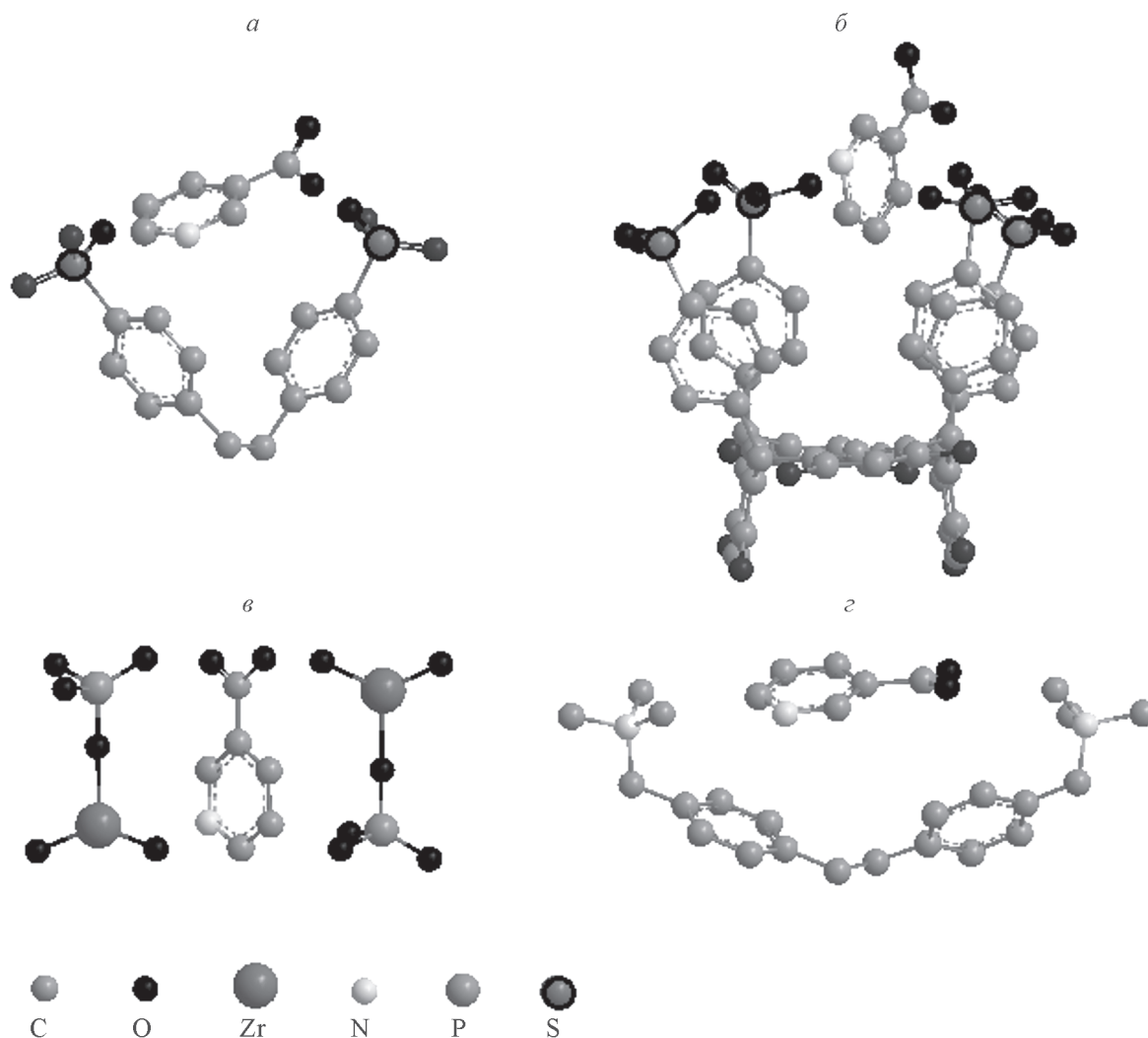


Рис. 2. Минимизированная по внутренней энергии структура наноконтейнеров, содержащих ниацин, в катионите Dowex-50 (а), сульфированном полимере на основе метациклофаноктола (б), полимерном фосфате циркония (в), анионите Dowex-1 (г).

(рис. 2, г), которые образуют гидрофобные корзины, составленные из алкилароматических структурных единиц и окаймленные ионогенными сульфогруппами или тетраалкиламмониевыми группами соответственно. Элементарное звено сульфированного полимера на основе метациклофаноктола (рис. 2, б) содержит макроциклическую полость и два гидрофильных обода.

Нижний обод включает восемь гидроксильных групп, верхний обод состоит из четырех ионогенных сульфогрупп (по одной SO_3H -группе на каждое ароматическое кольцо тетразрезорцинового пояса метациклофаноктола). Элементарные звенья этих полимеров выступают в качестве наноконтейнеров, содержащих молекулы ниацина. Полимер на основе фосфата циркония, элементарное звено которого приведено на рис. 2, в, представляет собой матрицу со

слоистой структурой, потенциально способную к размещению небольших по размеру гостевых молекул в межслоевом пространстве. Вероятно, инкапсуляция ниацина, протекающая по ионообменному механизму [уравнения (1), (2)], реализуется за счет кулоновских взаимодействий катионов или анионов ниацина с ионогенными группами ионитов.

На рис. 3 приведены выходные кривые, описывающие изменение концентрации ниацина в фильтрате при инкапсуляции (или в элюате при его высвобождении) в наноконтейнеры на матрицах Dowex-50 и Dowex-1.

Ионообменная емкость слоя (ионообменной колонки) ионита при инкапсуляции ниацина соответствует площади, ограниченной штриховой линией, показывающей концентрацию ниацина в исходном растворе ($0.01 \text{ моль} \cdot \text{л}^{-1}$), кривой 1 и осью ординат.

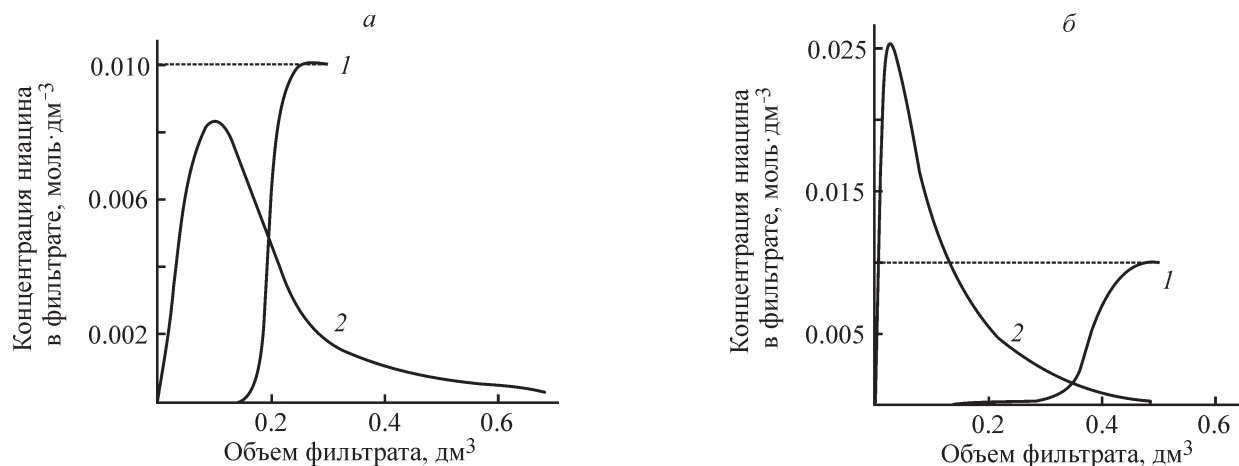


Рис. 3. Выходные кривые при инкапсуляции (1) и высвобождении (2) ниацина из наноконтейнеров на матрицах ионитов Dowex-50 (а), Dowex-1 (б).

Емкость ионообменных полимеров по ниацину

Ионообменный полимер	Равновесный раствор	Обменная емкость (содержание ниацина в 1 г сухого полимера), мэкв·г ⁻¹
Катионит Dowex-50	0.01 М раствор ниацина в 0.01 М HCl	5.2 ± 0.1
Сульфированный полимер на основе метациклофаноктола	0.01 М раствор ниацина в 0.01 М HCl	2.45 ± 0.05
Полимерный фосфат циркония	0.01 М раствор ниацина в 0.01 М HCl	0.18 ± 0.02
Анионит Dowex-1	0.01 М раствор калиевой соли ниацина	2.7 ± 0.05

Количество десорбированного ниацина при десорбции (высвобождении) из наноконтейнера в той же ионообменной колонке соответствует площади под кривой 2. В таблице приведены экспериментальные значения ионообменной емкости полимеров при инкапсуляции ниацина. Количества ниацина при инкапсуляции и высвобождении в пределах экспериментальной ошибки равны между собой (см. таблицу, рис. 3). Очевидно, что инкапсуляция и высвобождение ниацина протекает в соответствии со стехиометрическими обратимыми ионообменными реакциями (1) и (2). Ниацин эффективно поглощается полимерами, так как емкость «до проскока» (до появления ниацина в вытекающем растворе на кривых 1) составляет значительную часть обменной емкости. Содержание инкапсулированного ниацина в наноконтейнерах на матрицах Dowex-1 и Dowex-50 достигает 33 и 64 мас% соответственно от массы полимера. Обменные емкости по ниацину у катионита Dowex-50 и сульфированного полимера на основе метациклофаноктола (см. таблицу) соответствуют содержанию сильнокислотных сульфогрупп в полимерах. Емкость

анионита Dowex-1 по ниацину соответствует содержанию бензилтриметиламмониевых ионогенных групп в полимере.

На рис. 4 приведены ЯМР-спектры ¹³C твердых образцов ниацина, сульфата ниацина (сульфата протонированной 3-пиридинкарбоновой кислоты, H₂L) и сульфированных полимеров. На рис. 4 видно, что спектры 1 и 2 нейтральных молекул и катионов ниацина различны. В спектрах 3 и 5 образцов сульфированных полимеров на основе метациклофаноктола и Dowex-50, заполненных ниацином, как и в спектре сульфата ниацина 2, присутствует резонансная линия, соответствующая химическому сдвигу $\delta = 165$ м. д. (C=O),* характерному для катионной формы ниацина.

На рис. 5 приведены ЯМР-спектры ¹³C твердых образцов калиевой соли ниацина (3-пиридинкарбоксилата калия), анионита Dowex-1 (в Cl-форме и в форме, содержащей анионы ниацина).

* Pretsch E., Buhlmann P., Badertscher M. / Structure determination of organic compounds. Tables of spectral data. 4th Ed. Berlin; Heidelberg: Springer, 2009. 433 p.

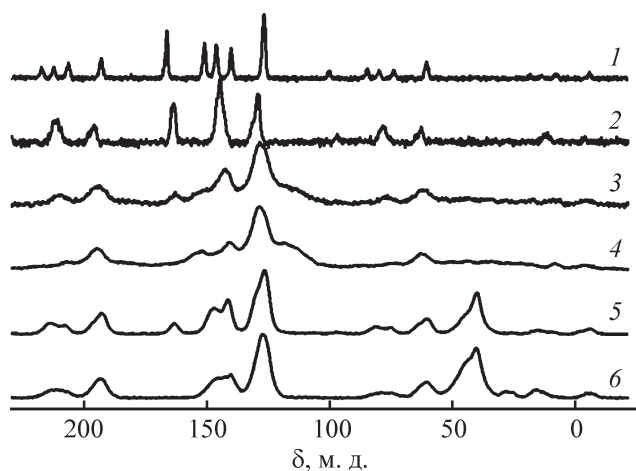


Рис. 4. ЯМР-спектр ^{13}C твердотельных образцов: ниацина в молекулярной форме (1), сульфата ниацина (2), ниацинсодержащего сульфированного полимера на основе метациклофаноктола (3), сульфированного полимера на основе метациклофаноктола (4), ниацинсодержащего катионита Dowex-50 (5), катионита Dowex-50 (6).

В спектре 1 калиевой соли ниацина, так же как и в спектре 2 полимера Dowex-1, заполненного анионами ниацина, присутствует резонансная линия вблизи $\delta = 170$ м. д. (химический сдвиг карбоксилат-анионов), которой нет в спектре 3 полимера Dowex-1, свободного от ниацина.

В ЯМР-спектрах ^{15}N твердотельных образцов, содержащих молекулярную форму ниацина, видна единственная интенсивная резонансная линия ($\delta = 280$ м. д.). В ЯМР-спектрах протонированного ниацина и сульфированных полимеров, заполненных

протонированным ниацином, линия ^{15}N сдвинута в область сильного поля ($\delta \approx 210$ м. д.).

Таким образом, из ЯМР-спектров ^{13}C и ^{15}N следует, что инкапсулированный ниацин действительно содержится в ионообменных полимерах (сульфированном полимере на основе метациклофаноктола, катионите Dowex-50, анионите Dowex-1) в ионизированной форме — в виде катионов протонированной 3-пиридинкарбоновой кислоты (H_2L) или в виде анионов 3-пиридинкарбоксилата (L).

Ниацин, выделенный из элюатов, содержал 99% 3-пиридинкарбоновой кислоты. $T_{\text{пл}} = 235\text{--}236^\circ\text{C}$ соответствовала данным [13]. По данным элементного анализа ниацина, выделенного из элюата, найдено (мас%): С 57.9 ± 0.5 , Н 4.1 ± 0.1 , N 11.2 ± 0.5 , О 25.0 ± 1.0 . Вычислено по химической формуле 3-пиридинкарбоновой кислоты, $\text{C}_7\text{H}_5\text{NO}_4$ (мас%): С 58.30, Н 4.08, N 11.34, О 25.91. Таким образом, состав продукта, высвобожденного из инкапсулированного состояния, совпадает (в пределах ошибки определения) с элементным составом 3-пиридинкарбоновой кислоты.

Полученный ИК-Фурье-спектр продукта, выделенного из элюата, соответствовал литературным данным [14]. В нем содержались интенсивные полосы колебаний 1712 и 1113 см^{-1} , относящиеся к карбонильной и карбоксильной группе 3-пиридинкарбоновой кислоты [14, 15]. ЯМР-спектры ^{13}C и ^{15}N твердотельных образцов ниацина, выделенного из элюата, совпадают с ЯМР-спектрами ниацина, соответствующего требованиям международной фармакопеи (рис. 4, кривая 1).

Таким образом, из материального баланса ионообменных процессов при инкапсуляции (1) и высвобождении (2) ниацина, ЯМР- и ИК-спектров, элементного анализа, температуры плавления ниацина, выделенного из элюата, следует, что ниацин количественно инкапсулируется и полностью высвобождается из полимеров. Ниацин в наноконтейнерах находится в виде катионов или анионов.

Эксплуатационные характеристики (обменная емкость, набухаемость, окисляемость фильтрата) коммерческих ионообменных полимеров Dowex-50, Dowex-1 не изменяются в пяти циклах инкапсуляции и высвобождения ниацина. Таким образом, катионит Dowex-50, анионит Dowex-1 не разрушаются при инкапсуляции и высвобождении ниацина. Инкапсуляция ниацина в наноконтейнеры на основе катионита Dowex-50 и анионита Dowex-1 расширяет возможности применения витамина В₃ при условиях, оптимальных для его хранения и адресной доставки в живой организм в активной ионизированной форме.

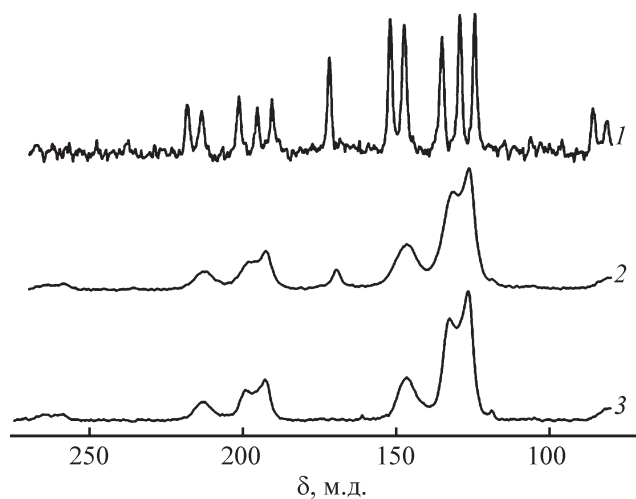


Рис. 5. ЯМР-спектр ^{13}C твердотельных образцов: калиевой соли ниацина (1), ниацинсодержащего анионита Dowex-1 (2), анионита Dowex-1 в Cl-форме (3).

Выводы

Показано, что ниацин инкапсулируется в наноконтейнеры на матрицах катионита Dowex-50, сульфированного полимера на основе метациклофаноктола, полимерного фосфата циркония в виде катионов протонированной никотиновой кислоты, в наноконтейнер на матрице анионита Dowex-1 в анионной форме. Содержание ионизированного ниацина в наноконтейнерах на матрицах коммерческих ионообменных полимеров находится в интервале 33–64 мас%.

Высвобождение ниацина из наноконтейнеров Dowex-50 и Dowex-1 выполнено элюированием водными растворами, моделирующими электролитный состав желудочно-кишечного тракта, 0.01 М HCl и 0.01–0.1 М NaCl соответственно.

Благодарности

Работа выполнена с использованием оборудования Центра коллективного пользования Федерального исследовательского центра угля и углехимии СО РАН.

Финансирование работы

Работа выполнена в рамках государственного задания Института углехимии и химического материаловедения Федерального исследовательского центра угля и углехимии СО РАН (проект АААА-А17-117041910146-5).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Информация об авторах

Альтшулер Генрих Наумович, д.х.н., профессор, главный научный сотрудник Федерального исследовательского центра угля и углехимии СО РАН, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1733-7649>

Остапова Елена Владимировна, д.х.н., профессор, ведущий научный сотрудник Федерального исследовательского центра угля и углехимии СО РАН, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4704-484X>

Альтшулер Ольга Генриховна, д.х.н., доцент Кемеровского государственного университета, научный сотрудник Федерального исследовательского центра угля и углехимии СО РАН, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7035-673X>

Шкуренок Галина Юрьевна, к.х.н., научный сотрудник Федерального исследовательского центра угля и углехимии СО РАН, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9831-1699>

Малышенко Наталья Васильевна, к.х.н., научный сотрудник Федерального исследовательского центра угля и углехимии СО РАН, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2716-995X>

Лыричиков Сергей Юрьевич, к.х.н., научный сотрудник Федерального исследовательского центра угля и углехимии СО РАН, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4570-7160>

Паришков Роман Сергеевич, аспирант Федерального исследовательского центра угля и углехимии СО РАН, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2460-8403>.

Список литературы

- [1] Smith K. E., Callahan M. P., Gerakines P. A., Dworakin J. P., House C. H. // *Geochim. Cosmochim. Acta*. 2014. V. 136. P. 1–12.
- [2] McMurtry B. M., Turner A. M., Saito S. E., Kaiser R. I. // *J. Chem. Phys.* 2016. V. 472. P. 173–184.
- [3] Goncalves E. M., Bernardes C. E., Diogo H. P., Minas da Piedade M. E. // *J. Phys. Chem. B*. 2010. V. 114. N 16. P. 5475–5485.
- [4] Водоподготовка: Справ. / Под ред. С. Е. Беликова. М.: Аква-Терм, 2007. С. 76–99.
- [5] Никитина С. Ю., Рудаков О. Б., Кудухова И. Г. // Сорбцион. и хроматогр. процессы. 2010. Т. 10. № 3. С. 389–400.
- [6] Ion Exchange Resins in Medicine and Biological Research. New York: Annals of New York Academy of Sciences, 1953. V. 57. Art. 3. P. 61–324.
- [7] Альтшулер Г. Н., Шкуренок Г. Ю., Лыричиков С. Ю., Горлов А. А., Альтшулер О. Г. // Бутлеровские сообщ. 2015. Т. 44. № 11. С. 69–72.
- [8] Altshuler O. H., Shkurenko G. Yu., Altshuler H. N. // *Solvent Extraction Ion Exchange*. 2016. V. 34. N 5. P. 502–508.
- [9] Альтшулер Г. Н., Шкуренок Г. Ю., Остапова Е. В., Альтшулер О. Г. // Изв. АН. Сер. хим. 2017. № 7. С. 1177–1182 [Altshuler H. N., Shkurenko G. Yu., Ostapova E. V., Altshuler O. H. // *Russ. Chem. Bull.* 2017. V. 66. N 7. P. 1177–1182].
- [10] Пат. РФ 2291171 (опубл. 2007). Способ получения полимерного катионита (варианты).
- [11] Альтшулер Г. Н., Малышенко Н. В., Попова А. Н. // *Материаловедение*. 2018. № 2. С. 18–22 [Altshuler G. N., Malysenko N. V., Popova A. N. // *Inorg. Mater. Appl. Res.* 2018. V. 9. N 4. P. 746–750].
- [12] Wang F., Berglund K. A. // *Ind. Eng. Chem. Res.* 2000. V. 39. P. 2101–2104.
- [13] Habibi-Yangjeh A., Pourbasheer E., Danandeh-Jenagharad M. // *Bull. Korean Chem. Soc.* 2008. V. 29. N 4. P. 833–841.
- [14] Lal A., Shukla N., Singh V. B., Kumar Singh D. // *J. Chem. Pharm. Res.* 2016. V. 8. N 4. P. 136–142.
- [15] Singh P., Singh N. P., Yadav R. A. // *J. Chem. Pharm. Res.* 2011. V. 3. N 1. P. 737–755.