

УДК 541.49, 541.6, 544.02, 546.05, 546.47

ПЛЕНКИ ДЛЯ МЕДЛЕННОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ЛЕКАРСТВ НА ОСНОВЕ МЕТАЛЛ-ОРГАНИЧЕСКОГО КООРДИНАЦИОННОГО ПОЛИМЕРА MIL-100(Fe)

© 2024 г. А. М. Пак^{1,2}, Т. Н. Вольхина³, Ю. В. Нелюбина^{1,2}, В. В. Новиков^{2,*}

¹Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН, Москва, Россия

²Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет), Москва, Россия

³Российский химико-технологический университет им. Д. И. Менделеева, Москва, Россия

*e-mail: novikov84@gmail.com

Поступила в редакцию 24.04.2023 г.

После доработки 30.05.2023 г.

Принята к публикации 01.06.2023

Биосовместимый металл-органический координационный полимер MIL-100(Fe) использован в качестве “контейнера” для модельной гидрофобной активной фармацевтической субстанции Ибупрофен в составе композитных пленок на основе желатина, пектина и каппа-каррагинана. Данные порошковой рентгеновской дифракции и сканирующей электронной спектроскопии подтвердили сохранение выбранным металл-органическим координационным полимером своей кристаллической структуры и равномерное распределение его частиц по гидроколлоидной матрице. Тестирование полученных пленочных материалов в симулированных биологических условиях с помощью хромато-масс-спектрометрии показало возможность их использования в качестве лекарственной формы для медленного высвобождения активных фармацевтических субстанций.

Ключевые слова: адресная доставка, активные фармацевтические субстанции, биосовместимые материалы, гидроколлоиды, металл-органические координационные полимеры, пленки

DOI: 10.31857/S0132344X24010035 **EDN:** OSOIPY

Твердые лекарственные формы, в частности таблетки, составляют большую часть современного фармацевтического рынка, что связано с простотой и удобством их применения и распространения, а также высокой производительностью процесса производства [1]. Однако важный недостаток таблеток — ненаправленное действие активных фармацевтических субстанций, приводящее к побочным эффектам и необходимости частого приема лекарственного препарата [2]. В связи с этим в последние годы особое внимание уделяют поиску средств направленной доставки лекарств, которые позволяют предотвратить их разложение в желудочно-кишечном тракте пациента, а также избежать эффекта первого прохождения, передозировки или отравления [3].

Среди подобных средств наиболее эффективными для лечения различных инфекционных заболеваний кожных и слизистых покровов являются пленки. Благодаря влажному заживлению раны они способствуют эпителизации, т.е. быстрому заживлению раны со снижением ри-

ска инфицирования, а за счет контролируемого высвобождения активных фармацевтических субстанций решают проблемы с незаживающими ранами [4]. В качестве матриц для таких пленок, как правило, используют водорастворимые полимеры синтетического или природного происхождения, при внедрении в которые гидрофобных активных фармацевтических субстанций часто происходит сепарация компонентов на стадии приготовления пленок [5]. Для решения схожей проблемы [6–8] ранее было предложено инкапсулировать гидрофобные вещества в порах металл-органических координационных полимеров (МОКП) — представителей уникального класса пористых кристаллических материалов [9].

В последние годы МОКП, состоящие из металл-содержащих узлов и органических линкеров, активно применяются в различных областях науки и техники [10], включая адресную доставку лекарств [11], благодаря своей огромной удельной поверхности и контролируемой структуре пор, задаваемой природой структурных компонентов [12]. Одним из самых популярных био-

совместимых МОКП является MIL-100(Fe), $\text{Fe}_3\text{O}(\text{H}_2\text{O})_2\text{OH}(\text{BTC})_2$ (H_3BTC — тримезиновая кислота). Благодаря своей низкой цитотоксичности [13], высокой гидротермальной стабильности [14] и очень высокой удельной поверхности и пористости [15], он хорошо подходит для биомедицинских применений [13].

В настоящей работе нами описаны новые композитные пленочные материалы на основе гидроколлоидной матрицы, состоящей из смеси желатина, пектина и каппа-каррагинана, для адресной доставки модельного лекарства Ибупрофен. Полученные материалы, содержащие Ибупрофен, инкапсулированный в поры МОКП MIL-100(Fe), продемонстрировали возможность их использования в качестве лекарственной формы для медленного высвобождения активных фармацевтических субстанций.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Все операции выполняли на воздухе с использованием коммерчески доступных растворителей и реагентов. Использовали следующие реактивы: желатин, пектин, каппа-каррагинан, глицерин (пищевые), тримезиновая кислота (H_3BTC , 95%), тетрагидрат хлорида железа(II) ($\geq 99.0\%$), гидроксид натрия ($\geq 98\%$), цитрат натрия (99%), сорбат калия (99%) (Sigma Aldrich). Ибупрофен получали перекристаллизацией таблеток Ибупрофен-АКОС (ОАО “Синтез”) из смеси этилового спирта и воды (1 : 1). Фосфатно-солевой буфер (pH 7.4) приобретали в НПП “ПанЭко”. Анализ на углерод и водород проводили на микроанализаторе CarloErba, модель 1106.

Синтез MIL-100(Fe) (МОКП) выполняли согласно адаптированному ранее опубликованному экологичному протоколу [16]. К водному раствору (100 мл) тримезиновой кислоты (7.6 ммоль, 1.676 г) и гидроксида натрия (22.8 ммоль, 23.72 г) при перемешивании по каплям добавляли раствор $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (11.4 ммоль, 2.26 г) в дистиллированной воде (100 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Полученный осадок отфильтровывали и промывали последовательным вымачиванием в горячей воде (300 мл) и горячем этаноле (300 мл). Образец сушили при пониженном давлении при температуре 120°C в течение 12 ч.

Найдено, %: C 33.01; H 1.88.

Для $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{O}_{16}\text{Fe}_3$

вычислено, %: C 33.22; H 1.70.

Синтез MIL-100(Fe)_IBU. Внедрение в поры MIL-100(Fe) активной фармацевтической субстанции проводили вымачиванием порошка сухого МОКП в спиртовом растворе Ибупрофена при соотношении MIL-100(Fe) и активной фармацевтической субстанции 1: 2. Затем полученный порошок MIL-100(Fe)_IBU отфильтровывали, промывали 3 раза этиловым спиртом и сушили при комнатной температуре.

Получение композитных пленок. Смесь желатина (0.2 г), пектина (1.2 г) и каппа-каррагинана (0.6 г) при перемешивании добавляли в нагретый до 80°C раствор глицерина (1 г), цитрата натрия (0.2 г) и сорбата калия (0.02 г) в дистиллированной воде (25 мл). В полученный однородный раствор добавляли спиртовой раствор Ибупрофена или суспензию MIL-100(Fe)_IBU (1, 3, 5 мас.% общей массы гидроколлоидов) в дистиллированной воде (25 мл), заранее перемешанные с помощью ультразвуковой бани в течение 3 мин, и перемешивали до однородности. Полученную смесь выливали на пластиковую чашку Петри и оставляли до полного высыхания. Пленку после высыхания отделяли от чашки Петри и помещали на хранение в сухое место при комнатной температуре.

Исследования методом порошковой рентгеновской дифракции проводили на дифрактометре Proto AXRD с медным анодом, никелевым K_β -фильтром ($\lambda = 1.541874 \text{ \AA}$) и 1D-детектором Dectris Mythen 1K в геометрии Брэгга—Брентано в угловом диапазоне 5°—60° с шагом 0.02° по углу 2 θ .

Сканирующая электронная микроскопия (СЭМ). Изображения СЭМ для пленок, помещенных на 25-миллиметровый алюминиевый столик и закрепленных проводящей углеродной лентой, получали в режиме вторичных электронов при ускоряющем напряжении 5 кВ и режиме среднего вакуума на настольном электронном микроскопе Hitachi TM4000Plus.

Исследование высвобождения активной фармацевтической субстанции проводили с помощью жидкостного хромато-масс-спектрометра LCMS-2020 (Шимадзу, Япония) с ионизацией электрораспылением и квадрупольным детектором (регистрация положительных и отрицательных ионов с m/z в диапазоне 50—2000 с дополнительным мониторингом ионов 206.1). Подготовку пробы проводили выдерживанием образцов пленок и порошка MIL-100(Fe)_IBU в фосфатно-солевом буфере (pH 7.4) при орби-

тальном перемешивании (80 об/мин) при температуре 37°C в течение 24 ч. В определенные промежутки времени маточный раствор, содержащий высвобожденные молекулы Ибупрофена, отбирали и заменяли таким же объемом свежего буфера. Относительное высвобождение активной фармацевтической субстанции определяли в соответствии со следующим выражением:

$$\text{Отн. высвобождение} = \frac{c_t}{c_o} \times 100\%, \quad (1)$$

где c_t — измеренная концентрация субстанции в момент времени t ; c_o — максимальная рассчитанная концентрация.

Для учета разбавления раствора использовали уравнение

$$c_c = cC_t + \frac{v}{V} \sum_{0}^{t-1} c_t, \quad (2)$$

где c_c — откорректированная концентрация активной фармацевтической субстанции в момент времени t ; v — объем отобранной пробы; V — общий объем раствора.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Композитные пленки для адресной доставки лекарств должны обладать рядом свойств, таких как прочность, эластичность и устойчивость к растворению в течение определенного промежутка времени, необходимого для выделения активной фармацевтической субстанции.

В соответствии с рекомендациями [17] в качестве гидроколлоидной матрицы нами была сначала выбрана смесь пектина и желатина в соотношении 4 : 1. Также в пленкообразующую смесь мы вводили пластификатор — глицерин, повышающий гибкость и упругость пленок, и консервант — сорбат калия, необходимый для предотвращения развития патогенных организмов при хранении композитных материалов. Исходные компоненты растворяли в дистиллированной воде при температуре 80°C, после чего полученный раствор отливали в чашки Петри на ровной поверхности. Пленки высушивали при комнатной температуре, в ходе чего наблюдалось расслоение компонентов матрицы. Для решения указанной проблемы было решено добавить в матрицу каппа-каррагинан, содержащий отрицательно заряженные сульфатные группы, способные к связыванию с белковыми полимерными цепями желатина. Полученная в результате пленка, содержащая пектин, желатин и каппа-каррагинан в соотношении 6 : 1 : 3, сушку которой проводили до постоянной массы при комнатной температуре, отличалась высокой прозрачностью и эластичностью (рис. 1).

Для оценки устойчивости полученного гидроколлоидного материала к растворению в симулированных биологических условиях образец пленки помещали в фосфатно-солевой буфер (pH 7,4) и выдерживали при орбитальном перемешивании (80 об/мин) при температуре 37°C в течение 24 ч. Максимальное набухание материала наблюдалось через 3 ч, а полное растворение — через 5 ч после начала эксперимента.

Для увеличения степени сшивки полимерных цепей, ведущей к уменьшению растворимости материала, в гидроколлоидную композицию в различном количестве (5, 10 и 15% общей массы гидроколлоидов) добавляли натриевую соль лимонной кислоты, способной к связыванию с молекулами всех используемых гидроколлоидов посредством водородных и ковалентных связей. При исследовании свойств набухания-растворения полученного материала оказалось, что композиция с 5% цитрата натрия полностью растворялась после 10 ч, а увеличение концентрации сшивающего агента до 10 и 15% приводило к увеличению времени растворения материала до 24 и 26 ч соответственно. К сожалению, добавление сшивающего агента ухудшало механические характеристики материала, увеличивая его хрупкость, в связи с чем концентрацию цитрата натрия в композиции выбрали равной 10% общей массы гидроколлоидов.

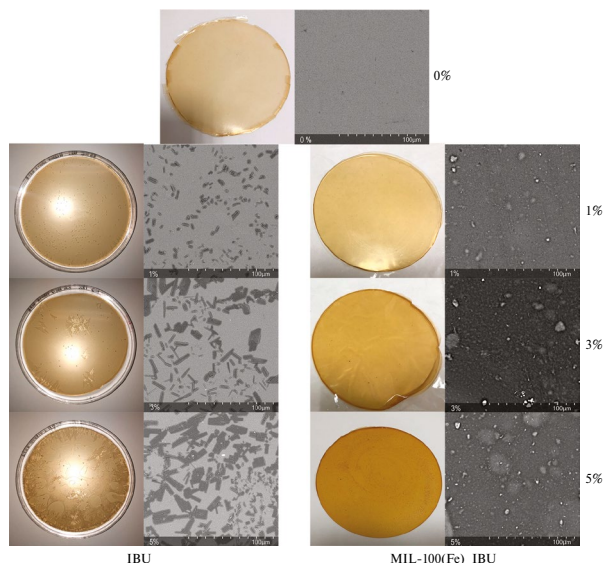


Рис. 1. Фотографии композитных пленок на основе Ибупрофена и MIL-100(Fe)_IBU разного состава. СЭМ-изображения фрагментов поверхности получены сразу после изготовления пленок.

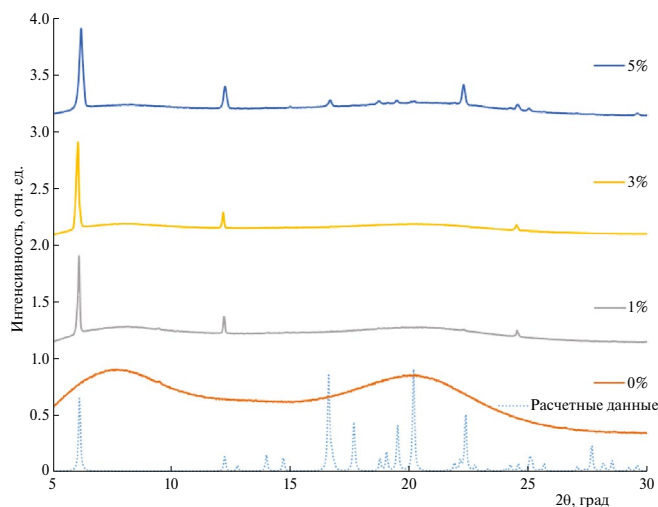


Рис. 2. Данные порошковой рентгеновской дифракции для образцов композитных пленок на основе Ибупрофена, добавленного в количествах 1, 3 и 5% общей массы гидроколлоидов, в сравнении с теоретически рассчитанной дифрактограммой Ибупрофена.

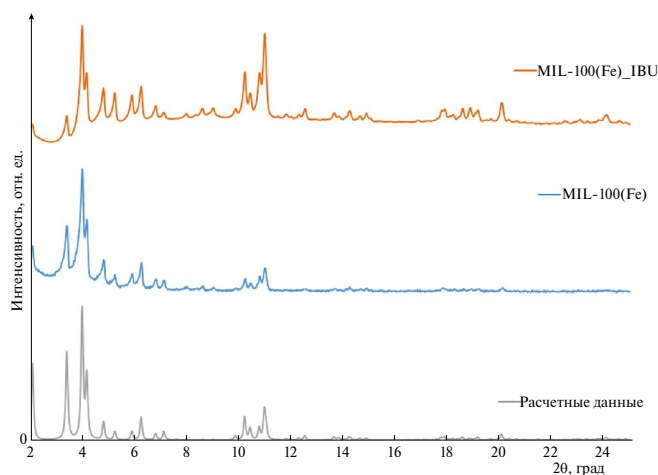


Рис. 3. Данные порошковой рентгеновской дифракции для образцов MIL-100(Fe) и MIL-100(Fe)_IBU в сравнении с теоретически рассчитанной дифрактограммой MIL-100(Fe).

После определения оптимального состава гидроколлоидной композиции пленки с Ибупрофеном получали путем добавления его спиртового раствора в гелеобразующий раствор в количествах 1, 3 и 5% общей массы гидроколлоидов. Такие композитные пленки отличались наличием включений, нарушающих однородность гидроколлоидной матрицы (см. рис. 1). Данный факт можно объяснить гидрофобной природой Ибупрофена, низкая растворимость которого приводит к его кристаллизации на поверхности пленок по мере испарения воды в процессе сушки, что подтверждается данными сканирующей электронной микроскопии.

Данные порошковой рентгеновской дифракции для полученных композитных пленок (рис. 2) подтвердили наличие в них кристаллической фазы, соответствующей Ибупрофену. Кристаллизация активной фармацевтической субстанции на поверхности пленки недопустима, поскольку помимо неравномерного распределения и нарушения однородности матрицы она может привести к нежелательным эффектам на тканях, находящихся в длительном контакте с высококонцентрированной формой такой субстанции.

Во избежание кристаллизации Ибупрофена на поверхности композитных пленок нами было решено использовать биосовместимый МОКП MIL-100(Fe), обладающий низкой токсичностью и высокой пористостью, в качестве “контейнера” для адресной доставки активной фармацевтической субстанции. Ибупрофен был инкапсулирован в его поры путем вымачивания порошка заранее активированного MIL-100(Fe) при соотношении МОКП и активной фармацевтической субстанции 1 : 2. При этом МОКП сохранял свою кристаллическую структуру, о чем свидетельствовали данные рентгеновской дифракции (рис. 3) для порошков MIL-100(Fe) и MIL100(Fe)_IBU, которые совпадали с теоретически рассчитанными для чистого MIL-100(Fe). Наблюдаемое изменение соотношений интенсивностей дифракционных максимумов может быть связано с небольшим изменением межатомных расстояний и углов, что косвенно подтверждает инкапсуляцию Ибупрофена в поры выбранного МОКП.

Для количественной оценки полноты инкапсуляции Ибупрофена образец MIL-100(Fe)_IBU помещали в раствор избытка соляной кислоты до полного разрушения кристаллической структуры МОКП с помощью кислотного гидролиза. Далее водную фракцию экстрагировали хлористым метиленом, а после удаления органического растворителя сушкой при пониженном давлении до постоянной массы определяли массу активной фармацевтической субстанции. Важно, что остальные продукты гидролиза MIL100(Fe) соляной кислотой: FeCl_3 (хлорид железа(III)) и тримезиновая кислота — не растворимы в хлористом метиле. Содержание лекарственного средства в МОКП составило 10 масс. %.

Полученные композитные пленки, содержащие MIL-100(Fe)_IBU, отличались высокой прозрачностью, эластичностью и равномерным распределением частиц МОКП, придающим пленкам коричневый оттенок (см. рис. 1). Дан-

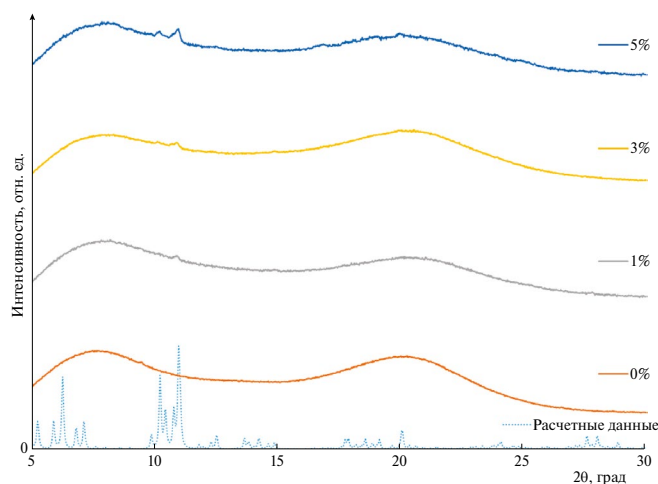


Рис. 4. Данные порошковой рентгеновской дифракции для образцов композитных пленок на основе MIL-100(Fe)_IBU, добавленного в количествах 1, 3 и 5% общей массы гидроколлоидов, в сравнении с теоретически рассчитанной дифрактограммой MIL-100(Fe).

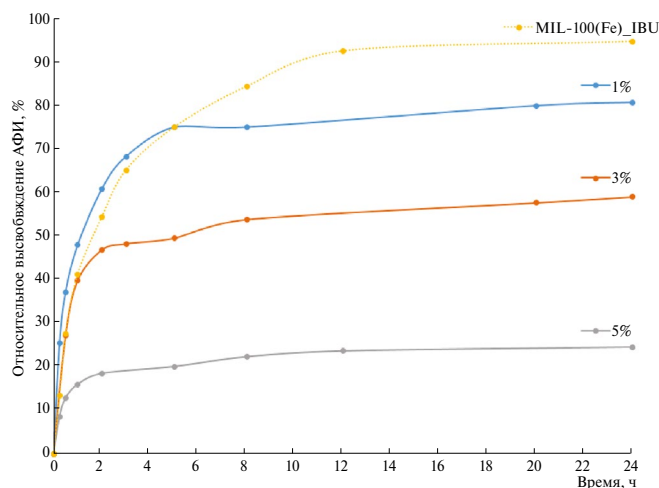


Рис. 5. Профили высвобождения Ибупрофена из образцов порошка MIL100(Fe)_IBU и пленок, содержащих MIL-100(Fe)_IBU.

ные порошковой рентгеновской дифракции для образцов пленок (рис. 4) показали наличие кристаллической фазы, соответствующей MIL-100(Fe). Низкая интенсивность максимумов кристаллической фазы на фоне аморфного гало гидроколлоидной матрицы предположительно вызвана низкой концентрацией частиц МОКП, распределенных в объеме пленок.

Для оценки времени полного высвобождения Ибупрофена из пор МОКП образец порошка MIL-100(Fe)_IBU помещали в фосфатно-солевой буфер (рН 7.4) и выдерживали при орбитальном перемешивании (80 об/мин) при температуре 37°C в течение 24 ч. В определенные промежутки

времени маточный раствор, содержащий высвобожденные молекулы активной фармацевтической субстанции, отбирали и заменяли таким же объемом свежего буфера. Масс-спектрометрическое определение количества Ибупрофена в пробах проводили после разделения компонентов маточного раствора с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии. Аналогичным образом оценивали скорость высвобождения Ибупрофена из пленок, содержащих MIL-100(Fe)_IBU. Практически полное его высвобождение из пор МОКП наблюдалось через 24 ч проведения эксперимента, при этом растворение более 50% активной фармацевтической субстанции происходило в первые 2 ч (рис. 5).

Введение MIL-100(Fe)_IBU в состав композитных пленок заметно снизило эффективность высвобождения Ибупрофена в раствор благодаря уменьшению площади поверхности частиц МОКП, находящихся в прямом контакте с буфером. В данном случае скорость высвобождения активной фармацевтической субстанции определялась двумя этапами: диффузия Ибупрофена из пор МОКП в объем геля и диффузия Ибупрофена из объема геля в раствор.

Профили растворения Ибупрофена из образцов пленок имеют схожий характер, на котором можно условно выделить два участка. Первый участок быстрого высвобождения, по-видимому, соответствует диффузии активной фармацевтической субстанции из пор частиц МОКП, находящихся на поверхности пленок, а медленное увеличение концентрации Ибупрофена после 2–3 ч определяется диффузией активной фармацевтической субстанции из объема геля.

Таким образом, нами получены биосовместимые пленочные материалы на основе гидроколлоидной матрицы из смеси желатина, пектина и каппа-каррагинана, содержащие частицы МОКП MIL-100(Fe) с внедренной в его поры модельной активной фармацевтической субстанцией – Ибупрофеном. Оцененная в ходе модельных экспериментов в симулированных биологических условиях скорость высвобождения Ибупрофена из полученных пленок, которая оказалась заметно ниже наблюдавшейся в отсутствие МОКП, указывает на возможность применения композитных материалов на основе гидроколлоидов и МОКП с инкапсулированными гидрофобными активными фармацевтическими субстанциями в качестве лекарственной формы для медленного высвобождения лекарств.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

БЛАГОДАРНОСТИ

Элементный анализ определяли с использованием оборудования Центра исследования строения молекул ИНЭОС РАН при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (госзадание № 075-03-2023-642).

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 20-73-10200).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Abebe A., Akseli I., Sprockel O. et al. // *Int. J. Pharm.* 2014. V. 461. № 1. P. 549.
2. Roshan K., Keerthy H.S. // *Asian J. Pharm. Res. Dev.* 2021. V. 9. № 3. P. 66.
3. Markovic M.D., Panic V.V., Seslija S.I. et al. // *Polym. Eng. Sci.* 2020. V. 60. № 8. P. 2008.
4. Mathieu D., Linke J.-C., Wattel F. // *Handbook on Hyperbaric Medicine* / Ed. Mathieu D. Dordrecht: Springer Netherlands, 2006. P. 401.

5. Kadajji V.G., Betageri G. V. // *Polymers*. 2011. V. 3. № 4. P. 1972.
6. Zhao J., Wei F., Xu W. et al. // *Appl. Surf. Sci.* 2020. V. 510. P. 145418.
7. Пак А.М., Захарченко Е.Н., Корлюков А.А. et al. // *Кооп. химия*. 2022. V. 48. № 4. P. 200.
8. Pak A.M., Zakharchenko E. N., Korlyukov A. A. et al. // *Russ. J. Coord. Chem.* 2022. V. 48. № 4. P. 195.
9. Kirchon A., Feng L., Drake H. F. et al. // *Chem. Soc. Rev. The Royal Society of Chemistry*. 2018. V. 47. № 23. P. 8611.
10. Chen L., Zhang X., Cheng X. et al. // *Nanoscale Adv. RSC*. 2020. V. 2. № 7. P. 2628.
11. Shekhah O., Liu J., Fischer R. A. et al. // *Chem. Soc. Rev. The Royal Society of Chemistry*. 2011. V. 40. № 2. P. 1081.
12. Gangu K.K., Maddila S., Mukkamala S.B. et al. // *Inorganica Chim. Acta*. 2016. V. 446. P. 61.
13. Quijia C.R., Lima C., Silva C. et al. // *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 2021. V. 61. P. 102217.
14. Canioni R., Roch-Marchal C., Sécheresse F. et al. // *J. Mater. Chem.* 2011. V. 21. № 4. P. 1226.
15. Zhong G., Liu D., Zhang J. // *Cryst. Growth Des.* 2018. V. 18. № 12. P. 7730.
16. Guesh K., Caiuby C.A.D., Mayoral Á. et al. // *Cryst. Growth Des.* 2017. V. 17. № 4. P. 1806.
17. Farris S., Schaich K. M., Liu L. et al. // *Food Hydrocoll.* 2011. V. 25. № 1. P. 61.

Delayed Drug Release Films Based on MIL-100(Fe) Metal-Organic Framework

A. M. Pak^{1,2}, T. N. Vol'khina³, Yu. V. Nelyubina^{1,2}, and V. V. Novikov^{2,*}

¹Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

²Moscow Institute of Physics and Technology (National Research University), Moscow, Russia

³Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russia

*e-mail: novikov84@gmail.com

Biocompatible metal-organic framework MIL-100(Fe) was used as a container for a model hydrophobic active pharmaceutical ingredient, ibuprofen, in composite films based on gelatin, pectin, and kappacarrageenan. According to powder X-ray diffraction and scanning electron microscopy data, the metal-organic framework retained the crystal structure and its particles were uniformly distributed throughout the hydrocolloid matrix. Testing of the obtained film materials under simulated biological conditions using chromatography – mass spectrometry analysis showed that they are applicable as a dosage form for slow release of active pharmaceutical ingredients.

Keywords: targeted delivery, active pharmaceutical ingredients, biocompatible materials, hydrocolloids, metal-organic frameworks, films

REFERENCES

1. Abebe A., Akseli I., Sprockel O. et al. // *Int. J. Pharm.* 2014. V. 461. № 1. P. 549.
2. Roshan K., Keerthy H.S. // *Asian J. Pharm. Res. Dev.* 2021. V. 9. № 3. P. 66.
3. Markovic M.D., Panic V.V., Seslija S.I. et al. // *Polym. Eng. Sci.* 2020. V. 60. № 8. P. 2008.
4. Mathieu D., Linke J.-C., Wattel F. // *Handbook on Hyperbaric Medicine* / Ed. Mathieu D. Dordrecht: 2021. V. 9. № 3. P. 66.

- Springer Netherlands, 2006. P. 401.
5. *Kadajji V.G., Betageri G. V.* // *Polymers*. 2011. V. 3. № 4. P. 1972.
 6. *Zhao J., Wei F., Xu W. et al.* // *Appl. Surf. Sci.* 2020. V. 510. P. 145418.
 7. *Pak A.M., Zakharchenko E. N., Korlyukov A. A. et al.* // *Russ. J. Coord. Chem.* 2022. V. 48. № 4. P. 200.
 8. *Pak A.M., Zakharchenko E. N., Korlyukov A. A. et al.* // *Russ. J. Coord. Chem.* 2022. V. 48. № 4. P. 195.
 9. *Kirchon A., Feng L., Drake H. F. et al.* // *Chem. Soc. Rev.* The Royal Society of Chemistry. 2018. V. 47. № 23. P. 8611.
 10. *Chen L., Zhang X., Cheng X. et al.* // *Nanoscale Adv.* RSC. 2020. V. 2. № 7. P. 2628.
 11. *Shekhah O., Liu J., Fischer R. A. et al.* // *Chem. Soc. Rev.* The Royal Society of Chemistry. 2011. V. 40. № 2. P. 1081.
 12. *Gangu K.K., Maddila S., Mukkamala S. B. et al.* // *Inorganica Chim. Acta*. 2016. V. 446. P. 61.
 13. *Quijia C.R., Lima C., Silva C. et al.* // *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 2021. V. 61. P. 102217.
 14. *Canioni R., Roch-Marchal C., Sécheresse F. et al.* // *J. Mater. Chem.* 2011. V. 21. № 4. P. 1226.
 15. *Zhong G., Liu D., Zhang J.* // *Cryst. Growth Des.* 2018. V. 18. № 12. P. 7730.
 16. *Guesh K., Caiuby C. A. D., Mayoral Á. et al.* // *Cryst. Growth Des.* 2017. V. 17. № 4. P. 1806.
 17. *Farris S., Schaich K. M., Liu L. et al.* // *Food Hydrocoll.* 2011. V. 25. № 1. P. 61.