

**4.3.5 – БИОТЕХНОЛОГИЯ ПРОДУКТОВ ПИТАНИЯ
И БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ
(БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ. ТЕХНИЧЕСКИЕ НАУКИ)**

DOI 10.53980/24131997_2026_2_49

И.С. Черепанов, канд. хим. наук, доц., e-mail: cherchem@mail.ru

Д.Н. Яковлев, студент, e-mail: yakovden44@mail.ru

Удмуртский государственный университет, г. Ижевск

УДК 664.144

**ПОЛУЧЕНИЕ КОМПЛЕКСНЫХ ДОБОВОК НА ОСНОВЕ D-МАННИТА (E 421)
ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ БИОДОСТУПНОСТИ АЗОТИСТЫХ ОСНОВАНИЙ**

В настоящее время одним из наиболее важных направлений индустрии пищевых добавок и лекарственных форм является получение комплексных добавок на основе биологически активных компонентов. Одним из важнейших параметров подобных систем является повышенная скорость высвобождения БАВ в растворах, что определяет высокую биодоступность действующего вещества. В настоящей работе представлены результаты исследований по синтезу, идентификации и изучению динамики растворения молекулярного комплекса D-маннита (E 421) с аденином. Синтез осуществляли с применением частично депротонированной формы аденина (гидросульфата адениния-аденина), полученного предварительно. Исследование строения комплекса показало участие свободной аминогруппы в связывании со вторичными гидроксильными группами маннита посредством водородных связей, вероятно, с частичным переносом протона гидроксогрупп. Изучение динамики растворения комплекса в сравнении с аденином показывает заметное увеличение высвобождения азотистого основания в первом случае, что, вероятно, обусловлено модифицированием сравнительно гидрофобной структуры аденина гидрофильными молекулами D-маннита.

Ключевые слова: аденин, маннит, молекулярный комплекс, синтез, структурно-групповой состав, спектроскопия, растворение, биодоступность.

I.S. Cherepanov, Cand. Sc. Chemistry, Assoc. Prof.

D.N. Yakovlev, student

Udmurt State University, Izhevsk

**SYNTHESIS OF COMPLEX D-MANNITOL (E 421)-BASED ADDITIVES
TO INCREASE BIOAVAILABILITY OF NITROGENOUS BASES**

Currently, one of the most important areas of food supplement and drug form industries is the production of complex additives based on biologically active components. One of the most important parameters of such systems is increased rate of bioactive substance release in solutions, which determines high bioavailability of active substance. The paper presents research results of synthesis, identification, and study of dissolution dynamics of D-mannitol (E 421) molecular complex with adenine. The synthesis was carried out using a partially deprotonated form of adenine (adeninium-adenine hydrosulphate), which had been obtained previously. The complex structure study showed participation of free amino group in binding to secondary hydroxyl groups of mannitol via hydrogen bonds, probably with partial proton transfer of hydroxyl groups. The study of complex dissolution dynamics in comparison with adenine shows a noticeable increase in release of nitrogenous base in the first case, which is probably due to modification of relatively hydrophobic adenine structure by D-mannitol hydrophilic molecules.

Keywords: adenine, mannitol, molecular complex, synthesis, structural group composition, spectroscopy, dissolution, bioavailability.

Введение

Широкое распространение молекулярных комплексов как композитных составов в настоящее время получило благодаря таким важным свойствам, как повышение биодоступности и стабильности и улучшение показателей растворимости. Наиболее структурно, соответ-

ствующими компонентами для синтеза молекулярных комплексов являются полифункциональные органические соединения, одними из которых являются многоатомные спирты, в частности, *D*-маннит [1] – инъекционный медицинский препарат, пищевой диспергатор и низкокалорийный подсластитель – добавка *E 421*. Последнее обуславливает активное исследование молекулярных комплексов маннита как ценных продуктов для пищевой и фармацевтической промышленности.

Поведение *D*-маннита в присутствии азотистых оснований пуринового ряда в последнее десятилетие является предметом всестороннего изучения. В частности, авторами [2] исследована сокристаллизация *D*-маннита с теофиллином для разработки потенциально биоактивной фармсубстанции (ингаляционный препарат), при этом показано, что совместное диспергирование компонентов приводит к образованию гомогенной лекарственной формы. Для пищевых систем важным аспектом является изучение поведения компонентов в дисперсных системах; исследования в растворах, содержащих *D*-маннит и нуклеиновые кислоты, показали [3], что взаимодействие реализуется посредством образования водородных связей между ОН-группами полиола и N-центрами азотистых оснований. Детализация строения продуктов конъюгации выполняется методами термического анализа и молекулярной спектроскопии [4].

Еще одной общей проблемой технологии биологически активных веществ в литературе упоминается изучение химии криопротекторов и составов криоконсервации [5], определенное практическое значение в разработке которых также имеет система «*D*-маннит – аденин». В последнем случае важным моментом является возможность протекания быстрых равновесий в растворах азотсодержащих веществ, а также наличие нескольких реакционных центров, в том числе стереоизомерных [6]. В этом случае преимущество может иметь гетерогенный синтез молекулярных комплексов в неводных средах [2], который, кроме того, обеспечивает сохранение структурной модификации компонентов в случае проявления полиморфизма.

В связи с этим основной проблемой исследований структурообразования в описанных выше системах является возможность присутствия в растворах различных по степени протонирования форм аденина [7]. Такими соединениями могут быть солеобразные производные, содержащие в качестве катиона комплексную частицу, включающую как протонированную, так и депротонированную форму аденина [8]; подобные вещества достаточно хорошо изучены, в частности, описаны методы их синтеза [9]. Проведение синтеза с использованием подобного реагента позволит реализовать конкуренцию реакционных центров аденина и сделать выводы относительно структуры полученных комплексов и общих закономерностей поведения системы.

Цель работы – получение и исследование строения комплексной добавки в двойной системе *D*-маннит – аденин, потенциально активной в отношении повышенной динамики растворения, обеспечивающей высокую скорость высвобождения азотистого основания.

Материалы и методы исследования

Получение частично депротонированной формы аденина (адениний-аденин гидросульфата, Ade) проводили путем перемешивания водного раствора, содержащего 0,05 г аденина сернокислого (AdeH) и карбоната натрия при температуре 25 ± 2 °С до окончания выделения CO₂. Осадок отфильтровывали, после чего промывали водой и высушивали в эксикаторе в течение нескольких дней (выход: 0,03 г).

Для синтеза молекулярного комплекса в спиртовой среде [2] в 20 см³ этанола (96 %, Merck) вносили по 0,001 моль аденина (Ade) и *D*-маннита (Man) (ч.д.а.), после чего смесь при непрерывном перемешивании нагревали в колбах с обратным холодильником с использованием модуля роторного испарителя ИР-1МЗ в течение полутора часов при температуре 40 °С, поддерживая равномерное нагревание. По окончании синтеза избыток растворителя удаляли, твердую фазу высушивали в эксикаторе (выход: 0,03 г).

Колебательные спектры выделенных твердых фаз регистрировали на ИК-Фурье спектрометре ФСМ-2201 (ООО «Инфраспек», СПб., Россия) в интервале волновых чисел

4000–400 см^{-1} с разрешением по волновому числу 4 см^{-1} при 40 сканах в таблетках KBr (1:250), полученные спектры обрабатывали в программе FSpec 4.2.0.9 [10].

Эксперименты по растворению синтезированного молекулярного комплекса в сравнении с аденин-сульфатом проводили согласно [11], процессы проводили с пробами твердых фаз массой 10 мг при температуре 25 ± 2 °C при непрерывном перемешивании (100 об/мин) в 90 см^3 дистиллированной воды. Контролировали оптическую плотность ($l = 1$ см) при длине волны 260 нм (спектрофотометр СФ-2000, ОКБ «Спектр», СПб., Россия) отбором проб через 15, 30 и 45 мин после начала эксперимента, для чего отбирали пробы 10 см^3 (восполняя отобранный объем чистым растворителем), по значениям которой определяли процент высвобожденного при растворении азотистого основания.

Результаты исследования и их обсуждение

Первым этапом работы являлся синтез и идентификация производного аденина, в составе которого присутствуют протонированная и депротонированная формы последнего, в частности гидросульфата адениния-аденина (Ade).

Присоединение протона к молекуле аденина может происходить по нескольким реакционным центрам, наиболее вероятным молекулярным центром присоединения протона является N1-атом пиримидинового кольца [12, 13], что подтверждается наличием полосы 1190 см^{-1} в спектре сульфата аденина (рис. 1, табл. 1), характерной, по литературным данным, для протонированной формы [12]. Как следствие, сигнал 1700 см^{-1} в спектре AdeH-формы может быть отнесен к характерной для = N₁-H-таутомера имино-форме $\text{C} = \text{NH}_2^+$ ($\text{vC}_6 = \text{NH}_2$).

Таблица 1

Отнесения полос в колебательных спектрах исследуемых компонентов [1, 12, 13]

Ade		AdeH		Man	
ν , см^{-1}	Отнесение	ν , см^{-1}	Отнесение	ν , см^{-1}	Отнесение
1709	$\text{vC}=\text{NH}^+$, δ_{NH_2}	1700	$\text{vC}_6=\text{NH}_2$	1630	$\delta_{\text{НОН}}$
1670	$\delta^{\text{s}}\text{NH}_2$ (in plane)	—	—	1418	$\delta_{\text{C}_2\text{-OH}}$
1607	$\text{vC}=\text{N}$, $\text{vC}=\text{C}$	1612	$\text{vC}=\text{N}$, $\text{vC}=\text{C}$	1283	δ_{HCO} , τ_{CH_2}
1510	$\delta_{\text{C-N}_9\text{-H}}$	1574	$\text{vC}=\text{N}$, $\text{vC}=\text{C}$, δ_{CH}	1260	δ_{HCO}
1474	$\text{vC}=\text{C}$, δ_{CH}	1476	$\text{vC}=\text{C}$, δ_{CH}	1211	δ_{HCO}
1418	$\text{vN}=\text{CH}$, $\delta_{\text{N}_9\text{H}}$	1425	$\text{vN}=\text{CH}$, $\delta_{\text{N}_9\text{H}}$	1082	vCC , $\text{vC}_2\text{-O}$
1335	vC-N	1344	vC-N	1020	$\text{vC}_1\text{-O}$
1310	vC-N , vC-NH_2	1315	vC-N , δ_{NH} имид	960	$\delta^{\text{as}}\text{CCO}$
1248	vC-N , $\delta^{\text{as}}\text{NH}_2$	1225	vC-N	930	$\delta^{\text{s}}\text{CCO}$
—	—	1190	δ_{NH} пиримидин	883	vCC
1120*	δ_{NC} , δ_{CH}	1130*	δ_{NC} , δ_{CH}	864	δ_{CC}
1026	$\delta_{\text{C-N-C}}$, ρ_{NH_2}	1026	$\delta_{\text{C-N-C}}$, ρ_{NH_2}	785	τ_{HCC}
974	vC-C	974	vC-C	704	$\tau_{\text{НОС}}$
940	$\delta_{\text{N-C=N}}$	955	$\delta_{\text{N-C=N}}$	630	$\tau_{\text{НОС}}$
912	vC-C , $\gamma_{\text{N}_9\text{-H}}$	900	vC-C , $\gamma_{\text{N}_9\text{-H}}$	586	$\gamma_{\text{ОСС}}$, $\delta_{\text{ОСС}}$
797	$\gamma_{\text{C}_6\text{-цикл}}$	802	$\gamma_{\text{C}_6\text{-цикл}}$	515	$\tau_{\text{НОСС}}$
642	ρ_{CH}	777	τ_{C_6} , τ_{C_5} (цикл)	—	—

*маскируются поглощением сульфатов

Добавление к раствору сульфата аденина рассчитанного количества карбоната натрия приводило к образованию производного, характеризующегося в спектре твердой фазы наличием полосы 1670 см^{-1} ($\delta^{\text{s}}\text{NH}_2$), характерной для депротонированной $\text{NH}_2(\text{C}_6)$ -группы, а также сигналом 1709 см^{-1} , относимым, вероятно, к сложным колебаниям иминиевого $\text{C}=\text{NH}^+$ -фрагмента пиримидинового цикла и $\text{C}_6\text{-NH}_2$ -молекулярной группы:

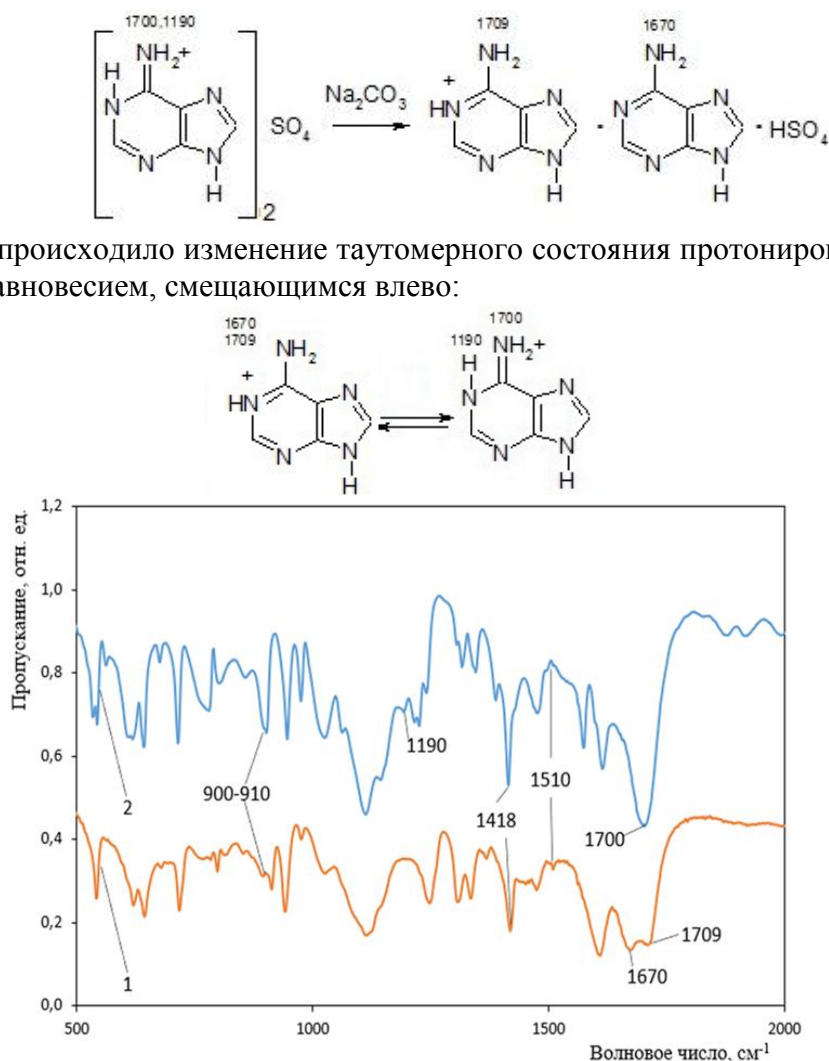


Рисунок 1 – Колебательные спектры сульфата аденина и гидросульфата адениния-аденина:
1 – Ade; 2 – AdeH

Таким образом, полученный продукт являлся гидросульфатом адениния-аденина, аналогичная структура в форме перхлората была ранее описана авторами [8]. Другие характеристические сигналы в спектрах обоих типов структур отвечали 9-Н-форме (полосы 1510, 1418-1425, 900-910 см⁻¹) имидазольного фрагмента аденина [12, 13], что соответствовало максимальной основности N₉-центра.

Вторым этапом работы являлся синтез молекулярного комплекса в системе Ade – Man, строение которого подтверждалось сопоставлением колебательных спектров исходных компонентов и полученного продукта (рис. 2).

Анализ данных таблицы 1 в совокупности с рисунком 2 показал участие аминогруппы депротонированной формы аденина в конъюгации с маннитом: полосы 1709 и 1670 см⁻¹ в спектре Ade нивелировался и в спектре комплекса регистрировался сигнал 1695 см⁻¹. Можно предположить, что высокочастотное смещение 1670→1695 см⁻¹ отвечало частичному переносу атома водорода ОН-групп маннита на атом азота NH₂-группы посредством образования прочной Н-связи [14, 15]. Дополнительная интенсивность полосе 1190 см⁻¹ в спектре комплекса также придается, вероятно, образованием Н···NH₂ и =N-H пиримидинового цикла; кроме того, данный эффект был характерен для межмолекулярно-связанных углеводных спиртов [16]. С другой стороны, наблюдается подавление интенсивных полос валентных С-О-колебаний маннита (1082 и отчасти 1020 см⁻¹) вторичных и первичных ОН-групп, что обычно бывает при комплексообразовании молекул полиолов [16]. Менее определенным является ответ на вопрос

относительно природы ОН-групп маннита, участвующих в образовании комплексов с аденином; наиболее вероятным представляется участие вторичных ОН-групп, о чем свидетельствуют:

- практически полное подавление интенсивности полосы 1082 см^{-1} , относимой к $\nu_{\text{C2-O}}$ маннита (табл. 1), тогда как полоса 1020 см^{-1} ($\nu_{\text{C1-O}}$), несколько смещаясь к значениям 1024 см^{-1} , остается достаточно интенсивной; данный эффект, вероятно, характерен для всего класса многоатомных спиртов при их конъюгации с азотсодержащими производными [17];

- интенсивная полоса 1283 см^{-1} в спектре маннита, относимая к крутильным колебаниям CH_2 , претерпевает высокочастотное смещение к значениям 1314 см^{-1} , свидетельствующее об отсутствии комплексообразования с участием CH_2OH [18], при этом авторами [19] показано, что описанное смещение полос CH_2 отвечает образованию внутримолекулярных Н-связей.

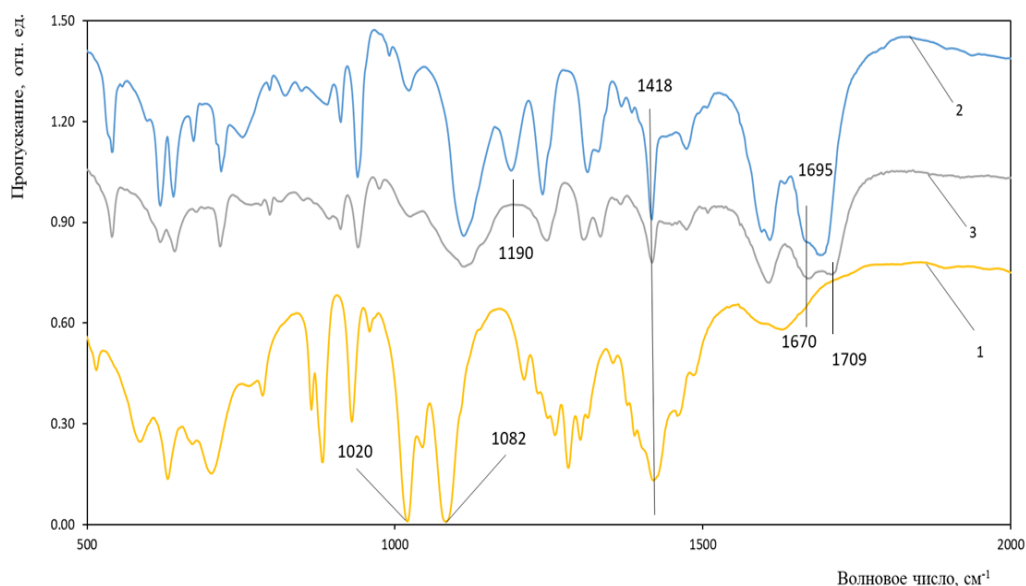
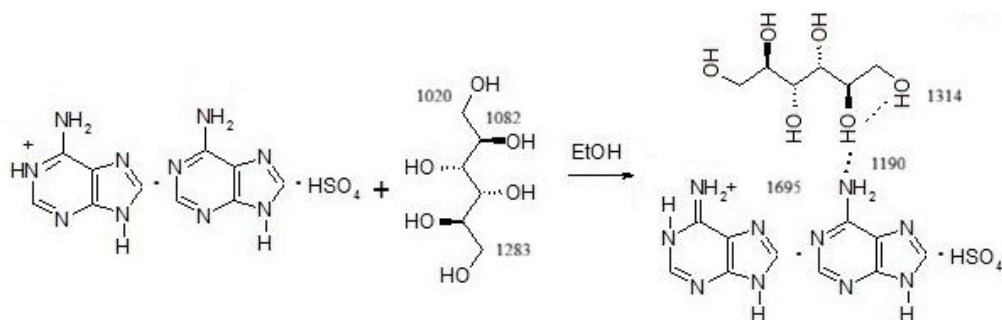


Рисунок 2 – Колебательные спектры исходных компонентов и продукта синтеза:
1 – Man; 2 – Man-Ade; 3 – Ade

Таким образом, схема образования молекулярного комплекса в исследуемой системе может быть представлена в следующем виде:



Следует отметить, что предложенный подход, основанный на осаждении молекулярного комплекса из этанольной среды, имел определенные преимущества перед описанными в литературе методами, в том числе основанными на термических подходах [11, 16], которые могут приводить к более глубокому структурообразованию.

Третьим этапом настоящего исследования являлось изучение растворимости полученного комплекса в сопоставлении с сульфатом аденина [11]: результаты тестов на растворение свидетельствовали о свойствах препаратов, влияющих на их биодоступность.

Электронные спектры полностью протонированной и частично депротонированной форм аденина представлены на рисунке 3; поглощение обеих форм при 250–260 нм ($\pi \rightarrow \pi^*$ -переход) было практически одинаково, что дало возможность сравнивать количество перешедшего в раствор вещества при растворении твердой фазы по значениям A_{260} .

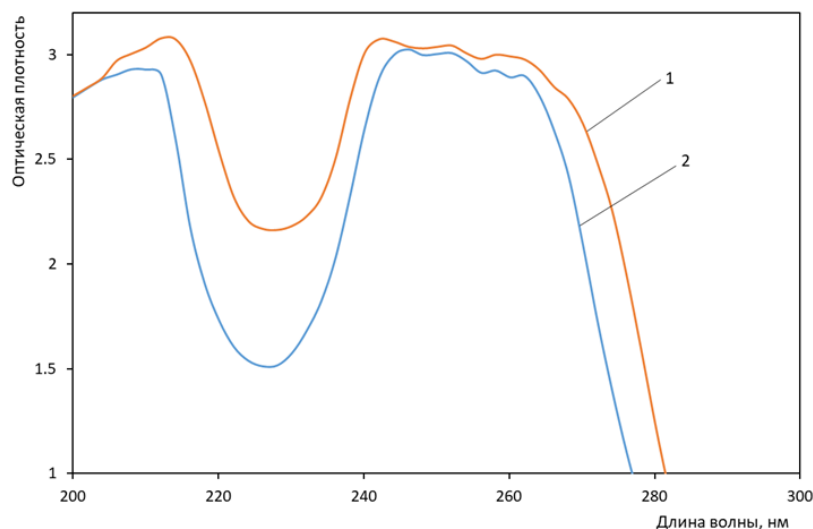


Рисунок 3 – Электронные спектры субстанций различных форм аденина:
1 – AdeH; 2 – Ade (0,01%-ные водные растворы)

Данные по динамике растворения AdeH и Ade-Man представлены в таблице 2.

Таблица 2

Динамика (%) высвобождения аденина из твердых фаз AdeH и Man-Ade
при растворении в течение заданного времени

Твердая фаза	15 мин	30 мин	45 мин
AdeH	2,2	4,7	12,6
Man-Ade	4,8	6,9	15,9

Анализ данных таблицы 2 показал достаточное превышение показателей высвобождения при растворении комплекса, что может быть обусловлено модифицированием сравнительно гидрофобной структуры аденина гидрофильными молекулами *D*-маннита [11].

Полученные данные перспективны при изучении функционализации *D*-маннитом содержащих фрагменты азотистых оснований нуклеиновых кислот [3], которые демонстрируют противовирусную активность в отношении широкого спектра штаммов. Актуальным представляется также исследование антиокислительных защитных функций [20], проявляемых маннитом в комплексах с азотсодержащими гетероциклами биополимеров в процессе защиты ферментов пищевых систем от инактивации [21].

Заключение

Результаты проведенных исследований позволяют сделать следующие выводы:

1. Выполнен синтез молекулярного комплекса *D*-маннита (*E* 421) с аденином с применением частично депротонированной формы аденина (гидросульфата адениния-аденина), полученного предварительно.

2. Исследование строения комплекса показало участие свободной аминогруппы в связывании со вторичными гидроксильными группами маннита посредством водородных связей, вероятно, с частичным переносом протона гидроксогрупп.

3. Выделение молекулярного комплекса из спиртового раствора предпочтительнее подходов, основанных на термических методах синтеза, поскольку позволяет избежать значительных структурных превращений как исходных компонентов, так и продукта их взаимодействия.

4. Изучение динамики растворения комплекса в сравнении с аденином показывает заметное увеличение высвобождения азотистого основания в первом случае, что, вероятно, обусловлено модифицированием сравнительно гидрофобной структуры аденина гидрофильными молекулами *D*-маннита.

Библиография

1. Moorthi P., Gunasekaran S., Swaminathan S. *et al.* Quantum chemical density functional theory studies on the molecular structure and vibrational spectra of mannitol // *Spectrochim. Acta Part A: Mol. Biomol. Spectroscopy*. – 2015. – N 2 (137). – P. 412–422.
2. Malamataru M., Somavarapu S., Kachrimanis K. *et al.* Preparation of theophylline inhalable micro-composite particles by wet milling and spray drying: The influence of mannitol as a co-milling agent // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2016. – N 2 (514). – P. 200–211.
3. Shchodryi V., Tkachuk Z. Spectroscopic studies of interaction between D-mannitol and polyribonucleotides // *Molecular Crystals and Liquid Crystals*. – 2018. – N 1 (671). – P. 183–190.
4. Stulzer H., Tagliari M., Cruz A. *et al.* Compatibility studies between piroxicam and pharmaceutical excipients used in solid dosage form // *Pharm. Chem. J.* – 2008. – N 4 (42). – P. 215–219.
5. Yang P., Zhou J., Kang Y. *et al.* Mannitol-adenine-phosphate: a novel solution for intraoperative blood salvage // *Transfusion*. – 2014. – N 10 (54). – P. 1146–1152.
6. Agatonovic-Kustrin S., Markovic N., Ginic-Markovic M. *et al.* Compatibility studies between mannitol and omeprazole sodium isomers // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. – 2008. – N 2 (48). – P. 356–360.
7. McHugh C., Erxleben A. Supramolecular structures and tautomerism of carboxylate salts of adenine and pharmaceutically relevant N⁶-substituted adenine // *J. Pharm. Sci.* – 2021. – N 5 (110). – P. 2254–2261.
8. Zelenak V., Vargova Z., Cisarova I. Adeninium perchlorate adenine dihydrate // *Acta Cryst. Section E*. – 2004. – N 4 (60). – P. 742–744.
9. Gotoh K., Ishikawa R., Ishida H. Bis (adeninium) chloranilate dihydrate // *Acta Cryst. Section E*. – 2007. – N 10 (63). – P. 4433.
10. Черепанов И.С., Тарасова Д.А., Егорова А.И. Оценка изменения структурно-группового состава продукта сопигментации L-аскорбиновой кислоты и D-глюкозы в условиях окислительного стресса // *Вестник ВСГУТУ*. – 2023. – № 4. – С. 25–32.
11. Zajc N., Obreza A., Bele M. *et al.* Physical properties and dissolution behavior of nifedipine/mannitol solid dispersions prepared by hot melt method // *Int. J. Pharm.* – 2005. – N 1 (291). – P. 51–58.
12. Bertoluzza A., Fagnano C., Tosi R. *et al.* Molecular interactions between electrophiles and nucleic acids. II. Raman and infrared spectra of adenine, adenine hydrochloride and the corresponding 1-methyl derivatives in relation to tautomerism and mutagenic phenomena of bases of nucleic acids // *J. Raman Spectroscopy*. – 1987. – N 1 (18). – P. 82–87.
13. Sonia C., Devi T., Karlo T. Spectroscopic and computational approach to study the interacting mechanism of drug-adenine complex // *Spectrosc. Lett.* – 2022. – N 9 (55). – P. 579–606.
14. Sharmhal A., Richu A., Singh H. *et al.* Physicochemical investigations on molecular interactions of adenine with aqueous D-glucose/D-maltose solvent media at varying temperatures and compositions // *J. Chem. Thermodynamics*. – 2025. – N 201. – Article 107399.
15. Benetoli L., Santana H., Zaia C. *et al.* Adsorption of nucleic acid bases on clays: an investigation using Langmuir and Freundlich isotherms and FT-IR spectroscopy // *Monatsh. Chem.* – 2008. – N 5 (139). – P. 753–761.

16. Bertol C., Cruz A., Stulzer H. *et al.* Thermal decomposition kinetics and compatibility studies of primaquine under isothermal and non-isothermal conditions // J. Term. Anal. Calorim. – 2010. – N 1 (102). – P. 187–192.
17. Arafa M., El-Gizawy S., Osman M. *et al.* Xylitol as a potential co-crystal co-former for enhancing dissolution rate of felodipine: preparation and evaluation of sublingual tablets // Pharm. Dev. Technol. – 2018. – N 5 (23). – P. 454–463.
18. Casanelli M., Norton I., Mills T. Interaction of mannitol and sucrose with gellan gum in freeze-dried gel systems // Food Biophysics. – 2018. – N 8 (13). – P. 1–12.
19. Sethu Raman M., Ponnuswamy V., Kolandaivel P. *et al.* Ultrasonic and computational study of intermolecular association through hydrogen bonding in aqueous solutions of D-mannitol // J. Mol. Liq. – 2007. – N 1 (135). – P. 46–52.
20. Доржиева В.В., Ханхалаева И.А., Битыева Э.Б. и др. Исследование качества и безопасности производства комбинированного мясoproducta с использованием барьерной технологии и принципов ХАССП // Вестник ВСГУТУ. – 2019. – № 4 (75). – С. 32–39.
21. Dai Y., Meng Q., Mu W. *et al.* Recent advances in the applications and biotechnological production of mannitol // Journal of Functional Foods. – 2017. – N 2 (36). – P. 404–409.

Bibliography

1. Moorthi P., Gunasekaran S., Swaminathan S. *et al.* Quantum chemical density functional theory studies on the molecular structure and vibrational spectra of mannitol // Spectrochimica Acta. Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy. – 2015. – N 2 (137). – P. 412–422.
2. Malamataru M., Somavarapu S., Kachrimanis K. *et al.* Preparation of theophylline inhalable micro-composite particles by wet milling and spray drying: The influence of mannitol as a co-milling agent // International Journal of Pharmaceutics. – 2016. – N 2 (514). – P. 200–211.
3. Shchodryi V., Tkachuk Z. Spectroscopic studies of interaction between D-mannitol and polyribonucleotides // Molecular Crystals and Liquid Crystals. – 2018. – N 1 (671). – P. 183–190.
4. Stulzer H., Tagliari M., Cruz A. *et al.* Compatibility studies between piroxicam and pharmaceutical excipients used in solid dosage form // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2008. – N 4 (42). – P. 215–219.
5. Yang P., Zhou J., Kang Y. *et al.* Mannitol-adenine-phosphate: a novel solution for intraoperative blood salvage // Transfusion. – 2014. – N 10 (54). – P. 1146–1152.
6. Agatonovic-Kustrin S., Markovic N., Ginic-Markovic M. *et al.* Compatibility studies between mannitol and omeprazole sodium isomers // Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. – 2008. – N 2 (48). – P. 356–360.
7. McHugh C., Erxleben A. Supramolecular structures and tautomerism of carboxylate salts of adenine and pharmaceutically relevant N⁶-substituted adenine // Journal of Pharmaceutical Science. – 2021. – N 5 (110). – P. 2254–2261.
8. Zelenak V., Vargova Z., Cisarova I. Adeninium perchlorate adenine dihydrate // Acta Crystallographica. Section E. – 2004. – N 4(60). – P. 742–744.
9. Gotoh K., Ishikawa R., Ishida H. Bis (adeninium) chloranilate dihydrate // Acta Crystallographica. Section E. – 2007. – N 10 (63). – P. 4433.
10. Cherepanov I.S., Tarasova D.A., Egorova A.I. Evaluation of the structural composition change of the co-pigmentation product of the L-ascorbic acid and D-glucose under oxidative stress // ESSUTM Bulletin. – 2023. – N 4. – P. 25–32.
11. Zajc N., Obreza A., Bele M. *et al.* Physical properties and dissolution behavior of nifedipine/mannitol solid dispersions prepared by hot melt method // International Journal of Pharmaceutics. – 2005. – N 1 (291). – P. 51–58.
12. Bertoluzza A., Fagnano C., Tosi R. *et al.* Molecular interactions between electrophiles and nucleic acids. II. Raman and infrared spectra of adenine, adenine hydrochloride and the corresponding 1-methyl derivatives in relation to tautomerism and mutagenic phenomena of bases of nucleic acids // Journal of Raman Spectroscopy. – 1987. – N 1 (18). – P. 82–87.
13. Sonia C., Devi T., Karlo T. Spectroscopic and computational approach to study the interacting mechanism of drug-adenine complex // Spectroscopy Letters. – 2022. – N 9 (55). – P. 579–606.

14. Sharmhal A., Richu A., Singh H. *et al.* Physicochemical investigations on molecular interactions of adenine with aqueous D-glucose/D-maltose solvent media at varying temperatures and compositions // *Journal of Chemical Thermodynamics*. – 2025. – N 201. – Article 107399.
15. Benetoli L., Santana H., Zaia C. *et al.* Adsorption of nucleic acid bases on clays: an investigation using Langmuir and Freundlich isotherms and FT-IR spectroscopy // *Chemical Monthly*. – 2008. – N 5 (139). – P. 753–761.
16. Bertol C., Cruz A., Stulzer H. *et al.* Thermal decomposition kinetics and compatibility studies of primaquine under isothermal and non-isothermal conditions // *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. – 2010. – N 1 (102). – P. 187–192.
17. Arafa M., El-Gizawy S., Osman M. *et al.* Xylitol as a potential co-crystal co-former for enhancing dissolution rate of felodipine: preparation and evaluation of sublingual tablets // *Pharmaceutical Development and Technology*. – 2018. – N 5 (23). – P. 454–463.
18. Casanelli M., Norton I., Mills T. Interaction of mannitol and sucrose with gellan gum in freeze-dried gel systems // *Food Biophysics*. – 2018. – N 8 (13). – P. 1–12.
19. Sethu Raman M., Ponnuswamy V., Kolandaivel P. *et al.* Ultrasonic and computational study of intermolecular association through hydrogen bonding in aqueous solutions of D-mannitol // *Journal of Molecular Liquids*. – 2007. – N 1 (135). – P. 46–52.
20. Dorzhieva V.V., Khankhalaeva I.A., Bitueva E.B. *et al.* Research of quality and safety of production of combined meat products using barrier technology and HACCP principles // *ESSUTM Bulletin*. – 2019. – N 4 (75). – P. 32–39.
21. Dai Y., Meng Q., Mu W. *et al.* Recent advances in the applications and biotechnological production of mannitol // *Journal of Functional Foods*. – 2017. – N 2 (36). – P. 404–409.