



РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
СИБИРСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ
ИНСТИТУТ ХИМИИ ТВЕРДОГО ТЕЛА И МЕХАНОХИМИИ

Ю.М. ЮХИН, Е.С. КОЛЕДОВА, О.А. ЛОГУТЕНКО

ВИСМУТ И ЕГО СОЕДИНЕНИЯ В МЕДИЦИНЕ

Москва
2022

УДК 546+615
ББК 2412+5257
Ю 94

Рецензенты:

Уваров Николай Фавстович
Заведующий лабораторией ионики твердого тела,
главный научный сотрудник ИХТТМ СО РАН (Института химии твердого тела
и механохимии Сибирского отделения Российской академии наук),
доктор химических наук

Ивановская Елена Алексеевна
Заведующая кафедрой фармацевтической химии ФГБОУ ВО НГМУ
(Новосибирского государственного медицинского университета),
доктор фармацевтических наук, профессор

Юхин Ю.М., Коледова Е.С., Логутенко О.А. «**Висмут и его соединения в медици-
не**» / М.: РАН, 2022. – с. 234, 85 ил.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
Глава 1. ПРИМЕНЕНИЕ ВИСМУТА И ЕГО СОЕДИНЕНИЙ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ	7
1.1. История применения висмута и его соединений в медицине	7
1.2. Лекарственные препараты на основе соединений висмута	15
1.2.1. Вяжущие, обволакивающие и антацидные средства	16
1.2.2. Противосифилитические препараты	37
1.2.3. Соединения висмута, перспективные для использования в медицине	39
1.3. Токсичность соединений висмута	49
Список литературы	53
Глава 2. СВОЙСТВА ВИСМУТА	70
2.1. Физико-химические свойства висмута	70
2.2. Состояние висмута в растворах	79
2.2.1. Гидролиз ионов висмута	79
2.2.2. Комплексообразование висмута в растворах	89
Список литературы	93
Глава 3. ПОЛУЧЕНИЕ ВИСМУТА И ЕГО СОЕДИНЕНИЙ ВЫСОКОЙ ЧИСТОТЫ	97
3.1. Получение растворов солей висмута	98
3.2. Гидролитическая очистка висмутсодержащих растворов с получением соединений висмута высокой чистоты	104
3.3. Нитраты висмута	110
3.3.1. Висмут азотнокислый пентаводный	111
3.3.2. Висмут азотнокислый основной	114
3.4. Цитраты висмута, их калиевые и аммонийные формы	124
3.4.1. Цитраты висмута	124
3.4.2. Аммоний-висмут цитраты	131
3.4.3. Калий-висмут цитраты	135
3.4.4. Висмут-калий-аммоний цитрат	139

3.5. Салицилаты висмута	143
3.6. Галлаты висмута	147
3.7. Трибромфенолят висмута	155
3.8. Тартраты висмута	162
3.9. Бийохинол	168
3.10. Карбонаты висмута	170
3.11. Бензоаты висмута	173
3.12. Основной сукцинат висмута	178
3.13. Основной фумарат висмута	181
3.14. Лактат висмута	184
3.15. Этилендиаминоацетаты висмута	186
3.16. Оксиды висмута	190
3.17. Висмут мелкокристаллический	198
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	209
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	230

ВВЕДЕНИЕ

Соединения висмута используются в медицине на протяжении более двухсот лет для лечения широкого спектра заболеваний как внутренних органов, ушей, глаз, кожи, так и инфекционных, паразитических, венерических. Сведения об используемых и перспективных для медицины соединениях висмута рассредоточены во многочисленных публикациях, в ряде случаев труднодоступных, что затрудняет их использование специалистами. В книге на основании анализа, систематизации и обобщения литературных данных представлено современное состояние указанной области науки и практики.

Мировое потребление висмута составляет 17–21 тыс. тонн в год. При этом порядка 77% висмута используется в виде соединений. В Государственном реестре лекарственных средств РФ в качестве фармацевтических субстанций зарегистрированы такие соединения, как висмута трикалия дицитрат, субнитрат, субгаллат, субсалицилат висмута, ксероформ, диэтилентриаминпентауксусной кислоты висмутдинатриевая соль. На основе висмутсодержащих фармацевтических субстанций в России зарегистрировано более 40 лекарственных препаратов, что говорит об актуальности проведения исследований в данной области.

Глава 1 включает в себя исторические сведения о применении соединений висмута в медицине, данные о лекарственных препаратах на основе соединений висмута, в том числе включённых в Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации. Представлена информация о вяжущих, обволакивающих и антацидных средствах, а также противосифилитических препаратах на основе соединений висмута. Указаны составы лекарственных средств, используемых как в России, так и за рубежом: висмута нитрата основного, препаратов Викалин, Викаир, Дерматол, Ксероформ, Бийохинол и Бисмоверол (Россия), а также Десмол (США), Де-Нол (Нидерланды) и Пилорид (Великобритания). Приведены сведения о соединениях висмута, перспективных для использования в медицине, а также данные о токсичности соединений висмута.

Глава 2 содержит обобщённую информацию о физико-химических свойствах висмута. Рассмотрено исходное состояние ионов металла в растворах, приведены константы образования гидроксокомплексов, константы гидролиза ионов висмута, константы равновесия реакции гидролиза полиядерных ионов висмута и константы устойчивости комплексов висмута с некоторыми неорганическими лигандами. Особое внимание уделено образованию полиядерных форм гидроксокомплексов висмута в хлорноокислых, а также азотнокислых растворах, обычно используемых при получении соединений висмута для медицины и входящих в состав осаждаемых соединений.

Глава 3 посвящена получению висмута и его соединений высокой чистоты, используемых и перспективных для применения в медицине. Представ-

лены данные по получению растворов солей висмута и гидролитической очистке висмутсодержащих азотнокислых растворов от примесных металлов. С использованием методов рентгенофазового и химического анализов, электронной микроскопии, ИК-спектроскопии, БЭТ, термогравиметрии детально рассмотрены вопросы получения висмута азотнокислого пятиводного, основных нитрата, салицилата, галлата, карбоната, сукцината и фумарата, цитратов висмута, висмут-калий-аммоний цитрата, трибромфенолята, тартратов, бензоатов, лактата, этилендиаминацетатов, оксидов висмута, бийохинола и металлического висмута, используемых в качестве субстанций для получения лекарственных средств.

Авторы искренне благодарят коллег из Института химии твердого тела и механохимии СО РАН, г. Новосибирск за плодотворное участие в исследованиях: Афонину Л.И., Бохонова Б.Б., Мищенко К.В., Тимакову Е.В., Найдено Н.М., Галузо А.Я.

Авторы надеются, что данная монография окажется полезной для научных и инженерно-технических работников, занимающихся получением висмута и его соединений высокой чистоты и применением их в медицинской практике, а также аспирантов и студентов, обучающихся по направлению «Неорганическая медицинская химия».

Глава 1

ПРИМЕНЕНИЕ ВИСМУТА И ЕГО СОЕДИНЕНИЙ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ

1.1. История применения висмута и его соединений в медицине

Висмут и его соединения были известны уже в средневековье. В период с 1450 по 1550 годы упоминание о висмуте встречается в научных работах Валентина, Парацельса, Агриколы. В трудах Георгия Агриколы (1529 г.), крупнейшего металлурга и минералога средневековья, имеются сведения о металлическом висмуте, его добыче и переработке. Филипп Ауреол Теофраст Бомбаст фон Гогенгейм, выдающийся алхимик и врач средневековья, известный под псевдонимом Парацельс (1493–1541 гг.), впервые ввёл в медицинскую практику несколько тяжёлых металлов, в том числе висмут. В 1753 году француз Клод Жоффруа высказал мнение, что висмут является самостоятельным химическим элементом, а не разновидностью сурьмы, свинца или олова, как полагали ранее, и в 1793 году немецкий химик Потт подтвердил эту точку зрения. К началу средневековья в Европе уже имелись сведения о специфических свойствах висмута. В XV веке Базиль Валентин уже называл его *wismut*, а Агрикола в конце XVI века называл висмут по латыни *bisemutum*. Однако происхождение этого слова точно не установлено. Одни считают, что в его основе лежат немецкие корни «*wis*» и «*mat*», которые переводятся как «белая масса», или «*wiese*» (луг) и «*mutton*» (разрабатывать рудник) – название рудников в окрестностях Шнееберга в Саксонии. По другой версии слово «висмут» не что иное, как арабское «би исмид», то есть «подобный сурьме». В 1819 году шведский химик Берцелиус впервые ввёл символ элемента *Bi* в химическую номенклатуру [1–4].

Висмут является относительно редким элементом, а среди элементов подгруппы азота – наименее распространённым, занимает 69-е место среди элементов в порядке уменьшения распространённости. По разным оценкам среднее содержание висмута в земной коре составляет от $9 \cdot 10^{-7}$ до $2 \cdot 10^{-5} \%$ [4–6]. По свойствам он схож со свинцом, сурьмой, оловом и селеном. Руды, содержащие более 1% висмута, встречаются редко, собственных промышленно-значимых месторождений он не образует, поэтому извлекается попутно при глубокой переработке полиметаллических руд – свинцово-цинковых, оловянных, медно-висмутовых и сульфидно-кассетеритовых с вольфрамом. Обзоры, посвящённые мировому рынку висмута, приведены в следующих отчётах: «Аналитический отчёт Discovery research group. Анализ рынка висмута в России» [7]; «Рынок висмута 2020, прогноз

2025» [8]; «Обзор рынка висмута в мире, СНГ и России» [9]. Общие запасы висмута оцениваются в 680 тысяч тонн. Мировое потребление висмута составляет 17–21 тыс. тонн в год [10]. В обзоре [11] приведены данные по производству висмута и его соединений на период 2016–2024 гг., из которого следует, что порядка 77% висмута используется в виде соединений и прогнозируется прирост его производства (рис. 1.1).

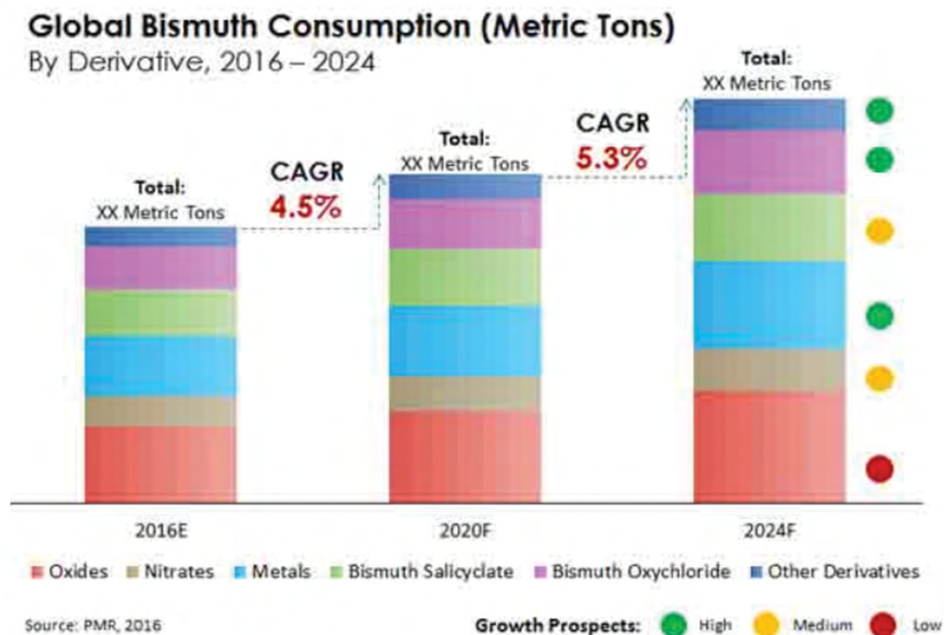


Рис. 1.1. Мировое потребление висмута [11]

Природный висмут состоит из одного изотопа (^{209}Bi), который ранее считался самым тяжёлым стабильным изотопом. Однако в настоящее время известно, что ^{209}Bi является альфа-радиоактивным с невероятно длинным периодом полураспада – $(1,9 \pm 0,2) \cdot 10^{19}$ лет [12], что делает его практически радиоактивно безвредным для человека. Радиоактивные висмут-212 (^{212}Bi) и висмут-213 (^{213}Bi), напротив, имеют очень короткие периоды полураспада (60,6 и 45,6 мин, соответственно), и могут использоваться в качестве радиоактивных компонентов в радиоактивных фармацевтических препаратах [13]. Способы получения радионуклидов висмут-212 и висмут-213 приведены в патентах РФ [14, 15].

Соединения висмута широко используются в медицине на протяжении более двухсот лет. Самое раннее упоминание о применении основного нитрата висмута в лечебных целях относится к средневековью. Впервые полный отчёт о лечении диспепсии основным нитратом висмута (*Magisterium Bismuti*) был представлен Луисом Одиером в 1786 году [16]. В конце XIX

века несколько новых соединений висмута были введены в медицинскую практику, в основном, для лечения желудочно-кишечных заболеваний и устранения диспепсических синдромов. Среди них были производные фенола, бромфенола, пирогаллола, нафтола и салициловой кислоты. Кроме того, нитрат висмута в комбинации с морфием входил в состав нюхательного порошка Ферриера для ингаляции при катаре носа [17]. Висмут и йодоформ широко использовались в качестве хирургических перевязочных материалов, благодаря их противомикробному и антибактериальному действию [18]. Соли висмута (в частности, основной нитрат висмута) были, возможно, самыми ранними рентгеноконтрастными агентами, прежде чем начали использовать сульфат бария [19].

Российский профессор Петерсен впервые начал применять висмут нитрат основной в качестве наружного средства для эффективного лечения венерических и кожных заболеваний. В 1884 г. в газете «Врач», № 16, он опубликовал статью «Основная азотнокислая окись висмута в качестве наружного средства при венерических и кожных болезнях» [20]. В 1889 году Балзер применил растворимые соли висмута в качестве противосифилитического средства [21]. В 1921 г. Сазерак и Левадити предложили использовать при лечении сифилиса препараты висмута. В России эти препараты продержались в терапии сифилиса с 1920-х до начала 1990-х годов. Наиболее популярными среди них были бисмутогви, бийохинол, бисмоверол, сольбис, биодамин, битиурол, пентабисмол. В настоящее время из номенклатуры лекарственных средств исключён препарат пентабисмол (водорастворимый препарат висмута в комплексе с солями карбоновых кислот, содержащий 47,9% висмута), разработанный в 1949 г. Н.М. Туркевичем. Данный препарат был впервые введён в сифилидологическую практику Г.С. Брансдорфом и выпуск препарата пентабисмол производился в 1960–1988 гг. на Львовском фармацевтическом заводе [22]. В номенклатуре лекарственных средств остались только бийохинол (взвесь йодвисмутата хинина в нейтрализованном персиковом масле), синтезированный в 1923 г. А.И. Зельбербергом, и бисмоверол (взвесь основной висмутовой соли моновисмутвинной кислоты в персиковом или оливковом масле), синтезированный в 1937 г. В.А. Измаильским. С 1943 г. в арсенал противосифилитических средств вошёл пенициллин. Первыми его применили Дж. Махоней, Д. Арнольд и А. Харрис, а в России – Н.С. Ведров и М.А. Розентул. Наиболее распространённой методикой лечения больных сифилисом является последовательное комбинированное применение препаратов пенициллина и висмута. Применение пенициллина сделало лечение однокурсовым, более безопасным и эффективным [23]. Подробно о применении висмутосодержащих препаратов в терапии больных сифилисом в России (XIX–XX вв.) рассмотрено в работах Завьялова [20, 24].

Особое распространение препараты висмута получили в Германии и Англии в XIX столетии. Их действие заключалось, с одной стороны, в унич-

тожении микроорганизмов, а с другой – в образовании защитной плёнки, препятствующей ретроинфузии ионов водорода. Исторически соли висмута использовались как сильное вяжущее средство для лечения язвенной болезни, и они не уступали в популярности антацидам [25]. Кроме того, различные комплексы висмута (тарtrat, основные нитрат, галлат, цитрат, карбонат и салицилат) активно применялись для лечения сифилиса, гипертонии, инфекций и кожных заболеваний, различного рода диарей (табл. 1.1) [26, 27]. К началу 20-го века препараты висмута стали широко использоваться по всему миру для лечения различных заболеваний, в том числе военных ранений, детской холеры и гастроэнтерита. Одним из наиболее известных лекарств на основе висмута в это время становится Пепто-Бисмол, который в настоящее время является самым широкодоступным в США средством для лечения заболеваний, связанных с расстройством желудка. Действующим веществом в этом препарате является субсалицилат висмута. Это лекарственное средство было впервые разработано и использовано в 1901 году в США для лечения «холеры младенческой», воспалительного расстройства, которое внезапно поражало младенцев, вызывая диарею, рвоту, а иногда смерть. Данный препарат продавался под названием «Bismosal: Mixture Cholera Infantum». Позднее его переименовали в Pepto-Bismol, который до сих пор используется при лечении гастрита и диспепсии у взрослых. Согласно «Глобальным практическим рекомендациям Всемирной Гастроэнтерологической Организации» среди сотен безрецептурных средств, позиционируемых как антидиарейные препараты, только у лоперамида и субсалицилата висмута имеются достоверные доказательства эффективности и безопасности (World Gastroenterology Organisation, 2012) [28].

Табл. 1.1. Применение препаратов висмута для лечения различных заболеваний [26, 27]

Заболевания	Описание
Заболевания внутренних органов	Желудочные расстройства, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, <i>Helicobacter pylori</i> (<i>H. pylori</i>), диарея путешественников (предупреждение), диспепсия, желудочно-кишечные заболевания; гипертензия (повышенное кровяное давление); водянка; красная волчанка; острая респираторная вирусная инфекция
Заболевания ушей	Воспаление среднего уха
Заболевания глаз	Кератоконъюнктивит, абсцесс роговицы
Заболевания кожи	Ожоги, экземы, бородавки и раны
Инфекционные заболевания	Малярия, герпес, опоясывающий лишай
Паразитические заболевания	Чесотка, энтеробиоз
Венерические заболевания	Сифилис, гонорея

Со второй половины XX века интерес к препаратам висмута резко снизился, что было обусловлено появлением антибиотиков, а также новых не-всасывающихся антацидов и антисекреторных препаратов, которые могли не только контролировать заживление язв, но и быстро устранять неприятные симптомы болезни. Однако, начиная с 90-х годов XX века, препараты висмута стали вновь широко использоваться в медицинской практике, что было связано с доказанной ролью бактерий *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), как основного этиологического фактора в развитии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. В 1983 г. австралийские врачи Уоррен и Маршалл впервые выделили этот микроорганизм из проб слизистой оболочки желудка, полученных от больных пептической язвой и гастритом. Они также были первыми, кому удалось культивировать этот микроорганизм на искусственных питательных средах [29]. Данные этих исследований были впервые опубликованы в журнале *The Lancet* в июне 1983 и 1984 гг. в виде двух отдельных статей [29, 30]. В статьях сообщалось о связи бактерий с гастритом, а также была описана выращенная Берри Маршаллом культура и установлена ее связь с язвенной болезнью. Уоррен и Маршалл высказали предположение, что язва желудка и гастрит у человека в большинстве случаев вызваны не стрессом или острой пищей, как считалось в то время, а инфицированием микроорганизмом *H. pylori* (рис. 1.2). Бактерия была сначала названа *Campylobacter pyloridis*, а в 1987 году переименована в *Campylobacter pylori*. Вскоре, в 1989 году, после того как анализ последовательностей ДНК этой бактерии показал, что в действительности она не принадлежит к роду *Campylobacter*, ее и близкие ей виды выделили в отдельный род – *Helicobacter*. *Helicobacter pylori* – это медленно растущая, грамотрицательная спиралевидная бактерия около 3 мкм в длину, диаметром около 0,5 мкм. Она обладает 4–6 жгутиками и способностью чрезвычайно быстро двигаться даже в густой слизи или агаре. Медицинское и научное сообщество не хотели признавать патогенетическую роль этой бактерии в развитии язв желудка, двенадцатиперстной кишки и гастритов, вследствие распространённого в то время убеждения, что никакой микроорганизм не в состоянии выжить сколько-нибудь длительное время в кислом содержимом желудка. Однако виды рода *Helicobacter* являются единственными известными на сегодняшний день микроорганизмами, способными длительно выживать в чрезвычайно кислом содержимом желудка и даже колонизировать его слизистую. После того, как были проведены дополнительные исследования, научное сообщество признало этиологическую роль этого микроба в развитии заболеваний желудка. В 2005 году первооткрыватели медицинского значения этой бактерии Робин Уоррен и Берри Маршалл были удостоены Нобелевской премии по медицине.

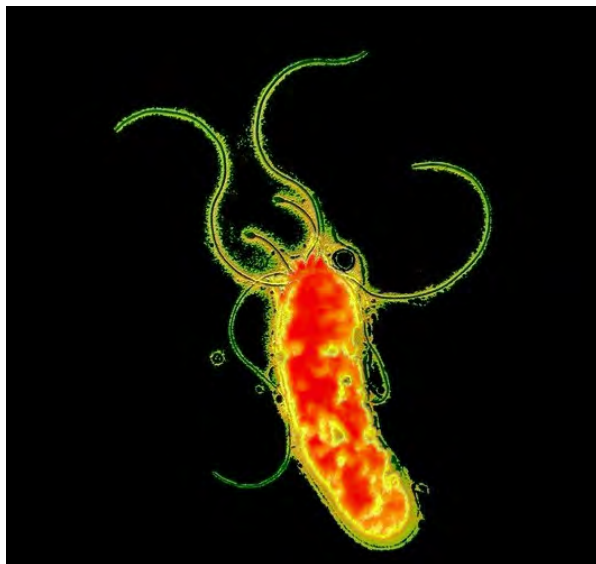


Рис. 1.2. Микрофотография бактерии *H. pylori*

Со временем *H. pylori* стали ассоциировать с диспепсией и раком желудка [31], а не так давно её стали связывать с возникновением сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, железодефицитной анемией, идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, аутоиммунных заболеваний и рака желчного пузыря [32]. По оценкам, около 50 процентов населения мира инфицированы *H. pylori*, однако у большинства из них не возникает никаких сопутствующих заболеваний [33].

В 1983 г. Маршалл открыл чувствительность *H. pylori in vitro* к висмуту, а затем и к метронидазолу. С 1996 года препараты висмута используются в качестве базисных в схемах лечения инфекции *H. pylori* при язвенной болезни. Несмотря на то, что за последнее время было предложено и апробировано много других лекарственных средств для лечения пептических язв, в том числе антибактериальных, с доказанной активностью в отношении *H. pylori*, и антисекреторных, устраняющих кислотно-пептическую агрессию на слизистую оболочку, препараты висмута до сих пор не утратили своей роли [34–37]. В настоящее время их преимущественно используют в качестве компонента терапии резерва («квадротерапии») и в альтернативных схемах антихеликобактерной терапии для лечения пептических язв [38, 39]. Терапией первой линии для эрадикации инфекции *H. pylori* является стандартная лекарственная тройная терапия: два антибиотика, такие, как кларитромицин, амоксициллин, тетрациклин или метронидазол, в дополнение к ингибитору протонной помпы (ИПП) [40]. Однако важно отметить, что инфекцию *H. pylori* становится всё труднее искоренить из-за лекарственной устойчивости, связанной с чрезмерным употреблением антибиотиков

или несоблюдением схем лечения [41]. Таким образом, висмутсодержащая квадротерапия всё чаще рекомендуется в качестве терапии первой линии [42], а добавление препарата висмута трикалия дицитрата в схемы лечения является одним из методов оптимизации, позволяющих значительно повысить эффективность эрадикационной терапии в отношении *H. pylori* [43]. Особенности хеликобактериоза и лечения заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*, подробно рассмотрены в монографиях Ивашкина, Исакова и Ханта с соавторами [39, 44, 45]. Данные по использованию соединений висмута в медицине приведены в обзорных статьях [46, 47]. Помимо гастропротекторных свойств и эффективности в лечении инфекции *H. pylori*, висмутсодержащие препараты также имеют широкое антимикробное, антилейшманиальное и противораковое действия [33].

Из обзора Брианда и Буффорда следует [47], что из неорганических соединений висмута в медицине используются оксид, гидроксид, основные карбонаты, средний и основные нитраты, трихлорид и оксохлорид, оксоиодид, а также алюминаты висмута. Оксохлорид висмута, например, продаётся в виде порошка Vigon[®], который находит применение в катетерах для диагностических и хирургических процедур благодаря своим рентгеноконтрастным свойствам, а оксонитрат висмута используется в качестве антисептика при операциях. В медицине также находят широкое применение комплексы висмута с карбоновыми и аминокарбоновыми кислотами: субгаллат, натрий галлат, оксоиодогаллат, тартрат, натрий тартрат, натрий калий тартрат, аммоний тартрат, лактат, малат, цитрат, натрий цитрат, оксалат, оксооксалат, нитрилотриацетат, натрий триглуколломат, этилендиаминтетраацетат [47].

Согласно обзору [48], в последнее время медицинское применение висмута было дополнительно расширено для потенциального лечения вирусных инфекций, микробных инфекций с множественной лекарственной устойчивостью, рака, а также визуализации, доставки лекарств и биозондирования. Показана уникальная антибактериальная активность висмута на примерах исследований, предпринятых в настоящее время для выяснения ключевых молекулярных механизмов действия против *H. pylori*, разработки новых соединений для лечения инфекций, вызванных другими микробами, а также важной роли, которую соединения висмута могут играть в качестве разрушителей резистентности. Авторами представлен отчёт о потенциальном терапевтическом применении висмута-213 в таргетной альфа-терапии, а также краткое изложение биомедицинских применений наночастиц и комплексов на основе висмута.

Начиная с 70-х годов прошлого века, два соединения висмута особенно широко применяются во всём мире – это основной салицилат висмута (BSS, Pepto-Bismol[®]; Procter & Gamble Co., Cincinnati, Ohio, USA) – для лечения диареи и диспепсии, а также коллоидный субцитрат висмута (CBS, De-Nol[®]; Gist-Brocades, Delft, The Netherlands, начало выпуска – 1976 г.) – для лечения язв желудка и двенадцатиперстной кишки. Висмута субсалицилат

во многих странах используется также для быстрого купирования изжоги, тошноты и диареи. Коллоидный субцитрат висмута нашёл применение при лечении заболеваний, ассоциированных с хеликобактерной инфекцией, а также в качестве плёнообразующего гастропротектора [49]. Этот препарат хорошо растворим в воде с образованием коллоидного раствора, в отличие от основных нитрата и салицилата висмута.

В работе [50] рассмотрена биоорганическая химия висмута и охарактеризованы структуры висмутовых противоязвенных средств – субсалицилата и цитрата висмута, а также взаимодействия Bi^{3+} с белками и ферментами, такими как трансферрин и лактоферрин, богатый гистидином белок Hrp и уреазы. Приведены данные о возможном механизме ингибирования (металло) ферментов висмутом, который играет важную роль в антибактериальной активности висмутсодержащих препаратов, причём ингибирование в основном приписывается к его связыванию с ключевыми остатками цистеина внутри фермента.

Авторами работы [51] исследован механизм повышения эффективности схем лечения *H. pylori*, содержащих висмут, и отмечено, что висмут не действует непосредственно на уреазу или канал мочевины. Коллоидный субцитрат висмута препятствует проникновению протонов в бактерии, что приводит к уменьшению ожидаемого падения pH цитоплазмы. Если pH цитоплазмы остается в пределах диапазона повышенной метаболической активности нейтралофила, эффективность антибиотиков, зависящих от роста, увеличивается.

В 1999 году для клинического применения при лечении язвенной болезни было рекомендовано новое висмутовое противоязвенное лекарственное средство (коллоидный висмут пектин, СВР), созданное в Китае. Данное соединение представляет собой комплекс висмута с *d*-полигалактуроновой кислотой, который также растворим в воде. Первые исследования показали, что СВР обладает антихеликобактерными свойствами, а в сочетании с амоксициллином и метронидазолом он уничтожает *H. pylori* более чем в 80% случаев [52, 53]. Показано также, что терапевтическая активность коллоидного висмут пектина в случае суспензии выше, чем при использовании его капсул [54].

Соединения висмута используются в медицине для лечения широкого спектра заболеваний. Так, основной нитрат и цитрат висмута используются в производстве противоязвенных, а основной салицилат – антидиарейного препаратов. Висмута трикалия дицитрат и салицилаты висмута применяются также при лечении таких сочетанных заболеваний, как туберкулёз и язвенная болезнь [55]. В настоящее время среди хронических неспецифических заболеваний, сопутствующих туберкулёзу лёгких, болезни органов пищеварения занимают одно из центральных мест. Чаще всего это гастриты, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, дуодениты. Кроме того, пациентам, принимающим некоторые препараты для лечения туберкулёза (пиразинамид, левофлоксацин, моксифлоксацин, протионамид, этионамид, паск), ре-

комендовано принимать препараты висмута для устранения таких побочных действий, как отсутствие аппетита, тошнота, рвота, диарея [56]. В работе [57] отмечено, что частота туберкулёза у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в 6–9 раз выше, а обратная последовательность заболеваний встречается в 2–4 раза чаще, чем у остального населения.

Исследовано *in vitro* антибактериальное и антибиоплёночное действие коллоидного субцитрата висмута (CBS) на бактерию *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) – основного возбудителя пародонтита – и показано, что CBS влияет на метаболические и физиологические процессы *P. gingivalis*, ингибирует образование биоплёнки и разрушает зрелую биоплёнку [58].

Кроме того, применение радионуклидов висмута (например, ^{212}Bi , ^{213}Bi) является перспективным для диагностики и применения в терапии рака и инфекционных заболеваний [59, 60]. Результаты исследований, проведённых на мышах с трансплантированной меланомой B16F10 в качестве опухолевой модели, показали существенную противоопухолевую эффективность висмута как дозоповышающего агента в препаратах для фотон-захватной терапии [61].

1.2. Лекарственные препараты на основе соединений висмута

В настоящем разделе приведены составы основных висмутсодержащих лекарственных препаратов, используемых в России, а также механизмы их действия. К ним относятся вяжущие, обволакивающие и антацидные лекарственные средства, полученные с использованием основных нитрата, галлата, салицилата, трибромфенолята и цитратов висмута, а также противосифилитические препараты на основе йодвисмутата хинина и основной висмутовой соли моновисмутовинной кислоты. В табл. 1.2 приведены данные по использованию соединений висмута в медицине. В разделе приведены также данные о новых соединениях висмута, перспективных для применения в медицине.

Табл. 1.2. Соединения висмута, используемые в медицине

Соединения висмута	Применение	Ссылка на источник
<u>Оксиды висмута</u> Bi_2O_3	Для получения лекарственных препаратов от желудочно-кишечных заболеваний, а также антисептических и заживляющих средств. Вяжущее, антисептическое и противоопухолевое действие. Перспективен для использования в качестве систем доставки лекарств.	[62, 63]

Соединения висмута	Применение	Ссылка на источник
<u>Неорганические соли</u> Фосфат Силикат Основной карбонат Основной нитрат	Медленно реагируют с соляной кислотой желудка, обволакивая слизистую оболочку. Используются для лечения язв желудка и двенадцатиперстной кишки, гастритов, диспепсии, функциональных расстройств толстого кишечника, желудка и двенадцатиперстной кишки. Используются в виде мази как защитное и успокаивающее средство для воспаленной кожи	[64]
<u>Алифатические карбоксилаты</u> Бутилтиолаурат Камфорат Цитрат Дипропилацетат Этилкамфорат Тартрат калия (натрия) Сукцинат	Антибактериальные препараты. Используются при лечении тонзиллитов, инфекционных ангин, сифилиса	[64]
<u>Соли ароматических кислот</u> Йодосубгаллат Салицилат Основной галлат Трибромфенолят Таннат	Внутренние вяжущие и адсорбирующие средства для защиты слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Используются наружно как антисептики, а также для лечения гастроэнтеритов, диареи, дерматитов и геморроя	[64]

1.2.1. Вяжущие, обволакивающие и антацидные средства

Для высокоэффективного лечения язвенной болезни желудка и кишечника в качестве активных ингредиентов используют висмут нитрат основной, карбонат, фосфат, галлат, цитрат, лактат, ацетат или салицилат висмута. Как следует из монографии Машковского [65], в России в качестве вяжущих, обволакивающих и антацидных средств используются висмут субнитрат (смесь $\text{BiNO}_3(\text{OH})_2$, BiONO_3 и BiOOH), висмут субсалицилат $\text{C}_7\text{H}_5\text{BiO}_4$, препараты Викалин и Викаир (лекарственная субстанция висмут субнитрат), Де-Нол (лекарственная субстанция висмута трикалия дицитрат), Пилорид (субстанция ранитидина висмута цитрата), Ксероформ (трибромфенолят висмута основной с оксидом висмута), Дерматол (висмута галлат), а также противосифилитические препараты Бийохинол (взвесь 8%-ного йодвисмутата хинина в персиковом масле) и Бисмоверол (взвесь 7%-ной основной висмутовой соли моновисмутовинной кислоты в персиковом или оливковом масле). Однако к настоящему времени срок действия большинства отечественных фармакопейных статей истёк. В монографии [66] в качестве основных соединений висмута, используемых в

медицине, приведены Де-Нол, Десмол, Викалин, Викаир и Пилорид. До 1990 года основным производителем соединений висмута для медицины в России был Курский химико-фармацевтический завод (в настоящее время Курский комбинат лекарственных средств, ОАО «Фармсандарт–Лексредства», а также Томский химико-фармацевтический завод). Объём производства соединений висмута достигал 120 тонн в год. Курский химико-фармацевтический завод производил висмут нитрат основной, висмут цитрат, лекарственные средства Викалин, Викаир, Дерматол, Бисмоверол и Бийохинол. Томский химико-фармацевтический завод производил Ксероформ, Викалин, Викаир. В настоящее время производство соединений висмута для медицины в России не превышает 12 тонн в год. Согласно аналитическому обзору «Российский рынок висмута 2015» [67] основным производителем соединений висмута в России для техники и медицины является ООО «Завод редких металлов», Новосибирская область, р.п. Кольцово. В настоящее время на ООО «Велфарм», г. Курган, организовано производство висмута трикалия дицитрата и лекарственного средства Витридинол на его основе. Построен цех по производству лекарственных субстанций, что позволяет выпускать и другие субстанции на основе соединений висмута. Применение висмута на территории РФ в настоящее время весьма ограничено в связи с упадком наукоёмких отраслей промышленности. Однако наметился резкий рост его потребления в фармацевтической сфере. Оригинальный противоязвенный препарат Де-Нол (ранее производимый фирмами «Брокадес Фарма» и «Астеллас Фарма Юроп Б.В.», Нидерланды), в котором висмут трикалия дицитрат является активным веществом, применяется для лечения язвенной болезни с середины 1990-х годов. Данная субстанция внесена в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств с 2005 года. Однако производство дженериков в РФ началось лишь в последние 7 лет. Таким образом, дальнейший рост потребления висмута в РФ связан именно с фармацевтикой. Перечень висмутсодержащих фармацевтических субстанций на основе соединений висмута, включённых в Государственный реестр Российской Федерации по состоянию на 2022 год, представлен в табл. 1.3.

Табл. 1.3. Висмутосодержащие фармацевтические субстанции, включённые в Государственный реестр лекарственных средств РФ по состоянию на 18.05.2022

№ п/п	Наименование фармацевтической субстанции	Международное непатентованное наименование или группировочное (химическое) наименование	Производитель	Номер реестровой записи	Дата включения в реестр
1	Висмута трикалия дицитрат	Висмута трикалия дицитрат	ООО «Велфарм», Россия	ФС-002193	03.08.2021
2	Висмута трикалия дицитрат	Висмута трикалия дицитрат	ООО «Алтайфарм», Россия	ФС-001885	28.05.2019
3	Диэтилтриаминпентауксусной кислоты висмутдинариевая соль	диэтилтриаминпентауксусной кислоты висмутдинариевая соль	ООО «БИОН», Россия	ФС-001600	26.01.2017
4	Виканол	Висмута трикалия дицитрат	ООО НПО «ФармВИЛАР», Россия	ФС-001598	26.01.2017
5	Висмута трикалия дицитрат	Висмута трикалия дицитрат	Чжэцзян Ксинмингжу Фарма-сьюттикал Ко.Лтд, Китай	ФС-001566	06.12.2016
6	Висмута субнитрат	Висмута субнитрат	Оррион Кемикалс Бисхем С.Л., Испания	ФС-001391	04.05.2016
7	Висмута субцитрат коллоидный	Висмута трикалия дицитрат	ОСИБИ Фармасьюттикал С.Р.Л., Испания	ФС-001165	07.08.2015
8	Висмута трикалия дицитрат	Висмута трикалия дицитрат	ИХТТМ СО РАН, Россия	ФС-001029	27.02.2015
9	Ксероформ	Трибромфенолята висмута и Висмута оксида комплекс	ОАО «Усолье-Сибирский хим-фармзавод», Россия	ФС-000888	22.07.2014
10	Ксероформ	Трибромфенолята висмута и Висмута оксида комплекс	ЗАО «Активиа», Россия	ФС-000790	03.03.2014
11	Ксероформ	Трибромфенолята висмута и Висмута оксида комплекс	ОАО «Самарамедпром», Россия	ФС-000679	19.08.2013

Окончание таблицы 1.3

12	Висмута субгаллат-Эн.Си.Фарм	Висмута субгаллат	5Н Плюс Любек ГмбХ, Германия	ФС-000353	17.05.2012
13	Висмута субнитрат-Эн.Си.Фарм	Висмута субнитрат	5Н Плюс Любек ГмбХ, Германия	ФС-000354	17.05.2012
14	Висмута нитрат основной	Висмута субнитрат	ООО «Алтайфарм», Россия	ФС-000323	06.03.2012
15	Висмута трикалия дицитрат-Эн.Си.Фарм	Висмута трикалия дицитрат	5Н Плюс Любек ГмбХ - Германия	ФС-000303	17.01.2012
16	Висмута субсалицилат-Эн.Си.Фарм	Висмута субсалицилат	5Н Плюс Любек ГмбХ, Германия	ФС-000194	10.10.2011
17	Ксероформ	Трибромфенолята висмута и Висмута оксида комплекс	ОАО «Орден Трудового Красного Знамени «Алтайхимпром» им. Г.С. Верещагина, Россия	ЛСР-009124/10	31.08.2010
18	Ксероформ	Трибромфенолята висмута и Висмута оксида комплекс	ЗАО «Ласкрафт», Россия	Р N003191/01	14.01.2009
19	Дермагол	Висмута субгаллат	ФГУП «СКТБ «Технолог», Россия	ЛСР-003490/08	05.05.2008
20	Ксероформ	Трибромфенолята висмута и Висмута оксида комплекс	ООО «Алтайфарм», Россия	Р N001752/01	05.05.2008
21	Висмута трибромфенолят	Трибромфенолята висмута и Висмута оксида комплекс	Лабораториос Империлес С.А. де К.В., Мексика	ЛС-000929	18.11.2005
22	Ксероформ	Трибромфенолята висмута и Висмута оксида комплекс		64/228/122	30.04.1964

Висмута нитрат основной. Висмута нитрат основной является одним из наиболее широко используемых в медицине соединений висмута. Его применяют наружно в виде мазей и присыпок (5–10%) при воспалительных заболеваниях кожи и слизистых оболочек, а также принимают внутрь в качестве вяжущего и антацидного средства при желудочно-кишечных заболеваниях [65]. Это соединение используется также при синтезе лекарственных препаратов Викалин, Викаир, Викрам, Ксероформ, Дерматол, Бисмоверол и др. Висмута нитрат основной входит также в состав мазей для обработки бородавок [68], тропической язвы [69] и экземы [70], противокурительной жевательной резинки [71], пасты для заполнения зубных каналов [72], таблеток, нейтрализующих кислоту [73] и т.д. В Государственном реестре лекарственных средств России зарегистрирован ряд препаратов на основе висмута субнитрата (табл. 1.4).

Табл. 1.4. Лекарственные препараты на основе висмута субнитрата (выписка из Государственного реестра лекарственных средств РФ по состоянию на 18.05.2022)

№ п/п	Торговое наименование	Наименование держателя или владельца РУ лекарственного препарата	Страна держателя или владельца РУ лекарственного препарата	Страна производителя фармацевтической субстанции
1	Анузопрот	ООО «Тюльская фармацевтическая фабрика»	Россия	Россия
2	Викалин	ЗАО «ПФК Обновление»	Россия	Россия, Марокко, Китай
3	Нео-Анузол	ОАО «Дальхимфарм»	Россия	Россия, Германия
4	Викаир Авексима	Открытое акционерное общество «Авексима»	Россия	Россия
5	Викалин Авексима	Открытое акционерное общество «Авексима»	Россия	Россия, Германия, Китай
6	Викаир	АО «Новосибхимфарм»	Россия	
7	Викаир	ОАО «Дальхимфарм»	Россия	Россия, Германия

Примечание: РУ – регистрационное удостоверение

Что касается висмута нитрата основного, используемого в медицине, единого мнения о его составе нет. Так, в ранней литературе этому соединению приписывали состав $6\text{Bi}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ [74], $5\text{Bi}_2\text{O}_3 \cdot 4\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ [75] или $(\text{BiO})_2(\text{OH})\text{NO}_3$ [76]. По данным фирмы Sigma (США), это соединение имеет состав $4\text{Bi}(\text{NO}_3)(\text{OH})_2 \cdot \text{BiO}(\text{OH})$, а фирмы Merck (Германия) –

$\text{BiONO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$. Отмечается, что указанная соль, в зависимости от условий получения, имеет переменный состав, и в ней могут присутствовать в виде примесей другие основные соли висмута. В монографиях Машковского [65] и Беликова [77] указано, что висмут нитрат основной представляет собой смесь, состоящую из $\text{Bi}(\text{NO}_3)(\text{OH})_2$, BiONO_3 и BiOOH . Согласно фармакопее США, это соединение имеет состав $\text{Bi}_5\text{O}(\text{OH})_9(\text{NO}_3)_4$ [78], и подобный состав висмута нитрата основного приведён в регистре лекарственных средств России (CAS 1304-85-4) с расшифровкой, что это смесь BiONO_3 , $\text{Bi}(\text{NO}_3)(\text{OH})_2$, и $\text{BiO}(\text{OH})$ [79]. В Европейской фармакопее состав данного соединения приведён в виде $4[\text{BiNO}_3(\text{OH})_2] \cdot \text{BiO}(\text{OH})$ [80], в Российской Государственной фармакопее XIV изд. – $\text{Bi}_4\text{BiO}(\text{NO}_3)_4(\text{OH})_9$ с молекулярной массой 1462 [81]. Однако следует отметить, что соединение, используемое в медицине, имеет строго определённый состав и, согласно исследованиям, проведённым в работах [82, 83], оно представляет собой основной нитрат висмута состава $[\text{Bi}_6\text{O}_5(\text{OH})_3](\text{NO}_3)_5 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$. Молекулярная масса этого соединения – 1748,97 г, содержание Bi – 71,69% или Bi_2O_3 – 79,93%, что соответствует требованиям фармакопейной статьи ФС 42-23-74-98. В настоящее время висмут нитрат основной состава $[\text{Bi}_6\text{O}_5(\text{OH})_3](\text{NO}_3)_5 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ выпускает ООО «Алтайфарм» (Россия) согласно фармацевтической статье ФС 000323-060312.



Кристаллическая структура этого соединения, как показано Лазарини [82], состоит из нитрат-ионов, молекул воды и поликатионов, в которых две клеткоподобные группы $[\text{Bi}_6\text{O}_5(\text{OH})_3]^{5+}$ соединены через центр симметрии двумя мостиковыми атомами кислорода (рис. 1.3). В группе $[\text{Bi}_6\text{O}_5(\text{OH})_3]^{5+}$ шесть атомов висмута локализованы в вершинах почти правильного октаэдра, а атомы кислорода расположены над центрами октаэдрических граней (рис. 1.4).

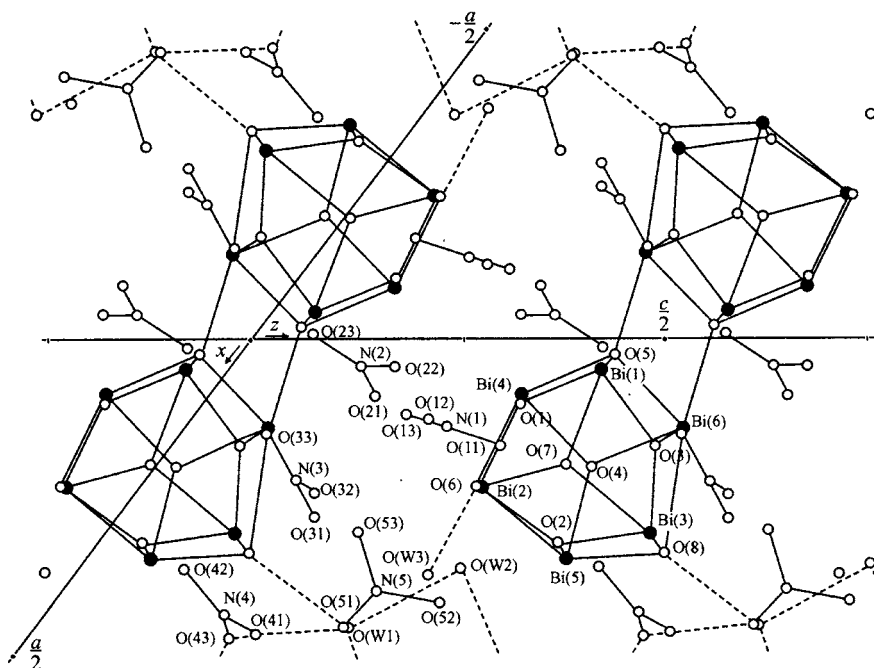


Рис. 1.3. Проекция структуры $[\text{Bi}_6\text{O}_5(\text{OH})_3](\text{NO}_3)_5 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ на ось b [82]

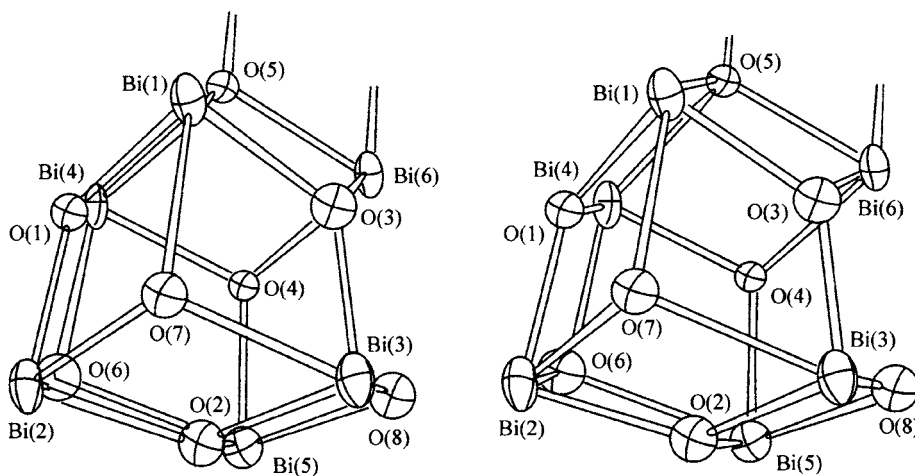


Рис. 1.4. Стереоскопический вид структуры поликатиона $[\text{Bi}_6\text{O}_5(\text{OH})_3]^{5+}$ [82]

Викалин. Висмут нитрат основной используется в России в качестве субстанции для приготовления лекарственных средств Викалин и Викаир. Согласно фармакопейной статье ФС 42-1616-99, таблетки Викалин содержат висмута нитрата основного 0,350 г, магния карбоната основного 0,400 г, натрия гидрокарбоната 0,200 г, мелкоизмельченного порошка корне-

вища аира и коры крушины по 0,025 г, рутина и келлина по 0,005 г, вспомогательных веществ (крахмал картофельный, тальк, кислота стеариновая) до получения таблетки массой 1,1 г. Препарат оказывает комплексное воздействие. Висмута нитрат основной, натрия гидрокарбонат и магния карбонат обеспечивают антацидное и вяжущее действие, корневища аира вызывают усиление секреции желудочного сока, кора крушины способствует слабительному эффекту, наличие рутина оказывает противовоспалительное действие, а келлина – спазмолитический эффект [65].

Викаир. Таблетки Викаир, согласно фармакопейной статье ФС 42-1601-94, содержат висмута нитрата основного 0,350 г, магния карбоната основного 0,400 г, натрия гидрокарбоната 0,200 г, мелкоизмельченных порошка корневища аира и коры крушины по 0,025 г, вспомогательных веществ (крахмал, кислота стеариновая, тальк) до получения таблетки массой 1,15 г. По своему составу таблетки Викаир соответствуют выпускаемым за рубежом таблеткам Ротер [65]. На основе висмута нитрата основного разработан также препарат Викрам. Согласно патенту РФ № 2139080, одна таблетка викрама массой 1,2 г содержит висмута нитрата основного 0,350 г, магния карбоната основного 0,40 г, натрия гидрокарбоната 0,20 г, порошков корневища аира и корня крушины по 0,025 г, а остальное – крахмал и стеарат кальция [84].

Ксероформ (Висмута трибромфенолят основной). Наряду с основным нитратом висмута лекарственными висмутсодержащими препаратами, также используемыми в медицине многие годы, являются Ксероформ и Дерматол. Препарат Ксероформ (Трибромфенолят висмута основной с оксидом висмута) согласно Государственной фармакопее X издания, имеет состав $C_{12}H_3Bi_3Br_6O_6$ (рис. 1.5).

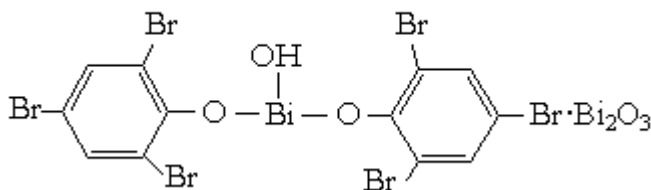


Рис. 1.5. Химическая формула висмута трибромфенолята основного

Молекулярная масса соединения – 1351,6, и он содержит 50–55% оксида висмута. На наш взгляд, приведённый состав соединения вызывает сомнения, так как синтез ксероформа проводят в области pH раствора 2–8,

поэтому образование оксида висмута в данных условиях маловероятно. Это соединение имеет более сложный состав и содержит оксо- и гидроксо-группы. Ксероформ представляет собой мелкий аморфный порошок жёлтого цвета со своеобразным запахом. Его применяют наружно как вяжущее, подсушивающее и антисептическое средство в виде порошка, присыпки, мази (3–10%). Ксероформ входит в состав бальзамической мази проф. Вишневского, которая состоит из 3 частей дегтя, 3 частей ксероформа и 3 частей масла касторового. Мазь ксероформную применяют при заболеваниях кожи, и она содержит 10 г ксероформа и 90 г вазелина [65].

Трибромфенолят висмута благодаря своей фармакологической активности используется в качестве вяжущего, обеззараживающего и подсушивающего средства при разной природе воспалительных поражений кожных покровов и слизистых оболочек. Механизм действия лекарственного препарата заключается в его способности вступать во взаимодействие с белками различных тканей и образовывать труднорастворимые белковые альбуминаты, которые образуют защитную плёнку, оберегая чувствительные нервные окончания от внешних раздражителей [85]. На основе трибромфенолята висмута в Государственном реестре лекарственных средств зарегистрирован ряд лекарственных препаратов (табл. 1.5).



Табл. 1.5. Лекарственные препараты на основе висмута трибромфенолята (выписка из Государственного реестра лекарственных средств РФ по состоянию на 18.05.2022)

№ п/п	Торговое наименование	Наименование держателя или владельца РУ лекарственного препарата	Страна держателя или владельца РУ лекарственного препарата	Страна производителя фармацевтической субстанции
1	Линимент бальзамический (по Вишневскому)	ООО "ВИТА ЛАЙН"	Россия	Россия
2	Анузол	ООО "Тульская фармацевтическая фабрика"	Россия	Россия

№ п/п	Торговое наименование	Наименование держателя или владельца РУ лекарственного препарата	Страна держателя или владельца РУ лекарственного препарата	Страна производителя фармацевтической субстанции
3	Линимент бальзамический (по Вишневскому)	АО «Усолье-Сибирский химфармзавод»	Россия	Россия
4	Линимент бальзамический (по Вишневскому)	ООО «Озон»	Россия	Россия
5	Ректобелол®	ОАО «Дальхимфарм»	Россия	Россия
6	Линимент бальзамический (по Вишневскому)	АО «МПЗ»	Россия	Россия, Мексика
7	Анузол	АО «Нижфарм»	Россия	Россия, Мексика, Германия
8	Линимент бальзамический (по Вишневскому)	ООО «Тюльская фармацевтическая фабрика»	Россия	Россия
9	Линимент бальзамический (по Вишневскому)	ОАО «Тверская фармацевтическая фабрика»	Россия	Россия
10	Линимент бальзамический (по Вишневскому)	ЗАО «Московская фармацевтическая фабрика»	Россия	Россия
11	Линимент бальзамический (по Вишневскому)	ЗАО «Зеленая дубрава»	Россия	
12	Линимент бальзамический (по Вишневскому)	АО «Алтайвитамины»	Россия	Россия, Мексика
13	Линимент бальзамический (по Вишневскому)	ОАО «БЗМП»	Россия	Россия
14	Анузол	ПАО «Биосинтез»	Россия	Россия, Мексика
15	Линимент бальзамический (по Вишневскому)	ООО «Фармстандарт-Фитофарм-НН»	Россия	Россия
16	Линимент бальзамический (по Вишневскому)	Ивановская фармацевтическая фабрика ОАО	Россия	

Дерматол (Висмута галлат основной). Висмута галлат основной (лекарственный препарат Дерматол) применяют обычно наружно как вяжущее и подсушивающее средство при воспалительных заболеваниях кожи и слизистых оболочек (язвы, экземы, дерматиты) в виде присыпки, мази и суппозиторийев [65]. Мазь содержит 10% дерматола на вазелине, а порошок – 10,0 г дерматола, 20,0 г цинка оксида и 70,0 г талька. Висмута галлат основной представляет собой мелкокристаллический порошок лимонно-жёлтого цвета без запаха. Согласно фармакопейной статье РФ ФС 42-2416-94 он имеет состав $C_7H_7BiO_7$, а химическая формула данного соединения приведена на рис. 1.6, а. Молекулярная масса соединения – 412,1, и препарат содержит не менее 47,0% и не более 51,0% висмута в пересчёте на сухое вещество. В Американской, Европейской и Российской ГФ XIV (ФС.2.1.0013.15) фармакопеех и монографии Машковского [65] состав субгаллата висмута представлен в виде $C_7H_5BiO_6$ с молекулярной массой 394,1, химическая формула которого приведена на рис. 1.6, б.

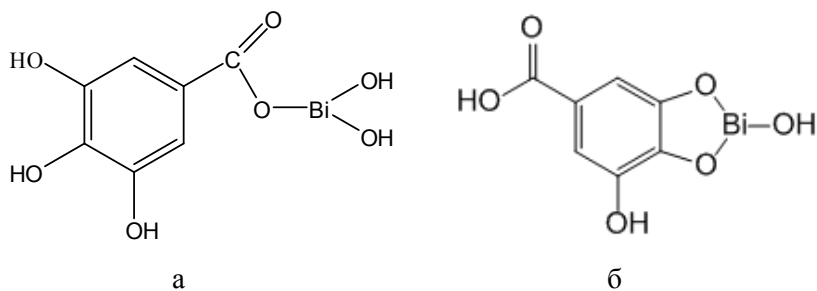


Рис. 1.6. Химическая формула висмута галлата основного

Как видно из приведённых химических формул, соединение не содержит в своём составе воду. Следует отметить, что имеющиеся в ранней литературе данные о составе висмута галлата основного противоречивы. Состав данного соединения представляли в виде моногидрата $C_6H_2(OH)_3COOBi(OH)_2 \cdot H_2O$ [47, 86], а в работе [87] – в виде тригидрата основного галлата состава $C_6H_2(OH)_3COOBiO \cdot 3H_2O$. О наличии трёх молекул воды в соединении свидетельствуют данные термического анализа. Убыль массы в соединении, связанная с удалением воды, начинается при температуре 40 °С и заканчивается при ~160 °С. Следует отметить, что после выдерживания высушенного при 100 °С образца на воздухе в течение суток, его состав становится прежним.

Основной галлат висмута является активным компонентом кровоостанавливающих средств при аденонозилитах и послеоперационных кровотечениях [88], ранозаживляющих и противоожоговых составов [89]. Наряду с борнеолом и другими ингибиторами синтазы оксида азота, его используют для лечения заболеваний, связанных с нарушением биосинтеза и метабо-

лизма NO, включая болезни гомеостатического и воспалительного характера, мигрень, повреждение тканей, паралич, боль, шок, множественный склероз, нейродегенеративные заболевания, болезнь Альцгеймера, эпилепсия, психозы, кардиомиопатия, диабетическая нейропатия, диабетические язвы, рак и т.д. [90]. Основным галлат висмута используют также в качестве лекарственного или косметического средства для лечения угревой сыпи, псориаза, для борьбы с возрастными изменениями кожи: морщинами, пигментными пятнами, отёчностью и т.д. [91].

Сообщается о синергетической эффективности основного галлата висмута в комбинации с борнеолом для восстановления повреждённой кожи [92]. В Государственном реестре лекарственных средств зарегистрировано два препарата на основе висмута субгаллата, которые являются полными аналогами (табл. 1.6).



Табл. 1.6. Лекарственные препараты на основе висмута субгаллата (выписка из Государственного реестра лекарственных средств РФ по состоянию на 18.05.2022)

№ п/п	Торговое наименование	Наименование держателя или владельца РУ лекарственного препарата	Страна держателя или владельца РУ лекарственного препарата	Страна производителя фармацевтической субстанции
1	Проктостезол	ООО «Тулская фармацевтическая фабрика»	Россия	Россия
2	Анестезол	АО «Нижфарм»	Россия	Россия, Испания, Германия

Десмол. Лекарственной субстанцией препарата Десмол является висмута субсалицилат основной (висмутовая соль 2-оксибензойной кислоты), который имеет состав $C_7H_5BiO_4$, молекулярную массу – 362,09 и содержит 58% висмута. В Регистре лекарственных средств России [93] химическая формула соединения имеет следующий вид (рис. 1.7).

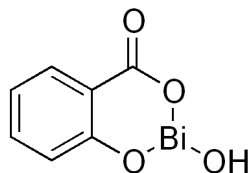


Рис. 1.7. Химическая формула висмута субсалицилата основного

В литературе описаны соединения висмута с салициловой кислотой различного состава. Так, показана возможность образования основных салицилатов висмута составов $C_6H_4(OH)COOBiO$ [94], $C_7H_5BiO_4$ [69], $C_6H_4(OH)COOBi(OH)_2$ [95], в которых на один катион висмута(III) приходится один анион салициловой кислоты. Состав основного салицилата висмута представляют также в виде его смеси с оксидом: $[C_6H_4(OH)COOBi + Bi_2O_3]$ [96], в виде соединения, в котором на один катион висмута приходится полтора аниона салициловой кислоты $(C_7H_5O_3)_6Bi_4O_3$ [97]. Несмотря на то, что субсалицилат висмута используется в медицине более ста лет, его структура установлена только в 2021 году [98, 99].

В качестве фармакопейного препарата широкое применение получил основной салицилат висмута (субсалицилат висмута), который относится к ряду медицинских препаратов противоязвенного действия [34]. Соединение представляет собой белый, без запаха и вкуса порошок, не растворимый в воде и спирте. Из данных фармакопейной статьи США это соединение имеет состав $C_7H_5BiO_4$.

Висмута субсалицилат основной оказывает вяжущее, антацидное и противодиарейное действие и используется для лечения диарей различного генезиса (в том числе диарея путешественников – лечение и профилактика), язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, хронического гастрита в фазе обострения (с нормальной или повышенной секреторной функцией), изжоги, ощущений дискомфорта в эпигастральной области и других диспептических явлений. Препарат обладает неспецифическим противодиарейным действием; обычно диарея купируется в течение 24 ч [100, 101]. В желудочно-кишечном тракте основной салицилат висмута превращается в салициловую кислоту и различные соли висмута, которые образуют нерастворимые защитные покрытия в месте локализации язвы [102]. Он повышает устойчивость слизистой оболочки к воздействию пепсина, соляной кислоты и ферментов, увеличивает выработку слизи в желудке и улучшает её защитные свойства.

В настоящее время субсалицилат висмута входит в состав лекарственных противоязвенных и антидиарейных препаратов Pepto-Bismol и Bismatrol, выпускаемых в виде жидкого сиропа или розовых жевательных таблеток [103]. Препараты оказывают обволакивающее и противомикробное действие и проявляют активность против *H. pylori* [34, 65]. На примере жидкого препарата Пепто-Бисмол показано защитное действие субсалицилата висмута на слизистую оболочку желудка [104]. Исследования *in vitro* также подтвердили активность основного салицилата висмута против *Treponema*, *Clostridium difficile*, *Bacteroides fragilis*, *E. Coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter jejuni-coli*, *Campylobacter pylori* [105, 106].

Лекарственной субстанцией в препарате Десмол является висмута субсалицилат, и в 100 мл жидкого препарата с pH 4,0–6,0 содержится (в г): субсалицилат висмута – 1,75; деионизированная вода – 96,2; магния алюминия

силикат – 1,4; метилцеллюлоза – 1,0; метилсалицилат – 0,12; салициловая кислота – 0,07; сахарин натрия – 0,06; натрия салицилат – 0,06; FD&C Red No. 3 – 0,008; FD&C Red No. 40 – 0,004; гидроксид натрия и хлористоводородная кислота (для регулирования pH); деионизированная вода – до объёма 100 мл. На основе субсалицилата висмута предложен также лекарственный препарат следующего состава (%): субсалицилат висмута – 3,51, алюмосиликат магния – 0,986; метилцеллюлоза – 1,08, красители – 0,042, сахарин натрия – 0,061, салицилат натрия – 0,06, салициловая кислота – 0,07, метилсалицилат – 0,088, мятное масло – 0,0074, бензойная кислота – 0,05, сорбиновая кислота – 0,025, вода – до объёма 100 мл [107]. Условия получения окрашенных фармацевтических суспензий на основе субсалицилата висмута и содержащих красную краску приведены в патенте [108].



Препаратами на основе субсалицилата висмута являются также Гастро-Бисмол (Тайланд), а также Пепто-Бисмол (фирма Procter and Gamble, США), который выпускается в виде таблеток и напитка с вишнёвым вкусом. Он продаётся только на территории США и Канады, а в России не зарегистрирован. В настоящее время в российском реестре лекарственных средств нет зарегистрированных лекарственных препаратов на основе субсалицилата висмута, и зарегистрирована лишь фармацевтическая субстанция Висмута субсалицилат фирмы 5Н Плюс Любек ГмбХ (Германия).

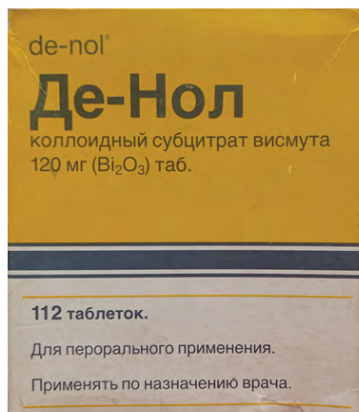
В России была зарегистрирована лекарственная субстанция Висмута субсалицилата и в 1997–2000 гг. в аптеках продавался как жидкий препарат Десмол, так и в виде таблеток. Дата регистрации 19.12.1996 г, регистраци-

онный номер П-8-242№009040, производитель Маевска Фармасьютикалс (США), НД-42-6011-96. Дата аннуляции 30.12.2011 г. В НД указано, что «Десмол таблетки для разжевывания» представляют собой круглые плоские таблетки массой $1010 \text{ мг} \pm 5\%$, имеющие лёгкий вишнёвый вкус. Приведены также данные об идентификации висмута, количественном определении Десмола и определении свободной салициловой кислоты. Подробные данные о вспомогательных ингредиентах отсутствуют. В описании лекарственного средства Десмол указано, что активным ингредиентом является субсалицилат висмута (262 мг на одну таблетку). Одна таблетка содержит 102 мг салицилата и менее 2 мг натрия.

Таблетки для проглатывания Gastro-Bismol-524 производит фирма Farmaline Co., LTD. Bangkok Lab&Cosmetic Co., Ltd. (Тайланд). Вес таблетки – 0,928 г. Производителем жевательных таблеток Pepto-Bismol в настоящее время является Procter&Gamble Manufactura S. de R.L. de C.V. (Мексика). Вес таблетки – 1,0297 г. Фирма производит также таблетки Pepto-Bismol для проглатывания. Вес таблетки – 0,6688 г. Состав таблетки для проглатывания фирмы Procter&Gamble Manufactura S. de R.L. de C.V. (Мексика) следующий: висмут субсалицилат – 262,5 мг, микрокристаллическая целлюлоза – 213,3 мг, кальция карбонат – 67,5 мг, маннитол – 67,5 мг, натрия крахмала гликолят – 40,5 мг, поливинилпирролидон – 13,5 мг, магния стеарат – 5,4 мг, полисорбат 80 – 3,4 мг, диоксид кремния – 0,7 мг, другое – 0,7 мг. Всего – 675,0 мг.

Де-Нол. Среди средств, обладающих антибактериальным эффектом, одним из первых препаратов, которые начали использовать для лечения *H. pylori* инфекции, стал Де-Нол, выпускаемый фирмой Брокадес Фарма (Нидерланды), который в России впервые фасовали на Белгородском витаминном комбинате и его аналог Трибимол (фирма Торрент Экспортс ЛТД, Индия). Согласно мнению гастроэнтерологов, данный препарат относится к числу наиболее эффективных противоязвенных препаратов и должен присутствовать в комплексной терапии практически каждого больного язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки [109–111]. Фармакологически активной частью препарата является висмута трикалия дицитрат. Этот препарат выгодно отличается от других солей висмута тем, что обладает способностью растворяться в желудочной слизи, что позволяет ему проникать к *H. pylori*, которые находятся под её слоем. Растворимость коллоидного субцитрата висмута в 20–100 раз выше, по сравнению с другими висмутсодержащими препаратами [112]. Оптимальная растворимость его в желудочном соке имеет место при pH 4–7. Концентрация коллоидного субцитрата висмута в воде может достигать значения 1,1 г/мл [113]. Висмута трикалия дицитрат обладает разнонаправленным действием: способностью ингибировать *H. Pylori*, эффективен в лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, функциональной диспепсии, синдрома раздражённого кишечника и диареи [114–116]. В работе [117] показано, что Де-

Нол обладает антидиарейным эффектом, который сопоставим с эффектом диоктаэдрического смектита, является дозозависимым (сроки купирования диареи уменьшаются при увеличении дозы препарата) и значительно более выражен, чем при применении активированного угля.



Основным активным компонентом противоязвенных препаратов типа Де-Нол является коллоидный висмутосубцитрат (CBS), который представляет собой растворимые в воде комплексные калий-аммониевые соли висмута и лимонной кислоты. При растворении субцитрата висмута в воде образуется коллоидный раствор с размером частиц около 25 \AA [118]. Проведённые в работе [119] исследования данных растворов методом малоуглового рентгеновского рассеяния показали, что, в зависимости от концентрации, частицы имеют размер $22\text{--}26 \text{ \AA}$. Получены EXAFS-спектры твёрдого аморфного комплекса висмута с цитратом (препарат De-Nol, Yamanouchi Europe) и его водных растворов в широком интервале концентраций. Для растворов установлено хорошее соответствие структурных параметров «усреднённым» межатомным расстояниям и координационным числам соединения $(\text{NH}_4)_{12}[\text{Bi}_{12}\text{O}_8(\text{cit}^+)_8](\text{H}_2\text{O})_{10}$, составленного из 12-ядерных Bi кластеров. Высказано предположение, что «частичка-капелька» в коллоидном растворе представляет собой структуру, близкую к структуре на основе твёрдого кластера $\text{Bi}_{12}\text{O}_{22}$, что подтверждается и совпадением размеров 12-ядерного кластера с размерами частичек в растворе, определёнными из анализа рентгеновского малоуглового рассеяния.

Из данных фирмы Яманучи Юроп состав субстанции в нормативном документе, зарегистрированном в РФ согласно П № 012626/01 от 26.01.2001 (НД 42-4717-06), представлен в виде $[\text{Bi}_6(\text{OH})_6(\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7)_4]_n$ с молекулярной массой $[2112]_n$. При этом указано, что субстанция представляет собой высущенный коллоидный комплекс основного цитрата висмута, цитрата калия и аммония в аммиачном растворе. Химическая формула субцитрата висмута приведена в монографии [44] и на рис. 1.8.

По данным фирмы Польша субстанция препарата Вентрисол (Польша), аналога препарата Де-Нол, согласно НД 42-3250-94, имеет состав $\text{Bi}_6(\text{OH})_6(\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7)_4\text{K}_3(\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7)\cdot\text{NH}_4\text{OH}_n$. В регистре лекарственных средств РФ формула висмута трикалия дицитрата, используемого в препаратах Вентрисол, Де-Нол, Трибимол, приведена в виде $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{BiK}_3\text{O}_{14}$ или $\text{K}_3\text{Bi}(\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7)_2$ [66, 80], и она соответствует химическому названию соединения. Однако основным требованием к лекарственной субстанции препаратов типа Де-Нол является её хорошая растворимость в воде, тогда как растворимость соединения висмута трикалия дицитрата в воде невысока и составляет всего 4,1 г/л.

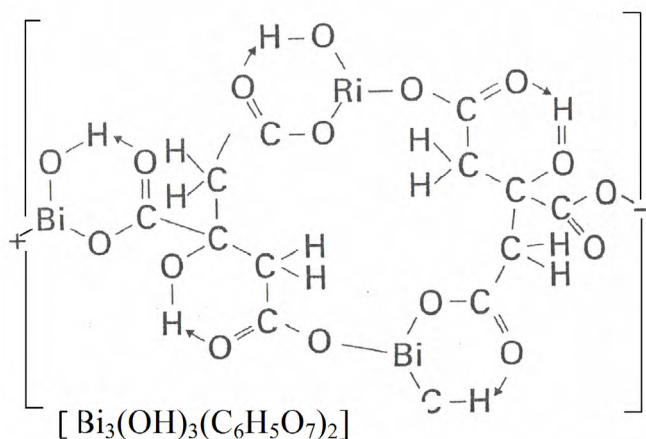


Рис. 1.8. Химическая формула молекулы коллоидного субцитрата висмута [44]

Лекарственная субстанция висмута трикалия дицитрата была зарегистрирована как торговая марка Де-Нол® в лабораториях, расположенных в Южной Африке, которые были первыми владельцами продукта. Впоследствии фирма Gist-Brocades (Нидерланды) приобрела у них лицензию на производство. Название лекарственной субстанции не соответствует её составу, поскольку она содержит ещё гидроксильные группы и ион аммония, а стехиометрические коэффициенты в приведённой формуле определены неверно. Исследования показали, что мольное соотношение ионов висмута к цитрат-ионам и ионами калия в субстанции препарата Де-Нол составляет 1,0 : 1,40 : 1,80. Исходя из этого, эмпирическую формулу субстанции можно представить в следующем виде:



с молекулярной массой, равной 3410 г. Присутствие в составе субстанции цитратов калия и аммония способствует, при растворении её в воде, обра-

зованию в растворе коллоидного субцитрата висмута. По данным фирмы Yamanouchi Europe, таблетка лекарственного препарата Де-Нол массой 0,43 г имеет следующий состав:

Активное вещество:

висмута трикалия дицитрат	304,6 мг
в пересчёте на оксид висмута Bi_2O_3	120,0 мг

Вспомогательные ингредиенты:

кукурузный крахмал	63,5–79,0 мг
повидон К-30	17,7 мг
полиакрилат калия	23,6 мг
макрогол 6000	6,0 мг
магния стеарат	2,0 мг

Оболочка:

Опадрай ОУ-S-7366, состоит из

гидроксипропилметилцеллюлоза	7,5 мг
полиэтиленгликоль 6000	1,2 мг

Фирма АТ «Галичфарм» (Украина, г. Львов) выпускает препарат Гастро-Норм. В состав таблетки массой 0,49 г входит коллоидный субцитрат висмута (в пересчёте на Bi_2O_3 – 120,0 мг) и дополнительные компоненты (картофельный или кукурузный крахмал, натрия кроскармеллоза, кальция стеарат), которые повышают продуцирование слизи в желудке, усиливая механизмы защиты слизистой оболочки желудка. Гастроэнтерологи Украины считают, что Гастро-Норм является не только аналогом препарата Де-Нол, но и имеет определённые преимущества, в том числе по показателю «стоимость – эффективность» [120]. Одна капсула препарата Вис-Нол (ПАО «Фармак», Украина) содержит висмута субцитрата коллоидного 499,8 мг (в пересчёте на Bi_2O_3 – 120,0 мг) и вспомогательные вещества (картофельный крахмал, кальция стеарат), желатиновая капсула содержит желатин, титана диоксид (E171), хинолиновый жёлтый (E104) и жёлтый закат FCF (E110). Препарат является средством для лечения пептической язвы и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [121].

Наряду с твёрдыми формами лекарственного препарата возможно использование жидкого лекарственного средства на основе висмута трикалия дицитрата. В работе [122] проведено сравнение использования таблеток коллоидного висмутового субцитрата и жидкого средства на его основе и показано, что оба средства одинаково эффективны при лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Фирмой Chemische Fabrik GmbH [123] предложен жидкий пероральный препарат, содержащий в качестве активного компонента Bi(III) -цитратгидроксидный комплекс. Препарат применяют в форме одноразовых ампул или сосудов с дозирующим устройством для многократного использования. При получении жидкого висмутосодержащего лекарственного препарата суспендируют в воде 100 ммоль цитрата висмута и

в суспензию добавляют 70 ммоль КОН в виде водного раствора и 11,5 ммоль водного раствора аммиака. После добавления к полученному раствору 35 ммоль водного раствора трикальцийцитрата и ~ 2 ммоль лимонной кислоты доводят общий объём раствора водой до 390 мл. Полученный прозрачный раствор без разбавления подвергают термической стерилизации и дозируют в сосуд для многократного использования или разбавляют водой в 5 раз, помещают в сосуд для однократного применения и стерилизуют. В США был зарегистрирован препарат Бизмат (фирма К. С. Pharmaceuticals), представляющий собой суспензию для приёма внутрь, в 15 мл которой содержится 130 мг коллоидного субцитрата висмута (во флаконах ёмкостью 355 мл).

Комплексными препаратами на основе висмута трикалия дицитрата являются также Gastroflate (содержит гастропротектор Сукральфат и H_2 -антигистаминное средство ранитидин) (Pharvis, Грузия), Ge Lai Shi (содержит ранитидин) (Nuo De Pharm, Китай), Helico-Kit (содержит ингибитор протонного насоса рабепразол, антибиотики кларитромицин и рифаксимин) (Celogen, Грузия), Rabisflat (содержит сукральфат и ранитидин) (Daewoong, Грузия), Yilishu (содержит ранитидин) (Dawnrays, Китай). Комплексный препарат Пилера (фирмы Allergan Plc (Ирландия), Aptalis Pharma SAS (Германия), Achicop Pharma GmbH (Германия)), выпускаемый в виде капсул [124], содержит в своём составе одновременно три важных для лечения язвы желудка и двенадцатиперстной кишки компонента: субцитрат висмута-калия, метронидазол и тетрациклина гидрохлорид, что обеспечивает эрадикацию бактерий *H. pylori*. В инструкции к препарату эмпирическая формула субцитрата висмута-калия представлена в виде $Bi(Citrate)_2K_5 \cdot 3H_2O$, а брутто-формула – $BiC_{12}H_{14}K_5O_{17}$, молекулярная масса составляет 834,71. Препарат одобрен для медицинского применения на рынках США и Европы. Уникальная технология многослойной капсулы «3-в-1» значительно упрощает процедуру приёма препаратов. Проведённые исследования схемы лечения капсулами, содержащими субцитрат висмута, метронидазол и тетрациклин, в сочетании с омепразолом по сравнению со стандартной схемой тройной терапии с кларитромицином показали, что использование капсул является более эффективным и безопасным. Кроме того, в регионах с высоким уровнем устойчивости к кларитромицину лечение с помощью квадротерапии с препаратами висмута рекомендовано рассматривать как терапию первой линии для эрадикации *H. pylori* [125]. Применение схем противохеликобактерной терапии и длительность лечения должны быть обоснованы с учётом специфических факторов, связанных с местом проживания больных, например, их устойчивости к метронидазолу.

В настоящее время в российском Государственном реестре лекарственных средств зарегистрирован ряд лекарственных препаратов на основе висмута трикалия дицитрата, которые являются аналогами Де-Нола, а в качестве фармацевтической субстанции используют висмута трикалия дицитрат российского, китайского, немецкого и испанского производств (табл. 1.7).

Табл. 1.7. Лекарственные препараты на основе висмута трикалия дицитрата (выписка из Государственного реестра лекарственных средств РФ по состоянию на 18.05.2022)

№ п/п	Торговое наименование	Наименование держателя или владельца РУ лекарственного препарата	Страна держателя или владельца РУ лекарственного препарата	Страна производителя фармацевтической субстанции
1	Новобисмол	АО «АЛИУМ»	Россия	Китай, Германия
2	Висмута трикалия дицитрат	ООО «Крон»	Россия	Россия
3	Брайтвис	ООО «Брайт Вэй Индастриз»	Россия	Россия
4	Бисмутен	ООО «ИРИС»	Россия	Россия
5	Висмута трикалия дицитрат-ВЕРТЕКС	АО «ВЕРТЕКС»	Россия	Китай
6	Висмута трикалия дицитрат	ОАО «Авексима»	Россия	Россия
7	Висмута трикалия дицитрат	ООО «Брайт Вэй»	Россия	Россия
8	Лекнол	ООО «Велтрэйд»	Россия	Россия
9	Хели-стоп	АО «АВВА РУС»	Россия	Россия
10	Бисмопепсин	ООО «ЦФТ»	Россия	Китай
11	Висмута трикалия дицитрат	ООО «Атолл»	Россия	Китай
12	Висмута трикалия дицитрат	ООО «Озон»	Россия	Китай
13	Виканол® Лайф	ООО НПО «Фарм-ВИЛАР»	Россия	Россия
14	Эскейп®	АО «Отисифарм»	Россия	Испания
15	Улькавис®	АО «КРКА, д.д. Ново место»	Словения	Германия
16	Витридинол	ООО «Велфарм»	Россия	Россия
17	Новобисмол®	АО «АЛИУМ»	Россия	Китай, Германия
18	Де-Нол®	ООО «Астеллас Фарма Продакшен»	Россия	Германия



Пилорид. Комбинированный препарат Пилорид®, разработанный учёными компании Glaxo Wellcome (Великобритания), является одним из самых известных противоязвенных средств в странах Западной Европы и в Америке. Лекарственной субстанцией препарата Пилорид является ранидин-висмут цитрат ($C_{13}H_{22}N_4O_3S-Bi-C_6H_8O_7$) (RBC) – оригинальное вещество с уникальными физико-химическими свойствами, которое сочетает в себе антисекреторные эффекты ранидина и гастропротективные и бактерицидные свойства соединений висмута в отношении *H. pylori*. Ранидин-висмут цитрат хорошо растворим в воде (около 1,0 г/мл), тогда как эквимольная смесь входящих в его состав компонентов, – цитрата висмута и ранидина, представляет собой практически полностью нерастворимую суспензию [44]. Считается, что значительно лучшая его растворимость, особенно при низких значениях pH, имеет самое непосредственное отношение к тому, что антипепсиновая и антихеликобактерная активность ра-



нитидин-висмут цитрата гораздо выше, чем у плохо растворимого цитрата висмута или его простой смеси с ранитидином. Эффективность препарата Пилорид при тройной терапии, в которой сочетаются три различных лекарственных средства, установлена в работах [126, 127].

Ранитидин-цитрат-висмута – это принципиально новое соединение, а не простая смесь ранитидина гидрохлорида и цитрата висмута. Химическая формула данного соединения приведена на рис 1.9. В работе [128] показано, что атомы азота молекул ранитидина образуют N-H...O связи с цитратными лигандами. Кроме того, атом серы ранитидина образует H-связь с молекулой воды, которая координирована к иону висмута.

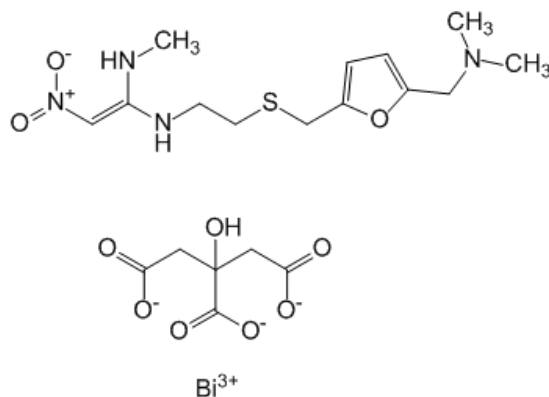


Рис. 1.9. Химическая формула ранитидин-висмут- цитрата [129]

На основе ранитидин-цитрат-висмута предложен ряд лекарственных препаратов [129–132]. Согласно патенту [130], таблетка такого препарата содержит (в мг): активного ингредиента – 200, безводного карбоната натрия – 19, микрокристаллической целлюлозы – 149,6, поливинилпирролидона – 7,6, стеарата магния – 3,8.

В России был зарегистрирован патент на фармацевтическую композицию, содержащую в качестве активного компонента комплекс ранитидин-висмут-цитрата или ранитидин-висмут-тарtrate и соль щелочного и/или соль щелочно-земельного металла в количестве от 2 до 20% от массы композиции [133]. Дата прекращения действия патента 06.03.2002.

1.2.2. Противосифилитические препараты

Висмут и его соли широко использовались ранее для лечения сифилиса и фрамбезии – тропической инфекции кожи, костей и суставов, вызванной спирохетами [134]. Лекарственная терапия сифилиса является, как правило, комплексной, включающей в первую очередь использование антибиотиков в сочетании с другими препаратами, в том числе с повышающим иммунологическую резистентность организма [65]. В течение длительного време-

ни широкое применение в качестве противосифилитических средств имели органические соединения мышьяка (новарсенол, миарсенол, осарсол) и висмута (бисмутогви, бийохинол, бисмоверол, сольбис, биодамин, битиурол, пентабисмол). В настоящее время препараты мышьяка исключены из Государственного реестра лекарственных средств, а из препаратов висмута сохранились лишь бийохинол и бисмоверол.

Бийохинол. Впервые бийохинол был синтезирован в 1923 году химиком А.И. Зельбербергом и согласно ФС 42-838-73 представлял собой алого цвета суспензию, содержащую 10%-ную взвесь йодвисмутата хинина в персиковом или миндальном масле. Бийохинол ранее использовался в виде взвеси 8%-ного йодвисмутата хинина (с содержанием (в %) висмута – 23,5–25; йода – 56,5–58 и хинина – 17,8–18,4) в нейтрализованном персиковом масле. При этом в 1 мл взвеси содержится 0,02 г висмута. Бийохинол вводился внутримышечно из расчёта 1 мл взвеси в день, и на месте его введения образовывалось висмутовое депо, которое постепенно всасывалось и медленно выводилось из организма, оказывая длительное терапевтическое действие при малой токсичности. Бийохинол применяли для лечения различных форм сифилиса, преимущественно в комбинации с антибиотиками группы пенициллина. В связи с противовоспалительными и рассасывающими свойствами бийохинола, его использовали также при несифилитических поражениях центральной нервной системы: арахноэнцефалите, менингомиелите, остаточных явлениях после нарушений мозгового кровообращения и т.д. [65]. Из статьи О.К. Лосевой следует, что многие дерматовенерологи с ностальгией вспоминают бийохинол, обладавший мягким рассасывающим и бактериостатическим действием [23].

Бисмоверол. Соединения висмута с винной кислотой и её солями давно используются в медицине для лечения различных заболеваний [135]. Лекарственный препарат Бисмоверол согласно ФС 42-829-73 представляет собой соединение висмута с винно-каменной кислотой состава $\text{Vi}(\text{OH})_2\text{Vi}(\text{OH})(\text{C}_4\text{H}_3\text{O}_6)$. Он используется для лечения спирохетозов – заболеваний, вызванных микроорганизмами спиральной формы [135]. Бисмоверол впервые был синтезирован Измаильским в 1937 году и представлял собой суспензию белого цвета. Препарат выпускался в виде масляной взвеси, содержащей 7% основной висмутовой соли моновисмутовинной кислоты в персиковом или оливковом масле. В 1 мл взвеси содержится около 0,05 г висмута. Его применяют для лечения больных сифилисом обычно в сочетании с антибиотиками группы пенициллина и вводят внутримышечно.

Следует отметить, что строение большинства соединений висмута с винной кислотой и их номенклатура до настоящего времени плохо изучены. Так, например, соединению состава $\text{C}_4\text{H}_5\text{O}_7\text{Vi}\cdot\text{H}_2\text{O}$ давались названия моновисмутовинная, диоксивисмутовинная, оксивисмутовинная или висмутилвинная кислоты и приписывались формулы, в состав которых входят одна или две свободные карбоксильные группы.

1.2.3. Соединения висмута, перспективные для использования в медицине

В Европейской и Американской фармакопеях, в отличие от Российской, в качестве лекарственной субстанции представлен субкарбонат висмута состава $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ (BSC). Субкарбонат висмута широко используется в качестве фармакопейного препарата и проявляет антибактериальные свойства в отношении бактерии *H. pylori*, оказывающей гастропатогенное действие [47, 69, 136]. Химическая формула данного соединения представлена на рис. 1.10.

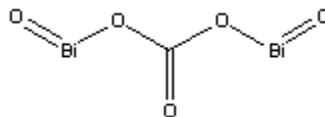


Рис. 1.10. Химическая формула субкарбоната висмута

Для наиболее эффективного лечения инфекции *H. Pylori* исследуют основные карбонаты висмута различной морфологии [136–140], поскольку известно, что свойства материалов с одинаковым составом, но различной морфологией могут быть абсолютно разными.

Основной карбонат висмута представляет собой порошок белого цвета состава $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$. Обычно его осаждают из растворов солей висмута карбонатами калия, натрия или аммония при $\text{pH} \geq 7$ [141–143]. Согласно данным, полученным Грисом [144], субкарбонат висмута представляет собой слоистую кристаллическую структуру, а пространственная группа симметрии – орторомбическая *Imm2*. Катион висмута имеет два похожих, но направленных в разные стороны полиэдра (рис. 1.11). Восьмикоординированный полиэдр Bi1 – это квадратная антипризма, сжатая вдоль оси [001]. Атомы O1 и O2 находятся на середине рёбер куба и имеют меньшую длину связи (2,40 Å), чем атомы O4 , которые лежат в вершинах куба (2,842 Å). Сжатие вдоль оси [001] является следствием влияния стероактивной неподелённой пары электронов, связанной с Bi^{3+} ионами.

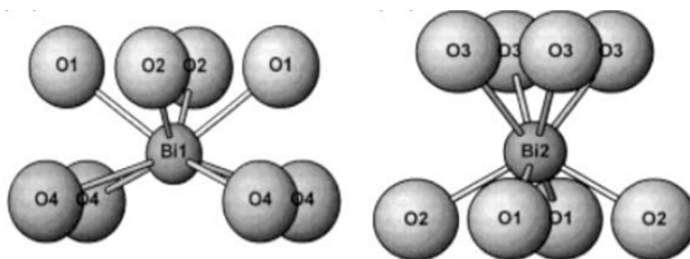


Рис. 1.11. Восьмикоординированные полиэдры Bi1 и Bi2 [144]

Как утверждает Грис [144], слоистая структура является типичной для природных карбонатов, в которых слои Bi-O разделены слоями (CO_3) групп, стоящими вертикально (рис. 1.12). В бисмутите все полиэдры $(\text{CO}_3)^{2-}$ имеют вершины, направленные в том же направлении вдоль оси c , образуя полярную нецентросимметричную пространственную группу.

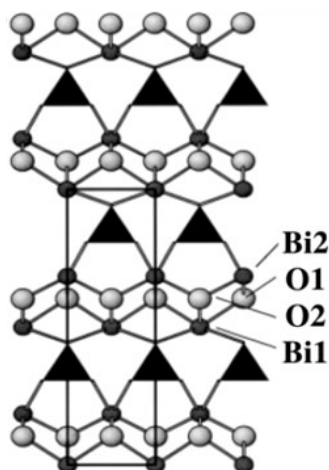


Рис. 1.12. Расположение слоёв в структуре $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ [144]

В работах [136, 137, 140, 145] приведены данные по исследованию ингибирующей активности основного карбоната висмута против *H. pylori*. Ингибирующие свойства полученных нанотрубок основного карбоната висмута определяли по стандартной методике путём измерения значений оптической плотности при длине волны 600 нм после 3 дней инкубации (рис. 1.13). При использовании нанотрубок основного карбоната висмута с содержанием твёрдого вещества количеством 80, 20 и 10 мг/мл рост бактерий подавляется более чем на 80, 68 и 50% соответственно [136]. Для сравнения в тех же условиях были исследованы наночастицы используемого в медицине противоязвенного препарата – коллоидного висмута субцитрата и оксида висмута. Более сильные ингибирующие свойства по сравнению с субцитратом проявил основной карбонат висмута. Наночастицы оксида висмута в данном случае почти не проявили ингибирующих свойств. Для практического применения в медицине авторы предложили использовать висмутсодержащие нанотрубки в качестве капсул, наполненных другим лекарственным соединением для комплексного лечения различных заболеваний.

Активность наночастиц основного карбоната висмута в отношении инфекции *H. pylori* изучена в работе [140]. Показано, что при содержании твёрдого вещества количеством 80, 20 и 15 мг/мл рост бактерий подавляется на 85, 65 и 50% соответственно. Для сравнения в одинаковых условиях были исследованы коллоидный субцитрат висмута, промышленный основной карбонат и наночастицы оксида висмута. Установлено, что свежееосаждённые наночастицы основного карбоната висмута проявляют повышенную ингибирующую активность по сравнению с промышленным основным карбонатом и противоязвенным коллоидным субцитратом висмута. При этом, аналогично данным, полученным в работе [146], наночастицы оксида висмута не проявили своих ингибирующих свойств.

Новые направления создания препаратов висмута для лечения гастроэнтерологических заболеваний включают разработку висмутсодержащих наноструктур (bismuth-containing nanoparticles, Bi NPs). Так, созданный препарат из нанотрубок висмута субкарбоната обладает мощным действием в отношении *H. pylori* (50% ингибирование при концентрации 10 мкг/мл) [49, 145], а наночастицы висмута потенциально активны против грамотрицательных микроорганизмов, включая *P. aeruginosa* [147]. Наночастицы висмута в минимальной ингибирующей концентрации 0,5 ммоль/л способны полностью подавлять формирование биоплёнки *S. mutans*, что сравнимо с эффектом при применении хлоргексидина [148]. Делаются попытки синтеза висмутфторхинолоновых комплексов, активных в отношении фторхинолон-резистентных штаммов микроорганизмов [149].

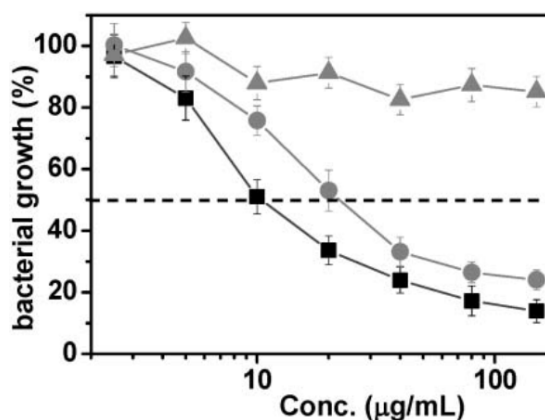


Рис. 1.13. Кривые ингибирования роста *H. pylori* под действием $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ нанотрубок (■), коллоидного субцитрата висмута (●) и наночастиц Bi_2O_3 (▲) [136]

В работе Овсянникова с соавторами [150] изучена возможность создания комбинированного висмутсодержащего препарата с целью его потенциального использования для обнаружения и возможного обезвреживания злокачественных новообразований. Показано, что полученные методом микроволнового синтеза порошки наноразмерного оксида висмута в комбинации с отечественным фотосенсибилизатором фотодитозином обладают уникальными способностями адресной доставки. Авторы обсуждают три механизма положительного влияния рентгеновского излучения на опухолевые ткани, которые существенно увеличивают эффективность и избирательность воздействия препарата на раковые клетки. Наночастицы оксида висмута предложено использовать также в качестве носителей в системах доставки различных лекарств к органам [151, 152]. Показано [49, 153], что водный коллоидный раствор наночастиц оксида висмута со средним размером 77 нм эффективно угнетает рост и образование биоплёнок *C. albicans*, не проявляя при этом цитотоксичность.

В работе [154] приведены результаты по получению наноматериалов вольфрамата висмута различной морфологии гидротермальным методом. Показано, что вольфраMAT висмута состава Bi_2WO_6 обладает хорошим каталитическим эффектом деградации в растворе соляной кислоты и хорошим лечебным эффектом при реабилитационном лечении грыжи поясничного диска.

На основании антимикробной и антибиоплёночной активности в работе [155] были выбраны три соединения висмутсодержащих тиолов: BisEDT (висмут-1,2-этандитиол), MB-8-2 (висмут-2,3-бутандитиол, 2-меркаптопиридин N-оксид) и MB-11 (висмут-1,2-этандитиол, 2-меркаптопиридин N-оксид) и показано их синергетическое действие с антибиотиками, что потенциально определяет тиолы висмута как перспективный класс соединений для лечения инфекций после открытого перелома.

Поскольку устойчивость к антибиотикам создала серьёзную угрозу для здоровья человека и угрожает клинической применимости тигециклина – одного из антибиотиков последней линии для лечения бактериальных инфекций с множественной лекарственной устойчивостью, авторами работы [156] в качестве новых и мощных ингибиторов ферментов резистентности предложено использовать препараты висмута, особенно нитрат висмута $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$. Исследования показали, что препараты висмута эффективно подавляют ферментативную активность белка резистентности Tet(X). В частности, нитрат висмута нацелен на активный центр белка Tet(X4), в то время как висмут неконкурентно связывается с белком резистентности. Показано, что соединения висмута, особенно нитрат висмута, эффективно усиливают антибактериальную активность тигециклина в отношении tet(X)-положительных бактерий путём ингибирования ферментативной активности Tet(X4). Между тем, комбинированное применение нитрата висмута и тигециклина подавляет выделение Tet(X), тем самым предотвращая развитие высокого уровня устойчивости к тигециклину.

Лекарственное средство на основе кремнийорганического глицерогидрогеля состава $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 6\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 \cdot 24\text{H}_2\text{O}$ и висмута трикалия цитрата формулы $[\text{НОС}(\text{CH}_2\text{COO})_2\text{COO}]_2\text{K}_3\text{Bi}$ предлагается использовать для лечения воспалительных заболеваний пародонта и заболеваний слизистой оболочки рта [157]. Для лечения лейшманиозов предлагаются препараты на основе висмутовых комплексов с тетрафенилпорфирином и 5,10,15,20-тетра(4-метоксикарбонилфенил)порфирином [158]. Для лечения тяжёлого острого респираторного синдрома (ТОРС), обусловленного коронавирусом, исследовано восемь координационных комплексов висмута на ингибирующее действие против геликазной АТФазы ТОРС-Ко8 и на процессы дуплекс-разматывания. Установлено, что наиболее эффективными из полученных соединений являются два висмутовых комплекса с порфиринами составов $([\text{Bi}(\text{L1})(\text{NO}_3)] \cdot \text{H}_2\text{O})$, L1 = 5,10,15,20-тетрафенил-21Н,23Н-порфирин) и $([\text{Bi}(\text{L2})-(\text{NO}_3)] \cdot \text{H}_2\text{O})$, L2 = 5,10,15,20-тетра(1,2,3-триметоксифе-

нил)-21Н,23Н-порфирин) [159]. Особенности строения висмутовых комплексов порфиринов, их структура и свойства подробно рассмотрены в обзорной статье [160].

В России зарегистрирована фармацевтическая субстанция диэтилен-триаминпентауксусной кислоты висмутдинатриевая соль (ФС-001600), выпускаемая ООО «БИОН» (Калужская обл., г. Обнинск), форма выпуска – субстанция-жидкость, относится к фармакологической группе детоксицирующих средств, включая антидоты. Исследования по изучению противоопухолевой эффективности комплекса висмута с диэтилен-триаминпентауксусной кислотой (ДТПА) показали перспективность использования этого комплекса в бинарной лучевой терапии, поскольку он существенно увеличивает противоопухолевую эффективность рентгеновского облучения [161]. Синтез и исследование комплексов висмута с диэтилен-триаминпентауксусной кислотой проведены авторами в работе [162]. Синтез и структуры комплексов висмута с диэтилен-триаминпентауксусной кислотой подробно рассмотрены в монографии Давидовича [163].

Получены новые висмутсодержащие комплексы, в том числе с биологически активными лигандами на основе тиосемикарбазонов, метилового эфира дитиокарбазоновой кислоты и производных сиаловой кислоты [132, 164–166], которые активны против *H. pylori in vitro* в большей степени, чем клинически используемые соединения висмута CBS и BSS. Хелаты висмута с тиолат лигандами обладают повышенной антибактериальной активностью против как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий [167–170]. Вероятно, это связано с повышенной растворимостью и липофильностью этих соединений, что позволяет висмуту более легко взаимодействовать с бактерией.

В работе Далгрена с соавторами показано [164], что органические соединения с ковалентно связанным висмутом обладают более сильной и устойчивой антибактериальной активностью, чем неорганические соли висмута. Так, минимальная подавляющая концентрация (МПК) самых активных стандартных терапевтических неорганических соединений висмута по отношению к тест-организмам равна 4–8 мг/л (салицилат висмута) и 0,5–64 мг/л (субнитрат висмута), а МПК наиболее активных органических соединений, таких, как трис(2,6-диметилфенил)-висмутин, составляет 4 мг/л по отношению ко всем штаммам бактерий. Таким образом, новый ряд висмуторганических соединений может представлять собой терапевтический потенциал в отношении бактерий, вызывающих язвенную болезнь. Соединения висмута с трополон-тиосемикарбазонпроизводными и эфирами дитиокарбазоновых кислот также предложено использовать в качестве лекарственных препаратов, обладающих антимикробным и противоопухолевым действием [171].

В работе [172] показано, что при добавлении субцитрата висмута к водным растворам амоксициллина образуется полимерный комплекс, кото-

рый защищает антибиотик от гидролитического разложения в кислой среде желудочного сока. Это позволяет использовать амоксициллин в составе различных пероральных лекарственных форм при лечении язвенной болезни, вызываемой бактериями *H. pylori*. Для лечения заболеваний, связанных с нарушением обмена веществ, а также для профилактики и лечения вирусных инфекций, таких, например, как СПИД, разработан лекарственный препарат на основе висмута, который получают смешиванием при 260–325°C солей (0,1–5%) висмута, ртути, мышьяка, бора, самария и сурьмы с жирными кислотами или их эфирами, содержащим группировки типа $\text{CN}=\text{CHCN}_2\text{CH}=\text{CN}$ или $\text{CN}=\text{CHCN}=\text{CHCN}_2$ [173].

Фармацевтические суспензии, устойчивые к микробному обсеменению в течение длительного времени, которые содержат соли висмута (алюминат, субкарбонат, цитрат, субгаллат, субнитрат, тартрат, субсалицилат и др.), бензойную и сорбиновую кислоты, а также суспендирующие средства (производные целлюлозы, магний-алюминий-силикат, ксантогеновую кислоту и др.) и воду, предложены для лечения инфекционных заболеваний пищеварительного тракта [107]. При лечении воспалительных заболеваний пищеварительного тракта, вызываемых штаммами *Campylobacter pylori*, можно использовать комплексы висмута с фосфорилированными или сульфатированными углеводами [174]. Способ получения таких комплексов основан на взаимодействии сульфатированных или фосфорилированных моно-, ди-, три-, тетра- или олигосахаридов (глюкозы, сахарозы, арабинозы, фруктозы, рибозы, лактозы, мальтозы и др.) с гидроксидом висмута или его солями в воде или органических растворителях. Показано также, что для высокоэффективного лечения язвенной болезни желудка и кишечника можно использовать в качестве активных ингредиентов висмута нитрат основной, карбонат, фосфат, галлат, цитрат, лактат, ацетат или салицилат висмута, диспергированные в гелеобразующую основу, состоящую из растительной смолы, например, гваяковой смолы или акрилатов [175].

Для лечения болезни Крона, проктитов и других заболеваний кишечника разработаны длительно действующие пероральные лекарственные формы на основе солей висмута, 5-аминосалициловой кислоты, а также вспомогательных веществ, полимерных покрытий на основе сополимеров метакриловой кислоты и метакрилата, производных целлюлозы сополимера поливинил/малеинового ангидрида, восков и т.п. [176]. Гранулы, капсулы, таблетки и др., содержащие в качестве активных ингредиентов водорастворимые соли висмута (например, субцитрат висмута) и средства, подавляющие секрецию желудочного сока (ранитидин, циметидин), а также другие вспомогательные средства предложены в качестве удобных для заглатывания пероральных лекарственных средств [177, 178].

В работе [179] на основе 3-гидрокси-2-метил-4-пирона получен хелатный комплекс висмута(III), который обладает выраженным противоязвен-

ным свойством. Реакция синтеза протекает по уравнению (1.1), где X – неорганический анион, HL – молекула мальтола, L – анион мальтола. Его химическая формула приведена на рис. 1.14.

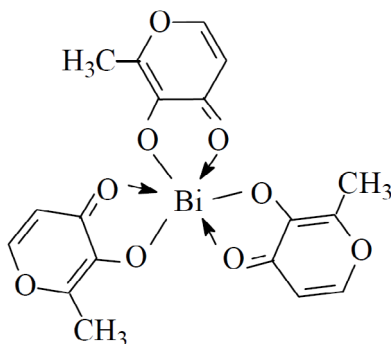
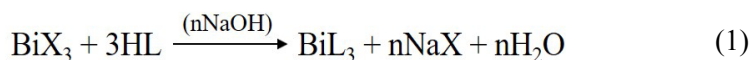


Рис. 1.14. Химическая формула мальтолата висмута(III) [179]

Ещё одной областью применения висмута в медицине является радиотерапия. Как и многие другие тяжёлые элементы, висмут имеет целый ряд радиоактивных изотопов. Два из них, ^{212}Bi и ^{213}Bi , являются сильными излучателями α -частиц, имеют короткий период полураспада (60,6 и 46 минут) и могут быть получены в больших количествах из ^{224}Ra и ^{225}Ac соответственно (рис. 1.15) [17, 180]. Эти изотопы можно использовать в качестве целевых радиотерапевтических агентов в терапии рака. Для эффективной доставки висмута его радионуклиды связывают в стабильный комплекс хелатными лигандами, такими, как аминокполикарбоксилатные или полиаминопикарбоксилатные (иминодиацетат, нитрилотриацетат, пиридиндикарбоксилат, диэтилентриаминпентаацетат, 1,4,7,10-тетраазациклододекан 1,4,7,10 – тетраацетат и порфирины) [181, 182]. Через комплексообразующие лиганды радиоактивный висмут присоединяют к моноклональным антителам и используют в альфа-радиоиммунной терапии для лечения ряда онкологических заболеваний, в том числе Т-клеточного лейкоза, Неходжкинской лимфомы, микрометастазов, связанных с раком простаты и другими заболеваниями. Установлено, что ^{213}Bi может применяться для остановки роста артериол, питающих плотные опухоли, и рака лёгких. Эта терапия применяется для лечения новообразований жидких фаз, таких как лейкозы [183–185]. С использованием метода, разработанного авторами работы [186], ^{212}Bi можно присоединять к anti-Tac – моноклональному антителу, действующему на человеческий рецептор интерлейкин-2 (IL-2), который управляет функцией Т-лимфоцитов. Показано, что ^{212}Bi - anti-Tac можно использовать для устранения аллореактивных Т-клеток.

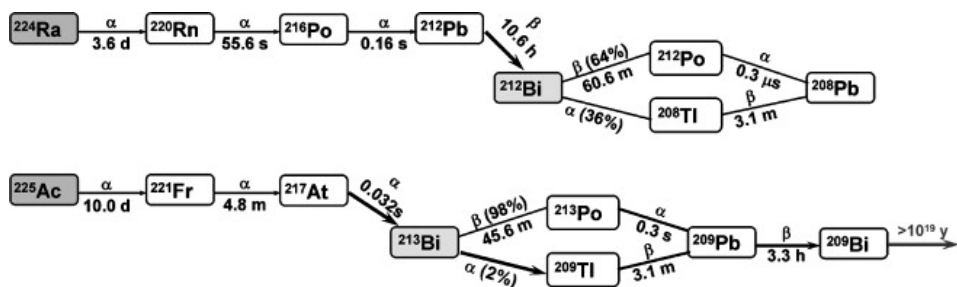


Рис. 1.15. Схема распада ^{212}Bi и ^{213}Bi [17, 180]

В работе [187] изучена возможность использования металлотионеина в качестве хелатирующего агента для разработки радиофармпрепаратов на основе ^{213}Bi . Показано, что ^{213}Bi является перспективным источником для лечения опухолей, так как является генератором радионуклидов ($^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$) с оптимальным периодом полураспада (45,6 мин), позволяющим получать меченый препарат непосредственно перед инъекцией больному с использованием холодных наборов к генератору. На основании проведенных исследований авторами установлено, что малеимид является эффективным сшивающим агентом при получении радиофармпрепаратов, основанных на использовании металлотионеина.

Авторами работы [188] для связывания катионов радионуклидов, в том числе Bi^{3+} , исследованы ацетатные производные азакраун соединений и установлено, что 18-тичленные азакраун ацетаты могут быть перспективными компонентами радиофармпрепаратов. Кроме того, в работе [189] в качестве идеального хелатора для получения на его основе конъюгатов с биомолекулами и создания терапевтических радиофармпрепаратов, содержащих короткоживущие изотопы висмута ^{213}Bi и ^{212}Bi , является H_4BATA .

В последнее время появились работы, направленные на лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19 (аббревиатура от англ. COronaVirus Disease 2019 – коронавирусная инфекция 2019 года, рус. ковид) с использованием соединений висмута [190]. Тяжёлый острый респираторный синдром был выявлен ещё в 2002 году, и было доказано, что он вызван коронавирусом SCV [191]. Вирус SARS-CoV-2 впервые обнаружен в декабре 2019 года в результате анализа нуклеиновой кислоты у пациента с пневмонией [192]. Коронавирусы SARS-CoV-2 – это одноцепочечные РНК-вирусы с положительной цепью, которые выступают непосредственно шаблоном для трансляции. Строение вируса исследовано в работе [193]. Вирусная РНК кодирует два разных класса белков: структурные и неструктурные [194]. Неструктурные белки, их шестнадцать – это катализаторы репликации вируса, из них nsp13 – геликаза. Авторами работы [191] был изучен ряд комплексов висмута (с порфирином, макроциклином, бипиридином, нитри-

лотриацетатом, этилендиаминтетрауксусной кислотой и др.) и показано, что соединения на основе висмута являются эффективными ингибиторами nsp13 в SCV. Показано, что наибольшую ингибирующую активность в отношении геликазы проявляют два комплекса висмута с порфиринами, а также ранитидин висмут цитрат [195], механизм действия которых обусловлен возможностью замены ионов цинка, связанных с геликазой, на ионы висмута, что приводит к дисфункции геликазы. Отмечено, что цитрат висмута ранитидина проявляет активность против SARS-CoV-2 ещё до проникновения вируса, что согласуется с его активностью в отношении цинк-зависимых поверхностных белков. Следовательно, препараты на основе висмута могут воздействовать не только на вирус (геликазу), но и на белки хозяина, предрасполагая их к угрозе вируса. В этом отношении некоторые многообещающие противовирусные препараты не работают *in vivo*, что указывает на важность взаимодействия вирус–хозяин–лекарство в целом. В работе [196] показано, что соли висмута могут эффективно ингибировать как NTPase, так и РНК-геликазную активность SARS-CoV-2 nsp13. При этом авторы рассматривали в работе три различные соли висмута: цитрат висмута-калия, ранитидин цитрат висмута и висмут цитрат. Ингибирующее действие коллоидного висмутового субцитрата (CBS) на SARS-CoV-2 изучено также в статье [197]. В работе [198] приводятся данные о том, что хелатирующие цинк-агенты, такие, как цитрат и этилендиаминтетрауксусная кислота по отдельности или в комбинации с соединениями висмута, показавшими свою эффективность, будут действовать в защите от COVID-19 на разных уровнях благодаря своим антикоагулянтным свойствам и ингибирующей активности в отношении цинк-металлопротеиназ. Авторами работы [199] показано, что коктейльная терапия, состоящая из двух клинически используемых препаратов – коллоидного висмутового цитрата (CBS) или висмута субсалицилата (BSS) и N-ацетил-L-цистеина (NAC), может служить многообещающей пероральной схемой лечения SARS-CoV-2 широкого спектра действия за счёт воздействия на множество важных ферментов. Отмечено, что указанное сочетание ингредиентов коктейля обеспечивает возможное лечение в домашних условиях для борьбы с SARS-CoV-2 и будущими коронавирусными инфекциями.

Наряду с респираторной симптоматикой одним из проявлений коронавирусной инфекции являются проблемы со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), такие, как анорексия (83,8%), диарея (29,3%), рвота (0,8%), боль в животе (0,4%). Гастроинтестинальные симптомы могут объясняться особенностями взаимодействия вириона с клетками организма человека [200]. Показано несколько путей поражения ЖКТ вирусом COVID-19: рецепторопосредованное проникновение в клетки организма, способность вируса индуцировать воспаление и изменять проницаемость слизистых оболочек, влиять на состав микробиоты кишечника, нарушать взаимодействие оси «кишка–лёгкие» и, таким образом, способствовать росту респираторных

симптомов [201]. Распространение коронавирусной инфекции COVID-19 затронуло большинство факторов (генетические, социокультурные, психо-социальные, физиологические), влияющих на развитие функциональных расстройств ЖКТ. Соединения висмута широко используются при лечении различных заболеваний ЖКТ [108, 119–121, 124–126, 131, 132, 134, 137, 163–165, 202]. В связи с вышесказанным представляется логичным изучение эффективности соединений висмута при коронавирусной инфекции, сопровождающейся желудочно-кишечной симптоматикой. В работе [203] представлены рекомендации по систематическому подходу к лечению гастроэнтерита у детей с COVID-19, где для снижения дискомфорта в желудке и ЖКТ используется субсалицилат висмута, который показал свою эффективность в качестве антацидного средства.

Авторами работы [204] исследованы противовирусные свойства ранитидин висмута цитрата и установлено, что он является мощным агентом против SARS-CoV-2 как *in vitro*, так и *in vivo*, проявляя низкую цитотоксичность и защищая клетки, инфицированные SARS-CoV-2, с высоким индексом селективности. Проведённые на сирийских хомяках исследования свидетельствуют о подавлении ранитидин висмут цитратом репликации SARS-CoV-2, что приводит к снижению вирусной нагрузки как в верхних, так и в нижних дыхательных путях, и облегчает вирус-ассоциированную пневмонию.

Таким образом, соединения висмута являются перспективными для исследования их сравнительной активности против вируса SARS-CoV-2 и внедрения в схемы противовирусного лечения.

В работе [205] показано, что при образовании комплекса Ph_3Bi со свободными лигандами бензойной кислоты (нетоксичными), их токсичность и селективность в отношении раковых клеток возрастают. Другими словами, лиганд после связывания с металлоорганическим фрагментом может способствовать снижению цитотоксичности металлоорганического фрагмента. Следовательно, нетоксичные карбоксилатные лиганды, связанные с металлоорганическим фрагментом, могут действовать как переносчики Bi(V) по направлению к мишени, способствуя проницаемости плазматической мембраны и позволяя комплексу проходить через мембрану. Авторами синтезированы новые висмуторганические(V) комплексы типа Ph_3BiL_2 , в которых L – депротонированная 2-ацетилбензойная кислота (2AcBH), 4-ацетилбензойная кислота (4AcBH) или 5-ацетилсалициловая кислота (5AcSH).

Цитотоксическая активность *in vitro* в отношении раковых (хронический миелогенный лейкоз человека, K562 и метастатическая меланома мышей, B16F10) и здоровых нераковых (мышинные фибробласты, L929 и мышинные меланоциты, Melan-A) клеток показала, что, по сравнению со свободными лигандами, висмутсодержащие комплексы более активны как противораковые агенты при низких концентрациях в раковых клеточных линиях, но также обладают токсическим действием при сравнительно более высоких концентрациях в отношении нераковых клеток. Установлено, что висмутор-

ганический(V) комплекс $\text{Ph}_3\text{Bi}(\text{2AcB})_2$ более активен, чем Ph_3BiCl_2 , в отношении линий опухолевых клеток и проявляет наивысший индекс селективности. Данная работа подтверждает большой потенциал дикарбоксилатных комплексов висмута(V) как противораковых средств.

Авторами работ [206, 207] показано, что совместная инкапсуляция висмут-этандитиола (ViEDT) с тобрамицином в липосомах показала антибактериальный синергический эффект против *Pseudomonas aeruginosa* в результате увеличения проникновения липосом в мокроту и ингибирования бактериальной популяции в структуре биоплёнки. Кроме того, использование таких липосом позволило уменьшить токсические побочные эффекты ViEDT на эпителиальные клетки лёгких, что было показано анализом МТТ (анализ по оценке жизнеспособности клеток с 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия бромидом (МТТ), основанный на определении активности дегидрогеназы митохондрий) и анализом лактатдегидрогеназы (лабораторный тест для определения концентрации лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови). Также в работе [208] на похожих исследовательских объектах было установлено, что использование липосом с инкапсулированным ViEDT и тобрамицином снижает чувство кворума бактерий (способность некоторых бактерий общаться и координировать своё поведение за счёт секреции молекулярных сигналов) и продукцию ферментов (липаза, протеаза, хитиназа) бактериями *Pseudomonas aeruginosa* посредством механизма слияния.

В обзоре [209] отмечается, что результаты исследований *in vitro* показывают перспективность использования соединения висмута для лечения рака. Кроме того, предварительное лечение препаратами висмута уменьшает побочные эффекты противоопухолевых препаратов, таких как цисплатин [210], что также увеличивает потенциал применения висмута при лечении рака.

1.3. Токсичность соединений висмута

Современный уровень знаний не позволяет определённо говорить о какой-либо физиологической роли висмута в организме человека. Его поступление в организм с водой или пищей незначительно, всасывание висмута, поступившего в желудочно-кишечный тракт, крайне мало и составляет около 5%. Суточное поступление висмута в организм с продуктами питания составляет 0,02 мг, а с воздухом – 0,00001 мг. Гораздо более вероятным представляется поступление висмута в организм с лекарственными препаратами при приёме их внутрь или через кожу (при наружном применении). Суммарно в организм человека с пищей, а также с воздухом и водой поступает висмута в количестве 5–20 мкг/сутки [211]. После всасывания висмут обнаруживается в крови в виде соединений с белками, а также проникает в эритроциты. Между органами и тканями висмут распределяется относительно равномерно

но. Некоторое накопление висмута может наблюдаться в печени, почках (до 1 мкг/г), селезёнке и костях. Обычно тяжёлые металлы весьма ядовиты, висмут же является умеренно токсичным элементом, ряд источников даже называет висмут «самым безобидным» из всех тяжёлых металлов. Профессиональные отравления или кожные заболевания при работе с висмутом почти не отмечаются, канцерогенность этого металла также не выявлена. Обычно даже большие дозы висмута, принятые перорально, не вызывают отравления, что объясняется трудностью всасывания соединений висмута.

Из монографии [212] следует, что профессиональные отравления при работе с соединениями висмута не известны. Предельно допустимая концентрация в рабочей зоне составляет 0,5 мг/м³, аэрозоль, класс опасности 2 [Н-37]. В воде водоисточников ПДК_в = 0,1 мг/л, класс опасности 2 [Н-26]. Авторами статьи [213] установлено, что висмут лимоннокислый, по критерию острой токсичности относится к малоопасным соединениям, обладает сильной кумулятивной активностью и сильным раздражающим действием на слизистую оболочку. Аллергенные свойства не выявлены. ПДК в воздухе рабочей зоны составляет 1,0 мг/м³. Токсичность большинства соединений висмута меньше, чем у хлорида натрия, поскольку соединения висмута нерастворимы в нейтральных водных растворах, включая биологические жидкости [214].

Известно, что соли тяжёлых металлов, к которым относится и висмут, при употреблении в чрезмерном количестве могут привести к интоксикации, которая проявляется слабостью, снижением аппетита, артралгиями, повышенной температурой. В более тяжёлых случаях могут отмечаться гингивиты и стоматиты, развитие нефропатии и энцефалопатии. На токсичность висмута впервые обратили внимание в середине 70-х годов прошлого века, когда была зафиксирована вспышка энцефалопатии во Франции и Австралии, вызванная длительным и бесконтрольным приёмом высоких доз препаратов висмута, что привело к изъятию из обращения висмутовых лекарств в этих странах [46, 215]. Токсическое воздействие на человека при пероральном приёме различных соединений висмута вызывало энцефалопатию, нефропатию, остеоартропатию, гингивит, стоматит, колит и гепатит. Однако такие токсические эффекты редко наблюдаются при использовании основного салицилата висмута, коллоидного субцитрата висмута и ранитидин-висмут цитрата в связи с их крайне низким поглощением [216]. Токсичность некоторых соединений висмута приведена в табл. 1.8.

На примере разных препаратов висмута показано, что соли висмута по-разному накапливаются в организме и по-разному действуют на бактерии *H. pylori* [35]. Так, если для коллоидного субцитрата висмута (Де-Нол) необходимо всего 8 мг/л для достижения минимальной подавляющей концентрации (МПК) 50, то для неколлоидного субцитрата висмута требуется в 2 раза больше, а при использовании субнитрата висмута для тех же целей его необходимо в 16 раз больше (128 мг/л). В связи с этим отечественные

противоязвенные висмутсодержащие лекарственные препараты на основе висмута нитрата основного (Викалин, Викаир), при использовании в схемах лечения болезней, ассоциированных с *H. pylori*, являются менее эффективными, поэтому при лечении этими препаратами требуется увеличивать дозировку, что может приводить к осложнениям, характерным для висмутсодержащих лекарственных средств.

Табл. 1.8. Токсичность некоторых соединений висмута [64]

Соединения	LD ₅₀ (г/кг)	Виды животных и способ введения препарата
Оксид висмута (Bi ₂ O ₃)	5 10	Крыса, орально Мышь, орально
Оксихлорид висмута (BiOCl)	22	Крыса, орально
Нитрат висмута (Bi(NO ₃) ₃)	< 2,5	Мышь, внутрибрюшинно
Bi ₂ O ₃ ·2TiO ₂	12 2,2	Крыса, орально Крыса, внутрибрюшинно
Ванадат висмута (BiVO ₄)	< 5	Крыса, орально
Диметилдитиокарбамат висмута	20	Мышь, орально
Висмут-натрий тиогликолят	47,2	Дети (20 кг), орально
Висмут-калий-натрий тартрат	< 3 0,055	Млекопитающие, внутримышечно Кролик, внутримышечно
Триметилвисмутин	0,484 0,182	Кролик, орально Кролик, подкожно
Трифенилвисмутин	180	Собака, орально

При приёме Де-Нола внутрь менее 1% препарата всасывается в желудке, тонкой кишке и элиминируется почками, а остальная часть выводится из организма кишечником. Это свойство препарата позволяет принимать его достаточно продолжительно, причём концентрация висмута в сыворотке крови держится, в среднем, на уровне $37,67 \pm 25,06$ мкг/л, и он полностью выводится на 30-й день после начала лечения [217, 218]. Обнаружено также, что при одновременном приёме препаратов омепразол и Де-Нол адсорбция висмута в сыворотку крови возрастает, но клинически это не существенно [35]. В работе [219] опубликованы результаты метаанализа побочных эффектов при применении препаратов висмута, проведённого группой известных гастроэнтерологов, из которых следует, что препараты висмута, используемые в составе эрадикационных схем или в виде коротких (4–8 недель) курсов монотерапии, хорошо переносятся больными и безопасны при применении. Единственным побочным эффектом является тёмное окрашивание кала, что характерно для препаратов висмута.

При приёме препаратов висмута возможными осложнениями могут стать различные диспепсические реакции (тошнота, рвота, снижение аппетита, неприятный «металлический» вкус во рту, метеоризм, запоры), нередко сопровождающиеся проявлением болевого синдрома в верхней области живота. Причинами указанных явлений является повышение в сыворотке крови концентрации висмута. Признаки висмутовой энцефалопатии (головная боль, головокружение, повышенная возбудимость или сонливость, нарушение сна, депрессия, светобоязнь, шаткость походки) начинают проявляться при концентрации висмута выше 1500 мкг/л, а другие побочные эффекты могут возникнуть при концентрации висмута в крови выше 100 мкг/л. В настоящее время потенциально нейротоксичным считается уровень висмута в крови, превышающий 100 мкг/л. Уровень висмута в крови ниже 50 мкг/л при длительной терапии допустим. Между этими значениями находится «пограничная зона» безопасности: показатели выше 50 мкг/л расцениваются как вызывающие тревогу, а показатели выше 100 мкг/л – как потенциально токсичные [220].

Уровень висмута в крови у пациентов с энцефалопатией обычно превышает 100 нанограмм/мл, но поскольку нет чёткой корреляции между клиническими проявлениями и концентрацией висмута в крови пациента, нет никаких оснований делать вывод о том, что временно высокие уровни висмута в крови/сыворотке связаны с риском токсичности [221]. После приёма 800 мг ранитидин-висмут цитрата два раза в день в течение 28 дней, уровни висмута в крови не поднимаются выше 12 нанограмм/мл [222].

Несмотря на то, что действие лекарственных препаратов висмута реализуется местно, всё же незначительные концентрации висмута обнаруживаются в крови и моче в процессе лечения, которые достигают стабильных значений спустя 4 недели после его начала [223]. Исследования авторов работы [224] показали, что на фоне стандартной схемы антихеликобактерной терапии, включающей обычные дозы препарата, концентрация висмута в крови не превышает 55 мкг/л, что соответствует нижней границе нормы пороговых значений и в 10 раз ниже концентраций висмута в крови при висмутовой энцефалопатии. Таким образом, Де-Нол является безопасным и эффективным антихеликобактерным препаратом и может назначаться детям. Однако, поскольку висмут медленно выводится из организма, его не рекомендуют назначать пациентам с почечной недостаточностью [225]. В литературе в качестве побочных действий описаны также несколько случаев диареи, а также редкие случаи аллергии на препарат в виде кожных сыпей [226].

Особенностью фармакокинетики коллоидного субцитрата висмута является его низкая биодоступность. Через месяц лечения стандартными дозами концентрация висмута в плазме составляет 5–8 мкг/л, тогда как его концентрация в желудочном соке достигает 100 мкг/л. Та незначительная часть препарата, которая всасывается, выводится из организма с калом в виде сульфида или с мочой, поэтому наличие тяжёлой почечной недостаточности

сти является противопоказанием для применения коллоидного субцитрата висмута. В результате образования сульфида висмута возможно потемнение дёсен, языка, почернение кала. Препарат выводится из организма в течение 8 недель после завершения курса лечения, поэтому повторный курс нельзя назначать ранее этого срока [227].

Доклинические исследования токсикологического профиля, фармакокинетики и фармакодинамики субстанции висмута субсалицилата на различных видах животных в условиях патологии желудочно-кишечного тракта подробно рассмотрены в обзорной статье [228]. В статье проведён анализ доклинических исследований висмута субсалицилата, дана экспериментальная оценка его сравнительной эффективности при гастроинтестинальной патологии, а также отмечается высокая степень безопасности при его применении.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Свойства элементов: Справ. изд. / Под ред. М.Е. Дрица М.: Metallurgia, 1985. 672 с.
2. Калюжный Д.В., Валянский С.И. Другая история науки. От Аристотеля до Ньютона. Изд. Вече, 2002. 388 с.
3. Справочник по редким металлам / Перевод с англ. Под рук. Плющева В.Е. М.: Мир, 1965. 947 с.
4. Химия элементов: в 2 т. Т. 1 / Н. Гринвуд, А. Эрншо; пер. с англ. – 5-е изд., испр., электрон. – М.: Лаборатория знаний, 2021. 664 с.
5. Кренев В.А., Дробот Н.Ф., Фомичев С.В. Процессы извлечения висмута из руд и концентратов Висмут: ресурсы, области применения и мировой рынок // Химическая технология. 2014. Т. 15, № 1. С. 42–46.
6. Информационное агентство MetalTorg.ru. URL: <https://www.metaltorg.ru> (дата обращения: 26.08.2020).
7. Анализ рынка висмута в России. 79 с. URL: <https://drgroup.ru/Analiz-rynka-vismuta-v-Rossii.html> (дата обращения: 27.05.2022).
8. Рынок висмута 2020, прогноз 2025. Metallургические исследования MetalResearch. 2020. URL: https://metalresearch.ru/bismuth_market.html (дата обращения: 15.02.2022)
9. Обзор рынка висмута в мире, СНГ и России. Исследовательская группа Инфомайн. Москва. 2017. 52 с. URL: <http://docplayer.ru/89360348-Obzor-rynka-vismuta-v-mire-sng-i-rossii.html> (дата обращения: 27.05.2022).
10. U.S. Geological Survey, Mineral Commodity Summaries, January 2021.
11. Bismuth Market. Global Market Study on Bismuth: Supply to Remain Dominated By China during Forecast Period 2016-2024. Persistence Market Research. July, 2016.

12. Mohan R. Green bismuth // *Nature Chemistry*. 2010. Vol. 2, N 4. P. 336.
13. Milenic D.E., Baidoo K.E., Shih J.H., Wong K.J., Brechbiel M.W. Evaluation of platinum chemotherapy in combination with HER2-targeted alpha-particle radiation // *Cancer Biother. Radiopharm.* 2013, Vol. 28, N 3. P. 441–449.
14. Пат. 2430441 РФ, МПК G 21 G 1/08. Способ получения радионуклида висмут-213 / Чувилин Д.Ю., Загрядский В.А., Прошин М.А., Панченко В.Я., Болдырев П.П., Захаров А.С. Заявл. 12.04.2010, опубл. 27.09.2011. Бюл. № 27.
15. Пат. 2430440 РФ, МПК G21G 1/08. Способ получения радионуклида висмут-212 / Чувилин Д.Ю., Загрядский В.А., Прошин М.А., Панченко В.Я. Заявл. 12.04.2010, опубл. 27.09.2011. Бюл. № 27.
16. Odier L.J. Sur les effets du magistère de bismuth, donné intérieurement comme antispasmodique // *J. Med. Chir. Pharm.* 1786. Vol. 68. P. 49–56.
17. Sun H., Sadler P.J. Bismuth antiulcer complexes // *Topics in Biological Inorganic Chemistry*. 1999. Vol. 2. P. 159–186.
18. O'Conner A.F.F., Freeland A.P., Heal D.J., Rossouw D.S. Iodoform toxicity following the use of B.I.P.P.: A potential hazard // *J. Laryngol. Otol.* 1977. Vol. 91, N 10. P. 903–907.
19. Beck E.G. Fistulous tracts, tuberculous sinuses and abscess cavities. A new method of diagnosis and treatment by bismuth paste // *J. Am. Med. Assoc.* 1908. Vol. 50, N 11. P. 868–872.
20. Завьялов А.И. Лечение сифилиса: основные исторические вехи. Саратов. Изд-во СГМУ. 2004. 282 с.
21. Balzer F. Experiences sur la toxicite du bismuth // *C.R. Soc. Biol.* 1889. Vol. 9, N 1. P. 537–544.
22. Чекман І.С., Степаненко В.І., Коляденко В.Г., Степаненко Р.Л., Коновалова Т.С., Горпинич О.П. Фізико-хімічні та фармакологічні властивості вісмуту і нановісмуту. Перспективи застосування нановісмуту в дерматологічній та сифілологічній практиці // *Укр. мед. часопис*. 2010. № 4(78). С. 20–26.
23. Лосева О.К. Лечение сифилиса: исторические вехи и современные представления // *Гинекология*. 2009. Т. 11, № 2. С. 39–40.
24. Завьялов А.И. К 80-летию применения препаратов висмута в терапии больных сифилисом в России // *Рукопись деп. В ГЦНМБ. М., 2002. Д № 27057 от 27.06.02 г. 10 с.*
25. Gorbach S. Bismuth therapy in gastroduodenal diseases // *Gastroenterology*. 1990. Vol. 99. P. 863–875.
26. Slikkerveer A., de Wolff F.A. Pharmacokinetics and toxicity of bismuth compounds // *Med. Toxicol. Adverse. Drug Exp.* 1989. Vol. 4, N 5. P. 303–323.
27. Menge H., Gregor M., Brosius B., Hopert R., Lang A. Pharmacology of bismuth // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1992. Vol. 4(S2). P. 41–47.
28. Глобальные практические рекомендации Всемирной Гастроэнтерологической Организации. Острая диарея у взрослых и детей: глобальная перспектива / *World Gastroenterology Organisation*. 2012. URL: <http://>

www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/acute-diarrhea-russian-2012.pdf (дата обращения: 24.11.2021).

29. Warren J.R., Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis // *Lancet*. 1983. Vol. 321, N 8336. P. 1273–1275.

30. Marshall B.J., Warren J.R. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration // *Lancet*. 1984. Vol. 323, N 8390. P. 1311–1315.

31. Wen S.; Moss S.F. *Helicobacter pylori* virulence factors in gastric carcinogenesis // *Cancer Lett*. 2009. Vol. 282. P. 1–8.

32. Roubaud Baudron C., Franceschi F., Salles N., Gasbarrini A. Extragastric diseases and *Helicobacter pylori* // *Helicobacter*. 2013. Vol. 18. P. 44–51.

33. Keogan D.M, Griffith D.M. Current and potential applications of bismuth-based drugs // *Molecules*. 2014. Vol. 19, N 9. P. 15258–15297.

34. Фадеенко Г.Д. Клиническая фармакология препаратов висмута и перспективы их использования для лечения пептических язв // Украинский терапевтический журнал. 2004. № 2. С. 76–80.

35. Нижевич А.А., Щербаков П.Л., Кашников В.В., Татаринцов П.А., Белоусов В. Б., Дюков И. В. Препараты висмута в детской гастроэнтерологии // Лечащий врач. 2007. № 6. С. 55–57.

36. Барышникова Н.В., Успенский Ю.П., Ткаченко Е.И. Оптимизация лечения больных с заболеваниями, ассоциированными с инфекцией *Helicobacter pylori*: обоснование необходимости использования препаратов висмута // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. 2009. № 6. С. 116–121.

37. Шептулин А.А. Роль препаратов висмута в повышении эффективности эрадикации инфекции *Helicobacter pylori* // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 2018. Т. 28, № 1. С. 89–93.

38. Исаков В.А. Де-нол (коллоидный субцитрат висмута): перспективы применения при заболеваниях, ассоциированных с *H. pylori* // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2000. № 2 (10). С. 32–35.

39. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Лапина Т.Л. Хронический гастрит, вызванный инфекцией *Helicobacter pylori*: диагностика, клиническое значение, прогноз // Пособие для врачей. Москва. 2009. 24 с.

40. O'Connor A., Molina-Infante J., Gisbert J.P., O'Morain C. Treatment of *Helicobacter pylori* infection 2013 // *Helicobacter* 2013. Sep. 18. Suppl. 1. P. 58–65.

41. Megraud F., Coenen S., Versporten A., Kist M., Lopez-Brea M., Hirschl A. M., Andersen L. P., Goossens H., Glupczynski Y. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption // *Gut*. 2013. Vol. 62, N 1. P. 34–42.

42. Gisbert J.P. *Helicobacter pylori* eradication: A new, single-capsule bismuth-containing quadruple therapy // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2011. Vol. 8. P. 307–309.

43. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Маев И.В. Возможности оптимизации эрадикационной терапии инфекции в отношении *Helicobacter pylori* в современной клинической практике // Терапевтический архив. 2017. № 2. С. 84–90.
44. Исаков В.А., Домарадский И.В. Хеликобактериоз // М.: ИД. Медпрактика. 2003. 412 с.
45. Hunt R.H., Tytgat G.N.J *Helicobacter pylori*: Basic mechanisms to clinical cure 2000 // Dordrecht; Boston; London: Kluwer academic publishers, 2000. P. 30–255.
46. Sadler P.J., Li H., Sun H. Coordination chemistry of metals in medicine: Target sites for bismuth // Coord. Chem. Rev. 1999. Vol. 185–186. P. 689–709.
47. Briand G.G., Burford N. Bismuth Compounds and Preparations with Biological or Medicinal Relevance // Chem. Rev. 1999. Vol. 9, N 9. P. 2601–2957.
48. Griffith D.M., Li H., Werrett M.V., Andrews P.C., Sun H. Medicinal chemistry and biomedical applications of bismuth-based compounds and nanoparticles // Chem. Soc. Rev. 2021. Vol. 50. P. 12037–12069.
49. Оковитый С.В., Ивкин Д.Ю. Препараты висмута – фармакологические основы клинического эффекта // Лечащий врач. 2015. № 10. С. 67–73.
50. Ge R., Sun H. Bioinorganic Chemistry of Bismuth and Antimony: Target Sites of Metallodrugs // Acc. Chem. Res. 2007. Vol. 40, N 4. P. 267–274.
51. Marcus E.A., Sachs G., Scott D.R. Colloidal bismuth subcitrate impedes proton entry into *Helicobacter pylori* and increases the efficacy of growth-dependent antibiotics // Aliment. Pharmacol. Ther. 2015. Vol. 42, N 7. P. 922–933.
52. Zhang L., Zhang S.T., Yu Z.L., Shao Y., Wang Y.S., Jang H. Effect of acid suppression therapy for eradicating *Helicobacter pylori* infection on bismuth absorption from colloidal bismuth pectin // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2005. Vol. 85, N 4. P. 257–261.
53. Nie Y.Q., Li Y. Y., Wu H.S., Sha W.H., Du H., Dai S.J., Wang H., Li Q. L. Colloidal bismuth pectin: An alternative to bismuth subcitrate for the treatment of *Helicobacter pylori*-positive duodenal ulcer // *Helicobacter*. 1999. Vol. 4. P. 128–134.
54. Yao X.; Wu X. Analysis of efficacy of colloidal bismuth pectin suspension for treatment of *Helicobacter pylori* positive peptic ulcer // Chinese Journal of Gastroenterology. 2014. Vol. 19, N 1. P. 32–35.
55. Общероссийская общественная организация «Российское общество фтизиатров» Клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания. Москва. 2014. 40 с.
56. Таран Д.В. Школа пациента. Брошюра для пациентов, страдающих от туберкулеза. Представительство благотворительной организации «Партнеры во имя здоровья» (США) в Российской Федерации. М.: ИП «Шаумян А.Р.», 2015. 112 с.
57. Барканова О.Н., Гагарина С.Г., Калуженина А.А., Попкова Н.Л. Туберкулёз лёгких и заболевания желудочно-кишечного тракта // Лекарственный вестник. 2015. Т. 9, № 2 (58). С. 33–38.

58. Gong M., Zhang R., Qi J., Wang J., Liu Q., Zhou H., Song Y., Song X., Mei Y. In vitro evaluation of the antibacterial effect of colloidal bismuth subcitrate on *Porphyromonas gingivalis* and its biofilm // *Arch Oral Biol.* 2022. Vol. 133. Article number 105300. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2021.105300.

59. Mendis A.H.W., Marshall B.J. *Helicobacter pylori* and bismuth / *Biological chemistry of arsenic, antimony and bismuth* / Sun H (Ed.). Singapore: John Wiley & Sons Ltd., 2011. 400 p.

60. Morgenstern A., Bruchertseifer F., Apostolidis C. Bismuth-213 and Actinium-225 – generator performance and evolving therapeutic applications of two generator-derived alpha-emitting radioisotopes // *Current Radiopharmaceuticals.* 2012. Vol. 5, N 3. P. 221–227.

61. Липенгольц А.А., Черепанов А.А., Кулаков В.Н., Григорьева Е.Ю., Меркулова И.Б., Шейно И.Н. Сравнение противоопухолевой эффективности висмута и гадолиния как дозоповышающих агентов в препаратах для фотон-захватной терапии // *Химико-фармацевтический журнал.* 2017. № 9. С. 34–37.

62. Гумбрис Е.Г. Актуальность получения и исследование висмутсодержащих комплексов // *Вестник Кузбасского государственного технического университета.* 2009. 2(72). С. 95–97.

63. Szostak K., Ostaszewski P., Pulit-Prociak J., Banach M. Bismuth oxide nanoparticles in drug delivery systems // *Pharmaceutical Chemistry Journal,* Vol. 53, N 1. 2019. P. 80–83.

64. Suzuki H., Matano Y. *Organobismuth Chemistry.* Elsevier. 2001. 637 p.

65. Машковский М.Д. *Лекарственные средства.* 16-е изд., перераб., испр. и доп. М.: Новая волна, 2019. 1216 с.

66. Милаева Е.Р. *Неорганическая медицинская химия.* М.: Издательство Московского университета. 2022. 224 с.

67. *Российский рынок висмута 2015: аналит. обзор,* авг. 2015, MetalResearch LLC. 2015. С. 12.

68. Пат. 20092 Венгрия, МКИ А 61 К 31/47. Ointment for treatment of warts (verruca) / *Lelkes M., Hohmann J.* – N 78-Lt 834; Заявл. 21.11.78, опубл. 27.06.81.

69. А. с. 405549 СССР, МКИ А 61 К 9106. Мазь Бланшей АБ для обработки тропической язвы / *Бланшей А.Б.* – № 1725047; Заявл. 15.12.71, опубл. 30.09.79; Бюл. откp., изобр. 1979, № 36. С.209.

70. Пат. 3127649 DE, МКИ А 61 К 33/30. Cream for treatment of skin disorders/ *Kozak P.* – N 3026505; Ann. 12.07.80; Pub. 19.08.82.

71. Пат. 59588 Румыния, МКИ А 61 К 9/00. Antismoking chewing gum / *Gagiu F., Budiu T., Lavu P., Budiu O.* – N 66182.; Заявл. 09.03.71, опубл. 30.11.75.

72. А. с. 1123695 СССР, МКИ А61К 6/00. Паста для заполнения зубных каналов / *Воробьев В.С., Паникаровская В.В., Сулова С.И.* – № 3639637; Заявл. 10.05.83, опубл. 15.11.84. Откр. изобр. 1984. № 42. С. 28.

73. Vseteckova M. Preparation of antacid tablets // *Farm. Obz.* 1986. Vol. 55, N 2. P. 87–88.
74. Rutten G.M. Das System Wismuthoxid, Salpetersäure und Wasser // *Z. Anorg. Allgem. Chem.* 1902. Bd. 30, N 5. P. 342–405.
75. Карякин Ю.В., Ангелов И.И. Чистые химические вещества. М.: Химия. 1974. 408 с.
76. Специальная фармацевтическая химия Ч.2. Пятигорск. 1996. 608с.
77. Беликов В.Г. Современные синтетические и природные лекарственные средства // 2-е издание, перераб. и доп. Пятигорск, ПГФА, 2000. 335 с.
78. Фармакопея США. Национальный формуляр – The United States pharmacopeia: USP 40. The national formulary: NF 35, [сборник стандартов], 2017.
79. Регистр лекарственных средств России. Москва: РЛС–2009. 2008. 1440 с.
80. Европейская фармакопея 8.0. URL: http://www.fptl.ru/biblioteka/farmakopei/evropeyskaya-farmakopeya_8_vol-2.pdf (дата обращения: 22.11.2021).
81. Государственная Фармакопея Российской Федерации / МЗ РФ. XIV изд. Т. 1. Москва, 2018. 1814 с.
82. Lazarini F. The Crystal Structure of Bismuth Basic Nitrate, $[\text{Bi}_6\text{O}_5(\text{OH})_3](\text{NO}_3)_5 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ // *Acta Crystallogr.* 1978. Vol. 34, N 11. P. 3169–3173.
83. Юхин Ю.М., Даминова Т.В., Афонина Л.И. Синтез висмута нитрата основного // *Химическая технология.* 2003. Т. 5, № 10. С. 36–43.
84. Пат. 2139080 РФ, МКИ А 61К 35/78. Способ получения средства, обладающего противоязвенным и антацидным действием / Назаренко П.В., Бакун В.П., Довгаль А.П., Косолапова С.В., Филимонова В.Н. Заявл. 16.11.98, опубл. 10.10.99. Бюл. № 28.
85. MEDSIDE | Все о медицине: симптомы и лечение болезней, справочник лекарств, медицинский словарь [электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://medside.ru/kseroform> (дата обращения 19.10.21).
86. Телетов И.С. Получение дерматолита и его строение // *Журнал прикладной химии.* 1928. Т. 1, № 2. С. 115–117.
87. Юхин Ю.М., Логутенко О.А., Ворсина И.А., Евсеенко В.И. Синтез тригидрата оксогаллата висмута (III) // *Химическая технология.* 2009. Т. 10, № 9. С. 520–528.
88. Hatton R.C. Bismuth subgallate-epinephrine paste in adenotonsillectomies // *Ann. Pharmacother.* 2000. Vol. 34, N 4. P. 522–525.
89. Пат. Японии JP 2000095681 A2 Wound healing compositions containing borneol and bismuth subgallate / Chen James J.T., Chan Black J.B. – опубл. 4.04.2000.
90. Пат. Японии JP 2003137776 A2 Bismuth subgallate, borneol, and other nitric oxide synthase inhibitors for treatment of nitric oxide-related diseases / Tsai Ying-Chieh, Wu Su-Hui, Hsu Chung-Hsien. – опубл. 14.05.2003.

91. Пат. Японии JP2004035422 A2 Use of bismuth subgallate in prevention and/or reduction of skin deterioration, and its compositions / Tsai Ying-chieh, Lin Cha-yen, Hshi En-lin. – заявл. 1.07.2002; опублик. 5.02.2004.

92. Lee-Min Mai, Chia-Yen Lin, Chia-Yen Chen, Ying-Chieh Tsai Synergistic effect of bismuth subgallate and borneol, the major components of Sulbogin, on the healing of skin wound // *Biomaterials*. 2003. Vol. 24, N 18. P. 3005–3012.

93. Регистр лекарственных средств России (РЛС). Висмута субсалицилат (Bismuth subsalicylate). URL: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_1922.htm (дата обращения: 21.09.2020).

94. Chemnitius F. Die Fabrikation der Wismutsalze // *Pharmazeutische Zentralhalle*. 1927. V. 68, N 33. P. 513–518.

95. Radecki A., Wesolowski M. The thermal decomposition of bismuth(III) compounds used in medicine // *Thermochimica Acta*. 1976. Vol. 17. P. 217–229.

96. Сингаловский Н.З. Соли редких и цветных металлов. Л.: Госхимтехиздат, 1932. 287 с.

97. Picon M. Neutral and basic salicylates and benzoates of bismuth // *J. Pharm. Chim*. 1926. Vol. 8. P. 145–150.

98. Gaynor D., Griffith D.M. The prevalence of metal-based drugs as therapeutic or diagnostic agents: beyond platinum // *Dalton Trans*. 2012. Vol. 41, N 43. P. 13239–13257.

99. Grape E.S., Rooth V., Nero M., Willhammar T., Inge A. K. Structure of the active pharmaceutical ingredient bismuth subsalicylate // *Nat. Commun*. 2022. Vol. 13. Article number 1984. DOI: 10.1038/s41467-022-29566-0.

100. Лекарственные препараты в России: Справочник Видаль. 5-е изд. М.: АстраФармСервис, 1999. 1520 с.

101. Brum J.M., Gibb R.D., Ramsey D.L., Balan G., Yacyshyn B.R. Systematic Review and Meta-Analyses Assessment of the Clinical Efficacy of Bismuth Subsalicylate for Prevention and Treatment of Infectious Diarrhea // *Digestive Diseases and Sciences*. 2020. Vol. 66, No. 7. P. 2323–2335.

102. Bierer D.Ws. Bismuth subsalicylate: history, chemistry, and safety // *Reviews of Infection Diseases*. 1990. Vol. 12, Suppl. 1. P. s3–s8.

103. Edmunds M.W. Introduction to Clinical Pharmacology. Introduction to clinical pharmacology / Marilyn Winterton Edmunds. – 8 edition. 2016. 499 p.

104. Goldenberg M.M., Honkomp L.J., Burrous S.E., Castellion A.W. Protective effect of Pepto-Bismol liquid on the gastric mucosa of rats // *Gastroenterology*. 1975. Vol. 69, N 3. P. 636–640.

105. Leon-Barua R., Tello R., Morante M.C., Alvarez M., Gilman R.H., Spiraet W.M. In Vitro and In Vivo Effects of Three Bismuth Compounds on Fermentation by Colonic Bacteria // *Reviews of Infection Diseases*. 1990. Vol. 12, Suppl. 1. P. s24–s29.

106. Chang Te-Wen, Dong Mei-Yan, Gorbach Sh. L. Effect of Bismuth Subsalicylate on *Clostridium difficile* Colitis in Hamsters // *Reviews of Infection Diseases*. 1990. Vol. 12, Suppl. 1. P. s57–s58.

107. Пат. 5013560 США, МКИ А 01 N 59/16; 55/02. Устойчивые к микробиологическому загрязнению жидкие фармацевтические суспензии, содержащие висмут / Stentz L. L., Maney J. R., Sox T. E. – N 324927; Заявл. 17.03.89, опублик. 07.05.91.

108. Пат. 4801454 США, МКИ А 61 К 33/24; А 61 К 31/29. Processes for making colored pharmaceutical compositions / Coveney L.D. – N 887671. Заявл. 17.07.86, опублик. 31.01.89.

109. Thesen R., Liekfeld H., Morck H. Коллоидный субцитрат висмута для терапии язвы // Pharm. Ztg. 1988. Bd. 133, N 51/52. P. 34–37.

110. Loffeld R.J.L.F. *Helicobacter pylori* – основной фактор развития язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Русский медицин. журн. 1995. Т. 1, № 4. С. 22–24.

111. Реут А.А., Лях Г.П., Неретина С.В., Власова Е.В., Кузнецов С.М., Щербатых А.В. *Helicobacter pylori* в этиологии и патогенезе гастрита и язвенной болезни // Сибирский медицин. журн. 1998. № 4. С. 5–12.

112. European *Helicobacter pylori* Study Group. Current European concept on the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht consensus report (12–13 September 1996) // EHPSG Secretariat colition. 1996. P. 2.

113. Бурова Л.Г., Юхин Ю.М., Герлинская Л.А., Евстропов А.Н. Исследование антибактериальных свойств висмутсодержащих субстанций на основе наночастиц // Медицина и образование в Сибири. 2015. № 3. URL: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1766 (дата обращения: 30.06.2020).

114. Цуканов В., Каспаров Э., Васютин А., Тонких Ю. Возможности препарата висмута при гастроэнтерологических заболеваниях // Врач. 2016. № 7. С. 17–21.

115. Парфенов А.И., Ручкина И.Н., Осипов Г.А. Висмута трикалия дицитрат в лечении больных постинфекционным синдромом раздраженного кишечника // РМЖ. 2006. № 2. С. 3–6.

116. Пушкина А.В., Авалуева Е.Б., Данилова И.А., Лапинский И.В., Ткаченко Е.И., Сказыбаева Е.В., Медведева О.И. Использование препарата висмута трикалия дицитрата в лечении синдрома раздраженного кишечника с преобладанием диареи // Лечащий врач. 2016. № 6. С. 81.

117. Осипенко М.Ф., Бикбулатова Е.А. Синдром диареи и препараты висмута // Эффективная фармакотерапия. 2008. № 9. С. 42–47.

118. Wieriks J., Hespse W., Jaitly K.D., Koekkoek P.H., Lavy U. Pharmacological properties of colloidal bismuth subcitrate (CBS, De-Nol) // Scand. J. Gastroenterol. Suppl. 1982. Vol. 17, N 80. P. 11–16.

119. Erenburg S.V., Trubina S.V., Yukhin Y.M., Sharafutdinov M.R. Structural characteristics of amorphous K-Bi citrate (De-Nol) and its aqueous solutions from EXAFS spectra // J. Inorg. Biochem. 2017. Vol. 166. P. 94–99.

120. Нейко В.Е., Сарапук И.В., Сарапук О.Р. Отечественный коллоидный субцитрат висмута – Гастро-Норм – в комплексном лечении заболеваний органов пищеварения // Журнал практического лікаря. 2002. № 4. С. 56–59.

121. Хворостинка В.Н., Ильченко И.А. Вис-Нол – высокоэффективный препарат отечественного производства для применения при хеликобактерной инфекции // Аптека.ua. 2002. № 42 (363). URL: <https://www.apteka.ua/article/33342> (дата обращения: 10.06.2022).

122. Kellow J.E., Barr G.D., Middleton W.R. J., Piper D.W. Comparison of colloidal bismuth subcitrate tablets and liquid in duodenal ulcer healing // Clin. Gastroenterol. 1983. Vol. 5, N 5. P. 417–420.

123. Пат. 292133 ГДР, МКИ А 61 К 31/29, 47/00. Жидкий висмутсодержащий лекарственный препарат, способ его получения и применения / Berthold H., Michalczyk D., Urban G., Dr. R. Pflieger Chemisch Fabrik GmbH. – № 3372750; Заявл. 23.01.90, опублик. 25.07.91; РЖХ 1992, 11О252.

124. Pat. 6350468 B1 US, Int. Cl. A 61 K 9/64; A 61 K 9/48. Double capsule for the administration of active principles in multiple therapies / Sanso G. – Axcan Pharma Inc. MI97A2788; Заявл. 17.12.1997, опублик. 26.02.2002.

125. Malfertheiner P., Bazzoli F., Delchier J.C., Celiński K., Giguère M., Rivière M., Mégraud F. *Helicobacter pylori* eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial // Lancet. 2011. Vol. 377, N 9769. P. 905–913.

126. Mégraud F., Roberts P., Williamson R. Ranitidine bismuth citrate can help to overcome *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin *in vivo* // Helicobacter. 2000. Vol. 5. № 4. P. 222–226.

127. Graham D.Y., Hoffman J., Andersson S.-Y., Qureshi W., Osato M.S. El-Zimaity H.M.T. Ranitidine bismuth citrate, tetracycline, clarithromycin twice-a-day triple therapy for clarithromycin susceptible *Helicobacter pylori* infection // Aliment. Pharmacol. Ther. Blackwell Science Ltd. 1999. N 13. P. 169–172.

128. Yang N., An Y., Cai J.W., Hu L.B., Mao Z.W., Chen G.H., Sun H.Z. Polymeric architectures of bismuth citrate based on dimeric building blocks // Scien. China Chem. 2010. Vol. 53, N 10. P. 2152–2158.

129. Регистр лекарственных средств России (РЛС). Ранитидин висмута цитрат (Ranitidine Bismuth citrate). URL: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_2370.htm (дата обращения: 07.09.2020).

130. Пат. 2248185 EP, МКИ А 61 К 31/29, А 61 К 31/34, А 61 К 33/24, А 61 К 9/20 / Douglas S.J., Heppenstall C.R., Smith N.R. – N 92103741.2; Заявл. 05.03.92, опублик. 24.05.95.

131. Пат. 2220937 Великобритания, МКИ С 07 D 307/52 / Preparation of ranitidine salts and oral compositions containing them / Clitherow J.W. – N 88-17098; Ann. 18.07.98; Pub. 24.01.90.

132. Пат. 93004828/04 Россия, МКИ С 07 F 9/94. Соли, образованные ранитидином и комплексным соединением висмута с карбоновой кислотой, фармацевтический препарат/Клитроу Д.У., Лимитед Глэксо Груп. – № 4614571/04; Заявл. 19.04.93, опублик. 20.04.97. Бюл. № 2.

133. Пат. 2108097 РФ, МКИ А 61 К 31/34; А 61 К 33/00. Фармацевтическая композиция, содержащая соль ранитидина и карбоксилата висмута, и способ ее получения / Дуглас С.Д., Смит Н.Р., Хеппенстол К.Р. – № 94040869/14; Заявл. 05.03.92, опубл. 10.04.98.

134. Duran M.I., Milinkovic S.U. Use of bismuth compounds in medicine // *Hem. Pregl.* 1995. Vol. 36, N 5–6. P. 98–100.

135. Dittes U., Vogel E., Keppler B.K. Overview on bismuth(III) and bismuth(V) complexes with activity against *Helicobacter pylori* // *Coord. Chem. Rev.* 1997. Vol. 163. P. 345–364.

136. Chen R., So M.H., Yang J. et al. Fabrication of bismuth subcarbonate nanotube arrays from bismuth citrate // *Chem Commun.* 2006. Vol. 21. P. 2265–2267.

137. Vogt K., Warrelmann M., Hanh H. Effect of bismuth subcarbonate against *Campilobacter pylori*: do citrate ions improve antibacterial activity? // *Zentralbl Bakteriol.* 1990. Vol. 273, N 1. P. 33–35.

138. Lambert J.R., Midolo P. The actions of bismuth in the treatment of *helicobacter pylori* infection // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1997. Vol. 11, Suppl. 1. P. 27–33.

139. Cheng G., Yang H., Rong K., Lu Z., Yu X., Chen R. Shape-controlled solvothermal synthesis of bismuth subcarbonate nanomaterials // *J. Solid State Chem.* 2010. Vol. 183. P. 1878–1883.

140. Chen R., Cheng G., So M. H., Wu J., Lu Z., Che Ch.-M., Sun H. Bismuth subcarbonate nanoparticles fabricated by water-in-oil microemulsion-assisted hydrothermal process exhibit anti-*Helicobacter pylori* properties // *Mater. Res. Bull.* 2010. Vol. 45. P. 654–658.

141. Frondel C. Mineralogy of the oxides and carbonates of Bi // *Am. Miner.* 1943. Vol. 28. P. 521–535.

142. Походенко В.Н., Сытник Н.А., Гордиенко Е.М. О взаимодействии азотнокислого висмута с карбонатом аммония // *Укр. хим. журн.* 1979. Т. 45, № 6. С. 496–497.

143. Tobon-Zapata G.E., Etcheverry S.B., Baran E.J. Vibrational spectrum of bismuth subcarbonate // *J. Mater. Let.* 1997. Vol. 16. P. 656–657.

144. Grice J.D. A solution to the crystal structures of bismutite and beyerite // *The Can. Mineral.* 2002. Vol. 40. P. 693–698.

145. Sun H., Zhang L., Szeto K.Y. Bismuth in medicine // *Met. Ions Biol. Syst.* 2004. V. 41. P. 333–378.

146. Tang J., Zhao H., Li G., Lu Z., Xiao S., Chen R. Citrate/Urea/Solvent mediated self-assembly of $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ hierarchical nanostructures and their associated photocatalytic performance // *Ind. Eng. Chem. Res.* 2013. Vol. 52, N 35. P. 12604–12612.

147. Pelgrift R.Y., Friedman A.J. Nanotechnology as a therapeutic tool to combat microbial resistance // *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 2013. Vol. 65, N 13–14. P. 1803–1815.

148. Hernandez-Delgadillo R., Velasco-Arias D., Diaz D., Arevalo-Niño K., Garza-Enriquez M., A De la Garza-Ramos M., Cabral-Romero C. Zerovalent bismuth nanoparticles inhibit *Streptococcus mutans* growth and formation of biofilm // *Int. J. Nanomedicine*. 2012. Vol. 7. P. 2109–2113.

149. Shaikh A.R., Giridhar R., Megraud F., Yadav M. R. Metalloantibiotics: synthesis, characterization and antimicrobial evaluation of bismuth-fluoroquinolone complexes against *Helicobacter pylori* // *Acta Pharm.* 2009. Vol. 59, N 3. P. 259–271.

150. Овсянников В.А., Заморянская М.В., Семенча А.В., Лычева К.А., Кольцова Т.С., Толочко О.В., Блинов Л.Н. Разработка нанопрепарата на основе оксида висмута для разрушения злокачественных образований: теоретические предпосылки, проблемы и практические подходы // *Физика и химия стекла*. 2015. Том. 41, № 5. С. 720–725.

151. Szostak K., Ostaszewski P., Pulit-Prociak J., Banach M. Bismuth oxide nanoparticles in drug delivery systems // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2019. Vol. 53, N 1. P. 48–51.

152. Shahbazi M.-A., Faghfour L., Ferreira M.P.A., Figueiredo P., Maleki H., Sefat F., Hirvonena J., and Santos H.A. The versatile biomedical applications of bismuthbased nanoparticles and composites: therapeutic, diagnostic, biosensing, and regenerative properties // *Chem. Soc. Rev.* 2020. Vol. 49. P. 1253–1321.

153. Hernandez-Delgadillo R., Velasco-Arias D., Martinez-Sanmiguel J.J., Diaz D., Zumeta-Dube I., Arevalo-Niño K., Cabral-Romero C. Bismuth oxide aqueous colloidal nanoparticles inhibit *Candida albicans* growth and biofilm formation // *Int. J. Nanomedicine*. 2013. Vol. 8. P. 1645–1652.

154. Ma X., Kong D., Chang Z. Preparation of Bismuth Tungstate Nanomaterials with Different Morphologies and Their Effect on Exercise Rehabilitation of Patients with Lumbar Disc Herniation // *Journal of Healthcare Engineering*. 2022. Article ID 1397896, 10 pages. DOI: 10.1155/2022/1397896.

155. Penn-Barwell J.G. Open fracture infection following combat trauma: Defining the problem and evaluating novel treatments. Newcastle University, 2018. 136 p.

156. Deng T., Jia Y., Tong Z., Shi J., Wang Zh., Liua Y. Bismuth Drugs Reverse Tet(X)-Conferred Tigecycline Resistance in Gram-Negative Bacteria // *Microbiol. Spectrum*. 2022. Vol. 10, No. 1. DOI: 10.1128/spectrum.01578-21.

157. Пат. 2549445 РФ, МПК А 61 К 31/29. Средство лечения пародонтита и заболеваний слизистой оболочки рта, ассоциированных с геликобактерной инфекцией, и способ его применения / Орлова Е.С., Брагин А.В., Акмалова Г.М. Заявл. 12.02.2014, опубл. 27.04.2015. Бюл. № 12.

158. Gomes M.L., DeFreitas-Silva G., dos Reis P.G., Melo M. N., Frezard F., Demicheli C., Idemori Y. M. Synthesis and characterization of bismuth(III) and antimony(V) porphyrins: High antileishmanial activity against antimony-resistant parasite // *J. Biol. Inorg. Chem.* 2015. Vol. 20, N 5. P. 771–779.

159. Yang N., Tanner J.A., Wang Z., Huang J., Zheng B., Zhu N., Sun H. Inhibition of SARS coronavirus helicase by bismuth complexes // Chem. Commun. 2007. Vol. 42. P. 4413–4415.

160. Горшкова А.С., Румянцева В.Д., Миронов А.Ф. Соединения висмута и его комплексы с порфиринами: применение, структура и свойства // Тонкие химические технологии. 2018. Т. 13, № 2. С. 5–20.

161. Липенгольц А.А., Черепанов А.А., Григорьева Е.Ю., Кулаков В.Н. Противоопухольевая эффективность комплекса висмута с диэтилентриаминпентауксусной кислотой в бинарной лучевой терапии // Рос. биотерапевт. журн. 2016. Т. 15, № 1. С. 58.

162. Мартыненко Л.И., Куприянова Г.Н., Ковалева И.Б. Синтез и исследование комплексов свинца(II) и висмута(III) с диэтилентриамин-(N, N, N',N',N')- пентауксусной кислотой // Журн. неорг. химии. 1991. Т. 36, № 10. С. 2549–2554.

163. Давидович Р.Л. Комплексонаты сурьмы(III) и висмута(III). Владивосток: Дальнаука, 2003. 194 с.

164. Dahlgren A., Glogard C., Gammelsaether M., Aasen A. J., Klaveness J., Berdal B. P., Bergan T. Organobismuth compounds: activity against *Helicobacter Pylori* // Scand J. Gastroenterol. 1999. Vol. 34, N 2. P. 135–137.

165. Sandha G.S., LeBlanc R., van Zanten S.J.D., Sitland T.D., Agocs L., Burford N., Best L., Mahoney D., Hoffman P., Leddin D.J. Chemical structure of bismuth compounds determines their gastric ulcer healing efficacy and anti-*Helicobacter Pylori* activity // Dig. Dis. Sci. 1998. Vol. 43, N 12. P. 2727–2732.

166. Midolo P.D., Norton A., von Itzstein M., Lambert J.R. Novel bismuth compounds have in vitro activity against *Helicobacter Pylori* // FEMS Microbiol. Lett. 1997. Vol. 157, N 2. P. 229–232.

167. Domenico P., Salo R.J., Novick S.G., Schoch P.E., van Horn K., Cunha B. A. Enhancement of bismuth antibacterial activity with lipophilic thiol chelators // Antimicrob. Agents Chemother. 1997. Vol. 41, N 8. P. 1697–1703.

168. Domenico P., Baldassarri L., Schoch P.E., Kaehler K., Sasatsu M., Cunha B.A. Activities of bismuth thiols against staphylococci and staphylococcal biofilms // Antimicrob. Agents Chemother. 2001. Vol. 45, N 5. P. 1417–1421.

169. Wu C.L., Domenico P., Hassett D.J., Beveridge T.J., Hauser A.R., Kazzaz J.A. Subinhibitory bismuth-thiols reduce virulence of *Pseudomonas aeruginosa* // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 2002. Vol. 26, N 6. P. 731–738.

170. Mahony D.E., Lim-Morrison S., Bryden L., Faulkner G., Hoffman P. S., Agocs L., Briand G.G., Burford N., Maguire H. Antimicrobial activities of synthetic bismuth compounds against *Clostridium difficile* // Antimicrob. Agents Chemother. 1999. Vol. 43, N 3. P. 582–588.

171. Пат. 19510229 Германия, МКИ С 07 F 9/94, А 61 К 33/24. Antimikrobiell und antineoplastisch wirkende Bismutverbindungen mit Tropolon-Thiosemicarbazon – und Ditiocarbazonsäure – esterverbindungen und diese

enthaltende Arzneimittel / Dittes U., Seifried V., Kepper B.K. – N 19510229.O; Заявл. 23.03.95, опубл. 29.09.96.

172. Suhodolcan V., Kocjan D., Krizman I., Kozjek F. Gastric stability of amoxicillin in the presence of bismuth subcitrate // *Acta Pharm.* 1994. Vol. 44, N 4. P. 347–352.

173. Пат. 4851398 США, МКИ С 11 С 1/00. Лекарственные препараты на основе висмута / Revic E. – N 103225; Заявл. 30.09.87, опубл. 25.07.89.

174. Пат. 4935406 США, МКИ А 61 К 31/715; С 07 Н 15/00 Use of bismuth (phosph/sulf) ated sacchapides against camplyobaster-associated gastrointes tinal disooders / Coleman J.C., Cole D.L.; Marion Lab., Inc. – N 246755; Заявл. 20.09.88, опубл. 19.06.00.

175. Пат. 2703250 Франция, МКИ А 61 К 33/00, 47/30 Nouvelles compositions pharmaceutiques a base de bismuth et leur procede de preparation/ Chicouri M., Chicouri I. – N 9303684; Заявл. 30.03.93, опубл. 07.10.94.

176. Пат. 2253346 Великобритания, МКИ А 61 К 9/62 Delayed release oral dosage forms for treatment of intestinal disorders / Rhodes J., Evans B.K. – N 9103795.2; Заявл. 22.02.91, опубл. 09.09.92.

177. Пат. WO 93/17679 Междунар. РСТ, МКИ А 61 К 31/29, 31/34. Compositions containing ranitidine/bismuth carboxylates salts / Douglas S., Hippenstall C., Roy S., Norman R; Glaxo Group Ltd. – N 92/00498; Заявл. 05.03.92, опубл.16.09.93.

178. Пат. 5128140 США, МКИ А 61 R 9/48. Swallowable pharmaceutical compositions / Chapura F.B., Mitra S.; The Procter Gamble Co. – N 6410030; Заявл. 14.01.91, опубл. 07.07.92.

179. Муха С.А., Антипова И.А., Медведева С.А., Сухов Б.Г., Николаев С.М., Николаева Г.Г., Самбуева З.Г. Физиологическая активность производных γ -пирона: противоязвенное свойство мальтолата висмута и инсулиноподобное действие мальтолата цинка / Материалы III Всероссийской конференции «Новые достижения в химии и химической технологии растительного сырья. Барнаул. 23–27 апреля 2007 г. Кн. 2. С. 360–362.

180. Yang N., Sun H. Biocoordination chemistry of bismuth: Recent advances // *Coord. Chem. Rev.* 2007. Vol. 251. P. 2354–2366.

181. Hassfjell S., Brechbiel M.W. The development of the α -particle emitting radionuclides ^{212}Bi and ^{213}Bi , and their decay chain related radionuclides, for therapeutic applications // *Chem. Rev.* 2001. Vol. 101, N 7. P. 2019–2036.

182. Halime Z., Michaudet L., Lachkar M., Brossier P., Boitrel B. Influence of Pendant Arms Bearing Ligating Groups on the Structure of Bismuth Porphyrins: Implications for Labeling Immunoglobulins Used in Medical Applications // *Bioconj. Chem.* 2004. Vol. 15, N 6. P. 1193–1200.

183. Kozak R.W., Waldmann T.A., Atcher R.W., Gansow O.A. Rdaionuclide-conjugated monoclonal antibodies: a synthesis of immunology, inorganic chemistry and nuckear science // *Trends Biotechnol.* 1986. Vol. 4. P. 259–264.

184. Burke J.M., Jurcic J.G., Scheinberg D.A. Radioimmunotherapy for acute leukemia // *Cancer Control*. 2002. Vol. 9, N 2. P. 106–113.

185. Jurcic J.G. Antibody therapy for residual disease in acute myelogenous leukemia // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2001. Vol. 38, N 1. P. 37–45.

186. Krejcarek G.E, Tucker K.L. Covalent attachment of chelating groups to macromolecules // *Biochem Biophys Res Commun.* 1977. Vol. 77, N 2. P. 581–585.

187. Петриев В.М., Скворцов В.Г., Новикова И.С., Сморицанова О.А., Подгородниченко В.К. Перспективы использования металлотиионеина в качестве хелатирующего агента для разработки радиофармпрепаратов на основе ^{213}Bi // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. № 1. 2010. С. 44–49.

188. Егорова Б.В., Матазова Е.В., Зубенко А.Д., Алешин Г.Ю., Пашанова А.В., Тригуб А.Л., Федорова О.А., Калмыков С.Н. Комплексы висмута с 15- и 18-членными азакраун ацетатами как компоненты радиофармпрепаратов // 5-я Российская конференция по медицинской химии с международным участием «МедХим-Россия 2021»: материалы конференции, Волгоград, 16–19 мая, 2022 / Волгоград : Издательство ВолгГМУ, 2021. С. 124.

189. Пашанова А.В., Зубенко А.Д., Матазова Е.В., Егорова Б.В., Федорова О. А. Бензоазакраун-эфир: новые эффективные хелаторы для радионуклидов // 5-я Российская конференция по медицинской химии с международным участием «МедХим-Россия 2021»: материалы конференции, Волгоград, 16–19 мая, 2022 / Волгоград : Издательство ВолгГМУ, 2021. С. 130.

190. Communicable disease threats report, 9-15 February 2020, week 7. ECDC (10 февраля 2020).

191. Huang J.D., Sun H.Z., Tanner J.A., Watt R.M. Determination of the functions of the putative metal-binding domain of the SCV helicase // *Hong Kong Medical Journal*. 2009. Vol. 15, N 5. P. 15–16.

192. New-type coronavirus causes pneumonia in Wuhan : expert : [англ.] // *News. Xinhua*. (дата обращения: 09.01.2020.)

193. Chen Y., Liu Q., Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis // *Journal of medical virology*. 2020. Vol. 92, N. 4. P. 418–423.

194. Begum F., Banerjee A. K., Tripathi P.P., Ray U. Two mutations P/L and Y/C in SARS-CoV-2 helicase domain exist together and influence helicase RNA binding // *bioRxiv*. 2020. DOI: 10.1101/2020.05.14.095224.

195. Yang N., Tanner J.A., Zheng B.-J., Watt R.M., He M.-L., Lu L.-Y., Jiang J.-Q., Shum K.-T., Lin Y.-P., Wong K.-L., Lin M. C.M., Kung H.-F., Sun H., Huang J.-D. Bismuth complexes inhibit the SARS coronavirus // *Angewandte Chemie International Edition*. 2007. Vol. 46, N 34. P. 6464–6468.

196. Shu T., Huang M., Wu D., Ren Y., Zhang X., Han Y., Mu J., Wang R., Qiu Y., Zhang D.-Y., Zhou X. SARS-coronavirus-2 Nsp13 possesses NTPase and

RNA helicase activities that can be inhibited by bismuth salts // *Virologica Sinica*. 2020. Vol. 35, N 3. DOI:10.1007/s12250-020-00242-1.

197. Tao X., Zhang L., Du L., Liao R., Cai H., Lu K., Zhao Z., Xie Y., Wang P.-H., Pan J.-A., Zhang Y., Li G., Dai J., Mao Z.-W., Xia W. Allosteric inhibition of SARS-CoV-2 3CL protease by colloidal bismuth subcitrate // *Chem. Sci*. 2021. Vol. 12. P. 14098–14102.

198. Zamai L. Upregulation of the Renin–Angiotensin System Pathways and SARS-CoV-2 Infection: The Rationale for the Administration of Zinc-Chelating Agents in COVID-19 Patients // *Cells*. 2021. Vol. 10, N 3. Article number 506. DOI: 10.3390/cells10030506.

199. Wang R., Chan J. F.-W., Wang S., Li H., Zhao J., Ip T. K.-Y., Zuo Zh., Yuen K.-Y., Yuan S., Sun H. Orally administered bismuth drug together with N-acetyl cysteine as a broad-spectrum anticoronavirus cocktail therapy // *Chem. Sci*. 2022. Vol. 13, No. 8. P. 2238–2248.

200. Бордин Д.С., Кирюкова М.А., Шенгелия М.И., Колбасников С.В. Инфекция COVID-19 и органы пищеварения // *Эффективная фармакотерапия*. 2020. Т. 16, № 15. С. 12–16.

201. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Зольникова О.Ю., Охлобыстин А.В., Полуэктова Е.А., Трухманов А.С., Широкова Е.Н., Гоник М.И., Трофимовская Н.И. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и система пищеварения // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол*. 2020. Т. 30, № 3. С. 7–13.

202. Ильчишина Т.А. Применение препаратов висмута при синдроме раздраженного кишечника // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол*. 2021. Т. 31, № 3. С. 51–59.

203. Murugaiah C., Constance L.S.L., Al-Talib H., Nisha M., Robin T., Chilek T. Z. T., Baig A. A., Guad R. M., Soe M. Z., Hossain A. T., Salih F. A. M., Shagga M. Treatment of gastroenteritis in COVID-19 children // *Int. J. Med. Biomed. Stud*. 2020. Vol. 4, Iss. 6. P. 76–78.

204. Yuan S., Wang R., Chan J. F.-W., Zhang A. J., Cheng T., Chik K. K.-H., Ye Z.-W., Wang S., Lee A. C.-Y., Jin L., Li H., Jin D.-Y., Yuen K.-Y., Sun H. Metallodrug ranitidine bismuth citrate suppresses SARS-CoV-2 replication and relieves virus-associated pneumonia in Syrian hamsters // *Nature Microbiology*. 2020. Vol. 5. P. 1439–1448.

205. Islam A., Rodrigues B.L., Marzano I.M., Perreira-Maia E.C., Dittz D., Lopes M.T.P., Ishfaq M., Frezard F., Demicheli C. Cytotoxicity and apoptotic activity of novel organobismuth(V) and organoantimony(V) complexes in different cancer cell lines // *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2016. Vol. 109. P. 254–267.

206. Halwani M., Blomme S., Suntres Z.E. Liposomal bismuth-ethanedithiol formulation enhances antimicrobial activity of tobramycin // *Int. J. Pharm*. 2008. Vol. 358. P. 278–284.

207. Halwani M., Hebert S., Suntres Z.E. Bismuth-thiol incorporation enhances biological activities of liposomal tobramycin against bacterial biofilm and quorum sensing molecules production by *Pseudomonas aeruginosa* // *Int. J. Pharm.* 2009. Vol. 373. P. 141–146.

208. Alhariri M., Omri A. Efficacy of liposomal bismuth-ethanedithiol-loaded tobramycin after intratracheal administration in rats with pulmonary *Pseudomonas aeruginosa* infection // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2013. Vol. 57. P. 569–578.

209. Li H., Sun H. Recent advances in bioinorganic chemistry of bismuth // *Current opinion in chemical biology.* 2012. Vol. 16, No. 1–2. P. 74–83.

210. Kondo Y., Himeno S., Satoh M., Naganuma A., Nishimura T., Imura N. Citrate enhances the protective effect of orally administered bismuth subnitrate against the nephrotoxicity of cisplatin // *Cancer Chemother Pharmacol.* 2004. Vol. 53, No. 1. P. 33–38.

211. Плотникова Е.Ю., Сухих А.С. Препараты висмута в практике врача // *Лечащий врач.* 2016. № 2. С. 60–64.

212. Вредные химические вещества. Неорганические соединения V–VIII групп / *Справ. под ред. В.А. Филова и др. Л.: Химия, 1989. 592 с.*

213. Кузьминов Б.П., Зауляк Т.С., Нектегаев И.О., Грушка О.И., Галушка О.И. Гигиеническая регламентация висмута лимоннокислого в воздухе рабочей зоны производственных помещений // *Современные проблемы токсикологии.* 2010. № 4. С. 48–50.

214. Yang Y., Ouyang R., Xu L., Guo N., Li W., Feng K., Ouyang L., Yang Z., Zhou S., Miao Y. Review: Bismuth complexes: Synthesis and applications in biomedicine // *J. Coord. Chem.* 2015. V. 68, N 3. P. 379–397.

215. Биологическая неорганическая химия: структура и реакционная способность: в 2 т. Т. 1 / И. Бертини, Г. Грей, Э. Стифель, Дж. Валентине; пер. с англ. – 4-е изд., электрон. – М.: Лаборатория знаний, 2021. 506 с.

216. Pipkin G.A., Mills J.G., Kler L., Dixon J.S., Wood J.A. The safety of ranitidine bismuth citrate in controlled clinical studies // *Pharmacoepidemiol. Drug Safety.* 1996. Vol. 5, N 6. P. 399–407.

217. Froomes P.R., Wan A.T., Keech A.C., McNeil J.J., McLean A.J. Absorption and elimination of bismuth from oral doses of tripotassium dicitrate bismuthate // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1989. Vol. 37, N 5. P. 533–536.

218. Iwańczak F., Rajska H., Iwańczak B., Górecka H. Bismuth concentration in blood and urine of children treated with ventrisol (polfa) preliminary study // *Rocz. Akad. Med. Białymst.* 1995. Vol. 40, N 3. P. 685–691.

219. Ford A.C., Malferteiner P., Giguere M., Santana J., Khan M., Moayyedi P. Adverse events with bismuth salts for *Helicobacter pylori* eradication: systematic review and meta-analysis // *World J. Gastroenterol.* 2008. Vol. 14, N 48. P. 7361–7370.

220. Iffland R., in Seiler H.G., Sigel A., Sigel H. (Eds), *Handbook on Metals in Clinical and Analytical Chemistry, Chapter 21, p. 269. Dekker, New York (1994).*

221. Benet L.Z. Safety and Pharmacokinetics: Colloidal Bismuth Subcitrate // Scand. J. Gastroenterol. 1991. Vol. 26. P. 29–35.

222. Koch K.M., Kerr B.M., Gooding A.E., Davis I.M. Pharmacokinetics of bismuth and ranitidine following multiple doses of ranitidine bismuth subcitrate // Brit J. Clin. Pharmacol. 1996. Vol. 42. P. 207–211.

223. Lee S.P. Study on the absorption and excretion of tripotassium dicitratobismuthate in man // Res. Commun. Chem. Pathol. 1981. Vol. 34. P. 359–364.

224. Щербаков П.Л., Вартапетова Е.Е., Нижевич А.А., Салмова В.С., Теляшев Э.Г., Хамидуллин Ф.М., Татаринов П.А., Белоусов В.Б. Эффективность и безопасность применения висмута трикалия дицитрата (Де-Нол) у детей // Клиническая фармакология и терапия. 2005. Т. 14, № 1. С. 41–45.

225. Malfertheiner P., Mégraud F., O'Morain C., Hungin A. P., Jones R., Axon A., Graham D.Y., Tytgat G. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht 2-2000 Consensus Report // Aliment. Pharmacol. Ther. 2002. Vol. 16, N 2. P. 167–80.

226. Bader J.P. The safety profile of De-nol // Digestion. 1987. Vol. 37, N 2. P. 53–59.

227. Рысс Е.С., Звартау Э.Э. Фармакотерапия язвенной болезни. С-Пб.; М.: «Невский Диалект» – «Издательство БИНОМ», 1998. 253 с.

228. Будрицкий А.М., Ивкин Д.Ю., Оковитый С.В., Ивкина А.С., Суханов Д.С., Дзюба А.С. Составление обзоров по доклиническим исследованиям лекарственных средств на примере висмута субсалицилата // Вестник ВГМУ. 2019. Т. 18, № 3. С. 16–31.

Глава 2

СВОЙСТВА ВИСМУТА

2.1. Физико-химические свойства висмута

83	Bi ВИСМУТ 208,980 $6s^2 6p^3$
5	
18	
32	
18	
8	
2	

Висмут (Bismuth, Bismuthum) Bi – химический элемент подгруппы азота (пниктогены), 15-й группы периодической таблицы химических элементов (по устаревшей классификации – главной подгруппы V группы), атомный номер 83, относительная атомная масса ($^{12}\text{C} = 12,0000$) 208,9804.

Висмут впервые упоминается в трудах Георгия Агриколы (1529 г.), выдающегося металлурга и минералога средневековья, имеются сведения о металлическом висмуте, его добыче и переработке. Химическую индивидуальность висмута установил в 1739 г. И. Потт. Символ элемента № 83 (Bi) впервые ввёл в химическую номенклатуру в 1819 г. шведский химик Берцелиус. Физические и химические свойства висмута приведены в работах [1–13].

В природе висмут встречается в виде бисмита $\alpha\text{-Bi}_2\text{O}_3$, висмутина Bi_2S_3 и бисмутита $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$, очень редко встречается самородный висмут в составе свинцовых, серебряных или кобальтовых руд [8]. Основной промышленный источник висмута – заводы по производству свинца/цинка, меди и олова, где висмут является побочным продуктом; способ его выделения определяется природой основного продукта.

Висмут относится к металлам. Температура плавления 544,5 К, температура кипения 1833 ± 5 К. Энтальпия плавления $\Delta H_{\text{пл}}$ 10,48 кДж/моль. Энтальпия испарения $\Delta H_{\text{исп}}$ 179,1 кДж/моль [1].

Низкая температура плавления висмута обуславливает его использование в легкоплавких сплавах (с кадмием, оловом, свинцом), а также позволяет легко получать кристаллы. Синтетический кристалл висмута и слиток объёмом 1 см^3 приведены на рис. 2.1 [14]. Красивую окраску кристаллы висмута приобретают в результате окисления поверхностного слоя металла. При этом чем выше чистота металла, тем более красива окраска кристалла. В табл. 2.1 приведены различные выпускаемые марки металлического висмута по ГОСТ 10928-75, ГОСТ 10928-90 и содержание в них примесных металлов. Следует отметить, что в настоящее время в промышленности используется висмут марки $\text{Bi}1$, содержащий не менее 98% висмута и не более 1,8% свинца, 0,12% серебра, 0,01% меди. При этом металл марки $\text{Bi}1$ получают в процессе пирометаллургической переработки свинцовых, медных, оловянных, молибденово-вольфрамовых концентратов [4, 9]. Экспериментальные данные по строению и физико-химическим свойствам метал-

лических и некоторых оксидных материалов в жидком и кристаллическом состоянии обобщены в монографии [15].

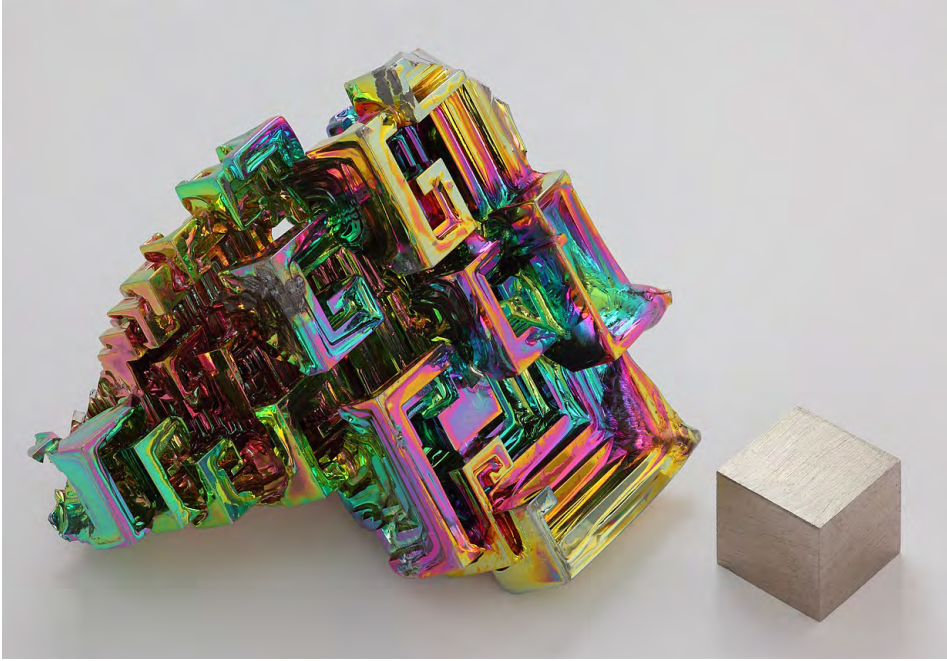


Рис. 2.1. Синтетический кристалл висмута и слиток объёмом 1 см^3 [14]

В изломе висмут имеет грубозернистое строение, но при температуре $225\text{--}250 \text{ }^\circ\text{C}$ он может быть подвергнут пластической деформации. Висмут является самым диамагнитным металлом, наиболее плохо проводит тепло, а при температуре ниже 7 K обладает свойствами сверхпроводника. При плавлении резко возрастает электропроводность и плотность висмута, которая достигает $10,55 \text{ г/см}^3$, что связывают с наличием ковалентных связей в кристаллическом висмуте и их отсутствием в расплаве. Физические свойства висмута приведены в табл. 2.2.

Термодинамические свойства висмута ($298,15 \text{ K}$; $0,1 \text{ МПа}$), включая стандартные величины энтальпии образования $\Delta H_{\text{обр}}^0$, свободной энергии образования $\Delta G_{\text{обр}}^0$, энтропии S^0 и удельной теплоемкости C_p , приведены в таблице 2.3.

При обычных условиях висмут имеет ромбоэдрическую кристаллическую решетку (α -модификация), но при высоких давлениях, как следует из диаграммы состояния (рис. 2.2), образуется ещё ряд модификаций (табл. 2.4). Так, α -модификация (I) при давлении $2,57 \text{ ГПа}$ и $25 \text{ }^\circ\text{C}$ переходит в моноклинную (II), при $2,72 \text{ ГПа}$ – в (III), при $4,31 \text{ ГПа}$ – в (IV), около 5 ГПа в (V), при $7,74 \text{ ГПа}$ – в кубическую (VI) и при 30 ГПа – в (IX) [6].

Табл. 2.1.1. Содержание примесей в висмуте

Марка	Висмута, %, не менее	Содержание примесей, %, не более									
		Свинец	Цинк	Железо	Сурьма	Медь	Серебро	Мышьяк	Теллур	Кадмий	
Вн0000*	99,9999	$1 \cdot 10^{-5}$	$1 \cdot 10^{-5}$	$1 \cdot 10^{-5}$	$5 \cdot 10^{-6}$	$1 \cdot 10^{-6}$	$5 \cdot 10^{-7}$	$1 \cdot 10^{-5}$	—	$5 \cdot 10^{-7}$	
Вн000*	99,999	$3 \cdot 10^{-5}$	$5 \cdot 10^{-5}$	$3 \cdot 10^{-5}$	$1 \cdot 10^{-5}$	$5 \cdot 10^{-6}$	$5 \cdot 10^{-6}$	$3 \cdot 10^{-5}$	—	$1 \cdot 10^{-6}$	
Вн00**	99,98	$1 \cdot 10^{-2}$	$5 \cdot 10^{-4}$	$1 \cdot 10^{-3}$	$2 \cdot 10^{-5}$	$1 \cdot 10^{-4}$	$2 \cdot 10^{-5}$	$7 \cdot 10^{-5}$	—	$5 \cdot 10^{-5}$	
Вн1**	98,0	1,8	$3 \cdot 10^{-3}$	$1 \cdot 10^{-3}$	$5 \cdot 10^{-3}$	$1 \cdot 10^{-2}$	$1,2 \cdot 10^{-1}$	$2 \cdot 10^{-4}$	$1 \cdot 10^{-4}$	—	
Вн2**	97,0	2,6	$5 \cdot 10^{-3}$	$1 \cdot 10^{-3}$	$8 \cdot 10^{-3}$	$1 \cdot 10^{-2}$	$3 \cdot 10^{-1}$	$5 \cdot 10^{-4}$	$1 \cdot 10^{-3}$	—	

Примечание: * ГОСТ 10928-75, ** ГОСТ 10928-90

Табл. 2.2. Физические свойства висмута

Свойство	Единицы измерения	Расшифровка, значение, единицы измерения
Внешний вид		Хрупкий металл с серебристым блеском с розоватым оттенком [1, 3, 4, 6, 7]; твердый хрупкий металл стального цвета с розоватым отливом [5, 12]; серовато-белый (с красным оттенком), в виде порошка – черный [11]
Атомная масса (молярная масса)	а.е.м. г/моль	208,98 [4, 5, 7, 11, 13]; 208,9804 [6]; 208,98038(2) [8]; 208,98037 [12] 209,00 [2]
Радиус	пм	атомный 155 [1]; 182 [5–7]; 170 [12]; ковалентный 152 [1]; 146 [5, 13]; 150 [10]; андерваальсов 240 [1]
Радиус иона	пм	Bi^{3+} 96 [1, 13]; 120 [5, 7]; 103 [10]; Bi^{5+} 74 [1, 5, 7, 13]; Bi^{3-} 213 [5–7]
Электроотрицательность		по Полингу 2,02 [1, 13]; 1,9 [5, 6, 8, 10]; по Оллреду 1,67 [1]; 1,7 [10]; абсолютная 4,69 [1]
Эффективный заряд ядра		по Слейтеру 6,30; по Клементи 13,34; по Фрезе-Фишеру 16,90 [1]
Энергия связи	кДж/моль	$X-X$ 104 [10]; $X\equiv X$ 192 [10]
Стандартный электродный потенциал $E^\circ(X^{3+}/X^0)$	В	0,2 [6]; 0,32 [10]; 0,23 [13]
Степени окисления		-3, +1, +2, +3, +4, +5 [4–6]
Теплопроводность	Вт/(м·К) кал/см·сек·град	7,87 (300 К) [1]; 12,6 (70 К) [7]; 8,41 (293 К) [6, 7]; 7,29 (540 К); 16,4 (870 К); 15,1 (1070 К) [7]; 7,9 [12] 0,018 (100 °С); 0,037 (700 °С) [3]
Коэффициент теплопроводности	кал/см·сек·град	0,020 (20 °С); 0,018 (250 °С); 0,041 (300 °С); 0,037 (400 °С); 0,037 (700 °С) [2]
Температура плавления	К °С	544,5 [1, 12] 271 [2, 3, 5, 7, 10]; 271,4 [6, 8]; 271,3 [4]; 271,44 [11]
Температура кипения	К °С	1833±5 [1]; 1883 [12] 1627 [2]; 1560 [3, 4]; 1552 [5, 10]; 1564 [6, 8, 11]; 1557 [7]
Теплота испарения	кДж/моль кал/г	179,1 [1]; 177 [5]; 172,0 [12] 188,6 (920 °С, вакуум); 214 (271 °С, норм. давл.) [3]
Энтальпия атомизации	кДж/моль	207 [10]

Свойство	Единицы измерения	Расшифровка, значение, единицы измерения
Плотность	г/см ³	9,747 [1], 9,8 (20 °С) [2]; 9,808 [8], 9,84 [3, 4, 5, 7]; 9,790 (тв.); 10,27 (ж.) [11]; 9,74 [2], 9,8 (271 °С, тв.) [6, 10, 12]; 10,05 [1], 10,07 [2], 10,27 [3, 6], 10,55 (271 °С, ж.) [5]; 10,03 [2], 10,08 (300 °С) [4]; 9,91 [2], 9,87 (400 °С) [4]; 9,75 (500 °С) [4]; 9,66 [2], 9,63 [4], 9,43 (600 °С) [3]; 9,40 (800 °С); 9,20 (960 °С) [2, 4]
Электропроводность	ом ⁻¹ ·см ⁻¹	3640 (271 °С, тв.); 7810 (271 °С, ж.) [3]
Температурный коэффициент электросопротивления	К ⁻¹	4,2·10 ⁻³ (0–100 °С) [6, 7]
Температура перехода в сверхпроводящее состояние	К	7; 4,2 (2,47 ГПа) [7]
Температурный коэффициент линейного расширения	К ⁻¹	13,4·10 ⁻⁶ (0–100 °С) [1]; 13,3·10 ⁻⁶ [2]; 13,37·10 ⁻⁶ (273 К); 13,4·10 ⁻⁶ (293 К) [7]
Удельная магнитная восприимчивость	м ³ /кг	1,684·10 ⁻⁸ (тв.) [1]
Атомный объем	см ³ /моль м ³ /моль	21,3 [2, 12]; 21,33 [4] 21,33·10 ⁻⁶ [7]
Вязкость	н·сек/м ²	0,00166 (304 °С); 0,000998 (600 °С) [3]

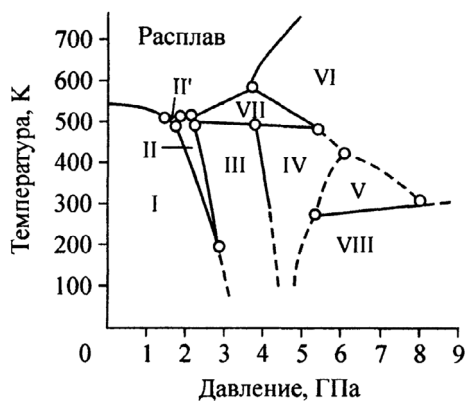


Рис. 2.2. Диаграмма состояния висмута при высоких давлениях. Пунктирные линии – приблизительные границы областей существования фаз [5, 6]

Табл. 2.3. Термодинамические свойства висмута [1]

Состояние	$\Delta H^0_{обр}$, кДж/моль	$\Delta G^0_{обр}$, кДж/моль	S^0 , Дж/(К·моль)	C_p , Дж/(К·моль)
Твердое	0	0	16,74	25,52
Газообразное	207,1	168,2	187,005	20,786

Табл. 2.4. Характеристика некоторых кристаллических модификаций висмута [6]

Показатель	Модификация			
	I	II	VI	VII
Кристаллическая решетка	Ромбоэдрическая	Моноклинная	Кубическая	Тетрагональная
Пространственная группа	<i>R3m</i>	<i>C2m</i>	<i>Im3m</i>	–
Параметры:				
<i>a</i> , нм	0,4746	0,6674	0,3800	0,657
<i>b</i> , нм	–	0,6117	–	–
<i>c</i> , нм	–	0,3304	–	0,568
угол, градусы	57,23 (α)	110,33 (α)	–	–
Число формульных единиц в ячейке	2	4	2	8

Ядерные свойства висмута характеризуются следующими параметрами [1]:

Сечение захвата тепловых нейтронов, барн	0,034
Число изотопов (с учетом ядерных изомеров)	35
Диапазон изотопных масс	190→215
ЯМР	^{209}Bi
Относительная чувствительность ($^1\text{H} = 1,00$)	0,13
Восприимчивость ($^{13}\text{C} = 1,00$)	777
Гиромагнитное отношение рад/(Тл·с)	$4,2986 \cdot 10^7$
Квадрупольный момент, м^2	$-0,4 \cdot 10^{-28}$
Частота ($^1\text{H} = 100\text{МГц}$; $2,3488\text{Тл}$), МГц	16,069
Стандарт: KBiF_6	

Природный висмут состоит из одного изотопа ^{209}Bi , который ранее считался самым тяжёлым из существующих в природе стабильных изотопов. Однако авторами работы [16] высказано теоретическое предположение, что висмут является альфа-радиоактивным, а в 2003 г. оно было эксперимен-

тально подтверждено [17]. Измеренный период полураспада ^{209}Bi составляет $(1,9 \pm 0,2) \cdot 10^{19}$ лет, что на много порядков больше, чем возраст Вселенной. Таким образом, все известные изотопы висмута радиоактивны. Природный висмут, состоящий из одного изотопа ^{209}Bi , является практически радиоактивно безвредным для человека, так как за год в одном грамме природного висмута в среднем лишь около 100 ядер испытывают альфа-распад, превращаясь в стабильный таллий-205.

Кроме ^{209}Bi , известны еще более трех десятков (пока 34) изотопов, у большинства из которых есть изомерные состояния. Среди них есть три долгоживущих: ^{207}Bi ; ^{208}Bi ; $^{210\text{m}}\text{Bi}$. Все остальные радиоактивны и короткоживущи: периоды их полураспада не превышают нескольких суток. Так, радиоактивные висмут-212 (^{212}Bi) и висмут-213 (^{213}Bi) имеют очень короткие периоды полураспада (60,6 и 45,6 мин, соответственно), и могут использоваться в качестве радиоактивных компонентов в радиоактивных фармацевтических препаратах [18]. Способы получения радионуклидов висмут-212 и висмут-213 приведены в патентах РФ [19, 20].

Изотопы висмута с массовыми числами с 184 по 208 и с 215 по 218 получены искусственным путём, остальные – ^{210}Bi , ^{211}Bi , ^{212}Bi , ^{213}Bi и ^{214}Bi – образуются в природе, входя в цепочки радиоактивного распада ядер урана-238, урана-235 и тория-232. Свойства основных изотопов висмута приведены в табл. 2.5.

Табл. 2.5. Основные изотопы висмута [1]

Нуклид	Атомная масса	Распространенность в природе %	Период полураспада $T_{1/2}$	Тип и энергия распада МэВ	Ядерный спин I	Ядерный магнитный момент μ	Применение
^{206}Bi	205,978478	0	6,243 дня	ЭЗ (3,761); γ	6+	+4.56	метка
^{207}Bi	206,987446	0	32,3 года	ЭЗ (2,40); λ	9/2–	4,10	
^{208}Bi	207,979717	0	$3,68 \cdot 10^5$ лет	ЭЗ (2,878); γ	5+		
^{209}Bi	208,980347	100	Стабил.		9/2–	+4.110	ЯМР
$^{210\text{m}}\text{Bi}$		0	$3 \cdot 10^6$ лет	$\alpha(4.96); \beta; \gamma$	9–		
^{210}Bi	209,984095	следы	5,01 дня	$\beta(1,16); \alpha$, нет γ	1–	–0,044	метка

Электронная оболочка висмута имеет параметры [1]:

Основное электронное состояние: [Xe] $4f^{14}5d^{10}6s^26p^3$

Терм: $^4S_{3/2}$

Сродство к электрону ($M \rightarrow M^+$), кДж/моль: 91,3

Электронная конфигурация висмута s^2p^3 , и его степени окисления равны обычно -3 , $+3$ и $+5$. Вследствие особой устойчивости конфигурации $6s^2$ для висмута наиболее характерна степень окисления $+3$. Реже два $6s$ -электрона могут также быть вовлечены в образование связей, и висмут демонстрирует высшую степень окисления $+5$, которая может быть обнаружена в некоторых органических соединениях, применяемых в реакциях окисления и для получения арил-производных [13].

Характеристики атомного спектра и энергии ионизации висмута приведены в табл. 2.6 и 2.7, соответственно.

Табл. 2.6. Основные линии в атомном спектре висмута [1]

Длина волны, нм	Форма
202,121	1
206,170	1
211,026	1
223,061 (AA)	1
289,798	1
306,772	1

Табл. 2.7. Энергии ионизации висмута, кДж/моль [1]

1.	$M \rightarrow M^+$	703,2	6.	$M^{5+} \rightarrow M^{6+}$	8520
2.	$M^+ \rightarrow M^{2+}$	1610	7.	$M^{6+} \rightarrow M^{7+}$	(10300)
3.	$M^{2+} \rightarrow M^{3+}$	2466	8.	$M^{7+} \rightarrow M^{8+}$	(12300)
4.	$M^{3+} \rightarrow M^{4+}$	4372	9.	$M^{8+} \rightarrow M^{9+}$	(14300)
5.	$M^{4+} \rightarrow M^{5+}$	5400	10.	$M^{9+} \rightarrow M^{10+}$	(16300)

Химические свойства висмута. Это хрупкий металл с серебристым блеском, розоватый в обычных условиях. Устойчив к действию кислорода и воды. Применяется в сплавах, электронике, производстве катализаторов, красителей, лекарственных и косметических средств. Азотная кислота является лучшим растворителем висмута и его сплавов. При обработке концентрированной азотной кислотой висмут кристаллизуется из раствора в виде $Bi(NO_3)_3 \cdot 5H_2O$. При взаимодействии металлического висмута с концентрированной серной кислотой образуется кислый сульфат состава $Bi_2(SO_4)_3 \cdot H_2SO_4 \cdot 6H_2O$, который при нагревании до $350^\circ C$ переходит в средний сульфат состава $Bi_2(SO_4)_3$, хорошо растворимый в кислотах [4]. Из работы [5] следует, что концентрированная серная кислота при нагревании переводит висмут в гидросульфат состава $BiH(SO_4)_2$. Разбавленная серная кислота на висмут почти не действует. В соляной кислоте висмут растворяется медленно, а «царская водка» растворяет его с образованием хлорида. Висмут почти не окисляется при обычной температуре в сухом воздухе, длительное время сохраняя серебристо-белый цвет, а во влажном воздухе покрывается тончайшим слоем оксида. При нагревании на воздухе выше температуры плавления висмут легко окисляется, при температурах выше $1000^\circ C$ сгорает с образованием Bi_2O_3 [7].

В ряду напряжений висмут располагается после водорода. Электрохимические свойства висмута приведены в табл. 2.7, а характеристики связей висмута с другими элементами – в табл. 2.8.

В ряду N–P–As–Sb–Bi происходит монотонное возрастание радиусов атомов и уменьшение электроотрицательности. Сумма первых трёх потенциалов ионизации также уменьшается в этом ряду, что свидетельствует об увеличении стабильности степени окисления +3. Состояние со степенью окисления +5 для висмута заметно менее устойчиво, чем для сурьмы, что объясняется наличием неподелённой пары 6s-электронов. Поведение висмута в различных степенях окисления характеризуется данными табл. 2.9. В указанном ряду отчётливо наблюдается усиление металлических признаков простых веществ.

Табл. 2.7. Стандартный потенциал восстановления висмута E° , В [1]

V	III	0	-III
~ 2		<u>0,317</u>	<u>-0,97</u>
$\text{Bi}^{5+} \rightarrow$	Bi^{3+}	\rightarrow	$\text{Bi} \rightarrow \text{BiH}_3$

Табл. 2.8. Длина и энергия связей [1]

Ковалентная связь	г/ пм	E, кДж/моль
Bi–H	д.о.	194
Bi–C	230	143
Bi–O	232	339
Bi–F	235	314
Bi–Cl	248	285
Bi–Bi	309	200

Табл. 2.9. Состояния окисления висмута [1]

Bi^{III}	BiH_3
Bi^{I}	Bi^+ -катионные кластеры Bi^{3+} , Bi^{53+} , Bi^{95+} и т.д.
Bi^{III}	Bi_2O_3 , $\text{Bi}(\text{OH})_3$, $\text{Bi}^{3+}(\text{aq})$, BiOCl , BiF_3 , BiCl_3 , и т.д. $[\text{BiBr}_6]^{3-}$, соли
Bi^{V}	Bi_2O_5 (неустойчив) $[\text{Bi}(\text{OH})_6]^{3-}(\text{aq})$, NaBiO_3 , BiF_5 , KBiF_6

Устойчивость металлов по отношению к висмуту: молибден до 1383 К; тантал до 1173 К; хром до 1005 К; бериллий до 773 К; ниобий до 755 К; алюминий до 573 К; никель и сплавы на его основе до 544 К. Висмут существенно отличается по структуре от типичных металлов и поэтому чаще образует с металлами эвтектику при следующих температурах (К): медь – 543, марганец – 541, магний – 533, цинк – 527, платина – 539, олово – 472. При этом растворимость данных металлов в висмуте составляет (%): медь – 0,2, марганец – 0,6, магний – 0,54, цинк – 2,7, платина – 1,0, олово – 42,0 [3].

Помимо высокого сродства к кислороду и азоту висмут образует очень стабильные комплексы с серой и галогенами, особенно с йодидом. Хелатирующие агенты, содержащие кислород и азот или соединения с тиолатами,

могут образовывать очень устойчивые комплексы с висмутом(III) с координационным числом от 3 до 9. Известно, что Bi(III) связывается с Zn(II) (например, металлотионеин) и Fe(III) (например, трансферрин) в белках. Висмут(V) является мощным окислителем в водном растворе, неустойчив в биологических системах [21].

Данные о токсической и летальной дозах висмута и его соединений приведены в разделе 1.5.

2.2. Состояние висмута в растворах

Получение соединений висмута для медицины осуществляют обычно их осаждением из растворов. Поведение висмута в растворах зависит главным образом от исходного состояния ионов висмута. Висмут находится в главной подгруппе пятой группы периодической системы Д.И. Менделеева и проявляет степени окисления -3 , $+3$ и $+5$. Атом висмута имеет электронную конфигурацию $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 4s^2 3d^{10} 4s^2 3d^{10} 4f^{14} 5s^2 4d^{10} 5s^2 4d^{10} 6s^2 p^3$. В соответствии со строением внешней электронной оболочки основной степенью его окисления является $+3$. Висмут непереходный элемент, вследствие чего он не относится к числу типичных комплексообразователей. В тоже время наличие свободных $5f$ - и $6d$ -орбиталей позволяет ему образовывать различные комплексные соединения с галоген-, серо-, азот- и кислородсодержащими лигандами.

В водных растворах ионы висмута обладают большой склонностью к ассоциации как с гидроксил-ионами (гидролиз), так и другими лигандами (комплексообразование). Такие реакции широко используются в технологии и аналитической химии висмута. На использовании реакций гидролиза с образованием малорастворимых основных соединений висмута основана его очистка от примесных металлов (свинца, железа, меди, цинка, серебра и др.) при переработке азотно- и солянокислых растворов с получением соединений висмута [22].

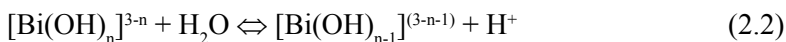
Соединения висмута практически нерастворимы в воде, и для перевода висмута в раствор необходимо применение относительно концентрированных (3–6 моль/л) растворов минеральных кислот или использование сильных комплексообразователей.

2.2.1. Гидролиз ионов висмута

Исследования по состоянию висмута в водных растворах свидетельствуют, что гидролиз ионов висмута протекает ступенчато с последовательным образованием гидроксокомплексов и их полимеризацией. Мольное распределение между отдельными гидроксокомплексами зависит от концентрации висмута, ионной силы, температуры и pH раствора. Потенциометрическим, спектрофотометрическим и полярографическим методами установлено [23–25], что в разбавленных растворах при концентрациях $\leq 1 \cdot 10^{-5}$ моль/л

висмут существует в виде моноядерных форм $\text{Bi}(\text{OH})_n^{3-n}$. С повышением общей концентрации висмута в растворе имеет место образование полимерных гидроксокомплексов. Поэтому исследование моноядерного гидролиза проводят обычно при концентрациях висмута в растворе $1 \cdot 10^{-7} - 1 \cdot 10^{-5}$ моль/л.

Уравнение моноядерного гидролиза может быть представлено (без учета гидратации) в виде:

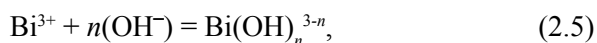


Соответственно, выражения для концентрационных ступенчатых констант гидролиза имеют вид:

для 1-й степени
$$K_{\Gamma 1} = \frac{[\text{Bi}(\text{OH})^{2+}][\text{H}^+]}{[\text{Bi}^{3+}]} \quad (2.3)$$

для i -й степени
$$K_{\Gamma i} = \frac{[\text{Bi}(\text{OH})_i^{(3-i)}][\text{H}^+]}{[\text{Bi}(\text{OH})_{i-x}^{(3-i+1)}]} \quad (2.4)$$

Реакция образования гидроксоформы на n -ой степени гидролиза может быть представлена уравнением:



а общая константа образования гидроксокомплекса

$$\beta_n = \frac{[\text{Bi}(\text{OH})_n^{3-n}][\text{H}^+]}{[\text{Bi}^{3+}] \cdot [\text{OH}^-]^n} \quad (2.6)$$

Общая константа образования гидроксокомплекса (β_n) связана с константой гидролиза ($K_{\Gamma n}$) выражением:

$$\beta_n = K_{\Gamma n} \cdot \beta_{n-1} / K_w, \quad (2.7)$$

где K_w – ионное произведение воды.

Висмут(III) – сильнокислотный ион металла. Первая стадия депротонирования аквакатиона имеет pK_a 1,5:



Дальнейшее депротонирование с образованием координированных гидроксидов и оксидов протекает легко, в водном растворе быстро образуются кластеры с мостиковыми атомами кислорода, такие как $[\text{Bi}_6\text{O}_5(\text{OH})_3]^{5+}$ и $[\text{Bi}_6\text{O}_4(\text{OH})_4]^{6+}$. Комплексы висмута(III) часто содержат оксидные (висмут-ион, BiO^+) и гидроксидные лиганды наряду с лигандами других типов; такие соединения обычно относят к основным или оксоосолям [26].

Значения констант гидролиза мономерных гидроксокомплексов висмута (III) и констант их образования приведены в табл. 2.10 [24, 25, 27–35]. Как видно из таблицы, все четыре константы мономерного гидролиза определены только с использованием метода, основанного на измерении электромиграции радиовисмута ($^{205,206}\text{Bi}$) [25], и на основании полученных значений рассчитано распределение гидролизованых форм висмута в зависимости от pH раствора (рис. 2.3).

Табл.2.10. Общие константы образования гидроксокомплексов и константы гидролиза ионов висмута

Метод исследования	T, °С	Ионная сила и среда	СВi, г-ион/л	Igβ ₁	Igβ ₂	Igβ ₃	Igβ ₄	pK _{т1}	pK _{т2}	pK _{т3}	pK _{т4}	Литература
Полярография	25	0,2(NaClO ₄)	–						1,9			[24]
Потенциометрия	25	3,0(NaClO ₄)	5·10 ⁻²					1,58				[24]
Потенциометрия	25	HNO ₃	–					2,0	3,37			[27]
Экстракция	25	0,1(NaClO ₄)	2·10 ⁻⁵	12,36		31,94						[28]
Растворимость	25	μ ≠ const	–				32,9					[28]
Спектрофотометрия	25	0,1(NaClO ₄)	4,4·10 ⁻⁴					1,55	2,82			[29]
	комн	0	–	12,4	15,8		35,2					[30]
Растворимость	комн	μ ≠ const	5·10 ⁻⁷			33,19						[31]
Спектрофотометрия	22	0,1(KNO ₃)	2·10 ⁻⁵	12,55	24,68	36,37		1,55	1,97	2,42		[24]
	22	0,3(KNO ₃)	2·10 ⁻⁵	12,60	24,75	36,37		1,50	1,95	2,48		[24]
	22	0,5(KNO ₃)	2·10 ⁻⁵	12,68	24,94	36,72		1,41	1,85	2,32		[24]
	22	1,0(KNO ₃)	2·10 ⁻⁵	12,76	25,10	37,00		1,34	1,76	2,19		[24]
Полярография	15	0,1(NaClO ₄)·H ₂ O	–						2,82			[32]
Полярография	15	0,1(NaClO ₄)·D ₂ O	–						3,20			[32]
Экстракция	20	0,4(NaClO ₄)	1·10 ⁻⁴	12,54	26,64	36,42		1,46	1,90	2,23		[33]
Экстракция	25	1,0(NaClO ₄)	1·10 ⁻⁷	12,0	22,9	33,9						[34]
Электромиграция	25	0,25(NaClO ₄)	1·10 ⁻¹²					1,40	2,17	2,84	13,07	[25]
Растворимость	25	(NaClO ₄)	1·10 ⁻⁶		25,5	32,94				6,73		[35]
Растворимость	75	(NaClO ₄)	8,5·10 ⁻⁶		24,18	31,38				5,47		[35]
Растворимость	200	(NaClO ₄)	3·10 ⁻⁴		23,4	31,36				3,49		[35]
Растворимость	300	(NaClO ₄)	1,8·10 ⁻³		24,3	33,15				2,50		[35]

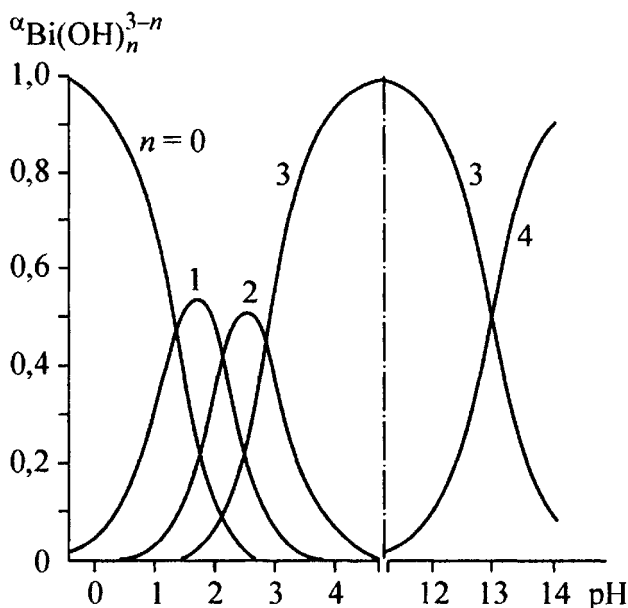


Рис. 2.3. Относительные количества мономерных продуктов гидролиза $\text{Bi}(\text{OH})_n^{3-n}$ в растворах с $\mu = 0,25$ в зависимости от pH

Диаграммы распределения гидролизованых форм висмута в зависимости от pH раствора приведены в работах [24, 25, 33, 34], из которых следует, что в растворах хлорной кислоты с концентрацией ионов водорода 1 моль/л приблизительно 4% висмута находится в виде первого гидроксокомплекса $\text{Bi}(\text{OH})^{2+}$; при pH 4–12 весь висмут находится в форме $\text{Bi}(\text{OH})_3^0$, а при pH 14 – в виде анионного гидроксокомплекса $\text{Bi}(\text{OH})_4^-$. Следует отметить также, что в высокотемпературных растворах (300 °C) область существования мономерной формы $\text{Bi}(\text{OH})_3^0$ расширяется до pH 2,5–12 [35].

Равновесные концентрации гидроксокомплексов висмута в зависимости от pH раствора, рассчитанные с использованием констант гидролиза, практически совпадают. Небольшой сдвиг ($\Delta\text{pH} \cong 0,3$) в щелочную область, имеющий место в работе [25], по сравнению с распределением гидролизованых форм, приведённым в работе [24], обусловлен, по-видимому, использованием в последней для создания ионной силы раствора нитрата калия, поскольку в присутствии нитрат-ионов висмут образует смешанные гидроксонитратные комплексы. Поэтому в качестве фонового электролита при исследовании процесса гидролиза целесообразно применять перхлораты щелочных металлов. Из приведённых в работе [34] значений равновесных содержаний гидроксокомплексов висмута в зависимости от pH видно, что по сравнению с перхлоратными в нитратных средах с ростом pH от 0 до 5 равновесие сдвигается от $\text{Bi}(\text{NO}_3)^{3-n}$ к образованию комплексов $\text{Bi}(\text{OH})(\text{NO}_3)_n^{2-n}$, $\text{Bi}(\text{OH})_2(\text{NO}_3)_n^{1-n}$,

$\text{Bi}(\text{OH})_3(\text{NO}_3)_n$ и логарифмы констант ступенчатого гидролиза ($\beta_1, \beta_2, \beta_3$) соответственно равны 11,9; 22,7; 33,2 $\{\mu = \text{I}(\text{H}, \text{Na})\text{NO}_3\}$. В хлоридных средах $\{\mu = \text{I}(\text{H}, \text{Na})\text{Cl}\}$ с ростом pH от 0 до 6 равновесие сдвигается от BiCl_5^{2-} к $\text{BiCl}_5(\text{OH})^{3-}$, $\text{BiCl}_4(\text{OH})^{2-}$ и $\text{BiCl}_3(\text{OH})_3^{3-}$, а логарифмы констант ступенчатого гидролиза равны соответственно 10,9; 17,5 и 30,2 [36].

При концентрациях более $5 \cdot 10^{-4}$ моль/л в разбавленных растворах кислот висмут существует в виде полиядерных гидроксокомплексов. Гранер и Силлен одними из первых начали изучение гидролизованых поликатионов висмута [37]. В результате многочисленных исследований, обобщённых Бейсом и Месмером в монографии [23], установлено, что висмут в умеренно кислых растворах с высокой его концентрацией преимущественно существует в виде шестиядерного комплекса. На основании потенциометрических исследований в области концентраций висмута 0,0001–0,05 моль/л и $\mu = 2,0$ Олин представил данный комплекс в общем виде как $\text{Bi}_6\text{O}_n(\text{HO})_{12-2n}^{6+}$ и предложил его формулу в виде $\text{Bi}_6(\text{HO})_{12}^{6+}$ [38]. Следует отметить, что в более поздних работах данному комплексу разными авторами приписывались формулы $[\text{Bi}_6\text{O}_6]^{6+}$ или $[\text{Bi}_6(\text{OH})_{12}]^{6+}$ [39–41], $[\text{Bi}_6\text{O}_4(\text{OH})_4]^{6+}$ [42, 43].

На основании рентгенографических исследований висмутсодержащего хлорнокислого раствора (5,81 М BiOClO_4 , 0,95 М HClO_4) Леви с сотрудниками [44] представили структуру шестиядерного комплекса как кубооктаэдрическую (рис. 2.4). По их представлениям атомы висмута находятся в октаэдрическом расположении с четырьмя соседними с ними атомами кислорода OH^- -групп, связывающих два соседних атома висмута, т.е. вдоль октаэдрической грани.

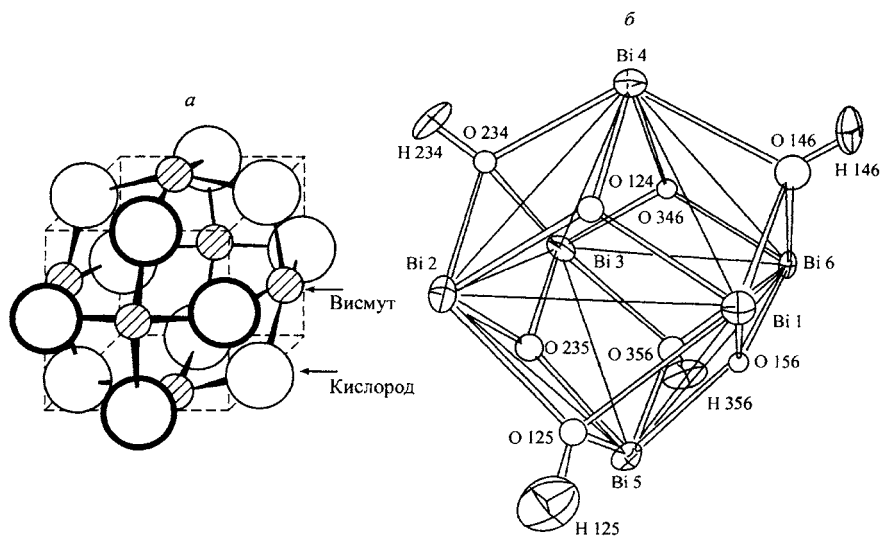


Рис. 2.4. Расположение висмута и атомов кислорода в модели, предложенной: а) Леви с сотрудниками для комплекса $\text{Bi}_6(\text{HO})_{12}^{6+}$ [44]; б) Сандвэллом для комплекса $\text{Bi}_6\text{O}_4(\text{HO})_4^{6+}$ [42]

В работах по гидролизу висмутсодержащих хлорноокислых и азотноокислых растворов установлено, что структура продуктов гидролиза построена из поликатионов $\text{Bi}_6\text{O}_4(\text{OH})_4^{6+}$ типа клетки, нитратных и перхлоратных анионов, а также молекул воды [43, 45]. Основываясь на этом, Сандвэллом с использованием рентгенографических исследований гексаядерных комплексов висмута в хлорноокислых растворах (4,68 М BiOClO_4 ; 0,63 М HClO_4) показано [45], что идеальная T_d симметрия комплекса $\text{Bi}_6\text{O}_4(\text{OH})_4^{6+}$ даёт лучшее объяснение колебательных спектров, чем симметрия O_h модели $\text{Bi}_6(\text{OH})_{12}^{6+}$, предложенной Леви с сотрудниками [44]. По данным Сандвэлла кратчайшее расстояние Bi–Bi, рассчитанное в предположении, что атомы висмута находятся в вершинах правильного октаэдра, равно 3,69 Å. Атомы кислорода в комплексе расположены над гранями октаэдра из атомов висмута, причём атомы кислорода двух равных находятся в вершинах тетраэдров, центры которых совпадают с центром комплекса. Длины связей Bi– O^{2-} и Bi– HO^- , рассчитанные на основании положения соответствующих пиков на кривой радиального распределения, равны соответственно 1,19 и 2,37 Å. В пользу стехиометрии $\text{Bi}_6\text{O}_4(\text{OH})_4^{6+}$ свидетельствуют также ЯМР-исследования, проведённые Гренсом и Тосом [46], из которых следует, что среднее протонное число для Bi в шестиядерном комплексе равно 0,67. Для стехиометрии $\text{Bi}_6(\text{OH})_{12}$ оно было бы равно 2. Состав поликатиона в растворах в виде $[\text{Bi}_6\text{O}_4(\text{OH})_4]^{6+}$, а не $[\text{Bi}_6(\text{OH})_{12}]^{6+}$, подтверждают также полученные Федотовым с соавторами спектры ЯМР ^{17}O водноацетоновых растворов основного перхлората Bi(III) [47]. В них обнаружены две линии 222 и 87 м.д. с соотношением интенсивностей $\cong 1:1$, которые соответствуют двум типам атомов кислорода, связанных с висмутом. При этом к OH^- -группам отнесена линия 87 м.д. На основании нелинейности зависимости интенсивности полосы 177 cm^{-1} в спектре КР при добавлении хлорной кислоты к висмутсодержащему раствору в работе [48] делается предположение, что превращение шестиядерного комплекса в акваионы протекает через образование промежуточных форм гидроксокомплексов. При этом отмечается, что весьма жёсткие условия, необходимые для разрушения комплекса, говорят о его стабильности, которая обусловлена структурой комплекса. Действие ионов H^+ , даже при значительном подкислении растворов, оказывается малоэффективным вследствие того, что электронная плотность комплекса прочно «заэкранирована» большим положительным зарядом, распределённым по поверхности поликатиона.

Исследования поляядерных форм гидроксокомплексов висмута (III), проведённые Олином, свидетельствуют [49], что зависимость отношения концентрации гидроксил-ионов и ионов висмута (n) от значений pH раствора (рис. 2.5) имеет два плато, первое из которых при $n = 2,0$ соответствует образованию гексаядерных комплексов, а второе при $n = 2,44$ – образованию комплексов с более высокой степенью полимеризации. На основании гра-

фического анализа Олин представил данные комплексы в виде $\text{Bi}_9(\text{OH})_{22}^{5+}$, $\text{Bi}_9(\text{OH})_{21}^{6+}$, $\text{Bi}_9(\text{OH})_{20}^{7+}$, а реакции их образования:

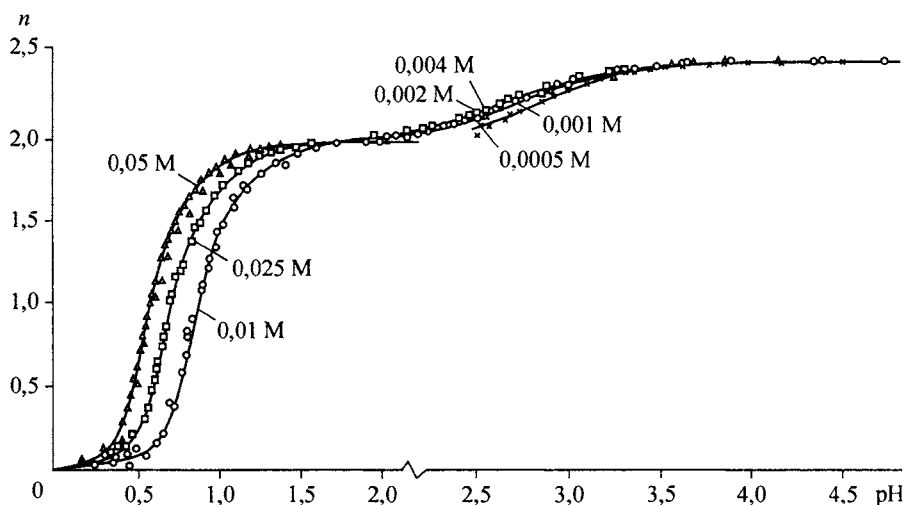
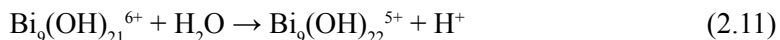
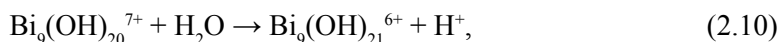
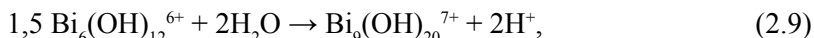
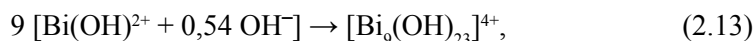
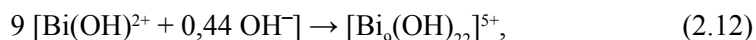


Рис. 2.5. Зависимость отношения концентрации гидроксил-ионов и ионов висмута (n) от значений pH раствора при 25°C [49]. Концентрации висмута указаны на рисунке.

Значения при $n < 2$ получены в 3 M растворе NaClO_4 , а в случае $n > 2$ – в 0,1 M растворе

Значения логарифмов констант равновесия этих реакций гидролиза приведены в табл. 2.11, из которой видно хорошее их согласие со значениями констант, полученными позднее Драгулеску с соавторами [50]. Данными авторами в работе [51] установлено также образование в области pH 3–10 полиядерных гидроксокомплексов $\text{Bi}_9(\text{OH})_{22}^{5+}$, $\text{Bi}_9(\text{OH})_{23}^{4+}$, $\text{Bi}_9(\text{OH})_{25}^{2+}$ по реакциям:



На рис. 2.6 приведено распределение гидроксокомплексов для концентраций висмута соответственно 0,1 и $1 \cdot 10^{-5}$ моль/л, из которого видно, что повышение концентрации висмута в растворе резко сдвигает равновесие в сторону образования полиядерных гидроксокомплексов. Причём в концентрирован-

ных висмутсодержащих растворах, получаемых путём растворения соединений висмута в кислородсодержащих кислотах, в области pH 0–1 висмут присутствует преимущественно в виде гексаядерного гидроксокомплекса.

В работе [52] отмечено, что катион $\text{Bi}_6\text{O}_8^{2+}$ может существовать как в водном растворе, так и в твёрдых соединениях.

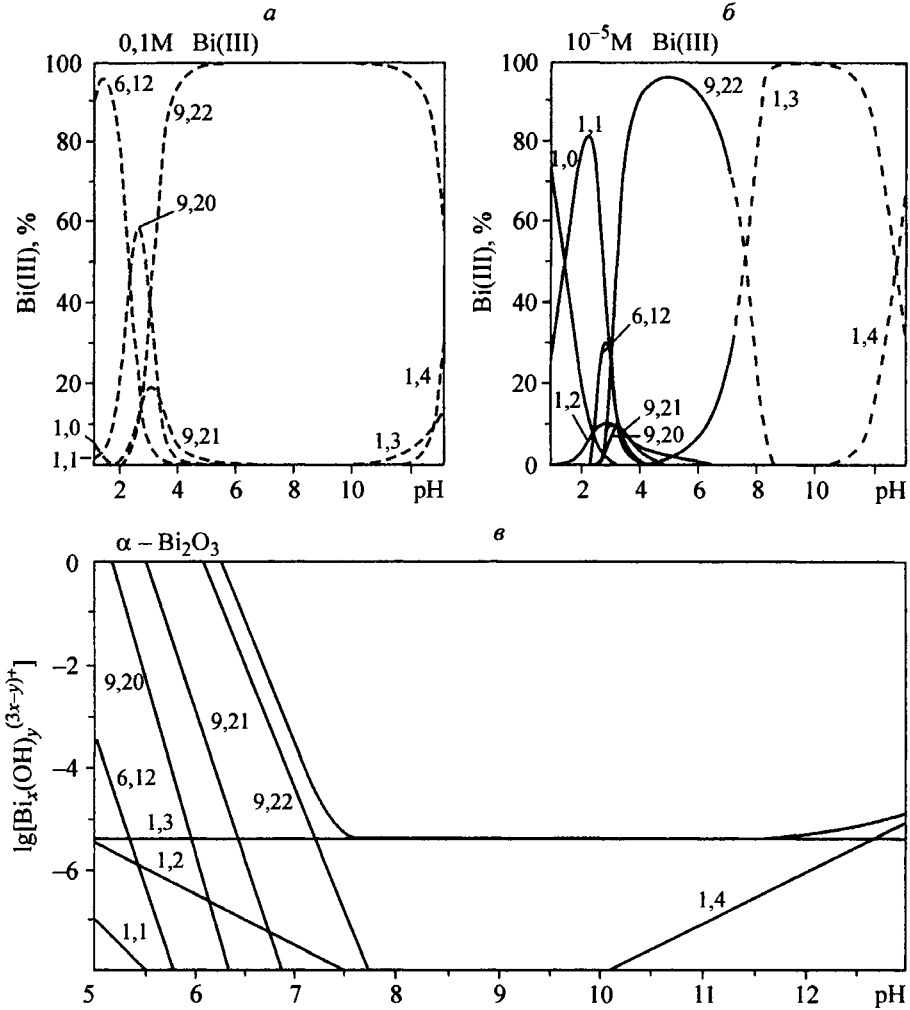


Рис. 2.6. Распределение продуктов гидролиза $\text{Bi}_x(\text{OH})_y$ при 25 °С в (а), 0,1 моль/л Bi(III) , (б) 10^{-5} моль/л Bi и (с) в растворах, насыщенных $\alpha - \text{Bi}_2\text{O}_3$. Концентрация NaClO_4 1 моль/л для исключения мономеров (для них – 0,1 моль/л). Штриховые кривые на рис. а и б обозначают области пересыщения по $\alpha - \text{Bi}_2\text{O}_3$. Верхняя кривая на рис. в – общая концентрация Bi(III) [23]

Табл. 2.11. Константы равновесия реакции гидролиза полиядерных ионов висмута ($\lg K_{sp}$)

Метод исследования	Т, °С	Ионная сила NaClO ₄	Состав полиядерного комплекса						Литература
			$\text{Bi}_6(\text{OH})_{12}^{6+}$	$\text{Bi}_9(\text{OH})_{20}^{7+}$	$\text{Bi}_9(\text{OH})_{21}^{6+}$	$\text{Bi}_9(\text{OH})_{22}^{5+}$	$\text{Bi}_9(\text{OH})_{23}^{4+}$	$\text{Bi}_9(\text{OH})_{25}^{2+}$	
Потенциометрия	25	3	0,330						[38]
Потенциометрия	25	1	-0,53						[39]
Спектрофотометрия	25	1	0,26						[27]
Потенциометрия	25	0,1		-3,5	-3,2	-2,6			[49]
Спектрофотометрия	25	0,1		-3,9	-3,2	-2,8			[50]
Потенциометрия	25	0,1				-2,77	-5,93	-6,70	[51]

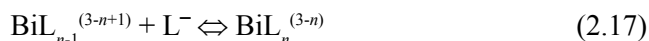
2.2.2. Комплексообразование висмута в растворах

Комплексообразование висмута в водных растворах, особенно образование отрицательно заряженных комплексов, играет важную роль в технологии его соединений. Наиболее существенно это для процессов гидролитического, экстракционного и сорбционного извлечения висмута, поскольку данные процессы широко используются в современных технологических схемах извлечения редких, рассеянных и радиоактивных элементов. Прочность связи катиона с анионом характеризуется константой комплексообразования, которая зависит главным образом от размера и заряда катиона, характеризующих его кислотность и донорных свойств лиганда. Пещевицким и Белеванцевым показано [53], что на процесс образования комплексных соединений в воде определяющую роль оказывают эффекты гидратации участвующих в процессе частиц.

Поведение висмута в реакциях комплексообразования в водных растворах можно качественно предсказать, используя терминологию Пирсона в классификации ионов металлов по Арланду-Чатту-Девису [54]. По этой классификации к классу «а» принадлежат ионы металлов, образующие наиболее стабильные комплексы с лигандами, донорный атом которых относится ко второму периоду периодической системы элементов Д.И. Менделеева (N, O, F), а к классу «б» – ионы металлов, образующие наиболее стабильные комплексы с лигандами, донорный атом которых относится к третьему и следующим периодам (P, S, Se, Cl, Br, I). При этом ионы металлов класса «б» занимают треугольник, располагающийся в середине развёрнутой формы периодической системы, вершины которых находятся у атомов меди, осмия и свинца [55].

Пирсон ионы металлов класса «а» назвал жёсткими кислотами, а ионы металлов класса «б» – мягкими [56]. Галогенидные лиганды и донорные атомы лигандов также разделены на два класса: жёсткие и мягкие основания, и образуют следующий ряд уменьшения жёсткости: $F > O > N > Cl > Br > I > S$. Согласно принципу Пирсона жёсткие кислоты предпочтительно связываются с жёсткими основаниями, а мягкие кислоты с мягкими основаниями. Висмут, согласно данному принципу, относится к классу «пограничных» кислот и занимает промежуточное положение между жёсткими и мягкими кислотами.

Процесс взаимодействия ионов висмута с однозарядным лигандом может быть описан без учета гидратации следующими уравнениями:



со ступенчатыми константами устойчивости

$$K_1 = \frac{[\text{BiL}^{2+}]}{[\text{Bi}^{3+}][\text{L}^-]}; K_2 = \frac{[\text{BiL}^+]}{[\text{BiL}^{2+}][\text{L}^-]}; K_n = \frac{[\text{BiL}^{(3-n)}]}{[\text{BiL}_{n-1}^{(3-n+1)}][\text{L}^-]} \quad (2.18)$$

и общей константой устойчивости

$$\beta_n = \frac{[\text{BiL}_n^{(3-n)}]}{[\text{Bi}^{3+}][\text{L}^-]^n} = K_1 \cdot K_2 \dots K_n = \prod_{i=1}^n K_i \quad (2.19)$$

Общая концентрация висмута в растворе в виде свободного иона и комплексных частиц определяется уравнением:

$$C_{\text{Bi}} = [\text{Bi}^{3+}] + [\text{BiL}^{2+}] + [\text{BiL}_2^+] + \dots = \sum_{i=0}^{i=n} [\text{BiL}_i^{3-i}] \quad (2.20)$$

Функцию Φ , представляющую собой отношение общей концентрации металла C_{Bi} к равновесной концентрации свободных ионов висмута и характеризующую глубину протекания комплексообразования в системе, Яцимирский и Васильев предложили назвать функцией закомплексованности [57], и она равна

$$\Phi = I + \beta_1[A] + \beta_2[A]^2 + \dots + \beta_n[A]^n = I + \sum_{i=1}^{i=n} \beta_i[A]^i \quad (2.21)$$

Следует отметить, что значения констант устойчивости комплексов висмута с различными лигандами, определённые в многочисленных работах, часто имеют значительные расхождения. Более правильные результаты получены в работах, в которых комплексообразование исследовалось при различных значениях ионной силы раствора в широком интервале температур с одновременным определением констант устойчивости для нескольких ступеней комплексообразования. Наиболее надёжные данные по константам устойчивости комплексов металлов с различными лигандами приведены в монографиях [58–60]. При образовании комплексов висмута в водных растворах обычно реализуется координационное число 6, а реакция образования протекает ступенчато с предварительным удалением молекул воды из внутренней сферы иона $[\text{Bi}(\text{H}_2\text{O})_n]^{3+}$ соответствующим лигандом и образованием внутрисферных комплексов.

Соединения висмута для медицины получают осаждением из азотнокислых растворов. В связи с этим в табл. 2.12 приведены значения констант устойчивости комплексов висмута с нитрат-ионами. В нитратных растворах комплексообразование между ионами висмута и NO_3^- -ионами протекает с предварительным удалением молекул воды из внутренней сферы иона

Bi^{3+} и образованием внутрисферных комплексов $\text{Bi}(\text{NO}_3)_n^{3-n}$. Связи Bi^{3+} - OH_2 являются достаточно прочными, и разрыв их происходит со значительной затратой энергии [61]. Образование моно- и динитратных комплексов Bi осуществляется по экзотермическим реакциям, а устойчивость комплексов растет с увеличением ионной силы раствора [62]. Значения β_n комплексных ионов $\text{Bi}(\text{NO}_3)_n^{3-n}$ с увеличением концентрации ионов водорода в растворе возрастает, поскольку дегидратирующие свойства ионов водорода способствуют процессам комплексообразования.

Таким образом, гидролиз висмута в водных растворах протекает ступенчато с последовательным образованием гидроксокомплексов состава $\text{Bi}(\text{OH})_n^{3-n}$ и их полимеризацией. При концентрациях $\leq 1 \cdot 10^{-5}$ моль/л висмут существует в виде моноядерных форм, и при pH, равном 0, около 4% висмута находится в виде первого гидроксокомплекса $\text{Bi}(\text{OH})^{2+}$; в области pH 4–12 весь висмут находится в форме $\text{Bi}(\text{OH})_3^0$, а при pH 14 – в виде анионного гидроксокомплекса $\text{Bi}(\text{OH})_4^-$. В присутствии нитратных и хлоридных лигандов висмут образует смешанные гидроксоанионные комплексы. При концентрациях более $5 \cdot 10^{-4}$ моль/л в разбавленных растворах кислот (pH 0,5–5) висмут существует в виде полиядерных гидроксокомплексов, а при концентрации в растворе $> 0,1$ моль/л в области pH 0,5–2 висмут существует в растворе преимущественно в виде шестиядерного оксогидроксокомплекса состава $[\text{Bi}_6\text{O}_4(\text{OH})_4]^{6+}$. В относительно кислых растворах с концентрацией ≥ 1 моль/л висмут образует ступенчато комплексы с нитрат-ионами. Способность к комплексообразованию висмута меняется в широком диапазоне от полного отсутствия комплексообразования с перхлорат-ионами до образования прочных комплексов с нитрат-ионами.

Табл. 2.12. Константы устойчивости комплексов висмута с нитрат-ионами при 25 °С

Лиганд	Значения констант устойчивости						Ионная сила, среда	Метод исследования	Литература
	β_1	β_2	β_3	β_4	β_5	β_6			
NO ₃ ⁻	5,4 ± 0,2	14,3 ± 0,3	7,5 ± 0,6	3,5 ± 0,3	0,8 ± 0,2	0,4 ± 0,1	3,0 LiClO ₄	Потенциометрический	[61]
	6,0 ± 0,2	10,0 ± 0,2	7,0 ± 0,3	2,7 ± 0,5	2,0 ± 0,5	-			2,0
	6,2 ± 0,3	8,2 ± 0,5	10,0 ± 0,5	5,2 ± 0,6	-	-	1,0		
	6,2 ± 0,3	5,9 ± 0,2	6,0 ± 0,3	-	-	-	0,5		
	62 ± 9	224 ± 5,0	690 ± 90	-	-	-	0,0		
	26 ± 3	26 ± 1	-	-	-	-	μ ≠ const, HClO ₄	Растворимости	[63]
	207 ± 50	970 ± 250	-	-	-	-	0	Растворимости	[63]
	4 ± 0,6	12,4 ± 2,5	-	-	-	-	0,5	Ионообменный	[61]
	5 ± 0,5	6,6 ± 1,3	-	-	-	-	0,1		[61]
	9,1 ± 3,0	38 ± 29	84 ± 50	-	-	-	0,1	Ионообменный	[64]

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Эмсли Дж. Элементы. М.: Мир, 1993. 256 с.
2. Справочник по редким металлам / Перевод с англ. Под рук. Плющева В. Е. М.: Мир, 1965. 947 с.
3. Основы металлургии / Отв. ред. Н.С. Грейвер, Н.П. Сажин, И.А. Стригин, А. В. Троицкий. М.: Металлургия, 1968. Т.5. 632 с.
4. Польшванный И. Р., Абланов А. Д., Батырбекова С. А. Висмут. Алма-Ата: Наука, 1989. 316 с.
5. Федоров П. И. Химия и технология малых металлов. Висмут и кадмий: Учебное пособие. М.: МИХМ, 1986. 92 с.
6. Химическая энциклопедия: В 5 т.: т. 1: А-Дарзана / Редкол.: Кнунянц И. Л. (гл. ред.) и др. М.: Сов. энцикл., 1988. 623 с.
7. Свойства элементов: Справ. изд. / Под ред. Дрица М. Е. М.: Металлургия, 1985. 672 с.
8. Химия элементов: в 2 т. Т. 1 / Н. Гринвуд, А. Эрншо; пер. с англ. – 5-е изд., испр., электрон. – М.: Лаборатория знаний, 2021. 664 с.
9. Дьяков В.Е. Производство висмута и сурьмы из оловянного сырья: монография. Москва: БИБЛИО-ГЛОБУС, 2020. 164 с.
10. Шевельков А.В., Дроздов А.А., Тамм М.Е. Неорганическая химия. Учебник / под ред. А.В. Шевелькова. – М.: Лаборатория знаний, 2021. 586 с.
11. Химические свойства неорганических веществ: Учеб. пособие для вузов. 3-е изд., испр. / Р.А. Лидин, В.А. Молочко, Л.Л. Андреева; под ред. Р.А. Лидина. – М.: Химия, 2000. 480 с.
12. Гумбрис Е. Г. Актуальность получения и исследование висмутсодержащих комплексов // Вестник КузГТУ. 2009. Т. 2, № 72. С. 95–97.
13. Будрицкий А.М., Ивкин Д.Ю., Оковитый С.В., Ивкина А.С., Суханов Д.С., Дзюба А.С. Составление обзоров по доклиническим исследованиям лекарственных средств на примере висмута субсалицилата // Вестник ВГМУ. 2019. Т. 18, № 3. С. 16–31.
14. Wismut Kristall und 1cm³ Wu erfel.jpg. URL: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Wismut_Kristall_und_1cm3_Wuerfel.jpg (дата обращения: 31.05.2022).
15. Денисов В.М., Белоусова Н.В., Моисеев Г.К. и др. Висмутсодержащие материалы: строение и физико-химические свойства / УрО РАН. Екатеринбург, 2000. 527 с.
16. De Carvalho, H. G., de Araújo Penna, M. Alpha-activity of 209Bi // Lettere Al Nuovo Cimento. 1972. Vol. 3, N 18. P. 720–722.
17. De Marcillac P., Coron N., Dambier G., Leblanc J., Moalic J.-P. Experimental detection of α -particles from the radioactive decay of natural bismuth // Nature, 2003. Vol. 422, N 6934. P. 876–878.
18. Milenic D.E., Baidoo K.E., Shih J.H., Wong K.J., Brechbiel M.W. Evaluation of platinum chemotherapy in combination with HER2-targeted alpha-particle radiation // Cancer Biother. Radiopharm. 2013, Vol. 28, N 3. P. 441–449.

19. Пат. 2430441 РФ, МПК G 21 G 1/08. Способ получения радионуклида висмут-213 / Чувилин Д.Ю., Загрядский В.А., Прошин М.А., Панченко В.Я., Болдырев П.П., Захаров А.С. Заявл. 12.04.2010, опубл. 27.09.2011. Бюл. № 27.

20. Пат. 2430440 РФ, МПК G21G 1/08. Способ получения радионуклида висмут-212 / Чувилин Д.Ю., Загрядский В.А., Прошин М.А., Панченко В.Я. Заявл. 12.04.2010, опубл. 27.09.2011. Бюл. № 27.

21. Mendis A.H.W., Marshall B.J. Helicobacter pylori and bismuth / Biological chemistry of arsenic, antimony and bismuth / Sun H (Ed.). Singapore: John Wiley & Sons Ltd., 2011. 400 p.

22. Юхин Ю.М., Михайлов Ю.И. Химия висмутовых соединений и материалов. Изд-во СО РАН, Новосибирск, 2001. 360 с.

23. Baes C.F., Mesmer R.E. The hydrolysis of cations. New York: J. Weley, 1976. 512 p.

24. Антонович В.П., Невская Е.М., Шелихина Е.И., Назаренко В.А. Спектрофотометрическое определение констант гидролиза мономерных ионов висмута // Журн. неорг. химии. 1975. Т. 20, вып. 11. С. 2968–2974.

25. Миланов М., Реш Ф., Халкин В.А., Хеннигер Ю., Чан Ким Хунг Гидролиз Вi(III) в водных растворах // Радиохимия. 1987. Т. 29, № 1. С. 21–28.

26. Биологическая неорганическая химия: структура и реакционная способность: в 2 т. Т. 1 / И. Бертини, Г. Грей, Э. Стифель, Дж. Валентине; пер. с англ. 4-е изд., электрон. М.: Лаборатория знаний, 2021. 506 с.

27. Ишина В.А., Иванченко А.Ф., Зив Д.М. Изучение электрохимического выделения висмута из его разбавленных растворов. III. Влияние кислорода и кислотности раствора на потенциалы выделения-растворения висмута // Радиохимия. 1960. Т. 2, вып. 2. С. 691–693.

28. Bidleman T. F. Bismuth-dithizone equilibria and hydrolysis of bismuth ion in aqueous solution// Anal. Chim. Acta. 1971. Vol. 56. P. 221–232.

29. Dragulescu C., Nimara A., Julean I. Contributions to the bismuth hydrolysis Study: I. Spectrophotometric and polarographic investigation on bismuth perchlorate hydrolysis // Chemia anali-tyczna. 1972. Vol. 17, N 3. P. 631–641.

30. Лурье Ю.Ю. Справочник по аналитической химии. М.: Химия, 1979. 480 с.

31. Коренман И.М., Воронцова Т.Е. Состояние висмута в растворах // Тр. по химии и хим. технол. 1968. Т. 3. вып. 1. С. 75–78.

32. Nimara A., Julean J. Contributions to the bismuth Hydrolysis study. IV. Equilibrium and rate constants of bismuth perchlorate hydrolysis studied by polarography // Rev. Roum. Chim. 1977. Vol. 22, N 5. P. 691–699.

33. Седова А.А., Симонова Л.Н., Мельчакова Н.В. Определение констант гидролиза мономерных ионов висмута (III) методом конкурирующей реакции образования его комплекса с висмутолом II // Журн. неорг. химии. 1985. Т. 30. вып. 6. С. 1412–1415.

34. Hataye J., Suganuma H., Ikegami H., Kuchiki T. Solvent Extraction Study on the Hydrolysis of Tracer Concentrations of Bismuth (III) in perchlorate and nitrate solutions // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1982. Vol. 55, N 5. P. 1475–1479.
35. Лаптев Ю.В., Колонин Г.Р. Изучение гидролиза висмута (III) в высокотемпературных растворах // *Журн. неорг. химии.* 1982. Т. 27., вып. 10. С. 2515–2520.
36. Suganuma H., Shimizu J., Hataye J. A Solvent-Extraction Study of the Hydrolysis of Tracer Concentrations of Bismuth(III) in Chloride Solutions // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1987. Vol. 60, N 3. P. 877–883.
37. Graner F., Sillen L.G. Hydrolysis of Bi^{3+} ion. Repeated Obridging: A new type of ionic equilibrium // *Acta Chem. Scand.* 1947. Vol. 1. P. 631–655.
38. Olin A. The Hydrolysis of Bismuth (III) in Perchlorate Medium // *Acta Chem. Scand.* 1957. Vol. 11, N 9. P. 1445–1456.
39. Tobias R.S. Studies of Hydrolyzed Bismuth (III) Solutions. P.I. E.m.f. Titrations // *J. Amer. Chem. Soc.* 1960. Vol. 82, N 5. P. 1070–1072.
40. Maroni V., Spiro T.G. Normal Coordinate Analysis for $\text{Bi}_6(\text{OH})_{12}^{6+}$. Evidence for Bismuth-Bismuth Bonding // *Inorg. Chem.* 1968. Vol. 7, N 2. P. 183–188.
41. Tobias R.S., Tyree S.Y. Studies on Hydrolyzed Bismuth (III) Solutions. II. Light Scattering // *J. Amer. Chem. Soc.* 1960. Vol. 82, N 13. P. 3244–3249.
42. Sundvall B. An X-Ray Diffraction Study of the Hexanuclear Complex of Bi(III) in Aqueous Perchlorate Solution. Determination of the Oxygen Politions // *Acta Chem. Scand.* 1980. Vol. A 34, N 2. P. 93–98.
43. Lazarini F. Tetra-m-hydroxo-tetra-m-oxo-hexabismuth(III) nitrate tetrahydrate, $[\text{Bi}_6\text{O}_4(\text{OH})_4](\text{NO}_3)_6 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ // *Cryst. Struct. Comm.* 1979. Vol. 8, N 3. P. 69–74.
44. Levy H. A., Danford M. D., Argon P. A. X-ray diffraction study of bismuth polymer in aqueous perchlorate solution // *J. Chem. Phys.* 1959. Vol. 31. P. 1458–1461.
45. Sundvall B. Crystal Structure of Tetraoxotetrahydroxohexabismuth (III) Perchlorate Heptahydrate, $\text{Bi}_6\text{O}_4(\text{HO})_4(\text{ClO}_4) \cdot 7\text{H}_2\text{O}$: An X-ray and Neutron Diffraction Study // *Inorg. Chem.* 1983. Vol. 22. P. 1906–1912.
46. Grenthe I., Toth I. H NMR Studies of the $\text{Bi}^{3+}\text{-HO}^-$ System: Stoichiometric Composition of the Hexanuclear Complex and Rate of Proton Exchange of Coordinated H_2O and HO^- in Mixed Acetone/Water Solution // *Inorg. Chem.* 1985. Vol. 24, N 15. P. 2405–2407.
47. Федотов М.А., Юхин Ю.М., Шубин А.А., Удалова Т.А. Исследование строения ди-2-этилгексилфосфата тетрагидротетраоксогексависмута (III) методом ЯМР ^{31}P , ^{17}O , ^{209}Bi // *Журн. неорг. химии.* 1998. Т. 43, № 2. С. 307–310.
48. Бурков К.А., Кожевникова Г.В., Лилич Л.С., Мюнд Л.А. Акво- и гидроксокомплексы в растворах перхлората висмута по данным СКР // *Координац. химия.* 1979. Т.5, вып. 9. С. 1328–1331.

49. Olin A. Studies on the Hydrolysis of Metal Ions. The Hydrolysis of the Ion $\text{Bi}_6(\text{OH})_{12}^{6+}$ in Perchlorate Medium // *Acta Chem. Scand.* 1959. Vol. 13. P. 1791–1808.

50. Drăgulescu C., Nimară A., Julean I. Contributions to the bismuth hydrolysis Study. II. Spectrophotometric and polarographic investigations on bismuthyl perchlorate hydrolysis // *Rev. Roum. Chim.* 1972. Vol. 17, N 7. P. 1181–1190.

51. Drăgulescu C., Nimară A., Julean I. Contributions to the bismuth hydrolysis Study. III. Electrometric investigations on bismuthyl perchlorate hydrolysis // *Rev. Roum. Chim.* 1974. Vol. 19, N 9. P. 1455–1459.

52. Pye C.C., Gunasekara C.M., Rudolph W.W. An ab initio investigation of bismuth hydration // *Canadian Journal of Chemistry.* 2007. Vol. 85, N 11. P. 945–950.

53. Пещевицкий Б.И., Белеванцев В.И. Принцип Пирсона и энергия связи металл-лиганд // *Изв. СО АН СССР. Сер. хим. наук.* 1975. № 7, вып. 3. С. 62–67.

54. Кукушкин Ю.Н. Химия координационных соединений. М.: Высш. Школа, 1985. 455 с.

55. Белеванцев В.И., Пещевицкий Б.Н. Исследование сложных равновесий в растворе. Новосибирск: Наука, 1978. 256 с.

56. Басоло Ф., Пирсон Р. Механизмы неорганических реакций. М.: Мир, 1971. 592 с.

57. Яцимирский К.Б., Васильев В.П. Константы нестойкости комплексных соединений. – М.: АН СССР, 1959. 207 с.

58. Smith R. M., Martell A. E. Critical Stability Constants. V. 4. Inorganic complex. – New York, London. 1976. 257 p.

59. Martell A.E., Smith R.M. Critical Stability Constants. V. 5. First Supplement. – New York, London: Plenum Press. 1982. 604 p.

60. Martell A.E., Smith R.M. Critical Stability Constants. V. 6. Second Supplement. New York, London: Plenum Publishing Corporation. 1989. 643 p.

61. Федоров В.А., Калош Т.Н., Миронов В.Е. Исследование нитратных комплексов трехвалентного висмута // *Журн. неорг. химии.* 1971. Т. 16, вып. 4. С. 1014–1019.

62. Федоров В.А., Шмыдько И.И., Шмыдько Л.И., Калош Т.Н. Термохимическое исследование взаимодействия ионов Bi^{3+} и NO_3^- в водных растворах // *Коорд. химия.* 1978. Т. 4, вып. 9. С. 1362–1364.

63. Васильев В.П., Гречина Н.К. Растворимость BiOCl и BiONO_3 в водных растворах азотной и хлорной кислот // *Журн. неорг. химии.* 1967. Т. 12, вып. 5. С. 1372–1380.

64. Капанцян Э.Е., Набиванец Б.И. Определение состава и прочности нитратных комплексов висмута методом ионообменной хроматографии // *Укр. хим. журн.* 1967. Т. 33, вып. 9. С. 961–964.

Глава 3

ПОЛУЧЕНИЕ ВИСМУТА И ЕГО СОЕДИНЕНИЙ ВЫСОКОЙ ЧИСТОТЫ

Висмут относится к редким металлам. По разным оценкам среднее его содержание в земной коре составляет от $9 \cdot 10^{-7}$ до $2 \cdot 10^{-5}$ %, а мировое потребление висмута составляет 17–21 тыс. тонн в год [1–3]. В обзоре [2] приведены данные по производству висмута и его соединений на период 2016–2024 гг. Из приведённой в обзоре диаграммы следует, что порядка 77% висмута используется в виде соединений, а наибольшее применение находят оксиды, салицилат, оксохлорид и нитраты. Соединения висмута высокой чистоты и терапевтической активности – основные нитрат, салицилат, тартрат, галлат, трибромфенолят, карбонат и цитрат висмута – находят широкое применение в медицине при лечении социально значимых заболеваний [4]. В Европейской [5] и Американской [6] фармакопеях представлены следующие соединения висмута: цитрат $\text{BiC}_6\text{H}_5\text{O}_7$, субнитрат $\text{Bi}_5\text{O}(\text{OH})_9(\text{NO}_3)_4$, молоко висмутовое (содержит 80 г субнитрата висмута, 120 мл азотной кислоты, 10 г карбоната аммония с доведением смеси до объёма 1,0 л дистиллированной водой), субкарбонат $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$, субгаллат $\text{C}_7\text{H}_5\text{O}_6\text{Bi}$, субсалицилат $\text{C}_7\text{H}_5\text{BiO}_4$ и субсалицилат магма (суспензия субсалицилата висмута в воде).

Вопросы получения соединений висмута для медицины подробно рассмотрены в монографиях [7–11]. Процесс получения соединений висмута связан с гидролитической переработкой азотнокислых растворов, поскольку азотная кислота является одним из лучших растворителей металлического висмута [12]. Переработка азотнокислых растворов с получением соединений висмута для медицины описана также в работах [13–16]. В качестве исходного сырья при получении соединений висмута используют металл марки Вн1, содержащий не менее 98,0% висмута, основными примесями в котором являются свинец (не более 1,8%) и серебро (не более 0,12%). При этом стадия приготовления растворов связана с выделением в газовую фазу около 50% азотной кислоты в виде токсичных оксидов азота, а процесс очистки висмута от примесных металлов продолжителен по времени.

Требования, которые предъявляются к соединениям, используемым в медицине, – это, в первую очередь, минимизация примесей других металлов, обычно присутствующих в техническом металлическом висмуте, а также высокая терапевтическая активность этих препаратов. При растворении металлического висмута в азотной кислоте и последующей его гидролитической очистке осаждением удаётся снизить содержание сопутствующих металлов. Однако достигаемая при этом степень чистоты висмута недостаточна при синтезе соединений, используемых в медицине. Поэтому при

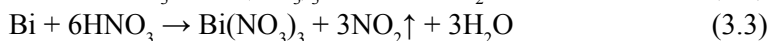
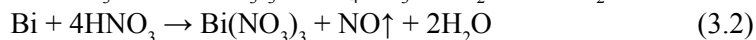
синтезе соединений висмута высокой чистоты обычно используют металл марки не ниже Ви00 (не менее 99,98% Bi), что значительно увеличивает себестоимость конечных продуктов.

Альтернативный подход к решению этой проблемы может быть основан на использовании для получения соединений висмута высокой чистоты основного нитрата висмута состава $[\text{Bi}_6\text{O}_5(\text{OH})_3](\text{NO}_3)_5 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, при осаждении которого из азотнокислых растворов достигается более высокая, по сравнению с традиционной технологией, степень очистки висмута от сопутствующих металлов [16].

3.1. Получение растворов солей висмута

Соединения висмута получают обычно растворением гранул металлического висмута в азотной кислоте. В качестве исходного сырья используют металлический висмут марки Ви1, получаемый в процессе пирометаллургической переработки свинцовых, медных, оловянных, молибденово-вольфрамовых концентратов. При этом на стадии переработки концентратов в качестве промежуточного продукта получают висмутистый свинец, при переработке которого электролизом в кремнефтористоводородном электролите или из расплава его солей получают металл марки Ви1 [17, 18]. Процесс относительно прост и, соответственно, стоимость висмута не очень высока. Содержание примесей в металлическом висмуте различных марок приведено в разделе 2.1. Основными примесными металлами в висмуте марки Ви1 являются свинец, серебро и медь, а содержание висмута в нём не менее 98,0%.

Процесс растворения висмута в растворах азотной кислоты исследован в работе [19]. Показано, что в зависимости от концентрации кислоты реакции растворения имеют следующий вид:

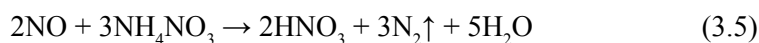
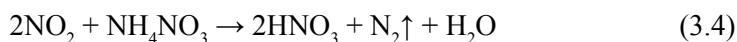


Реакция (3.1) имеет место при растворении висмута в разбавленной азотной кислоте, реакция (3.2) – при концентрации кислоты 2,5–7,0 моль/л, а реакция (3.3) протекает в случае концентрации кислоты более 7,0 моль/л. Получают соединения висмута обычно из металла марки Ви1 путём растворения его гранул в азотной кислоте с концентрацией 7–9 моль/л с последующей гидролитической очисткой висмута на стадии осаждения в виде основного нитрата. При этом порядка 50% азотной кислоты выделяется в газовую фазу в виде токсичных оксидов азота, а процесс растворения может быть описан уравнением 3.3 [11, 12].

Для разрушения оксидов азота, выделяющихся при растворении висмута, предложено использовать карбамид [19], пероксид водорода [20] или подачу кислорода в зону растворения [21]. Следует отметить, что при добавлении в раствор азотной кислоты пероксида водорода (4,1–9,3%) или карбамида

(~ 5%) удаётся устранить выделение в атмосферу оксидов азота, но при этом существенно снижается скорость растворения висмута. Последнее объясняют разрушением продуктов восстановления азотной кислоты, действующих каталитически на процесс растворения, и уменьшением активности кислоты [19]. С целью устранения дорогостоящего окислителя (пероксида водорода) в работе [20] исследовано растворение металлического висмута в азотной кислоте с подачей кислорода и показано, что при растворении металла необходимо использовать разбавленную (~ 1,5 моль/л) кислоту. Однако концентрация висмута в данных растворах не превышает 60 г/л вследствие его гидролиза с образованием основного нитрата. Следует отметить, что растворение гранул металла в соляной и серной кислоте протекает медленно, и с ростом концентрации кислоты скорость растворения возрастает. Однако, даже при растворении в концентрированных (12 моль/л) растворах данных кислот в течение 36 ч значения концентраций висмута в растворе не превышают 3 г/л. Растворение гранул металла в хлорной кислоте протекает со взрывом [22]. Концентрированные растворы солей висмута могут быть получены в результате взаимодействия насыщенного ионами ртути раствора кислоты с амальгамой висмута по реакции фазового обмена, но данные растворы могут содержать ионы ртути (до $1 \cdot 10^{-2}$ г/л) [23].

В работе [24] исследовано взаимодействие оксидов азота с растворами нитрата аммония и показано, что процесс протекает с дефиксацией связанного азота по реакциям:

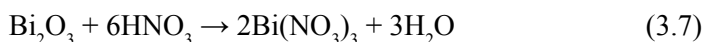


Данные реакции используют в аффинажной технологии переработки золотосеребряного сплава, в которой серебро растворяют в азотно-кислых растворах в присутствии нитрата аммония [25]. Растворение металлического висмута в азотной кислоте в присутствии нитрата аммония по реакции (3.6) позволяет устранить выделение токсичных оксидов азота в газовую фазу:

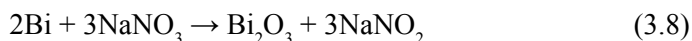


При использовании смешанного растворителя, содержащего 6,0 моль/л азотной кислоты и 4,0 моль/л нитрата аммония, можно получать азотно-кислые растворы с концентрацией висмута 450 г/л. При этом, в результате взаимодействия нитрата аммония и оксидов азота с образованием молекулярного азота N_2 , удастся сократить их выделение в атмосферу от 66,0 % до менее 0,01 %.

Перспективным способом получения растворов солей висмута является использование в качестве исходного соединения оксида висмута, поскольку в этом случае реакция его растворения не сопровождается образованием оксидов азота и протекает по уравнению:



Практический интерес представляет способ получения оксида висмута, предложенный Хиллом [26] и состоящий в нагревании смеси металла и нитрата натрия до полного расплавления с образованием оксида по реакции:



Оксид висмута выделяется из реакционной смеси при обработке водой. Однако реакция синтеза с использованием нитрата натрия является экзотермической и может сопровождаться взрывом [27]. В монографии [28] отмечается также, что твердый нитрит аммония при нагревании до 80 °С разлагается со взрывом:



Силлен получал оксид висмута плавлением металла в графитовой печи при нагревании до 800 °С в токе кислорода с последующим быстрым охлаждением паров [29]. Шумб и Риттнер для создания высокой температуры использовали электрическую дугу между графитовым электродом и поверхностью расплавленного металла в графитовом тигле при постоянном токе кислорода [30]. Показана возможность синтеза высокодисперсного оксида с размером частиц 1–20 мкм в специальном реакторе, позволяющем получать пары висмута в атмосфере инертного газа при нагревании металла до 800 °С с последующим их окислением кислородом воздуха при охлаждении до 250 °С [31]. Известен способ получения ультрадисперсного порошка висмута путём нагрева висмута до температуры 1200–1600 °С потоком электронов мощностью 4–10 кВт на 1 см² при избыточном давлении 3–10 мм. рт. ст., а охлаждение паров осуществляли при (15–40) °С в потоке инертного газа при скорости 20–50 л/мин [32]. В случае охлаждения паров висмута в потоке воздуха имеет место образование ультрадисперсного порошка оксида. Следует отметить, что пары висмута и расплав его оксида обладают высокой реакционной способностью, вследствие чего оксид может быть загрязнён материалом тигля и реактора.

Разработан способ получения порошка оксида висмута путём загрузки металлического висмута в трубчатый кварцевый реактор, нагревания металла до полного его расплавления, обработки расплава при вращении реактора в восстановительной атмосфере, представляющей собой смесь водорода или этилового спирта с инертным газом с целью удаления с поверхности металла оксидной плёнки с последующим окислением висмута кислородом при 350 °С и скорости подачи кислорода 30 л/час [33]. Авторами разработан также способ получения порошка оксида висмута из металлического висмута путём окисления смеси металлического висмута и порошка оксида висмута в количестве 0,5–5,0 масс.% кислородом во вращающемся реакторе при температуре 300–350 °С с последующим её повышением до 500 °С [34].

В работе [35] показано, что перевод металлического висмута в оксид может быть осуществлён предварительным диспергированием металла путём введения в его расплав оксида висмута с массовой долей 10–30% при (350 ± 50) °С и перемешивании с последующим повышением температуры процесса до (600 ± 50) °С и времени перемешивания 6 ч. При добавлении в расплав металлического висмута ($T_{\text{пл.}} = 271$ °С) его оксида и перемешивании смеси в течение 10 мин при температуре 370 °С с последующим ее охлаждением согласно данным термического анализа (рис. 3.1, а) на первой стадии имеет место плавление металла (эндоэффект при 370 °С). Окисление металла в условиях дериватографа происходит в интервале температур 320–730 °С. Образующийся при этом на поверхности висмута слой оксида оказывает определённое блокирующее действие. Поэтому окончание окисления совпадает с полиморфным превращением при 730 °С низкотемпературной модификации $\alpha\text{-Bi}_2\text{O}_3$ в высокотемпературную $\delta\text{-Bi}_2\text{O}_3$ и плавлением оксида висмута (824 °С) [36, 37]. При этом степень окисления висмута на стадии диспергирования составляет 17,9%, т.е. висмут частично окисляется при диспергировании. При проведении процесса агломерации в реакторе полное окисление висмута при температуре процесса 600 °С завершается за 4 ч. На термограмме присутствуют лишь эндоэффекты, соответствующие полиморфному превращению оксида висмута и его плавлению (рис. 3.1, в). При этом реакция окисления металлического висмута кислородом воздуха может быть представлена уравнением:



Диспергирование металла проводят введением в расплав металлического висмута порошка карбоната натрия [35]. Так, введение 20% карбоната натрия в расплав висмута при температуре 350 °С и перемешивании в течение 1 ч позволяет получать порошок с размером частиц не более 2 мм. По данным рентгенофазового анализа продукт представляет собой смесь металла, оксида и основного карбоната висмута. Согласно данным термического анализа, для полного окисления висмута необходимо повышение температуры прокаливания до ≥ 450 °С (рис. 3.1, б). Однако при этом необходимо предварительно промыть продукт водой от карбоната натрия, поскольку 5–10% висмута остаётся в виде металла. При прокаливании порошка, промытого водой, в течение 4 ч при температуре 500 °С практически весь основной карбонат и металлический висмут переходят в оксид. Это подтверждают данные рентгенофазового анализа и термогравиметрии. На термограмме присутствуют эндоэффекты, обусловленные полиморфным превращением оксида висмута и его плавлением, и она полностью соответствует термограмме, приведенной на рис. 3.1, в.

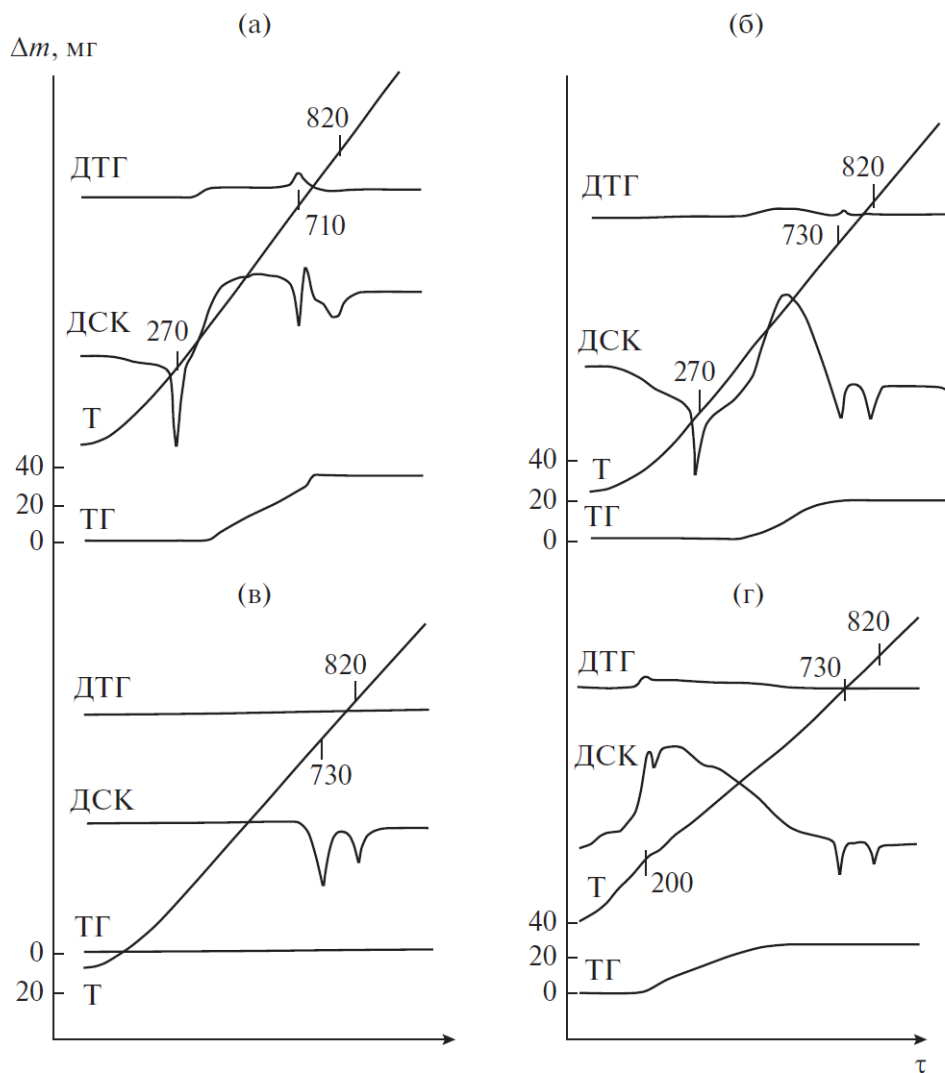


Рис. 3.1. Термограммы образцов, полученных при добавлении в расплав металлического висмута 30% Bi_2O_3 при $350\text{ }^\circ\text{C}$ и перемешивании в течение 10 мин (а), 20% Na_2CO_3 и перемешивании в течение 1 ч (б), при окислении висмута и его оксида (20%) в течение 4 ч при $600\text{ }^\circ\text{C}$ (в), а также продуктов механохимической активации висмута и его оксида (30%) в течение 15 мин (г)

Для диспергирования металлического висмута с целью снижения температуры его окисления можно использовать процесс механохимической активации, который позволяет более эффективно диспергировать металлический висмут и снизить температуру начала его окисления с 350 до $200\text{ }^\circ\text{C}$ (рис. 3.1, г) [35]. При этом удаётся уменьшить размер образующихся агло-

мератов от 1–3 мм до 10–30 мкм, что позволяет проводить окисление металла при более низких температурах. Так, при прокаливании порошка, полученного в результате механохимической активации смеси металлического висмута и его оксида (10%), полное окисление металла завершается при температуре 400 °С за 1 ч.

В процессе производства соединений висмута технологические растворы обычно характеризуют зависимостью концентрации висмута в растворе от исходной концентрации кислоты. На рис. 3.2 приведены кривые растворения оксида висмута, полученного в результате введения в его расплав оксида висмута (20%) при температуре 350 °С и перемешивании с последующим повышением температуры процесса до 600 °С. Из рисунка видно, что наибольшая концентрация достигается в случае использования хлорной кислоты (1 моль кислоты растворяет ~ 1 моль оксида), поскольку в хлорнокислых растворах висмут находится в виде полиядерного комплекса $[\text{Bi}_6\text{O}_4(\text{OH})_4]^{6+}$ [38]. Концентрация висмута в растворе снижается в ряду $\text{HClO}_4 > \text{HNO}_3 > \text{HCl}$. Повышение температуры в случае HClO_4 практически не влияет на концентрацию висмута в растворе. При использовании соляной кислоты растворимость оксида висмута с ростом температуры возрастает. Это связано с тем, что комплексообразование висмута с хлорид-ионами протекает в основном по эндотермическим реакциям, и с ростом температуры значения констант устойчивости хлоридных комплексов висмута увеличиваются [39]. Для азотной кислоты кривая растворимости проходит через максимум, и нисходящий участок данной зависимости соответствует области кристаллизации пентагидрата нитрата висмута состава $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$. Повышение температуры процесса снижает растворимость Bi_2O_3 , так как комплексообразование висмута с нитрат-ионами протекает в основном по экзотермическим реакциям [40].

Предварительное окисление висмута позволяет получать хлорнокислые растворы, содержащие 1200 г/л висмута, азотнокислые – 500 г/л и солянокислые – 400 г/л. При использовании азотной кислоты удаётся сократить её расход и устранить выделение в атмосферу токсичных оксидов азота.

В работе [35] приведены данные по получению растворов нитрата висмута с предварительным окислением металлического висмута. Окисление висмута проводили в реакторе из коррозионно-стойкой стали, снабжённом шнеком для перемешивания расплава. Разовая загрузка висмута в реактор окисления составляла 150–160 кг. Плавил висмут при температуре 320 °С и при перемешивании загружали в расплав 20% вес. технического оксида висмута с предыдущей стадии окисления, повышали температуру расплава до 600 °С и проводили окисление висмута в течение 8 ч. Исходные висмут-содержащие растворы (380 г/л висмута, 110 г/л свободной азотной кислоты) получали растворением 685 кг технического оксида висмута в азотной кислоте с концентрацией 7,0 моль/л при перемешивании в реакторе из коррозионно-стойкой стали ёмкостью 2,0 м³.

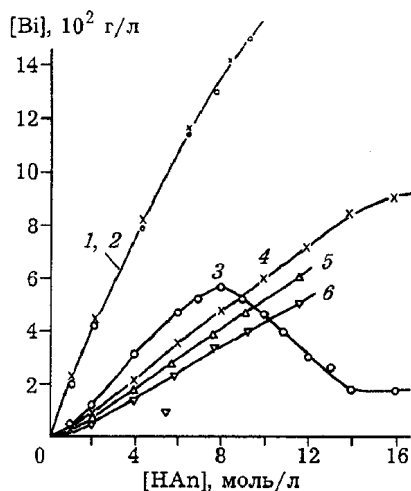


Рис. 3.2. Зависимость концентрации висмута в растворе от исходной концентрации кислоты при растворении Bi_2O_3 : 1, 2 – HClO_4 ; 3, 4 – HNO_3 ; 5, 6 – HCl ; $t, ^\circ\text{C}$: 22 (1, 3, 6), 60 (2, 4, 5)

Таким образом, для получения растворов солей висмута из металлического висмута может быть рекомендовано предварительное окисление висмута кислородом воздуха с получением оксида. Азотнокислые растворы висмута можно также получать с использованием смеси азотной кислоты и нитрата аммония в качестве растворителя. Это позволяет сделать замкнутым процесс производства соединений висмута, поскольку полученный в процессе гидролитической переработки раствор нитрата аммония может быть направлен на стадию растворения висмута.

3.2. Гидролитическая очистка висмутсодержащих растворов с получением соединений висмута высокой чистоты

Соединения висмута обладают высокой склонностью к гидролизу с образованием малорастворимых основных солей. Последнее широко используется в аналитической химии висмута [22] и перспективно для широкого использования в технологии его соединений высокой чистоты [15–17].

Процесс получения соединений висмута в настоящее время связан с переработкой азотнокислых растворов. При этом очистку висмута от примесных металлов (свинца, серебра, меди, железа, цинка и др.) осуществляют на стадии гидролиза при добавлении к висмутсодержащему раствору водного раствора аммиака или карбоната натрия до pH 1,5–2,0 [12]. Температура процесса составляет обычно $(22 \pm 2) ^\circ\text{C}$, поскольку ранее считалось, что при повышенной температуре висмут осаждается в виде гидроксида, который сорбирует примесные металлы. Из данных Факеева с соавторами [41] сле-

дует, что при переработке азотнокислых растворов коэффициенты очистки ($K_{оч}$) висмута от Fe(III), Cr(III), Mn(II), Co(II), Na, Sb(III) равны $15,0 \pm 0,2$; $12,4 \pm 0,2$; $14,6 \pm 0,9$; $9,6 \pm 0,3$; $15,9 \pm 0,1$; $1,05 \pm 0,03$, а после промывки кристаллов дистиллированной водой $K_{оч}$ равны соответственно 620 ± 40 ; 640 ± 13 ; 750 ± 6 ; 67 ± 1 ; 540 ± 5 ; $1,15 \pm 0,05$. Последнее свидетельствует о возможности эффективной очистки висмута от примесных металлов при переработке азотнокислых растворов.

Гидролитическая переработка висмутсодержащих азотнокислых растворов с получением соединений висмута высокой чистоты рассмотрена в работах [42, 43]. В процессе получения соединений висмута исходные растворы содержат 320–420 г/л висмута и 60–140 г/л свободной азотной кислоты. Их получают растворением гранул металла в азотной кислоте с концентрацией 500–580 г/л, и для проведения гидролиза разбавляют деионизованной водой (1:1). При осаждении висмута из данных растворов с помощью щелочных реагентов (аммиака, едкого натра, карбонатов натрия или аммония) степень извлечения висмута (R) в осадок существенно зависит от pH среды, температуры процесса и практически не зависит от природы щелочного реагента (рис. 3.3).

С ростом pH степень извлечения висмута в осадок увеличивается и при pH 0,8–1 и температуре процесса 20–25 °C составляет 93–97% (остаточная концентрация висмута в растворе 10–5 г/л). Повышение температуры процесса способствует тому, что количественное осаждение висмута достигается при меньших значениях pH. Так, при 60 °C в области pH 0,8–1,0 R составляет 97–99% (остаточная концентрация висмута в растворе 5–2 г/л). Увеличение pH раствора до 3 позволяет достичь практически полного ($R = 99,99\%$) осаждения висмута (остаточная концентрация висмута в растворе 0,030–0,015 г/л).

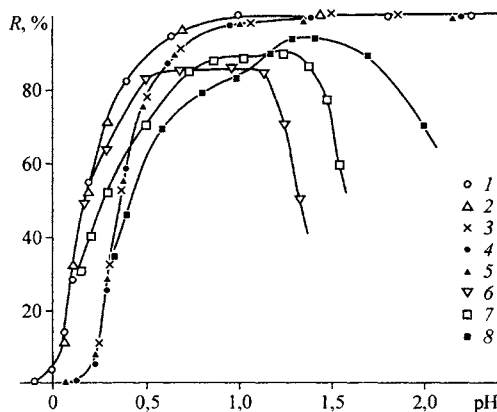


Рис. 3.3. Зависимость степени осаждения висмута из азотнокислых растворов от величины pH среды при добавлении щелочных реагентов и воды. Реагент: 1,3 – NH_3 ; 2,4 – Na_2CO_3 ; 5 – $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$; 6–8 – вода. Температура процесса, °C: 3–5, 8–20; 1, 2, 7–60; 6–90 [43]

В случае осаждения висмута из азотнокислых растворов при разбавлении их водой значение степени осаждения проходит через максимум, но полного осаждения висмута достичь не удаётся даже при 200-кратном (рН 1,7) и более разбавлении растворов. При температуре процесса 20 °С в области рН 1,2–1,6 степень осаждения висмута максимальна и составляет 90–92% (остаточная концентрация висмута в растворе 10–7 г/л). Наличие максимумов на кривой R–рН можно объяснить тем, что, наряду с образованием гексаядерного комплекса $[\text{Bi}_6\text{O}_4(\text{OH})_4]^{6+}$, ответственного за образование основного нитрата, выделяющегося из раствора в виде осадка [44], при $\text{pH} \geq 1,7$ наблюдается образование полиядерных комплексов $\text{Bi}_9(\text{OH})_{20}^{7+}$, $\text{Bi}_9(\text{OH})_{21}^{6+}$, $\text{Bi}_9(\text{OH})_{22}^{5+}$ [45]. Концентрация комплексов при дальнейшем росте рН возрастает, что и снижает соответственно степень осаждения висмута в виде основного нитрата.

Отсутствие нисходящего участка зависимости R–рН в случае осаждения висмута при добавлении щелочных реагентов обусловлено тем, что процесс осаждения ведёт из растворов с концентрацией нитрат-ионов 2–3 моль/л. Это способствует комплексообразованию Bi с нитрат-ионами с образованием, по-видимому, комплекса состава $[\text{Bi}_6\text{O}_4(\text{OH})_4\text{NO}_3]^{5+}$, принимающего участие в осаждении основного нитрата висмута и препятствующего образованию комплексов типа $\text{Bi}_n(\text{OH})_m^{3n-m}$.

При повышении температуры процесса осаждение висмута при разбавлении растворов водой, так же, как и при добавлении щелочных реагентов, начинается при более низких значениях рН. Это вызвано тем, что комплексообразование висмута с нитрат-ионами протекает в основном по экзотермическим реакциям [40].

Состав продуктов гидролиза зависит от рН среды, температуры процесса, концентрации нитрат-ионов в растворе, а также продолжительности контакта осадка с раствором. В зависимости от условий осаждения в области $\text{pH} \leq 3$ установлено существование четырёх различных кристаллических форм, которые, на основании литературных данных [46–50], отнесены к соединениям следующих составов: $[\text{Bi}_6\text{O}_4(\text{OH})_4](\text{NO}_3)_6 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ – I, $[\text{Bi}_6\text{O}_4(\text{OH})_4](\text{NO}_3)_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$ – II, $[\text{Bi}_6(\text{H}_2\text{O})(\text{NO}_3)_4\text{O}_4(\text{OH})_4](\text{NO}_3)_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$ – III и $[\text{Bi}_6\text{O}_5(\text{OH})_3](\text{NO}_3)_5 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ – IV.

Исследования по влиянию природы щелочного реагента и температуры процесса на состав и чистоту продуктов гидролиза висмутсодержащих азотнокислых растворов позволили заключить, что требованиям чистоты отвечает продукт, полученный осаждением висмута из данных растворов при температуре не менее 50 °С с использованием в качестве щелочного реагента карбоната аммония. В табл. 3.1 приведены значения коэффициентов очистки висмута от основных примесных металлов, из которой видно, что при добавлении воды к висмутсодержащим азотнокислым растворам удаётся достичь более эффективной очистки висмута, чем в случае использования растворов карбоната аммония.

Гидролиз при повышенной температуре (≥ 50 °С) позволяет получать легко фильтруемый осадок основного нитрата висмута и эффективно отделять его от раствора, содержащего примесные металлы. Полученный при этом основной нитрат висмута состава $[\text{Bi}_6\text{O}_4(\text{OH})_4](\text{NO}_3)_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$ представляет собой хорошо окристаллизованные сростки короткопризматических кристаллов с наибольшим размером единичного кристалла в базисной плоскости 10–20 мкм, а по толщине 2–5 мкм (рис. 3.3, а). Необходимо отметить, что отстаивание растворов и фильтрация осадка, полученного при обычной температуре процесса (25 ± 5) °С, протекают приблизительно в 5 раз медленнее. Это связано с тем, что кристаллическая структура основного нитрата висмута состава $[\text{Bi}_6\text{O}_4(\text{OH})_4](\text{NO}_3)_6 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, полученного в этих условиях, представляет собой ориентированные сростки пластинчатых (плоскопризматических) кристаллов с преобладающим размером в базисной плоскости кристаллов-индивидов 5–20 мкм, а по толщине порядка 0,1–0,3 мкм. Последнее способствует захвату большого количества раствора, содержащего примесные металлы, и соответственно снижает чистоту продукта. На стадии промывки продуктов гидролиза указанных составов азотнокислым раствором с $\text{pH} \geq 1$ или водой имеет место перекристаллизация осадка с образованием соединения $[\text{Bi}_6\text{O}_5(\text{OH})_3](\text{NO}_3)_5 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, представляющего собой удлинённые плоскопризматические кристаллы с размерами в базисной плоскости 10–30 мкм и толщиной порядка 1–3 мкм (рис. 3.3, б). При этом, как видно из табл. 3.1, в результате перекристаллизации удается также дополнительно очищать висмут от веществ, захваченных в объёме микрокристаллов в ходе кристаллизации. Высокие значения коэффициентов очистки висмута от примесных металлов при гидролизе азотнокислых растворов делают возможным широко использовать процесс гидролиза для синтеза оксида, нитратов и других соединений висмута повышенной чистоты, используемых в медицине.

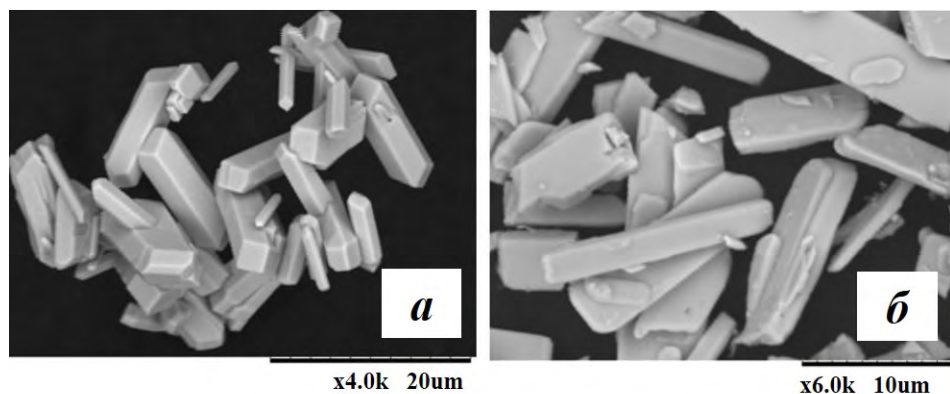
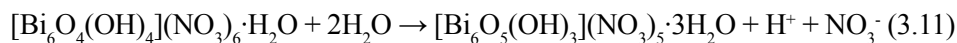


Рис. 3.3. Микрофотографии основных нитратов висмута составов $[\text{Bi}_6\text{O}_4(\text{OH})_4](\text{NO}_3)_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (а) и $[\text{Bi}_6\text{O}_5(\text{OH})_3](\text{NO}_3)_5 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (б)

Табл. 3.1. Гидролитическая очистка $[\text{Bi}_6\text{O}_5(\text{OH})_3](\text{NO}_3)_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ от примесных металлов. $[\text{Me}]_{\text{max}} = 0,5\%$

Стадия переработки	Коэффициент очистки при заданной температуре (°С)											
	Fe		Pb		Cu		Ag		Zn		Cd	
	24	60	24	60	24	60	24	60	24	60	24	60
Гидролиз H_2O pH 0,55	138 ± 4	263 ± 5	230 ± 4	895 ± 12	253 ± 12	1030 ± 12	105 ± 3	627 ± 10	201 ± 3	954 ± 12	195 ± 4	311 ± 5
Промывки:												
HNO_3 pH 1,0	2340 ± 30	3460 ± 50	6440 ± 90	> 9200	11100 ± 170	> 56000	621 ± 12	3650 ± 70	6440 ± 90	19800 ± 300	2590 ± 50	2690 ± 50
HNO_3 pH 1,3	> 11000	> 11000	> 9200	> 9200	25400	> 56000	2820	8140	11100	> 32000	2950	3280
H_2O	> 11000	> 11000	> 9200	> 9200	> 56000	> 56000	3270	> 62000	17400	> 32000	7020	6370
Гидролиз $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ pH 0,75	18,5 ± 0,4	56,0 ± 0,9	15,5 ± 0,3	20,8 ± 0,4	20,6 ± 0,3	31,0 ± 0,4	10,4 ± 0,1	20,1 ± 0,2	18,0 ± 0,3	21,1 ± 0,3	16,5 ± 0,4	16,8 ± 0,4
Промывки:												
HNO_3 pH 1,0	100 ± 2	478 ± 9	157 ± 3	174 ± 4	328 ± 4	705 ± 9	128 ± 2	475 ± 5	117 ± 2	638 ± 9	375 ± 7	380 ± 7
HNO_3 pH 1,3	205 ± 3	759 ± 12	358 ± 8	201 ± 4	2790 ± 40	2930 ± 30	410 ± 5	1980 ± 20	1710 ± 30	2290 ± 40	2280 ± 50	2438 ± 50
H_2O	1840 ± 30	2230 ± 40	413 ± 8	208 ± 4	5570 ± 80	5880 ± 70	1700 ± 20	3420 ± 40	4290 ± 70	4390 ± 70	2910 ± 60	2880 ± 60

В работе [42] показано, что наиболее эффективная очистка висмута от примесных металлов имеет место при гидролизе висмутсодержащих азотнокислых растворов в результате добавления к ним воды при температуре процесса не менее 50 °С. Однако даже при 30-кратном их разбавлении водой степень осаждения висмута не превышает 90%. Так, при добавлении висмутсодержащего раствора в предварительно нагретую до 70 °С дистиллированную воду при объёмном отношении вода: висмутсодержащий раствор, равном 5 : 1, 9 : 1 и 14 : 1, степень извлечения висмута в осадок (R) составляет 68,2, 82,8 и 84,3% соответственно. В связи с этим переработку висмутсодержащего азотнокислого раствора (380 г/л Bi, 110 г/л HNO₃) целесообразно проводить при температуре (60 ± 3) °С, разбавляя висмутсодержащий раствор в 10 раз дистиллированной водой и промывая осадок дистиллированной водой, нагретой до 60 °С при pH 1. Заданное значение pH доводят добавлением раствора азотной кислоты. При этом концентрация висмута в маточном растворе составляет 5,8 г/л, в промывном – 0,92 г/л, а степень извлечения висмута в основной нитрат – 81,1%. Следует отметить, что при нейтрализации смеси водным раствором аммиака до pH 1 степень извлечения висмута в осадок составляет 97,9%, но при добавлении в систему щелочного реагента основной нитрат начинает сорбировать примесные металлы, что существенно снижает чистоту продукта. В связи с этим переработку висмутсодержащих азотнокислых растворов рекомендовано осуществлять в две стадии. На первой стадии проводят водный гидролиз раствора, а на второй – доосаждение висмута из маточного и промывного растворов добавлением к ним водного раствора карбоната аммония до pH 1 при температуре (55 ± 5) °С. В табл. 3.2 приведены данные по переработке висмута марки Ви1 в результате гидролиза азотнокислого раствора при разбавлении его водой в объёмном соотношении 1 : 9 с получением соединения состава [Bi₆O₄(OH)₄](NO₃)₆·H₂O, которое затем переводят в основной нитрат висмута состава [Bi₆O₅(OH)₃](NO₃)₅·3H₂O на стадии промывки водой по реакции:



Из табл. 3.2 видно, что при этом можно получать продукт с содержанием примесных металлов менее 1·10⁻⁵ %, а в результате доосаждения висмута из маточных и промывных растворов может быть получен продукт с содержанием свинца 1·10⁻³ %, серебра – 4·10⁻⁴ % и сурьмы – 8·10⁻⁵ %.

Табл. 3.2. Химический анализ образцов металлического висмута и висмута нитрата основного

Примесь	Висмет (Ви1) ТОО «Казцинк»	Висмут нитрат основной*	Висмут нитрат основной**	Висмут нитрат основной***
Be	н/о($1 \cdot 10^{-6}$)	н/о($1 \cdot 10^{-6}$)	н/о($1 \cdot 10^{-6}$)	н/о($1 \cdot 10^{-6}$)
Na	н/о($1 \cdot 10^{-2}$)	н/о($1 \cdot 10^{-2}$)	н/о($1 \cdot 10^{-2}$)	н/о($1 \cdot 10^{-2}$)
Mg	$1 \cdot 10^{-5}$	н/о($5 \cdot 10^{-5}$)	н/о($5 \cdot 10^{-5}$)	н/о($5 \cdot 10^{-5}$)
Al	$2 \cdot 10^{-4}$	$1 \cdot 10^{-5}$	$1 \cdot 10^{-5}$	$5 \cdot 10^{-5}$
Ti	н/о($1 \cdot 10^{-5}$)	н/о($3 \cdot 10^{-5}$)	н/о($3 \cdot 10^{-5}$)	н/о($3 \cdot 10^{-5}$)
V	н/о($1 \cdot 10^{-6}$)	н/о($1 \cdot 10^{-6}$)	н/о($1 \cdot 10^{-6}$)	н/о($1 \cdot 10^{-6}$)
Cr	н/о($2 \cdot 10^{-5}$)	н/о($1 \cdot 10^{-5}$)	н/о($1 \cdot 10^{-5}$)	н/о($1 \cdot 10^{-5}$)
Mn	н/о($5 \cdot 10^{-6}$)	н/о($1 \cdot 10^{-5}$)	н/о($1 \cdot 10^{-5}$)	н/о($1 \cdot 10^{-5}$)
Fe	$3 \cdot 10^{-4}$	н/о($1 \cdot 10^{-4}$)	н/о($1 \cdot 10^{-4}$)	н/о($1 \cdot 10^{-4}$)
Ni	$6 \cdot 10^{-3}$	н/о($1 \cdot 10^{-5}$)	н/о($1 \cdot 10^{-5}$)	н/о($1 \cdot 10^{-5}$)
Cu	$3,3 \cdot 10^{-3}$	н/о($1 \cdot 10^{-5}$)	н/о($1 \cdot 10^{-5}$)	н/о($1 \cdot 10^{-5}$)
Zn	$3 \cdot 10^{-3}$	н/о($4 \cdot 10^{-5}$)	н/о($4 \cdot 10^{-5}$)	н/о($4 \cdot 10^{-5}$)
Ga	н/о($1 \cdot 10^{-5}$)	н/о($1 \cdot 10^{-5}$)	н/о($1 \cdot 10^{-5}$)	н/о($1 \cdot 10^{-5}$)
As	н/о($5 \cdot 10^{-5}$)	н/о($1 \cdot 10^{-5}$)	н/о($1 \cdot 10^{-5}$)	н/о($1 \cdot 10^{-5}$)
Ag	$1,0 \cdot 10^{-1}$	н/о($1 \cdot 10^{-5}$)	н/о($1 \cdot 10^{-5}$)	$4 \cdot 10^{-4}$
Cd	н/о($1 \cdot 10^{-6}$)	н/о($1 \cdot 10^{-6}$)	н/о($1 \cdot 10^{-6}$)	н/о($1 \cdot 10^{-6}$)
Sn	н/о($5 \cdot 10^{-6}$)	н/о($5 \cdot 10^{-6}$)	н/о($5 \cdot 10^{-6}$)	н/о($5 \cdot 10^{-6}$)
Sb	$1 \cdot 10^{-3}$	н/о($5 \cdot 10^{-6}$)	н/о($5 \cdot 10^{-6}$)	$8 \cdot 10^{-5}$
Te	$1 \cdot 10^{-4}$	н/о($5 \cdot 10^{-6}$)	н/о($5 \cdot 10^{-6}$)	н/о($5 \cdot 10^{-6}$)
Hg	н/о($5 \cdot 10^{-6}$)	н/о($1 \cdot 10^{-5}$)	н/о($1 \cdot 10^{-5}$)	н/о($1 \cdot 10^{-5}$)
Pb	$7,1 \cdot 10^{-1}$	$8 \cdot 10^{-5}$	н/о($1 \cdot 10^{-5}$)	$1 \cdot 10^{-3}$

Примечание: н/о – не обнаружено; * – $[\text{Bi}_6\text{O}_4(\text{OH})_4](\text{NO}_3)_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$, получен добавлением воды к висмутсодержащему раствору; ** – $[\text{Bi}_6\text{O}_5(\text{OH})_3](\text{NO}_3)_5 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, получен при промывке (*) водой; *** – $[\text{Bi}_6\text{O}_5(\text{OH})_3](\text{NO}_3)_5 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, получен добавлением к маточному и промывному раствору водного раствора карбоната аммония до pH 1

3.3. Нитраты висмута

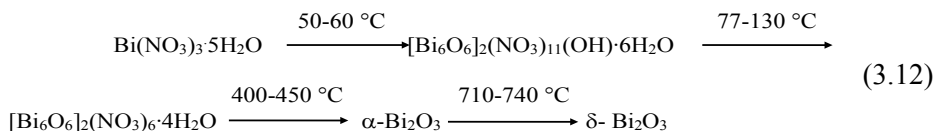
Из нитратов висмута в литературе описаны средний нитрат состава $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ и более двадцати основных нитратов. Висмут азотнокислый пятиводный находит широкое применение в химической промышленности при синтезе висмут-молибденовых и висмут-сурьмяных катализаторов,

используемых для селективного окисления углеводородов, а также в медицине при получении висмутсодержащих фармакопейных препаратов, в парфюмерии и лакокрасочной промышленности, при синтезе других соединений. Висмут азотнокислый основной применяется в медицине для приготовления препаратов Викалин и Викаир, которые используются при лечении желудочно-кишечных заболеваний. Его применяют также при синтезе салицилата (Бисантол, Десмол), галлата (Дерматол) и трибромфенолята (Ксероформ) висмута – соединений, которые являются основными компонентами присыпок, мазей, паст при лечении кожных заболеваний.

3.3.1. Висмут азотнокислый пятиводный

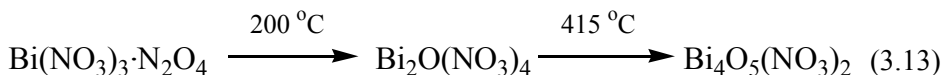
Висмут азотнокислый пятиводный (молекулярная масса 485,071) представляет собой бесцветные триклинные кристаллы в форме призм, плотностью 2,800 г/см³ (25 °С). При 75,5 °С нитрат висмута плавится в кристаллизационной воде с образованием основного нитрата, а при 150 °С полностью обезвоживается [12]. При медленном (5 град/мин) нагревании до 700 °С превращается в оксид [11].

Согласно данным Гаттова и Киела [51] процесс термического разложения пентагидрата нитрата висмута может быть представлен следующей схемой:



Однако по данным Кодамы [52] при температуре 400–450 °С $\text{Bi(NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ разлагается до оксонитрата состава $\text{Bi}_5\text{O}_7\text{NO}_3$, который переходит в $\alpha\text{-Bi}_2\text{O}_3$ при температуре выше 565 °С.

В работе [53] отмечено, что обработка пентагидрата нитрата висмута соединением N_2O_4 даёт аддукт, который разлагается при нагревании до оксид-нитратов:



Нитрат висмута растворим в сильных неорганических кислотах, в глицерине, ацетоне и ледяной уксусной кислоте, а при обработке водой гидролизует с образованием основных нитратов висмута.

Кристаллическая структура висмута азотнокислого пятиводного впервые была определена Херпином и Садэрсэнэном [54] с использованием фотометода регистрации рентгеновского излучения и повторно Лазарини [55] на автоматическом дифрактометре. Согласно данным работы [55], кристаллическая структура $\text{Bi(NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ образована из катионов висмута, нитрат-ионов и молекул воды. Проекция части структуры вдоль оси *a*

с атомно-цифровым обозначением приведена на рис. 3.4. Каждый ион Bi^{3+} координирован бидентатно тремя ионами NO_3^- и четырьмя молекулами H_2O . Пятая молекула воды, не координированная к атому Bi , удерживается в структуре слабой водородной связью с двумя другими молекулами H_2O . Ионы NO_3^- имеют почти плоское строение. Координационный полиэдр Bi имеет неправильную форму, и в нём девять расстояний $\text{Bi}-\text{O}$ лежат в интервале 2,32-2,67 Å, а десятое расстояние до атома кислорода асимметричной бидентатной NO_3^- -группы равно 2,99 Å, и эта связь очень слабая.

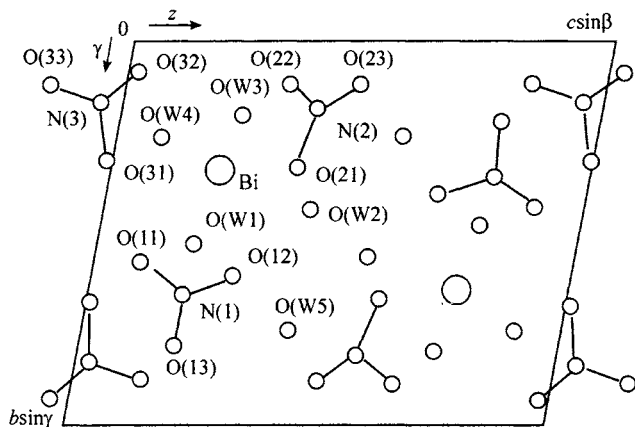


Рис. 3.4. Проекция структуры $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ вдоль оси a [55]

$\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ обычно получают из металлического висмута, который растворяют в азотной кислоте с последующим упариванием раствора до плотности 1,9 г/см³ и охлаждением [12, 56]. Растворение металла в азотной кислоте протекает согласно уравнению 3.3. Основным недостатком данного способа является выделение в атмосферу токсичных оксидов азота, как на стадии получения висмутсодержащего раствора, так и при его упаривании. С экологической точки зрения более целесообразно получать нитрат висмута безупарочным способом по реакции взаимодействия оксида или основного нитрата висмута с концентрированными растворами азотной кислоты [56].

На рис. 3.5 приведены данные по взаимодействию висмута оксида с растворами азотной кислоты. Кривая растворимости в системе $\text{Bi}_2\text{O}_3-\text{H}_2\text{O}-\text{HNO}_3$ при обычной температуре характеризуется двумя областями кристаллизации. При недостатке кислоты степень перехода висмута в раствор ограничена его гидролизом с образованием осадка висмута нитрата основного, а при избытке кислоты – образованием осадка висмута азотнокислого пятиводного. Согласно данным РФА восходящая ветвь отвечает кристаллизации висмута нитрата основного состава $[\text{Bi}_6\text{O}_4(\text{OH})_4](\text{NO}_3)_6 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, а нисходящая ветвь соответствует кристаллизации висмута азотнокислого состава $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ [57]. Исходя из данных рис. 3.5, получение висмута

азотнокислого пятиводного возможно при обычной температуре процесса в результате взаимодействия оксида висмута с концентрированными растворами азотной кислоты. Он может быть получен также из концентрированных растворов висмута (~ 620 г/л), полученных в результате растворения оксида висмута в концентрированных растворах азотной кислоты (12,0–15,0 моль/л) при температуре 60–70 °С, с последующим охлаждением.

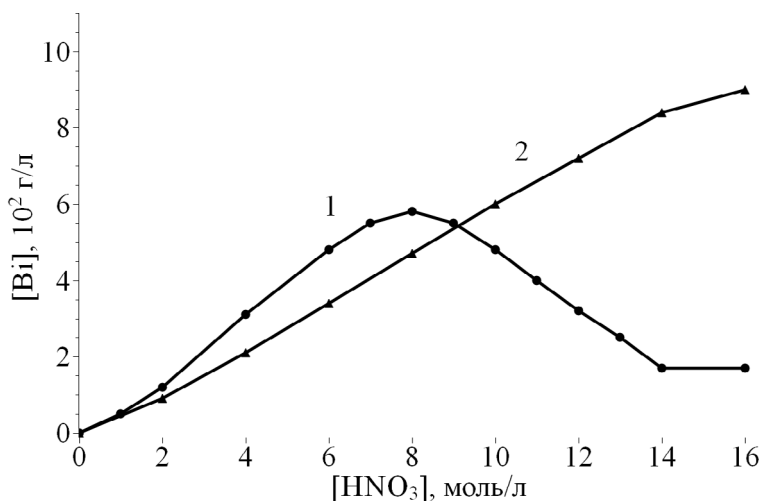


Рис. 3.5. Зависимость концентрации висмута в растворе от исходной концентрации азотной кислоты при растворении Bi_2O_3 : 1 – 22 °С; 2 – 60 °С [56]

Основными примесными металлами в металлическом висмуте марки Ви1 являются свинец (не более 1,8%), серебро (не более $1,2 \cdot 10^{-1}$ %) и медь (не более $1 \cdot 10^{-1}$ %). При получении из него висмута азотнокислого пятиводного содержание свинца в продукте составляет не менее $4,5 \cdot 10^{-2}$ %, а серебра и меди $6 \cdot 10^{-5}$ и $2 \cdot 10^{-4}$ % соответственно. Высокое содержание свинца в продукте обусловлено тем, что свинец так же, как и висмут, кристаллизуется в концентрированных растворах азотной кислоты с образованием соединения состава $Pb(NO_3)_2$, что препятствует эффективной очистке висмута от свинца. В связи с этим для получения висмута азотнокислого пятиводного реактивной чистоты из металлического висмута следует использовать металл с содержанием свинца не более 0,010 % [56].

Из данных, приведенных в разделе 3.2, следует, что гидролитическая переработка азотнокислых растворов позволяет эффективно очищать висмут от примесных металлов, в том числе и от свинца. Из табл. 3.3 видно, что в результате проведения очистки висмута от примесных металлов осаждением его из азотнокислых растворов при температуре 50–70 °С в виде соединения состава $[Bi_6O_4(OH)_4](NO_3)_6 \cdot H_2O$ с последующей обработкой концентрированными растворами азотной кислоты может быть получен висмут азотнокислый пятиводный высокой чистоты [56].

Табл. 3.3. Взаимодействие $[\text{Bi}_6\text{O}_4(\text{OH})_4](\text{NO}_3)_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (II) с растворами азотной кислоты различной концентрации. Навеска исходного образца основного нитрата висмута – 100 г, исходный объем раствора азотной кислоты – 100 мл, время обработки – 2 ч

№ опыта	$[\text{HNO}_3]$ исх., М	t, °С	$[\text{HNO}_3]$ равн., М	$[\text{Bi}]$, г/л	Vp-ра, мл	Тип соединения	% Bi в осадке
1	0,10	22	0,102	0,49	64,0	II, I	99,96
2	0,20	22	0,199	1,76	63,0	II, I	99,84
3	0,50	22	0,360	9,55	64,5	II, I	99,13
4	1,0	22	0,505	32,8	65,0	II, I	96,98
5	2,0	22	0,71	109,3	69,2	II, I	89,29
6	4,0	22	0,85	318,3	86,3	III	61,10
7	6,0	22	0,94	471,2	96,0	III	35,93
8	7,0	22	0,96	503,5	99,0	III	29,40
9	8,0	22	0,98	568,1	98,0	III, *	21,14
10	9,0	22	1,68	526,1	80,9	*	39,72
11	0,10	22	2,84	452,3	71,3	*	54,32
12	12,0	22	6,06	286,4	60,5	*	75,54
13	13,0	22	7,60	258,6	52,4	*	80,81
14	13,0	25	7,56	265,3	52,5	*	80,27
15	13,0	30	7,42	332,2	53,8	*	74,69
16	13,0	15	7,63	132,5	35,2	*	93,4
17	13,0	10	7,65	121,2	14,1	*	97,6
18	14,0	22	10,60	165,8	43,8	*	89,71
19	17,0	22	12,55	173,2	62,0	*	84,79

Примечание:

I – $[\text{Bi}_6\text{O}_4(\text{OH})_4](\text{NO}_3)_6 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$; III – $[\text{Bi}_6(\text{H}_2\text{O})(\text{NO}_3)_4\text{O}_4(\text{OH})_4](\text{NO}_3)_2$; * – $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$

3.3.2. Висмут азотнокислый основной

Висмут азотнокислый основной находит широкое применение в медицине, а также используется в промышленности для синтеза оксида висмута реактивной чистоты [4, 16]. Получают основные нитраты висмута, как правило, путём гидролиза азотнокислых растворов висмута при разбавлении водой [12, 22, 58, 59] или при добавлении растворов щелочных реагентов (NaOH , NH_4OH , NH_4HCO_3 , NaHCO_3) [12, 22, 60]. Как уже отмечалось, в литературе описано более двадцати основных нитратов висмута [58–79], однако существование большинства из них остаётся сомнительным. Отсутствие современных экспериментальных методов (спектроскопия, дифракция и др.), а также совершенных приборов не позволило авторам ранних работ с достаточной степенью точности установить, являются ли микрокристаллические продукты чистыми веществами или смесями. Ряд наиболее часто встречающихся составов приведён в табл. 3.4.

Табл. 3.4. Состав основных нитратов висмута

Отношение Bi : NO ₃	Состав продукта	Сингония	Формула, согласно структуре кристалла	Литература
1 : 2	$\text{Bi}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$			[58]
6 : 11		Моноклиная	$[\text{Bi}_6\text{O}_{4,5}(\text{OH})_{3,4,5}](\text{NO}_3)_{11}$	[70]
1 : 1	$3\text{Bi}_2\text{O}_3 \cdot 3\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ $5\text{Bi}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ $\text{Bi}_2\text{O}_3 \cdot \text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ($2\text{BiONO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$)	Моноклиная	$[\text{Bi}_6(\text{H}_{20})_2(\text{NO}_3)_4(\text{OH})_4](\text{NO}_3)_5$ $[\text{Bi}_6(\text{H}_{20})_2(\text{NO}_3)_4(\text{OH})_4](\text{NO}_3)_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$	[58] [58] [61, 62, 65] [46]
	$\text{Bi}_2\text{O}_3 \cdot \text{N}_2\text{O}_5 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ($\text{BiONO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$)	Гексагональная Моноклиная Моноклиная	$\text{Bi}_6\text{O}_4(\text{OH})(\text{NO}_3)_6$ $\text{Bi}_6\text{O}_4(\text{OH})_4(\text{NO}_3)_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$ $[\text{Bi}_6\text{O}_4(\text{OH})_4](\text{NO}_3)_6 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	[72] [46, 49] [47, 58, 62, 64]
6 : 5,5			$[\text{Bi}_6\text{O}_4(\text{OH})_4]_{4,5}[\text{Bi}_6\text{O}_5(\text{OH})_3]_{10,5}(\text{NO}_3)_{3,5,5}$	[79]
10 : 9	$10\text{Bi}_2\text{O}_3 \cdot 9\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$			[58]
6 : 5	$6\text{Bi}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$	Моноклиная Моноклиная	$[\text{Bi}_6\text{O}_5(\text{OH})_3](\text{NO}_3)_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ $[\text{Bi}_6\text{O}_4(\text{OH})_4](\text{OH})(\text{NO}_3)_5 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ $[\text{Bi}_6\text{O}_6(\text{OH})](\text{NO}_3)_2 \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$	[48, 58, 62] [60] [66]
5 : 4	$5\text{Bi}_2\text{O}_3 \cdot 4\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$			[58]
4 : 3	$4\text{Bi}_2\text{O}_3 \cdot 3\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$			[58]
3 : 2	$3\text{Bi}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$		$[\text{Bi}_6\text{O}_6(\text{OH})_2](\text{NO}_3)_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	[58, 66, 76]
2 : 1	$2\text{Bi}_2\text{O}_3 \cdot \text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ($\text{BiOON} \cdot \text{BiONO}_3$)	Орторомбическая Тетрагональная	$(\text{BiO})_2(\text{NO}_3)(\text{OH})$ $\text{Bi}_2\text{O}_2(\text{OH})(\text{NO}_3)$ $[\text{Bi}_6\text{O}_6(\text{OH})_3](\text{NO}_3)_3 \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$ $[\text{Bi}_6\text{O}_6(\text{OH})_3](\text{NO}_3)_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ $[\text{Bi}_6\text{O}_7(\text{OH})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ $[\text{Bi}_6\text{O}_7(\text{OH})_2](\text{NO}_3)_2$	[58, 69] [70, 73] [66, 74] [67, 68] [67, 68] [76]
3 : 1				
5 : 1		Моноклиная Орторомбическая	$\text{Bi}_5\text{O}_7\text{NO}_3$ $\text{Bi}_5\text{O}_7\text{NO}_3$	[52, 71, 75] [78]

В обзоре [44], посвящённом исследованию твёрдых продуктов гидролиза нитрата висмута, Лазарини отмечает, что только восемь твёрдых продуктов можно считать чистыми веществами. Составы данных соединений исследованы методами химического анализа, рентгенографии, изучена их кристаллическая структура [46–49, 62–66]. Мольное отношение висмута к нитрат-ионам в этих соединениях не превышает 2. Следует отметить, что исследования по взаимодействию основного нитрата висмута состава $[\text{Bi}_6\text{O}_5(\text{OH})_3](\text{NO}_3)_5 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ с растворами щелочных реагентов [67, 68] и по его термическому разложению [52, 80, 81] свидетельствуют о возможности синтеза основных нитратов висмута, в которых мольное отношение висмута к нитрат-ионам достигает значений, равных 5. Составы данных соединений также представлены в табл. 3.4.

Гипотезы о структурах основных нитратов висмута впервые были выдвинуты Гепнером и Ликерником [59, 69] в 1926 г на основе координационной теории Вернера. В 1950 г параметры элементарной ячейки для некоторых основных нитратов висмута были определены Озолем [62, 64, 65]. Однако эти результаты оказались не вполне удовлетворительными. Позднее Гаттов и Шотт [36], принимая во внимание данные Олина [82] о преобладающем существовании висмута в растворах в виде гексаядерных поликатионов с общей формулой $\text{Bi}_6\text{O}_n(\text{OH})_{12-2n}^{6+}$, показали, что существует взаимосвязь между растворимыми поликатионами и твёрдыми продуктами гидролиза. При $\text{pH} \geq 1,6$ из висмутсодержащих азотнокислых растворов данными авторами получен кристаллический осадок, которому на основании результатов химического анализа и рентгенографических исследований приписан состав $[\text{Bi}_6\text{O}_4(\text{OH})_4](\text{OH})(\text{NO}_3)_5 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$. Подробное исследование кристаллических структур продуктов гидролиза нитрата висмута проведено Лазарини [47, 48, 63].

Методы получения некоторых твёрдых основных нитратов висмута в процессе гидролиза нитрата висмута можно обобщить следующим образом. Первый продукт гидролиза в форме тонких перламутровых кристаллов получают прибавлением больших объёмов воды к раствору $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ в HNO_3 при значении pH ниже 1,0 [46, 58, 59, 64]. В более ранней литературе это соединение известно как $\text{Bi}_2\text{O}_3 \cdot \text{N}_2\text{O}_5 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ [58] или $\text{BiONO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ [59, 64]. Однако, по данным рентгеноструктурного исследования, проведённого Лазарини, ему приписан состав $[\text{Bi}_6\text{O}_4(\text{OH})_4](\text{NO}_3)_6 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$. Кристаллическая структура данного соединения приведена в работе [47], и она образована из поликатионов $[\text{Bi}_6\text{O}_4(\text{OH})_4]^{6+}$ типа клетки, анионов NO_3^- и молекул воды. Молекулярная масса равна 1830,00, а плотность составляет $5,07 \text{ г/см}^3$.

Данное соединение состава I содержит (%) 68,66 Bi, 19,89 NO_3^- , 4,0 H_2O и может быть получено при обычной температуре (22 ± 5) °C разбавлением водой исходного азотнокислого раствора (380 г/л Bi, 110 г/л HNO_3) в соотношении 1 : 15 ($\text{pH} \sim 0,7$). Повышение температуры сужает область его существования, и при 60 °C его можно получить при разбавлении висмут-

содержащего раствора водой в соотношении 1 : 10 (рН ~ 0,5). Основной нитрат висмута состава I может быть получен также и при добавлении к висмутсодержащим азотнокислым растворам щелочных реагентов (растворов NaOH, $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$, Na_2CO_3 , $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$) при обычной температуре процесса и рН < 0,7. При температуре процесса выше 60 °С висмут начинает осаждаться даже при рН 0,08 в виде смеси основных нитратов. Основным нитратом висмута состава I, полученным добавлением воды или щелочных реагентов к висмутсодержащему азотнокислому раствору при температуре процесса 22 °С и рН раствора, равном 0,7, представляет собой ориентированные сростки плоскопризматических кристаллов, объединённых в пакеты со слабыми контактами между базисными плоскостями. Преобладающий размер отдельных кристаллов-индивидов в базисной плоскости 10–20 мкм, а по толщине они порядка 0,1–0,3 мкм (рис. 3.6, а). Кристаллы основного нитрата висмута состава I, полученные при температуре процесса (60 ± 3) °С, представляют собой крупные пакеты с преобладающим размером по толщине отдельных кристаллов-индивидов около 1 мкм (рис. 3.6, б).

Описаны кристаллические структуры двух моногидратов основных нитратов висмута, имеющих составы $\text{Bi}_6\text{O}_4(\text{OH})_4(\text{NO}_3)_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (II) [49] и $[\text{Bi}_6(\text{H}_2\text{O})(\text{NO}_3)_4(\text{OH})_4](\text{NO}_3)_5$ (III) [63], которые получены при повышенной температуре. В ранней литературе состав данных соединений представляли как $\text{Bi}_2\text{O}_3 \cdot \text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$ [58] или $2\text{BiONO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ [62]. Первое из них получено в результате обработки среднего нитрата $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 0,05 М раствором азотной кислоты с последующей перекристаллизацией осадка при 100 °С, а второе – нагреванием суспензии соединения состава $[\text{Bi}_6\text{O}_4(\text{OH})_4](\text{NO}_3)_6 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ при 50 °С в течение нескольких дней. Авторы приписывают этим соединениям различные структурные формулы, однако приведённые ими результаты рентгеноструктурных исследований практически идентичны.

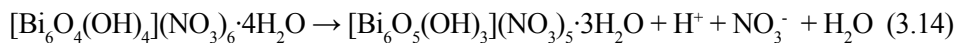
По мнению авторов работ [49, 63], моногидраты основного нитрата висмута (III) также содержат в своей кристаллической структуре гексадерные поликатионы $[\text{Bi}_6\text{O}_4(\text{OH})_4]^{6+}$, геометрия которых весьма сходна со строением аналогичных комплексов в структуре тетрагидрата. Однако эти соединения имеют меньший объём элементарной ячейки (соответственно 2248,5 Å³ и 2443,7 Å³), что является следствием образования более прочных связей между поликатионами, анионами NO_3^- и молекулами H_2O . Анализируя межатомные расстояния, Лазарини установил, что расстояние от атома кислорода аниона NO_3^- и от атома кислорода молекулы H_2O до двух соседних атомов висмута попадают в интервал расстояний, найденных для связей Bi–OH в этом соединении, исходя из чего автор включил одну NO_3^- -группу и молекулу воды в координационную сферу висмута. Подтверждением этого, по его мнению [63, 83], является также повышенная термическая стабильность (до 120 °С) соединения состава $[\text{Bi}_6(\text{H}_2\text{O})(\text{NO}_3)_4(\text{OH})_4](\text{NO}_3)_5$, тогда как термическая дегидратация $[\text{Bi}_6\text{O}_4(\text{OH})_4](\text{NO}_3)_6 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ начинается приблизительно при 50 °С. Наличие

взаимодействия между атомами висмута и атомами кислорода групп NO_3^- , выступающих в качестве асимметричных бидентантных лигандов, отмечается также и в работе [49]. Однако Сандвелл не считает, что молекулы воды и аниона NO_3^- входят во внутреннюю координационную сферу.

Из данных работы [46] следует, что основной нитрат висмута состава II, содержащий (%) 70,28 Bi, 20,42 NO_3^- и 1,0 H_2O , может быть получен при температуре процесса выше 50°C и низкой ($< 0,5$ моль/л) концентрации нитрат-ионов в растворе в области pH 0,5–1,5 как при разбавлении висмутсодержащих азотнокислых растворов водой, так и при добавлении к ним растворов щелочных реагентов, например, при разбавлении исходного висмутсодержащего раствора водой в соотношении 1 : 20 (pH $\sim 0,7$) при температуре 60°C . При этом продукт представляет собой сростки короткопризматических кристаллов с наибольшим размером единичного кристалла в базисной плоскости 10–30 мкм и толщиной 10–20 мкм (рис. 3.6, в). Данное соединение имеет важное значение для гидрометаллургии висмута, так как на осаждении висмута из азотнокислых растворов в виде моногидрата основного нитрата основана его эффективная очистка от примесных металлов.

Для получения основного нитрата висмута состава III в виде индивидуального соединения необходима температура процесса (22 ± 5) $^\circ\text{C}$ и высокая (3–4 моль/л) концентрация нитрат-ионов в растворе. Основной нитрат висмута данного состава, содержащий (%) 69,01 Bi, 21,65 NO_3^- и 2,1 H_2O может быть получен, например, при обработке соединения состава I при pH 0,5–0,9 раствором нитрата аммония с концентрацией 3 моль/л в течение 6 ч. Соединение представляет собой крупные, удлинённопризматические кристаллы (длиной до 100 мкм и более, а в поперечном сечении от 5x5 до 20x20 мкм), которые существуют как отдельные индивиды (рис. 3.6, г). Повышение температуры процесса приводит к образованию основного нитрата висмута состава II в виде примеси. По данным работы [46], соединение состава III содержит не одну, а две различного типа молекулы воды и имеет состав $[\text{Bi}_6(\text{H}_2\text{O})(\text{NO}_3)_4(\text{OH})_4](\text{NO}_3)_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$.

При более высоких значениях pH в пределах 1,0–3,0 первичный продукт гидролиза нитрата висмута $[\text{Bi}_6\text{O}_4(\text{OH})_4](\text{NO}_3)_6 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ подвергается дальнейшему гидролитическому разложению с образованием основного нитрата состава $[\text{Bi}_6\text{O}_5(\text{OH})_3](\text{NO}_3)_5 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ по реакции:



Молекулярная масса этого соединения 1748,97, а плотность $5,30 \text{ г/см}^3$. В ранней литературе ему приписывали формулу $6\text{Bi}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ [58]. Кристаллическая структура данного соединения приведена в главе 1 (рис. 1.2), и она состоит из нитрат-ионов, молекул воды и поликатионов, в которых две клеткоподобные группы $[\text{Bi}_6\text{O}_5(\text{OH})_3]^{5+}$ соединены через центр симметрии двумя мостиковыми атомами O.

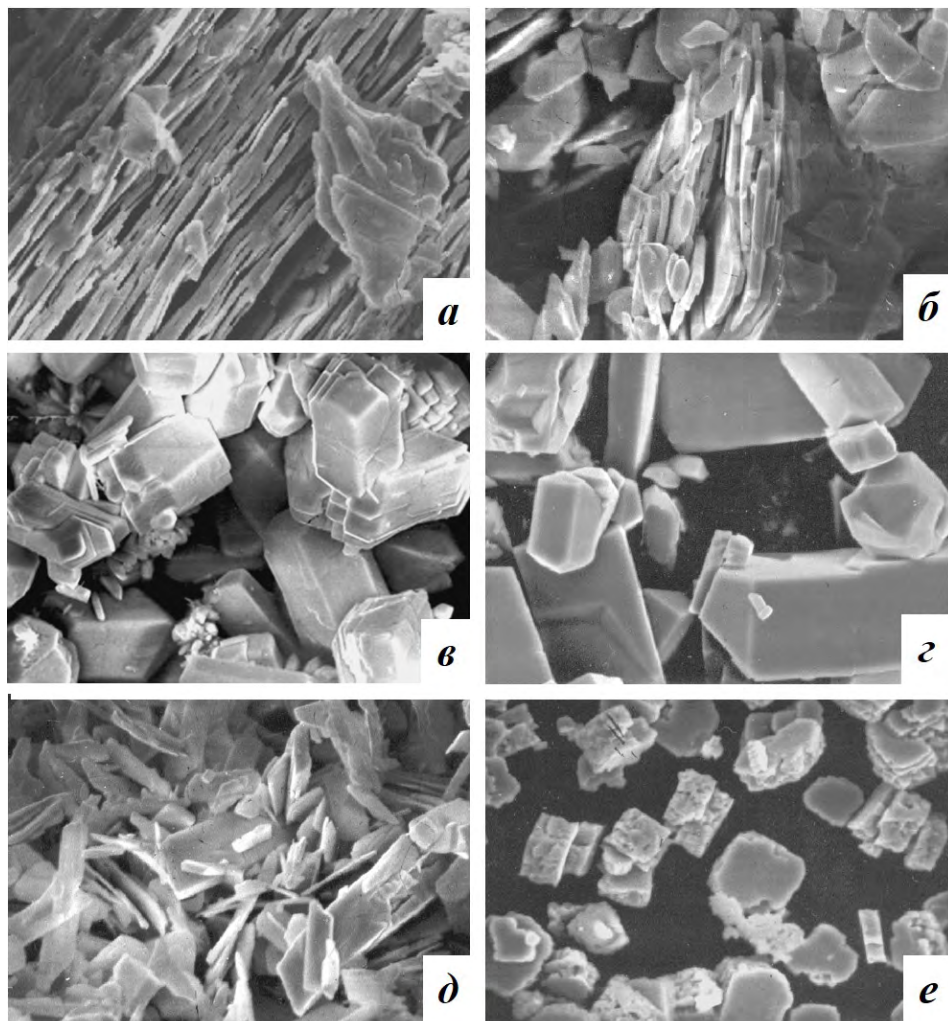


Рис. 3.6. Микрофотографии продуктов осаждения висмута из растворов азотной кислоты, полученных при следующих условиях: *a* – pH 0,7, 20 °С; *б* – pH 0,15, 60 °С; *в* – pH 0,7, 60 °С; *г* – pH 0,7, 20 °С, 4 моль/л NH_4NO_3 ; *д* – после промывки продукта (*a*) водой, 20 °С; *е* – после 3-кратной промывки продукта (*б*) водой, 70 °С. Ув. 1000 (*a*, *б*, *в*), 1500 (*г*), 2000 (*д*), 2500 (*е*) [46]

Основной нитрат висмута состава IV с содержанием (%) Bi – 72,28; NO_3 – 17,38; H_2O – 3,1, может быть получен при обычной температуре разбавлением исходного висмутсодержащего азотнокислого раствора в соотношении 1 : 40 (pH ~ 0,9) с последующей промывкой осадка на фильтре дистиллированной водой. Указанное соединение может быть получено также при обработке основных нитратов висмута составов I, II или III водой. Например, при 2–5-кратной обработке 100 г основного нитрата висмута состава II 1 л дистиллированной воды при температуре процесса 15–70 °С и pH раствора

1,2–4 образуется основной нитрат висмута состава IV. При повышении температуры процесса до 100 °С после 2-кратной обработки протекает дальнейший его гидролиз. Основной нитрат висмута состава IV представляет собой удлиненнопризматические хорошо огранённые кристаллы длиной от 5 до 50 мкм, в поперечном сечении от 1x1 до 5x5 мкм (рис. 3.6, *д*).

При многократной обработке основного нитрата висмута состава $[\text{Bi}_6\text{O}_5(\text{OH})_3](\text{NO}_3)_5 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ водой при температуре порядка 100 °С образуется, как считают многие исследователи [44, 58, 59], конечный продукт гидролиза нитрата висмута. По данным Лазарини [44], он представляет собой соединение состава $(\text{BiO})_2(\text{NO}_3)(\text{OH})$, ранее известное как $2\text{Bi}_2\text{O}_3 \cdot \text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$ [58] или $\text{BiOOH} \cdot \text{BiONO}_3$ [59]. Частично обнаруженная в нём кристаллическая структура позволила автору [44] отнести $(\text{BiO})_2(\text{NO}_3)(\text{OH})$ к большой группе тетрагональных и псевдотетрагональных соединений, включающей около 60 висмутсодержащих основных солей и двойных оксидов, среди которых BiOCl [84], $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ [85] и др. Структуры всех этих соединений, включая $(\text{BiO})_2(\text{NO}_3)(\text{OH})$, содержат бесконечно изогнутые слои $(\text{BiO}^{+}_{4/4})_n$, в которых все атомы кислорода находятся в плоскости, а атомы висмута альтернативно расположены по обеим сторонам плоскости. Каждый атом висмута имеет четыре соседних атома O, и каждый атом O тетраэдрически координирован четырьмя атомами Bi.

В работе [70] соединение состава $[\text{Bi}_6\text{O}_{4.5}(\text{OH})_{3.5}](\text{NO}_3)_{11}$ получено путём медленного испарения основного нитрата висмута состава $[\text{Bi}_6\text{O}_5(\text{OH})_3](\text{NO}_3)_5 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ при комнатной температуре на воздухе. Авторы описывают также получение основного нитрата висмута состава $\text{Bi}_2\text{O}_2(\text{OH})(\text{NO}_3)$ путём нагревания смеси $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, KOH и воды в автоклаве из нержавеющей стали с тефлоновым покрытием и выдерживанием при температуре 180 °С в течение 1 дня.

Основной нитрат висмута, содержащий (%) 77,56 Bi, 11,57 NO_3^- и 2,2 H_2O , может быть получен при двух-пятикратной обработке соединения состава IV водой при температуре 100 °С [46]. Так, при трёхкратной обработке 250 г основного нитрата висмута состава IV 1,0 л дистиллированной воды при температуре 100 °С в течение 1 ч получено соединение, молярное отношение висмута к нитрат-ионам в котором равно 2. Данное соединение представляет собой агрегаты размером 6–10 мкм, состоящие из плотно упакованных частиц неправильной формы с размером 1–2 мкм. Агрегаты имеют гладкую торцевую поверхность с формой, близкой к кубической, а боковые поверхности свидетельствуют, что такие агрегаты состоят, как правило, из двух слоёв (см. рис. 3.6, *е*).

Соединение подобного состава с молярным соотношением висмута к нитрат-ионам, равным 2, получено и при обработке основного нитрата висмута состава $[\text{Bi}_6\text{O}_5(\text{OH})_3](\text{NO}_3)_5 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ водными растворами аммиака или гидроксида натрия в области pH 6,8–7,5, и оно представлено в виде $[\text{Bi}_6\text{O}_6(\text{OH})_3](\text{NO}_3)_3$ [67, 68]. При дальнейшем увеличении

pH в области 9,7–10,3 образуется основной нитрат висмута состава $[\text{Bi}_6\text{O}_7(\text{OH})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ с мольным отношением висмута к нитрат-ионам, равным 3, при pH 10,5–11,5 образуется соединение состава $[\text{Bi}_6\text{O}_7(\text{OH})_3]\text{NO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (отношение $\text{Bi} : \text{NO}_3^-$ равно 6).

Из данных работы [66] следует, что при разбавлении висмутсодержащего азотнокислого раствора водой в области pH от 1,8 до 2,1 образуется основной нитрат висмута состава $[\text{Bi}_6\text{O}_6(\text{OH})](\text{NO}_3)_5 \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$, а в области pH от 2,6 до 3,5 соединение состава $[\text{Bi}_6\text{O}_6(\text{OH})_2](\text{NO}_3)_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

В работе [75] основной нитрат висмута состава $[\text{Bi}_6\text{O}_6(\text{OH})_2](\text{NO}_3)_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ получали в результате добавления водного раствора гексаметилентетрамина (ГМТ) к предварительно полученному раствору $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ в 2-метоксиэтанол. При этом количество ГМТ варьировалось от 2 до 40 ммоль, а pH – от 2,5 до 6 соответственно. Авторы отмечают, что добавление небольшого количества водного раствора аммиака (pH < 7) вместо ГМТ также приводит к образованию основного нитрата висмута данного состава. Основной нитрат висмута состава $[\text{Bi}_6\text{O}_6(\text{OH})_2](\text{NO}_3)_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ синтезирован также путём осаждения из висмутсодержащего азотнокислого раствора (2,4 г $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ и 2 моль/л азотной кислоты) с использованием этилендиамина (40 об.%) [86]. При этом растворитель этилендиамин добавляли по каплям к раствору висмута, проводили интенсивное перемешивание на магнитной мешалке в течение 2 часов при 25 °С. Осадок фильтровали, промывали водно-этанольным раствором и сушили при комнатной температуре.

В работе [76] основной нитрат висмута состава $\text{Bi}_6(\text{NO}_3)_2\text{O}_7(\text{OH})_2$ в виде субмикронных порошков получен путём взаимодействия азотнокислых растворов нитрата висмута с аммиаком в условиях гидротермально-волнового воздействия. При этом 0,8384 г $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ растворяли в 0,97 мл концентрированной (70%) азотной кислоте при постоянном перемешивании на магнитной мешалке, после чего к раствору добавляли 9,7 мл дистиллированной воды. Готовили раствор аммиака с pH 12, добавляя к 14,15 мл воды 5,25 мл 25% водного раствора аммиака. Раствор нитрата висмута по каплям добавляли к раствору аммиака, получали аморфный осадок, который помещали в тefлоновый автоклав и подвергали микроволновой обработке. Осадки несколько раз промывали дистиллированной водой, центрифугировали, затем сушили на воздухе при 50 °С. По данным электронной микроскопии полученный основной нитрат висмута представляет собой тонкие пластинчатые кристаллы с размерами от 200 нм до 1 мкм и толщиной 10–30 нм (рис. 3.7). Условия получения некоторых основных нитратов висмута приведены в табл. 3.5.

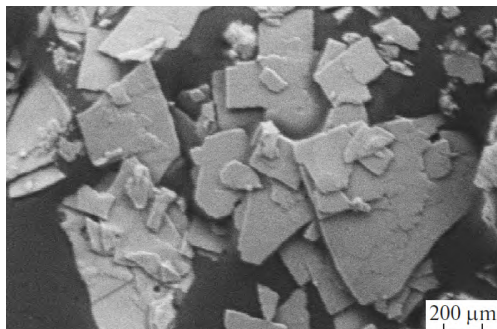


Рис 3.7. Микрофотография образца основного нитрата висмута состава $\text{Bi}_6(\text{NO}_3)_2\text{O}_7(\text{OH})_2$, полученного путём гидротермально-волнового синтеза [76]

Таким образом, основной нитрат висмута широко используется в медицине в качестве фармакопейного препарата, и ему приписывают состав $\text{Bi}_5\text{O}(\text{OH})_9(\text{NO}_3)_4$. Молекулярная масса данного соединения составляет 1461,99, а массовая доля оксида висмута не менее 79,0% в пересчёте на сухое вещество. Однако рентгенографические исследования свидетельствуют, что фармакопейный препарат является индивидуальным соединением и представляет собой основной нитрат висмута состава $[\text{Bi}_6\text{O}_5(\text{OH})_3](\text{NO}_3)_5 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, и его кристаллическая структура исследована в работе [48]. Молекулярная масса указанного соединения составляет 1748,97, а массовая доля оксида висмута 79,93%, что согласуется с требованиями фармакопейной статьи. Соединение данного состава устойчиво в широкой области pH, температур, а термическое его разложение при температуре $(670 \pm 30)^\circ\text{C}$ применяют в промышленности для получения оксида. Данные дифференциально-термического (ДТА) и термогравиметрического (ТГ, ДТГ) анализа образцов основного нитрата висмута состава $[\text{Bi}_6\text{O}_5(\text{OH})_3](\text{NO}_3)_5 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ на воздухе свидетельствуют о протекании ряда последовательных эндотермических стадий [80, 81]. Нагревание образцов до температуры 120°C сопровождается обратимыми изменениями вещества, поскольку после выдерживания таких образцов при нормальных условиях в течение суток дериватограмма принимает исходный вид. Однако при более высоких температурах в образцах происходят необратимые изменения.

В работе [87] приведены результаты промышленных испытаний способа получения висмута нитрата основного фармакопейного состава $[\text{Bi}_6\text{O}_5(\text{OH})_3](\text{NO}_3)_5 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ с содержанием примесных металлов менее $1 \cdot 10^{-3}\%$ из металлического висмута марки Ви1 (98% висмута). Переработку азотнокислого раствора, содержащего 380 г/л висмута и 110 г/л азотной кислоты, осуществляли добавлением раствора нитрата висмута в нагретую до 60°C воду при объёмном отношении воды и висмутсодержащего раствора 9 : 1 с последующим доведением pH смеси водным раствором аммиака до 1.

В России висмут нитрат основной ранее выпускало ОАО «Ай Си Эн Лексредства» (г. Курск) согласно ФС 42-2374-98, а в настоящее время данное соединение выпускает ООО «Алтайфарм» (Новосибирская область) согласно ФС-000323.

Табл. 3.5. Условия получения и составы основных нитратов висмута [46]

Соединение	Молекулярная масса	ρ г/см ³	Условия получения			Морфология	Содержание, %*		
			pH	[NO ₃ ⁻] моль/л	T, °C		Bi ³⁺	NO ₃ ⁻	H ₂ O
[Bi ₆ O ₄ (OH) ₄](NO ₃) ₆ ·4H ₂ O (I)	1830,00	5,07	0,7	0,35	22	Плоскопризматические кристаллы в базисной плоскости 10–20 мкм, по толщине 0,1–0,3 мкм)	68,66 68,65	19,89 20,33	4,0 3,94
[Bi ₆ O ₄ (OH) ₄](NO ₃) ₆ ·H ₂ O (II)	1775,95	5,35	0,7	0,35	60	Короткопризматические кристаллы в базисной плоскости 10–30 мкм, по толщине 10–20 мкм)	70,28 70,60	20,42 20,95	1,0 1,01
[Bi ₆ O ₄ (OH) ₄ (H ₂ O)(NO ₃) ₃](NO ₃) ₆ ·H ₂ O (III)	1793,97	5,28	0,7	4,0	22	Удлиненные призматические кристаллы длиной 50–100 мкм, в сечении от 2×2 до 20×20 мкм	69,01 69,89	21,65 20,74	2,1 2,01
[Bi ₆ O ₅ (OH) ₃](NO ₃) ₅ ·3H ₂ O (IV)	1748,97	5,19	1,3	0,07	22	Плоскопризматические кристаллы (в базисной плоскости 5–20 мкм, по толщине 1 мкм)	71,28 71,69	17,38 17,73	3,1 3,09
[Bi ₆ O ₆ (OH) ₃ (NO ₃) ₂](NO ₃) ₃ (V)	1586,90	7,01	6,5	0,07	70	Агрегаты размером 6–10 мкм из плотноупакованных частиц неправильной формы с размерами 1–2 мкм	78,57 79,01	11,89 11,72	–

Примечание: * – в числителе – найдено, в знаменателе – вычислено

3.4. Цитраты висмута, их калиевые и аммонийные формы

В американской фармакопее зарегистрирован висмут цитрат (висмут лимоннокислый) $\text{BiC}_6\text{H}_5\text{O}_7$, который представляет собой белый порошок, нерастворимый в воде и спирте, легко растворимый в 25%-ном водном растворе аммиака, в растворах щелочных солей лимонной кислоты, а также в азотной и соляной кислотах. Он используется для приготовления противозвонных лекарственных препаратов, питательных сред в производстве бактериальных препаратов, а также при синтезе висмутсодержащих высокотемпературных сверхпроводящих материалов.

3.4.1. Цитраты висмута

Сведения о нейтральных цитратах висмута состава $\text{BiC}_6\text{H}_5\text{O}_7 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ (где n принимает значения 4, 1 или 0) встречаются в литературе довольно давно. Показана возможность его синтеза путём добавления раствора лимонной кислоты к висмутсодержащим молочноуксусным [88, 89] или глицериновым [90] растворам, а также при кипячении свежесажённых гидроксида или основного карбоната висмута в растворе лимонной кислоты [91]. Цитрат висмута может быть синтезирован также добавлением азотнокислого раствора висмута в раствор цитрата аммония, полученного предварительной нейтрализацией аммиаком водного раствора лимонной кислоты [8]. Полученным при этом цитратам висмута приписывают следующие составы: $\text{BiC}_6\text{H}_5\text{O}_7$ [8, 92], $\text{BiC}_6\text{H}_5\text{O}_7 \cdot \text{H}_2\text{O}$ [91, 93], $(\text{BiOH})_3(\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7)_2$ и $(\text{BiOH})_2\text{C}_6\text{H}_4\text{O}_7$ [88].

Основным промышленным способом получения соединений висмута как с органическими, так и с неорганическими анионами является гидролитическое осаждение. Для исследования составов осаждаемых соединений висмута целесообразно использовать хлорноокислые растворы, в которых висмут не образует комплексов с перхлорат-ионами. При разбавлении таких растворов водой, в отличие от растворов солей висмута в других минеральных кислотах (серной, азотной, хлороводородной), смешанные гидроксокомплексы висмута, содержащие анионы минеральных кислот, не образуются.

В работе [94] показано, что при добавлении к висмутсодержащим хлорноокислым растворам растворов лимонной кислоты при температуре процесса 20 и 60 °С и мольном отношении цитрат-ионов к висмуту $n = 0,28-0,7$ висмут осаждается в виде рентгеноаморфного цитрата состава $\text{Bi}_6(\text{OH})_6(\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7)_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. Степень осаждения висмута при n , равном 0,7, составляет 96,0%. При температуре процесса 22 °С и при n , равном 1,0–2,5, осадок представляет собой моногидрат основного цитрата висмута состава $\text{BiOC}_6\text{H}_7\text{O}_7 \cdot \text{H}_2\text{O}$. В случае проведения процесса при температуре 60 °С, при мольном отношении цитрат-ионов к висмуту 1,0–2,3 висмут осаждается в виде соединения состава $\text{BiC}_6\text{H}_5\text{O}_7$. Соединение подобного состава может

быть получено также при проведении процесса при комнатной температуре с последующим нагреванием пульпы до температуры 60 °С [94].

Электронно-микроскопические исследования свидетельствуют (рис. 3.8), что средний цитрат висмута $\text{BiC}_6\text{H}_5\text{O}_7$ представляет собой агрегаты размером до 10 мкм, состоящие из мелких кристаллов размером порядка 0,1 мкм. Образцы моногидрата основного цитрата висмута $\text{Bi}(\text{OC}_6\text{H}_7\text{O}_7 \cdot \text{H}_2\text{O})$ представляют собой удлинённые призматические кристаллы длиной до 15 мкм и размером в поперечном сечении от 0,5 до 3 мкм. Гексагидрат гидроксоцитрата висмута состава $\text{Bi}_6(\text{OH})_6(\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7)_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ представляет собой агрегаты размером до 5 мкм, состоящие из мелких аморфных частиц размером от 0,1 до 0,5 мкм, а также отдельных частиц данного размера.

Данные ДТА и термогравиметрического (ТГ, ДТГ) анализа свидетельствуют о том, что средний цитрат висмута состава $\text{BiC}_6\text{H}_5\text{O}_7$ устойчив до 200 °С, после чего начинается разложение цитрат-иона (экзотермические эффекты при 330 и 400 °С, которое сопровождается потерей массы, с последующим образованием оксида висмута [94].

Процесс разложения соединения состава $\text{Bi}(\text{OC}_6\text{H}_7\text{O}_7 \cdot \text{H}_2\text{O})$ начинается с удаления одной молекулы воды (эндозффекты при 125 и 180 °С). Потеря массы при этом составляет 42%. С повышением температуры имеет место удаление второй молекулы воды с образованием цитрата висмута состава $\text{BiC}_6\text{H}_5\text{O}_7$. Удаление молекул воды из соединения $\text{Bi}_6(\text{OH})_6(\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7)_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ происходит в одну стадию при температуре 125 °С и сопровождается потерей массы, равной 4,4%, что соответствует шести молекулам воды.

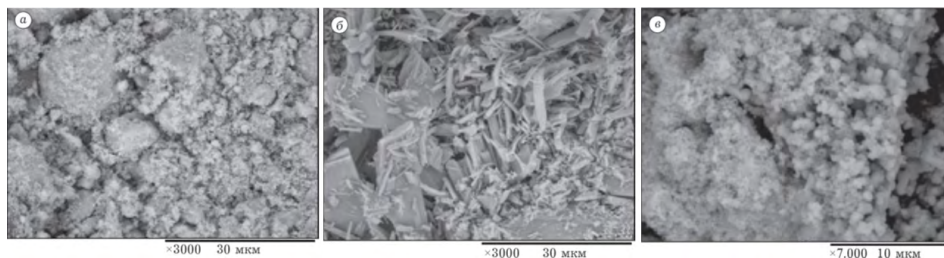


Рис. 3.8. Микрофотографии образцов гексагидрата гидроксоцитрата (а), моногидрата основного цитрата (б) и цитрата (в) висмута

Предложен способ синтеза цитрата висмута с 90%-ным выходом висмута в конечный продукт путём добавления в висмутсодержащий хлорноокислый раствор при 60 °С раствора лимонной кислоты с последующим отделением осадка фильтрацией, его промывкой и сушкой [95]. Методика синтеза основана на растворении при 60 °С 100 г оксида висмута в 100 мл воды, содержащей 49 мл хлорной кислоты плотностью 1,539 г/см³, добавлении к полученному раствору 85 г лимонной кислоты, растворённой в 1,5 л воды, доведения общего объёма водой до 3 л, последовательной промывке осадка водой, а затем 1,5%-ным раствором лимонной кислоты и сушке продукта при 50 °С.

С практической точки зрения интерес представляют азотнокислые растворы, обычно используемые в промышленности при получении соединений висмута. Исследования по осаждению висмута из нитратных растворов свидетельствуют (рис. 3.9), что при добавлении к ним раствора трёхзамещенного цитрата натрия при исходном отношении цитрат-ионов к висмуту 1,1–1,6 осаждается цитрат висмута состава $\text{BiC}_6\text{H}_5\text{O}_7$ [92]. Добавление раствора лимонной кислоты к раствору нитрата висмута в области значений pH 0,1–0,7 при температуре процесса (60 ± 1) °C также приводит к осаждению цитрата висмута. Висмут осаждается в виде цитрата и при комнатной температуре (22 ± 1) °C на восходящем участке зависимости R–pH, но степень осаждения существенно ниже, чем при температуре 60 °C. В области значений pH более 0,9, создаваемых добавлением водного раствора аммиака, имеет место образование аммонийной соли цитрата висмута, а при достижении значений pH > 5 степень осаждения висмута резко снижается, т.е. имеет место её растворение.

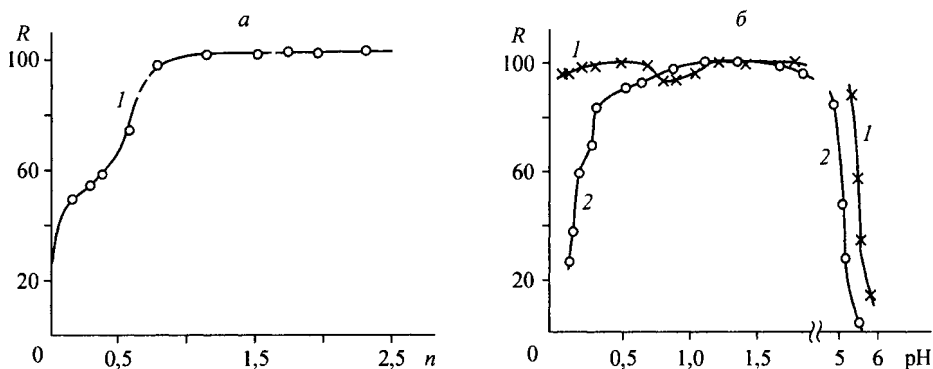


Рис. 3.9. Зависимости степени осаждения висмута (%) от мольного отношения цитрат-ионов к висмуту n в растворе (а) и от величины pH среды (б) при добавлении к висмутосодержащему раствору трёхзамещенного цитрата натрия (а) или лимонной кислоты при $n = 1,1$ (б). Температура (°C): 1 – 60, 2 – 20 [92]

На основании проведённых исследований разработан способ получения цитрата висмута путём его осаждения из азотнокислых растворов при pH 0–0,75 и температуре 50–90 °C добавлением раствора лимонной кислоты при мольном отношении цитрат-ионов к висмуту, равном 1,0–1,5 : 1, с последующей промывкой осадка водой и сушкой продукта при температуре (100 ± 10) °C [96]. Однако, в данном случае наблюдается повышенный расход лимонной кислоты, которую в дальнейшем сложно регенерировать и вернуть в процесс. С целью повышения степени извлечения лимонной кислоты в конечный продукт предложен способ получения цитрата висмута осаждением висмута из азотнокислых растворов при мольном отношении лимонной кислоты к висмуту (n), равном 0,90–0,99 [97].

К соединениям висмута, используемым в медицине, предъявляются требования высокой чистоты по отношению к таким сопутствующим висмуту металлам, как свинец, серебро, медь, мышьяк, железо, цинк и теллур, а также к нитрат-ионам. Содержание нитрат-ионов в цитрате висмута, используемом в медицине, согласно европейской [5] и американской [6] фармакопеям, не должно превышать 0,4%, поскольку нитрат-ионы в желудочно-кишечном тракте могут восстанавливаться до нитрит-ионов, провоцирующих злокачественные новообразования.

Показана возможность синтеза цитрата висмута высокой чистоты путём взаимодействия основного нитрата висмута с раствором лимонной кислоты в области значений рН 0,5–0,7 при температуре процесса (60 ± 10) °С [98]. Разработан способ получения цитрата висмута путём добавления висмутсодержащего азотнокислого раствора в водный раствор гидроксида натрия при рН ~ 12 с последующей обработкой полученного оксида раствором лимонной кислоты при мольном отношении кислоты к висмуту, равном 1,0–1,15, и при концентрации молочной кислоты в растворе 0,5–1,1 моль/л [99].

В России висмут цитрат (лимоннокислый), применяемый для приготовления питательных сред в производстве бактериальных препаратов, производил ранее Курский химико-фармацевтический завод по ТУ 64-6-255-87. В настоящее время цитрат висмута для специальных целей производит ООО «Завод редких металлов» (Новосибирская область) по ТУ 93-16-271-057-85-359-01. Следует отметить, что цитрат висмута получают из металлического висмута марки Ви1 (не менее 98% висмута), основными примесями в котором являются свинец и серебро. Согласно приведённым техническим условиям, анализ продукта на данные металлы не проводится, а из показателей приведены мышьяк и теллур, которые определяют качественно. Что касается требований для цитрата висмута, используемого в медицине, согласно Американской и Европейской фармакопеям, содержание меди, свинца и серебра в продукте должно быть не более 0,001%. При этом указывают также, что содержание нитрат-ионов в продукте не должно превышать 0,4%.

В работе [100] проведено сравнение способов переработки металлического висмута марки Ви1 с получением цитрата висмута высокой чистоты осаждением из азотнокислых растворов, а также по реакции взаимодействия между твёрдым основным нитратом или оксидом висмута и раствором лимонной кислоты. Осаждение цитрата висмута из азотнокислых растворов проводили в реакторе из коррозионностойкой стали ёмкостью 100 л добавлением к висмутсодержащему раствору (10,0 л) при перемешивании и температуре (60 ± 3) °С 10,0 л водного раствора лимонной кислоты с концентрацией 400 г/л, доводили общий объём смеси дистиллированной водой до 80 л и перемешивали в течение 1 ч при рН 0,5. Осадок промывали двукратно раствором азотной кислоты с концентрацией 0,1 моль/л при температуре 60 °С, а затем двукратно водой. Содержание примесных металлов в исходном металлическом висмуте и полученном цитрате висмута приведено в табл. 3.6.

Цитрат висмута по реакции взаимодействия между основным нитратом висмута и раствором лимонной кислоты получали следующим образом: висмутсодержащий азотнокислый раствор добавляли в нагретую до 60 °С воду при объёмном отношении воды и висмутсодержащего раствора 9 : 1 с последующим доведением рН смеси водным раствором аммиака до 1. Осадок висмута нитрата основного промывали двукратно водой при (25 ± 5) °С, обрабатывали раствором лимонной кислоты при мольном отношении цитрат-ионов к висмуту, равном 1,1, и температуре процесса 60 °С. Осадок цитрата висмута трижды промывали дистиллированной водой и сушили при температуре 100 °С. Содержание примесных металлов в полученных основном нитрате $[\text{Bi}_6\text{O}_5(\text{OH})_3](\text{NO}_3)_5 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ и цитрате висмута $\text{BiC}_6\text{H}_5\text{O}_7$ также приведено в табл. 3.6.

Цитрат висмута по реакции взаимодействия висмута оксида и лимонной кислоты получали следующим образом. Основной нитрат висмута состава $[\text{Bi}_6\text{O}_5(\text{OH})_3](\text{NO}_3)_5 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ в количестве 1,4 кг, полученный при условиях, приведённых в предыдущем способе, обрабатывали 3,0 л раствора гидроксида натрия с концентрацией 2 моль/л при перемешивании и температуре (22 ± 2) °С в течение 2 ч. Осадок оксида висмута промывали дистиллированной водой до нейтральной реакции рН среды, обрабатывали 5,75 л раствора молочной кислоты с концентрацией 2 моль/л при перемешивании и температуре 60 °С в течение 30 мин. К полученной смеси добавляли 5,75 л раствора лимонной кислоты с концентрацией 194 г/л и перемешивали смесь в течение 2 ч. Осадок цитрата висмута промывали 10 л дистиллированной воды, нагретой до 60 °С, и сушили при 100 °С в течение 4 ч. Содержание примесных металлов в полученном цитрате висмута приведено в табл. 3.6.

Табл. 3.6. Химический анализ металлического висмута, основного нитрата и цитратов висмута

Примесь	Содержание, % мас.				
	Вимет ТОО «Казцинк»	Висмут нитрат основной (1)	Висмут цитрат		
			(2)	(3)	(4)
Be	н/о(1·10 ⁻⁶)	н/о(1·10 ⁻⁶)	н/о(1·10 ⁻⁶)	н/о(1·10 ⁻⁶)	н/о(1·10 ⁻⁶)
Na	н/о(1·10 ⁻²)	н/о(1·10 ⁻²)	н/о(1·10 ⁻²)	н/о(1·10 ⁻²)	н/о(1·10 ⁻²)
Mg	1·10 ⁻⁴	н/о(5·10 ⁻⁵)	н/о(5·10 ⁻⁵)	н/о(5·10 ⁻⁵)	н/о(5·10 ⁻⁵)
Al	2·10 ⁻⁴	4·10 ⁻⁵	4·10 ⁻⁵	2·10 ⁻⁵	1·10 ⁻⁵
Ti	н/о(3·10 ⁻⁵)	н/о(3·10 ⁻⁵)	н/о(3·10 ⁻⁵)	н/о(3·10 ⁻⁵)	н/о(3·10 ⁻⁵)
V	н/о(1·10 ⁻⁶)	н/о(1·10 ⁻⁶)	н/о(1·10 ⁻⁶)	н/о(1·10 ⁻⁶)	н/о(1·10 ⁻⁶)
Cr	н/о(1·10 ⁻⁵)	н/о(1·10 ⁻⁵)	н/о(1·10 ⁻⁵)	н/о(1·10 ⁻⁵)	н/о(1·10 ⁻⁵)
Mn	н/о(1·10 ⁻⁵)	н/о(1·10 ⁻⁵)	н/о(1·10 ⁻⁵)	н/о(1·10 ⁻⁵)	н/о(1·10 ⁻⁵)

Примесь	Содержание, % мас.				
	Висмут ТОО «Казцинк»	Висмут нитрат основной (1)	Висмут цитрат		
			(2)	(3)	(4)
Fe	$3 \cdot 10^{-4}$	$5 \cdot 10^{-4}$	$6 \cdot 10^{-4}$	н/о($1 \cdot 10^{-4}$)	н/о($1 \cdot 10^{-4}$)
Ni	$6 \cdot 10^{-3}$	н/о($1 \cdot 10^{-5}$)	н/о($1 \cdot 10^{-5}$)	н/о($1 \cdot 10^{-5}$)	н/о($1 \cdot 10^{-5}$)
Cu	$3,3 \cdot 10^{-3}$	$3 \cdot 10^{-4}$	$1 \cdot 10^{-4}$	н/о($1 \cdot 10^{-5}$)	н/о($1 \cdot 10^{-5}$)
Zn	$3 \cdot 10^{-3}$	$1 \cdot 10^{-4}$	$1 \cdot 10^{-4}$	н/о($4 \cdot 10^{-5}$)	н/о($4 \cdot 10^{-5}$)
Ga	н/о($1 \cdot 10^{-5}$)	н/о($1 \cdot 10^{-5}$)	н/о($1 \cdot 10^{-5}$)	н/о($1 \cdot 10^{-5}$)	н/о($1 \cdot 10^{-5}$)
As	н/о($1 \cdot 10^{-5}$)	н/о($1 \cdot 10^{-5}$)	н/о($1 \cdot 10^{-5}$)	н/о($1 \cdot 10^{-5}$)	н/о($1 \cdot 10^{-5}$)
Ag	$1,0 \cdot 10^{-1}$	$3 \cdot 10^{-4}$	$1 \cdot 10^{-4}$	н/о($1 \cdot 10^{-5}$)	н/о($1 \cdot 10^{-5}$)
Cd	н/о($1 \cdot 10^{-6}$)	н/о($1 \cdot 10^{-6}$)	н/о($1 \cdot 10^{-6}$)	н/о($1 \cdot 10^{-6}$)	н/о($1 \cdot 10^{-6}$)
Sn	н/о($5 \cdot 10^{-6}$)	н/о($5 \cdot 10^{-6}$)	н/о($5 \cdot 10^{-6}$)	н/о($5 \cdot 10^{-6}$)	н/о($5 \cdot 10^{-6}$)
Sb	$1 \cdot 10^{-3}$	н/о($5 \cdot 10^{-6}$)	н/о($5 \cdot 10^{-6}$)	н/о($5 \cdot 10^{-6}$)	н/о($5 \cdot 10^{-6}$)
Te	$1 \cdot 10^{-4}$	н/о($5 \cdot 10^{-6}$)	н/о($5 \cdot 10^{-6}$)	н/о($5 \cdot 10^{-6}$)	н/о($5 \cdot 10^{-6}$)
Hg	н/о($1 \cdot 10^{-5}$)	н/о($1 \cdot 10^{-5}$)	н/о($1 \cdot 10^{-5}$)	н/о($1 \cdot 10^{-5}$)	н/о($1 \cdot 10^{-5}$)
Pb	$7,1 \cdot 10^{-1}$	$6 \cdot 10^{-4}$	$7 \cdot 10^{-3}$	$8 \cdot 10^{-5}$	$3 \cdot 10^{-5}$

Примечание: н/о – не обнаружено; (1) – $[\text{Bi}_6\text{O}_5(\text{OH})_3](\text{NO}_3)_5 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$; (2) – $\text{BiC}_6\text{H}_5\text{O}_7$, полученный осаждением из азотнокислого раствора; (3) – $\text{BiC}_6\text{H}_5\text{O}_7$, полученный в результате взаимодействия $[\text{Bi}_6\text{O}_5(\text{OH})_3](\text{NO}_3)_5 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ с раствором лимонной кислоты; (4) – $\text{BiC}_6\text{H}_5\text{O}_7$, полученный в результате взаимодействия Bi_2O_3 с молочно-лимоннокислым раствором

Из данных, приведенных в табл. 3.6, следует, что гидролитическая переработка висмутсодержащих азотнокислых растворов осаждением висмута в виде основного нитрата состава $[\text{Bi}_6\text{O}_5(\text{OH})_3](\text{NO}_3)_5 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ позволяет эффективно очищать висмут от таких основных примесных металлов, как свинец и серебро. При этом полученный по реакции взаимодействия между висмутом нитратом основным и раствором лимонной кислоты, а также по реакции взаимодействия между оксидом висмута и молочно-лимоннокислым раствором цитрат висмута удовлетворяет требованиям американской и европейской фармакопей. Содержание нитрат-ионов в полученных висмут цитратах составляет (в %): (2) – 0,38; (3) – 0,25; (4) – менее 0,02, что также соответствует требованиям данных фармакопей. Согласно данным электронной микроскопии (рис. 3.10, а), основной нитрат висмута состава $[\text{Bi}_6\text{O}_5(\text{OH})_3](\text{NO}_3)_5 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ представляет собой удлинённые плоскопризматические кристаллы с размерами в базисной плоскости 10–30 мкм и толщиной порядка 1–3 мкм. В результате обработки данного основного нитрата

раствором гидроксида натрия получен оксид висмута, который представляет собой игольчатые кристаллы толщиной 1–1,5 мкм и длиной порядка 5–10 мкм (рис. 3.10, б). Цитрат висмута, полученный в результате взаимодействия основного нитрата с раствором лимонной кислоты, представляет собой агрегаты размерами 10–15 мкм, состоящие из чешуйчатых частиц размерами порядка 1–3 мкм (рис. 3.10, в).

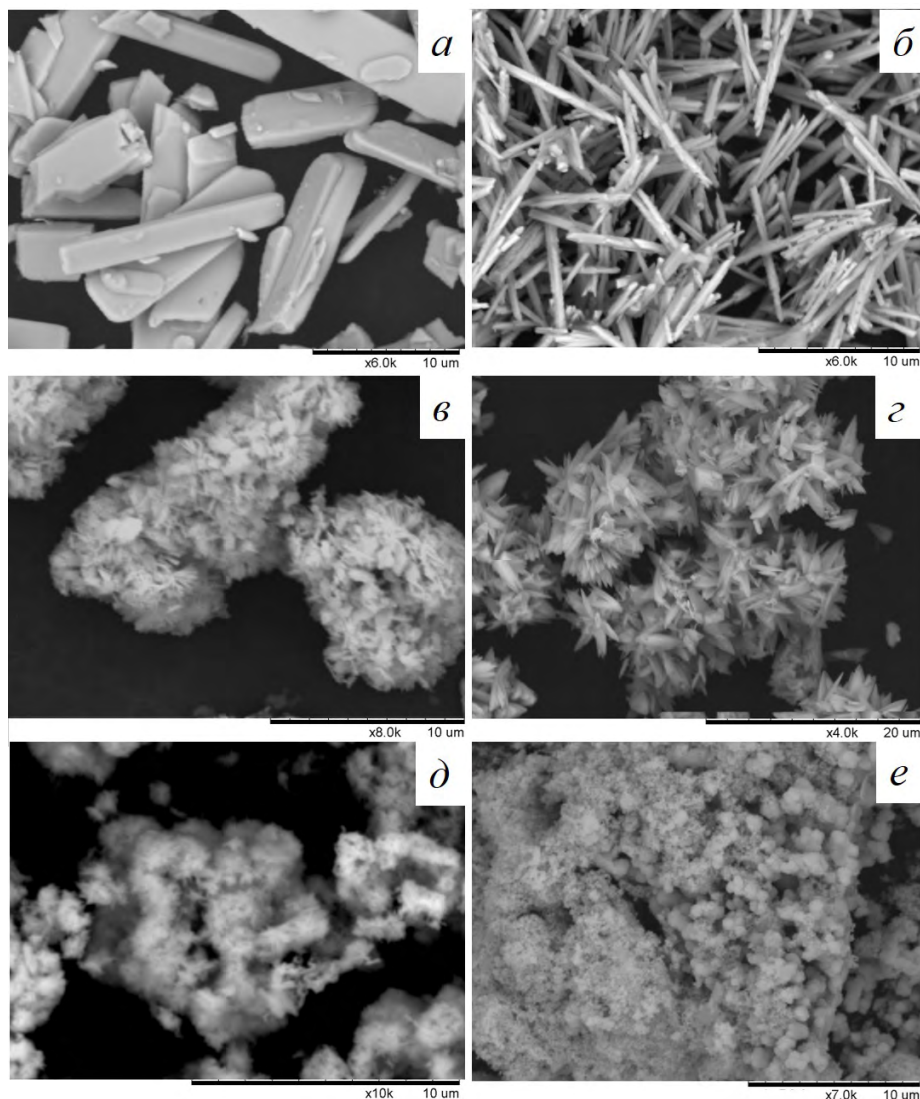


Рис. 3.10. Электронные микрофотографии образцов основного нитрата $[\text{Bi}_6\text{O}_5(\text{OH})_3](\text{NO}_3)_5 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (а), оксида Bi_2O_3 (б) и цитратов висмута $\text{BiC}_6\text{H}_5\text{O}_7$, полученных: из $[\text{Bi}_6\text{O}_5(\text{OH})_3](\text{NO}_3)_5 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (в); в результате взаимодействия Bi_2O_3 с молочно-лимоннокислым раствором в течение 6 ч при температуре $(22 \pm 2)^\circ\text{C}$ (г) и при температуре $(65 \pm 5)^\circ\text{C}$ в течение 0,5 ч (д); осаждением из азотнокислого раствора добавлением раствора лимонной кислоты (е)

Цитрат висмута, полученный в результате взаимодействия оксида висмута с молочно-лимоннокислым раствором в течение 6 ч при температуре процесса (22 ± 2) °С, представляет собой игольчатые кристаллы длиной порядка 3 мкм и толщиной менее 0,2 мкм (рис. 3.10, з). При температуре (65 ± 5) °С в течение 0,5 ч образуются агломераты размером 3–10 мкм, состоящие из частиц неопределённой формы размером 0,1–0,3 мкм (рис. 3.10, д). Цитрат висмута, полученный осаждением висмута из азотно-кислых растворов (рис. 3.10, е), представляет собой агрегаты размером до 10 мкм, состоящие из мелких кристаллов размером порядка 0,1–0,5 мкм.

Таким образом, при сравнении способов получения цитрата висмута состава $\text{BiC}_6\text{H}_5\text{O}_7$ гидролитической переработкой металлического висмута следует, что его получение в результате взаимодействия оксида висмута с раствором лимонной кислоты при мольном отношении кислоты к висмуту, равном 1,0–1,15, и концентрации молочной кислоты в растворе 0,5–1,1 моль/л позволяет получать цитрат висмута высокой чистоты с содержанием нитрат-ионов менее 0,02%.

3.4.2. Аммоний-висмут цитраты

При обработке висмута лимоннокислого водными растворами аммиака образуются аммонийные формы цитрата висмута различного состава. Туркевич сообщал [101], что при кипячении висмута лимоннокислого с цитратом аммония происходит замещение координационно связанной молекулы воды на аммиак с образованием соединения состава $\text{BiC}_6\text{H}_5\text{O}_7 \cdot \text{NH}_3$. В результате термического разложения данного соединения получены аммонийные формы цитрата висмута состава $6\text{NH}_3 \cdot 4\text{BiCit} \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $5\text{NH}_3 \cdot 4\text{BiCit} \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $4\text{NH}_3 \cdot 4\text{BiCit} \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ и $3\text{NH}_3 \cdot 4\text{BiCit} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ [102], где Cit – анион лимонной кислоты $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7^{3-}$. При упаривании аммиачного раствора висмута лимоннокислого получено соединение состава $(\text{NH}_4)_3[\text{BiCit} \cdot \text{Bi}(\text{OH})_3 \cdot \text{Cit} \cdot 3\text{H}_2\text{O}] \cdot \text{H}_2\text{O}$, которое при нагревании до 30–40 °С распадается на $\text{BiC}_6\text{H}_5\text{O}_7 \cdot \text{NH}_3$ и $(\text{NH}_4)_2[\text{Bi}(\text{OH})_2 \cdot \text{Cit} \cdot \text{H}_2\text{O}]$, а при добавлении к данному раствору органического растворителя (спирта, ацетона, диоксана) образуется осадок, который представляет собой соединение состава $5\text{BiCit} \cdot 6\text{NH}_4\text{OH} \cdot \text{Bi}(\text{OH})_3 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ [101]. Кроме того, при упаривании раствора цитрата аммония, предварительно насыщенного цитратом висмута, выделены аммонийные формы следующих составов: $(\text{NH}_4)_{11}[\text{Bi}(\text{CitH})_7 \cdot \text{H}_2\text{O}] \cdot \text{H}_2\text{O}$, $(\text{NH}_4)_{11}[\text{Bi}(\text{CitH})_7 \cdot \text{H}_2\text{O}]$, $(\text{NH}_4)_{14}[\text{Bi}(\text{CitH})_4 \text{Cit}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}] \cdot \text{H}_2\text{O}$, $(\text{NH}_4)_{14}[\text{Bi}(\text{CitH})_4 \cdot \text{Cit}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}]$, $(\text{NH}_4)_{16}[\text{Bi}(\text{CitH})_2 \text{Cit}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}] \cdot \text{H}_2\text{O}$ и $(\text{NH}_4)_{16}[\text{Bi}(\text{CitH})_2 \text{Cit}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}]$ [101].

Херрманном с соавторами [103, 104] в результате кристаллизации выпускаемого промышленностью аммоний висмут цитрата состава $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{Bi}_4\text{O}_{28} \cdot 6\text{NH}_3 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ в водном растворе при температуре –4 °С получен аммоний висмут цитрат дигидрат в виде мелких бесцветных кристаллов. Для соединения состава $(\text{NH}_4)[\text{Bi}(\text{C}_6\text{H}_4\text{O}_7)] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ координация атома висмута в первом приближении пентагональнопирамидальная (рис. 3.11), аксиальные позиции занимают атом O_3 гидроксильного кислорода триден-

тантного цитрата и неподеленная электронная пара. В экваториальной плоскости находятся два атома кислорода (O1, O6) «своих» групп COO^- и три атома кислорода (O4a, O5a и O2b) от двух соседних анионов. Для данных соединений основной структурной единицей является комплексный анион $[\text{Bi}-\text{O}-(\text{C}_6\text{H}_4\text{O}_6)]^-$, в котором четырёхзарядный анион лимонной кислоты действует как хелатный и как мостиковый лиганд, образуя бесконечную отрицательно заряженную цепь, параллельную 101. Атомы висмута находятся на внешней стороне этой цепи с неподелённой электронной парой, которая направлена к соседней цепи. Между собой цепи связываются за счёт взаимодействия $\text{Bi}-\text{O}$, образуя трёхмерный анионный каркас с каналами разного сечения, которые параллельны всем трём осям и заполнены молекулами воды и катионами аммония. Структура кристаллической решетки стабилизирована водородными связями между свободной кристаллизационной водой, катионами аммония и кислородными атомами цитратного лиганда.

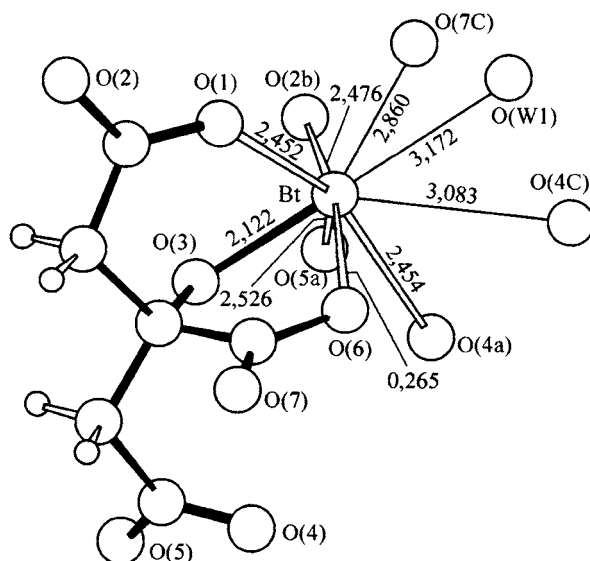


Рис. 3.11. Координационное окружение атома висмута в аммоний цитрат дигидрате висмута [104]

Синтез и структурные исследования аммоний-висмутовых цитратов нашли дальнейшее развитие в работах Асато с соавторами. В работе [105] описаны структуры аммоний-висмутовых цитратов составов $(\text{NH}_4)_3[(\text{BiO})_2\text{BiCit}_2](\text{H}_2\text{O})_6$, $(\text{NH}_4)_4[\text{Bi}(\text{Cit}^{4-})(\text{HCit}^3-)(\text{H}_2\text{O})_2]\text{H}_2\text{O}$ с мольным отношением висмута к цитрат-ионам, равным 3 : 2 и 1 : 2, соответственно. В статье [106] показана также возможность синтеза двенадцатиядерного кластера состава $(\text{NH}_4)_{12}[\text{Bi}_{12}\text{O}_8(\text{Cit})_8](\text{H}_2\text{O})_{10}$, в котором анионная двенадцатиядерная частица с симметрией обращенной гранулы составлена из двух

гексаядерных кластерных единиц $[\text{Bi}_6\text{O}_4(\text{Cit})_4]^{4-}$ ⁶⁻, напоминающих по строению гексаядерный поликатион $[\text{Bi}_6\text{O}_4(\text{OH})_4]^{6+}$, который входит в состав основных нитратов висмута, и его строение подробно описано в литературе [47, 49]. Каждая из частиц $[\text{Bi}_6\text{O}_4(\text{Cit})_4]^{4-}$ ⁶⁻ использует по три карбоксилатных мостика от трёх кристаллографически эквивалентных цитратных ионов для связывания друг с другом в полимерный каркас. Отмечено, что соединения подобного типа кристаллизуются из растворов, содержащих большой избыток аммиака.

Проведённые в работе [107] исследования по взаимодействию цитрата висмута с растворами гидроксида аммония при температурах (23 ± 2) и (50 ± 2) °С показали (рис. 3.12), что зависимость в системе $\text{BiC}_6\text{H}_5\text{O}_7\text{--H}_2\text{O--NH}_4\text{OH}$ проходит через максимум в области исходной концентрации аммиака 2,4–3,0 моль/л. При исходной концентрации раствора аммиака 2,4 моль/л концентрация висмута в растворе при температуре процесса 23 и 50 °С составляет 210 и 260 г/л соответственно. При дальнейшем увеличении концентрации раствора гидроксида аммония до 3–6 моль/л происходит снижение концентрации ионов висмута в растворе до 100–130 г/л и последующее постепенное их возрастание до максимального значения 360 г/л при исходной концентрации раствора гидроксида аммония 14 моль/л. Высокие концентрации висмута в растворе при взаимодействии висмута цитрата с водными растворами аммиака могут быть использованы при синтезе висмут-калий-аммоний цитрата – субстанции для приготовления эффективных противоязвенных препаратов.

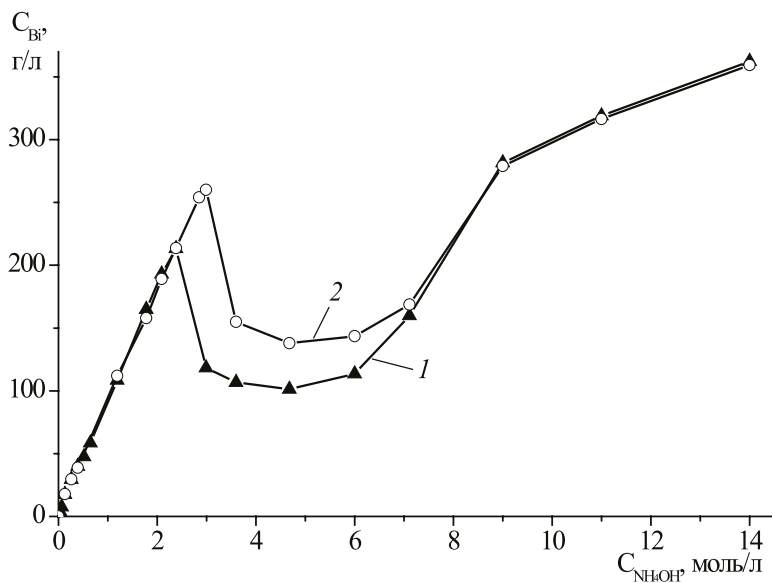


Рис. 3.12. Зависимость концентрации ионов висмута в растворе от концентрации гидроксида аммония. Температура (°С): 1 – 23, 2 – 50

Согласно данным рентгенофазового анализа, при обработке цитрата висмута состава $\text{BiC}_6\text{H}_5\text{O}_7$ растворами гидроксида аммония на восходящем участке зависимости $C_{\text{Bi}} - C_{\text{NH}_4\text{OH}}$ до значения концентрации гидроксида аммония ~ 1 моль/л осадки представляют собой смесь исходного цитрата висмута состава $\text{BiC}_6\text{H}_5\text{O}_7$ и аммоний-висмут цитрата состава $(\text{NH}_4)\text{BiC}_6\text{H}_4\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. В области максимумов на кривых взаимодействия со значениями концентрации висмута в растворе 210 и 260 г/л осадок соответствует, согласно данным рентгенофазового анализа, составу $(\text{NH}_4)\text{BiC}_6\text{H}_4\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ [104].

В результате кристаллизации упариванием полученного раствора, содержащего 260 г/л висмута, получен висмут-аммоний цитрат состава $(\text{NH}_4)\text{BiC}_6\text{H}_4\text{O}_7 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$. По данным электронно-микроскопических исследований образцы висмут-аммоний цитратов составов $(\text{NH}_4)\text{BiC}_6\text{H}_4\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ и $(\text{NH}_4)\text{BiC}_6\text{H}_4\text{O}_7 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ представляют собой частицы неопределённой формы размером 4–10 и 2–5 мкм соответственно (рис. 3.13).

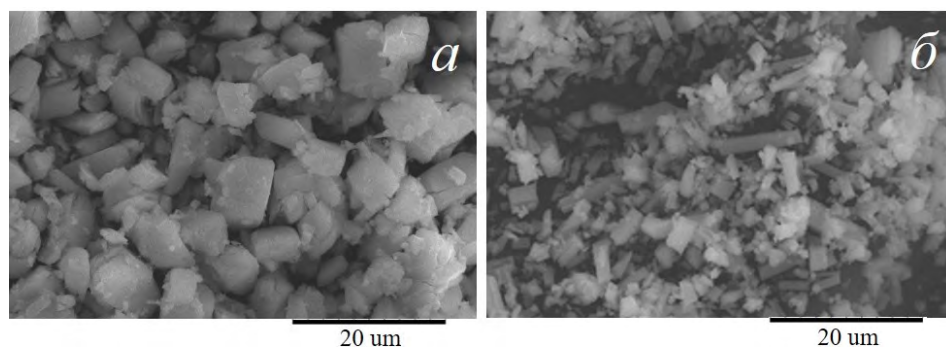


Рис. 3.13. Микрофотографии образцов висмут-аммоний цитратов составов: $(\text{NH}_4)\text{BiC}_6\text{H}_4\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (а) и $(\text{NH}_4)\text{BiC}_6\text{H}_4\text{O}_7 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (б)

Получение висмут-аммоний цитрата состава $(\text{NH}_4)\text{BiC}_6\text{H}_4\text{O}_7 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ проводили следующим образом: в кристаллизатор ёмкостью 100 л из коррозионно-стойкой стали с механической мешалкой заливали 56 л водного раствора аммиака с концентрацией 2 моль/л, при перемешивании загружали постепенно 37,2 кг висмута цитрата и проводили обработку в течение 3 ч при температуре (70 ± 10) °С до удельного веса пасты 1,5–1,6 г/см³. Пасту сушили на противнях из коррозионностойкой стали при температуре (100 ± 10) °С в течение 3 ч.

Таким образом, в результате обработки цитрата висмута концентрированными растворами гидроксида аммония могут быть получены растворы, содержащие 210–360 г/л висмута. Висмут-аммоний цитрат состава $(\text{NH}_4)\text{BiC}_6\text{H}_4\text{O}_7 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ целесообразно получать путём обработки цитрата висмута водным раствором гидроксида аммония при мольном отношении гидроксида аммония к висмуту, равном 1,1–1,2, и весовом отношении водного раствора гидроксида аммония к цитрату висмута, равном 2,0–4,0, с последующей сушкой полученного продукта при (90 ± 10) °С.

3.4.3. Калий-висмут цитраты

В последнее время широкое применение в медицине для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) находят лекарственные средства на основе цитрата висмута-калия. В работе [103] установлено, что из водного раствора висмут трикалия дицитрата, используемого при лечении ЖКТ, при 8 °С кристаллизуется соединение состава $\text{KBiC}_6\text{H}_4\text{O}_7 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$. Определена его кристаллическая структура, которая практически идентична аммоний-висмут цитрату.

Взаимодействие нитрата висмута с цитратом калия в водно-глицериновых (33,3 об. %) растворах исследована в работах [108, 109], в которых показано, что при мольном отношении (n) цитрат-ионов к висмуту в системе, равном 6, из раствора при испарении кристаллизуется соединение состава $\text{KBiC}_6\text{H}_4\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ [108]. При увеличении n до 8 из раствора кристаллизуется соединение состава $\text{KBiC}_6\text{H}_4\text{O}_7 \cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$ [109]. Установлено также, что при мольном отношении цитрат-ионов к висмуту в системе, равном 1,5, может образовываться соединение состава $\text{KBiC}_6\text{H}_4\text{O}_7 \cdot (1,0-1,5)\text{H}_2\text{O}$. Показано, что различие в структурах подобных соединений проявляется при формировании кристалла, и даже небольшое отличие в гидратном составе может приводить к существенным перестройкам структуры. В работе [110] исследовано взаимодействие в системе $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 - \text{K}_3\text{HCit} - (\text{H}_2\text{O} + \text{глицерин})$ и определены условия получения соединения состава $\text{KBiCit} \cdot \text{H}_2\text{O}$.

Авторами работы [108] отмечено, что в структуре соединения $\text{KBi}(\text{C}_6\text{H}_4\text{O}_7) \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ с учётом девяти атомов кислорода в окружении висмута можно выделить центросимметричные димеры $[\text{Bi}_2(\text{Cit})_2]^{2-}$, в которых полиэдры висмута объединены общим ребром (рис. 3.14). С помощью цитратных мостиков, а также атомов кислорода молекул воды димеры связываются с соседними нецентросимметричными димерами, образуя двумерные (плоские) тетрамеры, которые объединяются в 16-ядерные агрегаты с образованием трёхмерного ажурного остова, содержащего каналы, в которых, в свою очередь, располагаются атомы калия, молекулы воды и неподелённые электронные пары. В соединении $\text{KBi}(\text{C}_6\text{H}_4\text{O}_7) \cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$ основной строительной единицей полимерной структуры является димер $[\text{Bi}_2(\text{Cit})_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{2-}$. Между анионными слоями размещаются ионы калия и молекулы кристаллизационной воды, формируя каркасную структуру. Лиганды Cit выполняют гексадентатную хелатно-мостиковую функцию.

В работе [111] исследовано взаимодействие цитрата висмута состава $\text{BiC}_6\text{H}_5\text{O}_7$ с водными растворами гидроксида калия при температурах (25 ± 2) и (70 ± 2) °С. Показано (рис. 3.15), что с ростом концентрации гидроксида калия зависимость $C_{\text{Bi}} - C_{\text{KOH}}$ проходит через максимум. Концентрация висмута в растворе достигает значения 61 г/л при концентрации раствора KOH 0,6 моль/л, а при дальнейшем увеличении концентрации исходного раствора гидроксида калия имеет место резкое снижение содержания ионов висмута в растворе. Согласно данным рентгенофазового анализа [111],

с увеличением концентрации гидроксида калия и, соответственно, с ростом концентрации ионов висмута в растворе интенсивности дифракционных максимумов соединения $\text{BiC}_6\text{H}_5\text{O}_7$ снижаются. Их положение практически не меняется, а при $C_{\text{KOH}} = 0,13\text{--}0,2$ моль/л на дифрактограммах отчетливо проявляется дополнительный максимум цитрата висмута-калия, интенсивность которого с ростом концентрации раствора гидроксида калия увеличивается, а интенсивности дифракционных максимумов $\text{BiC}_6\text{H}_5\text{O}_7$ снижаются. При $C_{\text{KOH}} = 0,2\text{--}0,6$ моль/л на дифрактограммах полученных соединений присутствуют только интенсивности висмут-калиевого цитрата. При концентрациях раствора гидроксида калия $> 0,7$ моль/л содержание висмута в растворе снижается и происходит аморфизация образовавшегося продукта. При этом мольное отношение цитрат-ионов к висмуту в осадке снижается, и при концентрации раствора гидроксида калия, равной 0,75 моль/л, при температуре процесса 70 °С, оно составляет 0,5. При дальнейшем увеличении концентрации гидроксида калия более 1,0 моль/л имеет место образование оксида висмута. Повышение температуры до 70 °С способствует тому, что образование оксида висмута наблюдается при более низких значениях концентраций гидроксида калия (0,8–1,0 моль/л).

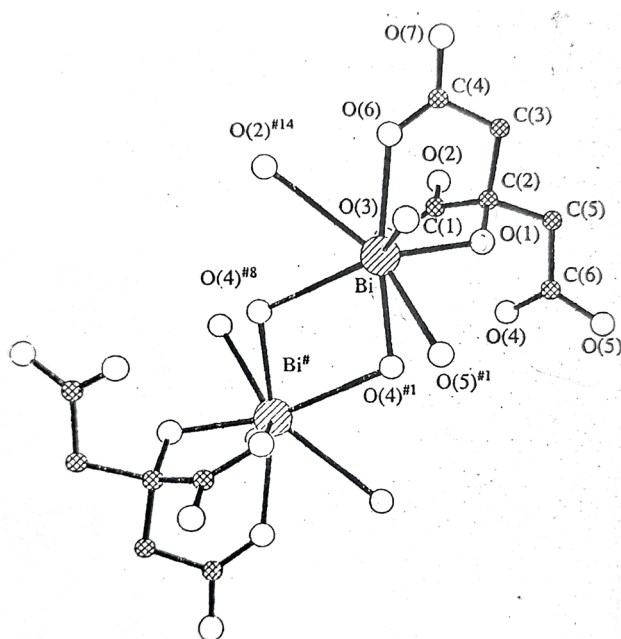


Рис. 3.14. Строение димера $[\text{Bi}_2(\text{cit})_2]^{2-}$ [108]

Из данных термического анализа следует, что характер кривой ТГ цитрата висмута-калия (рис. 3.16) может быть обусловлен удалением одной молекулы воды (эндотермический эффект при 135 °С) с последующим

разрушением соединения с двумя экзоэффектами на кривой ДТА при 270 и 280 °С, связанных, по данным масс-спектрометрии, с выделением воды и CO_2 . Выделение кристаллизационной воды из полученных образцов происходит в широком диапазоне температур (50–180 °С). Разрушение цитрат-ионов в окислительной атмосфере начинается примерно при 220 °С. Потеря массы на первой стадии разложения (дегидратации) составляет 4,6%, что соответствует исходному составу $\text{KBiC}_6\text{H}_4\text{O}_7 \cdot 1,15\text{H}_2\text{O}$. Повышенное содержание воды в соединении в данном случае более 1,0 (одной молекуле H_2O в формуле соединения соответствует 4,0% по массе) обусловлено, по-видимому, наличием адсорбционной воды. Следует отметить высокую подвижность воды в соединении. После высушивания образца при 100 °С в течение 60 мин изменение массы, связанное с удалением воды, согласно данным термогравиметрии, составляет 2,17%. А при выдерживании образца при 200 °С в течение 4 ч имеет место полное удаление кристаллизационной воды. Однако при выдерживании образца на воздухе в закрытом полиэтиленовом пакете вода возвращается в состав соединения, а изменения массы при снятии термограмм через сутки и через 8 дней составляет 2,32 и 3,84% соответственно, что отвечает составу $\text{KBiC}_6\text{H}_4\text{O}_7 \cdot 0,97\text{H}_2\text{O}$. Следует отметить, что при выдерживании тигля с прокаленным образцом на воздухе открытым вода полностью (4,0%) возвращается в состав соединения через 20 ч.

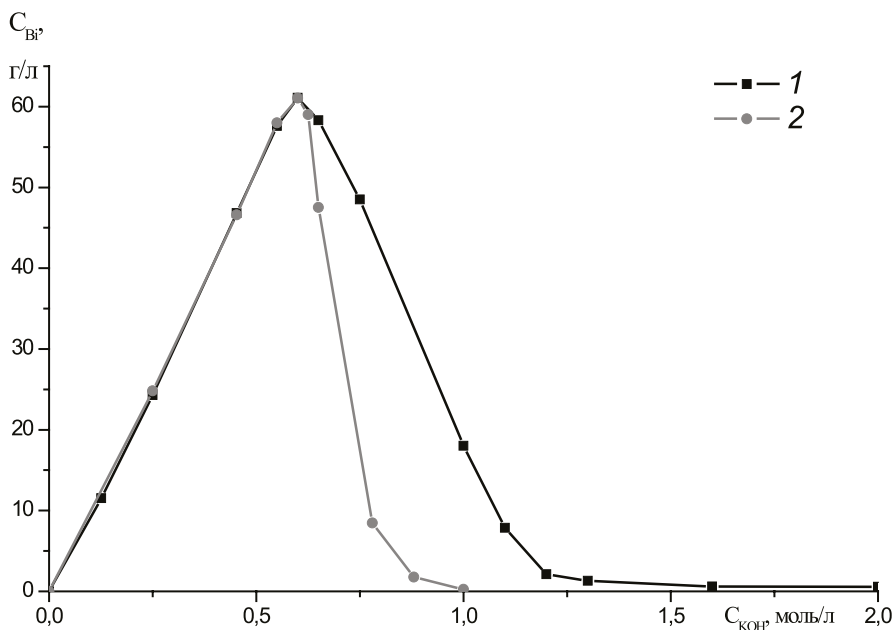


Рис. 3.15. Зависимость концентрации висмута в растворе от исходной концентрации гидроксида калия. Температура (°С): 1 – 22, 2 – 70 [111]

Проведённые в работе [111] исследования свидетельствуют, что при обработке цитрата висмута раствором гидроксида калия в течение 30 мин. при их мольном соотношении, равном 1,0, и при весовом отношении Ж : Т, равном 0,5–2,0, с последующей сушкой полученного пастообразного продукта при 70–100 °С образуется соединение состава $\text{KBiC}_6\text{H}_4\text{O}_7 \cdot \text{H}_2\text{O}$.

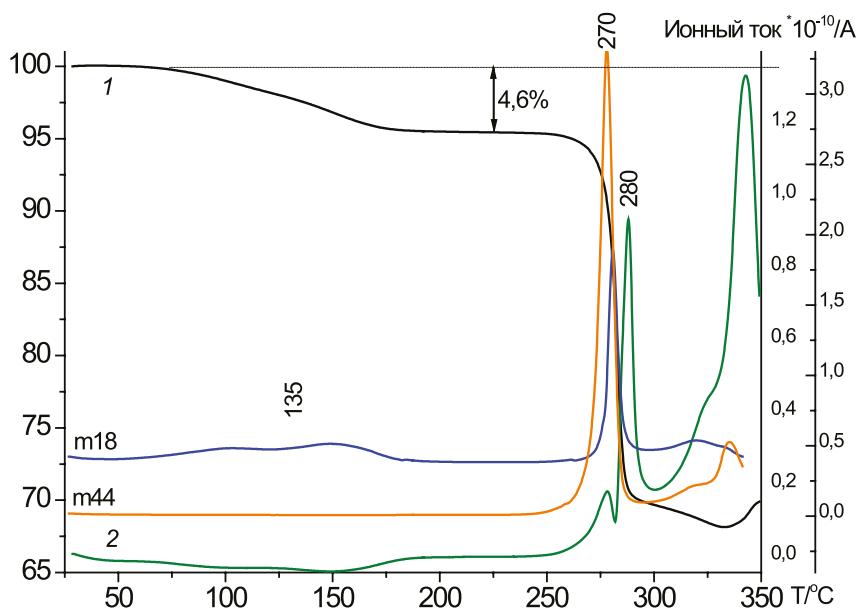


Рис. 3.16. Кривые термического анализа образца цитрата висмута-калия: 1 – ТГ, 2 – ДТГ [111]

Согласно электронно-микроскопическим исследованиям (рис. 3.17, *a*), исходный цитрат висмута представляет собой агрегаты размером 10–50 мкм, состоящие из мелких кристаллов размером порядка 1–3 мкм. Образцы моногидрата цитрата висмута-калия, полученные в результате обработки цитрата висмута водным раствором гидроксида калия при мольном и весовом их отношении, равном 1,0, с последующей сушкой пасты при температуре 70 °С представляют собой агрегаты размером 3–30 мкм, состоящие из пластинчатых кристаллов (рис. 3.17, *б*), а удельная поверхность продукта составляет 1,42 м²/г. Цитрат висмута-калия, полученный в результате кристаллизации из раствора с концентрацией висмута 55 г/л при его упаривании, представляет собой пластинчатые кристаллы квадратной формы с размером от 5×5 до 15×15 мкм и толщиной порядка 0,1–0,2 мкм (рис. 3.17, *в*), а удельная поверхность продукта равна 0,84 м²/г. При этом следует отметить, что в случае удаления воды из цитрата висмута-калия прокаливанием его при 200 °С в течение 3 ч с последующим охлаждением и выдержкой на воздухе в течение 10 сут морфология (рис. 3.17, *г*) и состав продукта сохраняются.

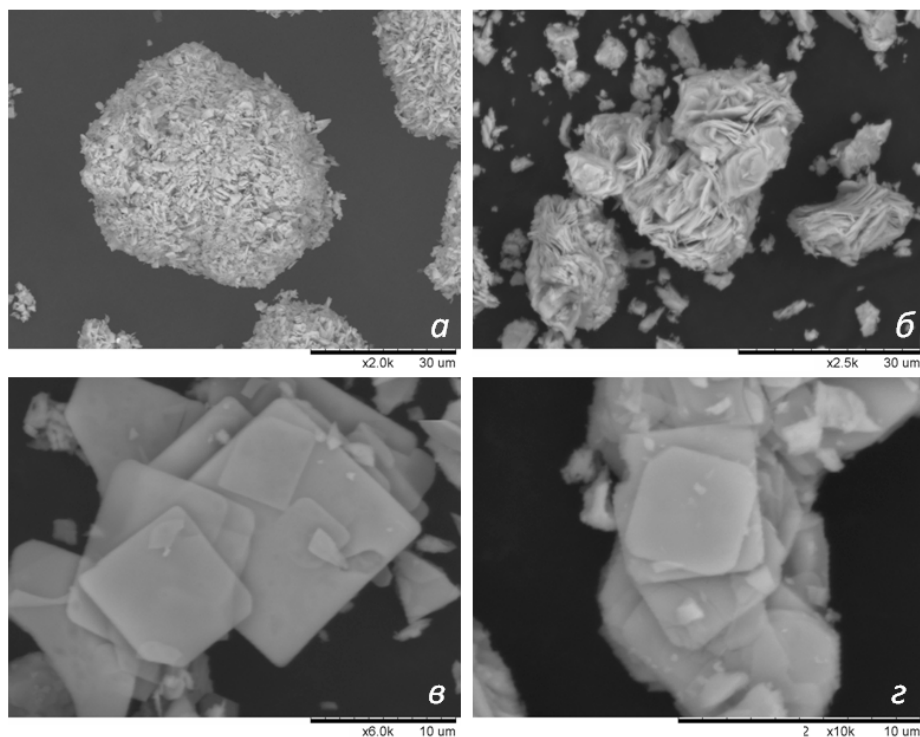


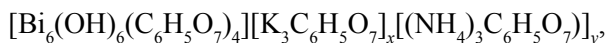
Рис. 3.17. Микрофотографии образцов исходного цитрата висмута (а) и моногидрата цитрата висмута-калия (б–г): полученного в результате обработки цитрата висмута раствором гидроксида калия (б), кристаллизации его из висмутсодержащего раствора (в) и после прокаливании образца (в) при 200 °С в течение 3 ч (г) [111]

Таким образом, используемый в медицине при приготовлении противоязвенных лекарственных средств цитрат висмута-калия может быть получен в виде моногидрата состава $\text{KBiC}_6\text{H}_4\text{O}_7 \cdot \text{H}_2\text{O}$ как в результате упаривания висмут-калий-цитратсодержащих растворов, так и при обработке водным раствором гидроксида калия цитрата висмута при мольном и весовом их отношении, равном 1,0, с последующей сушкой полученной пасты.

3.4.4. Висмут-калий-аммоний цитрат

Висмут-калий-аммоний цитрат или коллоидный субцитрат висмута (СВС) в настоящее время широко используется в качестве субстанции при получении эффективных противоязвенных препаратов. Он представляет собой растворимые в воде комплексные калий-аммонийные соли висмута и лимонной кислоты. При этом в медицине используют как растворимые формы висмут-калий-аммоний цитрата, так и в виде твёрдых лекарственных субстанций. Относительно состава данной субстанции можно сказать следующее. По данным фирмы «Gist Brocades» фармакологически активной частью препарата является комплекс с эмпирической формулой

$[\text{Bi}_6(\text{OH})_6(\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7)_4]_n$ [112]. При этом отмечают, что субстанция представляет собой высушенный коллоидный комплекс основного цитрата висмута, цитрата калия и цитрата аммония. Из литературных данных совместной работы исследователей Японии и Голландии из фирмы «Gist Brocades» [113] формулу соединений, которые осаждаются из растворов, представляют в виде $\text{K}_{6-x}(\text{NH}_4)_x[\text{Bi}_6\text{O}_4(\text{OH})(\text{Cit}^4)_3(\text{H}_2\text{O})_3](\text{HCit})$, где $x = 3 - 6$. Фирма «Мерк» выпускает «CBS» состава $\text{K}_3(\text{NH}_4)_2\text{Bi}_6\text{O}_3(\text{OH})_5(\text{HCit})_4$. [114]. Согласно НД 42-3250-94, препарат «Вентрисол» фирмы «Польфа» имеет формулу $\text{Bi}_6(\text{OH})_6(\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7)_4 \cdot \text{K}_3(\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7) \cdot \text{NH}_4\text{OH}_n$ [115]. По данным работ [107, 116] состав субстанции представлен в виде



где $x = 3,2-4,2$, а $y = 0,8-1,8$ с содержанием активного компонента в пересчёте на оксид висмута 38,5–42,0%.

Висмут-калий-аммоний цитрат обычно получают путём суспендирования в воде цитрата висмута, последовательного добавления в суспензию водного раствора гидроксида калия, аммиака, трёхзамещенного цитрата калия и лимонной кислоты. Для получения жидкого висмутсодержащего лекарственного препарата на основе висмут(III)-цитратгидроксидного комплекса суспендируют в воде цитрат висмута, последовательно добавляют в суспензию водный раствор гидроксида калия, аммиака, трикалийцитрата, лимонной кислоты с последующим разбавлением полученного раствора в 5 раз водой до концентрации висмута в растворе 10,7 г/л [117, 118].

Разработан способ получения коллоидного раствора основного трикалийзамещенного цитрата висмута, обладающего фармацевтической активностью [119]. Способ основан на последовательном добавлении при энергичном перемешивании в концентрированный (10,35%-ный) водный раствор аммиака цитрата калия, цитрата висмута и цитрата аммония с последующим смешиванием полученного раствора с глицерином, сахарозой, этиловым спиртом и разбавлением водой до концентрации висмута 210 г/л.

Для получения твердой лекарственной субстанции предложен способ получения субстанции на основе цитрата висмута путём последовательного растворения в воде цитрата висмута, аммиака, лимонной кислоты и гидроксида калия, разбавления полученного раствора водой до достижения 33% по концентрации твердого вещества и распылительной сушки полученного раствора в токе воздуха при температуре 220–240 °С [120].

Разработан способ получения висмут-аммоний-калий цитрата путём последовательного растворения в воде цитрата висмута, аммиака, лимонной кислоты, гидроксида калия с получением раствора и его концентрированием на 90% при быстром снижении давления до 27 гПа [121].

Предложен способ получения основного трикалий висмут цитрата, стабилизированного аммиаком, путём приготовления раствора, содержащего воду, аммиак, лимонную кислоту, цитрат аммония, цитрат калия и ионы калия (из гидроксида, карбоната или гидрокарбоната калия), добавления к

полученному раствору цитрата висмута и сушку полученной массы распылением при температуре не более 328 К [122].

Известен способ получения трикалий-висмут-дигидроцитрата путём обработки среднего нитрата висмута состава $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ водным раствором аммиака до щелочного pH, фильтрации полученного осадка, его обработки при кипячении в колбе с обратным холодильником с водным раствором лимонной кислоты в течение 3 ч для перевода в цитрат висмута с последующим растворением цитрата висмута в воде при добавлении аммиака, гидроксида калия и распылительной сушки полученного раствора [123].

Предложен способ получения основного цитрата висмута путём суспендирования в воде среднего нитрата висмута состава $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ с добавлением к смеси водного раствора гидроксида калия, отделения фильтрацией образующегося гидроксида висмута и его растворения последовательным добавлением водных растворов лимонной кислоты, гидроксида калия, концентрированного аммиака. Полученный раствор упаривают в вакууме до 1/5 объема и сушат при 60 °С [124].

Для получения висмут-калий-аммоний цитрата в приведённых выше способах в качестве прекурсора используют цитрат или средний нитрат висмута. Цитрат висмута при этом получают из нитрата или азотнокислых растворов, что обуславливает его загрязнение нитрат-ионами. Вследствие этого полученная из него лекарственная субстанция также содержит нитрат-ионы. Известно, что нитрат-ионы под действием ферментов в организме превращаются в нитриты. Попадая в желудок, нитриты способны под действием желудочного сока превращаться в нитрозамины – вещества с широким спектром канцерогенного действия [125]. В связи с этим в Российской и зарубежных Фармакопеях для соединений висмута, используемых в медицине, указано, что содержание нитрат-ионов в субстанции не должно превышать 0,4%.

С целью получения висмут-калий-аммоний цитрата с содержанием нитрат-ионов менее 0,4% в работе [126] исследовано взаимодействие оксидов висмута с растворами цитратов калия и аммония. Установлено, что для получения висмут-калий-аммоний-цитратсодержащих растворов оксид висмута должен удовлетворять следующим требованиям: удельная поверхность более 0,7 м²/г и насыпная плотность менее 1,4 г/см³, и он может быть получен в результате обработки висмута нитрата основного раствором гидроксида натрия. Показана возможность получения висмут-калий-аммоний-цитратсодержащих растворов путём растворения лимонной кислоты в воде, добавлением к полученному раствору гидроксидов калия и аммония с последующим добавлением при температуре (85 ± 3) °С и pH 9 оксида висмута. Данные растворы можно использовать при получении субстанции для противоязвенного лекарственного средства путём его кристаллизации при (65 ± 5) °С или распылительной сушки при 200 °С, а также в виде жидкого висмутсодержащего средства. Содержание нитрат-ионов в полученных образцах висмут-калий-аммоний цитратов не превышает 0,03%.

Электронно-микроскопические исследования показали, что висмут-калий-аммоний цитрат, полученный в результате кристаллизации висмут-калий-аммоний-цитратсодержащего раствора, представляет собой агрегаты размерами 5–50 мкм, состоящие из кристаллов неопределённой формы размерами 2–20 мкм (рис. 3.18, *а*). В тоже время продукт, полученный в результате распылительной сушки раствора, представляет собой полые сферы диаметром 15–100 мкм и их обломки толщиной порядка 0,1–0,3 мкм (рис. 3.18, *б*). Следует отметить, что продукт, полученный кристаллизацией раствора, при получении лекарственного средства хорошо таблетируется с использованием воды, в то время как продукт, полученный в результате распылительной сушки, карамелизуется и требует использования на стадии таблетирования обезвоженного этилового спирта.

На основании проведённых исследований разработан способ получения висмут-калий-аммоний цитрата из металлического висмута марки Ви1, содержащего не менее 98% висмута и не более 1,8% свинца, 0,01% меди и 0,12% серебра [127]. Способ основан на окислении металлического висмута при введении в его расплав 15–25 вес.% оксида висмута при перемешивании при 300–400 °С с последующей обработкой полученного порошка раствором нитрата аммония при мольном отношении нитрата аммония к висмуту, равном 1,0–1,6, и сушкой полученной пасты при температуре 180–300 °С. Очистку висмута от примесных металлов осуществляют растворением полученного технического висмута оксида в азотной кислоте и осаждением висмута в виде нитрата основного при добавлении раствора висмута азотнокислого в нагретую до 50–70 °С воду при объёмном отношении воды и висмутсодержащего раствора (5–6) : 1 с последующим доведением pH смеси до 0,7–1,4 добавлением раствора щелочного реагента.

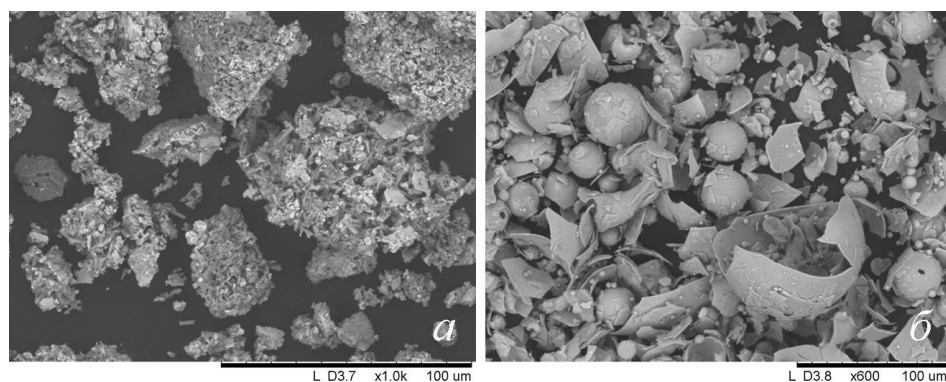


Рис. 3.18. Электронные микрофотографии образцов висмут-калий-аммоний цитрата, полученных кристаллизацией раствора (*а*) и распылительной сушкой (*б*)

Для очистки от нитрат-ионов висмут нитрат основной переводят в оксид в результате его последовательной обработки водным раствором амми-

ака при pH 7–8, раствором калия гидроксида при pH 11,5–13 и температуре 15–40 °С с последующим растворением висмута оксида в водном растворе цитрата калия при pH 8–9. Заданное значение pH создают добавлением к смеси водного раствора аммиака при температуре процесса 55–70 °С. В результате получают висмут-калий-аммоний цитрат, содержащий (в %): висмута – 36,5; калия – 12,1; цитрата – 45,4; аммония – 2,6; свинца – $8 \cdot 10^{-5}$; серебра – $6 \cdot 10^{-5}$; меди – $3 \cdot 10^{-5}$, нитрат-ионов – менее 0,02. Выход висмута в конечный продукт составляет 97,0%.

По данному способу в Инжиниринговом центре порошковых технологий ИХТТМ СО РАН (рис. 3.19, а), имеющем лицензию Минпромторга на осуществление производства лекарственных средств РФ № 12286-ЛС-П от 18 июля 2013 года, организовано производство субстанции висмута трикалия дицитрата, зарегистрированной в Государственном реестре лекарственных средств (ФС-001029, дата включения в реестр 27.02.2015). Выпуск разработанной в ИХТТМ СО РАН субстанции осуществляется также ООО «Велфарм», г. Курган (рис. 3.19, б), и используется на данном предприятии для получения противовозвеного препарата Витридинол.



а

б

Рис. 3.19. Участок производства субстанции висмута трикалия дицитрата в ИХТТМ СО РАН (а) и ООО «Велфарм» (б)

3.5. Салицилаты висмута

В литературе описаны соединения висмута с салициловой кислотой различного состава. Так, показана возможность образования основных салицилатов висмута состава $C_6H_4(OH)COOViO$ [7], $C_7H_5BiO_4$ [128], $C_6H_4(OH)COOVi(OH)_2$ [129], в которых на один катион висмута приходится один анион салициловой кислоты. Составы основного салицилата висмута представляют также в виде его смеси с оксидом [$C_6H_4(OH)COOVi + Bi_2O_3$] [9], а также в виде соединения состава $(C_7H_5O_3)_6Bi_4O_3 \cdot H_2O$, в котором на один катион висмута приходится полтора аниона салициловой кислоты [130]. Имеются также данные об образовании нейтральных соединений, содержащих три иона салициловой кислоты $(C_7H_5O_3)_3Bi$ [131] и $(C_7H_5O_3)_3Bi \cdot 4H_2O$ [130], а также среднего салицилата висмута состава $Bi_2(C_6H_4ONCOO)_3$ [132].

Описаны различные методы получения основного салицилата висмута [7, 10, 130]. Соединение состава $(C_7H_5O_3)_3Bi \cdot 4H_2O$ [129] было синтезировано при взаимодействии среднего нитрата висмута с салицилатом натрия в глицерине, в результате промывки которого спиртом или ацетоном получено соединение состава $(C_7H_5O_3)_6Bi_4O_3 \cdot H_2O$. Основной салицилат висмута получают также при кипячении в течение 6 часов смеси, состоящей из 9,4 г оксида висмута, 9,4 г салициловой кислоты и воды [130].

В работе Радески и Весоловски при изучении процессов термического разложения соединений висмута, используемых в медицине, состав среднего и основного салицилата висмута представлен как $(C_6H_4(OH)-COO)_3Bi \cdot 0,08mBi_2O_3 \cdot 3H_2O$ и $C_6H_4(OH)COOBi(OH)_2$ [129], соответственно. Несмотря на широкое применение основного салицилата висмута в медицине его структура практически не изучена, однако в литературе имеются сведения о структурах смешанных комплексов, содержащих, помимо салицилатных, другие лиганды [133–136]. Гексаядерный мотив $[Bi_6O_8]^{2+}$, найденный в структурах типа $[Bi_6O_8^{4+}(OH)_{4-x}]^{(6-x)+}$, таких как оксогидроксонитраты, оксогидроксоперхлораты, оксотрифторацетаты и оксоцитрат висмута, является их центральным структурным звеном (рис. 3.20) [137].



Рис. 3.20. Гексаядерный мотив $[Bi_6O_8]^{2+}$ в соединениях висмута. Чёрные сферы соответствуют атомам висмута, серые – атомам кислорода [137]

Процесс осаждения салицилатов висмута из растворов минеральных кислот исследован в работах [138, 139]. Показано [138], что висмут осаждается из хлорнокислых растворов при добавлении к ним салицилата натрия в виде моносалицилата состава $BiOC_7H_5O_3$, а при добавлении к азотнокислым растворам – как в виде моносалицилата, так и в виде дисалицилата состава $Bi_2O(C_7H_5O_3)_4$. В случае добавления салициловой кислоты к хлорнокислым растворам, в зависимости от концентрации салицилат-ионов в системе, висмут осаждается в виде моносалицилата или дисалицилата висмута. Авторы указывают, что моносалицилат висмута целесообразно получать из азотнокислых растворов при мольном отношении салицилат-ионов к висмуту, равном 1,0–1,2, pH смеси 1–3 и температуре процесса (50–90) °С. При уве-

личении мольного отношения салицилат-ионов к висмуту более 1,5 осадок содержит в виде примеси дисалицилат висмута, который осаждается в виде индивидуального соединения при данном отношении равном 3,0 и выше.

В работе [139] показано, что синтез висмута салициловокислого основного состава $\text{BiOC}_7\text{H}_5\text{O}_3$ высокой чистоты, используемого в качестве лекарственной субстанции противоязвенных и антидиарейных препаратов, из металлического висмута целесообразно осуществлять следующим образом: предварительно окислять металлический висмут кислородом воздуха, проводить очистку висмута от сопутствующих металлов его осаждением из нитратных растворов в виде основного нитрата состава $[\text{Bi}_6\text{O}_5(\text{OH})_3](\text{NO}_3)_5 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, переводить данное соединение в висмут салициловокислый основной обработкой водным раствором салициловой кислоты.

Электронно-микроскопические снимки свидетельствуют, что образцы основного салицилата висмута, осажденного из хлорнокислых растворов салициловой кислотой при температуре процесса 70 °С (рН 0,9), представляют собой игольчатые кристаллы длиной 10–20 мкм и толщиной 0,2 мкм (рис. 3.21, а). При увеличении рН раствора до 1,6 продукт представляет собой игольчатые кристаллы с размером до 1 мкм, собранные в рыхлые агломераты размером до 5 мкм (рис. 3.21, б). В случае осаждения висмута из азотнокислых растворов в области рН 0,9–3 при 70 °С висмута салицилат основной представляет собой игольчатые кристаллы длиной 1–5 мкм и толщиной порядка 0,2 мкм (рис. 3.21, в). На рис. 3.21, г приведена также электронная микрофотография промышленного образца висмута салицилата основного. Образцы дисалицилата висмута, полученные осаждением висмута из хлорно- и азотнокислых растворов при 70 °С и рН 0,9, в обоих случаях представляют собой удлиённопризматические кристаллы с размером в базисной плоскости 10–50 мкм и толщиной 3–5 мкм (рис. 3.21, д, е). Проведённые исследования свидетельствуют также, что удельная поверхность висмута салицилата основного зависит от рН и температуры процесса. Так, при осаждении из хлорнокислых растворов удельная поверхность висмута салицилата основного, полученного при 70 °С и рН 0,9 и 1,6, равна, соответственно, 6,2 и 20,7 м²/г, а при рН 0,9 и температуре 25 °С – 12,8 м²/г. В случае осаждения висмута салициловокислого основного из азотнокислых растворов при рН 2,0 и температуре процесса 50, 70 и 90 °С удельная поверхность висмута салицилата основного равна, соответственно, 9,9, 9,3 и 6,3 м²/г. При осаждении дисалицилата висмута из хлорно- и азотнокислых растворов при 70 °С удельная поверхность продукта составляет, соответственно, 0,25 и 0,20 м²/г.

Согласно «Глобальным практическим рекомендациям Всемирной Гастроэнтерологической Организации» среди сотен безрецептурных средств, позиционируемых как антидиарейные препараты, только у лоперамида и субсалицилата висмута имеются достоверные доказательства их эффективности и безопасности (World Gastroenterology Organisation, 2012) [140].

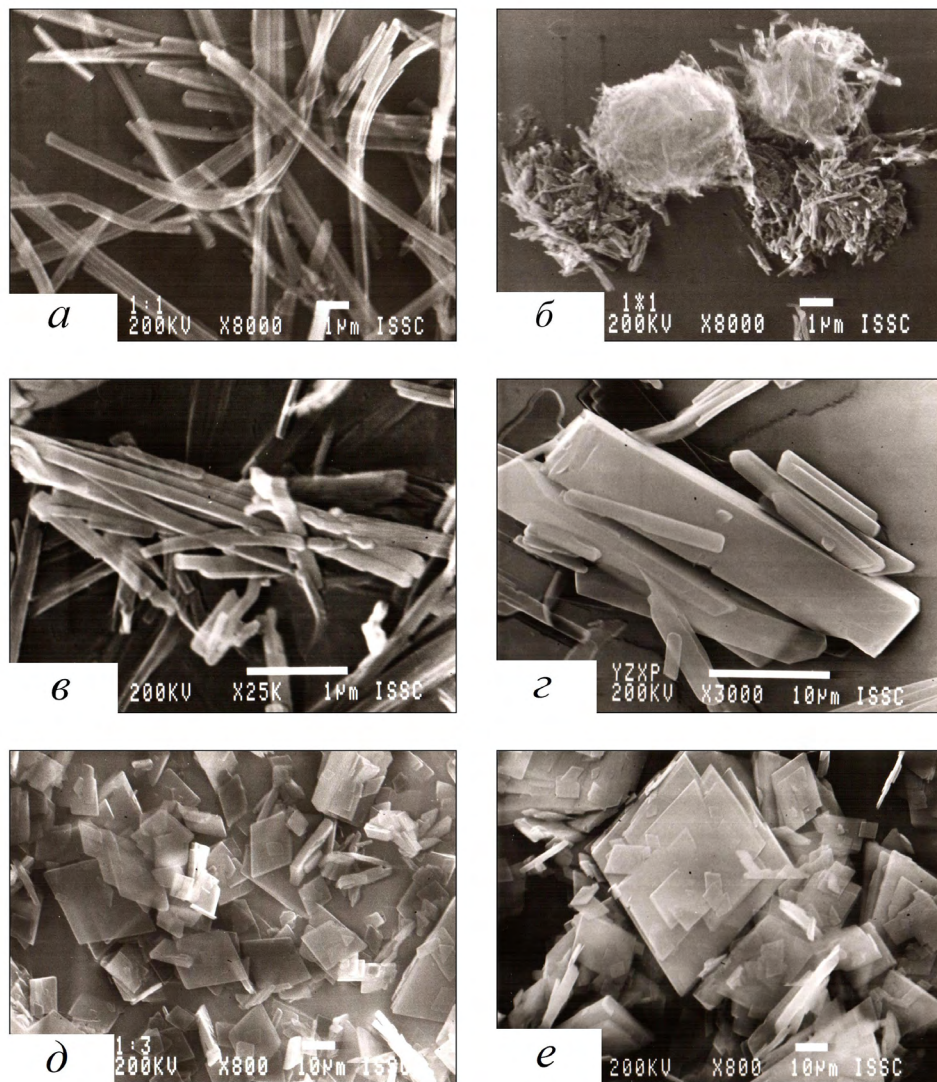


Рис. 3.21. Микрофотографии висмута салициловокислого основного (а-г) и дисалицилата висмута (д, е), осажденных из хлорнокислых (а, б, д) и азотнокислых (в, е) растворов при 70 °С при рН раствора 0,9 (а, в, д, е), 1,6 (б), а также промышленного образца (г)

Разработан способ получения висмута салициловокислого основного состава $C_6H_4(OH)COOBiO$ по реакции взаимодействия основного нитрата висмута с салициловой кислотой путем интенсивного перемешивания в водной среде с 7,25 кг чистой салициловой кислоты и 25 кг висмута нитрата среднего и аммиака при 90 °С с последующей сушкой продукта при 40 °С [7].

Предложен способ получения висмута салициловокислого основного состава $[C_6H_4(OH)COO\text{Bi} + \text{Bi}_2O_3]$ путём растворения 1,0 кг висмута нитрата среднего в 500 мл азотной кислоты (пл. 1,2 г/см³) с последующим добавлением к раствору водного раствора аммиака, декантацией раствора и обработкой осадка концентрированным раствором аммиака, промывкой осадка водой для очистки от нитрат-ионов, добавлением к осадку 300 г кристаллической салициловой кислоты и кипячением смеси в течение 1,0–1,5 часа, охлаждением смеси до 50 °С, отделением осадка фильтрацией и промывкой его нагретой до 50 °С водой, сушкой продукта на воздухе, а затем при 70 °С [9].

Известен способ получения висмута салициловокислого основного путём растворения кристаллов салициловой кислоты (300 г) в 6,5 л дистиллированной воды в присутствии 1,09 л раствора гидроксида натрия с концентрацией 2 моль/л, добавления к полученному раствору при перемешивании 0,88 л висмутсодержащего азотнокислого раствора (концентрация висмута 490 г/л) с осаждением висмута салициловокислого основного при мольном отношении салициловой кислоты к висмуту, равном 1,0–1,2, рН смеси 1,5–5,0, температуре процесса вначале 18–40 °С с повышением до 50–90 °С [141].

С целью получения висмута салициловокислого основного с содержанием нитрат-ионов менее 0,4% предложен следующий способ. В реактор из нержавеющей стали ёмкостью 100 л заливают 30,0 л дистиллированной воды и добавляют при перемешивании 2,5 кг гидроксида натрия. После его растворения добавляют 10,0 кг висмута нитрата основного и перемешивают смесь в течение 2 ч при температуре (22 ± 2) °С. Раствор отделяют от осадка декантацией, промывают осадок дважды 75 л дистиллированной воды при температуре 60 °С и отделяют промывные воды декантацией. К полученному осадку висмута оксида добавляют 75 л воды, нагревают смесь до 70 °С, добавляют при перемешивании последовательно 3,1 л молочной кислоты с концентрацией 9,2 моль/л, 5,2 кг салициловой кислоты и перемешивают смесь в течение 3 ч при температуре 70 °С. Осадок висмута салициловокислого основного дважды промывают 75 л дистиллированной воды при температуре 60 °С и сушат продукт при температуре 90 °С в течение 6 ч. Получают 12,23 кг висмута салициловокислого основного состава $\text{BiOC}_7\text{H}_5\text{O}_3$ с содержанием висмута 57,5% и нитрат-ионов менее 0,05%. Прямое извлечение висмута в продукт составляет 98,5%.

3.6. Галлаты висмута

Висмут галловокислый основной (субгаллат висмута) применяется в виде лекарственного препарата «Дерматол» в качестве вяжущего, антисептического (обеззараживающего) и подсушивающего средства, а также является активным компонентом кровоостанавливающих средств при аде-

нотонзилитах и послеоперационных кровотечениях [4, 142]. Висмут галловокислый основной представляет собой аморфный порошок лимонно-желтого цвета, без запаха и вкуса, практически нерастворим в воде, спирте, эфире и сильно разбавленных кислотах. Однако при нагревании растворяется с разложением в минеральных кислотах. Легко растворим в растворе гидроксида натрия.

Висмут галловокислый основной в ранних работах представляли в виде дигидроксогаллата состава $C_6H_2(OH)_3COOBi(OH)_2$ [8, 9] или моногидрата – $C_6H_2(OH)_3COOBi(OH)_2 \cdot H_2O$ [143, 144]. В настоящее время, согласно фармакопейным статьям США, Европы и России, висмут субгаллат имеет состав $C_7H_5BiO_6$, формула которого приведена на рис. 3.22. Данное соединение содержит 47,0–51,0% висмута в пересчёте на сухое вещество. При этом не указано, содержится ли в продукте вода, а по данным работы [129] соединение имеет состав $C_6H_2(OH)BiO_2(OH)COOH \cdot 2H_2O$. Следует отметить, что в данных соединениях висмут-ион замещает два иона водорода в молекуле галловой кислоты, принадлежащие фенольным гидроксогруппам. В работе [145] с использованием методов рентгенофазового анализа, термогравиметрии, ИК- и КР-спектроскопии показано, что висмут субгаллат имеет состав $C_6H_2(OH)_3COOBiO \cdot 3H_2O$, а в процессе образования соли катион BiO^+ замещает протон карбоксильной, а не фенольных групп галловой кислоты. При этом соединение содержит не две, а три молекулы воды.

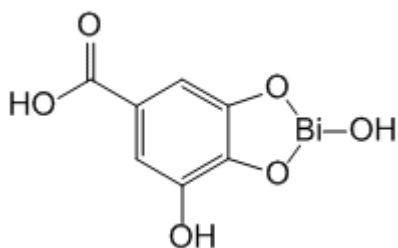


Рис. 3.22. Химическая формула висмута галловокислого основного

твор галловой кислоты, поскольку при температуре 25 °С растворимость её в 100 мл воды составляет всего 1,16 г, а при повышении температуры до 100 °С она возрастает до 33 г. Показана возможность синтеза висмута галловокислого основного добавлением в раствор нитрата висмута, нагретого до 60–70 °С, раствора галловой кислоты [7, 8] с последующей промывкой осадка водой и его сушкой при температуре 50 °С. В монографии [9] рекомендован обратный порядок добавления реагентов: в нагретый до 60 °С водный раствор галловой кислоты добавляют раствор нитрата висмута. Показана возможность синтеза висмута галловокислого основного по реакции твёрдое – раствор. При этом в качестве висмутсодержащего реагента используют висмута нитрат основной [144] или висмута карбонат основной [146]. Синтез проводят при повышенной температуре процесса и при избытке галловой кислоты.

В работе [145] проведено сравнение способов синтеза висмута галловокислого основного осаждением из азотнокислых растворов, а также по

реакции взаимодействия твёрдых оксосоединений висмута с растворами галловой кислоты, и определён его состав. В случае осаждения висмута из азотнокислых растворов добавлением к ним водного раствора галловой кислоты и при обратном порядке добавления реагентов при температуре процесса $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ и мольном отношении галлат-ионов к висмуту, равном 1, степень осаждения висмута составляет 95% (остаточная концентрация висмута в растворе – 2,1 г/л). С увеличением данного отношения до 1,1 степень осаждения висмута возрастает до 99,6% (рис. 3.23) (концентрация висмута в растворе равна 0,16 г/л), и при дальнейшем увеличении мольного отношения галлат-ионов к висмуту до 2,0 и выше остаточная концентрация висмута в растворе не превышает 0,06 г/л.

Проведённые исследования по влиянию концентрации азотной кислоты на степень осаждения висмута показали, что при мольном отношении галлат-ионов к висмуту, равном 1,1, и концентрациях свободной кислоты в растворе – 0,05; 0,29; 0,52; 0,73; 1,22; 1,60 моль/л концентрация висмута в растворе составляет 0,007; 0,009; 0,040; 0,17; 1,76; и 2,50 г/л, соответственно. Таким образом, увеличение концентрации галлат-ионов, а также снижение концентрации кислоты в растворе приводит к увеличению степени осаждения висмута в продукт, а состав его, как свидетельствуют рентгенографические исследования, не меняется. При этом с ростом концентрации свободной азотной кислоты в растворе от 0,1 до 1,6 моль/л удельная поверхность полученного продукта снижается от 29 до 2 $\text{м}^2/\text{г}$. Температура процесса также влияет на удельную поверхность висмута галловокислого основного. Так, при его осаждении из азотнокислых растворов при мольном отношении галлат-ионов к висмуту, равном 1,06, и концентрации свободной азотной кислоты, равной 0,2 моль/л, при температурах процесса 15, 40, 70 и $90\text{ }^{\circ}\text{C}$ удельная поверхность продукта равна 25,6, 24,2, 16,8 и 12,6 $\text{м}^2/\text{г}$ соответственно.

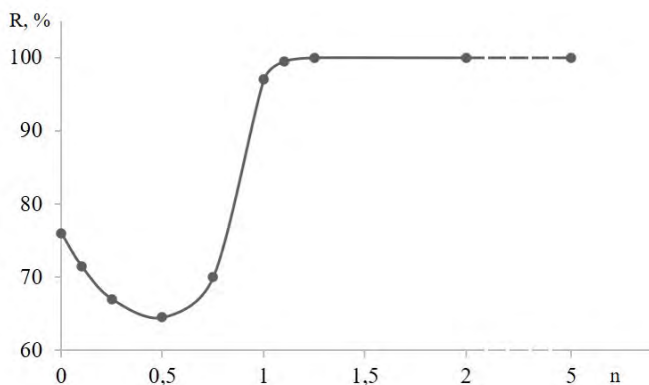


Рис. 3.23. Зависимость степени осаждения висмута (R) от мольного отношения галлат-ионов к висмуту (n) в растворе.
Температура процесса – $(60 \pm 3)\text{ }^{\circ}\text{C}$, время синтеза – 1 ч

Электронно-микроскопические снимки свидетельствуют (рис. 3.24), что висмут галловокислый основной, полученный осаждением из азотнокислых растворов при концентрации свободной азотной кислоты, равной 0,1 моль/л и температуре процесса 60 °С, представляет собой мелкодисперсные частицы неправильной формы с размером 0,01–0,2 мкм, собранные в рыхлые агломераты размером до 10 мкм. При осаждении висмута из растворов с концентрацией свободной азотной кислоты, равной 1,6 моль/л, продукт представляет собой хорошо окристаллизованные пластинчатые кристаллы квадратной формы размером 2–10 мкм, собранные в друзы размером от 10 до 30 мкм. В случае проведения процесса осаждения при температуре (20–25) °С и концентрации свободной азотной кислоты, равной 0,4 моль/л, продукт представляет собой рыхлые агломераты размером до 1 мкм, состоящие из мелкодисперсных частиц неправильной формы с размером 0,01–0,1 мкм.

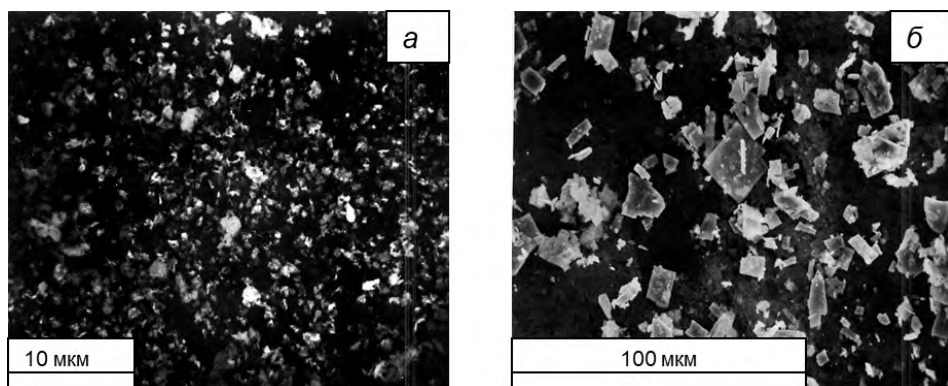


Рис. 3.24. Микрофотографии висмута галловокислого основного, полученного осаждением из азотнокислых растворов при концентрации ионов водорода 0,1 моль/л (а) и 1,6 моль/л (б). Температура процесса – (60 ± 3) °С, время синтеза – 1 ч

Согласно данным РФА висмут галловокислый основной имеет характерные дифракционные максимумы со значениями d/n 2,00; 2,90; 3,30; 3,98; 4,52; 5,82 и 11,33 Å. Осадок, полученный при исходном мольном отношении галлат-ионов и висмута в растворе меньше 1, представляет собой смесь основного нитрата висмута состава $\text{Bi}_6\text{O}_4(\text{OH})_4(\text{NO}_3)_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$ и висмута галловокислого основного, доля которого в продукте осаждения увеличивается с ростом концентрации галлат-ионов в растворе. О присутствии в осадке примеси основного нитрата висмута свидетельствуют данные химического анализа на содержание нитрат-ионов в продукте, а также данные рентгенофазового анализа, согласно которым на рентгенограммах присутствуют дифракционные максимумы со значениями d/n 1,73; 2,18; 3,29; 3,78; 6,73 и 7,55 Å, отвечающие основному нитрату состава $\text{Bi}_6\text{O}_4(\text{OH})_4(\text{NO}_3)_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$. Для синтеза продукта монофазного состава целесообразно раствор нитрата

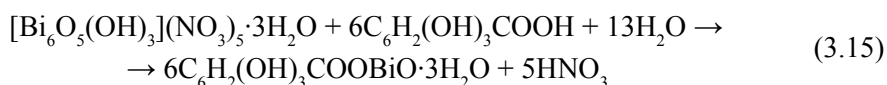
висмута добавлять в раствор галловой кислоты, а исходное мольное соотношение галлат-ионов к висмуту поддерживать на уровне 1,0–1,2. В противном случае на начальной стадии висмут осаждается в виде основного нитрата, для перевода которого в висмут галловокислый основной после полного добавления раствора галловой кислоты требуется продолжительное перемешивание смеси.

Исследования по осаждению висмута галловой кислотой из азотнокислых растворов, полученных в результате растворения металла, содержащего 98,5% висмута, в азотной кислоте, при мольном соотношении галлат-ионов к висмуту, равном 1,1, и температуре процесса 60 °С с последующей однократной промывкой осадка азотнокислым раствором при рН 1 и двукратной промывкой дистиллированной водой показали, что, независимо от порядка добавления реагентов конечный продукт содержит 0,015% серебра и 0,20% свинца, что свидетельствует о неэффективной очистке висмута от основных примесных металлов при его осаждении в виде висмута галловокислого основного. Обычно синтез висмута галловокислого основного проводят при избытке галловой кислоты и мольном соотношении галлат-ионов к висмуту, которое меняется в пределах 1,03–1,20. В работе [145] исследован вариант осаждения данного соединения из азотнокислых растворов при недостатке галловой кислоты (мольное отношение галлат-ионов к висмуту составляло 0,95). Преимуществом данного варианта является практически полное использование галловой кислоты при образовании продукта. При этом существенно снижается её расход, т.к. извлечение галловой кислоты из маточного раствора, вследствие её относительно высокой растворимости, является сложной задачей. В свою очередь непрореагировавший висмут может быть практически полностью (до 0,001 г/л) осаждён из маточного раствора при его нейтрализации раствором щелочного реагента до рН 3, что широко используется в технологии соединений висмута.

Проведённые исследования показали, что при мольном отношении галлат-ионов к висмуту, равном 0,95, в виде висмута галловокислого основного осаждается 95% висмута. При этом в случае добавления раствора галловой кислоты к раствору нитрата висмута продукт содержит 0,002% серебра и 0,006% свинца, т.е. использование процесса с недостатком галловой кислоты позволяет осуществлять более эффективную очистку висмута от сопутствующих металлов и, соответственно, получать более чистый продукт. Последнее обусловлено, по-видимому, тем, что висмут образует с галлат-ионами более прочное соединение, чем свинец или серебро.

Наряду с синтезом висмута галловокислого основного осаждением из азотнокислых растворов практический интерес представляет вариант его синтеза по реакции твёрдое – раствор. С практической точки зрения для синтеза висмута галловокислого основного в качестве исходного соединения целесообразно использовать основной нитрат висмута состава $[\text{Bi}_6\text{O}_5(\text{OH})_3](\text{NO}_3)_5 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, поскольку на стадии его осаждения из азотно-

кислых технологических растворов удаётся эффективно очищать висмут от примесных металлов. Проведённые исследования свидетельствуют, что скорость обмена нитрат-ионов на галлат-ионы при обработке основного нитрата висмута раствором галловой кислоты в значительной степени зависит от кислотности реакционной среды (рис. 3.25), что обусловлено увеличением растворимости основного нитрата висмута с ростом концентрации ионов водорода в растворе. Так, при мольном отношении галлат-ионов к висмуту, равном 1,1, температуре процесса 70 °С и времени перемешивания 1 ч с увеличением кислотности раствора мольное отношение галлат-ионов к висмуту в осадке растёт и при значениях равновесной концентрации азотной кислоты в растворе 1 моль/л и выше оно становится равным 1 (рис. 3.25, кривая 1), что свидетельствует о практически полном замещении нитрат-ионов на галлат-ионы с образованием висмута галловокислого основного по реакции:



Висмут галловокислый основной может быть получен и при комнатной температуре путём постепенного добавления в раствор азотной кислоты при перемешивании основного нитрата висмута и кристаллов галловой кислоты. Так, при мольном отношении галлат-ионов к висмуту, равном 1,1, температуре процесса 20 °С, времени перемешивания 1 ч, концентрации ионов водорода в системе 0,5 моль/л и выше имеет место полное замещение нитрат-ионов на галлат-ионы (рис. 3.25, кривая 2).

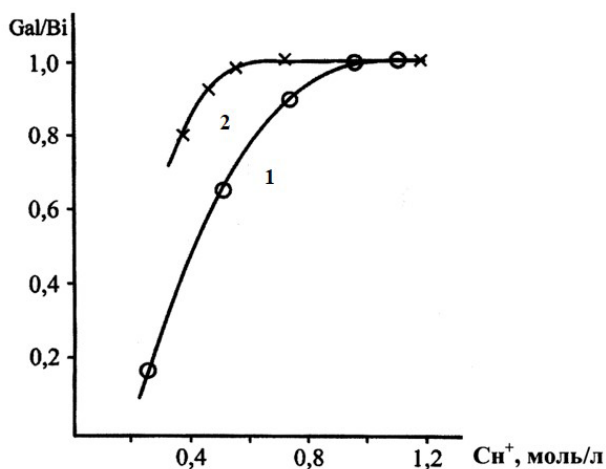


Рис. 3.25. Зависимость соотношения галлат-ионов (Gal) и висмута (Bi) в осадке от концентрации ионов водорода (\$C_{H^+}\$) в растворе. Температура процесса (°С): (70 ± 3) (1), (22 ± 2) (2), время синтеза – 1 ч

Электронно-микроскопические снимки свидетельствуют, что исходный основной нитрат висмута состава $[\text{Bi}_6\text{O}_5(\text{OH})_3](\text{NO}_3)_5 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ представляет собой удлинённые плоскопризматические кристаллы с размером в базисной плоскости 10–30 мкм и толщиной порядка 1–3 мкм (рис. 3.26, а). На начальной стадии его взаимодействия с раствором галловой кислоты, при мольном соотношении галлат-ионов к висмуту в осадке менее 0,5, облик исходных кристаллов сохраняется, но поверхность данных кристаллов состоит из чешуек размером около 1–5 мкм (рис. 3.26, б). При полном замещении нитрат-ионов на галлат-ионы имеет место реакция обменного разложения с разрушением исходных кристаллов. При этом висмут галловокислый основной представляет собой агломераты размером 1–10 мкм, состоящие из мелких кристаллов неправильной формы с размером 0,2–2 мкм (рис. 3.26, в). Удельная поверхность продукта, полученного по реакции между твёрдым основным нитратом висмута и раствором галловой кислоты, с ростом температуры снижается и при температуре процесса 20, 70, 90 °С равна 10,4, 5,7, 3,2 м²/г соответственно.

На основании проведённых исследований в работе [145] для укрупнённых испытаний выбраны два варианта синтеза висмута галловокислого основного повышенной чистоты из металлического висмута, содержащего (в %) 98,5 висмута, 1,35 свинца, $8,2 \cdot 10^{-2}$ серебра, $6,3 \cdot 10^{-3}$ меди, $1,0 \cdot 10^{-3}$ железа и $5,6 \cdot 10^{-4}$ цинка. Металлический висмут предварительно окисляли добавлением в его расплав при перемешивании 20% технического оксида висмута. Технический оксид висмута в количестве 2,12 кг обрабатывали при перемешивании 4,6 л раствора азотной кислоты с концентрацией 6,0 моль/л. К раствору нитрата висмута (402 г/л Bi) добавляли при перемешивании 45 л раствора, полученного в результате растворения 1,84 кг галловой кислоты в воде при температуре 55 °С (мольное отношение галловой кислоты к висмуту равно 0,98), и перемешивали смесь 1 ч. Висмут галловокислый основной промывали дважды 40 л дистиллированной воды, нагретой до 60 °С, фильтровали и сушили при температуре 60 °С. В результате получено 4,39 кг висмута галловокислого основного с содержанием (в %): висмута – 46,6, свинца – $7 \cdot 10^{-3}$, меди – $1 \cdot 10^{-4}$, серебра – $2 \cdot 10^{-3}$, железа – $5 \cdot 10^{-4}$, цинка – $1,2 \cdot 10^{-4}$. Удельная поверхность продукта равна 16,2 м²/г.

Второй вариант синтеза висмута галловокислого основного осуществляли по реакции взаимодействия твёрдого основного нитрата висмута с раствором галловой кислоты. Висмут предварительно очищали от примесных металлов добавлением к раствору нитрата висмута, полученного в результате растворения технического оксида в азотной кислоте, раствора карбоната аммония с концентрацией 2,5 моль/л до pH 0,9. Синтез осуществляли следующим образом: в 30 л дистиллированной воды добавляли последовательно 2,05 л азотной кислоты (пл. 1,3 г/см³), 3,05 кг основного нитрата висмута и перемешивали смесь в течение 15 мин. К полученной смеси добавляли постепенно 2,0 кг галловой кислоты и перемешивали

в течение 4 ч. Мольное отношение галловой кислоты к висмуту составляло 1,07, концентрация свободной кислоты – 0,75 моль/л. Осадок промывали 30,0 л дистиллированной воды и сушили при температуре 60 °С. В результате получено 4,09 кг висмута галловокислого основного с содержанием (в %): висмута – 46,7, свинца – $1,8 \cdot 10^{-4}$, меди – $5 \cdot 10^{-6}$, серебра – $6 \cdot 10^{-6}$, железа – $3,6 \cdot 10^{-4}$, цинка – $4,3 \cdot 10^{-5}$ и кадмия – $3,1 \cdot 10^{-5}$. Удельная поверхность продукта составляет 10,4 м²/г.

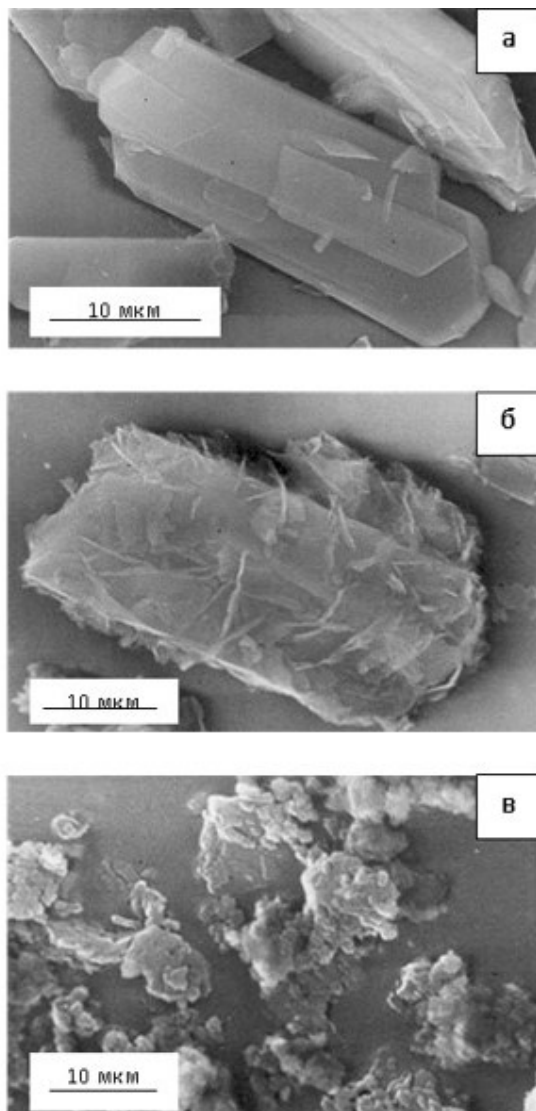


Рис. 3.26. Микрофотографии основного нитрата висмута $[\text{Bi}_6\text{O}_5(\text{OH})_3](\text{NO}_3)_5 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (а), продукта его обработки раствором галловой кислоты при $n = 1 : 0,4$ (б), основного галлата висмута, полученного по реакции основной нитрат висмута – галловая кислота (в)

Проведённые укрупнённые испытания показали, что висмут галловокислый основной может быть получен как осаждением из азотнокислых растворов производства его соединений, так и по реакции взаимодействия твёрдого основного нитрата висмута с раствором галловой кислоты. Причём второй вариант позволяет получать продукт более чем на порядок чи́стым по сопутствующим висмуту металлам.

3.7. Трибромфенолят висмута

Висмута 2,4,6-трибромфенолят широко используется в медицине в качестве лекарственного средства Ксероформ, которое оказывает местное вяжущее и антисептическое действие (благодаря висмуту и фенолу), не вызывает раздражения и не оказывает токсичного влияния на организм, даже при нанесении на раны и воспалённые слизистые [4]. В Государственном реестре лекарственных средств РФ в настоящее время зарегистрированы более десятка препаратов, получаемых в результате использования субстанций, производимых в России, Мексике и Германии. Зарегистрированы также девять субстанций под названиями Ксероформ, Ксерофен и Висмута трибромфенолят, производимых в России, Мексике и на Украине. Химическое наименование субстанции Ксероформ «Трибромфенолята висмута и висмута оксида комплекс». Согласно Российской Государственной Фармакопее X издания [147] и монографии [4] препарат должен содержать не менее 50,0 и не более 55,0% висмута в пересчёте на оксид висмута.

В литературе приводятся следующие формулы для препарата Ксероформ:

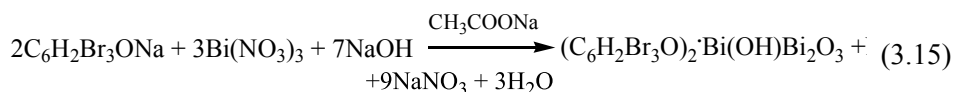
– $C_6H_2Br_3OH \cdot Bi_2O_3$ с мольным отношением висмута к трибромфенолу (ТБФ), равным 2,0 [4];

– $(C_6H_2Br_3O)_2BiOH \cdot Bi_2O_3$ с молярной массой 1351,6 и мольным отношением висмута к трибромфенолу, равным 1,5 [8, 10, 147–149].

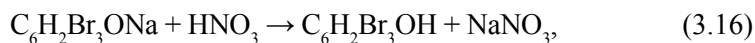
В табл. 3.7 приведены литературные данные по способам получения трибромфенолята висмута [8–10, 148–152], из которой видно, что в качестве исходного сырья для синтеза используют висмут азотнокислый пятиводный состава $Bi(NO_3)_3 \cdot 5H_2O$, технология производства которого сложна и связана с упариванием висмутсодержащих азотнокислых растворов, что приводит к выделению в газовую фазу паров азотной кислоты [12]. Трибромфенолят висмута можно получать добавлением раствора азотнокислого висмута к раствору трибромфенолята натрия, полученному растворением трибромфенола в водном растворе гидроксида натрия. При этом в синтезе используют водно-глицериновый раствор, процесс проводят в присутствии ацетата натрия, а мольное отношение висмута к трибромфенолу, в зависимости от способа синтеза Ксероформа, меняется от 0,33 до 1,56.

В промышленности синтез Ксероформа включает в себя стадии получения слабощелочного раствора трибромфенолята натрия путём добавления

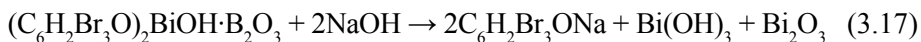
раствора едкого натра при перемешивании к водной смеси трибромфенола и добавления раствора нитрата висмута к раствору трибромфенолята натрия в присутствии уксуснокислого натрия и гидроксида натрия по уравнению:



Отмечается, что синтез Ксероформа нужно проводить в условиях, наиболее близких к нейтральной среде, так как в кислой среде происходит разложение трибромфенолята натрия с выделением свободного трибромфенола по уравнению:



а в щелочной среде образующийся ксероформ разлагается на трибромфенолят натрия, гидроксид и оксид висмута:



Ксероформ промывают от трибромфенола при перемешивании с водой при температуре $(45 \pm 5)^\circ\text{C}$ и сушат при температуре $(55 \pm 5)^\circ\text{C}$.

В работе [153] приведены данные по переработке металлического висмута с получением оксогидроксотрибромфенолята висмута фармакопейного и определён состав данного соединения. Оксогидроксотрибромфенолят висмута получали следующим образом: в стеклянный стакан ёмкостью 2 л, помещённый в водяную баню, содержащий 250 мл 5%-ного водного раствора гидроксида натрия, загружали при перемешивании 95 г трибромфенола, добавляли к полученному раствору 20 г ацетата натрия и 222 мл висмутсодержащего азотнокислого раствора с концентрацией висмута 405 г/л при температуре 25–30 °С (мольное отношение висмута к трибромфенолу равно 1,50). Доводили рН реакционной смеси до 6,5–7,5 добавлением 12%-ного водного раствора гидроксида натрия, нагревали реакционную смесь до температуры 90–95 °С и проводили процесс синтеза при данной температуре и перемешивании в течение 8 ч. Продукт отфильтровывали, промывали водой, нагретой до 60 °С, спиртом и сушили при температуре 30–40 °С.

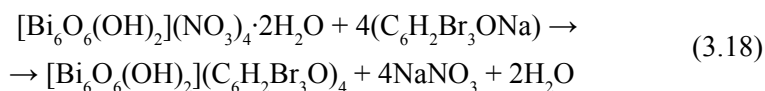
В работе исследован также процесс получения оксогидроксотрибромфенолята висмута при обратном порядке добавления исходных реагентов, когда в раствор азотнокислого висмута добавляли последовательно при перемешивании ацетат натрия, раствор трибромфенолята натрия и доводили рН реакционной среды до 6,5–7,5 добавлением раствора гидроксида натрия.

Табл. 3.7. Литературные данные по способам получения трибромфенолята висмута

Авторы	Краткое описание	Время, ч	Температура процесса, °С	Мольное отношение Bi к ТБФ при синтезе	Мольное отношение Bi к ТБФ в продукте	Ссылка на источник
Магидсон О.Ю., Цофина Е.А. Пат. № 16665	17 г трибромфенола растворяют в 82 мл 2,5% NaOH, при энергичном перемешивании добавляют раствор (25 г $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ в 65 мл глицерина и 65 мл воды), добавляют 2 г окиси магния, промывают водой и спиртом.	2–3	Нагревают на водяной бане	1:1	–	[150]
Магидсон О.Ю., Цофина Е.А. Пат. № 16666	21 г трибромфенола растворяют в 206 мл раствора, содержащего 2,6 г NaOH и 2,5 г ацетата натрия. Прибавляют к нему при энергичном перемешивании раствор (25 г $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ в 65 г глицерина и 65 мл воды), добавляют к смеси окись магния до слабощелочной реакции, нагревают смесь до 60–70 °С, промывают осадок водой, спиртом и высушивают.	2–3	60–70	0,81:1	–	[151]
Базырин М.Н., Биска Т.В. Пат. № 18749	Обрабатывают 73 г $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ раствором, содержащим 90 г уксусной кислоты и 120 г 25% водного раствора аммиака с получением гидрата окиси висмута. Растворяют 33 г трибромфенола в растворе, содержащем 4 г NaOH и осаждают трибромфенолят натрия добавлением уксусной кислоты. Смешивают оба продукта, добавляют к смеси от 0,5 до 1 г окиси цинка или кальция, тщательно размешивают при нагревании, медленно повышают температуру до 85–90 °С. Осадок промывают горячей водой.	–	85–90	1,5:1	–	[152]
Сингаловский Н.	Растворяют 1000 г трибромфенола в 4 л воды, содержащей 120 г NaOH, добавляют к полученному раствору при перемешивании раствор, содержащий 484 г $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, 200 г глицерина и 1800 г воды. Смесь нагревают 1 ч на водяной бане, доводят до кипения. Осадок промывают водой, нагревают со спиртом, промывают на фильтре спиртом и сушат при температуре 100 °С.	–	До кипения	0,33:1	1,5:1	[9]

Авторы	Краткое описание	Время, ч	Температура процесса, °С	Мольное отношение Vi к ТБФ при синтезе	Мольное отношение Vi к ТБФ в продукте	Ссылка на источник
Кацнельсон М.М.	Растворяют 66,6 г трибромфенола в растворе, содержащем 8 г NaOH и 80 г воды, прибавляют к нему раствор $(129,3 \text{ г } \text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}, 324 \text{ г } \text{H}_2\text{O}, 324 \text{ г } \text{H}_2\text{O} \text{ и } 324 \text{ г } \text{глицерина})$ при обыкновенной температуре, добавляют к смеси при сильном перемешивании раствор NaOH, чтобы реакция оставалась нейтральной. Осадок промывают водой, спиртом, эфиром и сушат при 80–90 °С.	–	~25	1,32:1	1,5:1	[10]
Швицер Ю.	Получают раствор трибромфенолята натрия, растворяя в 6 л дистиллированной воды 620 г NaOH и 1,2 кг трибромфенола. Добавляют к полученному раствору постепенно 2,7–2,75 кг $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ до установления нейтральной среды. Нагревают смесь до 50 °С, промывают осадок водой, спиртом, бензолом и сушат в вакуум-сушилке.	10–15	<50	1,56:1	–	[8]
Беркенгейм А.М.	В раствор, содержащий 4,5 г NaOH и 33 мл воды, вносят при температуре 28–30 °С и перемешивании 33 г трибромфенола. Добавляют к полученному раствору при той же температуре раствор, содержащий 72,5 г $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, 145 г глицерина и 145 мл воды. Создают нейтральную среду добавлением 12% раствора NaOH, нагревают реакционную смесь до 55–60 °С и перемешивают в течение 4 ч. Осадок промывают дистиллированной водой, спиртом, эфиром и сушат при 60 °С.	6	55–60	1,50:1	1,5:1	[148]
Халецкий А.М.	Получают раствор трибромфенолята натрия, добавляют к нему 10% раствор $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ в присутствии ацетата натрия.	–	–	1,50:1	1,5:1	[149]

Исследован процесс получения оксогидроксотрибромфенолята висмута в результате добавления к раствору трибромфенолята натрия ацетата натрия и раствора азотнокислого висмута при температуре 20–25 °С. Показано, что на начальной стадии рН реакционной смеси составляет 1,8–2,0. Согласно рентгенофазовому анализу (рис. 3.27, кривая 1), в эти условия образуется основной нитрат висмута состава $[\text{Bi}_6\text{O}_5(\text{OH})_3](\text{NO}_3)_5 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ [48]. При повышении рН смеси добавлением водного раствора гидроксида натрия до рН 3–6 при температуре процесса 25–30 °С образуется рентгеноаморфный основной нитрат висмута состава $[\text{Bi}_6\text{O}_6(\text{OH})_2](\text{NO}_3)_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (рис. 3.27, кривая 2), что согласуется с данными работ [66, 75, 86]. При повышении температуры до 95 °С, рН реакционной среды до 6,5–7,5 и времени перемешивания до 8 ч имеет место обмен нитрат-ионов на ионы трибромфенола с образованием оксогидроксотрибромфенолята висмута по реакции



Содержание висмута в данном соединении составляет 46,3%, брома – 35,3%, углерода – 10,4%, азота – 0,23%, водорода – 0,42%. Дифрактограмма продукта приведена на рис. 3.27, кривая 3.

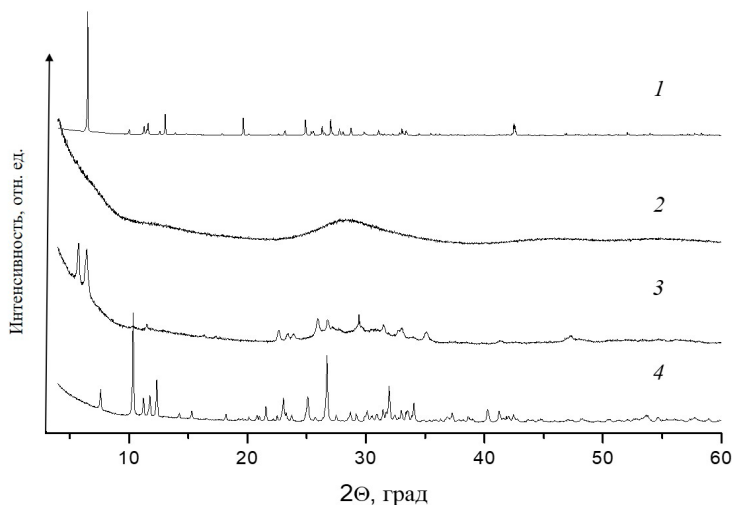


Рис. 3.27. Дифрактограммы соединений $[\text{Bi}_6\text{O}_5(\text{OH})_3](\text{NO}_3)_5 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (1), $[\text{Bi}_6\text{O}_6(\text{OH})_2](\text{NO}_3)_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (2), $[\text{Bi}_6\text{O}_6(\text{OH})_2](\text{C}_6\text{H}_2\text{Br}_3\text{O})_4$ (3) и $[\text{Bi}_6\text{O}_4(\text{OH})_4](\text{NO}_3)_6 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (4)

Практический интерес представляет также получение оксогидроксотрибромфенолята висмута при обратном порядке добавления реагентов. Так, при добавлении раствора трибромфенолята натрия к висмутсодержащему азотнокислому раствору, содержащему ацетат натрия, при перемешивании

и температуре процесса (25 ± 5) °С на начальной стадии при рН 0,2–0,8 образуется основной нитрат висмута состава $[\text{Bi}_6\text{O}_4(\text{OH})_4](\text{NO}_3)_6 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$. Дифрактограмма данного соединения приведена на рис. 3.27, кривая 4, и она совпадает с дифрактограммой, приведённой в работе [47]. При дальнейшем повышении рН добавлением раствора гидроксида натрия так же, как и в предыдущем случае, в области рН 1,0–2,8 имеет место образование соединения состава $[\text{Bi}_6\text{O}_5(\text{OH})_3](\text{NO}_3)_5 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, а при рН 3,0–7,0 образуется соединение состава $[\text{Bi}_6\text{O}_6(\text{OH})_2](\text{NO}_3)_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Таким образом, при получении оксогидроксотрибромфенолята висмута в обоих случаях на начальной стадии синтеза рН смеси равна 0,2–2,0, а её конечное значение не превышает 8,0. Последнее свидетельствует о том, что образование оксида висмута в данных условиях исключено. В работе [153] на основании данных рентгенофазового анализа установлено, что содержание оксида висмута в продукте не превышает 5%. Это согласуется с данными работы [67], в которой показано, что при взаимодействии основного нитрата висмута с раствором гидроксида натрия оксид висмута образуется лишь при рН 11,6–14.

Данные ДТА и термогравиметрического (ТГ, ДТГ) анализов свидетельствуют (рис. 3.28), что оксогидроксотрибромфенолят висмута стабилен до 200 °С, после чего начинается разложение органического аниона и поликатиона, сопровождающееся потерей массы, с последующим образованием оксобромида висмута состава BiOBr . При температуре выше 600 °С имеет место разложение оксобромида висмута по следующей схеме [154]:

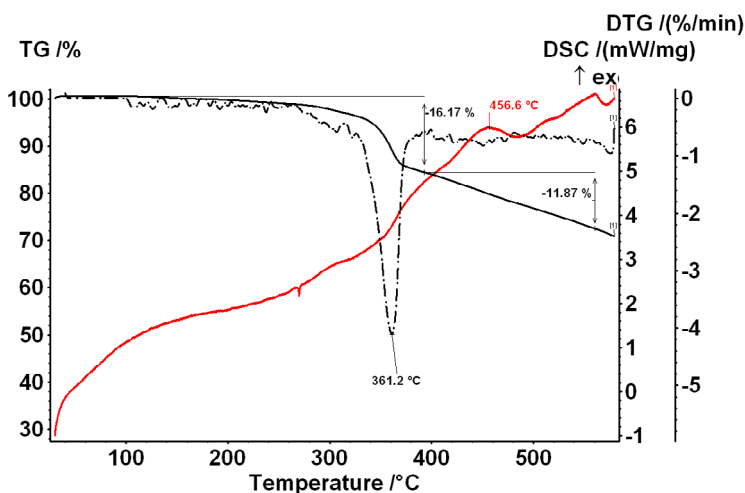


Рис. 3.28. ТГ/ДСК диаграммы образца оксогидроксотрибромфенолята висмута, полученного осаждением из азотнокислых растворов (окислительная атм, скорость нагрева 10 К/мин)

Морфологию полученного продукта исследовали с использованием электронной микроскопии. Установлено, что продукт, прошедший сушку в сушильной машине барабанного типа, представляет собой округлые агломераты размером порядка 10–20 мкм, состоящие из частиц неопределённой формы размером около 2 мкм (рис. 3.29, а). Образцы оксогидроксотрибромфенолята висмута, полученные в результате высушивания в сушильном шкафу (рис. 3.29, б), представляют собой спутанные волокнистые слои, состоящие из тонких нитей толщиной менее 1 мкм. Удельная поверхность оксогидроксотрибромфенолята висмута в первом случае равно 16,6 м²/г, а во втором 29,6 м²/г.

Промышленные испытания разработанного способа получения оксогидроксотрибромфенолята висмута проводили следующим образом: в реактор ёмкостью 600 л из коррозионностойкой стали заливали 41,0 л раствора азотнокислого висмута с концентрацией висмута 405 г/л, который получали в результате растворения висмута азотнокислого основного состава $[\text{Bi}_6\text{O}_5(\text{OH})_3](\text{NO}_3)_5 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ квалификации «хч» в азотной кислоте с концентрацией 7 моль/л. Затем при перемешивании и температуре 25–30 °С в реактор добавляли 3,4 л концентрированной уксусной кислоты, 18,2 л раствора гидроксида натрия с концентрацией 120 г/л для перевода уксусной кислоты в ацетат натрия и 46,7 л раствора трибромфенолята натрия, полученного в результате растворения 17,5 кг трибромфенола в водном растворе гидроксида натрия с концентрацией 60 г/л. Устанавливали рН реакционной смеси постепенным добавлением раствора гидроксида натрия до 6,5–7,5 в течение 2 ч при температуре 25–30 °С. Затем повышали постепенно температуру реакционной смеси до 90–95 °С, поддерживая рН на уровне 6,5–7,5 добавлением раствора гидроксида натрия и перемешивали смесь при данной температуре в течение 12 ч. Фильтровали осадок с использованием нутч-фильтра, промывали на фильтре водой, нагретой до 60–70 °С и сушили на противнях из коррозионностойкой стали при температуре 60–80 °С в течение 24 ч.

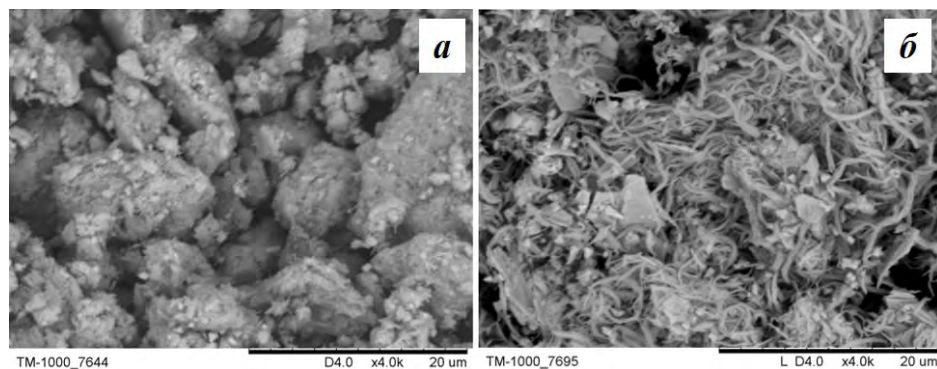


Рис. 3.29. Электронно-микроскопические снимки образцов оксогидроксотрибромфенолята висмута, высушенных в сушильной машине барабанного типа (а) и в сушильном шкафу (б)

В результате проведённых испытаний получен оксогидроксотрибромфенолят висмута, содержащий (в %): оксид висмута – 51,6, свинец – 0,0008, цинк – 0,0001, сурьма – < 0,0001, медь – 0,0003, серебро – 0,0003, мышьяк – < 0,0001, железо – 0,0005, теллур – < 0,0001.

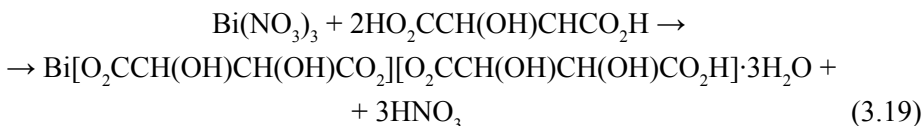
3.8. Тартраты висмута

Соединения висмута с винной кислотой используют в медицине при лечении инфекционных заболеваний, связанных со спирохетозом [4, 143]. Имеющиеся в литературе данные о составе соединений висмута с винной кислотой и их номенклатуре довольно противоречивы. Розенгейм и Фогельзанг [155] описали получение висмутовинной кислоты состава $C_4H_5O_7Bi \cdot nH_2O$, которой давали названия моновисмутовинная, диоксивисмутовинная, оксивисмутовинная или висмутилвинная кислоты и приписывали формулы, в состав которых входят одна или две свободные карбоксильные группы. Метод её получения, предложенный Пиконом [156], состоит в осаждении висмутовинной кислоты на холоде из раствора нитрата висмута в уксусной кислоте при добавлении к нему водного раствора винной кислоты. При взаимодействии висмутовинной кислоты с растворами аммиака, гидроксидами и ацетатами щелочных металлов образуются трёхкомпонентные комплексные соединения как не растворимые в воде, например, $C_4H_3O_6BiM$ ($M = K^+, Na^+, Li^+, NH_4^+$) [157], $[Bi(C_4H_4O_6)_2]NH_4 \cdot nH_2O$ [158], так и растворимые в ней – $C_4H_4O_7BiNa$ [157], $Na(BiO)_2C_4H_3O_6$ и $Na(BiO)_3C_4H_2O_6$ [159], $Bi(HC_4H_4O_6)_4^-$ и $[Bi(OH)_3C_4H_4O_6]^{-2}$ [160].

При взаимодействии растворов винной кислоты и ацетилированного дивисмутового тартрата получали безводную тартровисмутовинную кислоту состава $Bi(C_4H_4O_6)(C_4H_5O_6)$ [161]. Ранее её получали действием виннокаменной кислоты на гидроокись висмута [162], нитратотартрат висмута [155] или лактовисмутовую кислоту [163] (всегда с двумя или тремя молекулами кристаллизационной воды), а препарату давались названия «дитартрат висмута» или «дитартровисмутовая кислота».

Жирард [157] синтезировал тригидрат дитартрат висмута состава $[Bi(C_4H_4O_6)(C_4H_5O_6)] \cdot 3H_2O$ добавлением водного раствора винной кислоты к ацетатному раствору нитрата висмута или по реакции взаимодействия между оксидом висмута и винной кислотой. Херрманн [164] получал это соединение осаждением при добавлении раствора винной кислоты к уксуснокислому раствору висмута при 40 °С следующим образом: 4,85 г висмута нитрата пятиводного добавляли в смесь из 5 мл воды и 3 мл ледяной уксусной кислоты, нагревали смесь 10 минут с обратным холодильником. К полученному раствору добавляли при 40 °С раствор, содержащий 3,10 г винной кислоты в 5 мл воды. Образовавшийся аморфный осадок выдерживали в течение 5-ти дней, затем полученные кристаллы промывали ледяной водой, содержащей винную кислоту, спиртом, диэтиловым эфиром и

сушили. Тригидрат тартрата висмута представляет собой бесцветные игольчатые кристаллы. В данном соединении присутствуют два различных тартратных лиганда $[L-(+)\text{-тартрат}]^-$ и $[L-(+)\text{-тартрат}]^{2-}$. Это соединение синтезировали также по реакции взаимодействия пентагидрата нитрата висмута $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ с L-(+)-винной кислотой:



В работах Сагатиса [158] и Хермана [164] с соавторами исследованы структуры тартратных комплексов висмута составов $\text{NH}_4[\text{Bi}(\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_6)_2(\text{H}_2\text{O})] \cdot \text{H}_2\text{O}$ и $[\text{Bi}(\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_6)(\text{C}_4\text{H}_5\text{O}_6)] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ соответственно. Показано, что данные структуры содержат одинаковый асимметричный фрагмент, в котором два тартратных лиганда образуют хелатную связь с атомом висмута при помощи карбоксилатного и карбокси-донора. Атом висмута в этих соединениях связан с двумя дополнительными хелатными тартратными лигандами от асимметричных соседних фрагментов и атомом кислорода молекулы воды. Координационное число висмута в этих соединениях равно 9. Молекулы воды и ион аммония образуют межмолекулярные водородные связи.

Соединения висмута с винной кислотой получают обычно осаждением висмута из азотнокислых растворов добавлением растворов винной кислоты или её солей с щелочными металлами. Однако продукты осаждения чувствительны к условиям синтеза (рН среды, отношение тартрат-ионов к висмуту в водной фазе, температура и т.д.) и, как было показано в работах [157–159, 161, 165], в этих системах могут образовываться соединения различного состава.

Влияние концентрации тартрат-ионов, температуры и рН среды на степень осаждения висмута из азотнокислых растворов, а также на состав и чистоту продуктов, полученных при осаждении, исследовано в работе [166]. Показано (рис. 3.30), что при осаждении висмута из азотнокислых растворов винной кислотой с увеличением концентрации тартрат-ионов в растворе степень осаждения висмута при $(23 \pm 2)^\circ\text{C}$ сначала незначительно уменьшается, проходит через минимум при мольном отношении тартрат-ионов к висмуту, равном 0,5, а затем увеличивается и при n , равном 5, она составляет 98,8%. Повышение температуры процесса приводит к уменьшению степени осаждения висмута. При температуре $(60 \pm 3)^\circ\text{C}$ степень осаждения висмута остаётся постоянной и не зависит от концентрации винной кислоты до значения n , равного 3. Дальнейшее увеличение n ведёт к её росту, и при n , равном 5, R составляет 91,1%.

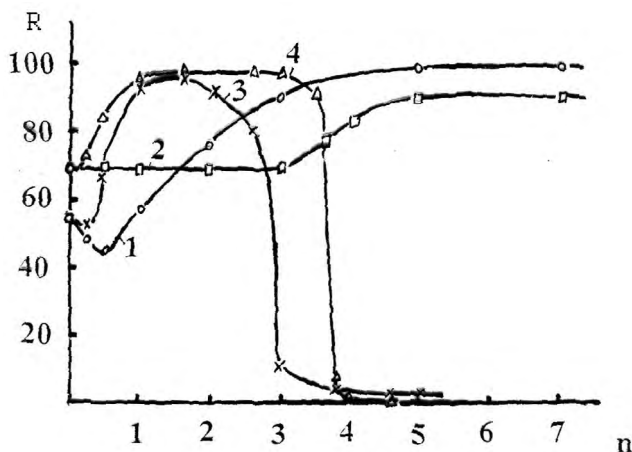


Рис. 3.30. Зависимость степени осаждения висмута R (%) от мольного отношения тарترات-ионов к висмуту в растворе (n) при добавлении к висмутосодержащему раствору винной кислоты (1, 2) и тартрата натрия (3, 4).
Температура процесса ($^{\circ}\text{C}$): 1, 3 – (23 ± 2) ; 2, 4 – (60 ± 3)

По данным рентгенофазового анализа в отсутствие тарترات-ионов в системе образуются основные нитраты висмута состава $[\text{Bi}_6\text{O}_4(\text{OH})_4](\text{NO}_3)_6 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (23°C) и $[\text{Bi}_6\text{O}_4(\text{OH})_4](\text{NO}_3)_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (60°C). Осадки, полученные при исходном мольном отношении тарترات-ионов и висмута в растворе меньше 1, являются рентгеноаморфными, и при этом висмут осаждается, по-видимому, в виде смеси основного нитрата и нитратотартрата. При n , равном 1, осаждается смешанный нитратно-тартратный комплекс состава $[\text{Bi}(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})_3][\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_6]$, о возможности образования которого сообщается в работе [167].

Осадки, полученные при $23, 60^{\circ}\text{C}$ и n , равных не менее 2 и 3, соответственно, представляют собой соединение состава $[\text{Bi}(\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_6)(\text{C}_4\text{H}_5\text{O}_6)] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, что подтверждается методами ДТА, ИК и химического анализа.

Исследования по осаждению висмута из азотнокислых растворов тартратом натрия показали (рис. 3.30, кривые 3, 4), что при увеличении концентрации тарترات-ионов в растворе степень осаждения висмута R сначала возрастает и проходит через максимум при мольном отношении тарترات-ионов к висмуту, равном 1,6 ($R = 98\%$), а затем резко уменьшается, что вызвано растворением осадка. Такой характер зависимости обусловлен способностью висмута образовывать с тартрат-ионами растворимые в воде комплексные соединения [160].

Электронно-микроскопические исследования полученных продуктов показали, что, в зависимости от условий синтеза, можно получить тартраты висмута с различной морфологией и удельной поверхностью. Так, нитратотартраты висмута, полученные при температурах процесса 23 и 60°C представляют собой достаточно крупные агрегаты кристаллов с размерами от 3 до

40 мкм с признаками блочного строения, состоящими из мелких игольчатых кристаллов (рис. 3.31, *а*). Тригидрат дитартрата висмута, полученный при 23 °С, представляет собой ориентированные сростки удлиненных призматических (почти игольчатых) кристаллов размером около 3–10 мкм (рис. 3.31, *б*), а размер кристаллов продукта, полученного при повышенной (60 °С) температуре процесса, составляет 20–60 мкм (рис. 3.31, *в*). При осаждении висмута из азотнокислых растворов раствором тартрата натрия получают рентгеноаморфный продукт, который представляет собой агрегаты кристаллов с размером 1–5 мкм, состоящие из аморфных частиц (рис. 3.31, *г*). При этом удельная поверхность тартратов, полученных при температурах 23 и 60 °С, соответственно, равна: для нитратотартрата – 0,8 и 0,7 м²/г; для дитартрата – 0,6 и 0,4 м²/г, а для натрийсодержащего тартрата – 1,5 и 1,1 м²/г.

При осаждении висмута из азотнокислых растворов раствором винной кислоты основные примесные металлы (свинец и серебро) осаждаются вместе с висмутом. В связи с этим с целью получения тригидрата дитартрата висмута высокой чистоты в работе [168] исследовано взаимодействие основного нитрата висмута с растворами винной кислоты.

Исследования по взаимодействию основного нитрата висмута с водными растворами винной кислоты показали (рис. 3.32), что с ростом концентрации винной кислоты в исследуемой системе наблюдается снижение мольного отношения нитрат-ионов к висмуту (кривые 1, 2), а отношение тартрат- и гидротартрат-ионов к висмуту в осадке возрастает (кривые 3, 4).

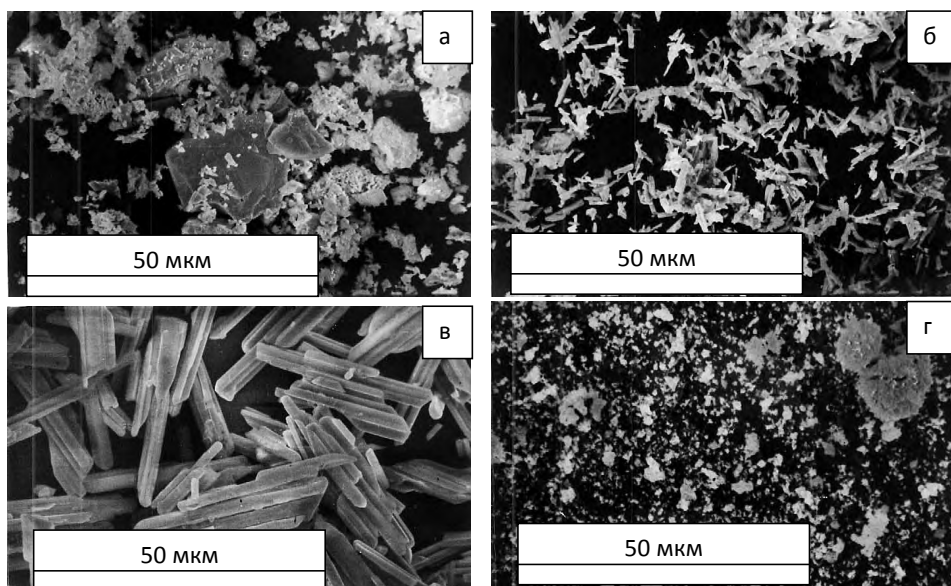


Рис. 3.31. Микрофотографии нитратотартрата (*а*), дитартрата (*б*, *в*) и натрийсодержащего тартрата (*г*) висмута, полученных при добавлении к раствору $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ винной кислоты (*а-в*) и тартрата натрия (*г*). Температура процесса (°С): *а*, *б*, *г* – (20 ± 2) ; *в* – (60 ± 3)

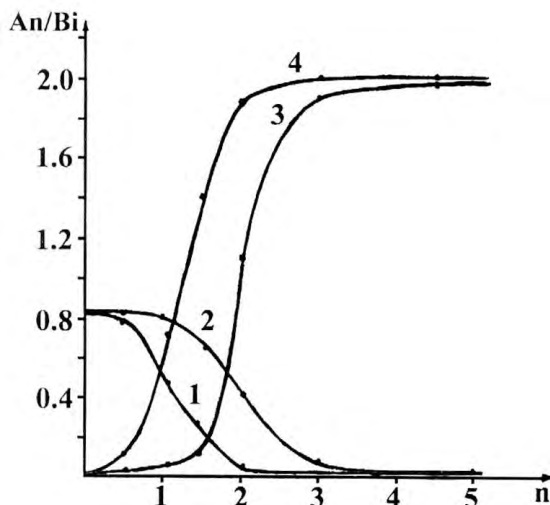
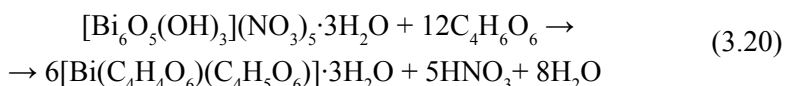


Рис. 3.32. Зависимость соотношения нитрат-ионов (1, 2), тартрат-ионов (3, 4) и висмута в осадке от величины n в системе.

Температура процесса, °C: (20 ± 3) (1, 4), (60 ± 5) (2, 3), время синтеза – 3 ч, n – мольное отношение тартрат- и гидротартрат-ионов к висмуту в растворе

Данные РФА, ДТА, ИК-спектроскопии и химического анализа подтверждают образование тригидрата дитартрата висмута состава $[\text{Bi}(\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_6)(\text{C}_4\text{H}_5\text{O}_6)] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ по реакции (3.20) и позволяют проследить постепенный переход исходного основного нитрата висмута в тартрат.



Анализ на содержание примесных металлов показал, что тартрат висмута, полученный по реакции взаимодействия между основным нитратом висмута и раствором винной кислоты, является высокочистым соединением и соответствует требованиям фармакопеи (табл. 3.8).

Табл. 3.8. Состав металла марки Ви1 и полученных основных тартратов висмута

Примесные металлы	Металл марки Ви 1 (%)	Дитартрат висмута, полученный осаждением из технического азотно-кислого раствора (%)	Дитартрат висмута, полученный по реакции: основной нитрат висмута – раствор винной кислоты (%)
Bi	$98,5 \pm 0,5$	$36,8 \pm 0,2$	$37,1 \pm 0,2$
Pb	$1,20 \pm 0,04$	$0,55 \pm 0,02$	$(2,0 \pm 0,1) \cdot 10^{-4}$
Cu	$(9,5 \pm 0,4) \cdot 10^{-3}$	$(2,5 \pm 0,1) \cdot 10^{-4}$	$(2,0 \pm 0,1) \cdot 10^{-6}$
Ag	$(5,6 \pm 0,2) \cdot 10^{-2}$	$(1,5 \pm 0,1) \cdot 10^{-2}$	$(3,0 \pm 0,1) \cdot 10^{-6}$

Примесные металлы	Металл марки Ви 1 (%)	Дитартрат висмута, полученный осаждением из технического азотнокислого раствора (%)	Дитартрат висмута, полученный по реакции: основной нитрат висмута – раствор винной кислоты (%)
Fe	$(6,2 \pm 0,3) \cdot 10^{-3}$	$(1,0 \pm 0,1) \cdot 10^{-3}$	$(1,0 \pm 0,1) \cdot 10^{-4}$
Zn	$(6,4 \pm 0,3) \cdot 10^{-4}$	$(2,5 \pm 0,1) \cdot 10^{-4}$	$(1,3 \pm 0,1) \cdot 10^{-5}$

Электронно-микроскопические исследования показали, что обработка основного нитрата висмута (рис. 3.33, *а*) раствором винной кислоты при $n = 3$ и температуре 20 и 60 °С (рис. 3.33, *б*, *в*) приводит к расщеплению кристаллов на составляющие блоки и диспергацию этих блоков. При этом имеет место перекристаллизация продукта с образованием дитартрата висмута, представляющего собой ориентированные сростки удлиненных призматических (почти игольчатых) кристаллов, размер которых зависит от температуры процесса. Так, при 20 °С размер единичного кристалла составляет 10–20 мкм, а удельная поверхность продукта – 0,80 м²/г. Размер кристаллов продукта, полученного при температуре 60 °С, составляет 20–60 мкм, а удельная поверхность равна 0,17 м²/г.

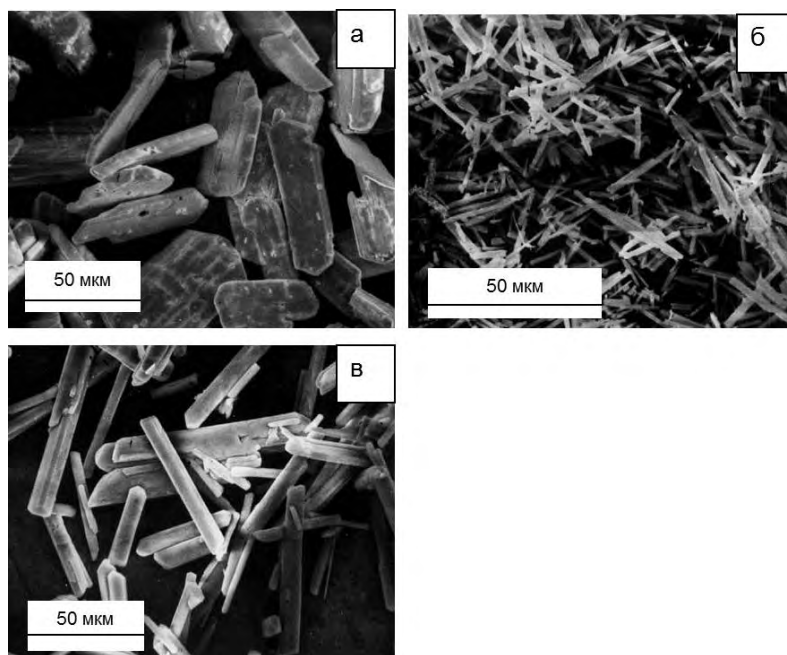


Рис. 3.33. Микрофотографии основного нитрата висмута $[\text{Bi}_6\text{O}_5(\text{OH})_3](\text{NO}_3)_5 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (*а*) и дитартрата висмута (*б*, *в*), полученного при обработке растворами винной кислоты. Температура процесса (°С): (20±2) (*б*), (60±3) (*в*), время синтеза – 3 ч

Лекарственный препарат Бисмоверол представляет собой согласно монографии Машковского [4] взвесь (7%) основной висмутовой соли моновисмутвинной кислоты в персиковом или оливковом масле. В 1 мл взвеси содержится около 0,05 г висмута. Данный препарат впервые синтезирован В.А. Измаильским [169], а его получение проводят следующим образом. Растворяют 168 в. ч. винной кислоты в воде и при перемешивании на холоде добавляют 482 ч. кристаллического нитрата висмута, в результате чего получают висмут-нитрат-тарtrat. Осадок промывают 5–10 раз водой при перемешивании до полного отщепления нитрат-ионов.

Процесс получения Бисмоверола, разработанный Кирхгофом с сотрудниками, состоит из трёх стадий: получение оксида висмута, растворение оксида висмута и получение Бисмоверола [170]. На первой стадии 366 г (1,2 моля) висмута нитрата основного при комнатной температуре и перемешивании обрабатывают 1,5 л 5% раствора гидроксида натрия в течение 1–1,5 ч. Осадок отфильтровывают и промывают водой от нитратов. На второй стадии приготовленную смесь, содержащую 150 г (1,67 моля) молочной кислоты, 420 г (7 молей) уксусной кислоты и воду, общим объёмом 1,780 л при температуре 35–40 °С вносят полученный оксид висмута, проводят его растворение и фильтруют полученный раствор. На третьей стадии добавляют в висмутсодержащий раствор при перемешивании и температуре 50–60 °С раствор виннокаменной кислоты с расчётом, чтобы на 1 моль оксида висмута приходилось 0,8 моль виннокаменной кислоты и перемешивают смесь 3 ч при температуре 80 °С. Осадок фильтруют, промывают водой 2–3 раза при комнатной температуре, спиртом и сушат при 80–90 °С.

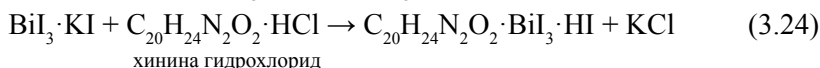
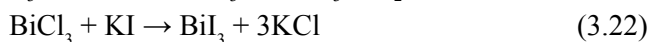
Имеющиеся в литературе данные по составу препарата Бисмоверол противоречивы. Так, в работе Измаильского препарату приписан состав $\text{Bi}(\text{OH})_2\text{Bi}(\text{OH})(\text{C}_4\text{H}_3\text{O}_6)$, а продукту, полученному Кирхгофом, – $(\text{BiOH})_2(\text{C}_4\text{H}_2\text{O}_6)$ [171]. В работе [172] на основании данных физико-химического анализа показано, что продукт, полученный по методике синтеза Измаильского, представляет собой средний тарtrat висмута состава $\text{BiC}_4\text{H}_3\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$, а продукт, полученный в результате осаждения из молочно-уксуснокислого раствора по методике Кирхгофа, представляет собой смесь среднего тарtrата висмута состава $\text{BiC}_4\text{H}_3\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$ и основного ацетата висмута $\text{BiOC}_2\text{H}_3\text{O}_2$. В своём ответе Измаильскому Кирхгоф отмечает [173], что препарат, полученный по разработанному им способу, легко растворим в щелочах. Однако из работы Туркевича [161], посвящённой исследованию растворимости тарtrатов висмута в щелочах и аммиаке следует, что Бисмоверол не растворим в 10% растворе гидроксида натрия и 25% водном растворе аммиака.

3.9. Бийохинол

Бийохинол, как Бисмоверол, используют в медицине при лечении инфекционных заболеваний, связанных со спирохетозом. Согласно монографии

Машковского [4], бийохинол представляет собой взвесь 8% йодвисмутата хирина в нейтрализованном персиковом масле и содержит 23,5–25% висмута, 56,5–58% йода и 17,8–18,4% хирина. Из монографии Халецкого следует, что бийохинол представляет собой 8% взвесь йодвисмутата хирина в нейтрализованном персиковом масле, но содержит 20% висмута, 50% йода и 30% хирина [149].

Для получения препарата основной нитрат висмута растворяют в хлороводородной кислоте и добавляют туда калия йодид, пока образовавшийся осадок BiI_3 не растворится. К полученному раствору прибавляют раствор хирина гидрохлорида в хлороводородной кислоте, образовавшийся осадок отделяют центрифугированием, а затем промывают спиртом и водой. Химический процесс, связанный с получением бийохинола, можно представить следующими реакциями:



Масляную взвесь готовят смешиванием высушенного препарата с нейтрализованным персиковым маслом. Препарат после взбалтывания представляет собой взвесь кирпично-красного цвета, из которой при хранении оседает порошок того же цвета. Бийохинол выпускал ранее Курский химико-фармацевтический завод по ФС 42-838-73.

Бийохинол применяют внутримышечно при всех формах кожного, висцерального и нервного сифилиса, а также при кожной волчанке. Перед употреблением флакон с бийохинолом подогревают в сосуде с горячей водой и энергично взбалтывают для получения равномерной смеси (для лучшего и равномерного распределения йодвисмутата хирина при взбалтывании во флаконы помещают несколько стеклянных шариков).

Согласно патенту, разработанному Зильбербергом [174], для приготовления висмутового препарата хирина 1,3 кг $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ растворяют при перемешивании в 1,8 кг 80% уксусной кислоте. Полученный раствор приливают к раствору, содержащему 3,6 л воды и 2,4 кг йодида калия, фильтруют полученный раствор йодистого висмута и приливают к нему раствор хирина, полученный в результате растворения 1 кг хлористоводородного хирина в смеси 1,5 л воды и 700 мл 80% уксусной кислоты, до полного осаждения висмута. Полученный препарат фильтруют, промывают водой, спиртом и сушат.

3.10. Карбонаты висмута

В фармакопеех США, Европы и Великобритании, в отличие от фармакопеи России, зарегистрирован Bismuth subcarbonate (Висмута субкарбонат или основной карбонат висмута). Основной карбонат висмута состава $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ предложено использовать в качестве фармакопейного препарата, который проявляет антибактериальные свойства в отношении бактерии *Helicobacter pylori* (*H. Pylori*) и оказывает гастропатогенное действие [6, 143, 175].

Для наиболее эффективного лечения от инфекции *H. Pylori* были проведены исследования ингибирующей активности образцов $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ различной морфологии [175–178]. Авторами работы [175] исследованы ингибирующие свойства нанотрубок $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$, результаты которых приведены в главе 1 (рис. 1.13). Данные были получены по стандартной методике путём измерения значений оптической плотности раствора. Показано, что в результате 3-х дней инкубации с использованием нанотрубок $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ при содержании твёрдого вещества 80, 20 и 10 мг/мл рост бактерий подавляется более чем на 80, 68 и 50% соответственно. Для сравнения в тех же условиях были исследованы наночастицы клинически используемого противоязвенного препарата – коллоидного висмута субцитрата и оксида висмута моноклинной модификации, которые показали меньшие значения активности. С целью практического применения в медицине авторы работы предлагают использовать висмутсодержащие нанотрубки в качестве капсул, наполненных другой лекарственной субстанцией для комплексного лечения различных заболеваний.

Известно, что при взаимодействии карбонатов калия, натрия или аммония с растворами солей висмута при $\text{pH} \geq 7$ образуется основной карбонат висмута, состав которого, как сообщают авторы, зависит от концентрации реагентов и температуры [17, 22]. Состав осадков представляют обычно в виде $(\text{BiO})_2\text{CO}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$, где n равно 0,5 или 1 [17]. Однако Фрондел ещё в 1943 г. пришёл к выводу, что единственным устойчивым твёрдым карбонатом в системе $\text{Bi}_2\text{O}_3\text{--CO}_2\text{--H}_2\text{O}$ является соединение состава $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$, а имеющиеся в литературе данные о присутствии воды в составе основного карбоната висмута необоснованы [179].

В результате исследования системы $\text{Bi}_2\text{O}_3\text{--CO}_2\text{--H}_2\text{O--KOH}$ Тейлор, Сандер и Лопата [180] пришли к выводу о существовании в ней только двух основных карбонатов – $(\text{BiO})_4(\text{OH})_2\text{CO}_3$ и $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$. Установлено, что основной карбонат состава $(\text{BiO})_4(\text{OH})_2\text{CO}_3$ имеет узкую область существования, и граница его превращения в основной карбонат состава $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ лежит в области $0,05 < \text{KOH} < 0,3$ моль/л и $0,1$ моль/л K_2CO_3 .

Основной карбонат висмута имеет слоистую кристаллическую структуру и обладает орторомбической сингонией с пространственной группой

симметрии $I\bar{m}2$ [181]. Расположение слоёв в структуре $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ представлено в главе I на рис. 1.12, а гидроксокарбоната висмута – в работе [180]. Основной карбонат висмута можно получать непосредственным осаждением висмута при $\text{pH} \geq 8$ добавлением висмутсодержащих азотнокислых или солянокислых растворов к растворам карбонатов натрия или аммония. Однако при этом совместно с висмутом практически полностью осаждаются и такие основные примесные металлы, как свинец и серебро. В связи с этим для получения основного карбоната висмута высокой чистоты необходима предварительная его очистка от примесных металлов. В работе [182] проведено сравнение способов получения основного карбоната висмута высокой чистоты его осаждением из азотнокислых растворов, в результате добавления к ним растворов карбоната аммония и при обратном порядке добавления реагентов, а также по реакции взаимодействия твёрдого основного нитрата висмута с раствором карбоната аммония.

В работе [43] показано, что при осаждении висмута из азотнокислых растворов для получения основного нитрата висмута высокой чистоты целесообразно проводить осаждение висмута при температуре не ниже $50\text{ }^\circ\text{C}$ и при $\text{pH} \sim 0,9$, однократно промывать азотнокислым раствором при $\text{pH} \sim 1$ и двукратно промывать водой. Проведённые исследования свидетельствуют, что, в случае проведения процесса при температуре $(22 \pm 2)\text{ }^\circ\text{C}$, полученный основной нитрат висмута, согласно данным РФА, имеет состав $[\text{Bi}_6\text{O}_5(\text{OH})_3](\text{NO}_3)_5 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ и представляет собой удлинённые плоскопризматические кристаллы с размерами в базисной плоскости 10–30 мкм и толщиной порядка 1–3 мкм (рис. 3.34, а). При обработке этого основного нитрата висмута раствором карбоната аммония при $\text{pH} \geq 8$ имеет место замещение нитрат-ионов на карбонат-ионы с образованием основного карбоната состава $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$. При этом крупные кристаллы продукта имеют тот же призматический облик, что и кристаллы исходного основного нитрата висмута. Однако, теперь это не ориентированные сростки плоскопризматических блоков, а объёмная организация сростков пластинчатых кристаллов (рис. 3.34, б). Удельная поверхность продукта составляет при этом $3,1\text{ м}^2/\text{г}$.

При повышении температуры процесса до $(60 \pm 10)\text{ }^\circ\text{C}$ и $\text{pH} \sim 0,9$ висмут осаждается из азотнокислых растворов в виде хорошо окристаллизованного основного нитрата состава $[\text{Bi}_6\text{O}_4(\text{OH})_4](\text{NO}_3)_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$. Как следует из данных электронной микроскопии (рис. 3.34, в), это соединение представляет собой сростки короткопризматических кристаллов с наибольшим размером единичного кристалла в базисной плоскости 2–10 мкм и толщиной 2–5 мкм. При этом объём полученного осадка в 2–3 раза меньше, чем в случае проведения процесса при $(22 \pm 2)\text{ }^\circ\text{C}$, а отстаивание растворов и их фильтрация протекают в 5–6 раз быстрее. Однако на стадии промывки осадка сначала азотнокислым раствором с $\text{pH} \sim 1$, а затем два раза водой при температуре

60 °С с последующей обработкой осадка раствором карбоната аммония при той же температуре имеет место перекристаллизация продукта в основной карбонат висмута. Как и в первом случае, он представляет собой крупные кристаллы (рис. 3.34, *з*), а его удельная поверхность равна 4,2 м²/г.

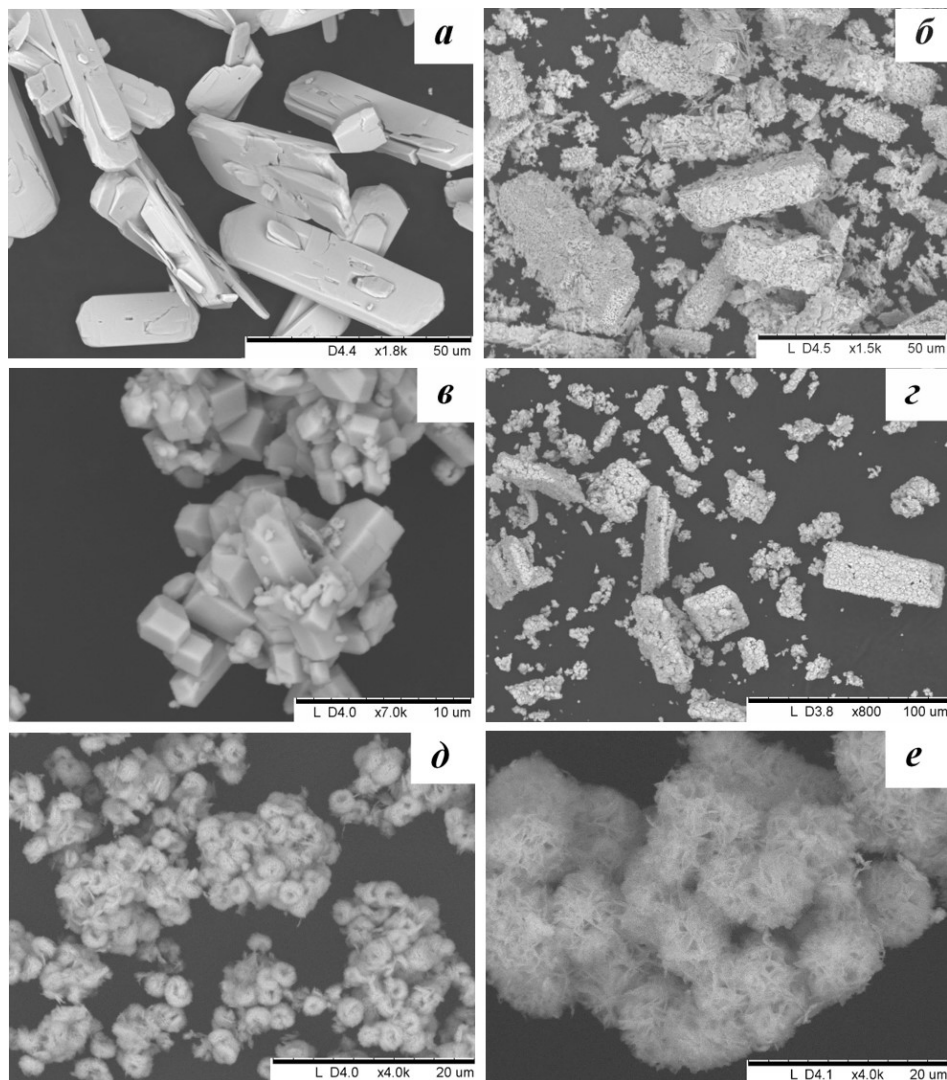


Рис. 3.34. Микрофотографии образцов основных нитратов висмута составов $[\text{Bi}_6\text{O}_5(\text{OH})_3](\text{NO}_3)_5 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (*а*) и $[\text{Bi}_6\text{O}_4(\text{OH})_4](\text{NO}_3)_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (*г*), а также основных карбонатов висмута, полученных при их обработке растворами карбоната аммония (*б*, *з*, *д*) и при добавлении азотнокислого висмута в раствор карбоната аммония (*е*)

С целью получения основного карбоната висмута с высокой удельной поверхностью исследован процесс обработки основного нитрата висмута со-

става $[\text{Bi}_6\text{O}_4(\text{OH})_4](\text{NO}_3)_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$, полученного в результате осаждения висмута при температуре $60\text{ }^\circ\text{C}$ и pH 0,9 с последующей его однократной промывкой азотнокислым раствором с pH 1, раствором карбоната аммония. Как видно из рис. 3.35, *д*, основной карбонат висмута представляет собой агрегаты размером до 10 мкм, состоящие из сферических частиц размером около 1–3 мкм, которые в свою очередь состоят из тонких пластинчатых кристаллов. Удельная поверхность основного карбоната висмута в данном случае составляет $8,6\text{ м}^2/\text{г}$. Следует отметить, что основной карбонат висмута с удельной поверхностью 12–16 $\text{м}^2/\text{г}$ может быть получен в результате добавления азотнокислого раствора висмута в раствор карбоната аммония при pH 8–9 и температуре процесса $(22 \pm 2)\text{ }^\circ\text{C}$. Основной карбонат висмута, как и в предыдущем случае, представляет собой сферические частицы размером 5–10 мкм, состоящие из тонких пластинчатых кристаллов (рис. 3.35, *е*). Однако в данном случае необходимо использовать растворы нитрата висмута, предварительно очищенные от примесных металлов.

В работе [182] для получения мелкокристаллического основного карбоната висмута висмутсодержащий раствор (410 г/л висмута, 140 г/л свободной азотной кислоты) разбавляли (1 : 1) дистиллированной водой и добавляли к нему при перемешивании раствор карбоната аммония с концентрацией 2,5 моль/л при температуре процесса $60\text{ }^\circ\text{C}$. Промывали осадок однократно азотнокислым раствором при pH 1 при температуре $60\text{ }^\circ\text{C}$, а затем обрабатывали раствором карбоната аммония при pH 8 и температуре $22\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 2-х ч. Основной карбонат висмута промывали двукратно водой и сушили при $70\text{ }^\circ\text{C}$. Полученный в результате испытаний основной карбонат висмута содержал (в %): 81,9 висмута, $9 \cdot 10^{-5}$ свинца, $2 \cdot 10^{-5}$ серебра, $2 \cdot 10^{-5}$ меди, $3 \cdot 10^{-5}$ железа, $< 5 \cdot 10^{-4}$ мышьяка, $< 3 \cdot 10^{-5}$ кадмия, $4 \cdot 10^{-5}$ цинка, 0,036 нитрат-ионов, что соответствует требованиям USP для основного карбоната висмута фармакопейного. Удельная поверхность продукта составляла $8,4\text{ м}^2/\text{г}$.

3.11. Бензоаты висмута

Бензоат висмута, так же, как и другие соли висмута, проявляет противомикробное анальгезирующее действие на лимфатическую ткань и слизистые оболочки [183, 184]. В литературе описаны несколько различных способов получения соединений висмута с бензойной кислотой, а также представлены их составы. Так, при кипячении в течение 6 часов смеси из 9,4 г оксида висмута Bi_2O_3 и 9,4 г бензойной кислоты с добавлением воды, получено вещество белого цвета, состав которого авторы представили как $(\text{C}_7\text{H}_5\text{O}_2)_6\text{Bi}_4\text{O}_3$ [130]. Средний $(\text{C}_7\text{H}_5\text{OO})_3\text{Bi}$ и основной бензоаты висмута $\text{C}_7\text{H}_5\text{OOBi}(\text{OH})_2$ были получены тем же самым методом [129]. Для получения среднего бензоата висмута предложено два метода: взаимодействие

висмутсодержащего азотнокислого раствора с бензоатом натрия или взаимодействии гидроксида висмута с бензойной кислотой [7]. При обработке среднего бензоата висмута спиртом удаляется избыток бензойной кислоты и образуется суббензоат висмута [7].

В работе [185] предложен метод трансэтерификации для получения различных триэфиров висмута, основанный на взаимодействии триацетата висмута с соответствующей органической кислотой в толуоле, по реакции:



Трибензоат висмута в этом случае получается с 95%-ным выходом. Более детально процесс получения бензоата висмута из его триацетата описан в работе [184].

Структурные исследования трибензоата висмута, полученного в результате обменной реакции между триацетатом висмута и бензойной кислотой в толуоле выполнены в работе [186]. Авторами показано, что трибензоат висмута представляет собой структуру, которая относится к моноклинной сингонии, $P2_1/m$, $a = 7.858(3)$, $b = 14.442(2)$, $c = 16.807(3)$ Å, $\beta = 92.26(2)^\circ$, $V = 1906(1)$ Å³, $Z = 4$. Структура состоит из полимерных цепей, в которых каждый атом висмута номинально девятикоординирован с различными длинами связей Bi–O.

Основным способом получения соединений висмута, как с органическими, так и с неорганическими анионами, является гидролитическое осаждение. Для исследования составов соединений висмута, полученных этим методом, целесообразно применять хлорнокислые растворы, в которых висмут не образует комплексов с перхлорат-ионами. Практический интерес также представляет исследование процесса осаждения трибензоата висмута непосредственно из азотнокислых растворов производства его соединений.

В работе [187] исследовано влияние концентрации бензоат-ионов, температуры процесса и pH среды на степень осаждения висмута из хлорно- и азотнокислых растворов и состав образующихся соединений. Показано, что с увеличением количества бензоат-ионов и температуры степень осаждения висмута (R) возрастает (рис. 3.35, кривые 1–3). Согласно данным химического анализа, при температуре 25 и 70 °С количественное извлечение висмута из раствора в осадок достигается при n , равном 1,0–1,5 (рис. 3.35, кривые 2 и 3). Показано также, что в исследованной области мольных отношений бензоат-ионов к висмуту в растворе (n) 0,25–4,0 (pH растворов возрастает от 1,2 до 6,1) осаждается оксид-бензоат висмута состава $\text{BiOC}_7\text{H}_5\text{O}_2$.

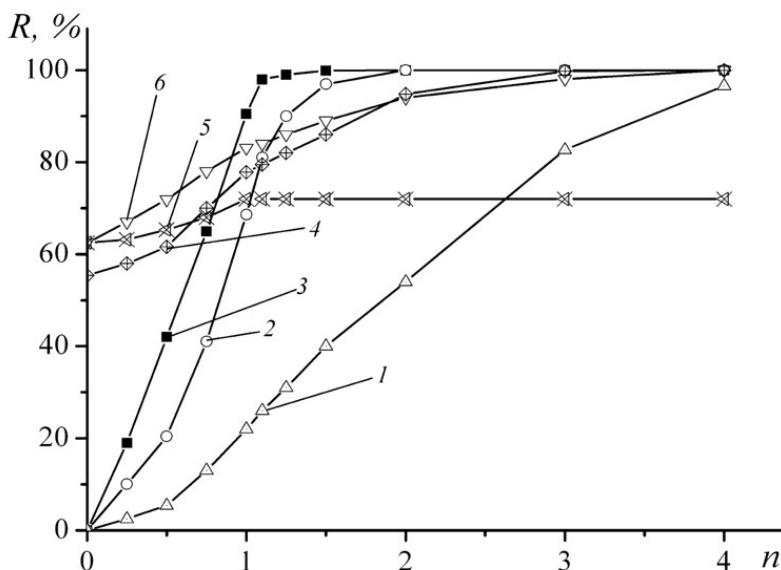


Рис. 3.35. Зависимость степени осаждения R (%) висмута(III) от мольного отношения бензоат-ионов к висмуту n в растворах HClO_4 (1–3), HNO_3 (4–6) при добавлении бензоата натрия (2–4, 6) и бензойной кислоты (1, 5). Температура ($^{\circ}\text{C}$): 2, 4 – 25, 1, 3, 5, 6 – 70

При осаждении висмута из хлорнокислых растворов бензойной кислотой при 70°C количественное извлечение висмута из раствора достигается при n , равном 4 (рис. 3.35, кривая 1). Полученные осадки при изменении n от 0,25 до 4,0 являются трибензоатом висмута состава $\text{Bi}(\text{C}_7\text{H}_5\text{O}_2)_3$. При добавлении азотнокислого раствора висмута к раствору бензойной кислоты, нагретому до 70°C (рис. 3.35, кривая 5), начиная с n 1,0, степень осаждения висмута не превышает 72,0%, кислотность раствора составляет 0,41 моль/л, и при дальнейшем увеличении n они практически не меняются. Согласно данным РФА, при $n = 3,0$ продуктом осаждения является смесь, состоящая из $\text{Bi}(\text{C}_7\text{H}_5\text{O}_2)_3$, бензойной кислоты и основного нитрата висмута состава $[\text{Bi}_6\text{O}_4(\text{OH})_4](\text{NO}_3)_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$.

При добавлении азотнокислого раствора висмута к раствору бензоата натрия при температуре 25 и 70°C с увеличением мольного отношения бензоат-ионов к висмуту возрастает и степень осаждения висмута (рис. 3.35, кривые 4 и 6). При 25°C и $n = 3,0$ степень осаждения висмута составляет 99,8%. Согласно данным РФА, продуктом осаждения является смесь, состоящая из бензойной кислоты, $\text{Bi}(\text{C}_7\text{H}_5\text{O}_2)_3$ и основного нитрата висмута состава $[\text{Bi}_6\text{O}_5(\text{OH})_3](\text{NO}_3)_5 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$. При температуре 70°C и n , равном 3,0, степень осаждения висмута составляет 98,1%, кислотность раствора – 0,15 моль/л, а продукт осаждения, по данным РФА, представляет собой трибензоат висмута состава $\text{Bi}(\text{C}_7\text{H}_5\text{O}_2)_3$. Рентгеноструктурные исследования,

проведённые в работе [188], показали, что структура полученного трибензоата висмута относится к тригональной сингонии. Параметры элементарной ячейки трибензоата висмута $a = b = 19,5608(19)$, $c = 4,0967(5)$ Å, $V = 1357,49$ Å³, $Z = 3$, пр. гр. $R\bar{3}$. Молекулы трибензоата висмута упакованы параллельно 001. Каждый атом висмута связан с тремя бензоатными лигандами, проявляющими хелатные функции, а также координирован тремя лигандами соседнего атома висмута, в результате чего координационным полиэдром атома висмута является трёхшапочная тригональная призма.

Согласно данным электронной микроскопии, образцы трибензоата висмута, полученного осаждением из хлорнокислых растворов при 70 °С при добавлении бензойной кислоты, представляют собой плоскопризматические удлинённые кристаллы шириной 2–10 и длиной 10–40 мкм (рис. 3.36, а). Трибензоат висмута также осаждается в виде удлинённо-призматических кристаллов длиной порядка 3–10 и шириной 1–3 мкм из азотнокислых растворов при добавлении к ним бензоата натрия при 70 °С (рис. 3.36, б). Образцы оксид-бензоата висмута, полученные осаждением из хлорнокислых растворов при добавлении к ним бензоата натрия при 25 °С, представляют собой агрегаты размером от 10 до 100 мкм (рис. 3.36, в), состоящие из тонкопластинчатых кристаллов, а при 70 °С они представляют собой агрегаты размером до 20 мкм, состоящие из тонкоигольчатых кристаллов длиной 1–2 и шириной порядка 0,1–0,2 мкм (рис. 3.36, г). При этом удельная поверхность образцов трибензоата висмута, осаждённых из хлорно- и азотнокислых растворов, составляет 0,75 и 2,44 м²/г соответственно.

Согласно данным ДТА и термогравиметрического (ТГ, ДТГ) анализа, термическое разложение бензоата висмута (рис. 3.38) на воздухе протекает через ряд последовательных эндо- и экзотермических стадий. Он начинается с плавления бензоата висмута при 293–295 °С [185] и частичной потери бензоатного лиганда (эндотермический эффект при 300 °С), в результате чего в качестве промежуточного продукта образуется оксид-бензоат висмута (рис. 3.37, а). Дальнейший процесс термического разложения оксид-бензоата висмута также сопровождается частичным удалением бензоат-ионов (эндотермический эффект при 360 °С), их разложением (экзотермический эффект при 500 °С) и образованием оксида висмута. Этим процессам на термограмме исходного оксид-бензоата висмута (рис. 3.37, б) соответствуют эндотермический эффект при 380 °С и экзотермический эффект при 480 °С. Из приведённых термограмм видно, что нагревание образцов в обоих случаях завершается образованием моноклинной α -модификации оксида висмута, которая при дальнейшем нагревании превращается в кубическую гранецентрированную высокотемпературную модификацию δ - Bi_2O_3 (эндотермический эффект при 720 °С), устойчивую до температуры плавления оксида 824 °С (эндоэффект в области 810–850 °С).

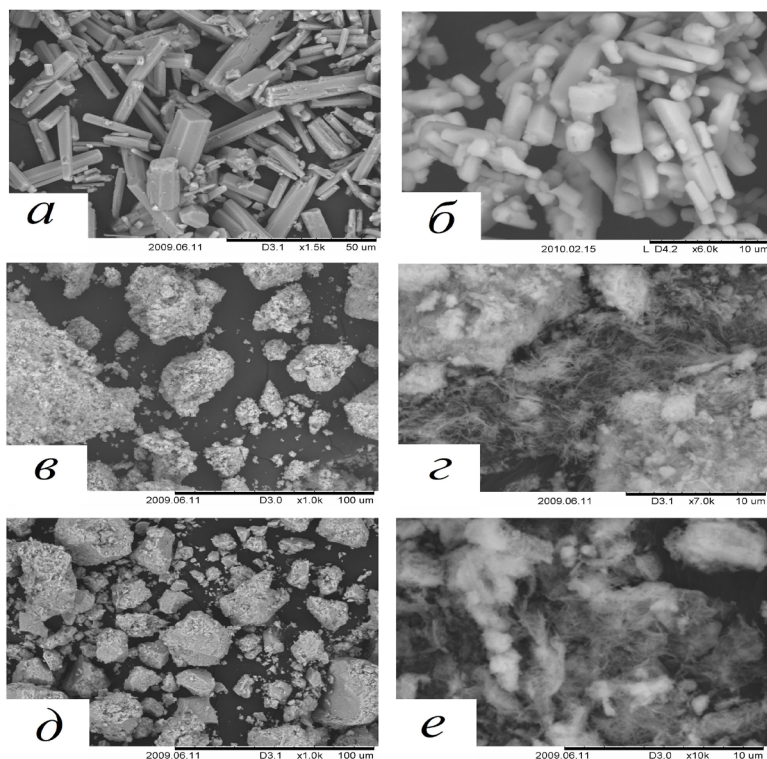


Рис. 3.36. Микрофотографии образцов трибензоата (*а*, *б*) и оксид-бензоата (*в*, *г*) висмута, полученных осаждением из хлорнокислых (*а*, *в*, *г*) и азотнокислых растворов (*б*) при добавлении к ним бензойной кислоты (*а*) и бензоата натрия (*б*, *в*, *г*). Т, (°С): *в* – 25, *а*, *б*, *г* – 70

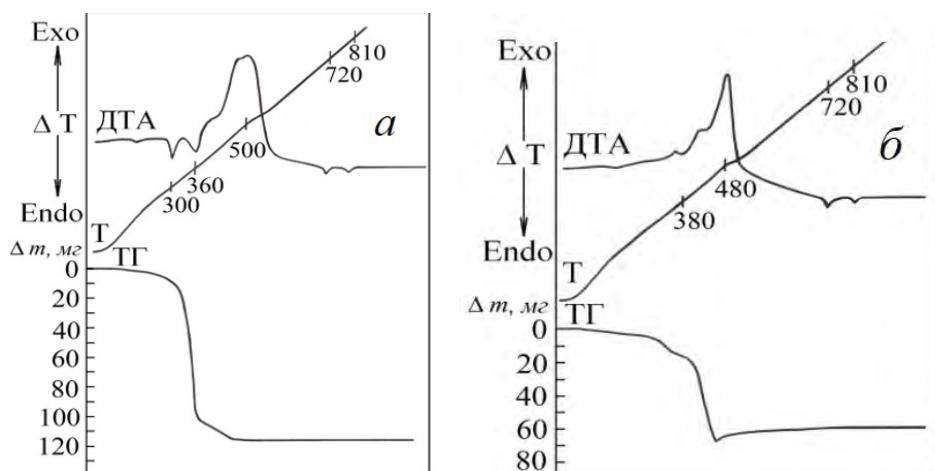


Рис. 3.37. Кривые термического анализа трибензоата (*а*) и оксид-бензоата висмута (*б*) на воздухе. Навески образцов 200 мг

В результате проведённых исследований в работе [187] предложена следующая схема получения трибензоата висмута. Металлический висмут (1 кг) состава (массовая доля, %): Bi – 99,99, Pb – $1,2 \cdot 10^{-3}$, Cu – $1,0 \cdot 10^{-4}$, Ag – $2,0 \cdot 10^{-5}$, Fe – $5,0 \cdot 10^{-4}$, Zn – $3,0 \cdot 10^{-4}$, Cd – $2,0 \cdot 10^{-5}$, предварительно переводили в оксид окислением его расплава кислородом воздуха, как указано в разделе 3.1, и растворяли в азотной кислоте. Полученный раствор с концентрацией висмута 420 г/л, свободной азотной кислоты 62 г/л добавляли к раствору бензоата натрия при мольном отношении бензоат-ионов к висмуту, равном 3,1, и температуре процесса 70 °С. Осадок дважды промывали раствором бензойной кислоты с концентрацией 0,1 моль/л, один раз дистиллированной водой и сушили при температуре 100 °С. Полученный трибензоат висмута имел следующий состав (массовая доля, %): Bi – 36,51, Pb – $5,0 \cdot 10^{-4}$, Cu – $2,0 \cdot 10^{-6}$, Ag – $3,0 \cdot 10^{-6}$, Fe – $1,0 \cdot 10^{-4}$, Zn – $3,0 \cdot 10^{-5}$, Cd – $6,0 \cdot 10^{-6}$. Выход висмута в конечный продукт составил 99,2%.

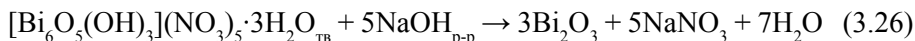
3.12. Основной сукцинат висмута

Основная висмутовая соль янтарной кислоты состава $C_2H_4(COOBiO)_2$ является лекарственной субстанцией препаратов Biquinol (Merck, Германия) и Pholcones (Cooper, Франция) и применяется для лечения ангин, ларингитов и фарингитов. Согласно французской фармакопее, субстанция имеет состав $C_4H_4Bi_2O_6$, представляет собой белый порошок не растворимый в воде и 96%-ном этиловом спирте, растворима в разбавленной соляной кислоте, а содержание висмута в ней составляет 72,2–75,8 масс. %. В России данная субстанция не зарегистрирована, так же как и препараты на её основе.

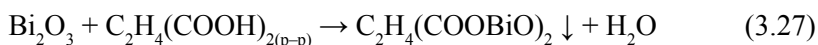
В работе [189] исследованы процессы взаимодействия основного нитрата висмута состава $[Bi_6O_5(OH)_3](NO_3)_5 \cdot 3H_2O$ и моноклинной модификации оксида висмута $\alpha-Bi_2O_3$ с раствором янтарной кислоты. Показано, что при обработке твёрдого основного нитрата висмута $[Bi_6O_5(OH)_3](NO_3)_5 \cdot 3H_2O$ раствором янтарной кислоты при мольном отношении сукцинат-ионов к висмуту 0,6–1,0 и температуре процесса 60–80 °С эффективного обмена нитрат-ионов на анионы янтарной кислоты не происходит. Согласно данным рентгенофазового анализа, образцы, полученные после обработки твёрдого $[Bi_6O_5(OH)_3](NO_3)_5 \cdot 3H_2O$ раствором янтарной кислоты в течение 1–3 ч представляют собой смесь основного сукцината висмута и исходного прекурсора. В связи с этим для получения основного сукцината висмута, не содержащего примесей основного нитрата висмута, рекомендовано использовать в качестве исходного соединения оксид висмута.

Процесс получения основного сукцината висмута при обработке образцов оксида висмута с различной химической предысторией растворами янтарной кислоты исследован в работе [190]. Показано, что наиболее технологичным способом для получения мелкокристаллического оксида висмута

является щелочное разложение основного нитрата висмута, которое проводят при температуре $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$ по реакции:



В этом случае оксид висмута после отделения от маточного раствора и промывки дистиллированной водой без высушивания может быть сразу использован в реакции обмена. Согласно данным рентгенофазового анализа образец, полученный в результате щелочной обработки соединения $[\text{Bi}_6\text{O}_5(\text{OH})_3](\text{NO}_3)_5 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, представляет собой монофазный $\alpha\text{-Bi}_2\text{O}_3$. Обработка $\alpha\text{-Bi}_2\text{O}_3$ раствором янтарной кислоты при мольном отношении сукцинат-ионов к висмуту 0,6–1,0 и температуре процесса 60–80 °C в течение 1 ч приводит к образованию основного сукцината висмута по реакции:



Данные рентгенофазового и химического анализов подтверждают образование соединения состава $\text{C}_2\text{H}_4(\text{COOBiO})_2$, которое является единственным продуктом реакции.

Согласно данным электронной микроскопии при обработке $[\text{Bi}_6\text{O}_5(\text{OH})_3](\text{NO}_3)_5 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ раствором едкого натра образуется мелкокристаллический порошок оксида висмута, который представляет собой рыхлые конгломераты, составленные из удлинённых плоскопризматических игольчатых кристаллов с преобладающим размером в базисной плоскости до 10 мкм и толщиной 0,5–1 мкм (рис. 3.38, а). В результате его обработки раствором янтарной кислоты получают основной сукцинат висмута, который представляет собой агрегаты из сферических частиц размером 5–20 мкм, состоящих из тонких игольчатых кристаллов размером не более 2–3 мкм (рис. 3.38, б).

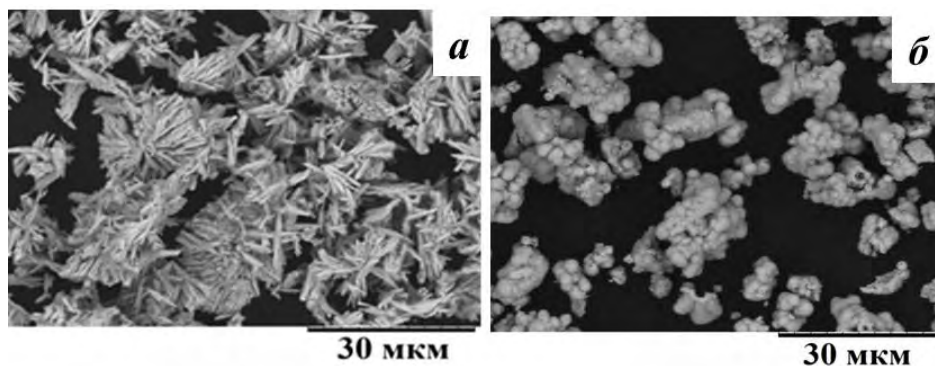


Рис. 3.38. Микрофотографии образцов $\alpha\text{-Bi}_2\text{O}_3$ (а), полученного в результате щелочной обработки $[\text{Bi}_6\text{O}_5(\text{OH})_3](\text{NO}_3)_5 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, и синтезированного из него основного сукцината висмута (б)

По данным термического анализа, представленным на рис. 3.39, процесс окислительного термоллиза $\text{C}_2\text{H}_4(\text{COOBiO})_2$ протекает в интервале темпера-

тур 275–310 °С и сопровождается экзоэффектом с максимумом при 305 °С, соответствующим разложению органической составляющей с образованием α - Bi_2O_3 . По данным масс-спектрометрии в газовой фазе регистрируется наличие углекислого газа ($m/z = 44$) и воды ($m/z = 18$).

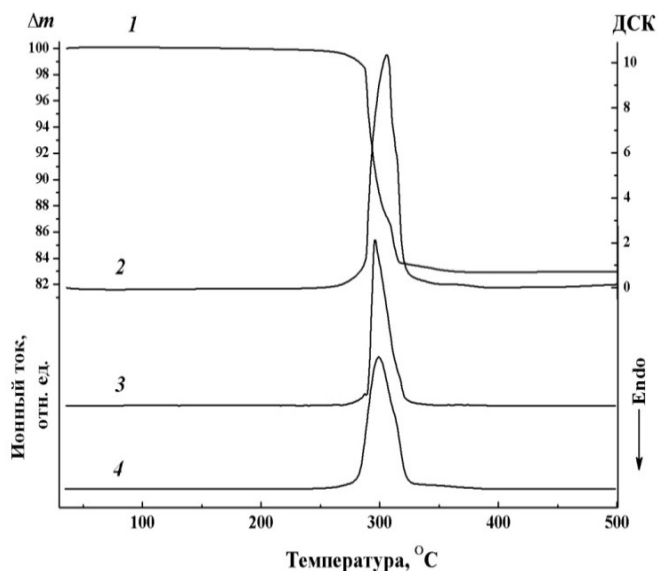


Рис. 3.39. Кривые ТГ (1), ДСК (2) и масс-спектры H_2O (3) и CO_2 (4) образца основного сукцината висмута состава $(\text{BiO})_2\text{C}_4\text{O}_4\text{H}_4$. Δm – потеря массы (%), ДСК – (мВатт·мг⁻¹)

По результатам проведённых исследований предложен следующий способ получения основного сукцината висмута: 1,0 кг металлического висмута марки Ви1, содержащего (в %): висмута – 98,3; свинца – 1,43; серебра – $5,6 \cdot 10^{-2}$; меди – $9,5 \cdot 10^{-3}$; железа – $6,2 \cdot 10^{-3}$; цинка – $6,4 \cdot 10^{-4}$; олова – $1,0 \cdot 10^{-3}$; сурьмы – $1,6 \cdot 10^{-3}$ растворяли при перемешивании в 2,5 л азотной кислоты с концентрацией 7,0 моль/л в течение 3 ч и получали 2,35 л раствора с концентрацией висмута 418 г/л. После фильтрации раствор разбавляли (1 : 1) дистиллированной водой, нагревали до температуры 70 °С, а затем добавлением к нему раствора карбоната аммония с концентрацией 2,5 моль/л доводили рН смеси до 1. Пульпу перемешивали 30 мин при температуре не ниже 60 °С и давали отстояться в течение 1 ч. Полученный осадок состава $[\text{Bi}_6\text{O}_4(\text{OH})_4](\text{NO}_3)_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$ отделяли от маточника декантацией и двукратно промывали 6,0 л дистиллированной воды при температуре (60 ± 2) °С. Промытый осадок висмута нитрата основного состава $[\text{Bi}_6\text{O}_5(\text{OH})_3](\text{NO}_3)_5 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ в количестве 1,38 кг обрабатывали при температуре (22 ± 2) °С 3,25 л раствора гидроксида натрия с концентрацией

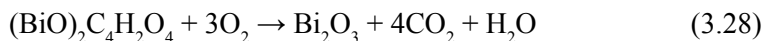
2 моль/л в течение 4 ч (мольное отношение гидроксида натрия к висмуту равно 1,4). После двукратной промывки в течение 30 мин 6,0 л дистиллированной воды, нагретой до 60 °С, осадок висмута оксида состава Bi_2O_3 (содержание нитрат-ионов – 0,14%) отфильтровывали и переводили в висмута сукцинат основной обработкой 10 л раствора янтарной кислоты с концентрацией 0,35 моль/л при перемешивании в течение 4 ч и температуре (70 ± 2) °С (мольное отношение янтарной кислоты к висмуту равно 0,75). Осадок висмута сукцината основного состава $(\text{BiO})_2\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ промывали двукратно 6,0 л дистиллированной воды при температуре (60 ± 2) °С в течение 30 мин, после чего сушили при температуре (100 ± 5) °С в течение 4 ч. В результате испытаний получено 1,30 кг висмута сукцината основного, содержащего (в %): висмута – 73,8; свинца – $1,0 \cdot 10^{-4}$; серебра – $5,0 \cdot 10^{-5}$; меди – $2,0 \cdot 10^{-4}$; железа – $5,0 \cdot 10^{-4}$; цинка – $8,0 \cdot 10^{-5}$; олова – $1,0 \cdot 10^{-4}$; сурьмы – $1,0 \cdot 10^{-4}$; нитрат-ионов – $< 0,02$. Прямое извлечение висмута в продукт из металлического висмута составило 97,6%.

3.13. Основной фумарат висмута

Производные фумаровой кислоты известны уже давно и используются для лечения псориаза и аутоиммунных заболеваний [191]. Соли фумаровой кислоты, такие, как фумарат магния, кальция, железа или натрия используются в качестве антигипоксического компонента инфузионных сред для поддержания и коррекции энергетического обмена в клетке, а также заместительной терапии для восстановления уровня недостающих микроэлементов в организме [192]. В связи с этим соль висмута с фумаровой кислотой наравне с солями других висмутсодержащих карбоновых кислот может рассматриваться в качестве потенциальной лекарственной субстанции.

В работе [193] исследованы состав, морфология и термические свойства продуктов осаждения висмута из хлорнокислых растворов при добавлении к ним растворов фумаровой кислоты и показано, что при этом образуется дважды депротонированная соль фумаровой кислоты состава $(\text{BiO})_2\text{C}_4\text{H}_2\text{O}_4$. Установлено, что с ростом концентрации фумаровой кислоты в растворе и температуры процесса степень осаждения висмута увеличивается, поэтому целесообразно проводить синтез основного фумарата висмута из хлорнокислых растворов при мольном отношении висмута к фумарат-ионам, равном 2, и температуре процесса 60 °С.

Термический анализ полученного соединения (рис. 3.40) в режиме линейного нагрева до температуры 450 °С в атмосфере Ar (80%)/ O_2 (20%) свидетельствует о его разложении до оксида висмута согласно уравнению:



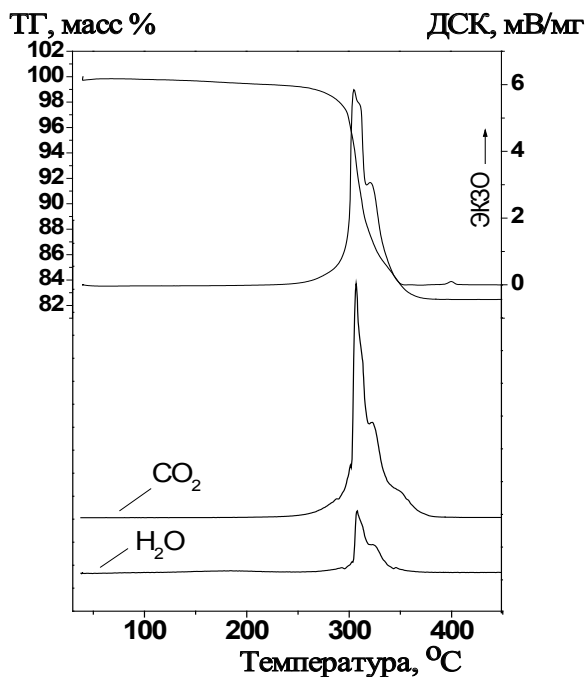


Рис. 3.40. Результаты синхронного термического анализа разложения основного фумарата висмута, масс-спектры выделения с $m/z = 18 \text{ H}_2\text{O}^+$, 44 CO_2

Согласно данным ДСК, разложение основного фумарата висмута проходит ступенчато в несколько стадий. При температуре 310°C $\beta\text{-Bi}_2\text{O}_3$ разлагается с экзоэффектом. Экзоэффект на кривой ДСК с максимумом при 405°C соответствует фазовому переходу из тетрагонального оксида β - в моноклинный оксид $\alpha\text{-Bi}_2\text{O}_3$. На масс-спектрах регистрируются ионные токи выделения воды и углекислого газа с несколькими максимумами, что указывает на образование промежуточных продуктов.

Образование твёрдых продуктов реакции разложения на воздухе подтверждается данными РФА. При разложении основного фумарата висмута при температуре 220°C образуются металлический висмут и $\beta\text{-Bi}_2\text{O}_3$ [194]. Образование металла связано с большим количеством пиролизического углерода, который отвечает за частично восстановительный характер пиролизных газов. При последующем увеличении температуры интенсивность рефлексов $\beta\text{-Bi}_2\text{O}_3$ и металлического висмута уменьшается, при этом происходит фазовый переход с образованием $\beta \rightarrow \alpha\text{-Bi}_2\text{O}_3$.

Электронно-микроскопические снимки свежесажденного из хлорнокислого раствора основного фумарата висмута свидетельствуют, что образец, полученный при температуре 23°C и промытый водой представляет собой микроструктуры в виде сферических частиц размером 10–15 мкм, состоящие из более мелких нанопластинок, а удельная поверхность

продукта при этом равна $8,7 \text{ м}^2/\text{г}$ (рис. 3.41, а). Образец, полученный при 60°C , представляет собой микроструктуры размером $2\text{--}4 \text{ мкм}$, состоящие из пластинок толщиной менее $0,1 \text{ мкм}$, а его удельная поверхность равна $9,9 \text{ м}^2/\text{г}$ (рис. 3.41, б, в).

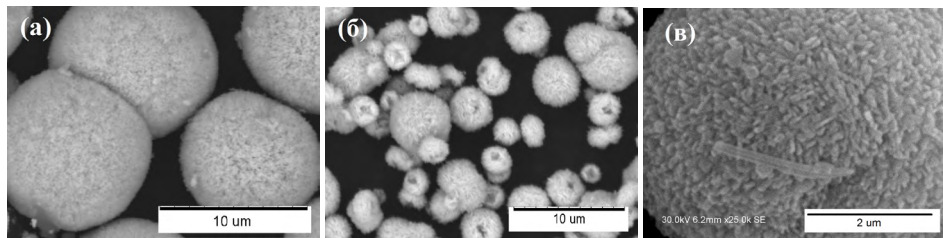


Рис. 3.41. Микрофотографии образцов основного фумарата висмута, полученных при $T = 23^\circ\text{C}$ (а, в) и при $T = 60^\circ\text{C}$ (б), промытых водой (60°C)

Разработан способ получения основного фумарата висмута из металлического висмута с его предварительной очисткой от примесных металлов осаждением из азотнокислых растворов в виде основного нитрата состава $\text{Bi}_6\text{O}_4(\text{OH})_4(\text{NO}_3)_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$, который сначала переводят в основной карбонат висмута, а затем – в основной фумарат в результате обработки фумаровой кислотой [195]. Способ состоит в следующем: $1,0 \text{ кг}$ металлического висмута марки Ви1, содержащего (%) $98,1$ висмута; $1,2$ свинца; $1,4 \cdot 10^{-4}$ цинка; $2,8 \cdot 10^{-3}$ железа; $8,2 \cdot 10^{-4}$ сурьмы; $1,2 \cdot 10^{-3}$ меди; $1,2 \cdot 10^{-1}$ серебра; менее $1 \cdot 10^{-4}$ мышьяка; $1 \cdot 10^{-5}$ кадмия и менее $1 \cdot 10^{-4}$ теллура, обрабатывают при перемешивании $2,5 \text{ л}$ азотной кислоты с концентрацией $8,0 \text{ моль/л}$ в течение 3 ч . Раствор фильтруют и получают $2,4 \text{ л}$ раствора с концентрацией висмута 408 г/л . Добавляют данный раствор при перемешивании в предварительно нагретую до $(70 \pm 2)^\circ\text{C}$ дистиллированную воду объёмом $21,0 \text{ л}$, доводят pH смеси добавлением водного раствора аммиака до $1,0$, перемешивают пульпу в течение 30 мин , а затем отстаивают в течение $2\text{--}3 \text{ ч}$. Промывают осадок два раза $8,0 \text{ л}$ дистиллированной воды при температуре $(60 \pm 2)^\circ\text{C}$. Промытый осадок основного нитрата висмута состава $\text{Bi}_6\text{O}_4(\text{OH})_4(\text{NO}_3)_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$ в количестве $1,38 \text{ кг}$ обрабатывают при температуре $(22 \pm 1)^\circ\text{C}$ 10 л раствора карбоната аммония с концентрацией $0,3 \text{ моль/л}$ в течение 4 ч (мольное отношение карбоната аммония к висмуту равно $0,69$). Полученный осадок основного карбоната висмута состава $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ промывают два раза $6,0 \text{ л}$ дистиллированной воды нагретой до $(60 \pm 2)^\circ\text{C}$ в течение 30 мин , а затем обрабатывают при перемешивании 10 л раствора фумаровой кислоты с концентрацией $0,3 \text{ моль/л}$ при температуре $(60 \pm 2)^\circ\text{C}$ в течение 4 ч (мольное отношение фумаровой кислоты к висмуту равно $0,69$). В результате получают осадок основного фумарата висмута состава $(\text{BiO})_2\text{C}_4\text{H}_2\text{O}_4$, который промывают два раза $6,0 \text{ л}$ дистиллированной воды при температуре $(60 \pm 2)^\circ\text{C}$ в течение 30 мин . и сушат при температуре $(100 \pm 3)^\circ\text{C}$ в течение 4 ч . В итоге получают $1,28 \text{ кг}$ основного фумарата висмута, содержащего

(в %) 73,9 висмута, 0,0003 свинца, 0,00006 цинка, 0,0005 железа, < 0,0001 сурьмы, 0,0003 меди, 0,0003 серебра, < 0,0001 мышьяка, < 0,00005 кадмия, < 0,0001 теллура, 0,0003 кальция, 0,0003 магния, 0,0001 натрия и < 0,02 нитрат-ионов. Прямое извлечение висмута в продукт из металлического висмута составляет 96,3 %.

3.14. Лактат висмута

Соли молочной кислоты (лактаты натрия, кальция и аммония) используются в качестве пищевых добавок [196]. В литературе описаны следующие составы соединений висмута с молочной кислотой: $\text{BiC}_3\text{H}_4\text{O}_3$ [162], $\text{BiC}_6\text{H}_9\text{O}_6$ [162, 197, 198], $\text{C}_6\text{H}_9\text{O}_6\text{Bi} \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ [199] и $\text{BiC}_9\text{H}_{15}\text{O}_9$ [143, 200]. При их синтезе в качестве прекурсора обычно используют гидроксид висмута, который получают в результате осаждения висмута из охлаждённых до 5°C азотнокислых растворов добавлением к ним растворов щелочного реагента.

В работе [201] с целью получения лактата висмута исследовано взаимодействие оксида висмута с растворами молочной кислоты различной концентрации. Показано (рис. 3.42), что кривая растворимости проходит через максимум в области концентрации молочной кислоты 3 моль/л, и на восходящем участке зависимости $C_{\text{Bi}} - C_{\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_3}$ концентрация висмута в растворе возрастает до значений 96 г/л. При проведении процесса при $(23 \pm 2)^\circ\text{C}$ концентрация висмута в растворе составляет 84 г/л. Показано, что оптимальными условиями получения раствора лактата висмута являются температура $(70 \pm 3)^\circ\text{C}$ и время проведения процесса 2 ч.

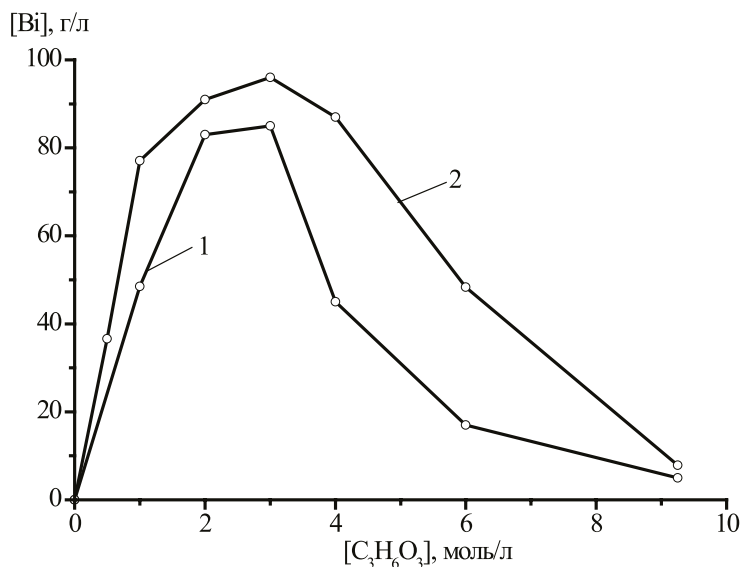


Рис. 3.42. Зависимость содержания висмута в растворе от концентрации молочной кислоты. Температура, °C: (23±2) (1), (70±3) (2), $\tau = 4$ ч

Для удаления примеси молочной кислоты конечный продукт промывали дистиллированной водой, ацетоном, этиловым или изопропиловым спиртом при температуре $(23 \pm 2)^\circ\text{C}$ и при массовом их отношении к лактату висмута, равном 2 : 1. Показано, что при промывке продукта дистиллированной водой часть висмута переходит в раствор. Концентрация висмута в растворе после промывки составляет 40,8 г/л. В результате промывки продукта ацетоном или этиловым спиртом концентрация висмута в растворе составляет 0,105 и 0,225 г/л соответственно, а в случае изопропилового спирта – 0,025 г/л. Несколько повышенное содержание висмута в промывном растворе этилового спирта по сравнению с изопропиловым может быть обусловлено наличием 5% воды в этиловом спирте. По данным РФА и химического анализа осадки до и после промывок однофазны и имеют состав $\text{BiC}_9\text{H}_{15}\text{O}_9$.

Из данных термического анализа следует, что характер кривой ТГ лактата висмута (рис. 3.43) с ростом температуры обусловлен его разложением с выделением воды, CO_2 и образованием оксида висмута моноклинной модификации при температуре выше 450°C . Отмечено, что процесс термического разложения лактата висмута имеет сложный характер и требует отдельного подробного исследования. Так, по данным РФА после прокаливания лактата висмута при 300°C в течение 8 ч образец представляет собой смесь, состоящую из $\alpha\text{-Bi}_2\text{O}_3$ и $\beta\text{-Bi}_2\text{O}_3$ с небольшой ($\sim 3\%$) примесью металлического висмута.

Для получения лактата висмута в качестве исходного сырья использовали оксид висмута varistor grade (НЕК, Германия), который, согласно данным РФА, имеет моноклинную модификацию. По данным электронно-микро-

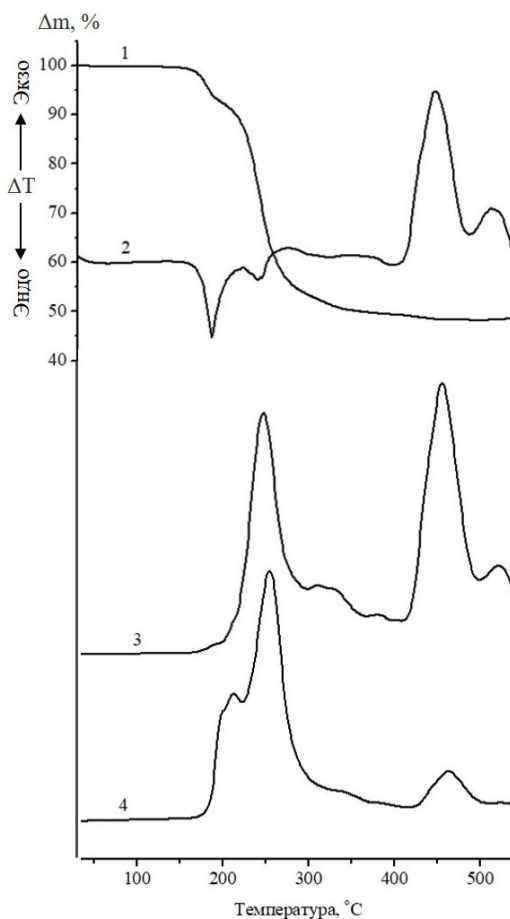


Рис. 3.43. Кривые термического анализа образца лактата висмута: ТГ (1), ДСК (2). Регистрируемые массы: 18, H_2O (3); 44 CO_2 (4)

скопических исследований (рис. 3.44, а) он представляет собой сферические частицы диаметром порядка 3–7 мкм с удельной поверхностью 0,78 м²/г. Электронно-микроскопические исследования продуктов обработки оксида висмута растворами молочной кислоты свидетельствуют, что при отношении лактат-ионов к висмуту (*n*), равном 3,0, конечный продукт представляет собой пластины толщиной ≈ 1 мкм (рис. 3.44, б).

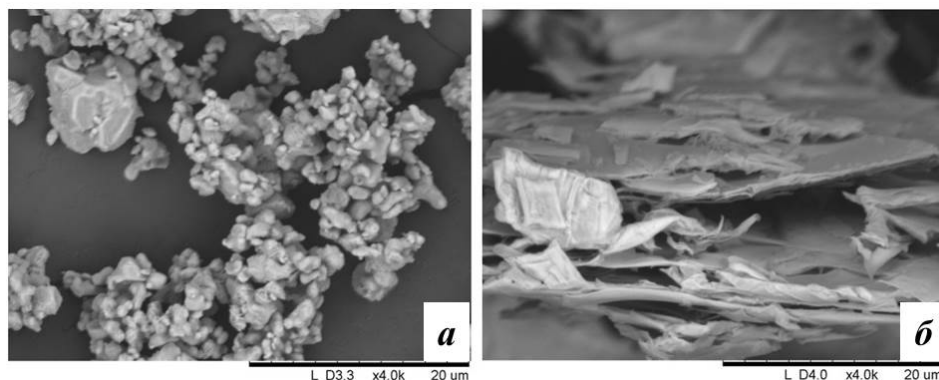


Рис. 3.44. Микрофотографии образцов оксида висмута (а) и лактата висмута, полученного при *n* = 3 (б)

Лактат висмута предложено получать следующим образом [202]: 1,0 кг оксида висмута квалификации «хч», содержащего 99,7% оксида висмута, обрабатывают при перемешивании 2,60 л раствора молочной кислоты с концентрацией 5,0 моль/л при температуре (55±5) °С в течение 3 ч при мольном отношении молочной кислоты к висмуту, равном 3,03 и весовом отношении жидкого к твёрдому, равном 2,86. Продукт промывают 2,60 л изопропилового спирта, сушат при 100 °С в течение 3 ч и получают 2,04 кг лактата висмута. Прямое извлечение висмута в продукт из оксида висмута составляет 99,7%.

3.15. Этилендиаминоацетаты висмута

Этилендиаминтетрауксусная кислота (H₄edta) находит широкое применение в различных областях промышленности, в аналитической химии и в медицине [203]. Этилендиаминтетрауксусная кислота образует устойчивые комплексонаты практически со всеми металлами, что успешно используется в медицине для выведения из организма человека тяжелых и радиоактивных металлов, для диагностики и лечения ряда заболеваний.

В водных растворах висмут(III) образует прочные комплексы как с аминопикарилатными (АРС), так и полиаминопикарилатными (РАРС) лигандами [204], поэтому предложено использовать эти лиганды для комплексообразования радиоизотопов висмута, которые применяют

ся в ядерной медицине. Константы устойчивости APC и P APC комплексов висмута, как правило, очень высокие. Например, $K_{\text{вн}}$ для комплекса $\text{Bi}(\text{edta})^-$ равна 26,7 [205], в то время как для комплекса $\text{Bi}(\text{dota})^-$ она достигает еще более высокого значения – 30,3 [206]. Таким образом, данные комплексы являются стабильными и могут быть выделены даже при низких значениях pH. Несмотря на то, что висмут(III) имеет сильную тенденцию к гидролизу, в присутствии этих сильно хелатирующих лигандов он устойчив вплоть до pH 10. В таблице 3.9 приведены константы устойчивости для некоторых комплексов висмута(III) с APC и P APC лигандами [207].

Табл. 3.9. Константы стабильности некоторых 1:1 комплексов висмута(III) с аминополикарбоксилатными (APC) и полиаминопикарбоксилатными (P APC) лигандами [207]

Комплекс	T (K)	log K	Ссылка
Bi-ida	298	12,94	[208]
Bi-heida	298	14,82	[209]
Bi-nta	293	18,2	[210]
Bi-hedta	293	22,3	[210]
Bi-egta	293	23,8	[210]
Bi-edta	293	27,8	[210]
Bi-cdta	298	31,9	[211]
Bi-do3a-Bu	298	26,8	[206]
Bi-dota	298	30,3	[206]
Bi-dtpa	293	30,7	[210]
Bi-ttha	298	22,59	[212]

Примечание:

H_2ida – иминодиуксусная кислота

H_3heida – гидроксиэтилиминодиуксусная кислота

H_3nta – нитрилтриуксусная кислота

H_4hedta – N-2-гидроксиэтилендиамин-N,N',N'-триуксусная кислота

H_4egta – этиленгликоль бис(2-аминоэтилэфир)-N,N,N',N'-тетрауксусная кислота

H_4edta – этилендиамин-N,N,N',N'-тетрауксусная кислота

H_4cdta – 1,2-циклогександиамин-N,N,N',N'-тетрауксусная кислота

$\text{H}_5\text{do3a-Bu}$ – 10-[2,3-дигидрокси-(1-гидроксиэтил)пропил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триуксусная кислота

H_4dota – 1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетрауксусная кислота

H_5dtpa – диэтилентриамин-N,N,N',N'',N'''-пентауксусная кислота

H_6ttha – триэтилентетраамин-N,N,N',N'',N''',N''''-гексауксусная кислота

Висмут(III) образует устойчивые комплексы с edta^{4-} , что подтверждается спектрофотометрическим, потенциометрическим, полярографическим методами, а также ИК и ЯМР спектроскопией. Бхат и Кришна Ийер [213]

исследовали взаимодействие висмута(III) с $H_4\text{edta}$ и показали, что константа устойчивости комплекса $[\text{Bi}(\text{edta})]^-$ равна 26,47. Реакция комплексообразования висмута(III) с edta^{4-} изучена спектрофотометрическим методом и показано, что в области pH 0,6–1,4 образуется протонированный 1 : 1 комплекс $[\text{Bi}(\text{Hedta})]$, в то время как в области pH 1,5–10 существует комплекс $[\text{Bi}(\text{edta})]^-$ [214]. При более высоких значениях pH имеет место гидролиз с образованием гидроокиси висмута. Константы устойчивости протонированного и анионного комплексов равны 17,73 и 25,68 соответственно. В работе [215] методом полярографии с линейно изменяющимся напряжением исследовано комплексообразование висмута(III) с нитрилтриуксусной (H_3X), этилдендиаминтетрауксусной (H_4Y) и диэтилентриаминпентауксусной ($H_5\Pi$) кислотами. Показано, что с данными комплексонами висмут(III) образует комплексы состава 1 : 1. При этом константы устойчивости средних монокомплексонатов висмута равны соответственно $\lg\beta_{\text{BiX}} = 17,55 \pm 0,34$, $\lg\beta_{\text{BiY}} = 26,42 \pm 0,07$, $\lg\beta_{\text{Bi\Pi}} = 29,29 \pm 0,13$ ($\mu = 1,0 \text{ NaClO}_4$ и $t = 25 \pm 0,1$ °C).

В твёрдом состоянии висмут(III) образует с edta два типа комплексов: протонированный нейтральный $[\text{Bi}(\text{Hedta})]$ и депротонированный анионный $[\text{Bi}(\text{edta})]^-$. Возможность получения кислого комплекса $\text{Bi}(\text{Hedta})$ описана ещё в 1948 г. в работе [216]. Бхат и Кришна Ийер также получили данный кислый комплекс и, основываясь на результатах элементного анализа, приписали ему состав $\text{Bi}(\text{Hedta}) \cdot H_2O$ [213]. Авторы работы [217] исследовали термическую устойчивость данного комплекса в атмосфере воздуха и азота.

В конце 80-х годов началось систематическое исследование комплексов висмут(III) с этилендиаминтетрауксусной кислотой [218–221]. Обнаружено, что гидроксид $\text{Bi}(\text{OH})_3$, оксид Bi_2O_3 , фторид BiF_3 или основной карбонат висмута $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ легко растворяются в присутствии $H_4\text{edta}$ в водных растворах с образованием протонированных хелатов $\text{Bi}(\text{Hedta}) \cdot nH_2O$. В зависимости от условий кристаллизации, эти хелаты могут быть получены в виде безводного соединения $\text{Bi}(\text{Hedta})$ или в виде дигидрата состава $\text{Bi}(\text{Hedta}) \cdot 2H_2O$. Безводный комплекс $\text{Bi}(\text{Hedta})$ можно получить быстрой кристаллизацией комплекса из горячих водных растворов или дегидратацией дигидрата. При этом соответствующий дигидрат получают кристаллизацией из разбавленных растворов при комнатной температуре.

Карбоксилатный протон в $[\text{Bi}(\text{Hedta})]$ обладает существенной кислотностью (pH водного раствора ~ 2). При взаимодействии водного раствора $[\text{Bi}(\text{Hedta})]$ с $M_2\text{CO}_3$ при мольных соотношениях от 0,25:1,0 до 0,5:1,0 и pH 3–4, синтезированы комплексы общей формулы $M\text{Bi}_2(\text{Hedta})(\text{edta}) \cdot nH_2O$ ($n = 2$ для $M^+ = K^+, Rb^+, NH_4^+$ и $n = 3$ для $M^+ = Cs^+$) [222]. Данные комплексы можно получить, смешивая водный раствор MCl и $[\text{Bi}(\text{Hedta})] \cdot 2H_2O$ при мольном соотношении от 1:1 до 5:1 при pH ≈ 3 , или добавляя разбавленный раствор соляной кислоты к раствору $M\text{Bi}(\text{edta}) \cdot nH_2O$ до pH ≈ 3 . Комплексы кристаллизуются из концентрированного раствора и слабо растворимы в воде. Добавление соответствующих карбонатов или гидроксидов K^+ , Rb^+ ,

Cs^+ или NH_4^+ к водному раствору $\text{MBi}_2(\text{Hedta})(\text{edta}) \cdot n\text{H}_2\text{O}$ при значениях pH 6–8 приводит к образованию соединений состава $\text{MBi}(\text{edta}) \cdot n\text{H}_2\text{O}$.

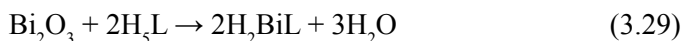
Комплексы висмута(III) с АРС и РАРС лигандами представляют значительный интерес в связи с широким спектром использования, от фармацевтики до высокотехнологичных материалов. Висмут и его соединения менее токсичны, по сравнению с соединениями других тяжелых металлов, а некоторые из них являются терапевтически полезными [143]. Изотопы висмута, излучающие α -частицы, исследовали на возможность их использования в качестве радиотерапевтических агентов для лечения рака [223–227], а для комплексообразования радиоизотопов висмута использовали некоторые полиаминополикарбоксилатные лиганды. В обзоре [228] приведены данные об использовании перспективных α -излучающих изотопов висмута ^{212}Bi ($T_{1/2} = 60$ мин) и ^{213}Bi ($T_{1/2} = 47$ мин), которые имеют некоторые преимущества по сравнению с другими радиофармпрепаратами, поскольку они являются относительно долгоживущими, легкодоступными и обладают высокими энергиями, позволяющими использовать более низкие дозы [225–227]. Целевая радионуклидная терапия заключается в доставке изотопов к раковым клеткам с помощью специальных молекул-носителей. Некоторые полиаминополикарбоновые кислоты модифицируют, чтобы присоединить радионуклиды висмута(III) к белкам [223, 228, 229]. Эти комплексы должны быть термодинамически стабильными, но основным требованием является высокая стабильность *in vivo*. Так, несмотря на высокую константу стабильности комплекса $\text{Bi}(\text{III})\text{-dtpa}$, его бифункциональные производные не обладают приемлемой стабильностью *in vivo*, в то время как анионы макроциклических полиаминополикарбоновых кислот, таких как H_4dota или H_4dtpa , образуют термодинамически и кинетически стабильные комплексы с висмутом(III) [230]. Однако надо сказать, что скорость реакции комплексообразования в этом случае невысокая [231]. Известно, что устойчивость таких комплексов существенно зависит от структурной предрасположенности этих лигандов к образованию данных комплексов [232]. Показано, что структурная перестройка ДТРА (dtpa) и ttha лигандов путем введения алкильных групп, арильных или транс-циклогексильных фрагментов позволила не только увеличить стабильность, но также ускорить образование комплекса в растворе [228, 233].

В России зарегистрирована фармацевтическая субстанция диэтилентриаминпентауксусной кислоты висмутдинатриевая соль (ФС-001600), а в работах [234, 235] изучена противоопухолевая эффективность комплекса висмута с диэтилентриаминпентауксусной кислотой в бинарной лучевой терапии. Диэтилентриаминпентауксусная кислота (H_5dtpa) представляет собой белый кристаллический порошок, плохо растворимый в воде, но хорошо растворимый в щелочных растворах с образованием комплексонов. При диссоциации в водном растворе H_5dtpa образует как протонированные анионы $\text{H}_n\text{dtpa}^{5-n}$, так и полностью ионизированные анионы dtpa^{5-} . Константы устойчивости ком-

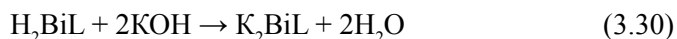
плексных соединений с анионами H_5dtpa имеют более высокие значения, чем в случае H_4edta , что обусловлено как увеличением числа донорных атомов в лиганде, так и его способностью образовывать больше хелатных циклов [203]. Кристаллическая структура H_5dtpa описана в работе [236].

В водных растворах, содержащих ионы висмута и H_5dtpa , образуются комплексы с различной степенью протонирования [237]. Показано, что в сильноокислой среде (1–6 моль/л $HClO_4$) образуется протонированный комплекс BiH_2Y ($\lg\beta = 16,80$), а в области pH 0,6–2,0 и 2,1–2,6 комплекс BiH_2Y последовательно депротонируется с образованием комплексов $BiHY^-$ ($\lg\beta = 23,02$) и BiY^{2-} ($\lg\beta = 31,65$). Комплексное соединение состава $BiH_2dtpa \cdot 2H_2O$ в кристаллическом состоянии получено в работе [238] взаимодействием гидроксида висмута $Bi(OH)_3$ и H_5dtpa в водном растворе при мольном соотношении компонентов 1 : 1. Данное соединение хорошо растворимо в воде, его дегидратация протекает в интервале температур 70–130 °С, а термическое разложение обезвоженного комплексоната начинается при 250 °С с образованием оксида висмута.

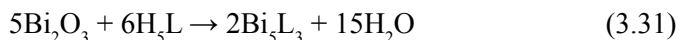
В работе [239] протонированный комплексонат висмута состава $H_2BiL \cdot 2H_2O$ синтезировали путем кипячения водной суспензии стехиометрических количеств Bi_2O_3 и H_3L по реакции:



При охлаждении из раствора кристаллизуется белый с перламутровым блеском осадок состава $H_2BiL \cdot 2H_2O$, который отфильтровывают, промывают водой и сушат на воздухе. Для получения среднего комплексоната состава $K_2BiL \cdot 4H_2O$ раствор H_2BiL нейтрализуют раствором КОН до pH 7,0–7,5 в соответствии с реакцией:



При концентрировании раствора образуется мелкокристаллический осадок состава $K_2BiL \cdot 4H_2O$. В работе [239] растворы поляядерного комплексоната Bi_5L_3 получали взаимодействием стехиометрических количеств Bi_2O_3 с H_3L в водной суспензии по реакции:



3.16. Оксиды висмута

Оксид висмута существует в виде четырех полиморфных модификаций: стабильных – моноклинной $\alpha-Bi_2O_3$ и гранецентрированной высокотемпературной $\delta-Bi_2O_3$, а также метастабильных – тетрагональной $\beta-Bi_2O_3$ и кубической объёмноцентрированной $\gamma-Bi_2O_3$. При нагревании (рис. 3.45) моноклинная $\alpha-Bi_2O_3$ превращается при 730 °С в высокотемпературную δ -модификацию и при 824 °С оксид висмута плавится. При охлаждении до 650 и 540 °С имеют место последовательные превращения δ -фазы в β - и α -фазу.

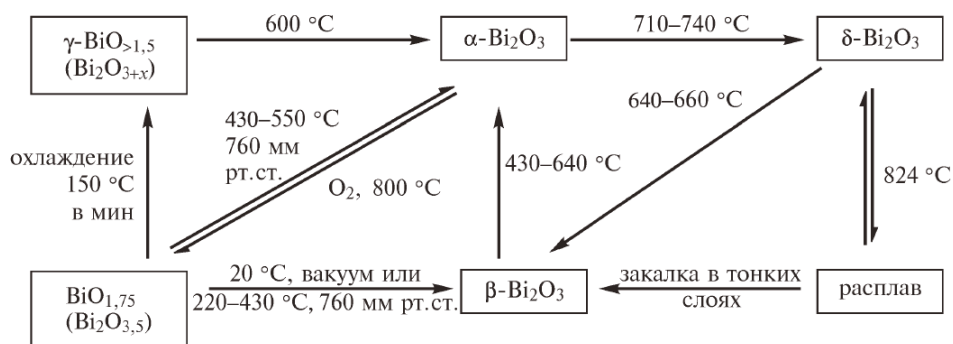


Рис. 3.45. Схема взаимных превращений оксидов висмута [53]

Оксид висмута обычно используется в медицине в качестве исходного соединения для получения растворов солей висмута при синтезе фармакопейных препаратов. Однако оксид висмута предложено также добавлять в специальные пластики для зубных протезов как вяжущее и антисептическое лекарственное средство, а смесь оксидов висмута и вольфрама используют в качестве рентгеноконтрастного средства [240]. Оксид висмута используют также в качестве прекурсора в синтезе соединений висмута для медицины по реакции взаимодействия с растворами винной, лимонной, янтарной и молочной кислот [100, 170, 190, 201]. Фирма ООО «Росфарм» использует оксид висмута в виде 25%-ного водного раствора из наночастиц, заключенных в оболочку фуллеренового углерода в качестве противоопухолевого средства (регистрационный номер № 0078112). В работе [241] показано, что оксид висмута способен взаимодействовать с белками-онкогенами, образуя с ними комплексы, которые уже не способны активировать гены, управляющие делением клеток. Отмечено также, что оксид висмута способен убивать и рассасывать злокачественные новообразования и метастазы практически в любом месте организма. Авторы разработали препарат, представляющий собой комплекс на основе оксида висмута и фотодитазина, который можно использовать для обнаружения и разрушения злокачественных образований.

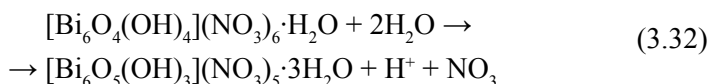
В работе [242] показано, что коллоидный раствор наночастиц оксида висмута размером около 77 нм в воде эффективно угнетает рост и образование биопленок *S. albicans*, не проявляя при этом цитотоксичности. Авторы работы [243] установили, что наносферы оксида висмута при выявленном ингибировании роста *S. aureus* не проявляют цитотоксичности, что свидетельствует о перспективности использования оксида висмута в разработке антибактериальных препаратов.

Промышленное производство оксида висмута моноклинной модификации ($\alpha\text{-Bi}_2\text{O}_3$) связано с термическим разложением азотнокислых солей при температуре (670 ± 30) °C. Явными недостатками данного способа являются

ся выделение в атмосферу токсичных оксидов азота и высокая температура, что не позволяет получать оксид с высокой удельной поверхностью и терапевтической активностью. Показано [42], что свойства оксида висмута существенно зависят от его химической предыстории, а реакционная способность пропорциональна его удельной поверхности, которая в зависимости от условий синтеза может меняться от 0,2 до 8,6 м²/г. Для получения фармакопейных препаратов с высокой терапевтической активностью необходимо использовать мелкокристаллический оксид висмута.

В работе [244] исследован процесс получения оксида висмута из металлического висмута путём переработки азотнокислых висмутсодержащих растворов. Растворение металлического висмута в азотной кислоте с концентрацией 7 моль/л проводили в присутствии нитрата аммония с концентрацией 325–558 г/л. Последнее позволяет получать растворы с содержанием висмута 415–450 г/л и приводит к снижению выделения оксидов азота в газовую фазу с 66,0% до менее 0,01%. Переработку полученных растворов проводили осаждением висмута в виде соединения состава $[\text{Bi}_6\text{O}_4(\text{OH})_4](\text{NO}_3)_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$, разбавляя их в 10 раз водой при температуре $(60 \pm 3)^\circ\text{C}$. Затем полученный осадок промывали водой, в результате чего получали соединение состава $[\text{Bi}_6\text{O}_5(\text{OH})_3](\text{NO}_3)_5 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, которое затем сушили при 100°C и прокаливали до оксида квалификации «осч» при $(630 \pm 30)^\circ\text{C}$.

Висмут осаждается из азотнокислых растворов при температуре процесса $(60 \pm 3)^\circ\text{C}$ в виде хорошо окристаллизованного основного нитрата состава $[\text{Bi}_6\text{O}_4(\text{OH})_4](\text{NO}_3)_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$, который представляет собой сростки короткопризматических кристаллов с наибольшим размером в базисной плоскости 1–5 мкм и толщиной 1–3 мкм (рис. 3.46, а). При промывке осадка водой, в результате гидролиза, он полностью переходит в основной нитрат висмута состава $[\text{Bi}_6\text{O}_5(\text{OH})_3](\text{NO}_3)_5 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ по реакции:



Полученный при этом основной нитрат висмута, согласно данным электронной микроскопии, представляет собой удлинённые плоскопризматические кристаллы с размерами в базисной плоскости 10–50 мкм и толщиной порядка 1–5 мкм (рис. 3.46, б). Удельная поверхность основного нитрата висмута составляет при этом 0,58 м²/г, а его насыпная плотность равна 1,55 г/см³. При прокаливании данного основного нитрата висмута при температуре $(630 \pm 30)^\circ\text{C}$ получают оксид висмута моноклинной модификации, частицы которого представляют собой сростки оплавленных зёрен размером 10–30 мкм (рис. 3.46, в). Размер зёрен, составляющих сростки, равен 2–6 мкм. Удельная поверхность полученного оксида равна 0,52 м²/г, а насыпная плотность 1,90 г/см³.

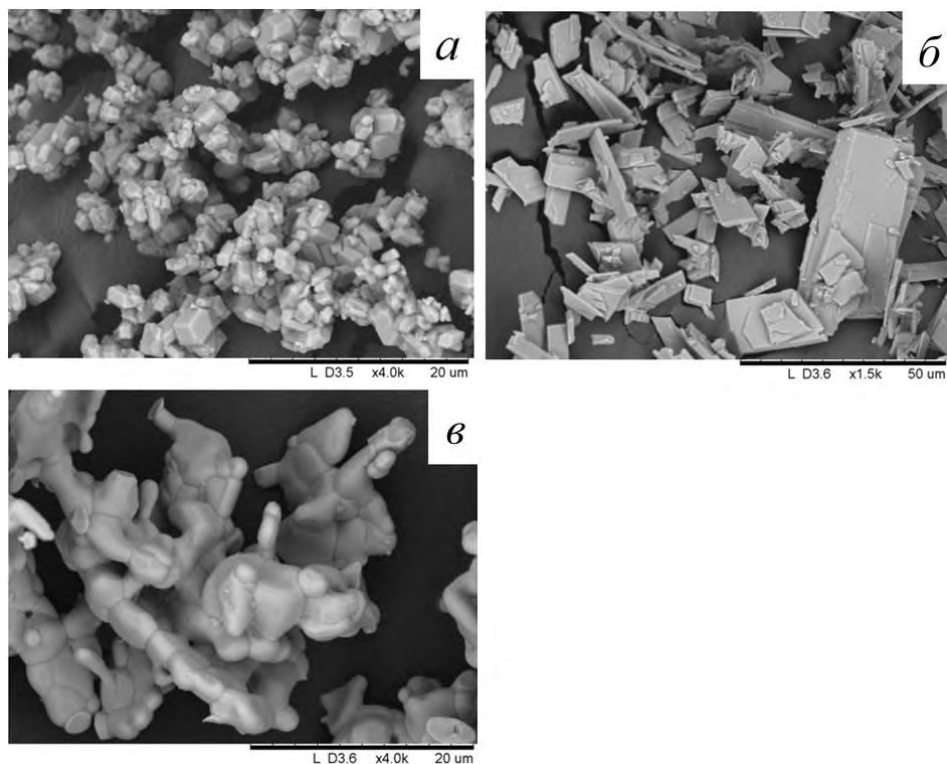
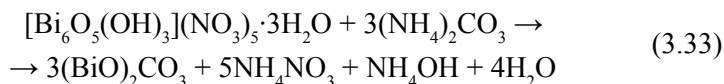


Рис. 3.46. Микрофотографии образцов основных нитратов висмута $[\text{Bi}_6\text{O}_4(\text{OH})_4](\text{NO}_3)_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (а) и $[\text{Bi}_6\text{O}_5(\text{OH})_3](\text{NO}_3)_5 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (б), а также оксида висмута Bi_2O_3 , полученного термическим разложением $[\text{Bi}_6\text{O}_5(\text{OH})_3](\text{NO}_3)_5 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (в)

С целью получения мелкокристаллического оксида висмута и устранения выделения в газовую фазу оксидов азота на стадии прокаливания основного нитрата в работе [244] рассмотрен также вариант предварительного перевода основного нитрата висмута в основной карбонат в результате его обработки раствором карбоната аммония при мольном отношении карбоната аммония к основному нитрату висмута, равном 0,55.

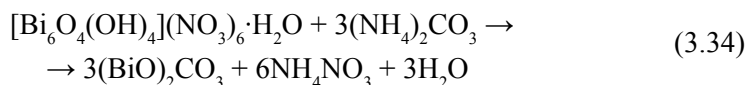
В результате обработки основного нитрата висмута раствором карбоната аммония при $\text{pH} \geq 8$ имеет место замещение нитрат-ионов на карбонат-ионы с образованием основного карбоната состава $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ по реакции:



Основной карбонат висмута представляет собой объемную организацию сростков пластинчатых кристаллов с размером агрегатов 5–10 мкм (рис. 3.47, а). Удельная поверхность продукта составляет при этом 3,5 м²/г, а насыпная плотность 1,36 г/см³. Прокаливанием данного основного кар-

боната висмута при температуре (380 ± 20) °С в течение 5 ч получен оксид висмута, представляющий собой оплавленные пластинчатые кристаллы размером порядка 0,5 мкм (рис. 3.47, б). Удельная поверхность полученного оксида висмута составляет 1,45 м²/г, а насыпная плотность 1,81 г/см³.

При обработке основного нитрата висмута состава $[\text{Bi}_6\text{O}_4(\text{OH})_4](\text{NO}_3)_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$ раствором карбоната аммония также имеет место образование основного карбоната висмута по реакции:



Полученный при этом основной карбонат висмута представляет собой агрегаты размером до 10 мкм, состоящие из сферических частиц размерами порядка 1–3 мкм. В свою очередь сферические частицы состоят из тонких пластинчатых кристаллов (рис. 3.47, в). Удельная поверхность основного карбоната висмута в данном случае равна 7,65 м²/г, а насыпная плотность – 0,51 г/см³. В результате прокаливания данного основного карбоната при (380 ± 20) °С в течение 5 ч получен оксид висмута, представляющий собой оплавленные частицы размером 0,5–0,7 мкм (рис. 3.47, з). Удельная поверхность оксида висмута в данном случае равна 4,40 м²/г, а насыпная плотность – 0,85 г/см³.

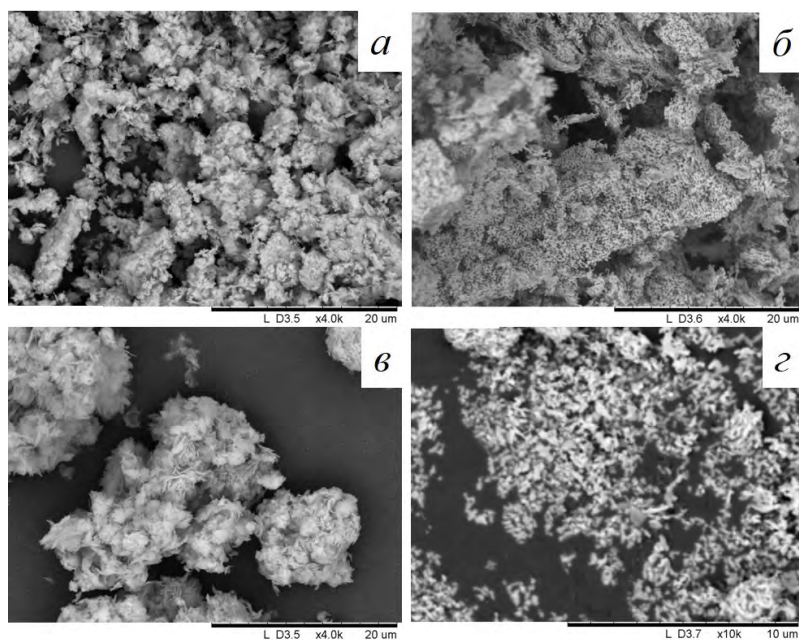


Рис. 3.47. Микрофотографии образцов основных карбонатов висмута $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$, полученных обработкой $[\text{Bi}_6\text{O}_5(\text{OH})_3](\text{NO}_3)_5 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (а) и $[\text{Bi}_6\text{O}_4(\text{OH})_4](\text{NO}_3)_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (б) раствором карбоната аммония, а также оксидов висмута, полученных их термическим разложением (в, з)

Тетрагональный оксид висмута ($\beta\text{-Bi}_2\text{O}_3$) может быть получен при термическом разложении основного карбоната, оксалата, субсалицилата, галлата висмута в вакууме или на воздухе [245–247], а также различных висмуторганических прекурсоров [248–251]. В работах [252, 253] $\beta\text{-Bi}_2\text{O}_3$ получен термолизом BiO_{2-x} при температуре 350 °С и основного карбоната висмута при температуре 380 °С в течение 20 мин. Наноразмерный β -оксид висмута также получают с помощью окисления паров висмута в газовой фазе при 800 °С [254], 1005, 1040 и 1059 °С с последующим охлаждением в токе воздуха и кислорода [255]. Авторы показали, что процесс синтеза оксидов висмута при окислении в газовой фазе включает в себя следующие стадии: перевод висмута в газовую фазу, формирование газообразных молекул оксида висмута при взаимодействии висмута и кислорода, нуклеации, конденсации и коагуляции.

В работе [241] при синтезе препарата на основе оксида висмута и фотодитазина для получения $\beta\text{-Bi}_2\text{O}_3$ с размером частиц 35 нм в качестве исходных соединений выбраны средний нитрат висмута состава $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ и полиэтиленгликоль (ПЭГ 400), которые перемешивали при помощи магнитной мешалки в течение 10 мин. Концентрация $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ в ПЭГ составляла 0,8 моль/л. Стакан с раствором помещали на 200 с в микроволновую печь, растворяли ПЭГ в этиловом спирте, осадок отфильтровывали, сушили при температуре 100 °С и отжигали в окислительной атмосфере при температуре 400 °С в течение 0,5 ч.

В работе [253], на основании имеющихся в литературе данных, $\beta\text{-Bi}_2\text{O}_3$ получали нагреванием основного карбоната висмута состава $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ [246], добавлением азотнокислого раствора висмута в кипящий раствор гидроксида натрия [253], разложением BiO_2 при температуре 320–380 °С, а также окислением на воздухе при температуре 370–400 °С мелкодробленного металлического висмута, полученного в результате осторожного нагревания основного ацетата висмута до 270–300 °С. Романов с соавторами получали $\beta\text{-Bi}_2\text{O}_3$ следующим образом [253]: 5 г нитрата висмута растворяли в разбавленной азотной кислоте, быстро вливали полученный раствор в 100 мл дистиллированной воды, содержащей 15 г гидроксида натрия, и кипятили на водяной бане. Установлено, что через 3–4 мин образуются ярко-желтые игловидные кристаллы, представляющие собой индивидуальную тетрагональную β -фазу оксида висмута, а через 20 мин образуется α -фаза оксида висмута в виде бледно-жёлтых кристаллов.

Действительно, при добавлении висмутсодержащего раствора в раствор гидроксида натрия с концентрацией 150 г/л при температуре 97 °С и выдерживании смеси в течение 4 мин. образуется $\beta\text{-Bi}_2\text{O}_3$, частицы которого представляют собой удлинённопризматические кристаллы с размерами от 10 до 100 мкм (рис. 3.48, *a*). При выдерживании данной смеси в течение 20 мин. имеет место перекристаллизация осадка с образованием $\alpha\text{-Bi}_2\text{O}_3$, частицы которого хорошо окристаллизованы и представляют собой кристаллы

призматического облика с размерами от 10 до 100 мкм (рис. 3.48, б). Следует отметить, что при добавлении висмутсодержащего азотнокислого раствора в раствор гидроксида натрия при температуре $(22 \pm 2)^\circ\text{C}$ и перемешивании смеси в течение 20 мин. получится оксид висмута моноклинной модификации, который представляет собой сростки удлинённых призматических (почти игольчатых) кристаллов с длиной единичного кристалла до 10 мкм и толщиной 1–1,5 мкм (рис. 3.48, в). При этом удельная поверхность данного оксида висмута составляет $6,4 \text{ м}^2/\text{г}$, а его насыпная плотность – $0,96 \text{ г}/\text{см}^3$.

При добавлении азотнокислого раствора висмута в водный раствор аммиака при pH 9–10 и температуре $(22 \pm 2)^\circ\text{C}$ висмут осаждается в виде соединения состава $[\text{Bi}_6\text{O}_7(\text{OH})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Прокаливанием данного соединения при температуре 520°C получают оксид висмута моноклинной модификации, частицы которого состоят из пластинчатых кристаллов неправильной формы размером около 200 нм, с удельной поверхностью $4,2 \text{ м}^2/\text{г}$ (рис. 3.48, з).

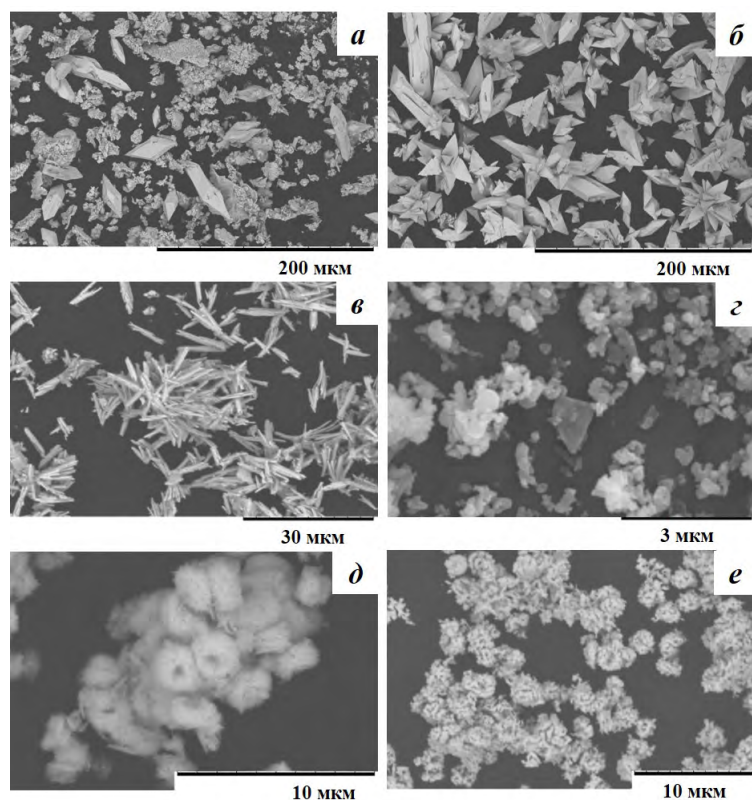


Рис. 3.48. Микрофотографии образцов оксидов висмута, полученных добавлением раствора азотнокислого висмута в (1) раствор гидроксида натрия при температуре 97°C при перемешивании смеси 4 мин. (а) и 20 мин (б), при 22°C (в); (2) водный раствор аммиака при температуре 22°C с последующим прокаливанием осадка при 520°C (з); (3) раствор карбоната аммония с прокаливанием осадка при 300°C , 12 ч (д) и при 450°C , 1,5 ч (е)

В работе [256] исследован процесс получения тетрагонального β -оксида висмута термическим разложением основного формиата, ацетата и фумарата висмута. При этом показано, что тетрагональный оксид висмута может быть получен путём добавления висмутсодержащего азотнокислого раствора в водный раствор карбоната аммония с последующим прокаливанием полученного осадка. Так, при добавлении азотнокислого раствора висмута в раствор карбоната аммония при pH среды 8–9 и температуре процесса $(22 \pm 2)^\circ\text{C}$ можно получить основной карбонат висмута состава $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ с удельной поверхностью 10–12 $\text{m}^2/\text{г}$. Продукт представляет собой сферические частицы размером 5–10 $\mu\text{м}$, состоящие из тонких пластинчатых кристаллов. В результате прокаливания основного карбоната висмута в течение 12 ч при температуре 315°C на воздухе получают $\beta\text{-Bi}_2\text{O}_3$, частицы которого имеют сферическую форму с размером сферолита порядка 2–3 $\mu\text{м}$, состоящего из пластинчатых кристаллов размером около 0,2 $\mu\text{м}$ (рис. 3.48, *д*), с удельной поверхностью 8,6 $\text{m}^2/\text{г}$. При прокаливании $\beta\text{-Bi}_2\text{O}_3$ при температуре 450°C в течение 1,5 ч образуется оксид висмута моноклинной модификации ($\alpha\text{-Bi}_2\text{O}_3$), частицы которого представляют собой агрегаты размером 0,5–0,7 $\mu\text{м}$ сферической формы (рис. 3.48, *е*), а его удельная поверхность равна 7,8 $\text{m}^2/\text{г}$.

В работе [257] предложен способ получения ультрадисперсного порошка висмута путём нагрева висмута до температуры $1200\text{--}1600^\circ\text{C}$ потоком электронов мощностью 4–10 кВт на 1 cm^2 при избыточном давлении 3–10 мм. рт. ст. Охлаждение паров осуществляли при $(15\text{--}40)^\circ\text{C}$ в потоке инертного газа при скорости 20–50 л/мин. При охлаждении паров висмута в потоке воздуха имеет место образование ультрадисперсного порошка оксида висмута тетрагональной модификации с размером частиц 50–200 нм (рис. 3.49). В результате прокаливания данного оксида при температуре $380\text{--}420^\circ\text{C}$ образуется оксид висмута моноклинной модификации.

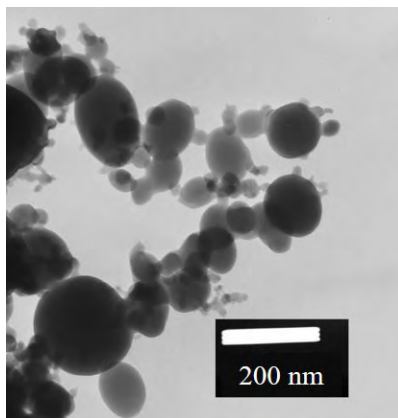


Рис. 3.49. Микрофотография образца ультрадисперсного оксида висмута, полученного в результате охлаждения паров металлического висмута

3.17. Висмут мелкокристаллический

В настоящее время металлические наноразмерные материалы привлекают повышенное внимание, поскольку обладают уникальными свойствами. Среди всех металлов висмут особенно интересен, поскольку он может переходить из полуметалла в полупроводник при достаточно малом размере кристаллитов (< 70 нм), что связано с квантово-размерным эффектом и имеет потенциальное применение в оптических или электрооптических приборах. При комнатной температуре микро- и наноразмерные висмутовые материалы обладают необычным электронным транспортом и термоэлектрическими свойствами [258, 259].

Предложен способ получения порошкообразного висмута высокой чистоты путём растворения нитрата висмута в азотной кислоте, очистке висмута от примесных металлов кристаллизацией из полученного раствора при температуре $0\text{--}10$ °С нитрата висмута, последовательного его термического разложения при 110 °С и 700 °С, восстановления полученного оксида висмута в токе водорода [11]. Разработан способ получения порошкообразного висмута путём прокаливания азотнокислых солей висмута при $400\text{--}500$ °С до оксида и восстановления полученного слоя оксида висмута толщиной $5\text{--}8$ мм, помещённого в горизонтальную стеклянную трубку, при пропускании сильной струи водорода при температуре $240\text{--}270$ °С, с последующим охлаждением порошкообразного висмута в токе водорода [28].

Предложен способ получения мелкокристаллического порошкообразного висмута путём приготовления исходного висмутсодержащего раствора растворением нитрата висмута в азотной кислоте с концентрацией $1,5$ моль/л и вытеснения воздуха из раствора аргоном, приготовления в качестве восстанавливающего агента раствора боргидрида натрия в водном растворе аммиака с концентрацией $2,0$ моль/л и вытеснения воздуха из раствора аргоном, добавления к данным растворам органической смеси, состоящей из циклогексана, метилметакрилата и 2-гидроксиэтилметакрилата, перемешивания водной и органической фаз в смесителе при рН 8, дестабилизации коллоидной системы добавлением этилового спирта, отделения продукта центрифугированием, промывки его последовательно этанолом, дистиллированной водой и ацетоном, вакуумной сушки продукта и его отжига в аргоне при температуре 240 °С в течение 2 ч [260].

Разработан способ получения порошкообразного висмута путём осаждения висмута из раствора минеральной кислоты монокарбонновой кислотой фракцией не менее C_6 при мольном отношении кислоты и висмута, равном $1,0\text{--}3,0$, и рН раствора $2\text{--}0$, промывкой осадка раствором минеральной кислоты при том же рН и восстановлением висмута до металла прокаливанием монокарбоксилата висмута при $120\text{--}270$ °С в инертной атмосфере или в присутствии высококипящего органического растворителя (ароматические

спирты, этиленгликоли, предельные углеводороды) при той же температуре [261]. Предложен способ получения ультрадисперсных порошков висмута с размером частиц 0,05–0,5 мкм в результате нагревания металлического висмута до температуры 1200–1600 °С потоком электронов мощностью 4–10 кВт на 1 см² с последующим охлаждением паров висмута до температуры 15–40 °С [257].

В работе [262] описаны многочисленные способы получения металлических наночастиц в конденсированных средах с использованием физических и химических методов. Краткая информация об основных методах синтеза наночастиц висмута приведена в табл. 3.10 [263]. В качестве восстановителей при синтезе наночастиц висмута используют как неорганические, так и органические соединения. При протекании реакции в среде органического растворителя восстановителем чаще всего является сам растворитель, который берется в избытке [264–266]. При проведении реакций в водных средах в качестве прекурсоров используют различные соединения висмута. Однако наиболее часто используемым соединением является средний нитрат состава $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ [264, 265, 267–269]. Среди неорганических восстановителей используют гидразингидрат $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ [269, 270], боргидрид натрия NaBH_4 [267, 271] или гипофосфит натрия $\text{NaH}_2\text{PO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ [268]. Реакции восстановления проводят в водной, органической, гомогенной и гетерогенной водно-органической средах. Среди органических восстановителей чаще всего используют различные альдегиды, амины и сахара. Многие высокомолекулярные органические соединения также способны восстанавливать висмут в мягких условиях. Кроме этого, восстановление металла возможно за счёт окисления органических соединений, являющихся реакционной средой.

Один из способов получения металлов субмикронного размера – это восстановление их органических или неорганических солей в среде высококипящей органической жидкости. Обычно в данных процессах используют этиленгликоль, диэтиленгликоль, тетраэтиленгликоль, полиэтиленгликоль или глицерин [264, 266]. Наряду с высокомолекулярными спиртами для этих целей также можно использовать бензиловый спирт, обладающий высоким восстановительным потенциалом при температуре кипения 205 °С.

В работе [272] исследован процесс получения мелкокристаллических частиц висмута восстановлением основного формиата висмута бензиловым спиртом, а также такими сильными неорганическими восстановителями, как гидразингидрат или боргидрид натрия. Показано, что в процессе обработки основного формиата висмута бензиловым спиртом при температуре (200 ± 5) °С реакция восстановления протекает с образованием бензальдегида по уравнению:

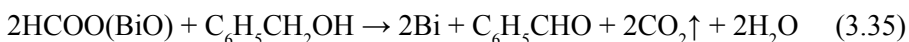


Табл. 3.10. Краткая характеристика методов получения частиц металлического висмута в конденсированных средах с использованием химических реакций [263]

№ пп	Прекурсор	Реакционная среда	Восстановитель	Стабилизатор	Температура, время	Размер частиц	Морфология	Литература
1	209 мг металлический висмут	1 мл HNO_3 , 99 мл H_2O	0,0502 г NaBH_4 , 10 мл H_2O	–	25 °С	$d = 100$ нм	Нерегулярная морфология	[271]
2	0,001 моль $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	H_2O	0,001 моль NaBH_4	–	100 °С, 10 мин	$d = 30$ нм	Сферические частицы	[267]
3	31,5 мг BiCl_3	20 мл ДМФА	0,3 мл 1,0 М NaBH_4	0,555–55,5 мг ПВП	25 °С, 5 мин	$d = 13$ нм	Сферические частицы	[273]
4	0,2 моль $\text{NH}_4\text{Bi}_6\text{H}_5\text{O}_7$	20 мл H_2O	10 мл 1 М NaBH_4	ПВП, 1 мл 10 г/л растворимый крахмал	25 °С, 2 ч	$d = 10\text{--}20$ нм	Сферические частицы	[274]
5	$\text{Bi}(\text{OIO})_4$	H_2O	NaBH_4	–		$d = 10$ нм	Сферические частицы	[275]
6	5 мл (0,5 моль/л) $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$, 2,0 г NaOH , 0,6 г $\text{H}_2\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_6$	50 мл H_2O	40 мл 5 М $\text{NaH}_2\text{PO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	0,015 г олеат натрия	90 °С, 10 ч	$d = 10\text{--}20$ нм, $d = 10\text{--}100$ нм, $l = 100$ мкм	Сферические частицы/ленты	[276]
7	5 мл (1 моль/л)	$\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$, 0,009 моль HNO_3 , 0,5 г NaOH (рН = 2,5)	40 мл 5 М $\text{NaH}_2\text{PO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	0,052 г ПВП	80 °С, 25 мин/ 1 ч 30 мин	$d = 40\text{--}70$ нм, $d = 500$ нм	Пластинчатые частицы/ Полиэдрические частицы	[268]
8	5 мл (1 моль/л) $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$, 0,0096 моль HNO_3 , 0,1 г $\text{H}_2\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_6$	75 мл H_2O , 0,5 г NaOH (рН = 2,5)	40 мл 5 М $\text{NaH}_2\text{PO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	–	60 °С, 6 ч	$d = 30\text{--}50$ нм, $l = 5$ мкм	Нановолокна	[277]

9	5 мл (1 моль/л) Bi(NO ₃) ₃ ·5H ₂ O 10% C ₆ H ₈ O ₇	9 мл H ₂ O	16 мл N ₂ H ₄ ·H ₂ O (80%)	4 масс. % ПВП	80 °С, 1 ч	d = 10–100 нм	Сферические частицы	[269]
10	5 мл (1 моль/л) Bi(NO ₃) ₃	5 мл ЭГ	16 мл N ₂ H ₄ ·H ₂ O (80%)	олеат натрия	80 °С, 2,5 ч	d = 20 нм, l = 50–200 мкм	Стержни	[269]
11	5 мл (1 моль/л) Bi(NO ₃) ₃	5 мл ЭГ	16 мл N ₂ H ₄ ·H ₂ O (80%)	0,052 г цетил- триметиламмо- ния бромид	80 °С, 22 ч	l = 100–200 мкм	Трубки	[269]
12	0,01 моль Bi(NO ₃) ₃	H ₂ O, NH ₃ ·H ₂ O (рН = 12–12,5)	0,02 моль N ₂ H ₄ ·H ₂ O	–	120 °С, 12 ч	d = 5 нм, l = 0,5–5 мкм	Трубки	[278]
13	Bi(NO ₃) ₃ ·5H ₂ O	Вода, глицерин, KOH (рН = 9); H ₃ PO ₄ (рН = 7,4)	NaNH ₄	Декстран (75000 MW)	5 мин, ультразвук + 1 ч	d ~ 20 нм.	Сферические частицы	[279]
14	5 ммоль BiCl ₃	20 мл ТГФ	0,025 моль NaN (65%)	0,010 моль t-C ₄ H ₉ ONa	65 °С, 35 мин	d = 1,8–3,0 нм	Сферические частицы	[280]
15	2 ммоль BiCl ₃	50 мл H ₂ O	0,004 моль Zn	–	Комнатная, 2–4 ч	d = 3–5 нм, l = 100–500 нм	Трубки	[281]
16	0,002 моль BiCl ₃	H ₂ O	20 мл N ₂ H ₄ ·H ₂ O (8 моль/л)	0,0315 г олеат натрия	80 °С, 30 мин	d = 25–40 нм	Сферические частицы	[270]
17	0,225 моль BiCl ₃	500 мг ТГФ	270 мг; 1,475 моль Na[N(SiCH ₃) ₂]	5 г поли- (1-гексадецен) 0,67-со-(1-винил- пирролидон) _{0,33}	200 °С, 17 ч	d = 4–29 нм	Сферические частицы	[282]

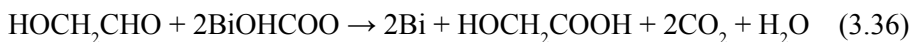
№ пп	Прекурсор	Реакционная среда	Восстановитель	Стабилизатор	Температура, время	Размер частиц	Морфология	Литература
18	0,14 г $\text{Bi}[\text{N}(\text{SiCH}_3)_2]_3$ (0,2 ммоль)	2 мл толуол	0,17 г, 0,001 моль $\text{Li}[\text{N}(\text{SiCH}_3)_2]$	20 г гексадециламин	130 °С, 15 сек	$d = 11-22$ нм	Сферические частицы	[283]
19	2 мл $\text{Bi}(\text{C}_4\text{H}_9\text{NC}_2\text{H}_5\text{COO})_3$ (0,2 ммоль/л)	20 мл диоктилловый эфир	0,5 моль, 3 мл $\text{LiBH}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$	Олеиновая кислота	175 °С, 5 мин	$d = 15$ нм	Сферические частицы	[284]
20	0,5 г $\text{NaBiO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	50 мл ЭГ	ЭГ	–	200 °С, 24 ч	$d = 500$ нм, $d = 100$ нм, $l = 2-5$ мкм	Сферические частицы/ волокна	[285]
21	0,466 г Bi_2O_3	30 мл ЭГ	ЭГ	–	200 °С, 12 ч	$d = 3-6$ нм, $l = 500$ нм	волокна	[286]
22	0,15 г $\text{NaBiO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	35 мл ЭГ + глицерин/ацетон	ЭГ	–	180–200 °С, 24 ч	$d = 10-200$ нм, $d = 20-50$ нм, $l = 0,8-1,2$ мкм	Сферические частицы/ волокна	[287]
23	4,85 г $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	150 мл ЭГ	ЭГ	1 г ПВП	185 °С, 150 мин	$d = 200-400$ нм	Сферические частицы	[263]
24	0,5 ммоль $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 7,5 мл (5 ммоль/л) $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$	12,5 мл (0,1 ммоль/л) 1,2,3,4,5,6-гексангексол, 35 мл ЭГ/ ДМФА	ПВП	0,155 г ПВП	180 °С, 12 ч.	$d = 180$ нм, $d = 4,3$ нм, $l = 3-5$ мкм	Сферические частицы/ трубки	[264]
25	0,3 г $\text{BiC}_6\text{H}_5\text{O}_7$, 0,135 г $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$	50 мл ЭГ	ЭГ	0,05 г ПВП/ 0,05 г ПЭГ/0,05 г ЦТАБ/0,1 г ПВП/ 0,2 г ПВП	185 °С, 2 ч.	$d = 500$ нм	Сферические частицы	[288]

26	0,001 моль Bi(OOCCH ₃) ₃	5 мл ОА	ОА	–	315 °С, 2,5 ч	$d = 30\text{--}60$ нм	Сферические частицы	[289]
27	2 г Bi(NO ₃) ₃ ·5H ₂ O	5 мл ацетон, 40 мл ЭДА	ЭДА	–	160 °С, 6 ч	$d = 20\text{--}30$ нм, $l = 0,2\text{--}2,5$ мкм	волокна	[290]
28	0,5 г Bi (99,5%)	30 мл парафин	–	–	280 °С, 10 ч	$d = 40\text{--}50$ нм	Сферические частицы	[291]
29	1 г Bi(NO ₃) ₃ ·5H ₂ O, 2 г КОН	30 мл ЭГ	ЭГ	–	5 мин, МВ (365W)	$d = 10\text{--}20$ нм, $l = 200$ мкм	волокна	[292]
30	0,299 г BiC ₆ H ₅ O ₇ , 0,135 г (NH ₂) ₂ CO	50 мл ДЭГ	–	–	20–40 мин, МВ	$d = 500$ нм	Сферические частицы	[266]
31	0,1 г Bi(NO ₃) ₃ ·5H ₂ O, 0,19 г КОН	ЭГ	ЭГ	0,05 г ПВП (MW 30.000)	185 °С, N ₂ , 2 ч	$d \sim 244$ нм	Сферические частицы	[293]

При обработке 10 г мелкокристаллического основного формиата висмута бензиловым спиртом при весовом соотношении жидкость: твердое, равном 10 : 1, и температуре $(200 \pm 5)^\circ\text{C}$ в течение 5 ч образуется металлический висмут. Показано, что, в зависимости от условий синтеза, могут быть получены частицы металлического висмута с удельной поверхностью, равной $4,02 \text{ м}^2/\text{г}$ или $25,7 \text{ м}^2/\text{г}$. Из основного формиата висмута (10 г) в среде гидразингидрата при весовом соотношении жидкость : твердое, равном 10 : 1, температуре $(110 \pm 2)^\circ\text{C}$ и времени обработки до 8 ч основной формиат висмута полностью восстанавливается до металлического висмута. Висмут также восстанавливается до металла при добавлении 2 г основного формиата висмута к 100 мл водного раствора боргидрида натрия ($0,26 \text{ моль/л}$) при температуре процесса $(60 \pm 2)^\circ\text{C}$ и времени обработки 30 мин.

Электронно-микроскопический анализ образцов исходного основного формиата висмута, полученного взаимодействием основного нитрата висмута состава $[\text{Bi}_6\text{O}_4(\text{OH})_4](\text{NO}_3)_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$ с раствором муравьиной кислоты свидетельствует, что частицы представляют собой сферические сростки порядка 2–5 мкм, состоящие из мелких пластинчатых частиц (рис. 3.50, а). При обработке основного формиата висмута бензиловым спиртом при температуре $(200 \pm 5)^\circ\text{C}$ образуются частицы металлического висмута в виде агрегатов, состоящих из пластинок толщиной порядка 0,1 мкм (рис. 3.50, б). В среде гидразингидрата при температуре $(110 \pm 2)^\circ\text{C}$ образующиеся частицы металлического висмута представляют собой сферические агрегаты размером 2–3 мкм (рис. 3.50, в). При обработке боргидридом натрия при температуре $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$ частицы металлического висмута также сохраняют морфологию исходного оксоформиата висмута и представляют собой сростки пластинчатых кристаллов (рис. 3.50, г).

В работе [294] исследовано восстановление формиатов висмута в этиленгликоле. Показано, что при термической обработке формиатов висмута в этиленгликоле (ЭГ) при температуре, близкой к температуре кипения (197°C), происходит восстановление висмута до металла. Отмечено, что восстановление металлов в этиленгликоле обусловлено присутствием гликальдегида, образующегося в результате окисления ЭГ кислородом воздуха при его нагревании. Показано, что полное восстановление висмута при температуре 190°C происходит при времени обработки не менее 7 часов, а реакция восстановления может быть представлена в следующем виде:



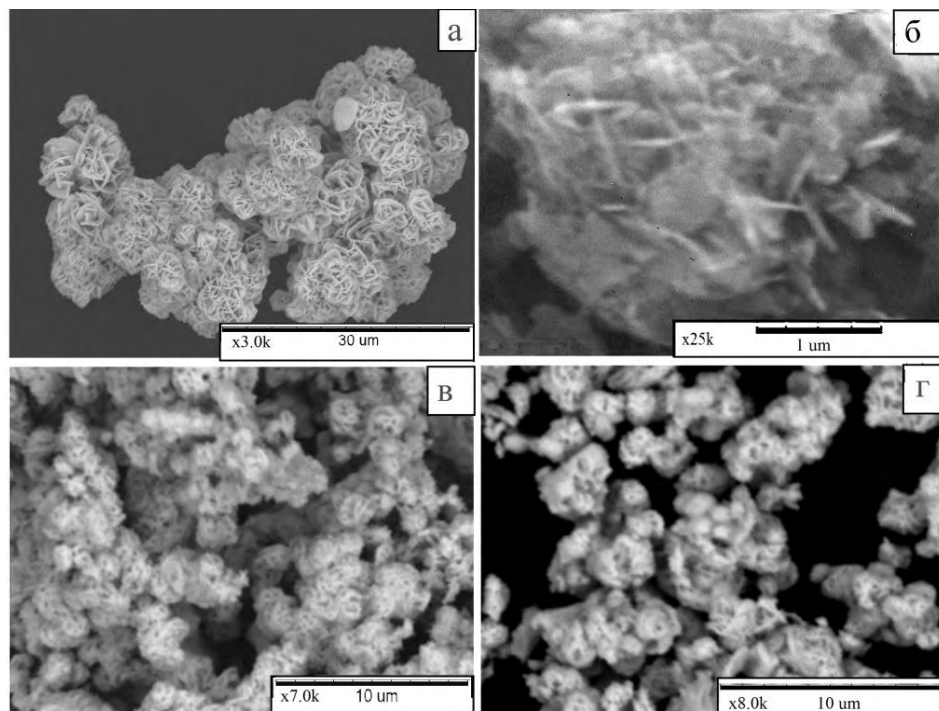


Рис. 3.50. Микрофотографии формиата висмута (а) и образцов, полученных его восстановлением в бензиловом спирте при $(200\pm 5)^\circ\text{C}$ (б), в гидразингидрате при $(105\pm 5)^\circ\text{C}$ (в) и боргидридом натрия при $(25\pm 2)^\circ\text{C}$ (г)

Данные электронной микроскопии показывают, что при термической обработке основного формиата висмута при 190°C в течение 7 часов размер сферических частиц висмута составляет $150\text{--}250\text{ нм}$ (рис. 3.51, а). Частицы висмута размера до $0,5\text{ мкм}$ получены в тех же условиях из среднего формиата висмута (рис. 3.51, б).

Проведённые в работе [295] исследования по восстановлению висмута в бензиловом спирте свидетельствуют, что эффективность восстановления висмута до металла возрастает в ряду: оксохлорид, оксонитрат, оксокарбонат, оксид, оксогаллат и дитарtrat висмута. При этом конечной стадией термического разложения является образование частиц металлического висмута сферической формы с размером $0,1\text{--}1\text{ мкм}$. Так, например, основной нитрат висмута состава $[\text{Bi}_6\text{O}_5(\text{OH})_3](\text{NO}_3)_5\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (кристаллическая структура моноклинная, пространственная группа $P2_1/c$) состоит из нитрат-ионов, молекул воды и поликатионов $[\text{Bi}_6\text{O}_5(\text{OH})_3]^{5+}$. Из электронно-микроскопических снимков видно, что данное соединение представляет собой достаточно крупные кристаллы с признаками блочного строения, с размерами в базисной плоскости $30\text{--}60\text{ мкм}$ и толщиной $\sim 10\text{ мкм}$. Из рис. 3.52 видно, что при его восстановлении до металла на начальной стадии обработки имеет

место расщепление основного нитрата висмута вдоль структурных слоёв с образованием вдоль этих слоёв частиц металлического висмута сферической формы с размером 0,1–0,5 мкм. При этом конечной стадией процесса является образование частиц металлического висмута сферической формы.

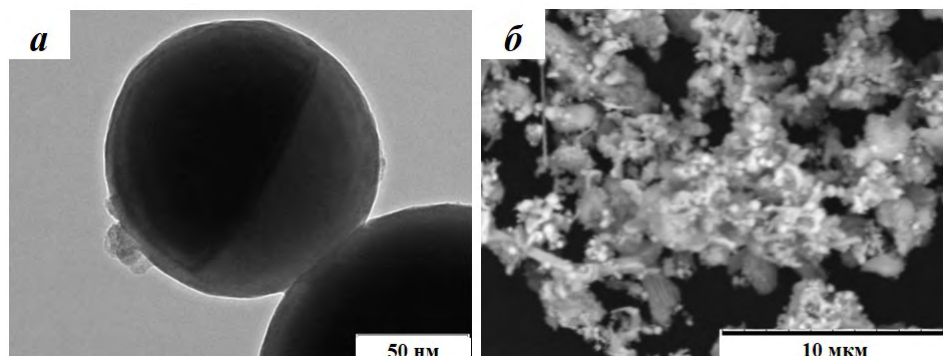


Рис. 3.51. Микрофотографии образцов металлического висмута, полученных обработкой основного (а) и среднего (б) формиатов висмута этиленгликолем при 190 °С в течение 7 ч

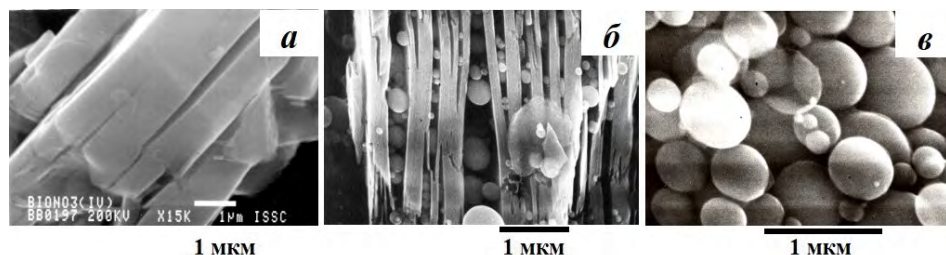


Рис. 3.52. Микрофотографии превращений кристаллов основного нитрата висмута в частицы металлического висмута при его обработке бензиловым спиртом в течение 1 (а), 4 (б) и 8 (в) часов

Исследования термического разложения монокарбоксилатов висмута с различной длиной метиленовой цепи свидетельствуют [296], что продуктом разложения основного стеарата, -каприлата, и -олеата висмута в бензиловом спирте является порошкообразный металлический висмут сферической формы с размером частиц 0,1–1 мкм (рис. 3.53).

Предложен способ получения порошкообразного висмута из основного стеарата висмута, который состоит в следующем [261]: 1,0 кг металлического висмута марки Ви1, содержащего (в %) 98,5 висмута, 0,88 свинца, $9,5 \cdot 10^{-3}$ меди, $5,6 \cdot 10^{-2}$ серебра, $6,2 \cdot 10^{-3}$ железа, $6,4 \cdot 10^{-4}$ цинка и $3,0 \cdot 10^{-3}$ кадмия, обрабатывают при перемешивании 2,15 л раствора азотной кислоты с концентрацией 6,0 моль/л в течение 3 ч. Раствор фильтруют и получают 2,52 л раствора с концентрацией висмута 391 г/л. Готовят раствор стеарата

натрия, добавляя последовательно к 16 л дистиллированной воды при температуре 80 °С 1,41 кг стеариновой кислоты, 1,0 л раствора гидроксида натрия с концентрацией 5 моль/л и добавляют к нему при перемешивании раствор нитрата висмута. Смесь перемешивают в течение 1 ч при температуре 80 °С. Маточный раствор в количестве 19,6 л с концентрацией висмута 1,1 г/л и рН, равном 1,2, отделяют от осадка декантацией, сбрасывают осадок на нутч-фильтр и промывают последовательно 2,5 л раствором азотной кислоты с рН 1,0 и 2,5 л дистиллированной воды. Полученный стеарат висмута в количестве 2,34 кг нагревают при перемешивании в 3,0 л бензинового спирта (C_7H_8O) при температуре 190 °С в течение 1 ч. В результате получают 960 г порошкообразного висмута с размером зерна от 0,05 до 0,3 мкм, содержащего (в %) > 99,99 висмута, $2 \cdot 10^{-5}$ свинца, $3 \cdot 10^{-5}$ цинка, $1 \cdot 10^{-5}$ железа, $8 \cdot 10^{-6}$ сурьмы, $3 \cdot 10^{-6}$ меди, $3 \cdot 10^{-6}$ серебра, $1 \cdot 10^{-6}$ мышьяка, $2 \cdot 10^{-6}$ кобальта, $< 1 \cdot 10^{-6}$ кадмия и $< 1 \cdot 10^{-6}$ марганца. Степень извлечения висмута в конечный продукт составляет 97,5 %.

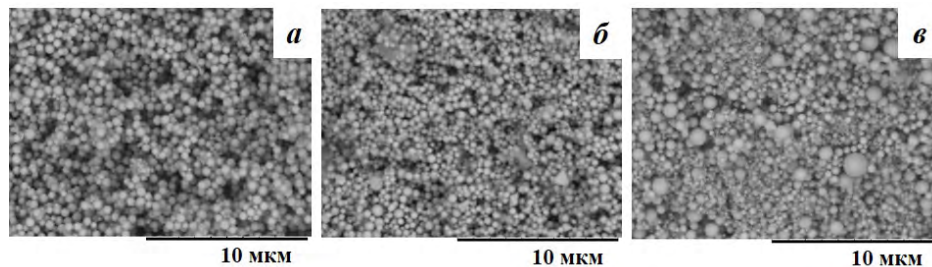


Рис. 3.53. Микрофотографии продуктов, полученных в результате восстановления основного стеарата (а), -каприлата (б) и -олеата (в) висмута бензиловым спиртом

Для практического применения интерес представляют сплавы висмута с другими металлами. Показано [297], что восстановление основного стеарата висмута бензиловым спиртом сопровождается образованием частиц металлического висмута сферической формы размером от 0,1 до 0,5 мкм (рис. 3.54, а), а при восстановлении индивидуального стеарата серебра образуются серебряные частицы размером от 0,2 до 0,5 мкм (рис. 3.54, б). Сплав висмута с серебром, кристаллизующийся при восстановлении бензиловым спиртом механической смеси стеаратов серебра и висмута, или композиций, полученных по обменной реакции в результате обработки стеарата серебра раствором перхлората висмута, представляет собой сферические агрегаты размером до 1 мкм, состоящие из мелких, размером порядка 0,1 мкм, частиц серебра и висмута (рис. 3.54, в). Как видно из рисунка, морфологические характеристики сплава существенно отличаются от облика частиц индивидуальных металлов, образующихся при восстановлении их карбоксилатов.

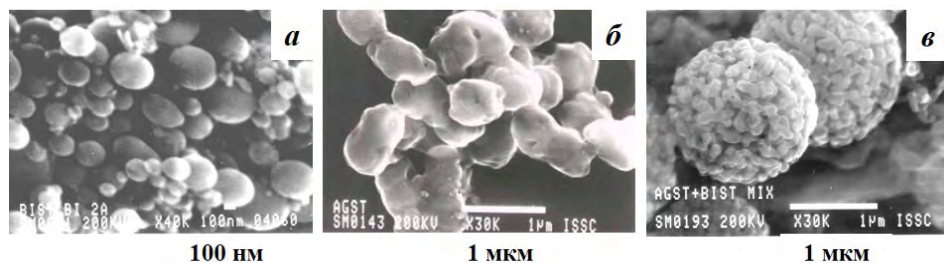


Рис. 3.54. Микрофотографии продуктов восстановления стеаратов висмута (а), серебра (б) и их эквимольной смеси (в) бензиловым спиртом

Предложен способ получения порошкообразного висмута, модифицированного серебром, золотом, платиной или теллуром [298]. Порошкообразный висмут, модифицированный серебром, получают следующим образом: 30,0 г порошкообразного висмута с размером частиц 0,1–1,0 мкм обрабатывают при перемешивании в течение 1 ч 300 мл раствора нитрата серебра с концентрацией серебра 10,0 г/л и рН, равном 0,7. Полученный порошок фильтруют, промывают 200 мл дистиллированной воды и обрабатывают при перемешивании в течение 30 мин 200 мл раствора этилендиаминтетраацетата натрия с концентрацией 20 г/л, при рН, равном 0,7, и мольном отношении этилендиаминтетраацетат-ионов к висмуту в растворе, равном 1,28. Промывают порошок при перемешивании 300 мл дистиллированной воды и сушат при 100 °С. Получают порошкообразный висмут, модифицированный металлическим серебром, содержащий (в %) 90,33 висмута, 9,66 серебра, 0,01 висмута нитрата основного и менее 0,001 углерода.

В работах [299, 300] показано, что висмутсодержащую электропроводящую керамику можно использовать в медицинских наносенсорах для неинвазивной съёмки микропотенциалов сердца человека. Алюмокремниевые керамические пористые диафрагмы толщиной 0,8 мм, диаметром 10, 16 и 20 мм пропитывали раствором каприлата висмута и прокаливали в вакууме при 280 °С. Каприлат висмута получали экстракцией висмута из водного раствора перхлората висмута с концентрацией 100 г/л при рН 1 раствором каприловой кислоты (6,3 моль/л) при объемном соотношении органической и водной фаз, равном 1 : 3. После пропитывания керамической диафрагмы раствором каприлата висмута с концентрацией висмута 290 г/л и прокаливания образца в вакууме при 200 °С висмут в объеме образца находится в виде наночастиц размером 50–200 нм. Кроме того, там находятся отдельные частицы висмута размером 1–2 мкм. Послойный анализ полученных пластин методом EDX показал, что содержание в них висмута от поверхности к объёму меняется от 18 до 11 масс. % соответственно. Согласно рентгенографическим данным, висмут находится в образце в виде металла, а по данным химического анализа его содержание составляет 13,6 масс. %.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. U.S. Geological Survey, Mineral Commodity Summaries, February 2019.
2. Bismuth Market. Global Market Study on Bismuth: Supply to Remain Dominated By China during Forecast Period 2016–2024. Persistence Market Research. July, 2016.
3. Кренёв В.А., Дробот Н.Ф., Фомичев С.В. Висмут: ресурсы, области применения и мировой рынок // Хим. технология. 2014. Т. 15, № 1. С. 42.
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства. 16-е изд., перераб., испр. и доп. М.: Новая волна, 2019. 1216 с.
5. Европейская фармакопея 8.0. URL: http://www.fptl.ru/biblioteka/farmakopei/evropeyskaya-farmakopeya_8_vol-2.pdf (дата обращения: 22.11.2021).
6. Фармакопея США. Национальный формуляр – The United States pharmacopeia: USP 40. The national formulary: NF 35, [сборник стандартов], 2017.
7. Chemnitius F. Die fabrication der wismutsalze // Pharmazeutische Zentralhalle. 1927. Vol. 68, N 33. P. 513–518.
8. Швицер Ю. Производство химико-фармацевтических и теххимических препаратов. М. Л.: ОНТИ, 1934. 489 с.
9. Сингаловский Н. З. Соли редких и цветных металлов. Л.: Госхимтехиздат, 1932. 287 с.
10. Кацнельсон М.М. Приготовление синтетических химико-фармацевтических препаратов: практические работы для химиков, медиков, фармацевтов. Л.: Госхимтехиздат, 1933. 276 с.
11. Руководство по неорганическому синтезу: В 6-ти томах. Т. 2 / Под ред. Г. Брауэра. М.: Мир, 1985. 338 с.
12. Карякин Ю.В., Ангелов И.И. Чистые химические вещества. М.: Химия, 1974. 408 с.
13. Юхин Ю.М., Барышников Н.В., Афонина Л.И., Темурджанов Х.Т., Казбан А.М., Файезов Г.Ф. Получение оксида висмута по гидролитической технологии // Цветные металлы. 1989. № 12. С. 37–41.
14. Кренёв В.А., Дробот Н.Ф., Фомичев С.В. Процессы извлечения висмута из руд и концентратов // Хим. технология. 2014. Т. 15. 5. С. 304–308.
15. Федоров П.И. Химия и технология малых металлов. Висмут и кадмий: Учебное пособие. М.: МИХМ, 1986. 92 с.
16. Юхин Ю.М., Михайлов Ю.И. Химия висмутовых соединений и материалов. Изд-во СО РАН, Новосибирск, 2001. 360 с.
17. Польшанский И.Р., Абланов А.Д., Батырбекова С.А. Висмут. Алма-Ата: Наука, 1989. 316 с.
18. Дьяков В.Е. Производство висмута и сурьмы из оловянного сырья: монография. Москва: БИБЛИО-ГЛОБУС, 2020. 164 с.

19. Куанышева К.З., Кунаев А.М., Лайкин В.К. О растворении свинца, висмута и их сплавов в растворах азотной кислоты // Тр. Ин-та металлургии и обогащения АН Каз.ССР. Т. 53. Алма-Ата. 1978. С. 68–75.

20. Волосникова Л.М., Исмаев Х.Р. Исследование процесса растворения металлического висмута в системе $\text{H}_2\text{O}_2\text{--HNO}_3\text{--H}_2\text{O}$. Ташкент, 1983. 7 с. – Деп. в ВИНТИ 07.07.83, № 4078-83 Деп.

21. Волосникова Л.М., Гималитдинова Ш, Исмаев Х.Р. Растворение металлического висмута в азотной кислоте с подачей кислорода. Ташкент, 1987. 5 с. – Деп. в ВИНТИ 13.04.87, № 4021-В87.

22. Бусев А.И. Аналитическая химия висмута. М.: Изд-во АН СССР, 1953. 382 с.

23. Козин Л.Ф., Никитин А.А., Хобдабергенов Р.Ж., Устинов А.М., Рахметов Б.А. Способ получения растворов солей висмута. А. с. 537032 СССР / Б.И. 1976. № 44. С. 66.

24. Терещенко А.Б., Позина М.Б., Башлачева Н.Н. Взаимодействие окислов азота с растворами нитрата аммония // Журн. прикл. химии. 1969. Т. 42. Вып. 12. С. 2678–2683.

25. Лебедь А.Б., Скопин Д.Ю., Мальцев Г.И. Получение электролита для электроэкстракции в серебряном аффинаже // Хим. технология. 2011. Т. 12. № 2. С. 108–112.

26. Hill W.D. The bismuth-sodium nitrate reaction // J. Chem. Educ. 1989. Vol. 66. P. 709.

27. Реми Г. Курс неорганической химии. Т. 1. М.: Мир, 1972. 824 с.

28. Неорганическая химия: В 3 т. / Под ред. Ю.Д. Третьякова. Т. 2: Химия непереходных элементов: Учебник для студ. высш. учеб. заведений / А.А. Дроздов, В.П. Зломанов, Г.Н. Мазо, Ф.М. Спиридонов. – М.: Издательский центр «Академия», 2004. 368 с.

29. Sillen L.G. On the crystal structure of monoclinic $\alpha\text{-Bi}_2\text{O}_3$ // Z. Kristallogr. 1941. Vol. 103. P. 274–290.

30. Schumb W.C., Rittner E.S. Polymorphism of bismuth trioxide // J. Am. Chem. Soc. 1943. Vol. 65. P. 1055–1060.

31. Заявка 61-136922 Япония, МКИ С 01 G 29/00. Получение высокодисперсного оксида висмута / Кубо Сигэки, Ямамото Осаму. Сумимото киндзоку кодзан к.к.; Заявлено 10.12.84, № 59-260299. Оpubл. 24.06.86. (РЖХ 1987, 16Л95П).

32. Пат. 2426625 РФ, МПК С 22 В 30/06, В 22 F 9/12. Способ получения ультрадисперсного порошка висмута / Толочко Б.П., Антохин Е.И., Юхин Ю.М., Елисеев В.С., Голковский М.Г., Ляхов Н.З. Заявл. 29.04.2010, опубл. 20.08.2011. Бюл. № 23.

33. Пат. 2385294 РФ, МПК С 01 G 29/00. Способ получения порошка оксида висмута (III) / Новоселов И.И., Шубин Ю.В., Бызов Г.П., Макаров И.В. Заявл. 16.06.2008, опубл. 27.03.2010. Бюл. № 9.

34. Пат. 2474537 РФ, МПК С 01 G 29/00. Способ получения порошка оксида висмута (III) / Новоселов И.И., Шубин Ю.В., Макаров И.В., Федотов В.А.. Заявл. 20.05.2011, опубл. 10.02.2013. Бюл. № 4.
35. Юхин Ю.М., Мищенко К.В., Даминов А.С. Получение растворов солей висмута с предварительным его окислением // Теоретические основы химической технологии. 2017. Т. 51. № 4. С. 470–477.
36. Gattow G., Schutze D. Uber ein wismuth (III)-oxide mit hoherem Sauerstoffgehalt (β -Modification) // Z. Anorg. Allgem. Chem. 1964. Bd. 328. H. 1–2. S. 44.
37. Harwig N.A., Gerards A.G. The polymorphism of bismuth sesquioxide // Thermochim. Acta. 1979. Vol. 28, N 1. P. 121–131.
38. Sundwall B. An X-Ray diffraction study of the hexanuclear complex of Bi(III) in aqueous perchlorate solution. Determination of the oxygen positions // Acta Chem. Scand. 1980. Vol. A 34, N 2. P. 93–98.
39. Миронов В.Е., Кульба Ф.Я., Федоров В.А., Никитенко Т.Ф. Потенциометрическое исследование хлоридных комплексов висмута // Журн. неорг. химии. 1963. Т. 8. Вып. 8. С. 1852–1856.
40. Федоров В.А., Калош Т.Н., Миронов В.Е. Исследование нитратных комплексов трехвалентного висмута // Журн. неорг. химии. 1971. Т. 16. Вып. 4. С. 1014–1019.
41. Исследование процессов кристаллизации нитратов висмута (III) из водных растворов / А.А. Факеев, В.И. Сафонова, Л.Д. Исхакова и др. // Мас-совая кристаллизация и кристаллизационные методы разделения смесей: Тез. докл. 4-й Всесоюз. конф. Иваново, 1990. С. 153.
42. Юхин Ю.М., Михайлов Ю.И., Афонина Л.И., Подкопаев О.И. Синтез оксида висмута особой чистоты // Высокочистые вещества. 1996. № 4. С. 62–71.
43. Юхин Ю.М., Барышников Н.В., Афонина Л.И., Татаринцева М.И. Очистка висмута при гидролизе азотнокислых растворов // Журн. прикл. химии. 1990. Т. 63, № 1. С. 14–18.
44. Lazarini F. On the hydrolysis of bismuth (III) nitrate – the predominant role of cation $[\text{Bi}_6\text{O}_4(\text{OH})_4]^{6+}$ // Bulletin Bismuth Institute. 1981. № 32. P. 3–8.
45. Baes C.F., Mesmer R.E. The hydrolysis of cations. New York: J. Wiley, 1976. 512 p.
46. Афонина Л.И., Юхин Ю.М., Ворсина И.А. О продуктах гидролиза азотнокислых растворов висмута // Сиб. хим. журн. 1993. Вып. 3. С. 13–19.
47. Lazarini F. Tetra-m3-hydroxo-tetra-m3-oxo-hexabismuth(III) nitratetetrahydrate, $[\text{Bi}_6\text{O}_4(\text{OH})_4](\text{NO}_3)_6 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ // Cryst. Struct. Comm. 1979. Vol. 8, N 3. P. 69–74.
48. Lazarini F. The Crystal Structure of a Bismuth Basic Nitrate $[\text{Bi}_6\text{O}_5(\text{OH})_3](\text{NO}_3)_5 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ // Acta Crystallogr. 1978. Vol. B34, N 11. P. 3169–3173.
49. Sundvall B. Crystal and Molecular of Structure of Tetraoxotetrahydroxobismuth(III) Nitrate Monohydrate, $\text{Bi}_6\text{O}_4(\text{HO})_4(\text{NO}_3)_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$ // Acta Chem. Scand. 1979. Vol. A33, N 3. P. 219–224.

50. Lazarini F. Bismuth Basic Nitrate $[\text{Bi}_6(\text{H}_2\text{O})(\text{NO}_3)\text{O}(\text{OH})_4](\text{NO}_3)_5$ // Acta Crystallogr. 1979. Vol. B35, N 12. P. 448–450.
51. Gattow G., Kiel G. Darstellend und Eigenschaften von $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ // Z. Anorg. allgem. Chem. 1965. Bd. 335, H. 1–2. S. 61–73.
52. Kodama H. Synthesis of New Compound $\text{Bi}_5\text{O}_7\text{NO}_3$ by thermal decomposition // J. Solid State Chem. 1994. Vol. 112, N 1. P. 27–30.
53. Химия элементов: в 2 т. Т. 1 / Н. Гринвуд, А. Эрншо; пер. с англ. – 5-е изд., испр., электрон. М.: Лаборатория знаний, 2021. 664 с.
54. Herpin P., Sudarsanan K. Structure chistalline du nitrate de bismuth hydrate // Bull. Soc. Franc. Mineral. Cristallogr. 1965. Vol. 88, N 4. P. 590–594.
55. Lasarini F. Redetermination of the Structure of Bismuth (III) Nitrate Pentahydrate, $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ // Acta Crystallogr. 1985. Vol. C41, N 8. P. 1144–1145.
56. Юхин Ю.М., Даминов А. С., Коледова Е. С. Переработка азотнокислых растворов с получением висмута азотнокислого пятиводного // Журн. прикл. химии. 2020. Т. 93, № 6. С. 828–833.
57. ICPDS-International Center for Diffraction Data. 2008.
58. Rutten G. M. Das System Wismuthoxid, Salpetersäure und Wasser // Z. Anorg. Allgem Chem. 1902. Bd. 30, N 5. S. 342–405.
59. Нернер В. Untersuchungen über Wismutverbindungen // Archiv. Pharmazie. 1926. Bd. 264. S. 55–65.
60. Gattow G., Schott D. Zur Hydrolyse von salpetersauren Bi^{3+} - Lösungen // Z. Anorg. Chem. 1963. Bd. 324, H 1–2. S. 31–47.
61. Anand P. S., Baxi D. R. Preparation and Ion-Exchange Properties of Basic Bismuth Nitrate // Indian J. Technol. 1978. Vol. 16, N 5. P. 198–200.
62. Озол Я. К. Кристаллы висмутилнитрата $2\text{BiONO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ // Известия АН Латв. ССР. 1950. № 6 (35). С. 49–52.
63. Lazarini F. Bismuth Basic Nitrate $[\text{Bi}_6(\text{H}_2\text{O})(\text{NO}_3)\text{O}_4(\text{OH})_4](\text{NO}_3)_5$ // Acta Crystallogr. 1979. Vol. B 35, N 2. P. 448–450.
64. Озол Я.К. Модификация висмутилнитрата $\text{BiONO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ // Известия АН Латв. ССР. 1950. № 5 (34). С. 83–89.
65. Озол Я.К. Исследование висмутилнитратов // Известия АН Латв. ССР. 1950. № 4 (33). С. 87–93.
66. Brčić B.S., Kolar D., Lazarini F., Malešić M. Die Oxudation von Wismut in verdünnter Salpetersäure mit atmosphärischem Sauerstoff // Monatshefte für chemie. 1973. Bd. 104. S. 365–375.
67. Юхин Ю.М., Подкопаев О.И., Лимасова Т.И., Татаринцева М.И., Данилова Л.Е. О взаимодействии основного нитрата висмута с растворами едкого натра // Журн. прикл. химии. 1992. Т. 65, вып. 5. С. 1042–1047.
68. Юхин Ю.М., Лимасова Т.И., Подкопаев О.И., Данилова Л.Е. О взаимодействии основного нитрата висмута с растворами аммиака // Сиб. хим. журн. 1992. Вып. 2. С. 71–76.
69. Нернер В., Likiernik A. Untersuchungen über Wismutverbindungen // Archiv. Pharmazie. 1926. Bd. 264. S. 46–55.

70. Henry N., Evain M., Deniard P., Jobic S., Mentré O., Abraham F. $[\text{Bi}_6\text{O}_{4.5}(\text{OH})_{3.5}]_2(\text{NO}_3)_{11}$: a new anhydrous bismuth basic nitrate. Synthesis and structure determination from twinned crystals // *Journal of Solid State Chemistry*. 2003. Vol. 176, N 1. P. 127–136.
71. Ziegler P., Ströbele M., Meyer H.-J. Crystal structure of pentabismuth heptaoxide nitrate, $\text{Bi}_5\text{O}_7\text{NO}_3$ // *Zeitschrift Für Kristallographie – New Crystal Structures*. 2004. Vol. 219, N 2. P. 91–92.
72. Henry N., Mentré O., Abraham F., MacLean E. J., Roussel, P. Polycationic disorder in $[\text{Bi}_6\text{O}_4(\text{OH})_4](\text{NO}_3)_6$: Structure determination using synchrotron radiation and microcrystal X-ray diffraction // *Journal of Solid State Chemistry*. 2006. Vol. 179, N 10. P. 3087–3094.
73. Henry N., Evain M., Deniard P., Jobic S., Abraham F., Mentré O. $[\text{Bi}_2\text{O}_2]^{2+}$ Layers in $\text{Bi}_2\text{O}_2(\text{OH})(\text{NO}_3)$: Synthesis And Structure Determination // *Zeitschrift Für Naturforschung* 2005. Vol. 60, N 3. P. 322–327.
74. Yang Y., Liang H., Zhu N., Zhao Y., Guo C., Liu L. New type of $[\text{Bi}_6\text{O}_6(\text{OH})_3](\text{NO}_3)_3 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ sheets photocatalyst with high photocatalytic activity on degradation of phenol // *Chemosphere*. 2013. Vol. 93, N 4. P. 701–707.
75. Gong S., Han Q., Wang X., Zhu J. Controlled synthesis of bismuth-containing compounds (α , β and δ - Bi_2O_3 , $\text{Bi}_5\text{O}_7\text{NO}_3$ and $\text{Bi}_6\text{O}_6(\text{OH})_2(\text{NO}_3)_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) and their photocatalytic performance // *CrystEngComm*. 2015. P. 1–26.
76. Egorysheva A.V., Gaitko O.M., Golodukhina S.V., Khoroshilov A.V., Fatyushina E.V., Dudkina T.D. Microwave-Assisted Hydrothermal Synthesis of $\text{Bi}_6(\text{NO}_3)_2\text{O}_7(\text{OH})_2$ and Its Photocatalytic Properties // *Russian Journal of Inorganic Chemistry*. 2019. Vol. 64, N 1. P. 13–17.
77. Афонина-Дроздова Л.И., Юхин Ю.М., Татаринцева М.И., Осаждение висмута из азотнокислых растворов при добавлении аммиака или воды // *Изв. СО АН СССР, сер. хим. наук*. 1989. № 6. С. 30–35.
78. Abdullah E.A., Abdullah A.H., Zainal Z., Hussein M.Z., Ban T.K. Synthesis and Characterisation of Penta-Bismuth Hepta-Oxide Nitrate, $\text{Bi}_5\text{O}_7\text{NO}_3$, as a New Adsorbent for Methyl Orange Removal from an Aqueous Solution // *E-Journal of Chemistry*. 2012. Vol. 9, N 4. P. 2429–2438.
79. Christensen A.N., Lebech B. Investigation of the crystal structure of a basic bismuth(III) nitrate with the composition $[\text{Bi}_6\text{O}_4(\text{OH})_{4+0.54(1)}][\text{Bi}_6\text{O}_5(\text{OH})_{3+0.46(1)}](\text{NO}_3)_{5.54(1)}$ // *Dalton Trans*. 2012. Vol. 41, N 7. P. 1971–1980.
80. Михайлов Ю.И., Юхин Ю.М., Щербинина В.И., Логвиненко В.А. Термический анализ основного нитрата висмута // *Журн. неорг. химии*. 1991. Т. 36, вып. 8. С. 1917–1918.
81. Михайлов Ю.И., Юхин Ю.М., Щербинина В.И. О термическом разложении основного нитрата висмута // *Сиб. хим. журн*. 1993. № 3. С. 144–149.
82. Olin A. The Hydrolysis of Bismuth (III) in Perchlorate Medium // *Acta Chem. Scand*. 1957. Vol. 11, N 9. P. 1445–1456.

83. Lazarini F. Thermal Dehydration of Some Basic Bismuth nitrates // *Thermochim. Acta*. 1981. Vol. 46, N 1. P. 53–55.

84. Keramidis K.G., Vountsas G.P., Reutzeperis P.I. The Crystal Structure of BiOCl // *Zeitschr. für Krist.* 1993. Vol. 205. Pat.1. P. 35–40.

85. Taylor P., Sunder S., Lopata V.J. Structure, spectra and stability of solid bismuth carbonates // *Can. J. Chem.* 1984. Vol. 62, N 12. P. 2863–2873.

86. Karen V.G., Hernández-Gordillo A., Oros-Ruiz S., Rodil S.E. Microparticles of α -Bi₂O₃ Obtained from Bismuth Basic Nitrate [Bi₆O₆(OH)₂(NO₃)₄·2H₂O] with Photocatalytic Properties // *Topics in Catalysis*. 2020. DOI:10.1007/s11244-020-01299-8.

87. Даминов А.С., Юхин Ю.М., Найденко Е.С. Переработка азотнокислых растворов с получением основного нитрата и оксида висмута // *Хим. технология*. 2019. Т. 20. № 10. С. 434–439.

88. Кирхгоф Г.А., Спектор М.О. Лимоннокислый висмут // *Химико-фармацевтическая промышленность*. 1933. № 3. С. 123.

89. А.с. 31013 СССР, Кл. 12о, 11. Способ получения соединений висмута с винной или лимонной кислотой / Г.А. Кирхгоф; Заявлено 15.11.32 // *Открытия. Изобретения*. 1933.

90. А.с. 23398 СССР, Кл. 123, 13. Способ получения соединений висмута с оксикарбоновыми кислотами / В.А. Измаильский; Заявлено 11.11.26 // *Открытия. Изобретения*. 1926.

91. Туркевич Н.М. Растворимые соединения висмута. 1. Цитрат висмута, его аквасоединения и аммиакат // *Укр. хим. журн.* 1949. Т. 15, вып. 2. С. 243–247.

92. Юхин Ю.М., Афонина Л.И., Даминова Т.В., Данилова Л.Е. Осаждение цитрата висмута (III) из нитратных растворов // *Журн. прикл. химии*. 2000. Т. 73, вып. 1. С. 11–15.

93. Туркевич Н.М. Образование основных и кислых цитратов висмута при термическом разложении цитровисмутата аммония // *Журн. общ. химии*. 1952. Т. 22, вып. 11. С. 1930–1933.

94. Найденко Е.С., Юхин Ю.М., Афонина Л.И. Получение цитратов висмута(III) осаждением из растворов минеральных кислот // *Химия в интересах устойчивого развития*. 2012. Т. 20, №1. С. 227–234.

95. Пат. 154801 Польша. МКИ (5) С 07 С 59/265 С 07 F 9/94. Sposob wytwarzania cytrynianu bizmutu (III) / S. Zielinsky, B. Pfeiffer, D. Domanska, J. Dobak // *Poznanskie Zaklady Farma-ceutyczne "Polfa"*. – N 274117; Заявл. 05.08.88, опубл. 28.02.92.

96. Пат. 2141000 РФ, МПК С 01 G 29/00. Способ получения висмута лимоннокислого / Юхин Ю.М., Архипов С.М., Даминова Т.В., Афонина Л.И. Заявл. 05.02.98, опубл. 10.11.99. Бюл. № 31.

97. Пат. 2416571 РФ, МПК С 01 G 29/00, С 22 В 30/06, С 22 В 3/44. Способ получения висмута цитрата / Юхин Ю.М., Найденко Е.С., Афонина Л.И. Заявл. 15.02.10, опубл. 20.04.11. Бюл. № 11.

98. Афонина Л.И., Найденко Е.С., Юхин Ю.М., Данилова Л.Е. Синтез высокочистого цитрата висмута с использованием реакции твердое – раствор // Химия в интересах устойчивого развития. 2009. Т. 17, № 3. С. 243–249.
99. Пат. 2701013 РФ. Способ получения висмута цитрата / Юхин Ю.М., Щербаков В.П., Найденко Е.С., Роголева Т.В. Заявл. 24.05.19, опубл. 24.09.19. Бюл. № 27.
100. Yukhin Yu.M., Koledova E.S. Processing metallic bismuth to produce citrate // Theor. Found. Chem. Eng. 2021. Vol. 55, N 5. P. 979–984.
101. Туркевич Н.М. Растворимые соединения висмута. II. Комплексные соединения цитрата висмута с аммиаком // Укр. хим. журн. 1949. Т. 15, вып. 2. С. 248–252.
102. Туркевич Н.М. Образование основных и кислых цитратов висмута при термическом разложении цитровисмутата аммония // Журн. общ. химии. 1952. Т. 22, вып. 11. С. 1930–1933.
103. Herrmann W.A., Herdweck E., Pajdla L. Colloidal Bismuth Subcitrate (CBS): Isolation and Structural Characterization of the Active Substance against *Helicobacter pylori*, a Causal Factor of Gastric Diseases // Inorg. Chem. 1991. Vol. 30, N 12. P. 2579–2581.
104. Herrmann W.A., Herdweck E., Pajdla L. The crystal and molecular structure of the ammonium bismuth citrate dihydrate $[(\text{NH}_4)^+\text{Bi}(\text{C}_6\text{H}_4\text{O}_7)\cdot 2\text{H}_2\text{O}]$ // Z. Kristallogr. 1992. Vol. 198. P. 257–264.
105. Asato E., Driessen W.L., De Graff R.A.G., Hulsbergen F.B., Reedijk J. Synthesis, Spectroscopic Properties of Bismuth Citrate Compounds. 1. Crystal Structure of $\text{K}_{5-x}(\text{NH}_4)_x[\text{Bi}_2(\text{Cit})_2(\text{HCit})](\text{H}_2\text{O})_y$ // Inorg. Chem. 1991. Vol. 30, N 22. P. 4210–4218.
106. Asato E., Katsura K., Mikuriya M., Fujii T., Reedijk J. Synthesis, Structure and Spectroscopic Properties of Bismuth Citrate Compounds and Bismuth-Containing Ulcer-Healing Agent Colloidal Bismuth Subcitrate (CBS). 4. Crystal Structure and Solution Behavior of a Unique Dodecanuclear Cluster $(\text{NH}_4)_{12}[\text{Bi}_{12}\text{O}_8(\text{Cit})_8](\text{H}_2\text{O})_{10}$ // Inorg. Chem. 1995. Vol. 34, N 9. P. 2447–2454.
107. Юхин Ю.М., Найденко Е.С., Карпова Е.М., Фруммин Л.Е., Савельева К.Р., Хлябич Г.Н., Шестаков В.Н. Противоязвенный препарат на основе субстанции висмута(III) калия дицитрата // Бултеровские сообщения. 2014. Т. 38, № 4. С. 87–93.
108. Палкина К.К., Кувшинова Т.Б., Скориков В.М. Кристаллическая структура $\text{KBi}(\text{cit})\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ // Журн. неорг. химии. 2005. Т. 50, № 9. С. 1461–1465.
109. Анцышкина А.С., Садилов Г.Г., Кувшинова Т.Б., Скориков В.М., Сергиенко В.С. Синтез и кристаллическая структура $\text{KBi}(\text{C}_6\text{H}_4\text{O}_7)\cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$ // Журн. неорг. химии. 2006. Т. 51, № 3. С. 423–434.

110. Кувшинова Т.Б., Скориков В.М., Володин В.Д., Демина Л.И. Исследование взаимодействия в системе $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3\text{-K}_3\text{HCit-(H}_2\text{O + глицерин)}$ // Журн. неорг. химии. 2013. Т. 58, № 11. С. 1446–1449.

111. Найденко Е.С., Юхин Ю.М., Афонина Л.И., Герасимов К.Б. Получение цитрата висмута-калия // Химия в интересах устойчивого развития. 2012. Т. 20, № 5. С. 575–580.

112. Де-Нол®. Коллоидный субцитрат висмута. Излечение от гастрита и язвенной болезни. – Издание Московского представительства фармацевтической фирмы Яманучи Юроп Б.В. (Yamanouchi Europe) Нидерланды. – Москва, 1997 г. Зарегистрирован в РФ, регистрационный номер П № 012626/01-2001 от 26.01.2001.

113. Asato E., Hol M., Hulsbergen F., Klooster N., Reedijk J. Comparison between crystal structures of solid bismuth citrates and commercial “CBS”, using thermal and spectroscopic methods // *Inorganica Chimica Acta*, 1993, V. 214, P. 159–167.

114. Merck Index, 11th ed., Merck, Rahway, NJ, USA, 1989, p. 197.

115. ВЕНТРИСОЛ (bismuth subcitrate). Производитель – POLFA, Польша. – Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: Справочник. М.: АстраФармСервис, 1995 г. – С. 342.

116. Бурова Л.Г., Юхин Ю.М., Герлинская Л.А., Евстропов А.Н. Исследование антибактериальных свойств висмутсодержащих субстанций на основе наночастиц // Медицина и образование в Сибири. 2015. № 3. URL: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1766 (дата обращения: 30.06.2020).

117. Пат. 292133 ГДР, МКИ А 61 К 31/29, 47/00. Жидкий висмутсодержащий лекарственный препарат, способ его получения и применения / Berthold H., Michalczyk D., Urban G., Dr. R. Pfleger Chemisch Fabrik GmbH. – № 3372750; Заявл. 23.01.90, опубл. 25.07.91; РЖХ 1992, 110252.

118. Пат. 363502 ЕР, МКИ А 61 К 33/24. Жидкие лекарства, содержащие висмут, для обработки гастроэнтеральных язв / Berthold H., Michalczyk D., Urban G. – № 88 – 116730; Заявл. 08.10.88, опубл. 18.04.90.

119. Пат. 151583 ПНР, МКИ С 07 С 59/265, А 61 К 31/29. Способ получения коллоидного раствора основного трикалийзамещенного цитрата / Zielinsky S., Pfeiffer V., Domanska D. – № 266556; Заявл. 29.06.87; Опубл. 29.03.91. РЖХ 1993, 100210.

120. Пат. № 83-01001WO, МКИ А 61 К 9/14, 31/29. Bismuth containing composition for treating peptic ulcers / Bos P.J.H., Endel D.J.C., De J.H. – № 304372. Заявл. 22.09.81. Опубл. 31.03.83. Изобрет. в СССР и за рубежом 1983. Вып. 13, № 20.

121. Пат. 148307. Польша МКИ А 61 К 31/29. Sposob otrzymywania cytrynianu Bizmutano-amonowo-potasowego / Lemiesz L., Marszal K., Plaszynski L. – № 261044. Заявл. 13.08.86. Опубл. 31.03.90. РЖХ 1991, 10090П.

122. Пат. 155743. Польша. МКИ С 07 С 59/265, А 61 К 31/29. Способ получения основного трикалий-висмут-цитрата / Zielinski S., Pfeiffer V., Domanska D. – Заявлено 28.12.88. Опубл. 30.09.92. РЖХ 1994, 60202.

123. Пат. 547096 Испания, МКИ С 07 С 59/265. Antiulcer drug / Salvador D.D. – Заявл. 19.09.85. Оpubл. 16.03.86. СА 1987. V. 106, 55983.
124. Пат. 280575 Чехия, МКИ С 07 С 59/265, 51/41. Способ получения основного цитрата висмута / Nováček A., Voves J., Holá V., Dlabáč A., Gattnar O. Chemofarma a.s. Praha, CZ. – № 3110-91; Заявл. 14.10.91; Оpubл. 14.02.96. РЖХ 1998, 10023П.
125. Галачиев С.М., Макоева Л.М., Джиоев Ф.К., Хаева Л.Х. Возможности эндогенного образования нитрозаминов в желудочном соке *in vitro* // Известия Самарского научного центра РАН. 2011. Т. 13, № 1 (7). С. 1678–1680.
126. Коледова Е.С., Артамонова А.А., Юхин Ю.М. Получение висмут-калий-аммоний цитрата взаимодействием оксида висмута с растворами цитратов калия и аммония // Журнал СФУ. Химия. 2021. Т. 14, № 2. С. 242–251.
127. Пат. 2675869 РФ, МПК С 01 G 29/00, С 01 D 13/00, С 07 С 59/265, С 07 С 51/41, С 01 С 1/28, А 61 К 31/29, А 61 Р 1/00. Способ получения висмут-калий-аммоний цитрата / Юхин Ю.М., Щербаков В.П., Мосман А.А., Найденко Е.С., Кудряшова А.В. Заявл. 05.02.18, опубл. 25.12.18, Бюл. № 36.
128. The United States pharmacopeia, Inc. USP 26 – NF – 21, January 2003 (CD-version). Bismuth subsalicylate. 14882–18–9.
129. Radecki A., Wesolowski M. The thermal decomposition of bismuth (III) compounds used in medicine // *Thermochimica Acta*. 1976. Vol. 17. P. 217–229.
130. Picon M. Neutral and basic salicylates and benzoates of bismuth // *J. Pharm. Chim.* 1926. Vol. 8. P. 145–150.
131. Thurston J.H., Whitmire K.H. Heterobimetallic Bismuth-Transition Metal Salicylate Complexes as Molecular Precursors for Ferroelectric Materials. Synthesis and Structure of $\text{Bi}_2\text{M}_2(\text{sal})_4(\text{Hsal})_4(\text{OR})_4$ ($\text{M} = \text{Nb}, \text{Ta}$; $\text{R} = \text{CH}_2\text{CH}_3, \text{CH}(\text{CH}_3)_2$), $\text{Bi}_2\text{Ti}_3(\text{sal})_8(\text{Hsal})_2$, and $\text{Bi}_2\text{Ti}_4(\text{OPr})(\text{sal})_{10}(\text{Hsal})$ ($\text{sal} = \text{O}_2\text{CC}_6\text{H}_4\text{-2-O}$; $\text{Hsal} = \text{O}_2\text{CC}_6\text{H}_4\text{-2-OH}$) // *Inorg. Chem.* 2002. Vol. 41. P. 4194–4205.
132. Hanawalt J.D., Rihh H.W., Frevel L.K. Chemical Analysis by X-Ray Diffraction. Classification and Usa of X-Ray Diffraction Patterns // *Ind. Eng. Chem. Anal. Ed.* 1938. Vol. 10, N 7. P. 457–512.
133. Thurston J.H., Marlier E.M., Whitmire K.H. Towards a molecular model for bismuth (III) subsalicylate. Synthesis and solid-state structure of $[\text{Bi}(\text{Hsal})_3(\text{bipy})\text{-C}_7\text{H}_8]_2$ and $[\text{Bi}(\text{Hsal})(\text{sal})(1,10\text{-phenanthroline})\text{-C}_7\text{H}_8]_2$ // *Chem. Commun.* 2002. Vol. 23. P. 2834–2835.
134. Budford N., Eelman M. D., Cameron T. S. Comprehensive characterization of bismuth thiosalicylate complexes: models for bismuth subsalicylate // *Chem. Commun.* 2002. P. 1402–1403.
135. Stavila V., Fettinger J. C., Whitmire K. H. Synthesis and Characterization of New Phenylbis(salicylato)bismuth (III) Complexes // *Organometallics*. 2007. Vol. 26. P. 3321–3328.
136. Andrews Ph. C., Deacon G.B., Forsyth C.M. Towards a Structural Understanding of the Anti-Ulcer and Anti-Gastritis Drug Bismuth (III) Subsalicylate // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006. Vol. 45. P. 5638–5642.

137. Mehring M. From molecules to bismuth oxide-based materials: Potential homo- and heterometallic precursors and model compounds // *Coord. Chem. Rev.* 2007. Vol. 251. P. 974–1006.

138. Тимакова Е.В., Удалова Т.А., Юхин Ю.М. Осаждение салицилатов висмута (III) из растворов минеральных кислот // *Журн. неорг. химии.* 2009. Т. 54, № 6. С. 937–944.

139. Тимакова Е.В., Юхин Ю.М., Удалова Т.А. Получение оксид-салицилата висмута (III) из его нитратных растворов для медицинских целей // *Химия в интересах устойчивого развития.* 2009. Т. 17, № 3. С. 313–321.

140. Глобальные практические рекомендации Всемирной Гастроэнтерологической Организации. Острая диарея у взрослых и детей: глобальная перспектива / *World Gastroenterology Organisation.* 2012. URL: <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/acute-diarrhea-russian-2012.pdf> (дата обращения: 24.11.2021).

141. Пат. 2367608 РФ, МПК С 01 G 29/00, С 07 F 9/94, С 07 С 65/10. Юхин Ю.М., Тимакова Е.В., Удалова Т.А., Даминова Т.В. Способ получения висмута салициловокислого основного. Заявл. 25.12.2007, опубл. 20.09.2009. Бюл. № 26.

142. Hatton R.C. Bismuth subgallate-epinephrine paste in adenotonsillectomies // *Ann. Pharma-cother.* 2000. Vol. 34, N 4. P. 522–525.

143. Briand G.G., Burford N. Bismuth Compounds and Preparations with Biological or Medicinal Relevance // *Chem. Rev.* 1999. Vol. 9, N 9. P. 2601–2957.

144. Телетов И.С. Получение дерматолога и его строение // *Журн. прикл. химии.* 1928. Т. 1, № 2. С. 115–117.

145. Юхин Ю.М., Логутенко О.А., Ворсина И.А., Евсеенко В.И. Синтез тригидрата оксогаллата висмута(III) // *Хим. технология.* 2009. Т. 10, № 9. С. 520–528.

146. Schamelhout A. Preparation of bismuth subgallate // *J. Pharm. Belg.* 1926. Vol. 8. P. 371–372.

147. Государственная Фармакопея X изд. М.: Медицина, 1968. 1081 с.

148. Беркенгейм А.М. Химия и технология синтетических лекарственных средств. М.: Главная редакция химической литературы, 1935. 634 с.

149. Халецкий А.М. Фармацевтическая химия. Ленинград.: Издательство «Медицина». 1966. 747 с.

150. Пат. № 16665. Класс 12q, 15. Способ получения трибромфенолвисмута / Магидсон О.Ю., Цофина Е.А. Заявл. 23.02.1927, опубл. 30.09.1930.

151. Пат. № 16666. Класс 12q, 1404. Способ получения трибромфенолвисмута / Магидсон О.Ю., Цофина Е.А. Заявл. 27.06.1927, опубл. 30.09.1930.

152. Пат. № 18749. Класс 12q, 1404. Способ получения трибромфенолвисмута / Базырин М.Н., Биска Т.В. Заявл. 05.04.1929, опубл. 31.01.1931.

153. Юхин Ю.М., Коледова Е.С., Даминов А.С., Чибиряев Е.А. Переработка металлического висмута с получением оксогидроксотрибромфенолята висмута // Хим. технология 2021, Т. 22, № 5. С. 205–213.
154. Нургалиев Б.З., Поповкин Б.А., Стефанович С.Ю. О новых оксибромидах и оксихлоридах висмута // Журн. неорг. химии. 1983. Т. 28, Вып. 9. С. 2207–2211.
155. Rosenheim A., Vogelsang W. Über einige Salze und Komplexsalze des Wismuts // Z. anorg. Ch. 1931. Vol. 200. P. 205–216.
156. Picon M. Sur les tartrates de bismuth // J. Pharm. Chim. 1927. Vol. 5. P. 8–14.
157. Girard M. Contribution à l'étude de la constitution des émétique d'antimoine et de bismuth. III. Complexes d-tartrobismuthiques: Études chimiques et spectrographiques // Bull. Soc. Chim. France. 1957. N 2. P. 240–245.
158. Sagatys D.S., O Reily E.J., Patel S. et al. Group 15 metal complexes with carboxylic acids. Preparation and crystal structure of polymeric ammonium aquabis[(+)-tartrato(2-)]bismuthate (III) hydrate // Aust. J.Chem. 1992. Vol. 45. P. 1027–1034.
159. Цимблер М.Е. Получение и исследование тартратного комплекса висмута // Укр. хим. журн. 1952. Т. 18. С. 376–380.
160. Тихонов А.С. Исследование реакций комплексообразования иона висмута с ионами винной кислоты // Журн. общ. химии. 1954. Т. 24, № 1. С. 37–41.
161. Туркевич Н.М. Растворимые соединения висмута // Укр. хим. журн. 1953. Т. 19. С. 276–281.
162. Telle H. Ueber verbindungen des wismuts mit einigen aliphatischen oxysauren // Arch. Pharm. 1908. Vol. 246. № 6–9. P. 488–494.
163. Яворский Н.П., Туркевич Н.М. Растворимые соединения висмута. VI. О строении лактатов висмута // Укр. хим. журн. 1952. Т. 18. С.371–378.
164. Herrmann W.A., Herdtweck E., Scherer W., Kiprof P., Pajdla L. Neue Hydroxycarboxylat-Komplexe von Bismutt. Synthese und Struktur von Bismut (III)-malatmonohydrat und Bismut (III)-tartrat-trihydrat // Chem. Ber. 1993. Bd. 126. S. 51–56.
165. Girard M. Contribution à l'étude de la constitution des émétique d'antimoine et de bismuth. III. Complexes d-tartrobismuthiques: Études polarimétriques // Bull. Soc. Chim. France. 1957. N 2. P. 234–240.
166. Логутенко О.А., Евсеенко В.И., Афонина Л.И., Юхин Ю.М. Осаждение тартратов висмута(III) из нитратных растворов // Журн. прикл. химии. 2003. Т. 76, вып. 1. С. 3–8.
167. Gmelins Handbuch der anorganischen Chemie. 8 Auflage Wismut. Weinheim / Bergstr : Verlag Chemie, GmbH., 1964. 866 p.
168. Евсеенко В.И., Логутенко О.А., Юхин Ю.М. Синтез тригидрата тартрагидрата висмута(III) высокой чистоты // Химия в интересах устойчивого развития. 2004. Т. 12, № 1. С. 39–45.

169. А.с. 36410 СССР, Кл. 12о, 26. Способ получения препарата висмута / Измаильский В. А. Заявл. 12.06.1925, опубл. 31.05.1934.
170. Кирхгоф Г.А., Спектр М.О., Аконьянц Э.А. Бисмоверол // Хим.-фарм. пром-сть. 1933. № 3. С.122–123.
171. Измаильский В.А. По поводу препарата Бисмоверол // Хим.-фарм. пром-сть. 1933. № 6. С. 347–349.
172. Тимакова Е.В., Логутенко О.А., Евсеенко В.И., Михайлова А.С., Юхин Ю.М. Осаждение татратов висмута (III) из растворов кислот и о составе субстанции антибактериального препарата Бисмоверол // Химия в интересах устойчивого развития. 2015. Т. 23, № 4. С. 379–387.
173. Кирхгоф Г.А. Ответ В.А. Измаильскому // Хим.-фарм. пром-сть. 1933. № 6. С. 349.
174. Пат. № 23915, Кл. 12р, 12. Описание способа приготовления висмутного препарата хинина / Зильберберг А.И. Заявл. 28.01.1926, опубл. 31.10.1931.
175. Chen R., So M.H., Yang J., Deng F., Che C.M., Sun H. Fabrication of bismuth subcarbonate nanotube arrays from bismuth citrate // Chem. Commun. 2006. P. 2265–2267.
176. Sun H., Zhang L., Szeto K.Y. Bismuth in medicine // Met. Ions Biol. Syst. 2004. Vol. 41. P. 333–378.
177. Vogt K., Warrelmann M., Hanh H. Effect of bismuth subcarbonate against *Campylobacter pylori*: do citrate ions improve antibacterial activity? // Zentralbl. Bakteriologie. 1990. Vol. 273, N 1. P. 33–35.
178. Chen R., Cheng G., So M.H., Wu J., Lu Z., Che Ch. M., Sun H. Bismuth subcarbonate nanoparticles fabricated by water-in-oil microemulsion-assisted hydrothermal process exhibit anti-*Helicobacter pylori* properties // Mater. Res. Bull. 2010. Vol. 45. P. 654–658.
179. Frondel C. Mineralogy of the oxides and carbonates of Bi // Am. Miner. 1943. Vol. 28. P. 521–535.
180. Taylor P., Sunder S., Lopata V.J. Structure, spectra and stability of solid bismuth carbonates // Can. J. Chem. 1984. Vol. 62, N 12. P. 2863–2873.
181. Grice J.D. A solution to the crystal structures of bismutite and beyerite // The Can. Mineral. 2002. Vol. 40. P. 693–698.
182. Мищенко К.В., Юхин Ю.М. Получение основного карбоната висмута (III) для медицины // Химия в интересах устойчивого развития. 2013. Т. 21, № 5. С. 513–517.
183. Кисличенко В.С. Роль минеральных веществ в организме человека // Провизор. 1999. № 12. С. 38–40.
184. Пат. 6565895 US. Bismuth compounds for the treatment and prevention of mucositis [Электронный ресурс]. режим доступа: <https://www.freepatentsonline.com/6565895.html>.
185. Koch T.R., Wickham P.P. New method for the preparation of bismuth (III) triesters // J. Org. Chem. 1979. Vol. 44. S. 157–159.

186. Rae A.D., Gainsford G.J., Kemmitt T. Disordered structure of polymeric bismuth tribenzoate, $[\text{Bi}(\text{C}_6\text{H}_5\text{COO})_3]_n$ // *Acta Cryst.* 1998. Vol. B54. P. 438–442.
187. Тимакова Е.В., Удалова Т.А., Юхин Ю.М. Экологически чистый способ получения трибензоата висмута (III) // *Химия в интересах устойчивого развития.* 2010. Т. 18, № 1. С. 79–86.
188. Tumanov N.A., Timakova E.V., Boldyreva E.V. Tribenzoatobismuth(III): a new polymorph // *Acta Crystallographica Section E.* Vol. 66, Part 10. P. m1248.
189. Тимакова Е.В., Бунькова Е.И., Афонина Л.И., Юхин Ю.М., Володин В.А. Синтез фармацевтической субстанции основного сукцината висмута (III) высокой чистоты // *Журн. прикл. химии.* 2021. Т. 94, № 7. С. 857–866.
190. Тимакова Е.В., Бунькова Е.И., Афонина Л.И., Юхин Ю.М. Получение мелкокристаллического основного сукцината висмута (III) по реакции взаимодействия оксида висмута с раствором янтарной кислоты // *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2022. Т. 65, № 1. С. 101–108.
191. Попова Е.В., Бойко А.Н, Орлова Е.В. Диметилфумарат в терапии ремитирующего рассеянного склероза // *Журн. неврол. и психиатр.* 2016. Т. 10. №. 2, P. 66–70.
192. Харитоновна М.В., Желтова А.А., Иежица И.Н., Озеров А.А., Спасов А.А. Изучение эффективности некоторых органических солей магния при экспериментальной гипوماгниеизмии // *Вестник ОГУ.* 2011. Т. 134, № 15. С. 153–155.
193. Мищенко К.В., Лунева Е.Е., Юхин Ю.М. Получение микросфер фумарата висмута (III) осаждением из хлорнокислых растворов // *Химия в интересах устойчивого развития.* 2021. Т. 29, № 1. С. 80–87.
194. Mishchenko K.V., Gerasimov K.B., Yukhin Y.M. Thermal decomposition of some bismuth oxocarboxylates with formation of $\beta\text{-Bi}_2\text{O}_3$ // *Materials Today: Proceedings.* 2020. Vol. 25, Iss. P3. P. 391–394.
195. Пат. 2735921 РФ, МПК С 01 G 29/00, С 22 В 30/06. Способ получения оксофумарата висмута / Юхин Ю.М., Мищенко К.В., Лунева Е.Е. Заявл. 24.04.20, опубл. 10.10.20. Бюл. № 31.
196. Сарафанова Л.А. Пищевые добавки: энциклопедия. Изд. 2-е. СПб.: Изд-во Гиорд, 2004. 808 с.
197. Кирхгоф Г.А., Спектор М.О. Молочнокислый висмут // *Хим.-фарм. пром-сть.* 1933. № 4. С. 122.
198. Яворский Н.П., Туркевич Н.М. Растворимые соединения висмута // *Укр. хим. журн.* 1951. № 4. С. 371–375.
199. Moles E., Portillo R. Acerca del lactate de bismuto hidratado // *Anales.* 1924. № 22. P. 133–143.
200. Kiprof P., Scherer W., Pajdla L., Herdtweck E., Herrmann W.A. Bismuthlactat: Darstellung und Structurchemie eines Hydroxycarboxylat-Komplexes // *Chemische Berichte.* 1992. № 125. P. 43–46.
201. Naydenko E.S., Girenko A.S., Yukhin Yu. M. The synthesis of bismuth lactate // *Chemistry for Sustainable Development.* 2019. Vol. 27, N 3. P. 298–303.

202. Пат. 2692370 РФ, МПК С 01 G 29/00, С 07 F 9/94, С 07 С 51/41, С 01 С 59/08. Способ получения висмут лактата / Найдено Е.С., Юхин Ю.М. Заявл. 29.10.18, опубл. 24.06.19. Бюл. № 18.

203. Дятлова Н.М., Темкина В.Я., Попов К.И. Комплексоны и комплексонаты металлов. М.: Химия, 1988. 544 с.

204. Давидович Р.Л. Комплексоны сурьмы(III) и висмута(III). Владивосток: Дальнаука, 2003. 194 с.

205. Bottari E., Anderegg G. Komplexe XLII. Die Untersuchung der 1:1 Komplexe von einigen drei- und vierwertigen Metall-Ionen mit Polyaminocarboxylaten mittels Redoxmessungen // *Helvet. Chim. Acta*. 1967. Vol. 50, N 8. P. 2349–2356.

206. Csajbók E., Baranyai Z., Bányai I., Brucher E., Király R., Müller-Fahrnow A., Platzek J., Radüchel B., Schäfer M. Equilibrium, ¹H and ¹³C NMR spectroscopy, and X-ray diffraction studies on the complexes Bi(DOTA)- and Bi(DO3A-Bu) // *Inorg. Chem*. 2003. Vol. 42, N 7. P. 2342–2349.

207. Stavila V., Davidovich R.L., Gulea A., Whitmire K.H. Bismuth(III) complexes with aminopolycarboxylate and polyaminopolycarboxylate ligands: chemistry and structure // *Coord. Chem. Rev*. 2006. Vol. 250. P. 2782–2810.

208. Карадаков Б.П., Иванова Х.Р. Спектрофотометрические исследования комплексообразования висмута, меди и свинца с иминодиуксусной кислотой // *Журн. неорг. химии*. 1976. Т. 21, № 1. С. 106–109.

209. Карадаков Б.П., Иванова Х.Р. Исследование комплексообразования висмута, меди и свинца с оксиэтилиминодиуксусной кислотой // *Коорд. химия*. 1978. Т. 4, № 9. С. 1365–1369.

210. Martell A.E., Smith R.M. Critical Stability Constants of Metal Complexes Database, National Institute of Standards and Technology, V 2.0, Gaithersburg, 1995.

211. Pettit G., Pettit L.D. IUPAC Stability Constants Database, IUPAC and Academic Software, Otley, UK, 1993.

212. Nenova P.P., Kancheva D.St., Karadakov B.P. Bismuth(III) complexes with aminopolycarboxylate and polyaminopolycarboxylate ligands: chemistry and structure *Koord. Khim*. 1979. Vol. 5, N 11. P. 1645.

213. Bhat T. R., Krishna Iyer R. Studies on EDTA complexes. V. Antimony(III) and bismuth(III) EDTA system // *Z. Anorg. Allg. Chem*. 1965. Vol. 335, N 5–6. P. 331–336.

214. Карадаков Б.П., Иванова Х.Р. Спектрофотометрическое изучение комплексообразования висмута с этилендиаминтетрауксусной и диаминоциклогексантетрауксусной кислотами и возможностей его определения // *Журн. аналит. химии*. 1973. Т. 28, № 3. С. 525–531.

215. Корнев В.И., Трубочев А.В. Устойчивость комплексонов висмута(III) в водных растворах // *Журн. неорг. химии*. 1987. Т. 32, вып. 10. С. 2433–2437.

216. Brintzinger H., Munkelt S. Komplexverbindungen und Salze der Äthylendiaminetetraessigsäure // *Z. Anorg. Allg. Chem.* 1948. B. 256. S. 65–74.
217. Bhat T.R., Krishna Iyer R. Studies on EDTA complexes – VIII: Thermal behaviour in air and in nitrogen atmosphere of some metal-EDTA complexes // *J. Inorg. Nucl. Chem.* 1967. Vol. 29, N 1. P. 179–185.
218. Давидович Р.Л., Логвинова В.Б., Медков М.А., Логинов А.А., Теплухина Л.В., Дятлова Н.М. Кислые этилендиаминтетраацетаты висмута(III) // *Корд. химия.* 1988. Т. 14, № 11. С. 1511–1516.
219. Школьникова Л.М., Суяров К.Д., Давидович Р.Л., Фондаменский В.С., Дятлова Н.М. Строение октакоординационных комплексов висмута(III) с этилендиамин-N,N,N',N'-тетрауксусной кислотой // *Корд. химия.* 1991. Т. 17, № 2. С. 253–261.
220. Школьникова Л.М., Порай-Кошиц М.А., Давидович Р.Л., Ху Ч.-Дж., Кси Д.-К. Кристаллическая структура моноклинной модификации дигидрата этилендиамин-N,N,N',N'-тетраацетато(3)-висмута(III) // *Корд. химия.* 1994. Т. 20, № 8. С. 593–596.
221. Давидович Р.Л., Илюхин А.Б., Ху Ч.-Дж. Кристаллическая структура ромбической модификации $\text{Bi}(\text{HEdta}) \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ // *Кристаллография.* 1998. Т. 43, № 4. С. 653–655.
222. Давидович Р.Л., Логвинова В.Б., Герасименко А.В. Влияние кислотности раствора на состав этилендиаминтетраацетатовисмутатов(III) щелочных металлов и аммония // В сб.: XX Международная Чугаевская конференция по координационной химии. Ростов-на-Дону: Изд-во Ростовского университета, 2001. С. 199–200.
223. Couturier O., Supiot S., Degraef-Mougin M., Faivre-Chauvet A., Carlier T., Chatal J.-F., Da-vodeau F., Cherel M. Cancer radioimmunotherapy with alpha-emitting nuclides // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag.* 2005. Vol. 32, N 5. P. 601–614.
224. Tiekink E.R.T. Antimony and bismuth compounds in oncology // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2002. Vol. 42. P. 217–224.
225. Nikula T.K., McDevitt M.R., Finn R.D., Wu C., Kozak R.W., Garmestani K., Brechbiel M.W., Curcio M.J., Pippin C.G., Tiffany-Jones L., Geerlings M.W. Sr., Apostolidis C., Molinet R., Geerlings M.W.Jr., Gansow O.A., Scheinberg D.A. Alpha-emitting bismuth cyclohexylbenzyl DTPA constructs of recombinant humanized anti-CD33 antibodies: Pharmacokinetics, bioactivity, toxicity, and chemistry // *J. Nucl. Med.* 1999. Vol. 40, N 1. P. 166–176.
226. McDevitt M.R., Finn R.D., Ma D., Larson S.M., Scheinberg D.A. Preparation of α -emitting ^{213}Bi -labeled antibody constructs for clinical use // *J. Nucl. Med.* 1999. Vol. 40. P. 1722–1727.
227. Milenic D.E., Brady E.D., Brechbiel M.W. Antibody-targeted radiation cancer therapy // *Nat. Rev. Drug Discov.* 2004. Vol. 3, N 6. P. 488–499.
228. Hassfjell S., Brechbiel M.W. The development of the α -particle emitting radionuclides ^{212}Bi and ^{213}Bi , and their decay chain related radionuclides for therapeutic applications // *Chem. Rev.* 2001. Vol. 101, N 7. P. 2019–2036.

229. Yao Z.-S., Zhang M., Garmestani K., Axworthy D.B., Mallett R.W., Fritzberg A.R., Theodore L.J., Plascjak P. S., Eckelman W. C., Waldmann T.A., Pastan I., Paik C.H., Brechbiel M.W., Carrasquillo J.A. Pretargeted alpha emitting radioimmunotherapy using (213)Bi 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-N,N',N'',N'''-tetraacetic acid-biotin // *Clin. Cancer Res.* 2004. Vol. 10, N 9. P. 3137–3146.

230. Hassfjell S., Kongshaug K.O., Rømming C.J. Synthesis, crystal structure and chemical stability of bismuth(III) complexed with 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetramethylene phosphonic acid (H₈DOTMP) // *Chem. Soc. Dalton Trans.* 2003. P. 1433–1437.

231. Ruegg C.L., Anderson-Berg W.T., Brechbiel M.W., Mirzadeh S., Gansow O.A., Strand M. Improved in vivo stability and tumor targeting of bismuth-labeled antibody // *Cancer Res.* 1990. Vol. 50, N 14. P. 4221–4226.

232. Hancock R.D., Martell A.E. Ligand design for selective complexation of metal ions in aqueous solution // *Chem. Rev.* 1989. Vol. 89. P. 1875–1914.

233. Gouin S.G., Gestin J.-F., Monrandeau L., Segat-Dioury F., Meslin J. C., Deniaud D. Synthesis and metal complexation properties of Ph-DTPA and Ph-TTHA: novel radionuclide chelating agents for use in nuclear medicine // *Org. Biomol. Chem.* 2005. Vol. 3, N 3. P. 454–461.

234. Липенгольц А.А., Черепанов А.А., Кулаков В.Н., Григорьева Е.Ю., Меркулова И.Б., Шейно И.Н. Сравнение противоопухолевой эффективности висмута и гадолиния как дозоповышающих агентов в препаратах для фотон-захватной терапии // *Хим.-фарм. журн.* 2017. № 9. С. 34–37.

235. Липенгольц А.А., Черепанов А.А., Григорьева Е.Ю., Кулаков В.Н. Противоопухолевая эффективность комплекса висмута с диэтилентриаминпентауксусной кислотой в бинарной лучевой терапии // *Рос. биотерапевт. журн.* 2016. Т. 15, № 1. С. 58.

236. Школьникова Л.М., Полянчук Г.В., Дятлова Н.М., Полякова И.А. Рентгеноструктурное исследование органических лигандов типа комплексонов. VI. Кристаллическая и молекулярная структура диэтилентриамин-N,N,N',N'', N'''-пентауксусной кислоты // *Журн. структ. химии.* 1984. Т. 25, № 2. С. 103–113.

237. Kancheva D.St., Nenova P.P., Karadakov B.P. Spectrophotometric study of bismuth(III) complexes with diethylenetriaminepentaacetic acid // *Compt. Rend. Acad. Bulg. Sci.* 1977. Vol. 30, N 3. P. 403–405.

238. Давидович Р.Л., Самсонова И.Н., Попов К.И. Комплексные соединения сурьмы(III) и висмута(III) с диэтилентриаминпентауксусной кислотой // Третье Всесоюзное совещание по химии и применению комплексонов и комплексонатов металлов. Тезисы докладов. Челябинск, 1988. С. 111.

239. Мартыненко Л.И., Куприянова Г.Н., Ковалева И.Б. Синтез и исследование комплексов свинца(II) и висмута(III) с диэтилентриамин-(N,N,N',N',N')-пентауксусной кислотой // *Журн. неорг. химии.* 1991. Т. 36, вып. 10. С. 2549–2554.

240. Горшкова А.С., Румянцева В.А., Миронов А.Ф. Соединения висмута и его комплексы с порфиринами: применение, структура и свойства // Тонкие хим. технологии. 2018. Т. 13, № 2. С. 5–20.

241. Овсянников В.А., Заморянская М.В., Семенча А.В., Лычева К.А., Кольцова Т.С., Толочко О.В., Блинов Л.Н. Разработка нанопрепарата на основе оксида висмута для разрушения злокачественных образований: теоретические предпосылки, проблемы и практические подходы // Физика и химия стекла. 2015. Т. 41, № 5. С. 720–725.

242. Hernandez-Delgadillo R., Velasco-Arias D., Martinez-Sanmiguel J.J., Diaz D., Zumeta-Dube I., Arevalo-Nino K., Cabral-Romero C. Bismuth oxide aqueous colloidal nanoparticles inhibit *Candida albicans* growth and biofilm formation // International Journal of Nanomedicine. 2013. Vol. 8. P. 1645–1652.

243. Ding L., Zhao Q., Zhu J., Fan Z., Liu B. The Preparation and Property Research of Bismuth Oxide Nanospheres // International Conference on Materials Chemistry and Environmental Protection (MEEP 2015). 2015. P. 0017–0020.

244. Юхин Ю.М., Коледова Е.С., Даминов А.С., Шашков М.В. Переработка металлического висмута с получением его соединений // Цветные металлы. 2022. № 3. С. 39–45.

245. Chen R., Shen Z.R., Wang H., Zhou H.J., Liu Y.P., Ding D.T., Chen T.H. Fabrication of meshlike bismuth oxide single crystalline nanoflakes and their visible light photocatalytic activity // J. Alloys Compd. 2011. Vol. 509. P. 2588–2596.

246. Blower S.K., Greaves C. The structure of β - Bi_2O_3 from powder neutron diffraction data // Acta Cryst. 1988. Vol. C 44. P. 587–589.

247. Brezesinski K., Ostermann R., Hartmann P., Perlich J., Brezesinski T. Exceptional photocatalytic activity of ordered mesoporous β - Bi_2O_3 thin films and electrospun nanofiber mats // Chem. Mater. 2010. Vol. 22. P. 3079–3085.

248. Huang Q., Zhang S., Cai C., Zhou B. β - and α - Bi_2O_3 nanoparticles synthesized via microwave-assisted method and their photocatalytic activity towards the degradation of rhodamine B // Mater. Lett. 2011. Vol. 65. P. 988–990.

249. Yan Y., Zhou Z., Cheng Y., Qiu L., Gao C., Zhou J. Template-free fabrication of α - and β - Bi_2O_3 hollow spheres and their visible light photocatalytic activity for water purification // J. Alloys and Compd. 2014. Vol. 605. P. 102–108.

250. Shen X.P., Wu S.K., Zhao H., Liu Q. Synthesis of single-crystalline Bi_2O_3 nanowires by atmospheric pressure chemical vapor deposition approach // Physica E. 2007. Vol. 39. P. 133–136.

251. Wang C.H., Shao C.L., Wang L.N., Zhang L., Li X.H., Liu Y.W. Electrospinning preparation, characterization and photocatalytic properties of Bi_2O_3 nanofibers // J. Colloid Interface Sci. 2009. Vol. 333. P. 242–248.

252. Романов А.Н., Фаттахова З.Т., Руфов Ю.Н., Шашкин Д.П. Кинетика термодесорбции атомарного кислорода при превращениях $\text{BiO}_{2-x} \rightarrow \beta\text{-Bi}_2\text{O}_3 \rightarrow \alpha\text{-Bi}_2\text{O}_3$ // Кинетика и катализ. 2001. Т. 42, № 2. С. 306–311.

253. Романов А.Н., Шашкин Д.П., Хаула Е.В. Получение и свойства оксидов висмута BiO_2 и $\beta\text{-Bi}_2\text{O}_3$ // Журн. неорг. химии. 2000. Т. 45. № 4. С. 570–574.

254. Qiu Y., Liu D., Yang J., Yang S. Controlled synthesis of bismuth oxide nanowires by an oxidative metal vapor transport deposition technique // *Adv. Mater.* 2006. Vol. 18. P. 2604–2608.

255. Hu H., Qiu K., Xu G. Preparation of nanometer δ - and β -bismuth trioxide by vacuum vapor-phase oxidation // *Trans. Nonferrous Met. Soc. China.* 2006. Vol. 16. P. 173–177.

256. Mishchenko K.V., Gerasimov K.B., Yukhin Y.M. Thermal decomposition of some bismuth oxocarboxylates with formation of $\beta\text{-Bi}_2\text{O}_3$ // *Mater. Today: Proceedings.* 2020. Vol. 25, Iss. P3. P. 391–394.

257. Пат. 2426625 РФ, МПК В 22 F 9/12, С 22 В 30/06. Способ получения ультрадисперсных порошков висмута / Толочко Б.П., Антохин Е.И., Юхин Ю.М., Елисеев В.С., Голковский М.Г., Ляхов Н.З. Заявл. 29.04.2010, опубл. 20.08.2011. БИ № 23.

258. Tang C.J., Li G.H., Dou X.C., Zhang Y.X., Li L. Thermal expansion behaviors of bismuth nanowires // *J. Phys. Chem.* 2009. Vol. C113. P. 5422–5427.

259. Chen X., Chen S., Huang W., Zheng J., Li Z. Facile preparation of Bi nanoparticles by novel cathodic dispersion of bulk bismuth electrodes // *Electrochim. Acta.* 2009. Vol. 54. P. 7370–7373.

260. Fang J., Stokes K.L., Wiemann J., Zhou W. Nanocrystalline bismuth synthesized via an in situ polymerization–microemulsion process // *Mater. Lett.* 2000. Vol. 42. P. 113–120.

261. Пат. 2225282 РФ, МПК В 22 F 9/24, С 22 В 30/06. Способ получения порошкообразного висмута / Юхин Ю.М., Бохонов Б.Б., Тухтаев Р.К., Удалова Т.А. Заявл. 13.06.2002, опубл. 10.03.2004. БИ № 7.

262. Оленин А.Ю., Лисичкин Г.В. Получение, динамика структуры объема и поверхности металлических наночастиц в конденсированных средах // *Успехи химии.* 2011. Т. 80, № 7. С. 635–662.

263. Мищенко К.В. Синтез и термические превращения формиатов и оксокарбоната висмута с получением металлического висмута и его оксидов: дис. ... канд. хим. наук. Новосибирск, 2020.

264. Li J., Fan H., Chen J., Liu L. Synthesis and characterization of poly(vinyl pyrrolidone)-capped bismuth nanospheres // *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects.* 2009. Vol. 340. P. 66–69.

265. Wu J., Qin F., Lu Z., Yang H.J., Chen R. Solvothermal synthesis of uniform bismuth nanospheres using poly(N-vinyl-2-pyrrolidone) as a reducing agent // *Nanoscale Res. Lett.* 2011. Vol. 6. P. 66–73.

266. Wu J., Yang H., Li H., Lu Z., Yu X., Chen R. Microwave synthesis of bismuth nanospheres using bismuth citrate as a precursor // *J. Alloys Compd.* 2010. Vol. 498. P. L8–L11.

267. Piankova L.A., Malakhova N.A., Stozhko N. Yu., Brainina Kh. Z., Murzakaev A.M., Timoshenkova O.R. Bismuth nanoparticles in adsorptive stripping voltammetry of nickel // *Electrochem. Comm.* 2011. Vol. 13. P. 981–984
268. Brown A.L., Goforth A.M. pH-dependent synthesis and stability of aqueous, elemental bismuth glyconanoparticle colloids: potentially biocompatible X-ray contrast agents // *Chem. Mater.* 2012. Vol. 24. P. 1599–1605.
269. Ma D., Zhao J., Li Y., Su X., Hou S., Zhao Y., Hao X., Li L. Organic molecule directed synthesis of bismuth nanostructures with varied shapes in aqueous solution and their optical characterization // *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects.* 2010. Vol. 368. P. 105–111.
270. Wang F.D., Buhro W.E. An easy shortcut synthesis of size-controlled bismuth nanoparticles and their use in the SLS growth of high-quality colloidal cadmium selenide quantum wires // *Small.* 2010. Vol. 6. P. 573–581.
271. López-Salinas F.I., Martínez-Castañón G.A., Martínez-Mendoza J.R., Ruiz F. Synthesis and characterization of nanostructured powders of Bi_2O_3 , BiOCl and Bi // *Mater. Lett.* 2010. Vol. 64. P. 1555–1558.
272. Мищенко К В., Михайлов Ю.И., Юхин Ю.М. Получение металлического висмута в конденсированных средах из формиатов // *Журн. прикл. химии.* 2018. Т. 91. Вып. 4. С. 121–127.
273. Wang Y.W., Hong B.H., Kim K.S. Size control of semimetal bismuth nanoparticles and the UV-vis and IR absorption spectra // *J. Phys. Chem. B.* 2005. Vol. 109. P. 7067–7072.
274. Xia F., Xu X., Li X., Zhang L., Zhang L., Wang W., Liu Y., Gao J. Preparation of bismuth nanoparticles in aqueous solution and its catalytic performance for the reduction of 4-nitrophenol // *Ind. Eng. Chem. Res.* 2014. Vol. 53. P. 10576–10582.
275. Foos E.E., Stroud R.M., Berry A.D., Snow A.W., Armistead J.P. Synthesis of nanocrystalline bismuth in reverse micelles // *J. Am. Chem. Soc.* 2000. Vol. 122. P. 7114–7115.
276. Ma D., Zhao J., Chu R., Yang S., Zhao Y., Hao X., Li L., Zhang L., Lu Y., Yu C. Novel synthesis and characterization of bismuth nano/microcrystals with sodium hypophosphite as reductant // *Adv. Powder Tech.* 2013. Vol. 24. P. 79–85.
277. Ma D., Zhao J., Zhao Y., Hao X., Lu Y. An easy synthesis of 1D bismuth nanostructures in acidic solution and their photocatalytic degradation of rhodamine B // *Chem. Eng. J.* 2012. Vol. 209. P. 273–279.
278. Li Y., Wang J., Deng Z., Wu Y., Sun X., Yu D., Yang P. Bismuth nanotubes: a rational low-temperature synthetic route // *J. Am. Chem. Soc.* 2001. Vol. 123. P. 9904–9905.
279. Balan L., Schneider R., Billaud D., Fort Y., Ghanbaja J. A new synthesis of ultrafine nanometre-sized bismuth particles // *Nanotech.* 2004. Vol. 15. P. 940–944.

280. Yang B.J., Li C., Hu M.H., Yang X.G., Li Q.W., Qian Y.T. A room-temperature route to bismuth nanotube arrays // *Eur. J. Inorg. Chem.* 2003. Vol. 20. P. 3699–3702.
281. Wang Y., Zhao J., Zhao X., Tang L., Li Y., Wang Z. A facile water-based process for preparation of stabilized Bi nanoparticles // *Mater. Res. Bull.* 2009. Vol. 44. P. 220–223.
282. Wang F.D., Tang R., Yu H., Gibbons P.C., Buhro W.E. Size- and shape-controlled synthesis of bismuth nanoparticles // *Chem. Mater.* 2008. Vol. 20. P. 3656–3662.
283. Yarema M., Kovalenko M.V., Hesser G., Talapin D.V., Heiss W. Highly monodisperse bismuth nanoparticles and their three-dimensional superlattices // *J. Am. Chem. Soc.* 2010. Vol. 132. P. 15158–15159.
284. Fang J., Stokes K.L., Zhou W.L., Wang W., Lina J. Self-assembled bismuth nanocrystallites // *Chem. Commun.* 2001. Vol. 18. P. 1872–1873.
285. Zou C.D., Gao Y.L., Yang B., Zhai Q.J. Melting and undercooling of bismuth nanocrystals by solvothermal synthesis // *Physica B.* 2009. Vol. 404. P. 4045–4050.
286. Liu X.Y., Zeng J.H., Zhang S.Y., Zheng R.B., Liu X., Qian Y.T. Novel bismuth nanotube arrays synthesized by solvothermal method // *Chemical Phys. Lett.* 2003. Vol. 374. P. 348–352.
287. Wang J., Wang X., Peng Q., Li Y. Synthesis and characterization of bismuth single-crystalline nanowires and nanospheres // *Inorg. Chem.* 2004. Vol. 43. P. 7552–7556.
288. Cheng G., Wu J., Xiao F., Yu H., Lu Z., Yu X., Chen R. Synthesis of bismuth micro- and nanospheres by a simple refluxing method // *Mater. Lett.* 2009. Vol. 63. P. 2239–2242.
289. Hossian M., Su M. Nanoparticle location and material-dependent dose enhancement in X-ray Radiation therapy // *J. Phys. Chem. C.* 2012. Vol. 116. P. 23047–23052.
290. Gao Y., Niu H., Zeng C., Chen Q. Preparation and characterization of single-crystalline bismuth nanowires by a low-temperature solvothermal process // *Chem. Phys. Lett.* 2003. Vol. 367. P. 141–144.
291. Zhao Y., Zhang, Z. Dang H. A simple way to prepare bismuth nanoparticles // *Mater. Lett.* 2004. Vol. 58. P. 790–793.
292. Zhou B., Ren T., Jhu J.-J. A rapid preparation of bismuth nanowires via a microwave-assisted polyol method // *Int. J. of Modern Phys. B.* 2005. Vol. 19. P. 2829–2834.
293. Mayorga-Martinez C.C., Cadevall M., Guix M. Ros J., Merçoçi A. Bismuth nanoparticles for phenolic compounds biosensing application // *Biosens. and Bioelectronics.* 2013. Vol. 40. Iss. 1. P. 57–62.
294. Mishchenko K.V., Yukhin Y.M. Preparation of metallic bismuth by reduction of bismuth formates in ethylene glycol medium // *MATEC Web of Conferences.* 2021. Vol. 340. Article number 01014. <https://doi.org/10.1051/mateconf/202134001031>.

295. Юхин Ю.М., Бохонов Б.Б., Толочко Б.П., Мищенко К.В. Получение мелкокристаллических порошков висмута и его оксидов // IV Всероссийская конференция по химической технологии с международным участием ХТ'12: сб. материалов. – Москва, 18-23 марта 2012 г. – Москва, 2012, с. 144–146.

296. Юхин Ю.М., Кулмухамедов Г.К., Мищенко К.В. Применение процессов экстракции в синтезе наноразмерных порошков висмута и серебра // Вторая Российская конференция с международным участием «Новые подходы в химической технологии минерального сырья. Применение экстракции и сорбции»: сб. материалов. Ч. 2. – Санкт-Петербург, 3-6 июня 2013 г. – Санкт-Петербург, 2013, с. 190–192.

297. Бохонов Б.Б., Юхин Ю.М. Морфологические характеристики частиц висмута и серебра, образующихся при восстановлении стеаратов металлов бензиловым спиртом // Журн. неорг. химии. 2007. Т. 52, № 6. С. 993–998.

298. Пат. 2424876 РФ. МПК В 22 F 9/24, С 22 В 30/06, С 22 С 12/00. Способ получения модифицированного порошкообразного висмута / Бохонов Б.Б., Юхин Ю.М. Заявл. 01.06.2010, опубл. 27.07.2011. Бюл. № 21.

299. Mishchenko K.V., Avdeeva D.K., Yukhin Y.M., Titkov A.I., Logutenko O.A Preparation of electroconductive aluminum-silicon oxide ceramic sensors modified with silver and bismuth nanoparticles // Eur. J. Nanomed. 2016. Vol. 8, Iss. 4. P. 195–202.

300. Получение металлических порошков, покрытий с использованием высококонцентрированных жидких композиций и области их применения / Ляхов Н.З., Юхин Ю.М., Авдеева Д.К., Титков А.И., Южаков М.М., Логутенко О.А, Мищенко К.В. // Научно-технологические проекты РФ. Сибирь. Томск : Изд-во НТЛ, 2017. С. 203–238. 600 экз. ISBN 978-5-89503-607-5.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный в данной монографии материал не является исчерпывающим и не охватывает все публикации, имеющиеся в литературе о висмуте и его соединениях, используемых в медицине. Тем не менее, монография содержит подробные сведения о конкретных системах, а также ссылки на обзорные и теоретические работы различных авторов, с которыми читатель может ознакомиться в соответствующих главах. В работе сделана попытка рассмотреть вопросы получения висмута и его соединений высокой чистоты – как используемых в настоящее время, так и перспективных для применения в медицине.

Мировое потребление висмута и его соединений составляет 17–21 тыс. тонн в год, что обусловлено своеобразием его физических и химических свойств. С 2020 по 2024 гг. планируется увеличение производства висмута и его соединений на 5,3%. В последние годы соединения висмута привлекают к себе особое внимание в силу их малой токсичности и перспективности использования в медицине для лечения широкого спектра заболеваний. Малая токсичность соединений висмута связана главным образом с их низкой растворимостью в нейтральных и слабокислых растворах, а также в биологических жидкостях. Считается, что большинство соединений висмута являются даже менее токсичными, чем хлорид натрия.

В настоящее время в качестве фармацевтических субстанций используются висмута трикалия дицитрат, субнитрат, субгаллат, субсалицилат висмута, трибромфенолята висмута и висмута оксида комплекс, диэтилентриаминпентауксусной кислоты висмутдинатриевая соль. В последние годы соединения висмута нашли широкое применение в гастроэнтерологии при получении таких лекарственных средств, как Викалин и Викаир (Россия), Де-Нол (Нидерланды), Десмол (США), Пилорид (Великобритания). На смену противоязвенным препаратам Викалин и Викаир, лекарственной субстанцией в которых является субнитрат висмута, пришли новые препараты на основе субсалицилата (Десмол) и коллоидного субцитрата (Де-Нол) висмута.

Коллоидный висмут субцитрат (висмута трикалия дицитрат) используется для лечения заболеваний, связанных с хеликобактерной инфекцией, а также как пленкообразующий гастропротектор. На основе висмута трикалия дицитрата в России зарегистрировано 18 лекарственных препаратов. Лекарственные средства на основе висмута субсалицилата во многих странах используются для быстрого купирования изжоги, тошноты и диареи.

Наряду с твердыми препаратами, разработаны также жидкие лекарственные формы, представляющие собой водные суспензии на основе цитрата и субсалицилата висмута для лечения диареи, колитов, язв и заболеваний пищеварительного тракта. Из сравнения твердых таблеток коллоидного висмутосодержащего дицитрата и жидкого средства на его основе следует, что оба

средства одинаково эффективны при лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. На наш взгляд производство жидкого препарата позволяет существенно снизить себестоимость продукта, т.к. при его производстве отпадают такие сложные стадии, как распылительная сушка и таблетирование лекарственного средства с использованием многочисленных вспомогательных ингредиентов.

Новые направления создания препаратов висмута для лечения гастроэнтерологических заболеваний связаны с разработкой висмутсодержащих наноструктур. Так, созданный из нанотрубок висмута субкарбоната препарат обладает мощным действием в отношении *H. pylori*, а наночастицы металлического висмута потенциально активны по отношению к грамотрицательным микроорганизмам, включая *P. Aeruginosa*. Наночастицы висмута в минимальной ингибирующей концентрации 0,5 ммоль/л способны полностью подавлять формирование биопленки *S. mutans*, и действуют в организме пролонгировано на клеточном и молекулярном уровнях. Проводятся исследования по синтезу висмут-фторхинолоновых комплексов, активных в отношении фторхинолон-резистентных штаммов микроорганизмов.

Показано, что порошки наноразмерного оксида висмута в комбинации с фотодитозином обладают уникальными способностями адресной доставки и могут представлять интерес для обнаружения и возможного обезвреживания злокачественных новообразований. Наночастицы оксида висмута можно использовать также в качестве носителей в системах доставки различных лекарств к органам. Установлено, что водный коллоидный раствор наночастиц оксида висмута со средним размером 77 нм эффективно угнетает рост и образование биоплёнок *C. albicans*, не проявляя при этом цитотоксичность.

Лекарственное средство на основе кремнийорганического глицерогидрогеля и висмута трикалия цитрата предлагается использовать для лечения воспалительных заболеваний пародонта и заболеваний слизистой оболочки рта. Препараты на основе висмутовых комплексов с порфиринами предложено использовать для лечения лейшманиозов, а также для лечения тяжелого острого респираторного синдрома, обусловленного коронавирусом.

Ещё одной областью применения висмута в медицине является радиотерапия. Как и многие другие тяжелые элементы, висмут имеет целый ряд радиоактивных изотопов. Два из них, ^{212}Bi и ^{213}Bi , являются сильными излучателями α -частиц, имеют короткий период полураспада. Для эффективной доставки висмута его радионуклиды связывают в стабильный комплекс хелатными лигандами, такими, как аминокполикарбоксилатные или полиаминопикарибоксилатные. Установлено, что ^{213}Bi останавливает рост артериол, питающих плотные опухоли, и рак лёгких. Эта терапия применяется для лечения новообразований жидких фаз, таких, как лейкозы.

Соединения висмута получают из металлического висмута, лучшим растворителем которого является азотная кислота. Процесс растворения

металлического висмута в азотной кислоте сопровождается выделением в атмосферу токсичных оксидов азота, что является экологически опасным фактором. Показано, что решение этой проблемы может быть достигнуто двумя способами: предварительным окислением висмута кислородом воздуха с получением оксида с дальнейшим растворением оксида висмута в азотной кислоте или использованием смеси азотной кислоты и нитрата аммония в качестве растворителя для висмута. В данном случае удаётся использовать раствор нитрата аммония, получаемый при гидролитической очистке висмутсодержащих азотнокислых растворов.

Металлический висмут содержит такие примесные металлы, как свинец, серебро, медь, цинк, а одним из основных требований, предъявляемых к лекарственным препаратам, является высокая чистота. При осаждении висмута из технологических азотнокислых растворов совместно с висмутом осаждаются и примесные металлы. В качестве альтернативного подхода к решению проблемы очистки висмута от примесей с получением соединений высокой чистоты предложено использовать при получении соединений в качестве исходного продукта основного нитрата висмута состава $[\text{Bi}_6\text{O}_5(\text{OH})_3](\text{NO}_3)_5 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, при осаждении которого из азотнокислых растворов достигается высокая степень очистки.

Известно, что нитрат-ионы под действием ферментов в организме превращаются в нитриты. Попадая в желудок, нитриты способны под действием желудочного сока превращаться в нитрозамины – вещества с широким спектром канцерогенного действия. Согласно требованиям зарубежных фармакопей для ряда висмутсодержащих субстанций указано регламентируемое содержание нитрат-ионов. В связи с этим авторами данной монографии предложены способы получения цитрата, основных нитрата и салицилата висмута, а также висмут-калий-аммоний цитрата с высокой степенью чистоты по нитрат-ионам, что позволяет рекомендовать данные соединения для получения лекарственных препаратов.

Авторами данной монографии уточнены составы субнитрата, субгалата, трибромфенолята висмута, а также висмута трикалия дицитрата, используемых в качестве лекарственных субстанций.

В монографии рассмотрены разработанные способы получения широкого ряда соединений висмута для медицины, а также приведены результаты их промышленных испытаний.

Ю.М. ЮХИН, Е.С. КОЛЕДОВА, О.А. ЛОГУТЕНКО

ВИСМУТ И ЕГО СОЕДИНЕНИЯ В МЕДИЦИНЕ

Формат 70x100 1/16

Гарнитура Times

Усл.-п. л. 19,01. Уч.-изд. л. 14,52

Тираж 300 экз.

Издатель – Российская академия наук

Публикуется в авторской редакции

Верстка и печать – УНИД РАН

Отпечатано в экспериментальной цифровой типографии РАН

Издается по решению Научно-издательского совета
Российской академии наук (НИСО РАН) от 01.02.2022 г.
и распространяется бесплатно