

АНАЛИЗ ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕДИЦИНСКИХ ГЛИН ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ СОРБЦИОННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

А.В. Бондарев

к.фарм.н., доцент, кафедра фармацевтической технологии,
Белгородский государственный национальный исследовательский университет (г. Белгород, Россия)
E-mail: alexbond936@yandex.ru;
ORCID: 0000-0003-0077-7031

Е.Т. Жиликова

д.фарм.н., профессор, кафедра фармацевтической технологии,
Белгородский государственный национальный исследовательский университет (г. Белгород, Россия)
E-mail: ezhilyakova@bsu.edu.ru;
ORCID: 0000-0002-8685-1601

М. Риффи

аспирант, кафедра фармацевтической технологии,
Белгородский государственный национальный исследовательский университет (г. Белгород, Россия)
E-mail: riffimohammed68@gmail.com;
ORCID: 0000-0002-2657-7305

Н.Б. Новикова

аспирант, кафедра фармацевтической технологии,
Белгородский государственный национальный исследовательский университет (г. Белгород, Россия)
E-mail: ms.nbnov@mail.ru;
ORCID: 0009-0005-0918-8876

Введение. В настоящее время в России медицинские глины представлены лекарственным препаратом «Смектит диоктаэдрический», на долю которого приходится 25% от всех энтеросорбентов. По сравнению с 2014 г., доля медицинских глин в общей структуре энтеросорбентов выросла в четыре раза. Поиск новых источников лекарственного минерального сырья для получения сорбционных лекарственных форм является актуальной задачей фармацевтической технологии.

Цель работы – анализ возможности использования медицинских глин для получения сорбционных лекарственных форм.

Материал и методы. Объектом исследования выбраны две медицинские глины: образец «Х» – клиноптилолитовая глина Холинского месторождения (Россия, Забайкальский край), образец «И» – цеолитовая глина Западного месторождения Афтар (Иран). Определение удельной площади поверхности и пористости образцов проводили методом низкотемпературной сорбции азота на анализаторе TriStar II 3020, микроскопический анализ выполняли на электронно-ионном сканирующем микроскопе FEI Quanta 600 FEG.

Результаты. В результате сравнительного анализа морфологических и адсорбционных характеристик глин установлено, что клиноптилолитовая глина Холинского месторождения представляет собой симметрические равноосные частицы в виде шаровидных образований; средний размер частиц составляет 6,33 мкм, удельная поверхность – 20,9227 м²/г, объем пор – 0,058435 см³/г, средний размер пор – 11 нм, имеет мезопоры (17–50 нм) и макропоры. Исследование морфологических характеристик цеолитовой глины Западного месторождения Афтар (Иран) показало, что глина состоит из агломератов и частиц неправильной формы со средним размером 2,00 мкм. Согласно полученным адсорбционным характеристикам, глина имеет удельную поверхность 20,4654 м²/г, объем пор – 0,065848 см³/г, средний размер пор – 13 нм, имеет мезопоры (18–50 нм) и макропоры.

Выводы. Исследуемые глины являются мезомакропористыми сорбентами с преобладанием мезопор. Удовлетворительные адсорбционные показатели показывают перспективность использования медицинских глин для получения сорбционных лекарственных форм.

Ключевые слова: медицинская глина, морфологический анализ, адсорбционные свойства.

Для цитирования: Бондарев А.В., Жиликова Е.Т., Риффи М., Новикова Н.Б. Анализ возможности использования медицинских глин для получения сорбционных лекарственных форм. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2024;27(3):35–40. <https://doi.org/10.29296/25877313-2024-03-06>

ВВЕДЕНИЕ

В историческом аспекте глины как терапевтическое средство использовались на всем протяжении существования человечества. Потребность фармацевтической промышленности в медицин-

ских глинах как лекарственном минеральном сырье продолжает расти, с одной стороны, из-за их сорбционной эффективности, с другой – из-за их оптимальных физико-химических и технологических свойств. Поиск новых источников лекар-

ственного минерального сырья является задачей первоочередного удовлетворения фармацевтических потребностей.

В настоящее время в России медицинские глины представлены лекарственным препаратом «Смектит диоктаэдрический», на долю которого приходится 25% от всех энтеросорбентов [1]. По сравнению с 2014 г., доля медицинских глин в общей структуре энтеросорбентов возросла в четыре раза [2]. Анализ общих фармакопейных статей на порошкообразные энтеросорбенты на основе медицинских глин позволил выделить и гармонизировать 19 показателей качества. Такие показатели, как адсорбционная способность, размер частиц, удельная площадь поверхности и пористость, являются основными при определении качественного лекарственного минерального сырья [3, 4].

Ц е л ь р а б о т ы – анализ возможности использования медицинских глин для получения сорбционных лекарственных форм.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объектом исследования выбраны две медицинские глины: образец «Х» – клиноптилолитовая глина Холинского месторождения (Россия, Забайкальский край), образец «И» – цеолитовая глина Западного месторождения Афтар (Иран).

Удельную площадь поверхности образцов и их пористость определяли с помощью анализатора TriStar II 3020. Микроскопическое исследование выполняли на электронно-ионном сканирующем микроскопе FEI Quanta 600 FEG с электроннолучевой колонной, оснащенной вольфрамовым катодом, ускоряющее напряжение от 200 эВ до 30 кВ,

разрешение 3,5 нм при 35 кВ; 3,5 нм при 30 кВ в режиме естественной среды; менее 15 нм при 1 кВ в режиме низкого вакуума. Предварительно все исследуемые образцы глин были высушены до постоянной массы при температуре 110 °С и измельчены в шаровой мельнице МЛ-1 в течение 45 мин. Методом ситового анализа отобрана фракция размером 50–75 мкм.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С целью изучения пространственной структуры, формы и размера частиц образцов «Х» и «И» рассмотрена их морфология при помощи электронно-ионного сканирующего микроскопа. Изображения образцов глин при различном увеличении представлены на рис. 1 и 3. На рис. 2 и 4 приведены энергодисперсионные спектры исследуемых образцов.

Данные порошкообразные субстанции являются кристаллическими системами и имеют частицы различных форм и размеров. Оба образца на микрофотографиях представлены частицами белого цвета на сером фоне. Это показывает, что глина смешанная, состоящая из частиц и агломератов. Из рис. 1 видно, что порошок образца «Х» морфологически представляет собой симметрические равноосные частицы в виде шаровидных образований, средний размер частиц составляет 6,33 мкм. Порошок образца «И» Иранского месторождения состоит из агломератов частиц неправильной формы со средним размером 2,00 мкм.

На основании энергодисперсионных спектров представлен сравнительный анализ химического состава медицинских глин (табл. 1).

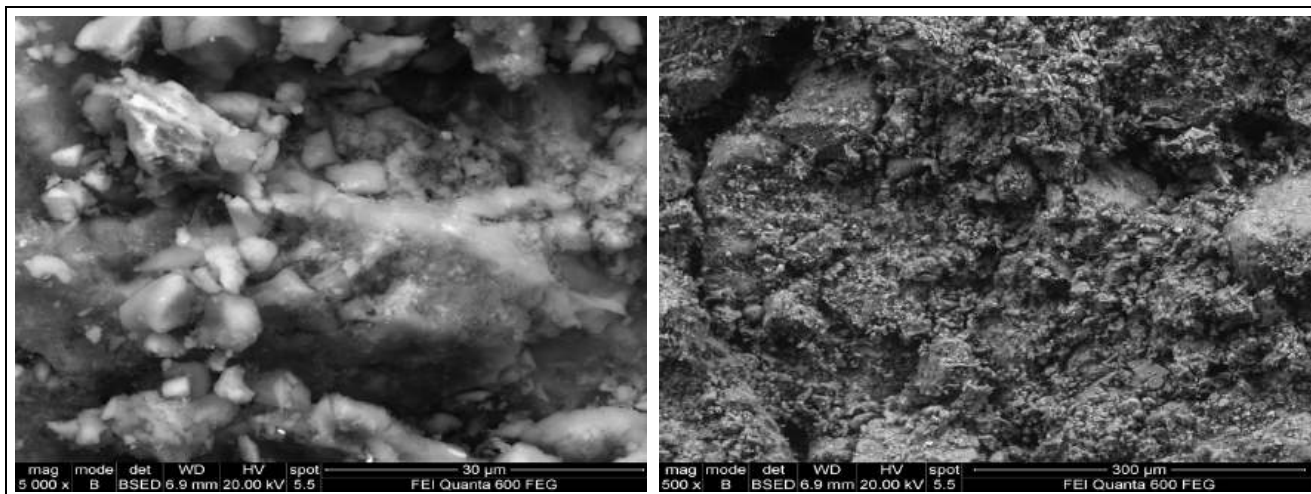


Рис. 1. Микрофотография клиноптилолитовой глины Холинского месторождения (500х, 5000х), образец «Х»: глина представлена симметрическими равноосными частицами в виде шаровидных образований, средний размер частиц составляет 6,33 мкм

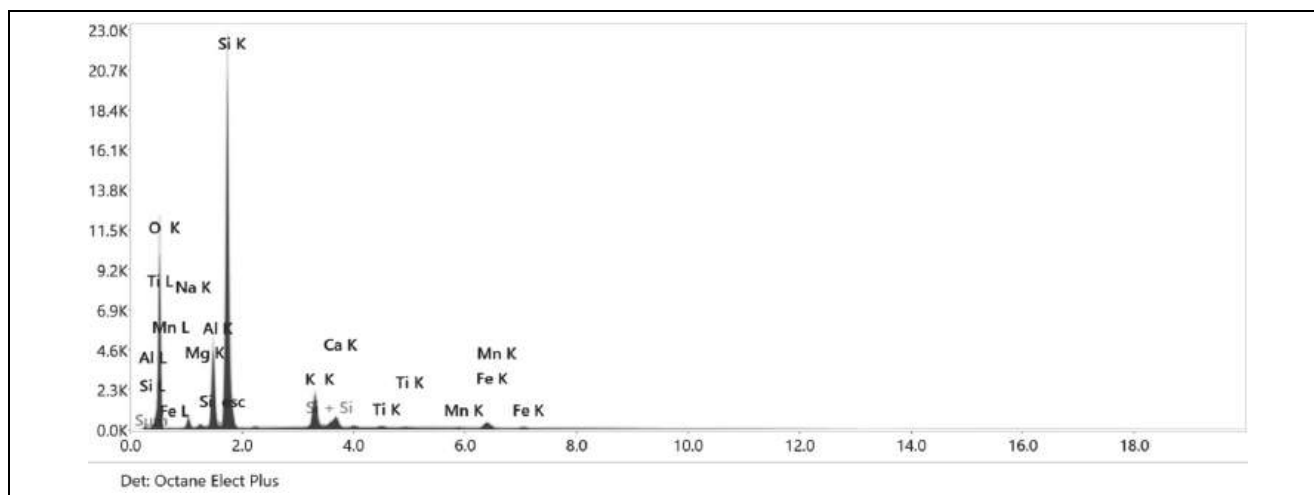


Рис. 2. Энергодисперсионный спектр клиноптилолитовой глины Холинского месторождения, образец «Х»

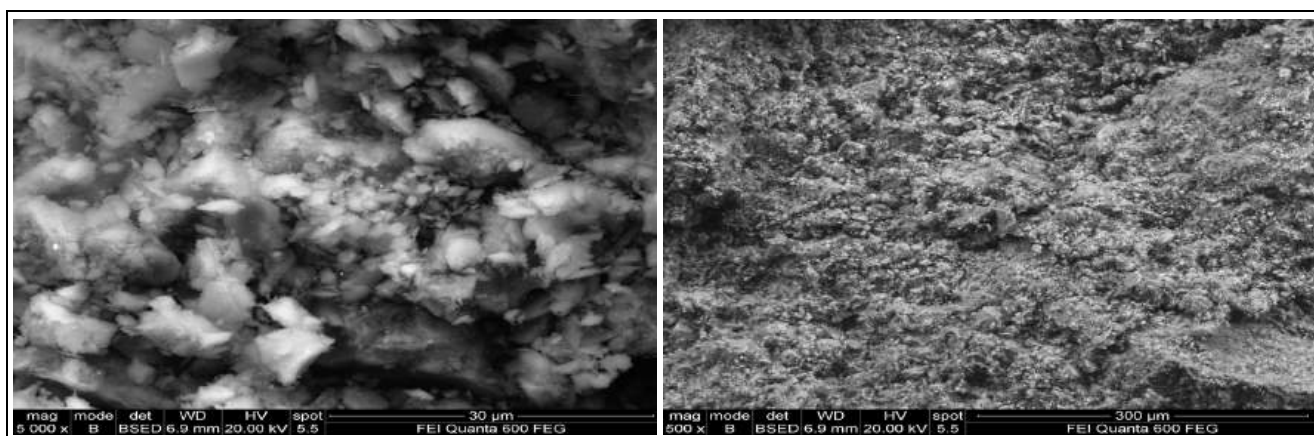


Рис. 3. Микрофотография цеолитовой глины Западного месторождения Афтар (Иран) (500х, 5000х), образец «И»: глина состоит из агломератов частиц неправильной формы со средним размером 2,00 мкм

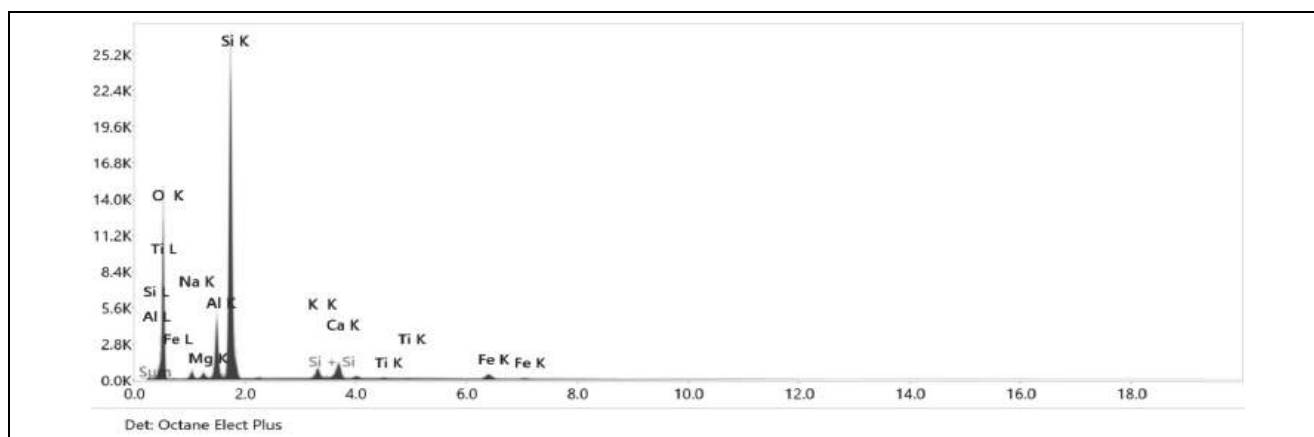


Рис. 4. Энергодисперсионный спектре цеолитовой глины Западного месторождения Афтар (Иран), образец «И»

Таблица 1. Химический состав исследуемых образцов минеральных глин, %

Образец	O ²⁻	Na ⁺	Mg ²⁺	Al ³⁺	Si ⁴⁺	K ⁺	Ca ²⁺	Ti ⁴⁺	Fe ⁴⁺	Mn ²⁺	Cu ²⁺
И	72,95	1,63	0,58	4,36	18,78	0,51	0,85	0,05	0,29	—	—
Х	71,91	2,02	0,27	5,00	18,35	1,55	0,51	0,05	0,31	0,03	—

Количественный состав элементов магния, кремния, кислорода и алюминия в энтеросорбентах минерального происхождения служит для их идентификации и классификации. Согласно Международной фармакопее, количественное соотношение между магнием и алюминием можно использовать для контроля качества по установленной шкале [5]. Отношение количества алюминия к количеству магния обозначается как $R=[Al^{+3}]/[Mg^{+2}]$. Образец «И» содержит алюминий и магний в соотношении $R=7,52$, образец «Х» в соотношении $R=18,52$. Таким образом, данные образцы не относятся к бентониту ($R=3,5-5,5$). Это наблюдение подтверждается сравнением результатов профилей образцов «Х» и «И» с образцами, исследованными ранее [6]. Заметно, что количество кислорода гораздо больше, а содержание кремния почти в два раза меньше, чем в бентонитовых медицинских глинах. Согласно ГФ XV, норма кальция и железа в исследуемых образцах не должна превышать 0,025 и 0,06% соответственно [7]. Отметим также, что процент кальция очень низкий. Катионы натрия и кальция формируют обменные адсорбционные центры в структуре глины. Катионов калия в три раза больше в образце «Х», катионов магния в два раза больше в образце «И».

Измерение удельной площади поверхности и пористости образцов глин проводили на автоматическом газо-адсорбционном анализаторе TriStar II 3020. Образцы имеют пористую структуру, которая представляет собой полостные образования в веществе сорбента в виде каналов – пор [8]. Согласно стандарту Международного союза теоретической и прикладной химии, поры диаметром меньше 0,4 нм называют субмикропорами, размером 0,4–2 нм – микропорами, 2–50 нм – мезопорами, диаметром более 50 нм – макропорами [8, 9]. Макропоры выполняют роль каналов для проникновения веществ в глубь сорбента. Мезопоры значительно меньше макропор, радиус их кривизны от 2 до 50 нм, что значительно больше, чем размеры адсорбируемых молекул азота. Заполнение объема этих пор возможно методом капиллярной конденсации. При давлениях, ниже соответствующих капиллярной конденсации, на поверхности мезопор может происходить адсорбция.

На рис. 5 представлены графики зависимости распределения пор в исследуемых образцах от размеров. Ось абсцисс отражает диаметр пор в ангстремах ($10 \text{ \AA} = 1 \text{ нм}$), ось ординат отражает объем пор в $\text{см}^3/\text{г} \cdot \text{\AA}$.

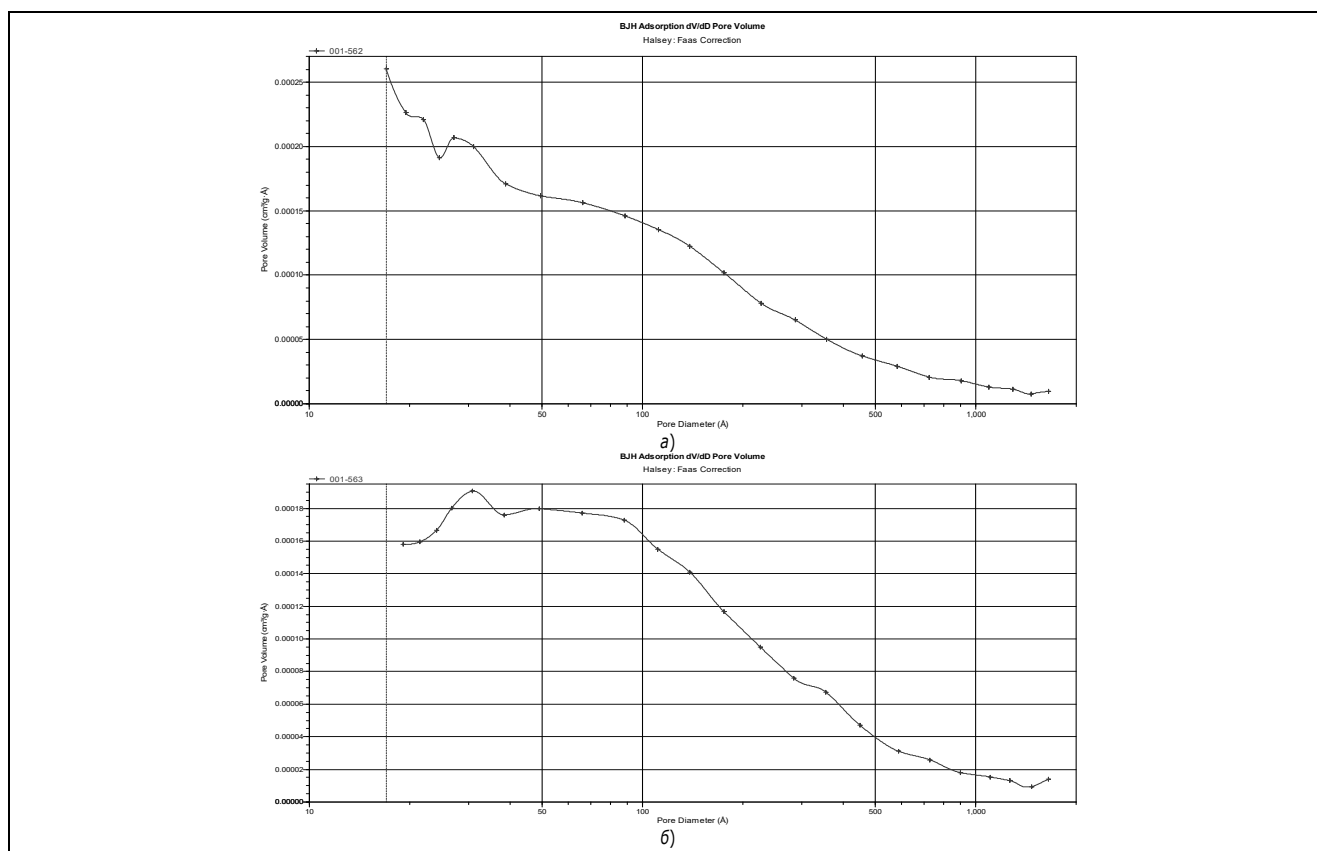


Рис. 5. Дифференциальная зависимость распределения пор по размерам: а – образец «Х»; б – образец «И»

Как видно из рис. 5, образец «Х» – комбинированный мезо- и макропористый сорбент с преобладанием мезопор размером 17 нм, образец «И» – комбинированный мезо- и макропористый сорбент с преобладанием мезопор размером 32 нм.

Анализ сорбционных характеристик показал, что образец «Х» имеет удельную поверхность 20,9227 м²/г, объем пор 0,058435 см³/г, средний размер пор 11 нм. На рис. 5,а представлена зависимость диаметра пор от суммарного объема пор в образце «Х». На долю мезопор (17–50 нм) приходится 91% от суммарного объема пор в образце «Х», на макропоры – 9%. Образец «И» имеет удельную поверхность 20,4654 м²/г, объем пор 0,065848 см³/г, средний размер пор 13 нм. Согласно данным, представленным на рис. 5,б, на долю мезопор (18–50 нм) приходится 91% от суммарного объема пор в образце «И», на макропоры – 9%.

Полученные результаты свидетельствуют, что исследуемые глины являются мезомакропористыми сорбентами с преобладанием мезопор; большую удельную поверхность и объем пор имеет клиноптилолитовая глина Холинского месторождения.

ВЫВОДЫ

В результате исследования морфологических характеристик медицинских глин установлено, что клиноптилолитовая глина Холинского месторождения представляет собой симметрические равноосные частицы в виде шаровидных образований, средний размер частиц составляет 6,33 мкм, соотношение содержания алюминия и магния составляет R=18,52. Цеолитовая глина Западного месторождения Афтар (Иран) состоит из агломератов частиц неправильной формы со средним размером 2,00 мкм, соотношение содержания алюминия и магния составляет R=7,52.

Изучение адсорбционных свойств медицинских глин показало, что клиноптилолитовая глина Холинского месторождения имеет удельную поверхность 20,9227 м²/г, объем пор 0,058435 см³/г, средний размер пор 11 нм, на долю мезопор (17–50 нм) приходится 91% от суммарного объема пор, на макропоры – 9%. Цеолитовая глина Западного месторождения Афтар (Иран) имеет удельную поверхность 20,4654 м²/г, объем пор

0,065848 см³/г, средний размер пор 13 нм, на долю мезопор (18–50 нм) приходится 91% от суммарного объема пор в образце, на макропоры – 9%.

Таким образом, исследуемые глины являются мезомакропористыми сорбентами с преобладанием мезопор. Удовлетворительные адсорбционные показатели показывают перспективность использования медицинских глин для получения сорбционных лекарственных форм.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бондарев А.В., Риффи М. Определение технологических и адсорбционных показателей порошкообразного смектита диоктаэдрического. Актуальные проблемы и перспективы фармацевтической науки и практики: сборник материалов III Междунар. научно-практ. конф. (Кемерово, 26 мая 2023 г.). С. 43–45.
2. Жилыкова Е.Т., Бондарев А.В. Обзор российских энтеросорбционных лекарственных средств. Российский и зарубежный рынки. 2014; 3: 40–47.
3. Бондарев А.В., Козубова Л.А., Риффи М. Гармонизация фармакопейных требований к порошкообразным энтеросорбентам на основе медицинских глин. Химия в современной фармации: от молекулы к лекарству. Фундаментальные и прикладные аспекты: материалы V Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием, (Оренбург, 17 февраля 2023 г. С. 19–20.
4. Жилыкова Е.Т., Новиков О.О., Бондарев А.В., Фролов Г.В. Определение технологических и адсорбционных показателей медицинских глин. Сер. Медицина. Фармация. 2013. № 18 (161). Выпуск 23.
5. Фармакопей США. USP 43 – NF 38 изд. Т. 1. 2020 : сайт. URL : <https://www.usp.org/> (дата обращения: 23.02.2023).
6. Жилыкова, Е.Т., Бондарев А.В., Придачина Д.В. и др. Изучение адсорбционных характеристик медицинской монтмориллонитовой глины. Научные ведомости БелГУ. 2015; 22(219). Вып. 32: 181–184.
7. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1. 2018: сайт. URL: <https://femb.ru/record/pharmacopeia14> (дата обращения: 23.02.2023).
8. ОФС.1.2.3.0021.15 «Стандартные образцы». Государственная фармакопея РФ. XIV изд. Т. 1. 2018. URL: <https://pharmacopeia.ru/ofs-1-2-3-0021-15-opredelenie-adsorbtsionnoj-aktivnosti-enterosorbentov/?amp=1> (дата обращения: 23.02.2023).
9. Rouquerol J., Avnir C.W., Fairbridge D.H. et al. Recommendations for the characterization of porous solids. Pure and Applied Chemistry. 1994; 66(Issue 8): 1739–1758.

Поступила 23 сентября 2023 г.

Принята к публикации 1 декабря 2023 г.

ANALYSIS OF THE POSSIBILITY OF USING MEDICAL CLAYS TO OBTAIN SORPTION DOSAGE FORMS

© Authors, 2024

A.V. Bondarev

Ph.D. (Pharm.), Associate Professor, Department of Pharmaceutical Technology,
Belgorod State National Research University (Belgorod, Russia)
E-mail: alexbond936@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0077-7031

E.T. Zhilyakova

Dr.Sc. (Pharm.), Professor, Department of Pharmaceutical Technology,
Belgorod State National Research University (Belgorod, Russia)
E-mail: ezhilyakova@bsu.edu.ru; ORCID: 0000-0002-8685-1601

M. Riffi

Post-graduate Student, Department of Pharmaceutical Technology,
Belgorod State National Research University (Belgorod, Russia)
E-mail: riffimohammed68@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2657-7305

N.B. Novikova

Post-graduate Student, Department of Pharmaceutical Technology,
Belgorod State National Research University (Belgorod, Russia)
E-mail: ms.nbnov@mail.ru; ORCID: 0009-0005-0918-8876

Introduction. Currently, medical clays in Russia are represented by the drug "Smectite dioctahedral", which accounts for 25% of all enterosorbents. Compared to 2014, the share of medical clays in the total structure of enterosorbents has increased fourfold. The search for new sources of medicinal mineral raw materials for the production of sorption dosage forms is an urgent task of pharmaceutical technology.

The purpose of the work is to analysis of the possibility of using medical clays to obtain sorption dosage forms.

Material and methods. Two medical clays were selected as objects of research: sample "X" – clinoptilolite clay of the Kholinsky deposit (Russia, Trans-Baikal Territory), sample "I" – zeolite clay of the Western Aftar deposit (Iran). The determination of the specific surface area and porosity was carried out by low-temperature nitrogen sorption on a TriStar II 3020 analyzer, microscopy was carried out on an electron-ion scanning microscope FEI Quanta 600 FEG.

Results. A comparative analysis of technological and adsorption characteristics of clays was carried out. It was found that the clinoptilolite clay of the Kholinsky deposit is symmetrical equiaxed particles in the form of spherical formations, the average particle size is 6.33 microns, the specific surface area is 20.9227 m²/g, the pore volume is 0.058435 cm³/g, the average pore size is 11 nm, has mesopores (17-50 nm) and macropores. A study of the morphological characteristics of the zeolite clay of the Western Aftar deposit (Iran) shows that the clay consists of agglomerates of irregularly shaped particles with an average size of 2.00 microns. According to the obtained adsorption characteristics, clay has a specific surface area of 20.4654 m²/g, a pore volume of 0.065848 cm³/g, an average pore size of 13 nm, has mesopores (18-50 nm) and macropores.

Conclusions. The studied clays are mesomacroporous sorbents with a predominance of mesopores. Satisfactory adsorption indicators show the prospects of using medical clays to obtain sorption dosage forms.

Key words: medical clay, morphological analysis, adsorption properties.

For citation: Bondarev A.V., Zhilyakova E.T., Riffi M., Novikova N.B. Analysis of the possibility of using medical clays to obtain sorption dosage forms. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2024;27(3):35–40. <https://doi.org/10.29296/25877313-2024-03-06>

REFERENCES

1. Bondarev A.V., Riffi M. Opredelenie tehnologicheskikh i adsorbtsionnykh pokazatelej poroshkoobraznogo smek-tita dioktajedricheskogo. Aktual'nye problemy i perspektivy farmaceuticheskoy nauki i praktiki: sbornik materialov III Mezhdunar. nauchno-prakt. konf. (Kemerovo, 26 maja 2023 g.). S. 43–45.
2. Zhiljakova E.T., Bondarev A.V. Obzor rossijskikh jenterosorbtsionnykh lekarstvennykh sredstv. Rossijskij i zarubezhnyj rynki. 2014; 3: 40–47.
3. Bondarev A.V., Kozubova L.A., Riffi M. Garmonizacija farmakopejnykh trebovanij k poroshkoobraznym jentero-sorbentam na osnove medicinskih glin. Himija v sovremennoj farmacii: ot molekuly k lekarstvu. Fundamental'nye i prikladnye aspekty: materialy V Vserossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii studentov i molodyh uchenykh s mezhdunarodnym uchastiem, (Orenburg), 17 fevralja 2023 g. S. 19–20.
4. Zhiljakova E.T., Novikov O.O., Bondarev A.V., Frolov G.V. Opredelenie tehnologicheskikh i adsorbtsionnykh pokazatelej medicinskih glin. Ser. Medicina. Farmacija. 2013. № 18 (161). Vypusk 23.
5. Farmakopeja SShA. USP 43 – NF 38 izd. T. 1. 2020: sajt. URL: <https://www.usp.org/> (data obrashhenija: 23.02.2023).
6. Zhiljakova, E.T., Bondarev A.V., Pridachina D.V. i dr. Izuchenie adsorbtsionnykh harakteristik medicinskoj montmorillonitovoj gliny. Nauchnye vedomosti BelGU. 2015; 22(219). Vyp. 32: 181–184.
7. Gosudarstvennaja farmakopeja Rossijskoj Federacii. XIV izd. T. 1. 2018: sajt. URL: <https://femb.ru/record/pharmacopeia14> (data obrashhenija: 23.02.2023).
8. OFS.1.2.3.0021.15 «Standartnye obrazcy». Gosudarstvennaja farmakopeja RF. XIV izd. T. 1. 2018. URL: <https://pharmacopeia.ru/ofs-1-2-3-0021-15-opredelenie-adsorbtsionnoj-aktivnosti-enterosorbentov/?amp=1> (data obrashhenija: 23.02.2023).
9. Rouquerol J., Avnir C.W., Fairbridge D.H. et al. Recommendations for the characterization of porous solids. Pure and Applied Chemistry. 1994; 66(Issue 8): 1739–1758.