

# МОДЕЛИРОВАНИЕ СТРУКТУРЫ МИНЕРАЛЬНЫХ НОСИТЕЛЕЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

**А.В. Бондарев**

к.фарм.н., Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения

«Шебекинская центральная районная больница» (г. Шебекино, Россия)

ORCID: 0000-0003-0077-7031

E-mail: alexbond936@yandex.ru

**Е.Т. Жилиякова**

д.фарм.н., профессор, кафедра фармацевтической технологии,

Белгородский государственный национальный исследовательский университет (г. Белгород, Россия)

ORCID: 0000-0002-8685-1601

E-mail: ezhilyakova@bsu.edu.ru

**Н.В. Автина**

к.фарм.н., доцент, кафедра фармацевтической технологии,

Белгородский государственный национальный исследовательский университет (г. Белгород, Россия)

ORCID: 0000-0001-5506-515X

E-mail: avtina@bsu.edu.ru

**О.О. Новиков**

д.фарм.н., профессор, кафедра фармации,

Медицинский университет «Реавиз» (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0002-7038-9803

E-mail: ole9222@yandex.ru

**Актуальность.** Изучение структуры и свойств медицинских глин, получаемых из лекарственного минерального сырья, является важной научной задачей. Неоспоримый помощник в решении данной проблемы — компьютерное 3D-моделирование элементарной ячейки.

**Цель работы** – моделирование структуры минеральных носителей лекарственных веществ.

**Материал и методы.** В качестве объекта исследования использовали каолин Еленинского месторождения, монтмориллонитовую глину Белгородского месторождения, цеолиты Холинского месторождения. Виртуальные трехмерные молекулярные модели минеральных веществ строили при помощи программы «Java Applet Jmol».

**Результаты.** Получены и проанализированы виртуальные трехмерные модели каолинита, монтмориллонита и клиноптилолита. Установлено, что в монтмориллоните и клиноптилолите образуется система внутрикристаллических пор и полостей, в которых может происходить окклюзия и адсорбция молекул лекарственных веществ соответствующего размера.

**Выводы.** Медицинские глины возможно использовать для создания минеральных носителей лекарственных веществ, в которых иммобилизация, доставка и выделение молекулы лекарственного вещества происходит посредством сорбционных процессов в порах. По результатам исследования обосновано использование монтмориллонитовой и клиноптилолитовой глин для получения минеральных носителей.

**Ключевые слова:** медицинская глина, каолинит, монтмориллонит, клиноптилолит, моделирование.

**Для цитирования:** Бондарев А.В., Жилиякова Е.Т., Автина Н.В., Новиков О.О. Моделирование структуры минеральных носителей лекарственных веществ. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2022;25(9):10–15. <https://doi.org/10.29296/25877313-2022-09-02>

Изучение структуры и свойств медицинских глин, получаемых из лекарственного минерального сырья, является важной научной задачей. Уникальность физико-химических свойств основополагающих минералов, проявляющаяся в высокой площади поверхности, пористости и наличии адсорбционных центров, открывает широкие возможности применения медицинских глин в фармацевтической технологии для создания сорбентов, вспомогательных веществ неорганического происхождения, раз-

работки пероральных терапевтических систем доставки лекарственных веществ [1].

Первым этапом изучения потенциальных минеральных носителей лекарственных веществ является идентификация основополагающего минерала методом рентгенофазового анализа и проведение теоретических расчетов интенсивности дифрагированного рентгеновского излучения. Второй этап нацелен на построение элементарной ячейки кристаллической структуры основопола-

гающего минерала медицинской глины. Неоспоримым помощником в решении данной проблемы является компьютерное 3D-моделирование элементарной ячейки.

Ц е л ь р а б о т ы – моделирование структуры минеральных носителей лекарственных веществ.

Задачи исследования: определение минералогического состава медицинских глин; визуализация 3D-структуры медицинских глин.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В качестве объекта исследования использовали медицинские глины: каолинитовую, монтмориллонитовую, клиноптилолитовую. Пробоподготовку проводили следующим образом: проба должна воспроизводить состав материала, быть однородной, иметь ровную поверхность. Измельчение материала выполняли в фарфоровой ступке с просеиванием через сито диаметром пор 0,16 мкм.

Минералогический состав глин устанавливали методами рентгенофазового анализа, который традиционно применяют для определения различных кристаллических фаз и их относительных концентраций в минеральном сырье на основе анализа рентгеновских дифрактограмм. Анализ проводили на аппарате «Rigaku Ultima IV» (Rigaku, Япония). Съёмку дифрактограмм вели с использованием высокочастотного преобразователя, максимальная мощность – 3 кВт, напряжение на трубке – 20–60 кВ, ток трубки – 2–60 мА, материал анода – Cu, размер фокуса – 0,4×12 мм. Расшифровку проб и поиск фаз выполняли по программе Search/match с

использованием базы порошковых дифрактометрических данных PDF-2.

Для молекулярного моделирования 3D-структуры использовали программу «Jmol» с Java-приложением для моделирования химической структуры минеральных веществ в трех измерениях. Программа поддерживает формат «Crystallographic Information File» и совместима с Международной базой кристаллических структур [2, 3]. Для достижения наименьшей возможной энергии системы использовали оптимизацию, которая минимизировала электронное отталкивание атомов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На кафедре фармацевтической технологии НИУ БелГУ разработана классификация лекарственного минерального сырья (таблица), согласно которой в настоящее время в качестве медицинских глин рассматриваются потенциальные группы палыгорскита, смектита, каолинита, клиноптилолита, клиноэнстатина и кремнезема [4]. По своему кристаллическому строению они являются алюмосиликатами, но имеют различия по физико-химическим свойствам. Исключение составляет группа кремнезема, которая по кристаллическому строению представлена диоксидом кремния. В России в фармацевтической практике используются смектитовая, каолинитовая глины и кремния диоксид, в странах Евросоюза – палыгорскитовая и клиноэнстатиновая глины. Цеолиты на основе клиноптилолитовой глины являются перспективным лекарственным минеральным сырьем и находятся на стадии изучения [5, 6].

**Таблица. Классификация медицинских глин (Бондарев А.В., Жиликова Е.Т., 2020)**

Раздел	Минералы и аналоги					Окислы
Класс	Силикаты					
Подкласс	Филлосиликаты (слоистые / ленточные силикаты)			Тектосиликаты (каркасные силикаты)	Цепочечные силикаты	–
Группа	Палыгорскиты	Смектиты	Каолиниты	Клиноптилолиты	Клиноэнстатиниты	Кремнеземы
Минерал	Палыгорскит	Монтмориллонит	Каолинит	Клиноптилолит	Клиноэнстатин	Кремния диоксид
Название минерального сырья медицинской глины	Палыгорскитовая глина	Смектитовая глина	Каолинитовая глина	Клиноптилолитовая глина	Клиноэнстатиновая глина	– *
Синонимическое название	Аттапульгитовая глина, аттапульгит, горная кожа	Смектит диоктаэдрический, смектитовая глина, монтмориллонитовая глина, фуллерова земля	Белая глина, каолиновая глина, каолин	Цеолит	Аломометасиликат магния	Кремнезем
Фармацевтическое название	Аттапульгит	Смектит диоктаэдрический	Каолин	– **	Neusilin®	Кремния диоксид коллоидный

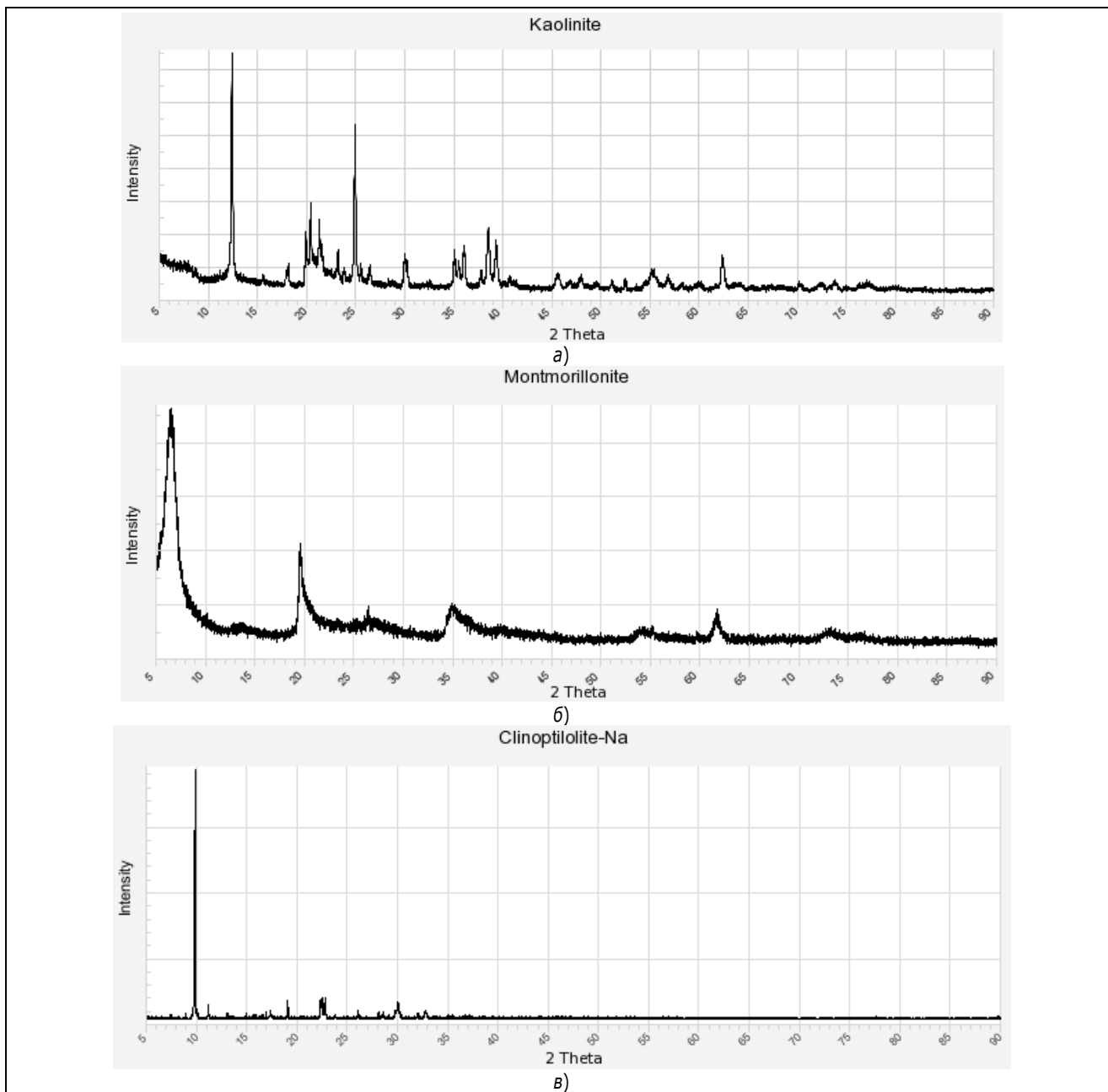
П р и м е ч а н и е : \* – название отсутствует, так как для фармацевтических целей минеральное веществ получают синтетическим путем; \*\* – название отсутствует, так как до настоящего времени минеральное вещество в фармацевтической практике не применялось.

Моделирование минеральных систем обусловлено сложным полиминеральным составом лекарственного минерального сырья, наличием в них тонкодисперсных агрегатов. Для решения данной проблемы проведено рентгенографическое изучение образцов и выяснен фазовый минеральный состав.

Дифракция рентгеновских лучей происходит в результате рассеивания рентгеновских лучей плоскостями кристаллической решетки, составляющими исследуемый образец. Интенсивность и

направление отраженного рентгеновского луча зависят от строения кристаллической решетки анализируемого вещества [7].

Качественный фазовый анализ проводили, сравнивая экспериментальные значения межплоскостных расстояний и относительных интенсивностей со стандартными рентгеновскими дифрактограммами (рис. 1, а–в). Различные вещества имеют определенные значения пиков отражений рентгеновских лучей от семейства плоскостей кристаллической решетки.



**Рис. 1.** Дифрактограммы исследуемых образцов: а – каолинитовая глина; б – монтмориллонитовая глина; в – клинптилолитовая глина (по вертикали – интенсивность излучения, по горизонтали – шаг измерения)

На рис. 1,а представлена дифрактограмма каолиновой глины. Установлены типичные дифракционные пики каолинита 7,19; 3,58; 2,34 Å. Проведенный анализ выявил фазы, относящиеся к каолиниту и незначительному количеству примесей (иллит). Особенностью каолинита является отсутствие между частицами межпакетного пространства из-за устойчивости водородной связи между гидроксильными группами восьмигранных и четырехгранных кристаллов, что проявляется отсутствием явления набухания при взаимодействии с водой.

На рис. 1,б представлена дифрактограмма монтмориллонитовой глины. Выявлены типичные дифракционные пики монтмориллонита 9,88; 4,95; 4,48 Å. Проведенный анализ установил фазы, относящиеся к монтмориллониту и незначительному количеству примесей (иллит, кварц). Особенностью монтмориллонита является наличие между частицами межпакетного пространства, которое способствует процессу гидратации и возможности явления набухания при взаимодействии с водой.

На рис. 1,в представлена дифрактограмма клиноптилолитовой глины. Установлены типичные дифракционные пики клиноптилолита 8,94; 7,93; 3,36 Å. Проведенный анализ выявил фазы, относящиеся к клиноптилолиту и незначительному количеству примесей (кристобалит, монтмориллонит, кварц). Особенностью клиноптилолита является наличие полостей различного диаметра, которые способствуют процессу гидратации при взаимодействии с водой.

Визуализация 3D-структуры медицинских глин с учетом квантово-химического взаимодействия частиц проведена построением виртуальных трехмерных молекулярных моделей при помощи программы «Java Applet Jmol». Для изучения размера и геометрии молекул применили метод визуализации и рендеринга виртуальных трехмерных молекулярных моделей. Уточнение проводили исходя из предположения состава SiO<sub>2</sub> и межатомными расстояниями: dSi-O = 1,60 Å, вес = 2,0, dO-O = 2,63 Å; вес = 0,41; dSi-Si = 3,07 Å; вес = 0,23. В каждом случае координаты сначала оптимизировали в пределах приближительной элементарной ячейки, а затем уточняли размер элементарной ячейки. Рассчитывали результирующий индекс надежности, показывающий, насколько хорошо предполагаемые геометрические параметры соответствуют структуре каркаса. Полученные 3D-структуры медицинских глин представлены на рис. 2,а-в.

Структурными единицами объемных моделей молекул исследуемых минералов являются тетраэдры и октаэдры. Октаэдр состоит из двух плотно упакованных кислородных слоев, в которых атомы алюминия, железа или магния расположены в центре октаэдрической координации.

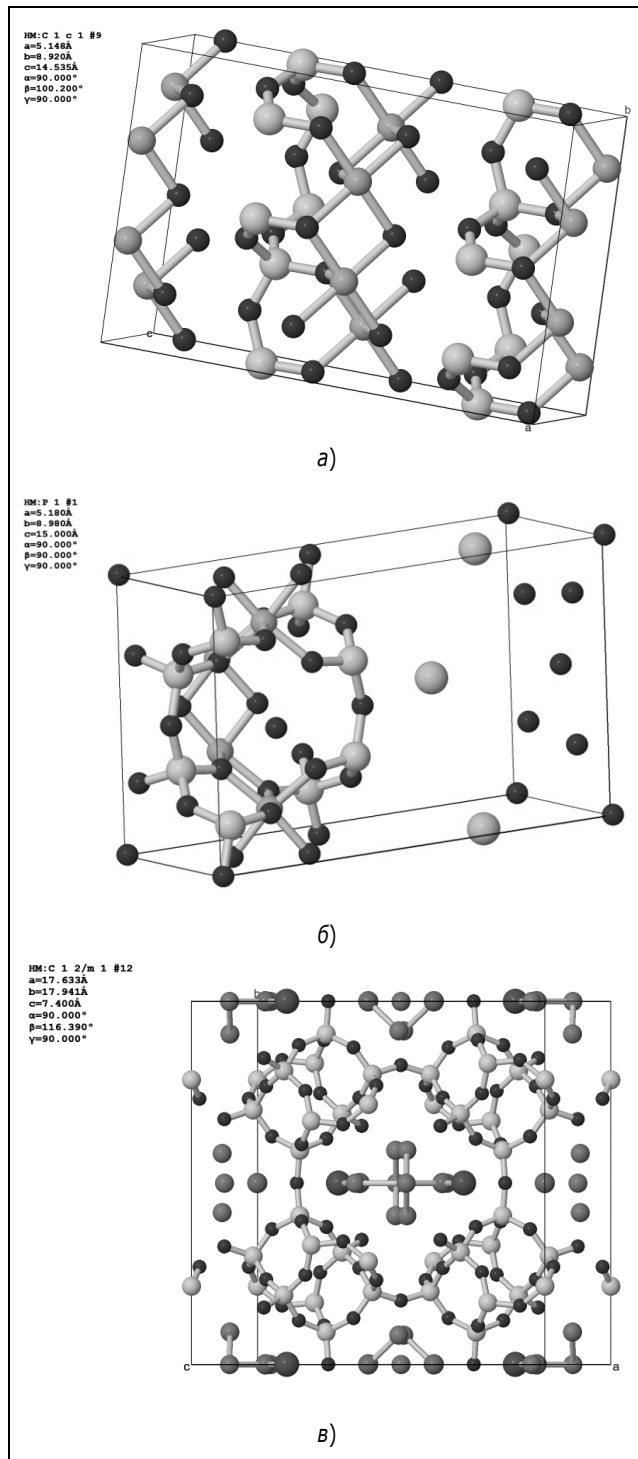


Рис. 2. 3D-структуры исследуемых образцов: а – каолинит; б – монтмориллонит; в – клиноптилолит

В каждом кремнекислородном тетраэдре атом кремния или алюминия одинаково удален от четырех кислородов, расположенных в форме тетраэдра с атомом кремния или алюминия в центре, чтобы сбалансировать его структуру. Определена пористость в структуре монтмориллонита и клиноптилолита.

В монтмориллоните и клиноптилолите присутствует первичная пористость, обусловленная кристаллическим строением, а также вторичная – переходными порами, образованными зазорами между контактирующими частицами. В монтмориллоните радиус первичных микропор по данным рассеяния рентгеновских лучей под малыми углами и конденсации паров составил 12 Å. Поры однотипные. В клиноптилолите радиус первичных микропор составил 6 Å. Каждая микропора по трем взаимно перпендикулярным направлениям сообщается с соседними микропорами. Таким образом, в монтмориллоните и клиноптилолите образуется система внутрикристаллических пор и полостей, в которых может происходить окклюзия и адсорбция молекул лекарственных веществ соответствующего размера.

## ВЫВОДЫ

Медицинские глины возможно использовать для создания минеральных носителей лекарственных веществ, в которых иммобилизация, доставка и выделение молекулы лекарственного вещества происходит посредством сорбционных процессов в порах. В результате исследования обосновано

использование монтмориллонитовой и клиноптилолитовой медицинских глин для получения минеральных носителей.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бондарев А.В., Жилыкова Е.Т., Автина Н.В. Минеральные носители для пероральной доставки лекарственных веществ. Фармация. 2022; 1: 10–16. DOI: 10.29296/25419218-2022-01-02.
2. Jmol: an open-source Java viewer for chemical structures in 3D with features for chemicals, crystals, materials and bio-molecules. Available at: <http://http://www.jmol.org/>. Accessed: 05.02.2022.
3. Database of Zeolite Structures. Available at: <http://www.iza-structure.org/databases>. Accessed: 07.02.2022.
4. Бондарев А.В., Жилыкова Е.Т., Демина Н.Б., Размахнин К.К. Исследование физико-химических характеристик цеолитов Холинского месторождения. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2021; 10(4): 65–71. DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-4-00-00.
5. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. М-во здравоохранения РФ. М. 2022. Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru>.
6. Diab R., Canilho N., Pavel I. et al. Silica-based systems for oral delivery of drugs, macromolecules and cells. *Advances in Colloid and Interface Science*. 2017; 249: 346–362. DOI: 10.1016/j.cis.2017.04.005.
7. Бушуев Ю.Г. Цеолиты. Компьютерное моделирование цеолитных материалов. Иваново: Ивановский государственный химико-технологический университет. 2011; 104 с.

Поступила 6 апреля 2022 г.

# MODELING OF THE STRUCTURE OF MINERAL CARRIERS OF MEDICINAL SUBSTANCES

© Authors, 2022

### A.V. Bondarev

Ph.D. (Pharm.), Regional State Budgetary Healthcare Institution "Shebekinskaya Central District Hospital" (Shebekino, Russia)  
ORCID: 0000-0003-0077-7031  
E-mail: alexbond936@yandex.ru

### E.T. Zhilyakova

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

### N.V. Avtina

Ph.D. (Pharm.), Associate Professor, Department of Pharmaceutical Technology, Belgorod State National Research University (Belgorod, Russia)  
ORCID: 0000-0001-5506-515X  
E-mail: avtina@bsu.edu.ru

**O.O. Novikov**

Dr.Sc. (Pharm.), Professor, Department of Pharmacy,  
Medical University "Reaviz" (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0002-7038-9803  
E-mail: ole9222@yandex.ru

**Relevance.** The study of the structure and properties of medical clays obtained from medicinal mineral raw materials is an important scientific task. An indisputable assistant in solving this problem is computer 3D modeling of an elementary cell.

**The purpose** of the work is to model the structure of mineral carriers of medicinal substances.

**Material and methods.** Kaolin from the Eleninsky deposit, montmorillonite clay from the Belgorod deposit, and zeolites from the Kholinsky deposit were used as research objects. The construction of virtual three-dimensional molecular models of mineral substances was carried out using the Java Applet Jmol program.

**Results.** Virtual three-dimensional models of Kaolinite, Montmorillonite and Clinoptilolite were obtained. Their analysis was carried out. It has been established that a system of intracrystalline pores and cavities is formed in Montmorillonite and Clinoptilolite, in which occlusion and adsorption of drug molecules of the appropriate size can occur.

**Conclusion.** Medical clays can be used to create mineral carriers of medicinal substances in which the immobilization, delivery and isolation of the drug molecule occurs through sorption processes in the pores. Based on the results of the study, the use of Montmorillonite and Clinoptilolite medical clays for obtaining mineral carriers is justified.

Conflict of interest: There is no conflict of interest.

**Key words:** *medical clay, Kaolinite, Montmorillonite, Clinoptilolite, modeling.*

**For citation:** Bondarev A.V., Zhilyakova E.T., Avtina N.V., Novikov O.O. Modeling of the structure of mineral carriers of medicinal substances. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2022;25(9):10–15. <https://doi.org/10.29296/25877313-2022-09-02>

**REFERENCES**

1. Bondarev A.V., Zhilyakova E.T., Avtina N.V. Mineral'nye nositeli dlja peroral'noj dostavki lekarstvennyh veshhestv. Farmacija. 2022; 1: 10–16. DOI: 10.29296/25419218-2022-01-02.
2. Jmol: an open-source Java viewer for chemical structures in 3D with features for chemicals, crystals, materials and bio-molecules. Available at: <http://www.jmol.org/>. Accessed: 05.02.2022.
3. Database of Zeolite Structures. Available at: <http://www.iza-structure.org/databases>. Accessed: 07.02.2022.
4. Bondarev A.V., Zhilyakova E.T., Demina N.B., Razmahnin K.K. Issledovanie fiziko-himicheskikh harakteristik ceolitov Holinskogo mestorozhdenija. Razrabotka i registracija lekarstvennyh sredstv. 2021; 10(4): 65–71. DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-4-00-00.
5. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv [Elektronnyj resurs]. M-vo zdravoohraneniya RF. M. 2022. Rezhim dostupa: <http://grls.rosminzdrav.ru>.
6. Diab R., Canilho N., Pavel I. et al. Silica-based systems for oral delivery of drugs, macromolecules and cells. Advances in Colloid and Interface Science. 2017; 249: 346–362. DOI: 10.1016/j.cis.2017.04.005.
7. Bushuev Ju.G. Ceolity. Komp'yuternoe modelirovanie ceolitnyh materialov. Ivanovo: Ivanovskij gosudarstvennyj himiko-tehnologicheskij universitet. 2011; 104 c.



Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«**Всероссийский научно-исследовательский институт  
лекарственных и ароматических растений**»  
приглашает к сотрудничеству  
фармпроизводителей и сельхозпредприятия  
для совместного продвижения наших научных разработок.  
Мы предлагаем лекарственные фитопрепараты к производству  
и агротехнологии лекарственных и ароматических культур  
для выращивания в различных регионах России

Тел. контакта: 8(495)388-55-09; 8(495)388-61-09; 8(495)712-10-45

Fax: 8(495)712-09-18

e-mail: [vilarnii.ru](mailto:vilarnii.ru)

[www.vilarnii.ru](http://www.vilarnii.ru)