

DOI: 10.33380/2305-2066-2019-8-2-33-37
УДК 620.187.2; 615.453.8

Исследование морфологии сорбционных веществ

А. В. Бондарев^{1*}, Е. Т. Жилиякова¹, Н. Б. Демина², В. Ю. Новиков¹

1 – ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»), кафедра фармацевтической технологии, Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85

2 – ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра фармацевтической и биомедицинской технологии, Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

*Контактное лицо: Бондарев А. В. E-mail: alexbond936@yandex.ru

Статья получена: 12.03.2019. Статья принята к печати: 13.03.2019

Резюме

Введение. Вещества с сорбционными свойствами возможно использовать для создания транспортных лекарственных систем, в которых основным механизмом связывания, транспорта и выделения лекарственной молекулы является сорбционный. Сорбент в данном случае выступает в качестве переносчика лекарственной молекулы с последующей ее доставкой к месту назначения посредством десорбции. Одним из путей изучения процессов сорбции-десорбции в транспортных лекарственных системах является исследование морфологии сорбционного вещества. Поэтому актуальным является морфологический анализ сорбционных веществ, включающий в себя размер, форму и пространственную организацию структурных элементов.

Цель. Изучение морфологии сорбционных веществ.

Материалы и методы. В качестве материалов исследования использовали уголь активный, кремния диоксид, повидон, смектит диоктаэдрический, каолин, монтмориллонитовую глину. Методы – растровая электронная микроскопия.

Результаты и обсуждение. Проведена растровая электронная микроскопия объектов с применением сегментирования элементов как подсистем, внутрь которых морфологическое описание не проникает. Установлено, что для угля активного и кремния диоксида сегментирование элементов представлено тремя уровнями организации, для повидона, смектита, каолина и монтмориллонитовой глины сегментирование элементов представлено двумя уровнями организации. Исследована морфология объектов. Установлено, что исследуемые вещества являются микроструктурными объектами. Определена пористость в образцах угля активного, смектита диоктаэдрического, каолина, монтмориллонитовой глины. В образцах кремния диоксида и повидон пористость отсутствует.

Заключение. Морфологический анализ сорбционных веществ позволил разработать классификацию возможного взаимодействия вещества-носителя с лекарственной молекулой в транспортной лекарственной системе. Исследуемые материалы по пористым характеристикам делятся на две группы: 1 группа – пористые вещества – сорбционное взаимодействие в порах (уголь активный), сорбционное взаимодействие в порах и посредством ионнообмена (смектит, монтмориллонитовая глина), сорбция во вторичных порах и посредством кислородных и гидроксильных центров (каолин); 2 группа – не пористые вещества – сорбция на кислородных центрах (кремния диоксид), сорбция посредством комплексообразования (повидон). Перспективой дальнейшего исследования является моделирование пористости и сорбционного взаимодействия вещества-носителя с лекарственной молекулой в транспортной лекарственной системе.

Ключевые слова: морфология, сорбент, электронная микроскопия, микрофотография, сегмент, пористость.

Конфликт интересов: конфликта интересов нет.

Для цитирования: Бондарев А. В., Жилиякова Е. Т., Демина Н. Б., Новиков В. Ю. Исследование морфологии сорбционных веществ. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2019; 8(2): 33–37.

Study of Morphology of Sorption Substances

A. V. Bondarev^{1*}, E. T. Zhilyakova¹, N. B. Demina², V. Y. Novikov¹

1 – Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Belgorod State University», Department of pharmaceutical technology, 85, Pobedy str., Belgorod, 308015, Russia

2 – I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Department of pharmaceutical and biomedical technology, 8, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

*Corresponding author: A. V. Bondarev. E-mail: alexbond936@yandex.ru

Received: 12.03.2019. Accepted: 13.03.2019

Abstract

Introduction. Substances with sorption properties can be used to create transport drug systems, in which the main mechanism of binding, transport and release of the drug molecule is sorption. The sorbent in this case acts as a carrier of the drug molecule, followed by its delivery to the destination by desorption. One of the ways to study the processes of sorption-desorption in transport drug systems is the study of the morphology of the sorption substance. Therefore, the morphological analysis of sorption substances is important, including the size, shape, and spatial organization of their structural elements.

Aim. The study of the morphology of sorption substances.

Materials and methods. The materials of the study are active coal, silicon dioxide, povidone, dioctahedral smectite, kaolin and montmorillonite clay. The methods is scanning electron microscopy.

Results and discussion. The scanning electron microscopy of objects was carried out using segmentation of elements as subsystems, inside of which the morphological description does not penetrate. It was established that for coal of active and silicon dioxide, the segmentation of elements is represented by three levels of organization; for povidone, smectite, kaolin and montmorillonite clay, the segmentation of elements is represented by two levels of organization. The morphology of the objects was investigated. It is established that the studied substances are microstructural objects. Porosity in samples of active coal, smectite dioctahedral, kaolin, montmorillonite clay was determined. In samples of silicon dioxide and povidone porosity is absent.

Conclusion. Morphological analysis of sorption substances allowed us to develop classification of the possible interaction of the carrier substance with the drug molecule in the transport drug system. The materials under study are divided into two groups according to porous characteristics: group 1 – porous substances – sorption interaction in pores (active coal), sorption interaction in pores and by ion exchange (smectite, montmorillonite clay), sorption in secondary pores and through oxygen and hydroxyl centers (kaolin); group 2 – non-porous substances – sorption on oxygen centers (silicon dioxide), sorption by means of complex formation (povidone). The prospect of further research is the modeling of porosity and sorption interaction of the carrier substance with the drug molecule in the drug transport system.

Keywords: morphology, sorbent, electron microscopy, micrograph, segment, porosity.

Conflict of interest: no conflict of interest.

For citation: Bondarev A. V., Zhilyakova E. T., Demina N. B., Novikov V. Y. Study of morphology of sorption substances. *Drug development & registration.* 2019; 8(2): 33–37.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время сорбционные материалы находят широкое применение в медицине и фармацевтике. Вещества с сорбционными свойствами возможно использовать для создания транспортных лекарственных систем, в которых основным механизмом связывания, транспорта и выделения лекарственной молекулы является сорбционный. Сорбент в данном случае выступает в качестве переносчика лекарственной молекулы с последующей ее доставкой к месту назначения посредством десорбции.

Одним из путей изучения процессов сорбции-десорбции в транспортных лекарственных системах является исследование морфологической микроструктуры сорбционного вещества. Под морфологической микроструктурой понимается совокупная характеристика элементов, включающая в себя их размер, форму и пространственную организацию [1]. Морфология элементов может существенным образом различаться в зависимости от состава материала, его кристаллической структуры и способа получения. Зная физико-химические свойства вещества, в частности морфологию поверхности, можно прогнозировать сорбционные характеристики [2]. Изменение морфологии поверхности является действенным способом управления функциональными характеристиками сорбционных веществ.

Цель работы – исследование морфологии сорбционных веществ.

Задачи исследования:

1. Провести электронную микроскопию и исследование морфологии объектов.
2. Разработать классификацию сорбционного взаимодействия.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании использовали следующие материалы: уголь активный (осветляющий древесный порошкообразный марки ОУ-А, ГОСТ 4453-74, Россия), кремния диоксид (P N001140/01, Россия), повидон (поливинилпирролидон низкомолекулярный медицинский с молекулярной массой 12600 ± 2700 , N ЛС-001913, Россия), смектит диоктаэдрический (РУ ПН 015155/01, Франция), каолин (ГОСТ 19608-84, Россия), монтмориллонитовая глина (ТУ 9296-001-62646221-2012, Россия).

Для исследования морфологии использовали растровую электронную микроскопию (РЭМ). Микроскопы FEI Quanta 600, FEG Quanta 200 3D с режимом низкого вакуума – детектором LFD. РЭМ использует принцип развертки тонкого пучка электронов по поверхности образца. Каждая точка образца последовательно облучается сфокусированным электронным пучком, который перемещается по исследуемой поверхности, в результате возникают ответные сигналы различной физической природы (отраженные и вторичные электроны, Оже-электроны, рентгеновское излучение), которые используются для синхронного построения изображения. РЭМ проведена на базе

ЦКП «Технологии и материалы» НИУ «БелГУ». При описании морфологии объектов использовали методики, представленные в [3–4].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На рисунке 1 представлены микрофотографии угля активного.

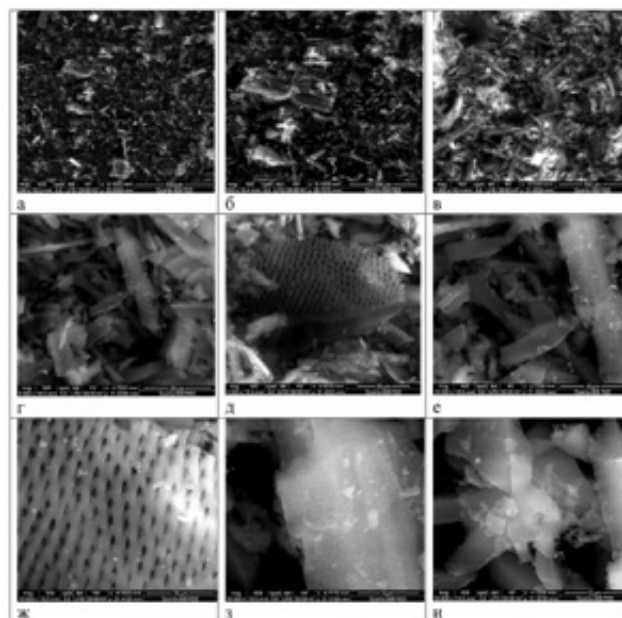


Рисунок 1. Микрофотографии угля активного. Масштабный отрезок:

а – 400 мкм; б – 200 мкм; в – 100 мкм; г, ж – 20 мкм; д, з – 10 мкм; е, и – 3 мкм

Figure 1. Micrographs of active coal. Scale length: а – 400 μm ; б – 200 μm ; в – 100 μm ; г, ж – 20 μm ; д, з – 10 μm ; е, и – 3 μm

Для проведения анализа применили метрику, представленную в правом нижнем углу каждой микрофотографии, а также сегментирование элементов как подсистем, внутрь которых описание не проникает. Сегментирование элементов угля активного представлено тремя уровнями: 1 уровень – это микрофотографии а-в, 2 уровень – г-д, третий уровень – е-и.

Как следует из рис. 1, на первом уровне организации микроструктуры при увеличении в 280–1000 раз основным элементом морфологии являются частицы игольчатой формы размером 100 мкм и менее. Встречаются агломераты, состоящие из соединенных между собой частиц игольчатой формы размером более 100 мкм. Второй уровень при увеличении в 5000–10000 раз представлен элементами в виде объемных пластин размером 20 мкм. Объемные пластины имеют шероховатый вид за счет цилиндрических пор, которые отчетливо проявляются на третьем уровне организации при увеличении в 10000–30000 раз. Цилиндрические поры имеют размер 0,5–1 мкм. Шероховатость каждого элемента говорит о их пористости. Таким образом, уголь активный является пористым веществом.

На рисунке 2 представлены микрофотографии кремния диоксида. Сегментирование элементов представлено тремя уровнями организации: 1 уровень – это микрофотографии а-в, второй уровень – г, третий уровень – д-е.

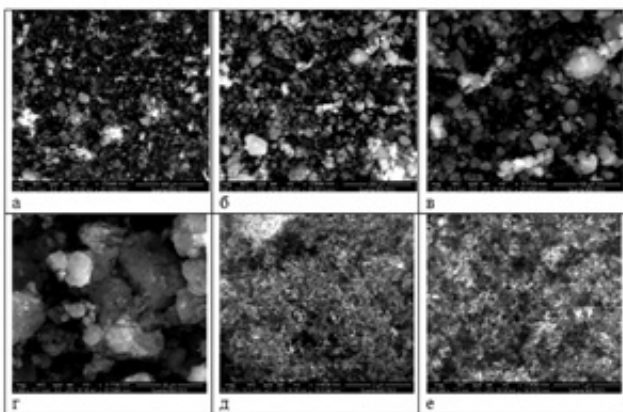


Рисунок 2. Микрофотографии кремния диоксида. Масштабный отрезок:
а – 400 мкм, б – 200 мкм, в – 100 мкм, г – 20 мкм, д – 2 мкм, е – 1 мкм

Figure 2. Micrographs of silicon dioxide. Scale length:
а – 400 μm , б – 200 μm , в – 100 μm , г – 20 μm , д – 2 μm , е – 1 μm

На первом уровне организации структуры кремния диоксида при увеличении в 250–1000 раз основным элементом морфологии являются частицы округлой формы размером 3–30 мкм. Второй уровень при увеличении в 5000 раз представлен элементами в виде частиц округлой формы с шероховатой поверхностью. Шероховатость поверхности частиц говорит о наноструктурных отдельных элементах, представленных на третьем уровне организации. Наноструктурные элементы имеют размер 20,4–64,1 нм. Пористость отсутствует.

На рисунке 3 представлены микрофотографии повидона. Сегментирование элементов представлено двумя уровнями организации: 1 уровень – это микрофотографии а-в, второй уровень – г.

На первом уровне организации структуры повидона при увеличении в 250–1000 раз основным элементом морфологии являются частицы округлой формы размером 30–100 мкм. Характерной особенностью округлых частиц является наличие углублений в виде «окон», позволяющих при дальнейшем масштабировании рассмотреть внутреннее строение, характерное для второго уровня организации частиц повидона. Второй уровень при увеличении в 3000 раз представлен элементами в виде частиц округлой формы – глобул размером 5–10 мкм. Предположительно глобулы являются скрученными полимерными цепями. Пористость отсутствует.

Ранее нами были проведены морфологические исследования минеральных сорбентов с помощью микроскопа Quanta 200 3D. Полученные микрофотографии смектита представлены на рисунке 4.

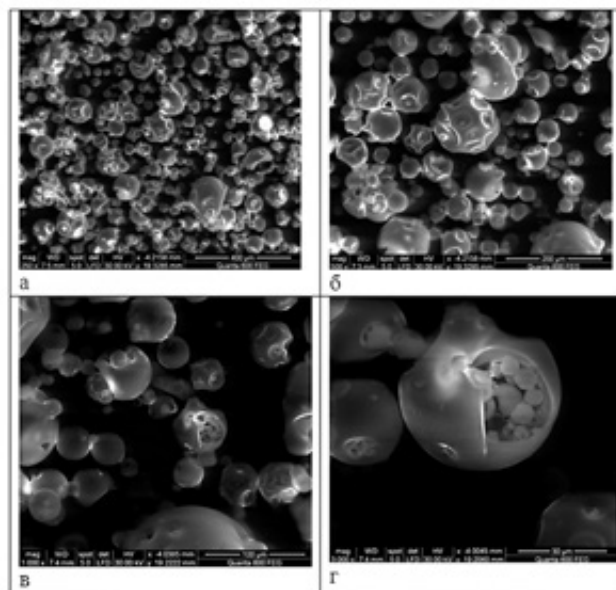


Рисунок 3. Микрофотографии повидона. Масштабный отрезок:

а – 400 мкм; б – 200 мкм; в – 100 мкм; г – 30 мкм

Figure 3. Micrographs of povidone. Scale length:
а – 400 μm ; б – 200 μm ; в – 100 μm ; г – 30 μm

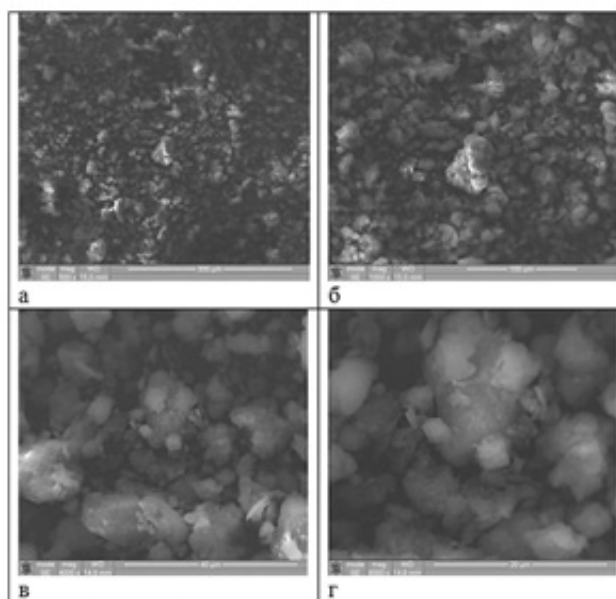


Рисунок 4. Микрофотографии смектита. Масштабный отрезок:
а – 300 мкм; б – 100 мкм; в – 40 мкм; г – 20 мкм

Figure 4. Micrographs of smectite. Scale length:
а – 300 μm ; б – 100 μm ; в – 40 μm ; г – 20 μm

Сегментирование элементов представлено двумя уровнями организации: 1 уровень – это микрофотографии а-б, второй уровень – в-г.

Как видно на рисунке 4, смектит на первом уровне организации представляет собой скопления круглых, овальных, пластинчатых частиц. Средний размер частиц составил 5–20 мкм. Второй уровень при увеличении в 4–8 тысяч раз представлен пластинчаты-

ми элементами, объединенными между собой в частицы округлой формы – глобулы размером 1–20 мкм. Наблюдаются поры, образованные соединением пластинчатых элементов между собой.

На рисунке 5 представлены микрофотографии каолина. Сегментирование элементов представлено двумя уровнями организации: 1 уровень – это микрофотографии а-б, второй уровень – в-г.

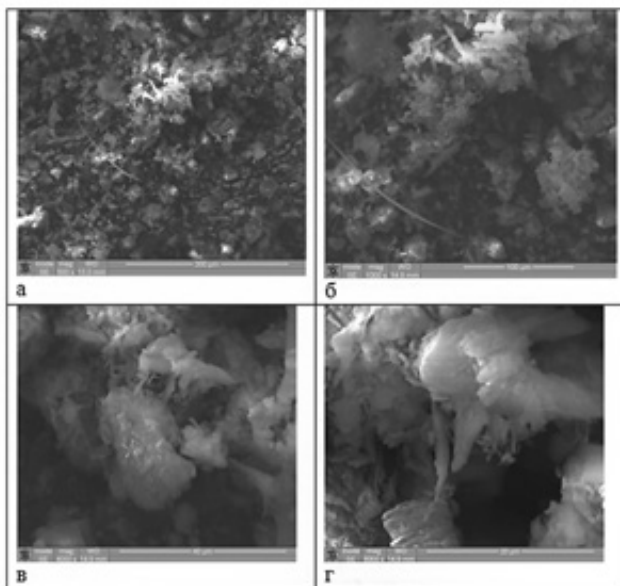


Рисунок 5. Микрофотографии каолина. Масштабный отрезок: а – 300 мкм; б – 100 мкм; в – 40 мкм; г – 20 мкм

Figure 5. Micrographs of kaolin. Scale length: а – 300 μm ; б – 100 μm ; в – 40 μm ; г – 20 μm

На первом уровне организации каолин состоит из частиц неправильной формы размером 5–20 мкм, встречаются элементы размером до 50 мкм. Второй уровень при увеличении в 4–8 тысяч раз представлен элементами, объединенными между собой в частицы неправильной формы размером 1–20 мкм с развитой шероховатой поверхностью. Имеются поры, образованные соединением пластинчатых элементов между собой.

На рисунке 6 представлены микрофотографии монтмориллонитовой глины. Сегментирование элементов представлено двумя уровнями организации: 1 уровень – это микрофотографии а-б, второй уровень – в-г.

Монтмориллонитовая глина, представленная на рисунке 6, на первом уровне организации состоит из равноосных частиц пластинчатой формы с неровной поверхностью, острыми краями, трещинами; средний размер частиц составил 2–5 мкм. Встречаются агрегаты с хлопьевидными очертаниями, складчатые образования. На втором уровне организации при увеличении в 4–8 тысяч раз пластинчатые частицы объединены в более крупные элементы. Имеются поры различных размеров, образованные соединением пластинчатых элементов между собой.

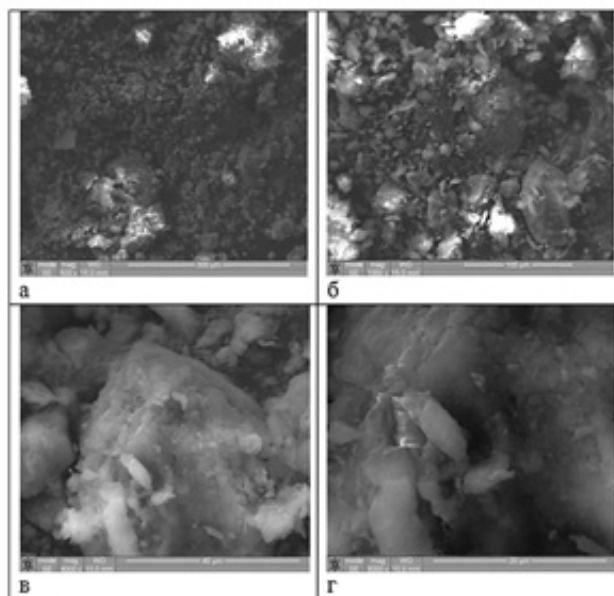


Рисунок 6. Микрофотографии монтмориллонитовой глины. Масштабный отрезок:

а – 300 мкм; б – 100 мкм; в – 40 мкм; г – 20 мкм

Figure 6. Micrographs of montmorillonite clay. Scale length: а – 300 μm ; б – 100 μm ; в – 40 μm ; г – 20 μm

В настоящее время в России исследования по разработке лекарственных форм второго поколения – транспортных лекарственных систем, в которых основным механизмом транспорта является процесс сорбции, не проводились. Морфологический анализ сорбционных веществ позволил разработать классификацию возможного взаимодействия вещества-носителя с лекарственной молекулой в транспортной лекарственной системе. Сорбционные характеристики исследуемых объектов взяты из предыдущих работ автора [5–6]. Полученные данные представлены в таблице 1.

Согласно представленной классификации, исследуемые материалы по пористым характеристикам делятся на две группы:

1 группа – сорбционное взаимодействие в порах (уголь активный), сорбционное взаимодействие в порах и посредством ионнообмена (смектит, монтмориллонитовая глина), сорбция во вторичных порах и посредством кислородных и гидроксильных центров (каолин);

2 группа – сорбция на кислородных центрах (кремния диоксид), сорбция посредством комплексообразования (повидон).

Перспектива дальнейшего исследования является моделирование пористости и сорбционного взаимодействия вещества-носителя с лекарственной молекулой в транспортной лекарственной системе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Проведена электронная микроскопия объектов с применением сегментирования элементов как подсистем, внутри которых морфологическое опи-

Таблица 1. Данные сорбционных характеристик исследуемых объектов

Table 1. Sorption characteristics data objects under study

№	Наименование объекта	Наличие пор	Сорбционные характеристики
1 группа – пористые вещества			
1	Уголь активный	Первичные и вторичные поры	Уголь активный представляет собой пористый материал, состоящий из кристаллитов графита и аморфного углерода с активными кислородными центрами. Имеет сильно развитую общую пористость, широкий диапазон пор и значительную величину удельной поверхности
2	Смектит	Первичные и вторичные поры	Смектит представляет собой полимерную кремнеорганическую основу, содержащих в качестве гетероатомов алюминий и магний с координированными вокруг себя ОН-группами. Обладает ионнообменной способностью
3	Каолин	Вторичные поры	Каолин представляет собой полимерную кремнеорганическую основу, содержащих кислород, гидроксильные группы, которые могут формировать сорбционные центры
4	Монтморилло-нитовая глина	Первичные и вторичные поры	Монтмориллонитовая глина представляет собой полимерную кремнеорганическую основу, содержащую в качестве гетероатомов алюминий и магний, с координированными вокруг себя ОН-группами. Благодаря наличию двойного электрического слоя, монтмориллонитовая глина обладает ионнообменной способностью
2 группа – не пористые вещества			
5	Кремния диоксид	Отсутствуют	Кремния диоксид представляет собой высокодисперсионный порошок. Механизм сорбции основан на высокой удельной поверхности вещества с активными центрами
6	Повидон	Отсутствуют	Низкомолекулярный поливинилпирролидон представляет собой полимер с молекулярной массой 12 600±2700 или 8000±2000. В основе сорбционных свойств повидона лежит способность к комплексообразованию

сание не проникает. Установлено, что для угля активного и кремния диоксида сегментирование элементов представлено тремя уровнями организации, для повидона, смектита, каолина и монтмориллонитовой глины сегментирование элементов представлено двумя уровнями организации. Изучена морфология объектов. Установлено, что исследуемые вещества являются микроструктурными объектами. Определена пористость в образцах угля активного, смектита диоктаэдрического, каолина, монтмориллонитовой глины. В образцах кремния диоксида и повидон пористость отсутствует.

- Разработана классификация сорбционного взаимодействия. Согласно представленной классификации, исследуемые материалы по пористым характеристикам делятся на две группы:

1 группа – пористые вещества – сорбционное взаимодействие в порах (уголь активный), сорбционное взаимодействие в порах и посредством ионнообмена (смектит, монтмориллонитовая глина), сорбция во вторичных порах и посредством кислородных и гидроксильных центров (каолин);

2 группа – не пористые вещества – сорбция на кислородных центрах (кремния диоксид), сорбция посредством комплексообразования (повидон).

ЛИТЕРАТУРА

- Новик Е. С., Доренская А. В., Борисова Н. А., Гунар О. В. Оценка размера и формы частиц фармацевтических субстанций микроскопическим методом. *Успехи современного естествознания*. 2016; 11-2: 249–255.

- Высокоэффективные технологии измерения формы и размера частиц при разработке и обеспечении качества твердых лекарственных форм. *Фармацевтическая отрасль*. 2013; 3(38): 96–100.
- Государственная фармакопея Российской Федерации. 13-е изд. Т. 1. ОФС.1.2.1.0009.15 «Оптическая микроскопия». Available at: <http://femb.ru/feml>.
- Емшанова С. В., Абрамович Р. А., Потанина О. Г. Влияние формы и размера частиц субстанций на качество готовых лекарственных средств. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2014; 2(7): 50–63.
- Жилякова Е. Т., Новиков О. О., Бондарев А. В., Фролов Г. В. Определение технологических и адсорбционных показателей медицинских глин. *Научные ведомости БелГУ*. 2013; 18(161): 229–234.
- Zhilyakova E. T., Bondarev A. V., Bojko N. N., Naplekov D. K. Physical research of porosity of mineral sorbents. *Journal of International Pharmaceutical Research*. 2018; 45: 477–480.

REFERENCES

- Novik E. S., Dorenska A. V., Borisova N. A., Gunar O. V. Estimation of the size and shape of particles of pharmaceutical substances by a microscopic method. *Successes of Modern Science*. 2016; 11-2: 249–255 (In Russ.).
- High-performance technologies for measuring the shape and size of particles in the development and quality assurance of solid dosage forms. *Pharmaceutical Industry*. 2013; 3(38): 96–100 (In Russ.).
- State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 13th ed. T. 1. OFS.1.2.1.0009.15 «Optical microscopy». Available at: <http://femb.ru/feml> (In Russ.).
- Emshanova S. V., Abramovich R. A., Potanina O. G. The influence of the shape and size of the particles of substances on the quality of finished medicines. *Drug Development & Registration*. 2014; 7: 45–63 (In Russ.).
- Zhilyakova E. T., Novikov O. O., Bondarev A. V., Frolov G. V. Determination of technological and adsorption parameters of medical clays. *Scientific Bulletins of Belgorod State University*. 2013; 18(161): 229–234 (In Russ.).
- Zhilyakova E. T., Bondarev A. V., Bojko N. N., Naplekov D. K. Physical research of porosity of mineral sorbents. *Journal of International Pharmaceutical Research*. 2018; 45: 477–480.