

Минеральные носители для пероральной доставки лекарственных веществ

А.В. Бондарев¹, Е.Т. Жиликова², Н.В. Автина²

¹ОГБУЗ «Шебекинская центральная районная больница»,
Российская Федерация, 309290, Шебекино, ул. Ленина, д. 46;

²Белгородский государственный национальный исследовательский университет,
Российская Федерация, 308015, Белгород, ул. Победы, д. 85

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бондарев Александр Васильевич – заведующий аптекой, ОГБУЗ «Шебекинская центральная районная больница», кандидат фармацевтических наук. Тел.: +7 (904) 530-99-30. E-mail: alexbond936@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0077-7031

Жиликова Елена Теодоровна – заведующий кафедрой фармацевтической технологии, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, доктор фармацевтических наук, профессор. Тел.: +7 (472) 230-14-27. E-mail: ezhilyakova@bsu.edu.ru. ORCID: 0000-0002-8685-1601

Автина Наталья Валерьевна – доцент кафедры фармацевтической технологии, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, кандидат фармацевтических наук, доцент. Тел.: +7 (919) 288-85-17. E-mail: avtina@bsu.edu.ru. ORCID: 0000-0001-5506-515X

РЕЗЮМЕ

Введение. В настоящее время разработка систем доставки лекарственных средств является одной из приоритетных задач фармацевтической технологии.

Цель исследования: обзор научной и технической литературы, касающейся возможности использования минеральных носителей для пероральной доставки лекарственных веществ.

Материал и методы. Для достижения поставленной цели было необходимо провести обзор использования минеральных носителей для пероральной доставки лекарственных веществ, а также систематизацию и классификацию минеральных носителей для пероральной доставки лекарственных веществ. В качестве материалов исследования использовали электронные ресурсы eLIBRARY, CyberLeninka, PubMed. Методы исследования – анализ и обобщение. Исследование охватило научную литературу за период с 2002 г. по настоящее время.

Результаты. Установлено, что минеральные носители возможно использовать для пероральной доставки следующих фармакологических групп: нестероидных противовоспалительных средств, антибиотиков, гипотензивных, противоопухолевых и антипсихотических средств. Проведена систематизация и классификация минеральных носителей для пероральной доставки лекарственных веществ. Установлено, что в настоящее время в качестве минеральных носителей следует рассматривать медицинские глины 5 потенциальных групп: палыгорскита, каолина, смектита, цеолита и кремния диоксида.

Заключение. Цеолиты на основе минерала клиноптиллолита находятся на стадии изучения и являются перспективным минеральным сырьем для получения носителей лекарственных веществ. Различные типы пор минеральных носителей позволяют им адсорбировать и высвобождать лекарственные вещества. Пористые минеральные носители на основе монтмориллонитовой глины используются для улучшения пероральной биодоступности плохо растворимых в воде лекарственных веществ за счет повышения их растворимости.

Ключевые слова: минеральный носитель, медицинская глина, пероральная система доставки, поры, сорбция.

Для цитирования: Бондарев А.В., Жиликова Е.Т., Автина Н.В. Минеральные носители для пероральной доставки лекарственных веществ. Фармация, 2022; 71 (1): 10–16. <https://doi.org/10.29296/25419218-2022-01-02>

MINERAL CARRIERS FOR ORAL DRUG DELIVERY

A.V. Bondarev¹, E.T. Zhilyakova², N.V. Avtina²

¹Regional State Budgetary Healthcare Institution «Shebekino Central District Hospital», st. Lenin, 46, Shebekino, 309290, Russian Federation;

²Belgorod State National Research University, st. Victory, 85, Belgorod, 308015, Russian Federation

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Bondarev Alexander Vasilyevich – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Head of Pharmacy, Regional State Budgetary Healthcare Institution «Shebekino Central District Hospital». Tel.: +7 (904) 530-99-30. E-mail: alexbond936@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0077-7031

Zhilyakova Elena Teodorovna – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Technology, Belgorod State National Research University. Tel.: +7 (472) 230-14-27. E-mail: ezhilyakova@bsu.edu.ru. ORCID: 0000-0002-8685-1601

Avtina Natalia Valeryevna – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Technology, Belgorod State National Research University. Tel.: +7 (919) 288-85-17. E-mail: avtina@bsu.edu.ru. ORCID: 0000-0001-5506-515X

SUMMARY

Introduction. Currently, the development of drug delivery systems is one of the priorities of pharmaceutical technology.

Objective: The purpose of the work is to review the scientific and technical literature concerning the possibility of using mineral carriers for oral delivery of medicinal substances.

Material and methods: To achieve this goal, it was necessary to review the use of mineral carriers for oral drug delivery, as well as the systematization and classification of mineral carriers for the oral drug delivery. Electronic resources such as *eLibrary*, *CyberLeninka*, *PubMed* were used as research materials. Research methods are analysis and generalization. The study covered the scientific literature for the period from 2002 to the present.

Results. It has been established that mineral carriers can be used for oral delivery of the following drug groups: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antibiotics, hypotensive, antitumor, and antipsychotic drugs. The systematization and classification of mineral carriers for oral delivery of medicinal substances has been carried out. It was established that currently five potential groups of medical clays should be considered as mineral carriers: palygorskite (attapulgit), kaolin, smectite, zeolite, and silicon dioxide.

Conclusion. Now, zeolites based on the mineral clinoptilolite are at the stage of study and are promising mineral raw materials for obtaining carriers of medicinal substances. Different types of pores of mineral carriers allow them to adsorb drugs and release them in a more pharmacologically active form. Porous mineral carriers based on montmorillonite clay are used to improve the oral bioavailability of poorly water-soluble medicinal substances by increasing their solubility.

Key words: mineral carrier, medical clay, oral delivery system, pores, sorption.

For reference: Bondarev A.V., Zhilyakova E.T., Avtina N.V. Mineral Carriers for Oral Drug Delivery. *Farmatsiya*, 2022; 71 (1): 10–16. <https://doi.org/10.29296/25419218-2022-01-02>

Введение

В настоящее время разработка систем доставки лекарственных средств является одной из приоритетных задач фармацевтической технологии. Препараты с системой доставки, которая позволяет в значительной степени увеличить эффективность используемого лекарственного средства за счет улучшенных биофармацевтических характеристик, в том числе растворимости, занимают 25% мирового объема продаж лекарств [1–2]. С целью оптимизации физико-химических свойств малорастворимых лекарственных веществ перспективным направлением в фармацевтической технологии находит метод получения твердых дисперсий на основе неорганических полимеров – медицинских глин.

По данным сетевого ресурса *PubMed*, общее количество работ, связанных с «носителями, средствами доставки лекарственных средств», удваивается каждые 2 года в период с 2010 по 2020 гг. [3]. В России доля лекарственных форм III поколения, к которым относятся транспортные лекарственные системы, в общей структуре практически отсутствует [4].

Цель работы – обзор научной и технической литературы, касающейся возможности использования минеральных носителей для пероральной доставки лекарственных веществ.

Задачи исследования:

- обзор использования минеральных носителей для пероральной доставки лекарственных веществ;
- систематизация и классификация минеральных носителей для пероральной доставки лекарственных веществ.

Материал и методы

В качестве материалов исследования использовали электронные ресурсы *eLIBRARY*, *CyberLeninka*, *PubMed*. Методы исследования – анализ и обобщение. Исследование охватило научную литературу за период с 2002 г. по настоящее время.

Результаты и обсуждение

В настоящее время в научной литературе большое внимание уделяется носителям, в том числе минерального происхождения, для пероральной доставки лекарственных веществ [5–6]. Благодаря высоким сорбционным свойствам, стабильной однородной пористой структуре, высокой площади поверхности и морфологическим особенностям, минеральные носители используют в качестве матриц доставки лекарственных веществ в различные отделы желудочно-кишечного тракта. Различные типы пор минеральных носителей позволяют им адсорбировать и вы-

свобождают лекарственные вещества. Пористые минеральные носители на основе монтмориллоновой глины используются для улучшения пероральной биодоступности плохо растворимых в воде лекарственных веществ за счет повышения их растворимости [7].

Большее внимание сосредоточено на исследовании пористых материалов в качестве контролируемых матриц доставки лекарственных веществ из-за наличия у них настраиваемых размеров пор с узким распределением, а также индивидуальных свойств поверхности [8]. Пористые материалы минерального происхождения обладают огромным количеством нанопор, которые позволяют им включать в себя лекарственные вещества. Эти особенности позволяют им адсорбировать лекарственные препараты и высвобождать их воспроизводимым и предсказуемым образом.

Использование мезопористых филлосиликатов и микропористого кремнезема для доставки лекарственных средств является частью современных исследований [9–10]. Проникновение жидкости в такие пористые материалы и последующее ее прохождение через них зависит как от молекулярных и объемных свойств жидкости, так и от геометрических и поверхностных свойств пористой среды. Требуемое заполнение зависит от размера пор, поверхностного натяжения жидкости и контакта между поверхностью и жидкостью. Когда пористая гидрофобная система доставки лекарственного вещества находится в контакте с соответствующей средой растворения, высвобождению лекарственного вещества в среду должно предшествовать его растворение в жидкой среде пор или с поверхности и диффузия через заполненные жидкостью каналы. Высвобождение препарата из пористого носителя может быть полным в течение 10 мин или неполным через несколько часов или дней. Полярность растворителя и свойства поверхности играют важную роль в адсорбции и высвобождении ибупрофена из кремнийсодержащего носителя [11].

Преимущества и недостатки использования монтмориллоновых наноглин и кремния диоксида в качестве минеральных носителей для пероральной доставки лекарственных веществ представлены в работах R. Diab, S. Jayrajsinh [12–13]. Рассмотрены пролонгация высвобождения и целенаправленность действия лекарственных веществ, включенных в структуру носителя, рациональный выбор минерального вещества в качестве носителя лекарственных веществ.

Индийскими учеными G. Ahuja, K. Pathak исследованы адсорбционные и десорбционные характеристики пористых носителей, в том числе проблемы разработки пористых (мезопористых, микропористых и нанопористых) материалов в качестве матриц для контролируемой доставки лекарственных веществ *per os* [14]. Установлено, что проникновение жидкости в такие пористые материалы и ее течение через них зависит как от молекулярных, так и от объемных свойств жидкости, а также геометрических и поверхностных свойств пористой среды. Требуемое смещение зависит от размера пор, поверхностного натяжения жидкости и контакта между поверхностью и жидкостью. Когда пористая гидрофобная система доставки лекарственных веществ находится в контакте с соответствующей средой растворения, высвобождению вещества в среду должно предшествовать заполнение пор, а также диффузия через каналы, заполненных жидкой средой. Высвобождение лекарства из пористого носителя может быть полным в течение 10 мин или неполным через несколько часов или дней.

В работе [15] показана способность твердого носителя на основе пористого кремнезема к образованию системы доставки лекарственного вещества доксирубицина. В выводах исследования отмечено, что пористый кремнезем совместно с мезопористым оксидом титана использовали для получения стабильной системы доставки, которая позволила включить в себя высокую полезную нагрузку антибиотика и минимизировать его побочные эффекты.

Глинистые минералы представляют собой класс нанослоистых филлосиликатов, которые обладают хорошей биосовместимостью, высокой удельной поверхностью, химической инертностью, способностью уменьшать вязкость от механического воздействия и сгущаться в состоянии покоя – тиксотропией. Эти свойства позволяют использовать нанослоистые филлосиликаты в качестве носителей для пероральной доставки антибиотиков, гипотензивных, антипсихотических и противоопухолевых препаратов.

В обзоре [16] рассматриваются последние достижения в системах доставки лекарств на основе нанослоистых филлосиликатов. Глинистые минералы, благодаря своему поверхностному заряду, в частности монтмориллонит, каолинит и галлуазит, используются для повышения растворимости трудно растворимых лекарственных веществ и соответственно ускорения их высвобождения. Химическая модификация глинистых минера-

лов, сопровождающаяся внедрением ионов в межслоевое пространство, и изменение поверхности глинистых минералов, представляют собой стратегию перестройки свойств филлосиликатов для загрузки и высвобождения лекарственных веществ. Модифицированные филлосиликаты могут поглощать лекарственные вещества путем инкапсуляции, иммобилизации, ионного обмена или электростатических взаимодействий. Контролируемое высвобождение лекарственного вещества из филлосиликатов происходит из-за включения и взаимодействия между лекарственным веществом и неорганическими слоями, включая электростатические взаимодействия и водородные связи. Монтмориллонитовая глина оказалась нетоксичной при гематологических, биохимических и гистопатологических анализах на крысах.

Наноструктурированный диоксид кремния был предложен в качестве носителя для получения средства доставки антибиотиков группы цефалоспоринов [17]. Антимикробное терапевтическое действие полученных фармацевтических композиций оказалось практически в два раза сильнее по сравнению с исходными антибиотиками. Отмечено, что молекулы антибиотика сорбируются на поверхности диоксида кремния. Степень сорбции, определяемая как массовая доля антибиотика, обратимо удерживаемая этими пористыми наноструктурированными частицами, составляла >50 %. Используемый метод механо-структурирования кремния диоксида позволил увеличить его массовую долю малоразмерных фракций, а следовательно – и количество антибиотика, сорбированного наиболее биологически активными микро- и наноразмерными частицами.

Диатомитовые пористые микрочастицы кремнезема представляют интерес как транспортеры для доставки аminosалицилата месаламина и глюкокортикостероида преднизолона, которые используются для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта [18].

Легированный мезопористый диоксид кремния, обладающий магнитными свойствами, рассматривается как перспективный носитель для доставки нестероидных противовоспалительных средств, в частности ибупрофена [19].

Медицинские глины классифицируют по основополагающему минералу и форме соединения структурных единиц. Выделяют подкласс филлосиликаты (слоистые/листовые силикаты), к которому относятся слоистые силикаты с жесткой

структурной ячейкой (представитель – каолиновая глина), слоистые силикаты с расширяющейся структурной ячейкой (представитель – монтмориллонитовая глина) и слоисто-ленточные силикаты (представитель – палыгорскитовая глина). Подкласс тектосиликаты (каркасные силикаты) представлены семейством «Цеолиты». Цеолиты имеют открытую каркасную непрерывную структуру с внутренними полостями и соединяющими их каналами (представитель – клиноптилолитовая глина).

Ранее нами проведены исследования по внедрению в фармацевтическую практику медицинских глин, которые возможно использовать для получения минеральных носителей лекарственных веществ. Согласно полученным данным, в настоящее время для медицинского применения используются медицинские глины 2 групп – каолин и смектит [20]. За рубежом активно используется палыгорскитовая медицинская глина и кремния диоксид. Цеолиты на основе минерала клиноптилолита находятся на стадии изучения и являются перспективным минеральным сырьем для получения носителей лекарственных веществ.

На кафедре фармацевтической технологии НИУ БелГУ разработана классификация минеральных веществ, которые возможно использовать для получения носителей. Данные представлены в табл. 1.

Согласно данным, представленным в табл. 1, в настоящее время в качестве минеральных носителей следует рассматривать медицинские глины 5 потенциальных групп:

- палыгорскит;
- каолин;
- смектит;
- цеолит;
- кремния диоксида.

Атомная структура основных минералов медицинских глин состоит из двух единиц. Первая структурная единица образована алюмоокислородной октаэдрической сеткой, вторая – кремнекислородной тетраэдрической сеткой. Из всех глинистых минералов монтмориллонит обладает наиболее выраженными адсорбционными и десорбционными свойствами. Высокая сорбционная способность монтмориллонита объясняется тем, что в его кристаллах обменные реакции происходят не только на внешней поверхности, но и внутри кристаллической решетки в полостях между кремнекислородными тетраэдрическими сетками.

Классификация минеральных веществ, которые возможно использовать для получения носителей

Table 1

Classification of mineral substances that can be used to obtain carriers

Раздел	Минералы и аналоги				
Класс	Силикаты				Оксиды
Подкласс	Филлосиликаты (слоистые / ленточные силикаты)			Тектосиликаты (каркасные силикаты)	–
Группа (семейство)	Пальгорскита	Смектита	Каолинита	Клиноптилолита	Кремнезема
Минерал	Пальгорскит	Монтмориллонит	Каолинит	Клиноптилолит	Кремния диоксид
Название минерального сырья медицинской глины	Пальгорскитовая глина	Смектитовая глина	Каолинитовая глина	Клиноптилолитовая глина	Отсутствует (т.к. для фармацевтических целей получают синтетическим путем)
Синонимическое название	Аттапульгитовая глина, Аттапульгит Горная кожа	Смектит диоктаэдрический, Смектитовая глина, Монтмориллонитовая глина, Фуллерова земля	Белая глина, Каолиновая глина, Каолин	Цеолит	Кремнезем
Фармацевтическое название	Аттапульгит	Смектит диоктаэдрический	Каолин	Отсутствует (т.к. до настоящего времени минеральное вещество в фармацевтической практике не применялось)	Кремния диоксид коллоидный

Медицинские глины имеют три вида пор, характеристики которых представлены в табл. 2.

Микропоры образуются в результате несовершенной укладки составных молекул, что приводит к отсутствию выравнивания кристаллитов. Адсорбция в микропорах полностью обратима. Класс микропор можно разделить на 3 отдельные группы:

- ультрамикропоры;
- микропоры;
- супермикропоры.

Ультрамикропоры (диаметр 0,5–1,4 нм) заполняются быстро, в течение первых нескольких минут адсорбции, и перекрытие потенциалов стенки поры является механизмом заполнения пор для адсорбции в микропорах. Сверхмикропоры (диаметр 1,4–2,0 нм) способствуют совместному заполнению пор, при котором происходит образование монослоя и эффективно уменьшается диаметр пор, повышая адсорбционный потенциал поры, следовательно, увеличивается адсорбция и происходит заполнение пор при низком относительном давлении.

Таблица 2

Характеристики пор

Table 2

Pore characteristics

Вид пор	Диаметр, нм	Образование
Микропоры	<2 нм	Образуется в результате несовершенной укладки составляющих молекул
Мезопоры	2–50 нм	Образуется в результате крупных дефектов структуры
Макропоры	>50 нм	Образуется в результате крупных дефектов структуры решетки, таких как разломы, трещины и каналы

Микропоры обеспечивают участки максимального адсорбционного потенциала для адсорбированной молекулы и внутри поры. Вследствие тесной близости стенок микропор происходит взаимодействие полиионных потенциалов, в результате перекрытия которых могут возникать поля дисперсии, приводящие к усиленной адсорбции при заданном давлении. Следовательно, диффузия в ультра-

микропоры имеет значительную энергию активации, связанную с ней. Процесс заполнения пор может быть разделен на 3 этапа:

- формирование монослоя;
- заполнение пор совместными эффектами;
- завершение процесса заполнения пор.

Мезопоры являются результатом крупных дефектов в структуре твердого тела и служат проходами, обеспечивающими транспортную систему, к микропорам. Это поры, которые приводят к возникновению явления капиллярной конденсации. Мезопоры заполняются многослойным образованием. Диаметры пор >2 , но <50 нм, согласно определению Международного союза теоретической и прикладной химии IUPAC, настолько велики, что при низком относительном давлении происходит покрытие монослоя, за которым следуют другие слои и адсорбированная пленка действует как ядро, на котором может происходить капиллярная конденсация [20].

Таким образом, микропоры считаются важными в процессе адсорбции, тогда как мезо- и макропоры в первую очередь выступают в качестве транспортных пор. Крупные дефекты решетчатой структуры, такие как трещины и каналы, внутри твердого тела приводят к образованию макропор, которые можно рассматривать как открытую поверхность.

Сегодня пористые носители играют важную роль в фармацевтической промышленности. Установлено, что наличие пористой структуры – микропористой, мезопористой и макропористой – имеет важное значение для обеспечения стабильности систем доставки лекарственных веществ и улучшения растворимости плохо растворимых в воде лекарств, поэтому в ближайшие годы будет сохраняться постоянный интерес к пористым носителям для пероральной доставки лекарственных веществ.

Таким образом, применение минеральных носителей многогранно, исследование по применению их велось в течение многих лет и сейчас активно ведутся, совершенствуются и расширяются с введением в фармацевтическую технологию новых медицинских глин.

Заключение

По результатам обзора использования минеральных носителей для пероральной доставки лекарственных веществ установлено, что минеральные носители возможно использовать для пероральной доставки следующих фармакологических групп – нестероидных противовоспалительных средств, антибиотиков, гипотензивных, противоопухолевых и антипсихотических средств.

Проведена систематизация и классификация минеральных носителей для пероральной доставки лекарственных веществ. Установлено, что в настоящее время в качестве минеральных носителей следует рассматривать медицинские глины 5 потенциальных групп – палыгорскит, каолин, смектит, цеолит и кремния диоксид. Цеолиты на основе минерала клиноптиллолита находятся на стадии изучения и являются перспективным минеральным сырьем для получения носителей лекарственных веществ.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Литература/References

1. Dutta R.C. Drug carriers in pharmaceutical design: promises and progress. *Curr. Pharm. Des.*, 2007. 13 (7): 761–9. DOI: 10.2174/138161207780249119.
2. Verheyen S. Mechanism of increased dissolution of diazepam and temazepam from polyethylene glycol 6000 solid dispersions. *Int. J. Pharm.* 2002; 249 (1–2): 45–58. DOI: 10.1016/S0378-5173(02)00532-X.
3. База данных медицинских и биологических публикаций [Электронный ресурс]. Национальный центр биотехнологической информации США. 2021. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>. [Database of medical and biological publications [Electronic resource]. US National Center for Biotechnology Information. 2021. Access mode: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov> (in Russian)].
4. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. М-во здравоохранения РФ. М., 2021. Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru> [State register of medicines [Electronic resource]. Ministry of Healthcare of the Russian Federation. М., 2021. Access mode: <http://grls.rosminzdrav.ru> (in Russian)].
5. Бондарев А.В., Жилиякова Е.Т. Использование сорбционных процессов в технологии систем доставки лекарственных веществ. *Фармация и фармакология*. 2019; 7 (1): 4–12. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-1-4-12. [Bondarev A.V., Zhilyakova E.T. The use of sorption processes in the technology of drug delivery systems. *Pharmacy and Pharmacology*. 2019; 7 (1): 4–12. DOI: 10.19163 / 2307-9266-2019-7-1-4-12 (in Russian)].
6. Сысуйев Б.Б., Плетнева И.В. Современное состояние исследований разработок в области инновационных лекарственных форм и их модификаций. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2014; 4 (52): 7–12. [Sysuev B.B., Pletneva I.V. The current state of research and development in the field of innovative dosage forms and their modifications. *Bulletin of the Volgograd State Medical University*. 2014; 4 (52): 7-12 (in Russian)].

7. Бондарев А.В., Жилиякова Е.Т., Демина Н.Б. и др. Перспективы использования медицинских глин. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2019; 8(4): 27–31. DOI: 10.33380/2305-2066-2019-8-4-27-31. [Bondarev A.V., Zhilyakova E.T., Demina N.B. and other Prospects for the use of medical clays. Development and registration of medicines. 2019; 8 (4): 27–31. DOI: 10.33380 / 2305-2066-2019-8-4-27-31 (in Russian)].
8. Sher P., Insavle G., Porathnam S. et al. Low Density porous carrier drug adsorption and release study by response surface methodology using different solvents. Int J Pharm. 2007; 331: 72–83. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2006.09.013.
9. Song S.W., Hidajat K., Kawi S. Functionalized SAB-15 material as carrier from controlled drug delivery: Influence of surface properties on matrix drug interactions. Langmuir. 2005; 21: 9568–75. DOI: 10.1021/la051167e.
10. Andersson J., Rosenhoim J., Areva S. et al. Influences of material characteristics on ibuprofen drug loading and release profiles from ordered micro- and mesoporous silica matrices. Chem Mater. 2004; 16: 4160–7. DOI: 10.1021/cm0401490.
11. Charney C., Begu S., Tourne P., Nicole L., Lerner D., Devoisselle J.M. Inclusion of ibuprofen in mesoporous template silica: Drug loading and release property. Eur. J. Pharm. Biopharm. 2003; 57: 533–40. DOI: 10.1016/j.ejpb.2003.12.007.
12. 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: 346–62. DOI: 10.1016/j.cis.2017.04.005.
13. Jayrajsinh S., Shankar G., Agrawal Y.K. et al. Montmorillonite nanoclay as a multifaceted drug-delivery carrier: A review. Journal of Drug Delivery Science and Technology. 2017; 39: 200–9. DOI: 10.1180/0009855013640007.
14. Ahuja G., Pathak K. Porous Carriers for Controlled/Modulated Drug Delivery. Indian J. Pharm. Sci. 2009; 71 (6): 599–607. DOI: 10.4103/0250-474X.59540.
15. Gupta B., Poudel B.K., Ruttala H.B. et al. Hyaluronic acid-capped compact silica-supported mesoporous titania nanoparticles for ligand-directed delivery of doxorubicin. Acta Biomater. 2018; 80: 364–77. DOI: 10.1016/j.actbio.2018.09.006.
16. Khatoun N., Chu M.Q., Zhou C.H. Nanoclay-based drug delivery systems and their therapeutic potentials. Journal of Materials Chemistry. 2020; 8 (33): 7335–51. DOI: 10.1039/d0tb01031f.
17. Душкин А.В., Гайдунь К.В., Гольдина И.А. и др. Антимикробная активность механохимически синтезированных композитов антибиотиков и наноструктурированного диоксида кремния. Доклады Академии наук. 2012; 443(1): 120–122. [Dushkin A.V., Gaidun K.V., Goldina I.A. and other Antimicrobial activity of mechanochemically synthesized composites of antibiotics and nanostructured silicon dioxide. Reports of the Academy of Sciences. 2012; 443 (1): 120–2 (in Russian)].
18. Zhang H., Shahbazi M., Da Silva T.H. Diatom silica micro-particles for sustained release and permeation enhancement following oral delivery of prednisone and mesalamine. Biomaterials. 2013; 34 (36): 9216–9. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2013.08.035.
19. Lin H.M., Xing R., Wu X. et al. Multifunctional SBA-15 for magnetically oriented and PH targeted delivery of Ibuprofen. Materials Research Innovations. 2013; 17 (6): 360–5. DOI: 10.1179/1433075X11Y.0000000068.
20. Bondarev A., Zhilyakova E., Bondareva N. et al. Classification and Systematics of Medical Clay. Advances in Biological Sciences Research. 2019; 7: 44–6.

Поступила 22 ноября 2021 г.

Received 22 November 2021

Принята к публикации 14 января 2022 г.

Accepted 14 January 2022