

МЕЛЬНИК АНДРІЙ

Національний технічний університету України
«Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»
e-mail: andriimelnik97@gmail.com

ЧИГИРИНЕЦЬ ОЛЕНА

Національний технічний університету України
«Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»
<https://orcid.org/0000-0002-6191-7096>
e-mail: o.chyhyrynets@gmail.com

ДОСЛІДЖЕННЯ ГАЛУАЗИТУ ЯК НАНОСІЯ ДЛЯ ФОТОЗАХИСТУ АКТИВНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ІНГРЕДІЄНТІВ У СКЛАДІ ТАБЛЕТОК

В роботі наведено результати досліджень властивостей галуазиту зі структурою нанотрубок при введенні його як допоміжної речовини в склад таблеток фармацевтичного призначення. Встановлено, що з використанням галуазиту в комбінації з мікрокристалічною целюлозою, колоїдним діоксидом кремнію та ін. отримано таблетки, які за своїми фізико-механічними характеристиками відповідають вимогам Європейської Фармакопеї. Досліджено фотостабільність моксифлоксацин гідрохлориду, інкапсульованого в галуазит, у складі композитної таблетки. Встановлено, що після тестування на фотостабільність у видимому та ультрафіолетовому діапазонах ефективна концентрація моксифлоксацин гідрохлориду зменшилась не більше ніж на 3%, що свідчить про доцільність використання галуазиту як ефективного наносія для захисту від світла активних фармацевтичних інгредієнтів.

Ключові слова: галуазитові нанотрубки, активний фармацевтичний інгредієнт, фотостабільність, таблетки, фізико-механічні властивості.

MELNYK ANDRIY, CHYHYRYNETS OLENA
National Technical University of Ukraine
"Ihor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute"

RESEARCH OF HALLOYSITE AS A NANOCARRIER FOR PHOTOPROTECTION OF ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS IN TABLETS

The paper presents the results of research into composite tablets based on halloysite nanotubes. It is shown that according to the determination of Repose Angle, Gaussner coefficients and Carr's index, halloysite has similar fluidity properties to microcrystalline cellulose, which allows it to be used for the development of formulations of tablet forms of medicines. Tablets are made based on halloysite, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, magnesium stearate and colloidal silicon dioxide. Such standardized parameters as disintegration time, hardness, brittleness, friability and tensile strength of tablets, which fully meet pharmaceutical standards to produce tablet forms of drugs, were studied. The photostability of moxifloxacin hydrochloride encapsulated in halloysite as part of the developed composite tablet was studied. Testing for the photostability of moxifloxacin hydrochloride was carried out by irradiating composite tablets with halloysite-encapsulated pharmaceutical ingredients with light in the visible and ultraviolet ranges. Determination of the change in the effective concentration of moxifloxacin hydrochloride was carried out in model solutions at pH 1.2(0.1 M HCl solution), 4.5 (acetate buffer) and 6.8 (phosphate buffer) by liquid chromatography. It was found that after photostability testing, the effective concentration of moxifloxacin hydrochloride decreased by no more than 3%, which indicates the feasibility of using halloysite as an effective nanocarrier for protection against photodegradation of active pharmaceutical ingredients.

Keywords: halloysite nanotubes, active pharmaceutical ingredients, photostability, tablets, physical and mechanical properties.

Аналіз досліджень та публікацій

Дослідження фотостабільності абсолютної кількості активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), які становлять основу лікувального ефекту лікарських засобів, показує, що під впливом сонячного та ультрафіолетового опромінення, а також температурного фактору фармацевтичні субстанції зазнають хімічного розкладу. Це призводить до зменшення початкової концентрації АФІ та зниження їх ефективності [1, 2]. Так, наприклад, відомий антибіотик моксифлоксацин гідрохлорид розкладається на декілька сполук, які не мають властивостей вихідної речовини [3].

Вирішення питання забезпечення здатності до збереження своїх властивостей активними фармацевтичними інгредієнтами лежить в площині необхідності їх захисту. Одним із таких способів є завантаження в наноконтейнери [2, 4, 5].

Серед широкого різноманіття наноконтейнерів галуазит є одним із найбільш перспективним щодо фотозахисту АФІ. Галуазит є відомим мінералом групи каоліну з хімічною формулою $Al_2Si_2O_5(OH)_4 \times nH_2O$. Інтеркальована вода зникає після висихання в м'яких умовах. Унікальність його структури полягає в наявності трубчастих структур, відомих як нанотрубки галуазита. Особливістю нанотрубок галуазиту є те, що їх стінки на внутрішній і зовнішній сторонах трубок мають різний хімічний склад: шар оксиду кремнію відповідає зовнішнім поверхням трубок, а оксиду алюмінію - внутрішній поверхні. Це призводить до їх зарядження з протилежними знаками [6]. Так, зовнішня поверхня заряджається негативно, а внутрішня поверхня трубок галуазиту заряджаються позитивно [7]. Наявність різних зарядів у зовнішній та внутрішній поверхнях галуазита дозволяє завантажувати або прищеплювати на поверхні різнополярні речовини.

Важливою особливістю галуазиту також є його біологічна сумісність, про що свідчать ряд досліджень з об'єктами рослинного та біологічного походження [8, 9].

Галуазит як наноносій досліджено на ряді активних фармацевтичних інгредієнтів, таких як диклофенак [10], антисептики [11], тетрациклін та ін. [12].

Проте без потенційних ризиків його можна використовувати лише у складі оральних засобів, а саме таблетованих форм.

Однією з важливих характеристик порошкоподібного галуазита є його відмінна плинність [13], яку можна регулювати за допомогою іншого широко використовуваного компонента, що застосовується у виробництві таблеток, а саме колоїдного кремнезему. Це в сукупності дозволяє використовувати галуазит при створенні рецептур таблетованих форм лікарських засобів.

В той же час досліджень композитів на основі галуазиту для виготовлення таблетованих форм лікарських засобів дуже мало. Недостатньо вивченим є питанням розробки рецептур таблеток на основі галуазиту та їх відповідність вимогам Європейської фармакопеї. Таким чином дослідження можливості використання галуазиту як наноконтейнеру для збереженості та фотозахисту АФІ у складі таблетованих форм ліків дозволить отримати нові фармацевтичні препарати з їх пролонгованою доставкою.

Формулювання цілей статті

Метою роботи є: розробка рецептури композитних таблеток на основі галуазиту, що відповідає вимогам Європейської Фармакопеї, та визначення рівня фотостійкості інкапсульованого у галуазит моксифлоксацин гідрохлориду.

Виклад основного матеріалу

Для досліджень було використано галуазит, придбаний у Sigma-Aldrich, та антибіотик моксифлоксацин гідрохлорид, узятий в EP Reference Standards, який відповідає якості міжнародним фармакопейним стандартам. Хімічна структура моксифлоксацин гідрохлориду представлена на рис. 1. Завантаження (інкапсуляцію) в галуазитні нанотрубки моксифлоксацин гідрохлориду здійснено вакуумним методом. Для цього готували густу пасту розчину моксифлоксацин гідрохлориду та галуазиту у співвідношенні 2:1. Для повного видалення повітря з зовнішньої поверхні, так і внутрішнього простору та поверхні нанотрубок галуазиту суспензію декілька разів вакуумували, що дозволило забезпечити повне видалення повітря. Завершення процесу інкапсуляції полягало у центрифугуванні, декантуванні та вакуумній сушці.

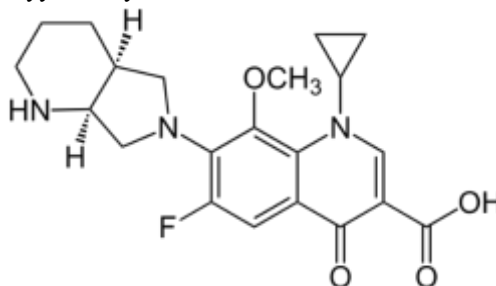


Рис. 1 Структурна формула моксифлоксацин гідрохлориду

Для визначення можливості використання галуазиту у складі таблетованих форм лікарських засобів в роботі проведені порівняльні дослідження параметрів текучості галуазиту та мікрокристалічної целюлозою як одного із найбільш використовуваних компонентів таблеток лікувального призначення.

Результати досліджень представлені в таблиці 1.

Таблиця 1.

Властивості текучості основних компонентів таблеткової формуляції

Допоміжна речовина	Кут природного уосу, градусів	Коефіцієнт Хауснера	Індекс Карра, %	Потік
Галуазит	38	1,22	18	добре
МКЦ	36	1,19	16	добре

Примітка: МКЦ – мікрокристалічна целюлоза

Плинність порошків характеризують кутом природного уосу, який відображає когезійні та адгезійні взаємодії між частинками. Це найкрутіший кут, під яким матеріал знаходиться на межі ковзання. Зазвичай може змінюватися від 0° до 90°, при значеннях менше 25 градусів потік порошку вважається відмінним. Кут природного уосу визначено на Pharma Test PTG-NIR.

Індекс Карра (Carr's Index) або індекс стисливості порошку у фармацевтичній індустрії розраховують для визначення ступеню ущільнення порошкових матеріалів при виробництві таблеток, що дозволяє підібрати оптимальні умови пресування. Індекс розраховується за наступною формулою:

$$C = 100 \times \frac{\rho_T - \rho_B}{\rho_T} \quad (1)$$

де ρ_B – об'ємна густина порошку, а ρ_T – насипна густина порошку після усадки.

Коефіцієнт Хауснера розраховується для оцінки ступеня упаковки порошків та їх здатності до текучості в процесі таблетування. Низькі значення цього коефіцієнта вказують на кращу текучість та меншу схильність до агломерації. Розрахунок коефіцієнта Хауснера здійснювали за формулою:

$$H = \frac{\rho T}{\rho V} \quad (2)$$

Аналіз отриманих параметрів текучості галуазиту свідчать про те, що галуазит має близькі показники текучості до мікроцелюлози, що свідчить про можливість його використання при отриманні фармацевтичних таблеток.

В роботі проведено дослідження по розробці складу таблетованої форми фармацевтичного призначення. Для отримання композиту взято найбільш використовувани в фармацевтичній галузі складові. З урахуванням стандартних вимог до розміру таблеток, зручних для споживання, розроблено композиційні таблетки вагою 100г та діаметром 6 мм, які включали 45 мг галуазиту з інкапсульованим моксифлоксацин гідрохлоридом, 50 мг мікрокристалічної целюлози, 2 мг натрію кроскармелози, 2 мг стеарату магнію, 1 мг колоїдного діоксиду кремнію. Складові таблеток обирали, виходячи з їх функціональних властивостей, що забезпечують відповідні параметри таблетованої форми. Так, мікроцелюлоза та галуазит забезпечували механічну стійкість таблеток, натрій кроскармелоза виступав у якості дезінтегратора, який сприяв розкладеності таблетки при потрапленні в організм людини, стеарат магнію використано як ковзальний, а колоїдний кремнезем – як антифрикційний агенти. Пресування порошків здійснено на однопуансонному настільному пресі KORSCH при тиску 180 МПа, який попередньо був визначений як найбільш оптимальний для отримання таблеток досліджуваного складу.

В роботі проведені випробування композитних таблеток на основі галуазита. Основні фізико-механічні показники отриманих таблеток представлені в таблиці 2.

Таблиця 2

Результати стандартизованих тестів композитних таблеток

Розпадання таблетки, хв	Твердість таблетки, Н	Міцність на розламування, Н	Крихкість та стиранність, %	Міцність на розтягування, МПа	Індекс BFI
15±0,5	90	120	No more than 1	2	0,13±0,05

Визначення схильності таблетки до розпаду здійснено на спеціалізованому обладнанні Pharma Test PTZ 100, який імітує умови шлунково-кишкового тракту. Для цього таблетки були розміщені у кошики, які занурювалися в рідину та здійснювали рухи ввєрх-вниз, імітуючи перистальтику кишківника. Тестування виконано відповідно до вимог Європейської Фармакопеї EP <2.9.1/2.9.2.1>.

Вимірювання твердості, міцності на розрив проведено за допомогою Pharma Test WHT 4.

Тест на крихкість та стиранність здійснено на приладі Pharma Test PTF 300.

Вимірювання діаметральної твердості таблеток дозволило розрахувати міцність на розрив (σ):

$$\sigma = \frac{2P}{\pi Dt} \quad (3)$$

де P – це міцність таблетки на розлам, D – діаметр таблетки, t – товщина таблетки.

Індекс BFI або індекс крихкого руйнування є одним із важливих параметрів фізико-механічних властивостей, який використовується для оцінки зв'язувальної здатності допоміжних речовин. Цей індекс як правило варіюється від 0 до 1, але кращими є значення, близькі до нуля, що свідчить про знижену схильність до руйнування та високу якість таблеток.

Розрахунок індексу крихкого руйнування здійснено за формулою:

$$BFI = 0,5 \times \left(\frac{T}{T_0} - 1 \right) \quad (4)$$

У розрахунках використовується межа міцності на розрив таблетки з отвором (T) і межа міцності на розрив цілої таблетки (T_0).

Отримані значення індексу BFI , а також інші стандартизовані показники, такі як час розпадання, твердість, крихкість, стиранність та міцність на розрив таблеток, повністю відповідають фармацевтичним стандартам для виробництва таблетованих форм ліків.

Таким чином, характеристики основних порошків (мікроцелюлози і галуазиту) та отриманих на їх основі композитних таблеток повністю відповідають вимогам до наповнювачів і таблеток. Слід відмітити, що використання в поєднанні з мікрокристалічною целюлозою галуазиту підвищує міцність таблеток під час пресування та покращує інші фізико-механічні властивості.

В роботі проведено випробування інкапсульованого в галуазиті моксифлоксацин гідрохлориду на фотостабільність. Дослідження стійкості активних фармацевтичних інгредієнтів під впливом світлових факторів є необхідним етапом у будь-яких розробках лікарських засобів. Ці тести спрямовані на дослідження впливу світла у видимому та ультрафіолетовому діапазонах на фотодеградацію молекул активного фармацевтичного інгредієнту. Як свідчать наукові дослідження, більшість органічних сполук, якими є активні лікувальні інгредієнти, можуть легко розпадатися на менші за молекулярною масою фрагменти, які не тільки знижують ефективність препарату, але й здатні призводити до токсичних ефектів. Так, фотодеградація зменшує ефективну концентрацію АФІ [2, 4, 12, 13], що призводить до зменшення лікувального ефекту. Фотодеградація активних фармацевтичних інгредієнтів відбувається внаслідок перебігу фотоокиснення, ізомеризації або інших процесів.

Цей тест здійснено відповідно до вимог Q1В Міжнародної конференції з гармонізації (ICH) щодо тестування фотостабільності нових лікарських речовин і продуктів. Для цього таблетки на основі галуазиту з інкапсульованим моксифлоксацин гідрохлоридом були розміщені в спеціалізованій камері Atlas Suntest CPS+ та опромінені світлом у двох діапазонах: видимому з освітленістю не менше 1,2 мільйона люкс-годин та ультрафіолетом з інтенсивністю не менше 200 ват-годин на квадратний метр світла на всю площу зразків. Після проведення опромінення світлом (тесту на фотостабільність) таблетки були занурені у розчини, що моделюють середовища людського організму з рН 1,2 (0,1М розчин HCl), 4, 5(ацетатний буферний розчин) та 6,8(фосфатний буферний розчин). Визначення зміни концентрації моксифлоксацин гідрохлориду здійснено методом рідинної хроматографії за відповідною методикою [2]. Зразками порівняння були таблетки з інкапсульованим моксифлоксацин гідрохлоридом в галуазиті без експозиції в камері для тестування на фотостабільність.

Результати досліджень представлені на рис. 2.

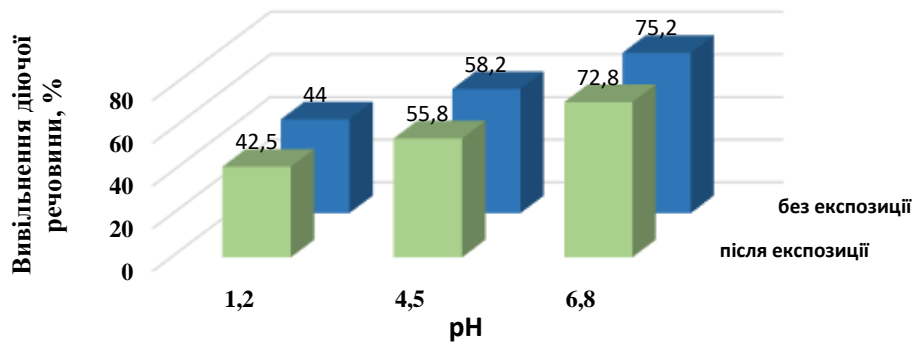


Рис. 2 Вплив тесту на фотостабільність на залишковий вміст моксифлоксацин гідрохлориду після 24 годин опромінення

Результати досліджень свідчать, що зменшення концентрації моксифлоксацин гідрохлориду в усіх модельних середовищах з різним рН є незначним і становить в середньому до 3 %. Це є свідченням того, що багатопористі галуазитові нанотрубки здатні запобігати впливу шкідливого світла на фотодеградацію активного фармацевтичного інгредієнту.

Висновки з даного дослідження

і перспективи подальших розвідок у даному напрямі

Дослідженнями встановлено, що галуазит зі структурою нанотрубок може виконувати роль допоміжного компонента для виробництва таблетованих форм. Так, у поєднанні з традиційними допоміжними речовинами для виготовлення таблетованих форм, такими як мікроцелюлоза та колоїдний діоксид кремнію, цей матеріал сприяє виробництву таблеток із фізико-механічними характеристиками, які відповідають стандартизованим вимогам Європейської Фармакопеї.

Встановлено, що фотостабільність досліджуваного моксифлоксацин гідрохлориду, інкапсульованого в галуазитові нанотрубки, підвищується завдяки його захисту стінками нанотрубок. Рівень зменшення ефективної концентрації інкапсульованого в нанотрубки АФІ після тесту на фотостабільність становила до 3%.

Таким чином, галуазит продемонстрував себе як багатофункціональна допоміжна речовина, яку можна використовувати як наповнювач таблеток, одночасно забезпечуючи фотостабільність моксифлоксацин гідрохлориду.

Література

1. Shuwen Y. Photo-transformation of pharmaceutically active compounds in the aqueous environment: a review/ Y. Shuwen, S. Weihua // Environ. Sci. Processes Impacts. – 2014. – No. 6. – P.697–720. – <https://doi.org/10.1039/C3EM00502J>.
2. Melnyk A.S. Degradation of moxifloxacin hydrochloride encapsulated in halloysite nanotubes under the influence of temperature and ultraviolet and visible light / A.S. Melnyk, O.E. Chyhyrynets, G. Lazzara // Voprosy khimii i khimicheskoi tekhnologii. – 2024. – No. 3. – P.105–112. – doi: 10.32434/0321-4095-2024-154-3-105-112.
3. Hubicka U. Photodegradation assessment of ciprofloxacin, moxifloxacin, norfloxacin and ofloxacin in the presence of excipients from tablets by UPLC-MS/MS and DSC / U. Hubicka, P. Żmudzki, P. Talik, B. Żuromska-Witek and J. Krzek // Chemistry Central Journal. – 2013.– No 7. – P.133. – <https://doi.org/10.1186/1752-153X-7-133>.
4. Melnyk A. Encapsulation of α -Lipoic Acid in Halloysite Nanotubes /A. Melnyk, O.Chyhyrynets, G.Lazzara //Appl. Sci. – 2023. – No 13(18). – 10214. – <https://doi.org/10.3390/app131810214>.
5. Massaro M. Present and Future Perspectives on Halloysite Clay Minerals / M. Massaro, R. Noto, S. Riela // *Molecules*. – 2020. – 25(20). – 4863. – <https://doi.org/10.3390/molecules25204863>.
6. Bretti C. Thermodynamics of Proton Binding of Halloysite Nanotubes / C. Bretti, S. Cataldo, A. Gianguzza, G. Lando, G. Lazzara, A. Pettignano, S. Sammartano // J. Phys. Chem. – 2016. – Vol.120. – P. 7849–7859. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.6b01127>.

7. Abdullayev E. Chapter 22 - Halloysite for Controllable Loading and Release / E. Abdullayev, Y. Lvov // *Developments in Clay Science*. – 2016. – Vol. 7. – P.554–605. – <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100293-3.00022-4>.
8. Lvov Y. Clay nanotube encapsulation for functional biocomposites Adv./ Y. Lvov, A. Aerov and R. Fakhrullin // *Colloid Interface Sci.* – 2014. – 207. – P.189–198. – <https://doi.org/10.1016/j.cis.2013.10.006>
9. Kryuchkova M. Evaluation of toxicity of nanoclays and graphene oxide in vivo: a Paramecium caudatum study / M. Kryuchkova, A. A. Danilushkina, Y. M. Lvov and R. F. Fakhrullin // *Environ. Sci.: Nano.* – 2016. – No 3. – P. 442–452. <https://doi.org/10.1039/C5EN00201J>.
10. Cavallaro G. Nanocomposites Based on Halloysite Nanotubes and Sulphated Galactan from Red Seaweed *Gloiopeltis*: Properties and Delivery Capacity of Sodium Diclofenac/ G. Cavallaro, G. Lazzara, S. Milioto // *Intern. J. of Biol. Macromol.* – 2023. – 234. – P.123645. – <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.123645>.
11. Lisuzzo L. Coating of Silk Sutures by Halloysite/Wax Pickering Emulsions for Controlled Delivery of Eosin / L. Lisuzzo, G. Cavallaro, S. Milioto, G. Lazzara // *Appl. C. Sci.* – 2024. – 247. – P.107217. – <https://doi.org/10.1016/j.clay.2023.107217>.
12. Price R. In-vitro release characteristics of tetracycline, khellin and nicotinamide adenine dinucleotide from halloysite a cylindrical mineral for delivery of biologically active agents / R. Price, B. Gaber, Y. Lvov // *J. Microencapsul.* – 2001. – 18. – P.713–723. – <https://doi.org/10.1080/02652040010019532>.
13. Yendluri, R. Application of Halloysite Clay Nanotubes as a Pharmaceutical Excipient./ R. Yendluri, D.P. Otto, M.M. Villiers De, V. Vinokurov, Y.M. Lvov // *Int. J. Pharm.* – 2017. – 521. – P.267–273. – <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.02.055>.